

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

DISSERTATION

**Untersuchung zur Genauigkeit der  
Ganzkörper-Magnetresonanztomographie beim  
Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Kallmann

aus Starnberg

Gutachter:           1. Prof. Dr. med. K.-J. Wolf  
                          2. Prof. Dr. med. M. Taupitz  
                          3. Prof. Dr. med. F. Brassel

Datum der Promotion: 29. Januar 2010

## Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war die Evaluation der Ganzkörper-MRT beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen. Hierzu wurden 31 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (n = 24) und Hodgkin-Lymphom (n = 7) eingeschlossen, bei denen im Rahmen der klinischen Routine durchgeführte CT-Untersuchungen sowie vier den gesamten Körper darstellende Sequenzen (T1-gewichtete Gradientenecho- und Turbospinsequenz (T1-GRE, T1-TSE), Short Tau Inversion Recovery Sequenz (STIR), fettgesättigte T2-gewichtete Turbospinechosequenz (T2-TSE)) einer Ganzkörper-MRT an einem 1,5 T Scanner ausgewertet wurden. In den Referenzstandard gingen die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen ein: Lymphknoten- und Knochenmarksbiopsien, Sonographie, kontrastmittelverstärkte MR-Sequenzen.

Bei der Beurteilung der Lymphknotenregionen stimmte die MRT fast perfekt (99,7%,  $\kappa = 0,987$ ) mit dem Referenzstandard überein. Die Sensitivität der MRT betrug 99,9%, die Spezifität 98,5%. Für die Detektion extranodaler Läsionen ergab sich eine Übereinstimmung mit dem Referenzstandard von 99,9% ( $\kappa = 0,982$ ), bei einer Sensitivität der MRT von 96,6% und einer Spezifität von 99,7%. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen MR-Sequenzen zeigte die STIR in allen Körperregionen die besten Ergebnisse. Bei der Stadienbestimmung nach Ann Arbor kamen MRT und Referenzstandard in 95,5% zu einer übereinstimmenden Einteilung (21 / 22), während CT und Referenzstandard nur in 77,3% der Fälle (17 / 22) übereinstimmten ( $p = 0,25$ ).

Aufgrund der guten Darstellung von extranodalen Läsionen und pathologisch vergrößerten Lymphknoten sowie der nicht vorhandenen Strahlenexposition stellt die Ganzkörper-MRT beim Staging von Lymphomen eine empfehlenswerte Alternative zur CT dar. Ein zeitoptimiertes Untersuchungsprotokoll sollte nach den Ergebnissen dieser Untersuchung die STIR-Sequenz zur Darstellung des gesamten Körpers beinhalten. Insbesondere bei jungen Patienten mit aggressiven Lymphomen (z.B. Hodgkin-Lymphom), bei Patienten bei niedrigmalignen Lymphomen und für die Evaluation extranodaler Organe erscheint ein vermehrter Einsatz der Ganzkörper-MRT sinnvoll.

### Schlagworte:

Lymphome, MRT, CT, Ganzkörper-MRT, Staging

## Summary

The aim of this retrospective study was to compare the staging accuracy of whole-body MR imaging in staging patients with malignant lymphoma to conventional imaging strategies (contrast enhanced MDCT) to determine the staging accuracy of whole-body-MRI. 31 patients with Non-Hodgkin (n = 24) and Hodgkin-Lymphoma (n = 7) who underwent clinically indicated CT and whole-body MRI for initial staging or restaging were included. Magnetic resonance (MR) imaging was conducted at a 1.5 T MR scanner. The evaluated whole body imaging sequences included a T1-weighted turbo spin echo (T1-TSE), T1-weighted gradient echo sequence (T1-GRE), a T2-weighted short tau inversion recovery sequence (STIR) and a T2-weighted, frequency selected fat-suppressed turbo spin echo sequence (T2-TSE)). The reference standard included further clinical results (lymphnode and bone marrow biopsy, ultrasound and contrast-enhanced MRI).

For the assessment of lymph nodes an almost perfect agreement (99.7%,  $\kappa = 0.987$ ) between MR imaging and reference standard could be observed (sensitivity of MRI 99.9%, specificity 98.5%. For the detection of extranodal lesions the reference standard agreed with the results of MRI in 99.9% ( $\kappa = 0.982$ ), sensitivity of MRI was 96.6% and specificity 99.7%. Regarding the different MR sequences, STIR showed the best results in all parts of the body. Concerning the evaluation of tumor stage according to Ann Arbor, MRI and reference standard agreed in 95.5% (21 / 22) whereas CT agreed in 77.3% (17 / 22) of all cases only ( $p = 0.25$ ).

With its ability to identify extranodal lesions and pathologically enlarged lymph nodes and hence to correctly stage the disease without radiation exposure, whole-body MR imaging represents an advisable alternative to CT in the staging of patients with lymphoma. Based on the results of this study whole body MR imaging protocols should include a STIR sequence. Especially for young patients with aggressive lymphoma, for patients with low grade lymphoma and for the evaluation of extranodal sites MRI should be employed more frequently.

### Keywords:

Lymphoma, MRI, CT, whole body MR imaging, staging

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>Summary</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Motivation und Ausgangssituation.....	8
1.2 Ziel der Arbeit.....	13
<b>2. Grundlagen</b> .....	<b>14</b>
2.1 Maligne Lymphome .....	14
2.2 Morbus Hodgkin .....	16
2.3 Non-Hodgkin-Lymphome .....	18
2.4 Multiples Myelom.....	19
2.5 Stadienbestimmung der Malignen Lymphome .....	20
2.6 Bildgebende Verfahren.....	24
2.6.1 Computertomographie .....	24
2.6.2 Magnetresonanztomographie.....	26
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>31</b>
3.1 Patienten .....	31
3.2 Vorhandenes Bildmaterial .....	33
3.3 MRT-Untersuchung .....	34
3.4 CT-Untersuchung.....	39
3.5 Erweiterter Referenzstandard .....	39
3.5.1 Sonographie des Halses .....	40
3.5.2 Knochenmarksbiopsie.....	40
3.5.3 Histologische Ergebnisse aus Probenbiopsien .....	40
3.5.4 Kontrastmittelverstärkte MR-Sequenzen.....	41
3.6 Lymphknoten.....	41
3.6.1 Beurteilung von Lymphknoten in der Bildgebung.....	41

3.6.2	Definition der Regionen.....	42
3.7	Extranodale Läsionen.....	44
3.7.1	Definition der Regionen.....	44
3.8	Bildauswertung.....	45
3.9	Stadienbestimmung nach Ann-Arbor.....	46
3.10	Statistik.....	47
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>52</b>
4.1	Anzahl der auswertbaren Regionen.....	52
4.2	Detektion und Klassifizierung der Lymphknotenregionen.....	54
4.2.1	Beurteilung der in CT und MRT abgebildeten Lymphknotenregionen.....	54
4.2.2	Erstauswertung der korrelierbaren Lymphknotenregionen.....	55
4.2.3	Zweitauswertung der korrelierbaren Lymphknotenregionen.....	57
4.2.4	Quantitativer Befall der Lymphknotenregionen.....	64
4.3	Detektion und Klassifizierung der Regionen extranodaler Läsionen.....	67
4.3.1	Beurteilung der in CT und MRT abgebildeten extranodalen Läsionen.....	67
4.3.2	Erstauswertung der korrelierbaren Regionen extranodaler Läsionen.....	67
4.3.3	Zweitauswertung der korrelierbaren extranodalen Läsionen.....	69
4.4	Stadienbestimmung nach Ann Arbor.....	75
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>97</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>100</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>102</b>
	<b>Erklärung.....</b>	<b>114</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>115</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
bzw.	-	beziehungsweise
CD	-	Compact Disc
cm	-	Zentimeter
CT	-	Computertomographie
FISP	-	Fast Imaging with Steady State Precession
FSE	-	Fast Spin Echo Sequenz
FOV	-	Field of view = Darstellungsausschnitt
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrat
HIV	-	Human immunodeficiency virus = Humanes Immundefizienz Virus
i.v.	-	intravenös
kg	-	Kilogramm
M.	-	Morbus
MBq	-	Mega Becquerel
MDCT	-	Multi-Detektor-Computertomographie
min	-	Minuten
ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmol	-	Millimol
MRT	-	Magnetresonanztomographie
mSv	-	Millisievert
NHL	-	Non-Hodgkin-Lymphom
PAT	-	parallele Akquisitionstechnik
STIR	-	Short Time Inversion Recovery
T	-	Tesla
TE	-	echo time = Echozeit
TR	-	repetition time = Repetitionszeit
TSE	-	Turbospinecho
vs.	-	versus
WHO	-	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Motivation und Ausgangssituation

Maligne Lymphome stellen eine heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen des lymphatischen Systems dar. Erkrankungen lymphatischer Zellen manifestieren sich klinisch als Lymphome (mit vorwiegendem Befall der Lymphknoten), Leukämien oder Plasmozytome. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen oder hämatogenen Aussaat der maligne transformierten Zellen muss bei Malignen Lymphomen auch in lokalisierten Krankheitsstadien bis auf wenige Ausnahmen von einer malignen Systemerkrankung ausgegangen werden <sup>[1-3]</sup>.

Weltweit erkranken jährlich ca. 20 von 100.000 Einwohnern neu an einem Malignen Lymphom. Die Malignen Lymphome stellen damit international die fünfthäufigste maligne Erkrankung dar. In Deutschland sind es mit ungefähr 20.000 Neuerkrankungen im Jahr 5-6% aller Krebserkrankungen <sup>[4]</sup>. Ihre Inzidenz hat sich in den letzten 20-25 Jahren nahezu verdoppelt <sup>[5]</sup>. Maligne Lymphome betreffen vor allem Patienten zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr. Jedoch können auch sehr junge Menschen erkranken. Meist sind bei diesen die Heilungschancen erheblich besser <sup>[3, 5]</sup>.

Sowohl die Behandlungsstrategie Maligner Lymphome als auch deren Prognose hängen neben der histologischen Klassifizierung entscheidend von Ausmaß und der Verteilung des Lymphombefalls ab <sup>[6]</sup>. Nach aktuellen Richtlinien sollte eine Therapie der Lymphome streng stadienadaptiert erfolgen <sup>[3, 6-12]</sup>. Die Bestimmung des Krankheitsstadiums nimmt demnach bei den Malignen Lymphomen eine zentrale Rolle ein. Neben der körperlichen Untersuchung und der Erhebung von Laborwerten (z.B. Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hämoglobin, Serum-Laktatdehydrogenase, Leber- und Nierenwerten) ist vor allem die Feststellung des Ausbreitungsgrades mittels bildgebender Verfahren von großer Bedeutung.

Die Stadieneinteilung erfolgt für die meisten der Malignen Lymphome gemäß der Klassifikation nach Ann Arbor. Für diese Einteilung ist eine genaue Beurteilung sämtlicher potentiell befallener Körperregionen mittels Bildgebung nötig. Neben der Darstellung und Beurteilung der Lymphknoten sind Untersuchungen der extra-



lymphatischen Organe einschließlich des muskuloskelettalen Systems erforderlich. Dabei wird insbesondere eine Infiltration des Knochenmarks aber auch ein Befall der Lunge, der Leber oder der Milz beurteilt. Beim Staging der Malignen Lymphome sollte daher idealerweise der gesamte Körper untersucht werden, um eine vollständige Beurteilung hinsichtlich des Krankheitsstadiums zu ermöglichen. Dies gilt insbesondere für die Non-Hodgkin-Lymphome, bei denen regelmäßig auch ein nicht-kontinuierliches Befallsmuster beobachtet wird <sup>[13]</sup>.

Bisher waren für die Darstellung des gesamten Körpers häufig mehrere verschiedene Untersuchungen notwendig. Die Computertomographie (CT) gilt dabei als Routineuntersuchung beim Staging von Malignen Lymphomen und stellt im Bezug auf die Fragestellung das meist genutzte Verfahren dar <sup>[7, 12, 14, 15]</sup>. Gemäß einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) gehört derzeit die CT des Halses, des Thorax, des Abdomens und des Beckens zu den obligaten Untersuchungen zur initialen Stadieneinteilung und zur Nachsorge Maligner Lymphome. Ergänzend wird die Sonographie sowie weitere Röntgenuntersuchungen und gegebenenfalls eine Skelettszintigraphie empfohlen. Dieser umfassende Staging-Prozess ist sowohl zeitaufwändig und für den Patienten mit mehrfacher Strahlenexposition verbunden als auch kostenintensiv. Die Magnetresonanztomographie (MRT) kommt beim Staging der Malignen Lymphome bisher nur symptombezogen und bei besonderen Fragestellungen zum Einsatz. Sie wird in den aktuellen Leitlinien bei unklaren Befunden in den Routineuntersuchungen empfohlen.

Die CT hat gegenüber der MRT den Vorteil, dass sie bei ausreichender Bildqualität mit einer relativ kurzen Untersuchungsdauer sowie vergleichsweise geringeren Kosten verbunden ist <sup>[16]</sup>. Ein weiterer Grund für ihre überwiegende Anwendung beim Staging ist in der allgemeinen Verfügbarkeit von CT-Geräten zu sehen. In einigen Bereichen des Körpers ist die CT zudem, was die Darstellung von Lymphommanifestationen angeht, besonders geeignet. Dies betrifft vor allem extranodale Manifestationen im Thorax: Bei Verdacht auf eine Beteiligung des Lungenparenchyms gilt die CT bisher als Methode der Wahl <sup>[17]</sup>. Im Vergleich zur MRT hat die CT jedoch den Nachteil einer Exposition des Patienten mit ionisierenden Strahlen. Im Rahmen der bei Lymphomen notwendigen regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen kann es durch wiederholte CT zu einer Akkumulation der Langzeitfolgen und damit einer Erhöhung des potentiellen

Risikos für Zweitmalignome kommen <sup>[18-20]</sup>. Dies spielt vor allem bei jungen, eventuell kurativ zu therapierenden Patienten eine Rolle. Ein weiterer Nachteil der CT ist die im Zusammenhang mit der Untersuchung notwendige Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln, die mit möglichen Komplikationen einhergehen können. Dazu gehören seltene aber potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie das akute Nierenversagen aufgrund der Nephrotoxizität der Kontrastmittel und allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock <sup>[21, 22]</sup>.

Im Gegensatz zur CT handelt es sich bei der MRT um ein bildgebendes Verfahren ohne Strahlenexposition. Die in der MRT zur weiteren Verbesserung des Gewebekontrastes und zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit eingesetzten Kontrastmittel weisen ein vergleichsweise höheres Sicherheitsprofil auf <sup>[22]</sup>. Die seit 2006 beschriebene Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) nach der Verwendung gadoliniumhaltiger MR-Kontrastmittel tritt extrem selten auf und wurde nur bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet. Ein weiterer Vorteil ist der hohe Weichteilkontrast der MRT. Die Wertigkeit bezüglich der Detektion von extranodalen Metastasen in Einzelregionen ist mehrfach belegt, wobei insbesondere die diagnostische Genauigkeit im Bezug auf die Darstellung des Knochenmarks unumstritten ist <sup>[23-29]</sup>. Ebenso wurde in klinischen Studien eine gute Darstellung von Pankreas- und Lebermetastasen bei verschiedenen malignen Erkrankungen in der MRT belegt <sup>[30-32]</sup>. Für die Lunge zeichnet sich in der Literatur bislang eine Überlegenheit der CT ab. Diese ist in der Lage auch sehr kleine Läsionen im Lungenparenchym darzustellen <sup>[33, 34]</sup>. Jedoch gibt es aktuelle Arbeiten, die eine Gleichwertigkeit der MRT und der CT bei der Darstellung von pulmonalen Läsionen ab 5 mm Größe belegen <sup>[35, 36]</sup>. Was die Evaluation der Lymphknoten beim Staging von Lymphompatienten betrifft, werden in der Literatur sowohl für die CT als auch für die MRT Sensitivitäten von 60-70% angegeben <sup>[37, 38]</sup>. Bei speziellen Fragestellungen wie beispielsweise bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung oder Befall des muskuloskelettalen Systems einschließlich Knochenmark wird die MRT bei Patienten mit Malignen Lymphomen bereits als Methode der ersten Wahl eingesetzt <sup>[23, 39-45]</sup>. Nachteile, die mit der MRT assoziiert werden, sind die im Vergleich zur CT längeren Untersuchungszeiten, die höheren Kosten sowie der eingeschränkte Patientenkomfort (Lärm und Engegefühl). Insbesondere bei ausführlichen Untersuchungsprotokollen gestaltet sich die Datenakquisition sehr zeitintensiv <sup>[46]</sup>.

Erste Untersuchungen zur Ganzkörper-MRT gehen auf Eustace und Barkhausen aus den Jahren 1998 und 2001 zurück <sup>[47, 48]</sup>. Hierbei wurden jedoch keine dedizierten Oberflächenspulen für hochauflösende Untersuchungen verwendet. Hochauflösende Protokolle waren bis vor kurzem nicht oder nur sehr eingeschränkt und mit hohem Zeitaufwand möglich. So mussten einzelne Körperregionen schrittweise und überlappend untersucht werden, was mehrfache Patienten- und Spulen-Umpositionierungen erforderte. Mit der Einführung der neuesten MR-Gerätegeneration mit integrierten Spulensystemen, paralleler Bildgebung, verbesserter Gradientenleistung und einer neuen Tischverschiebetechnik ist nun seit einigen Jahren eine hochauflösende Ganzkörperuntersuchung (einschließlich Kopf, Hals, Thorax, Abdomen, Becken und Extremitäten) in einem Untersuchungsgang möglich <sup>[49, 50]</sup>. Da diese nach wie vor mit einer relativ langen Untersuchungsdauer verbunden ist, bieten sich gekürzte Protokolle mit einer reduzierten Untersuchungszeit an. Die Herausforderung dabei besteht darin, die Dauer der Untersuchung zu verringern ohne einen relevanten Verlust der diagnostischen Genauigkeit in Kauf zu nehmen. Die Suche nach geeigneten Untersuchungsprotokollen für die klinische Routine ist somit von besonderem Interesse.

Seit der Einführung der Ganzkörper-MRT sind einige Arbeiten zur Wertigkeit bei unterschiedlichen Indikationen erschienen. Bei malignen Erkrankungen mit Knochenmetastasen, bei der Tumorsuche bei unbekanntem Primärtumor sowie beim TNM-Staging von Tumorerkrankungen hat sich die Ganzkörper-MRT als geeignet und den konventionellen Verfahren ebenbürtig bzw. überlegen gezeigt <sup>[31, 33, 46, 48, 51-56]</sup>.

Die Studienlage zur Ganzkörper-MRT beim Staging von Lymphompatienten ist sehr limitiert <sup>[16]</sup>. Die bislang vorliegenden Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität der MRT beim Staging von Lymphomen beziehen sich überwiegend auf begrenzte MR-Untersuchungen von Einzelregionen (z.B. MRT Abdomen) oder es handelt sich um Ganzkörperuntersuchungen an Kindern <sup>[42, 57-60]</sup>. Die wenigen Studien, die die Wertigkeit der Ganzkörper-MRT beim Staging von (erwachsenen) Lymphompatienten untersuchten, behandeln mehrheitlich nur die Darstellung von Knochen und Knochenmark <sup>[31, 42, 43, 61-63]</sup>. Zum Staging von Malignen Lymphomen nach Ann Arbor einschließlich einer Lymphknotendiagnostik mit der Ganzkörper-MRT gibt es in der verfügbaren Literatur bisher lediglich eine Studie, in der die Ganzkörper-MRT mit der CT verglichen wird <sup>[64]</sup>. Brennan et al. kamen in dieser Arbeit zu dem Schluss, dass CT und MRT gleichwertige

Verfahren bezüglich der Fragestellung darstellen und die Ganzkörper-MRT anhand dieser ersten Ergebnisse als Alternative beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen empfohlen werden kann. Als Limitation wird in dem Artikel aufgeführt, dass lediglich STIR-Sequenzen in die Auswertung eingingen. Trotz guter Ergebnisse in der ebenfalls durchgeführten T1-gewichteten Sequenz, konnte diese nicht ausgewertet werden, da die vorliegenden Daten nicht ausreichend waren.

Vor diesem Hintergrund ergab sich die Fragestellung, inwieweit die Ganzkörper-MRT zum Staging der Malignen Lymphome im Vergleich zur CT geeignet ist und welche der den gesamten Körper erfassenden Sequenzen in ein geeignetes Untersuchungsprotokoll einfließen sollten.

## 1.2 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war, die Wertigkeit der Ganzkörper-MRT beim Staging von Malignen Lymphomen im Vergleich zur CT zu evaluieren. Dazu wurden bei Patienten mit Malignen Lymphomen, bei denen im Rahmen der klinischen Routine neben einer CT eine Ganzkörper-MRT durchgeführt wurde, beide Verfahren detailliert ausgewertet und miteinander verglichen.

Folgende Fragestellungen wurden im Detail untersucht:

1. Ist die MRT in der Lage, pathologisch vergrößerte Lymphknoten bei Patienten mit malignen Lymphomen in vergleichbarer Genauigkeit wie die CT darzustellen? Gibt es hierbei unterschiedliche Ergebnisse für den Hals, den Thorax und das Abdomen?
2. Ist die MRT in der Lage, extranodale Lymphommanifestationen in vergleichbarer Genauigkeit wie die CT darzustellen? Gibt es hierbei unterschiedliche Ergebnisse für den Hals, den Thorax, das Abdomen und Becken sowie für das muskuloskelettale System – insbesondere hinsichtlich der Infiltration des Knochenmarks?

Dabei wurden die im Rahmen des Ganzkörper-Protokolls durchgeführten T1- und T2-gewichteten MR-Sequenzen einzeln ausgewertet und verglichen.

Um die Fragestellung darüber hinaus in einen klinischen Kontext einzuordnen bzw. die Frage nach der Eignung als Stagingmethode besser beantworten zu können, wurden die Untersuchungsergebnisse gemäß der Stadieneinteilung nach Ann Arbor dargestellt und evaluiert. Hierbei interessierte die Fragestellung:

3. Unterscheiden sich die Staging-Ergebnisse nach Ann Arbor, d.h. die Einteilung in Krankheitsstadien durch MRT und CT voneinander?

## 2. Grundlagen

### 2.1 Maligne Lymphome

Unter dem Begriff Maligne Lymphome werden Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammengefasst, die im Hinblick auf die klinische Symptomatik, den Krankheitsverlauf und die Prognose äußerst heterogen sind. Maligne Lymphome entwickeln sich aus Lymphozyten sowie deren Vorläufer- und Stammzellen. Zu diesen gehören: B-Zellen, T-Zellen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Makrophagen, folliculäre dendritische Zellen, interdigitierende Zellen und plasmazytoide Monozyten. Von all diesen Zellen können Lymphome ausgehen, wobei die B-, T- und NK-Zellen häufiger entarten. Die maligne veränderten Zellen sammeln sich in den Lymphknoten an und führen so zu dem charakteristischen Merkmal der Lymphadenopathie, d.h. pathologisch vergrößerten Lymphknoten. In einigen Fällen treten sie ins Blut über (leukozytäre Phase) oder infiltrieren Organe außerhalb des lymphatischen Gewebes.

Zu dieser Krankheitsgruppe gehören der Morbus Hodgkin, oder auch Hodgkin-Lymphom, sowie die heterogene Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Die Unterscheidung basiert auf dem histologischen Nachweis von Reed-Sternberg-Zellen, die den M. Hodgkin kennzeichnen und bei den NHL nicht nachweisbar sind. Maligne Lymphome können jede Lymphknotenregion und jedes Organ des Körpers betreffen. Der Morbus Hodgkin befällt jedoch bevorzugt einzelne Lymphknotenregionen und breitet sich in der Regel kontinuierlich und damit vorhersehbarer im Körper aus als die NHL, bei denen es sich um eine primär systemische Erkrankung mit nicht-kontinuierlicher Manifestation handelt <sup>[13]</sup>.

Die Einteilung der Lymphome erfolgt nach der in Tabelle 1 dargestellten international anerkannten WHO-Klassifikation, welche sowohl morphologische als auch klinische Aspekte der Erkrankung berücksichtigt <sup>[65]</sup>.

**Tabelle 1: WHO-Klassifikation für Neoplasien des lymphatischen Gewebes (2001)**

B-Zell-Neoplasien (80-85% der NHL)	T-Zell-Neoplasien (15-20% der NHL)
<p><b>Vorläufer-B-Zell-Neoplasien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom</li> </ul> <p><b>Periphere B-Zell-Neoplasien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronisch lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ/lymphozytisches Lymphom</li> <li>– Prolymphozytenleukämie vom B-Zell-Typ</li> <li>– Splenisches Marginalzonen-Lymphom</li> <li>– Haarzell-Leukämie</li> <li>– Lymphoplasmozytisches Lymphom</li> <li>– Mantelzell-Lymphom</li> <li>– Follikuläres Lymphom</li> <li>– Primäres kutanes Follikelzentrumslymphom</li> <li>– Extranodales Marginalzonen-Lymphom vom Typ des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)</li> <li>– Nodales Marginalzonen-Lymphom</li> <li>– Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Subtypen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Histiozytenreiches großzelliges B-NHL</li> <li>– mediastinales diffus großzelliges B-NHL</li> <li>– intravaskuläres diffus großzelliges B-NHL</li> <li>– primäres großzelliges B-NHL des ZNS</li> <li>– plasmablastisches Lymphom</li> <li>– primäres Ergusslymphom (HHV8+)</li> </ul> </li> <li>– Burkitt-Lymphom</li> <li>– Plasmozytom (solitär ossär, primär extraossär)</li> <li>– Multiples Myelom (Plasmazell-Myelom)</li> </ul> <p><b>andere (seltene Varianten)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– B-Zell Lymphoproliferationen variablen malignen Potenzials</li> <li>– Lymphomatoide Granulomatose</li> <li>– B-Zell post-Transplant Lymphoproliferationen</li> </ul>	<p><b>Vorläufer T-Zell Neoplasien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– T-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom</li> </ul> <p><b>Periphere T/NK-Zell-Neoplasien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– T-Zell Prolymphozyten Leukämie</li> <li>– Chronische T-Zell-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten</li> <li>– Aggressive NK-Zell-Leukämie</li> <li>– Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom</li> </ul> <p><b>Kutane Lymphome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mycosis fungoides</li> <li>– Sézary Syndrom</li> <li>– Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom</li> </ul> <p><b>Nodale Lymphome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom</li> <li>– Peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert</li> <li>– Anaplastisches großzelliges T/NK-Zell-Lymphom</li> </ul> <p><b>Extranodale Lymphome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom</li> <li>– Hepatosplenisches gamma-delta-T-Zell-Lymphom</li> <li>– Nasales bzw. nasaler Typ des NK-Zell-Lymphoms</li> <li>– Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (intestinales T-Zell-Lymphom)</li> </ul> <p><b>andere (seltene Varianten)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– T-Zell Lymphoproliferationen variablen malignen Potenzials</li> <li>– Kutane CD30+ Lymphoproliferationen</li> <li>– lymphomatoide Papulose</li> <li>– primär kutanes großzellig anaplastisches T-NHL</li> </ul>
<b>Hodgkin-Lymphom</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Noduläres Lymphozyten prädominantes Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom)</li> <li>– Klassisches Hodgkin-Lymphom, Subtypen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hodgkin-Lymphom, noduläre Sklerose (Grad I und II)</li> <li>– Hodgkin-Lymphom, Mischtyp</li> <li>– Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarm</li> <li>– Klassisches Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich (nodulärer und diffuser Subtyp)</li> </ul> </li> </ul>	

Nach:

Fend F, I S, Kremer M, Permanetter W, Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). MANUAL Maligne Lymphome © ed. HE Emmerich B et al. Vol. VII. 2004, Wien New York: Tumorzentrum München. <sup>[2]</sup>

Die klinische Bedeutung der malignen Lymphome hat in den letzten Jahren stark zugenommen: Einerseits stieg die Inzidenz in den letzten Jahren jährlich (bedingt durch eine höhere Lebenserwartung) um mehr als 4% an <sup>[66]</sup> und andererseits gab es in jüngerer Vergangenheit eine deutliche Weiterentwicklung und einen erheblichen Wissenszuwachs hinsichtlich Klassifikation, Diagnostik und Behandlung der Erkrankung. Speziell die Non-Hodgkin-Lymphome weisen weltweit die größte jährliche Zuwachsrate unter den hämatologischen Neoplasien auf (4,8% bei der männlichen Bevölkerung, 3,4% bei den Frauen). Daten des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2002 kennzeichnen die Malignen Lymphome als Krebserkrankungen mit der am stärksten steigenden Inzidenz und Mortalität.

## **2.2 Morbus Hodgkin**

Der Morbus Hodgkin (M. Hodgkin, Synonym: Hodgkin-Lymphom, Lymphogranulomatose) wurde nach seinem Erstbeschreiber Thomas Hodgkin benannt. Der britische Arzt und Pathologe beschrieb vor fast 200 Jahren als erster die Malignen Lymphome als eigenständige Krankheitsentität. Seine historische Arbeit an sieben Patienten „On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen“ erschien 1832 in dem Journal Medico-Chirurgical Transactions, London <sup>[67]</sup>.

Charakteristisch für den M. Hodgkin ist das Vorkommen von Hodgkin-Zellen und Reed-Sternberg-Riesenzellen (Hodgkin-Reed-Sternberg [HRS] - Zellen). Diese sind benannt nach den Pathologen Carl Sternberg und Dorothy Reed, die 1898 bzw. 1902 die HRS-Zellen identifizierten. Ihr Nachweis erfolgt durch die histologische Untersuchung eines Lymphknotens und ist für die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms obligat.

Beim M. Hodgkin handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Mit einer Inzidenz von 2-3 / 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa und den USA liegt die Zahl der Neuerkrankungen deutlich unter dem Durchschnittswert für die malignen Lymphome in ihrer Gesamtheit <sup>[2]</sup>. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2002 1.750 Menschen in Deutschland neu an einem M. Hodgkin <sup>[68]</sup>. Männer erkranken in einem Verhältnis von 3:2 etwas häufiger als Frauen.



Das Hodgkin-Lymphom kann in jeder Altersstufe auftreten. Es zeigen sich jedoch zwei Krankheitsgipfel: Einer im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt und ein kleinerer zweiter jenseits des 50. Lebensjahres. Erkrankungen im Kindesalter sind extrem selten. 45% der Patienten werden in einem frühen Stadium (Stadium I bis II) diagnostiziert, 55% im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium III bis IV) <sup>[11]</sup>.

Das klinische Bild des M. Hodgkin besteht vor allem aus einer peripheren Lymphadenopathie. Tritt diese bereits bei Krankheitsbeginn auf, führt sie häufig zu Untersuchungen und somit zur Diagnosestellung. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten klagt jedoch über bestehende systemische Krankheitszeichen lange bevor eine Lymphknotenvergrößerung auffällig wird. Dabei handelt es sich um Symptome wie Müdigkeit, Leistungsabfall, Fieber über 38°C, ungewollte Gewichtsabnahme und Nachtschweiß. Bei 60-80% der Patienten sind die Lymphome bei Erstdiagnose cervical bzw. supraklavikulär lokalisiert, seltener auch axillär. Eine mediastinale Beteiligung zeigt sich meist erst in einer routinemäßig angefertigten Röntgenaufnahme des Thorax. Die Ausbreitung der Erkrankung erfolgt lymphogen oder per continuitatem, später auch hämatogen z.B. in Knochenmark oder Leber. Obwohl im Laufe der Erkrankung bei etwa der Hälfte der Patienten eine Hepatosplenomegalie als Ausdruck einer hepatischen Lymphommanifestation nachweisbar ist, ist eine primäre Leberbeteiligung eher selten. Mögliche Infiltrationen des Knochenmarks sind meist fokal und bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium typischerweise mit einer B-Symptomatik (Fieber > 38°C, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme<sup>1</sup>) verbunden.

Die Prognose des Hodgkin-Lymphoms hängt vom Tumorstadium sowie begleitenden Risikofaktoren ab. Je nach Stadium, Alter und Histologie liegt die Heilungsrate bei 70-90% <sup>[69]</sup>. Im Jahr 2005 verstarben laut der Sterbestatistik des Statistischen Bundesamtes 382 Menschen in Deutschland an einem Hodgkin-Lymphom.

---

<sup>1</sup> Der Gewichtsverlust wird dabei definiert als ungewollter Verlust von mehr als 10% der Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten.

## 2.3 Non-Hodgkin-Lymphome

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) stellen gegenüber dem Hodgkin-Lymphom mit 90% der malignen Lymphome die deutlich größere Gruppe dar <sup>[1]</sup>. Unter dem Begriff NHL werden äußerst verschiedenartige Lymphomerkkrankungen zusammengefasst. Dies liegt an der Vielfältigkeit der Zellen des lymphatischen Systems, die zu jedem Zeitpunkt ihrer Entwicklung maligne entarten und so zu einer neoplastischen Erkrankung führen können.

Klinisch werden die NHL in indolente (niedrigmaligne) und aggressive (hochmaligne) Formen unterteilt. Nach der aktuellen WHO-Klassifikation werden die NHL zunächst in B-Zell- und T-Zell-Lymphome unterteilt, je nach ihren Ursprungszellen. Dabei stellen B-Zell-Lymphome mit einem Anteil von 80-85% der NHL die häufigste Klasse dar. Etwa 30% der malignen Lymphome sind extranodal lokalisiert. Männer erkranken mit einem Verhältnis von 1,7:1 etwas häufiger als Frauen. Die Zahl der Neuerkrankungen ist in den letzten zwei Jahrzehnten bei beiden Geschlechtern europaweit deutlich gestiegen; die Ursachen hierfür sind bislang nicht bekannt. Daten aus den USA zeigen bei der männlichen Bevölkerung eine Verdoppelung der Inzidenz, bei den Frauen einen Anstieg um etwa 70%. Insbesondere die hochmalignen Lymphome haben in ihrer Häufigkeit zugenommen <sup>[70]</sup>. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkrankten in Deutschland im Jahr 2002 12.100 Menschen neu an einem Non-Hodgkin-Lymphom. NHL können in jedem Alter auftreten, am häufigsten sind jedoch Erwachsene zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 66 Jahren, für Frauen bei 70 Jahren <sup>[68]</sup>. Einige der NHL, darunter insbesondere die hochmalignen Lymphome, befallen aber auch bevorzugt jüngere Menschen. So weisen beispielsweise das lymphoblastische Lymphom sowie das Burkitt-Lymphom einen zweiten Erkrankungsgipfel im 2. Lebensjahrzehnt auf.

Die typischen Symptome der NHL sind ähnlich wie beim Hodgkin-Lymphom, jedoch wesentlich vielfältiger. Eine B-Symptomatik findet sich seltener. Leitsymptom ist eine generalisierte, periphere, schmerzlose Lymphadenopathie, die häufig eine asymmetrische Verteilung aufweist. Die Tumorausbreitung erfolgt in der Regel zunächst innerhalb des lymphatischen Gewebes und anschließend in andere Gewebe wie Leber, Milz, Gastrointestinaltrakt, Haut und ZNS (letzteres v.a. bei AIDS-Patienten). Eine

Knochenmarksinfiltration kann zu einer hämatopoetischen Insuffizienz führen, die sich durch Blutbildveränderungen und fieberhafte Infektionen auszeichnet. Primär extranodale Manifestationen sind bei den NHL deutlich häufiger als beim M. Hodgkin.

Aufgrund der ausgeprägten Vielfalt und Heterogenität der NHL ist es schwierig, eine zusammenfassende Aussage zu ihrer Prognose zu formulieren. Die Heilungschancen sowie der Krankheitsverlauf variieren sehr stark. Grundsätzlich haben die niedrigmalignen, reifzelligen NHL einen längeren, meist indolenten Krankheitsverlauf und werden daher erst spät bemerkt. Sie sind nicht kurativ therapierbar und werden erst bei Beschwerden symptomatisch behandelt (sog. watch-and-wait-Strategie). Die hochmalignen NHL zeigen dagegen einen aggressiveren Fortgang. Wenn sie nicht frühzeitig intensiv behandelt werden, verlaufen sie meist rasch progredient. Bei erfolgreich angewandter Therapie sind sie allerdings oft heilbar <sup>[71]</sup>.

## **2.4 Multiples Myelom**

Die Begriffe Plasmozytom bzw. Multiples Myelom beschreiben genau genommen unterschiedliche Stadien einer Erkrankung, werden jedoch insbesondere in der deutschen Fachliteratur häufig synonym verwendet. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unterscheidet die Begriffe folgendermaßen: Der Begriff Plasmozytom charakterisiert ein solitäres Myelom während eine generalisierte Plasmozytomerkrankung als multiples Myelom bezeichnet wird. Zugunsten einer besseren Verständlichkeit wird im weiteren Text einheitlich der Begriff Multiples Myelom verwendet.

Es handelt sich beim Multiplen Myelom um ein B-Zell-Lymphom mit vermehrter Immunglobulinsynthese und Befall des roten Knochenmarks. Der Ausgangspunkt dieses monoklonalen Lymphozytentumors ist ein Klon maligne transformierter Plasmazellen, die den Knochen zerstören und die normale Blutbildung verdrängen. Diese Zellen bilden Immunglobuline eines einzigen Typs: Monoklonale Immunglobuline (IgA, IgG, IgD) oder nur Leichtketten (kappa oder lambda). Die Klinik ist wie bei den übrigen Lymphomen typischerweise gekennzeichnet durch die so genannte B-Symptomatik sowie Knochenschmerzen. Multiple Myelome machen etwa 1% aller Malignome aus und repräsentieren damit die häufigste primär vom Skelettsystem ausgehende maligne

Tumorerkrankung. Die Inzidenz steigt im Alter stark an und beträgt in Mitteleuropa altersadjustiert 4 / 100.000 Einwohner. 98% der Multiplen Myelome treten im Alter von > 40 Jahren auf, wobei der Inzidenzgipfel im 7. Lebensjahrzehnt liegt. Männer erkranken häufiger als Frauen <sup>[72]</sup>.

Die Diagnose wird anhand mehrerer Haupt- und Nebenkriterien gestellt, zu denen unter anderem die Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark, deren Nachweis in der Biopsie, ein Vorhandensein von Paraproteinen im Serum und im Urin sowie Osteolysen im Röntgenbild gehören. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Das mediane Überleben mit konventioneller Chemotherapie liegt derzeit bei etwa 3-4 Jahren mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20% <sup>[72]</sup>. Durch autologe Stammzelltransplantation kann bei jungen Patienten das Überleben verbessert werden. Nach der Klassifikation von Durie und Salmon (1975) erfolgt eine Einteilung in drei Stadien, die eine Prognoseabschätzung erlauben.

Ein Befall des Skeletts ist beim Multiplen Myelom sehr häufig zu finden, bis zu 80% der Patienten weisen radiologisch nachweisbare ossäre Läsionen auf. Die Knochenläsionen bei Multiplen Myelomen kommen bevorzugt im Schädel, in der Wirbelsäule, in den Rippen, im Becken oder im Femur vor. Das osteolytische Befallsmuster variiert (solitär, multipel, diffus, disseminiert). Bei 60% der Skelettmanifestationen handelt es sich um osteolytische Bereiche ohne Zeichen eines reaktiven osteoblastischen Randwalls oder einer Sklerose. 20% der Patienten haben eine generalisierte Osteoporose. Bei den restlichen 20% sind keine Knochenläsionen zu finden. Häufig kommt es im Laufe der Erkrankung zusätzlich zu pathologischen Frakturen von peripheren Knochen oder Wirbelkörpern <sup>[69]</sup>.

## **2.5 Stadienbestimmung der Malignen Lymphome**

Der englische Begriff Staging beschreibt das diagnostische Vorgehen in der Onkologie, welches im Anschluss an die Diagnose einer spezifischen malignen Erkrankung durchgeführt wird. Es dient der Feststellung des Ausbreitungsgrades und der Bestimmung eines Stadiums der Erkrankung. Für die Stadienbestimmung einer Krebserkrankung werden alle Möglichkeiten der Diagnostik herangezogen. Neben körperlicher Untersuchung, Anamnese und Labor spielen vor allem die bildgebenden

Verfahren eine wichtige Rolle. Nicht immer sind extranodale Lymphommanifestationen bzw. verdächtige Lymphknoten einer Biopsie zugänglich. In diesen Fällen bieten die bildgebenden Verfahren die Möglichkeit einer Beurteilung.

Ziel des klinischen und pathologischen Staging ist es, möglichst genaue und vollständige Informationen über die Manifestationen einer Erkrankung zu erhalten, da sich daraus zumeist therapeutische Konsequenzen ergeben. Dies gilt insbesondere für die Malignen Lymphome, deren Therapie unmittelbar vom Ausbreitungsgrad abhängt [8, 73]. Die stadienadaptierte Behandlung der Lymphome erfolgt meist im Rahmen von Therapieprotokollen größerer Studiengruppen, wie beispielsweise der „Deutschen Hodgkin Studie“ [11]. Das Staging des Hodgkin-Lymphoms basiert auf der Zahl der involvierten Lymphknotenstationen, ihrer Lokalisation in Relation zum Zwerchfell und der Beteiligung von Milz und extralymphatischen Organen. Das Staging der NHL erfolgt prinzipiell ähnlich, wobei zusätzlich zwischen einem primär nodalen und einem primär extranodalen Befall unterschieden wird.

Allgemeingültige, international anerkannte Richtlinien für das Vorgehen beim Staging der Malignen Lymphome existieren nicht. Die Unterschiede in den Empfehlungen der verschiedenen Institutionen sind allerdings nur gering. Die bildgebenden Verfahren, die mehrheitlich zur Stadieneinteilung und Nachsorge bei malignen Lymphomen empfohlen werden, sind die CT des Halses, des Thorax und des Abdomens (nach Gabe eines intravenös applizierten Kontrastmittels) [34, 74, 75]. In amerikanischen Leitlinien findet sich häufig zusätzlich noch die Skelettszintigraphie als obligate Staging-Untersuchung. Aufgrund der verbesserten bildgebenden Verfahren ist die früher bei Lymphompatienten durchgeführte explorative Laparotomie obsolet, selten wird zur histologischen Gewebegewinnung eine Laparoskopie durchgeführt.

Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) gehören zu einem Primär- oder Initialstaging bei Patienten mit dem Verdacht auf ein Malignes Lymphom die in Abbildung 1 angeführten Untersuchungen [76].

### Abbildung 1: DGHO-Empfehlungen beim Primärstaging der Malignen Lymphome

- Patientenanamnese (insbesondere bezüglich B-Symptomatik)
- Körperliche Untersuchung
- laborchemische Blutuntersuchungen
  - u.a. Differenzialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Transaminasen, Quick-Wert, etc.
- Knochenmarkzytologie und -histologie
- Lymphknotenbiopsie
- Bildgebende Verfahren
  - CT von Hals, Thorax und Abdomen
  - ergänzend Sonographie zur Verlaufskontrolle
- bei klinischer Symptomatik: Liquorpunktion, HNO-ärztliche Untersuchung, Gastroskopie, Koloskopie, Röntgenuntersuchung und / oder Szintigraphie des Skeletts
- PET nur bei fraglichen Befunden in der bildgebenden Diagnostik und klinischen Konsequenzen (bei positivem Befund histologische Sicherung obligat!)

Nach: Leitlinien - Maligne Lymphome, Stand Februar 2007, Herausgeber: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., Autoren: M. Dreyling, W. Hiddemann, L. Trümper, M. Pfreundschuh

Speziell für das Staging des M. Hodgkin empfiehlt die DGHO zusätzlich ein Röntgenthorax sowie eine Sonographie des Abdomens. Für die Nachsorge wird empfohlen, nur initial pathologische Befunde in der Bildgebung zu kontrollieren.

Nachdem eine histologische Diagnose erfolgt ist und damit die Einstufung der Lymphomentität in die WHO-Klassifikation möglich ist, dient die weiterführende Diagnostik der Erfassung des Ausbreitungsgrades der Erkrankung, das heißt der Bestimmung des Krankheitsstadiums. Die Stadieneinteilung der malignen Lymphome richtet sich nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Ursprünglich im Jahre 1971 für die Klassifikation der Hodgkin-Lymphome entwickelt, wird sie in einer modifizierten Fassung auch für die NHL angewandt<sup>[77, 78]</sup>. Ausnahmen bilden die Multiplen Myelome und die CLL, die nach Salmon und Durie bzw. nach Binet oder Rai eingeteilt werden. Es handelt sich bei diesen Einteilungen eher um klinisch orientierte Klassifikationen, die neben radiologischen Kriterien auch Laborparameter einbeziehen. Die Ann-Arbor-

Klassifikation, die für alle übrigen Malignen Lymphome anwendbar ist, zeichnet sich dadurch aus, dass sie auf morphologischen Kriterien basiert (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation**

Stadium	Befallsmuster der Lymphknoten
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I / N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I / E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II / N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II / E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II / N / E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III / N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III / E oder III / N / E)
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten <sup>2</sup>

Nach: Leitlinien - Maligne Lymphome, Stand Februar 2007, Herausgeber: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., Autoren: M. Dreyling, W. Hiddemann, L. Trümper, M. Pfreundschuh

Neben dem Ausbreitungsstadium wurden im Rahmen der Ann-Arbor-Klassifikation weitere Risikofaktoren formuliert: Prognostisch ungünstig sind trotz lokalisierter Ausdehnung beispielsweise ein großer Mediastinaltumor oder ein Milzbefall. Als großer Mediastinaltumor wird ein Tumor mit einer Ausdehnung von mindestens einem Drittel des maximalen Thoraxquerdurchmessers (gemessen an einer posterior-anterioren Röntgen-Thoraxaufnahme im Stehen) bezeichnet. Des Weiteren gilt das Vorliegen einer so genannten „bulky disease“ als Risikofaktor. Diese ist durch den massiven Lymphombefall eines Lymphknotens mit mindestens 5cm Größe im maximalen Durchmesser bzw. durch einen Konglomerattumor oder Mediastinaltumor dieser Größe charakterisiert.

<sup>2</sup> Dabei ist zu beachten, dass Milz, Thymus und Appendix zum lymphatischen Gewebe gezählt werden.

## 2.6 Bildgebende Verfahren

### 2.6.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) wurde in den siebziger Jahren von dem Physiker Allen Cormack und dem Elektroingenieur Godfrey Hounsfield entwickelt, die dafür 1979 den Nobelpreis für Medizin erhielten <sup>[79]</sup>. Es handelt sich bei der CT um eine rechnerbasierte Röntgenuntersuchung, die aus mehreren Querschnittsbildern des Körpers eine dreidimensionale Gesamtabbildung rekonstruiert.

Die wesentlichen Komponenten eines CT-Gerätes bestehen aus der so genannten Gantry mit der Röntgenröhre und dem Detektorkranz bzw. -ring, dem Hochspannungsgenerator sowie dem Rechnersystem. Bei der Untersuchung werden die von der Röntgenröhre kontinuierlich ausgehenden Röntgenstrahlen nach Abschwächung durch die durchdrungenen Körpergewebe von den gegenüberliegenden Detektoren empfangen und registriert. Um aus den so entstehenden Projektionen ein Bild zu erhalten, müssen die erfassten Intensitätsprofile durch Skalierung und Kalibrierung in die so genannten CT-Werte umgewandelt werden. Diese werden nach dem Erfinder der Methode als Hounsfield-Einheiten (HE) bezeichnet.

Seit ihrer Einführung im Jahr 1971 hat die CT mehrere Generationen der Scannerkonstruktion durchlaufen. Die Geräte der ersten und zweiten Generation wurden bereits in den siebziger Jahren von denen der dritten und vierten Generation abgelöst, die bis heute im Einsatz sind. Bei Scannern der 3. Generation, bei denen der Detektor die gesamte Breite des Röntgenfächers abdeckt, rotieren Röntgenröhre und Detektor synchron um den Patienten. Bei den Geräten der 4. Generation dagegen rotiert nur die Röntgenröhre um den Patienten. Der Detektor besteht aus einem stationären Detektorkranz, der den gesamten Durchmesser der Scanneröffnung ausfüllt. Da die Scanner der 3. Generation eine bessere Streustrahlenunterdrückung aufweisen und weniger Detektorelemente benötigen, haben sie die Geräte der 4. Generation mehr oder weniger verdrängt <sup>[38]</sup>.

Seit Mitte der neunziger Jahre wird die so genannte Spiral-CT (Helical-CT) als Standardmethode in der CT-Diagnostik verwendet <sup>[38]</sup>. Voraussetzungen für die Spiral-



CT sind Scanner mit kontinuierlich rotierender Röntgenröhre. Die Datenerfassung erfolgt bei diesen Geräten nicht wie bei der konventionellen CT Schicht für Schicht sondern kontinuierlich bei gleichzeitigem Tischvorschub. Es resultiert eine spiralförmige Abtastbewegung des Patienten. Der Vorteil der Spiral-CT besteht in der schnellen Volumenerfassung, die zu einer Reduktion der Bildartefakte<sup>3</sup> führt, welche bei der konventionellen CT aufgrund der schwer reproduzierbaren Atemlage von Schicht zu Schicht auftreten können.

Seit 1998 sind die so genannten Mehrschicht-Spiral-CT-Geräte in der klinischen Routine im Einsatz. Diese Multidetektorsysteme (MDCT) verfügen im Gegensatz zu Systemen mit einem einzigen Detektor Kranz (Einzeilen-CT) über zwei oder mehr parallele Detektorzeilen, die gleichzeitig Untersuchungsdaten erfassen können. Dies hat den Vorteil, dass mehrere parallele Detektorzeilen gleichzeitig ausgelesen werden können, was zu einer Verringerung der Schichtdicke, Erhöhung der Scanlänge und oft auch einer Reduktion der Scandauer beiträgt<sup>[38]</sup>.

Zur Kontrasterhöhung innerhalb von Organen hat sich die intravenöse Applikation von Röntgenkontrastmitteln bewährt. Die Standardpräparate für den klinischen Einsatz bei der CT sind jodhaltige, nicht-ionische Kontrastmittel, die renal ausgeschieden werden. Die modernen Kontrastmittel sind in der Regel sehr gut verträglich und verursachen nur selten schwerwiegende Nebenwirkungen. Dennoch sind sie potentiell nephrotoxisch und weisen ein allergenes Potential auf. Leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen treten mit einer Häufigkeit von 1:30 bis 1:600 auf. Anaphylaktoide Reaktionen treten zwar mit einer Häufigkeit von 1:1.700 bis 1:10.000 selten auf, stellen aber dennoch ein nicht zu unterschätzendes Problem in der Röntgendiagnostik dar<sup>[80]</sup>. Letale Nebenwirkungen kommen mit einer Häufigkeit von 1:2.000.000 höchst selten vor<sup>[21]</sup>.

Während der CT-Untersuchung kommt es zu einer Exposition der Patienten mit ionisierenden Strahlen. Dies ist insbesondere für jüngere Patienten, vor allem für Kinder und Jugendliche, aufgrund der grundsätzlich längeren Lebenserwartung und der erhöhten Radiosensitivität kindlicher bzw. sich noch im Wachstum befindlicher Gewebe

---

<sup>3</sup> Artefakte sind durch menschliche oder technische Einwirkung entstandene Produkte oder Phänomene, die wissenschaftlich wertlos sind, weil sie nichts über den eigentlichen Untersuchungsgegenstand aussagen, sondern eine diagnostische Fehlerquelle darstellen. In der medizinischen Diagnostik bezeichnet der Begriff durch äußere Einwirkungen veränderte Befunde.

zu bedenken. Gerade bei jungen Patienten, die eventuell noch einen längeren Krankheitsverlauf vor sich haben, häufen sich im Laufe der Zeit die relativ engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen. Im 1. und 2. Jahr nach Therapieabschluss finden diese Untersuchungen vierteljährlich statt, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und danach jährlich <sup>[78]</sup>. In klinischen Studien mit mehrfach in der CT untersuchten Patienten, konnte gezeigt werden, dass wiederholte Untersuchungen das Risiko einer Entstehung von Malignomen potenzieren <sup>[19]</sup>.

Jede CT-Untersuchung, die die Körperabschnitte Hals, Thorax, Abdomen und Becken abdeckt, ist mit einer Effektivdosis von ca. 20-25 mSv verbunden <sup>[18, 20]</sup>. Allein für die CT des Thorax wird eine Strahlenexposition der Patienten angenommen, die der von etwa 400-500 Röntgenaufnahmen des Thorax entspricht <sup>[81]</sup>. Untersuchungen der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zufolge, ist bereits eine Effektivdosis von 10 mSv mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von tödlichen Krebserkrankungen assoziiert und zwar bei ca. einem von 2.000 Patienten. Ein Risikomodell der "National Academy of Science" aus dem Jahr 2006 (Report on Biological Effects of Ionizing Radiation, BEIR VII) geht sogar bei gleicher Dosis von einem erhöhten Krebsrisiko von 1:1.000 aus <sup>[18, 20]</sup>. Speziell für das Hodgkin-Lymphom aber auch bei einigen Arten der NHL haben sich in den letzten Jahren die Heilungschancen deutlich verbessert, so dass die Prävention von Zweitmalignomen infolge der Strahlenexposition durch CT-Untersuchungen eine umso wichtigere Rolle spielt <sup>[1, 7, 82, 83]</sup>.

## **2.6.2 Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem physikalischen Prinzip der Kern-Spin-Resonanz (engl. nuclear magnetic resonance = NMR). Protonen und Neutronen besitzen einen Eigendrehimpuls (Spin), das bedeutet ihre Ladung bewegt sich mit einer stoffspezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse. Sind sie in ungerader Anzahl in Atomkernen enthalten, entsteht ein magnetisches Dipolmoment, welches sich in einem Magnetfeld ausrichtet und gemessen werden kann. In der medizinischen Diagnostik macht man sich diese Eigenschaft von Wasserstoffatomen zunutze. Zum einen weil sie im menschlichen Körper in großer Anzahl in allen Geweben

vorkommen, zum anderen aufgrund der hohen Nachweisempfindlichkeit bezüglich ihrer kernmagnetischen Resonanz.

Bereits 1946 beschrieben Felix Bloch und Edward Mills Purcell den NMR-Effekt an Festkörpern. Beide Forscher wurden hierfür 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet. 1973 gelang es Paul Lauterbur durch die Weiterentwicklung eines MR-Spektrometers, Schnittbilder zu erzeugen. Damit war die Voraussetzung für den Einsatz der MRT in der Medizin geschaffen <sup>[84]</sup>. Ende der siebziger Jahre wurde die MRT erstmals am Patienten angewandt. Gemeinsam mit Sir Peter Mansfield erhielt Lauterbur für die Weiterentwicklung der MRT im Jahr 2003 ebenfalls den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

Bei der MRT wird ein starkes Magnetfeld angelegt. Dadurch werden im Körper des Patienten Protonen entlang des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet, und es baut sich eine Nettomagnetisierung in Richtung desselben aus. Diese so genannte Longitudinalmagnetisierung wird mittels eines Hochfrequenzimpulses mit der Eigenfrequenz der Protonen (der sog. Larmor-Frequenz<sup>4</sup>) in eine Transversalmagnetisierung umgewandelt <sup>[85]</sup>. Wird der Hochfrequenzimpuls wieder abgeschaltet, kommt es zu einer Dephasierung der angeregten Protonen in der Transversalebene (T2-Relaxation) und die Protonen richten sich wieder entlang der Längsachse des äußeren Magnetfeldes aus (T1-Relaxation). Die Signalveränderungen im Rahmen dieser Relaxation können mittels spezieller Antennen (den Empfängerspulen) gemessen werden. Dieses messbare Signal ist die Grundlage für die Bildentstehung bei der MRT.

Die MRT hat gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie dem konventionellen Röntgen sowie der CT den Vorteil, dass der Patient keiner Strahlung exponiert wird. Die bei der MRT verwendeten elektromagnetischen Felder zeigen keine zu einer bleibenden Beeinflussung führenden Wechselwirkungen mit Körpergeweben. Nach bisherigem Kenntnisstand treten keine der CT vergleichbaren somatischen Nebenwirkungen auf <sup>[86, 87]</sup>. Kontraindikationen bestehen bei Patienten mit implantierten

---

<sup>4</sup> Larmor-Frequenz, syn. Präzessionsfrequenz: Charakteristische Frequenz, mit der die Protonen eines Moleküls im äußeren Magnetfeld präzedieren.

Herzschrittmachern, bei denen die MRT zu Funktionsstörungen oder Erhitzung führen kann. Künstliche Herzklappen und andere Metallimplantate stellen relative Kontraindikationen dar.

Nachteile der MRT, sind neben der relativ langen Untersuchungsdauer und den höheren Kosten der mangelnde Patientenkomfort bei der Untersuchung, was zu einer eingeschränkten Kooperativität der Patienten führen kann. Diese ist jedoch bei der MRT sehr wichtig, da sie die Qualität der Untersuchung erheblich beeinflusst. Dies gilt insbesondere bei der Abbildung atemverschieblicher Organe in Thorax und Oberbauch, für die eine Kompensation der Atembewegung erfolgen muss. Bei guter Kooperation lässt sich durch eine Atemtriggerung<sup>5</sup> die Bildqualität der Untersuchung deutlich verbessern. Im Umkehrschluss sind bei mangelnder Kooperationsfähigkeit des Patienten Bildartefakte mit entsprechenden Einbußen bei der Untersuchungsqualität zu erwarten. Während die CT reproduzierbar gute Bildqualität liefert, ist die MRT folglich anfälliger für Störungen.

Eine Stärke der MRT ist der hohe Gewebekontrast (Weichteilkontrast), der bei entsprechenden Fragestellungen durch MR-Kontrastmittel weiter verstärkt werden kann. Die zu diesem Zweck verwendeten Kontrastmittel führen zu einer Beschleunigung der Relaxation der Gewebe und hierüber zu einer Signaländerung in den unterschiedlichen Sequenzen. Bei den überwiegend eingesetzten Kontrastmitteln handelt es sich um die intravenös applizierbaren Gadoliniumchelate, z.B. Gadolinium-DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure), so genannte unspezifische, extrazelluläre Kontrastmittel, die in geeigneten Sequenzen (T1-Wichtung) zu einer Signalanhebung des Gewebes führen. Sie weisen ein höheres Sicherheitsprofil auf als die jodhaltigen CT-Kontrastmittel. Bei der Anwendung von MR-Kontrastmitteln konnten im Rahmen von klinischen Prüfungen weder Störungen der Leber- oder Nierenfunktion noch des Gerinnungssystems festgestellt werden <sup>[22]</sup>. Unverträglichkeitsreaktionen werden für Gadolinium-DTPA in weniger als 1% der Fälle angegeben. Es handelt sich dabei überwiegend um Übelkeit und Erbrechen sowie lokale Missempfindungen im Bereich der Injektionsstelle. In einer Zusammenstellung von Ergebnissen der „Postmarketing

---

<sup>5</sup> Atemanhaltetechnik, bzw. Steuerung der Ein- und Ausatmung mit Hilfe von Anweisungen durch das medizinische Personal zur Vermeidung bzw. Reduzierung von Atemartefakten

Surveillance“ (PMS)<sup>6</sup> sind bei mehr als 20 Mio. Gaben von Gd-DPTA in einem Zeitraum von ca. 10 Jahren 8.591 (< 0,05%) unerwünschte Nebenwirkungen aufgelistet [22]. Neueste Berichte weisen jedoch in diesem Zusammenhang auf die Gefahr der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) hin. Eine mögliche kausale Verbindung zwischen NSF und gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmitteln wurde erstmals Anfang 2006 vermutet. Bei den beobachteten Fällen traten die Veränderungen in der überwiegenden Anzahl bei Mehrfachdosierungen bzw. -Applikationen auf. Ob die Kontrastmittelgabe dabei ursächlich für die Erkrankung war oder nur als Ko-Faktor fungierte, bleibt bislang ebenso wie die Pathogenese der NSF unklar. Da die Erkrankung bisher ausschließlich bei dialysepflichtigen Patienten, Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder mit akutem passagerem Nierenversagen aufgetreten ist, gelten die gadoliniumhaltigen Präparate bei Nierengesunden bzw. bei entsprechender Indikationsstellung und Berücksichtigung der Nierenfunktion weiterhin als sehr sicher in der Anwendung als MR-Kontrastmittel [88, 89]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) sollten die MR-Kontrastmittel dennoch nur nach Einzelfalldiskussion und nach Korrektur einer möglichen Azidose appliziert werden [90].

Seit 1980 werden MRT-Geräte klinisch eingesetzt. Dank technischer Innovationen mit der Einführung schneller Bildgebungssequenzen, funktioneller MR-Bildgebung, MR-gesteuerter Interventionen und MR-Angiographien haben die Indikationen für die MRT seitdem ständig zugenommen. Unterschiedliche Sequenzen werden verwendet, um verschiedene Weichteilkontraste zu erzeugen. So wird die MRT bei vielen Fragestellungen hinzugezogen: Zur Bestimmung des Ausmaßes von Tumoren, Infarkten, Traumata und Entzündungen [91].

Limitationen der MRT in der klinischen Routine bestanden bisher vor allem in einem begrenzten Untersuchungsfeld. Im Gegensatz zur CT, die seit langem als Ganzkörperuntersuchung zur Tumor- oder Metastasensuche im Einsatz ist, wurde die MRT deshalb bislang meist bei dedizierten Fragestellungen angewendet. Um mehrere Körperareale in einer Sitzung zu untersuchen, mussten diese Bereiche überlappend

---

<sup>6</sup> System der freiwilligen Meldung von unerwünschten Wirkungen bei sich seit längerer Zeit auf dem Markt befindlichen Medikamenten

hintereinander mit einem kraniokaudalen Blickfeld von ca. 40 bis 50 cm untersucht werden. Da die maximale Tischverschiebung beschränkt war, musste der Patient während der Untersuchung umgelagert werden, um nacheinander kraniale und kaudale Körperregionen in das Isocenter des Magneten zu bringen <sup>[91]</sup>. Aufgrund der begrenzten Anzahl simultan nutzbarer Signalempfangskanäle war es zudem notwendig, die entsprechenden Oberflächenempfangsspulen jeweils auf Höhe der gerade zu untersuchenden Region zu positionieren. Diese Umstände führten zu einer deutlichen Erhöhung der Gesamtuntersuchungszeit und einer damit verbundenen eingeschränkten Akzeptanz der Methode.

Die Entwicklung einer rollenden Tischplattform erlaubte erstmalig die Durchführung von Ganzkörperuntersuchungen ohne Umlagerung <sup>[91, 92]</sup>. Mit der jüngsten Weiterentwicklung stehen nun Geräte zur Verfügung, bei denen die Untersuchung eines Bereichs von bis zu 205 cm möglich ist. Eine Umlagerung des Patienten während der Untersuchung sowie eine Umplatzierung oder Neuordnung der gewünschten Empfangsspulen ist nicht mehr notwendig <sup>[92]</sup>. Weitere technische Neuerungen wie die Entwicklung ultraschneller Hochleistungsgradientensysteme ermöglichen zudem eine schnellere Datenakquisition, so dass eine Ganzkörperuntersuchung mittlerweile in einem tolerablen Zeitrahmen durchgeführt werden kann <sup>[47, 49]</sup>. Je nach Untersuchungsprotokoll ist eine Untersuchung des gesamten Körpers in weniger als 60 Minuten durchführbar.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Die Studie wurde in der Klinik und Hochschulambulanz für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Campus Benjamin Franklin (CBF) durchgeführt. Alle eingeschlossenen Untersuchungen wurden im Zeitraum Oktober 2004 bis einschließlich Oktober 2006 durchgeführt. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité beraten und positiv beschieden (Antragsnummer: EA4 / 093 / 07).

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv CT- und MRT-Untersuchungen ausgewertet, die zur klinischen Versorgung von Patienten mit Malignen Lymphomen angefordert und durchgeführt wurden. Vor der Ganzkörper-MRT wurden alle Patienten im Rahmen der allgemeinen Aufklärung mündlich und schriftlich über die Art der Untersuchung (inklusive einer Kontrastmittelapplikation) sowie mögliche Risiken aufgeklärt und bestätigten schriftlich ihre Zustimmung. Seit Februar 2006 erhielten Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate, (e)GFR < 30 ml / min / m<sup>2</sup>) grundsätzlich nur nach strenger Indikationsstellung und nach Ausschluss weiterer Risikofaktoren, wie z.B. Dialyse, eine kontrastmittelverstärkte MRT. Die Patienten wurden ebenfalls darüber aufgeklärt, dass - unter Einhaltung der Datenschutzrichtlinien, eine Auswertung der Bilder auch im Rahmen einer klinisch-radiologischen Studie erfolgt. Das Mindestalter der Patienten betrug 18 Jahre. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Untersuchungen minderjähriger und nicht einwilligungsfähiger Patienten sowie Untersuchungen von Patienten, die eine wissenschaftliche Auswertung ablehnten.

Im oben genannten Zeitraum wurden 43 Patienten untersucht. Von diesen wurden 12 Patienten von der Studie ausgeschlossen, da bei ihnen keine oder keine zeitnah durchgeführte CT vorlag. Unter den 31 eingeschlossenen Patienten befanden sich 11 Frauen (35,5%) und 20 Männer (64,5%). Die Altersverteilung variierte zwischen 22 und 82 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 50 Jahren. Unterteilt man die Patienten in Altersklassen (Abbildung 2), kann man zwei Altersgipfel erkennen, einen für Patienten zwischen 21 und 30 Jahren und einen für Patienten zwischen 50 und 70 Jahren.

**Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten**

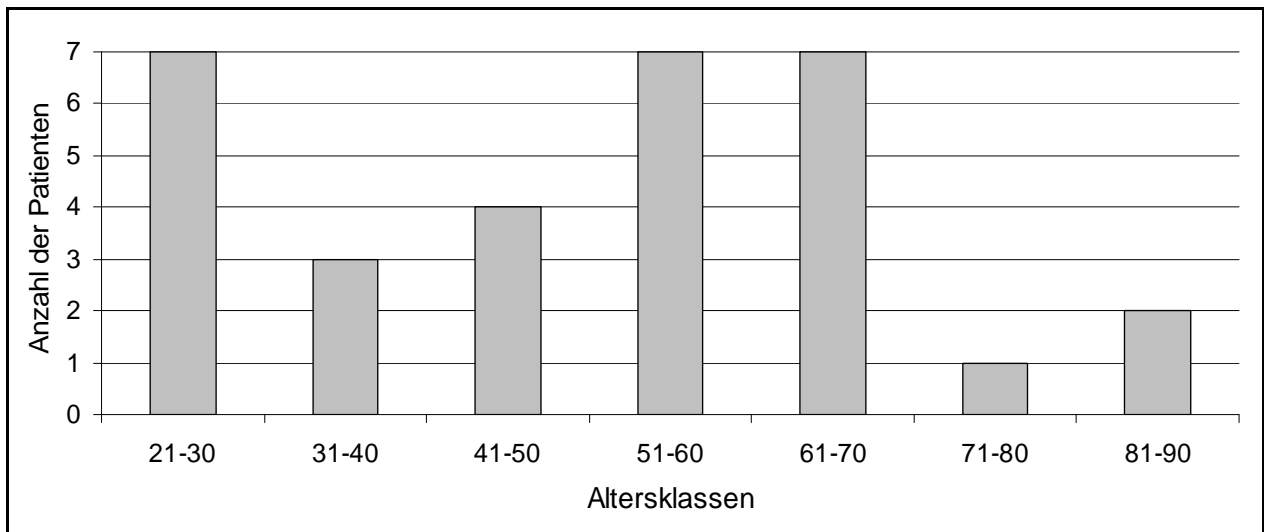


Abbildung 2: Balkendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung, die grauen Balken symbolisieren die jeweilige Anzahl der Patienten pro Altersklasse.

Sieben der 31 Patienten (22,6%) hatten ein Hodgkin-Lymphom, 24 Patienten (77,4%) ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Unter den Patienten mit der Diagnose NHL befanden sich sieben (29,2% der NHL-Patienten) mit einem Multiplen Myelom. Die im vorliegenden Patientenkollektiv vorhandenen Lymphomentitäten einschließlich ihrer Anzahl sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Diagnosen der 31 Patienten**

Krankheitsentität	Typ	Anzahl
<b>Hodgkin-Lymphom</b>		<b>7</b>
<b>Non-Hodgkin-Lymphom</b>	– <b>(Peripheres) T-Zell-Lymphom</b>	<b>5</b>
	– <b>B-Zell-Lymphom</b>	<b>12</b>
	– extranodales B-Zell-Lymphom	3
	– diffus, großzelliges B-Zell-Lymphom	3
	– folliculäres (Zentrums-) Lymphom	2
	– Mantelzell-Lymphom	1
	– Burkitt-Lymphom bei HIV	1
– Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)	2	
<b>Multiplenes Myelom</b>		<b>7</b>
<b>gesamt</b>		<b>31</b>



In Tabelle 4 sind die Altersverteilung der Patienten nach Geschlecht und Krankheitsentität sowie das Durchschnittsalter für beide Geschlechter dargestellt.

**Tabelle 4: Alter der Patienten nach Geschlecht und Krankheitsentität**

Krankheitsentität	Durchschnittsalter		Durchschnittsalter insgesamt [Jahre]
	Männer [Jahre]	Frauen [Jahre]	
Hodgkin-Lymphom	48	34	40
Non-Hodgkin-Lymphom (ohne Multiples Myelom)	51	47	50
Multiples Myelom	63	70	67
<b>Gesamt</b>	<b>53</b>	<b>49</b>	<b>50</b>

### 3.2 Vorhandenes Bildmaterial

Es wurden insgesamt 31 Ganzkörper-MRT und 75 CT bei 31 Patienten evaluiert. Die Verteilung der CT-Untersuchungen auf die Körperregionen ist in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Vorhandenes Bildmaterial**

CT - Untersuchung	vorhanden bei (Anzahl der Patienten)
CT - Hals	18 / 31 (58,1%)
CT - Abdomen	29 / 31 (93,5%)
CT - Thorax	28 / 31 (90,3%)
<b>Gesamtanzahl der vorhandenen CT - Untersuchungen</b>	<b>75</b>

Der zeitliche Abstand zwischen den CT- und MRT- Untersuchungen betrug bei allen Patienten maximal 12 Tage. Bei den fünf Patienten, bei denen die zeitliche Differenz zwischen CT und MRT eine Woche überschritt, konnte anhand der Patientenakten eine zwischenzeitliche Chemotherapie ausgeschlossen werden.

Für die Regionen Kopf und Extremitäten, die in der Ganzkörper-MRT untersucht und bewertet wurden, lagen keine CT-Untersuchungen vor, da diese nicht zur klinischen Routinediagnostik gehören.

### **3.3 MRT-Untersuchung**

Sämtliche der in diese Studie einbezogenen MRT-Untersuchungen waren klinisch indiziert und im Rahmen der Patientenversorgung von den behandelnden Hämatonkologen angefordert. Die MRT-Untersuchungen erfolgten im Imaging Science Institute (ISI) am Robert-Koch-Platz an einem Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer Gradientenstärke von 45mTesla / m (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), welcher über ein Ganzkörper-Oberflächensystem verfügt.

Das System erlaubt eine Darstellung des gesamten Körpers des Patienten in einem Scanbereich von bis zu 205 Zentimeter, so dass der Kopf, der Hals, der Thorax, das Abdomen, das Becken sowie die Oberschenkel und Unterschenkel mit hoher Ortsauflösung in akzeptabler Zeit in einem Untersuchungsgang und unter Verwendung eines Koordinatensystems untersucht werden können. Die verwendeten Oberflächenspulen (Darstellung in Abb. 3), so genannte Phased-array-Spulen, die zum Teil auf den Körper gelegt werden, sind sehr leicht. So wiegen z.B. die Body-Matrix-Spulen, von denen je eine auf dem Brustkorb und dem Bauchraum liegt, mit 950g etwa die Hälfte gängiger Spulen.

Für die Untersuchung im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten so wie in Abbildung 3 dargestellt in Rückenlage mit seitlich an den Körper angelegten Armen auf dem Untersuchungstisch gelagert. Mit Hilfe des beweglichen Tisches wurden die Patienten in die richtige Untersuchungsposition gebracht.

**Abbildung 3: Darstellung der Lagerung des Patienten zur Ganzkörper-MRT**



Abbildung 3: Dieses Foto entstand im Imaging Science Institute (ISI) am Robert-Koch-Platz und zeigt einen MTA bei der Lagerung eines Patienten im Ganzkörper-MRT (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) sowie die Anbringung der Oberflächenspulen.

Zur Signalverstärkung wurden je nach Körpergröße 5-6 Oberflächenspulen auf den Körper des Patienten aufgelegt. Diese beinhalteten 12 Spulenelemente für den Kopf, vier für den Hals, je sechs für Thorax, Abdomen und Becken und 16 für die untere Extremität. In den Tisch eingebettet befinden sich die 24 Elemente der Wirbelsäulenspule. Das Anbringen aller Spulen dauerte ca. drei Minuten. Für die Dauer der Untersuchung erhielten die Patienten einen Kopfhörer als Hörschutz sowie eine Alarmklingel in Form eines Gummiballons, über die sie sich bei Bedarf melden konnten. Darüber hinaus bestand während der gesamten Untersuchung über eine Videokamera Sichtkontakt des MR-Teams zum Patienten. Die Messungen erfolgten in aufeinander folgenden Tischpositionen, wobei der Körper blockweise in fünf koronaren Abschnitten abgebildet wurde. Diese überlappten sich jeweils um ca. 10-15 cm. Der erste Block reichte vom Kopf bis zur Mitte des Thorax, der zweite vom oberen Thoraxbereich bis zum Mittelbauch, der dritte vom Oberbauch bis zum Eingang des kleinen Beckens, der

vierte vom Beckeneingang bis zur Höhe der Knie und der fünfte vom distalen Oberschenkel bis zum oberen Sprunggelenk.

Das Untersuchungsprotokoll (Abbildung 4) welches zunächst vier den gesamten Körper abbildende MR-Sequenzen enthielt, wurde im Laufe der Studie zugunsten einer kürzeren Untersuchungsdauer modifiziert. Zunächst wurden alle Patienten nach folgendem Protokoll untersucht: Eine T1-gewichtete Gradientenechosequenz (T1-GRE) und eine T1-gewichtete Turbospinechosequenz (T1-TSE) sowie eine Inversion Recovery Sequenz (short tau inversion recovery, STIR) und eine fettgesättigte (FS) T2-gewichtete Turbospinechosequenz (T2-TSE). Durch die Verwendung einer parallelen Akquisitionstechnik (PAT), die das gleichzeitige Messen über mehrere Empfangskanäle möglich macht, konnte die Messzeit um den entsprechenden Faktor (PAT-Faktor) verkürzt werden. Durch die Verwendung von atemgetriggerten T1-GRE, STIR- und T2-TSE-Sequenzen in den atemabhängigen Körperregionen, variierten die Repetitionszeiten (TR) entsprechend.

Verwendete den gesamten Körper darstellende Sequenzen (beispielhafte Darstellung der unterschiedlichen Bildkontraste in Abbildung 5):

1. Koronare Inversion Recovery Sequenz (STIR):  
TR / TE / TI: 1660-2100 ms / 83 ms / 158 ms; PAT-Faktor: 2.
2. Koronare T2-gewichtete, fettsupprimierte Turbospinecho (T2-TSE) Sequenz:  
TR / TE: 1750-4200 ms / 77 ms; Echozug 42; PAT-Faktor: 3.
3. Koronare T1-gewichtete Turbospinecho (T1-TSE) Sequenz:  
TR / TE: 640 ms / 10 ms; Echozug 3; PAT-Faktor: 3.
4. Koronare T1-gewichtete Gradientenecho (T1-GRE) Sequenz:  
TR / TE: 291 ms / 4,7 ms; PAT-Faktor: 2.

In allen koronaren Sequenzen wurden 30-36 aufeinander folgende Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm und einer Schichtdistanz von 10% aufgenommen. Der Darstellungsausschnitt (Field of View; FOV) betrug 500 mm. Bei allen Sequenzen wurde eine Matrix von 512 x 512 verwendet, so dass eine Voxelgröße von 0,98 x 0,98 x 5 mm resultierte. Die Untersuchungszeiten pro Block betragen 1:30– 3:00min (STIR), 4:07– 11:00min (T2-TSE), 1:33– 4:30min (T1-GRE) und 2:07min (T1-TSE).

**Abbildung 4: Klinisches Ganzkörper-Untersuchungsprotokoll**

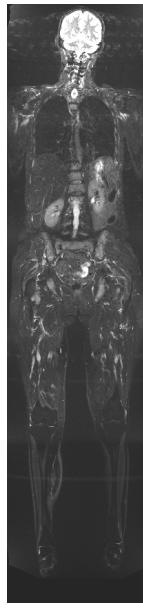
	kontrastmittelverstärkt										
	STIR cor Kopf/ Hals	T2-TSE cor Kopf/ Hals	T1-TSE cor Kopf/ Hals	T1-GRE cor Kopf/ Hals				FLAIR ax Schädel	3D T1-TSE ax Schädel		T1-TSE ax Schädel
	STIR cor Thorax	T2-TSE cor Thorax	T1-TSE cor Thorax	T1-GRE cor Thorax	STIR sag WS	T2-TSE ax Thorax	STIR ax Thorax			3D T1-GRE ax Thorax	
	STIR cor Abdomen	T2-TSE cor Abdomen	T1-TSE cor Abdomen	T1-GRE cor Abdomen	STIR sag WS	T2-TSE ax Abdomen				3D T1-GRE ax Abdomen	
	STIR cor Ober- schenkel	T2-TSE cor Ober- schenkel	T1-TSE cor Ober- schenkel	T1-GRE cor Ober- schenkel							
	STIR cor Unter- schenkel	T2-TSE cor Unter- schenkel	T1-TSE cor Unter- schenkel	T1-GRE cor Unter- schenkel							

Abbildung 4: Tabellarische Auflistung des Ganzkörper-Untersuchungsprotokolls mit Darstellung aller Sequenzen inklusive Kontrastmittelapplikation. Nach den vier zunächst durchgeführten den gesamten Körper darstellenden Sequenzen (STIR, T2-TSE, T1-TSE und T1-GRE) folgen weitere Sequenzen zur dedizierten Darstellung der Wirbelsäule (sagittale STIR), zur Untersuchung des Thorax und des Abdomen (axiale STIR) sowie spezielle Sequenzen zur Beurteilung des Neurokraniums. In den letzten beiden Spalten sind die kontrastmittelverstärkten Sequenzen aufgeführt.

Die zeitliche Abfolge der fünf Untersuchungsblöcke erfolgte nicht kontinuierlich, sondern in folgender Reihenfolge: Zunächst wurden die Blöcke 1, 4 und 5 untersucht, dann Block 2 und 3. So konnte unmittelbar vor den Blöcken 2 und 3, in denen die Abdominalorgane partiell dargestellt werden, eine intravenöse Applikation von Buthylscopolamin (Buscopan) zur Verringerung von Darmbewegungsartefakten erfolgen. Bei den Patienten, die alle vier Sequenzen erhielten, wurden zwei Ampullen Buscopan i.v. verabreicht, bei denen, die nach dem gekürzten Protokoll nur noch mit zwei Sequenzen untersucht wurden, eine Ampulle. Im Rahmen des Studienprotokolls erhielten alle Patienten ein extrazelluläres MR-Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA, Magnevist®, Schering AG, Deutschland), welches intravenös im Bolus mit einer Dosierung von 0,1 mmol / kg Körpergewicht appliziert wurde. Die im Routineuntersuchungsprotokoll enthaltenen kontrastmittelverstärkten Sequenzen waren nicht Gegenstand der Fragestellung und wurden deshalb nicht in die primäre Auswertung einbezogen. Sie wurden aber im Rahmen des erweiterten Referenzstandards hinzugezogen.

**Abbildung 5: Ganzkörper-MRT**

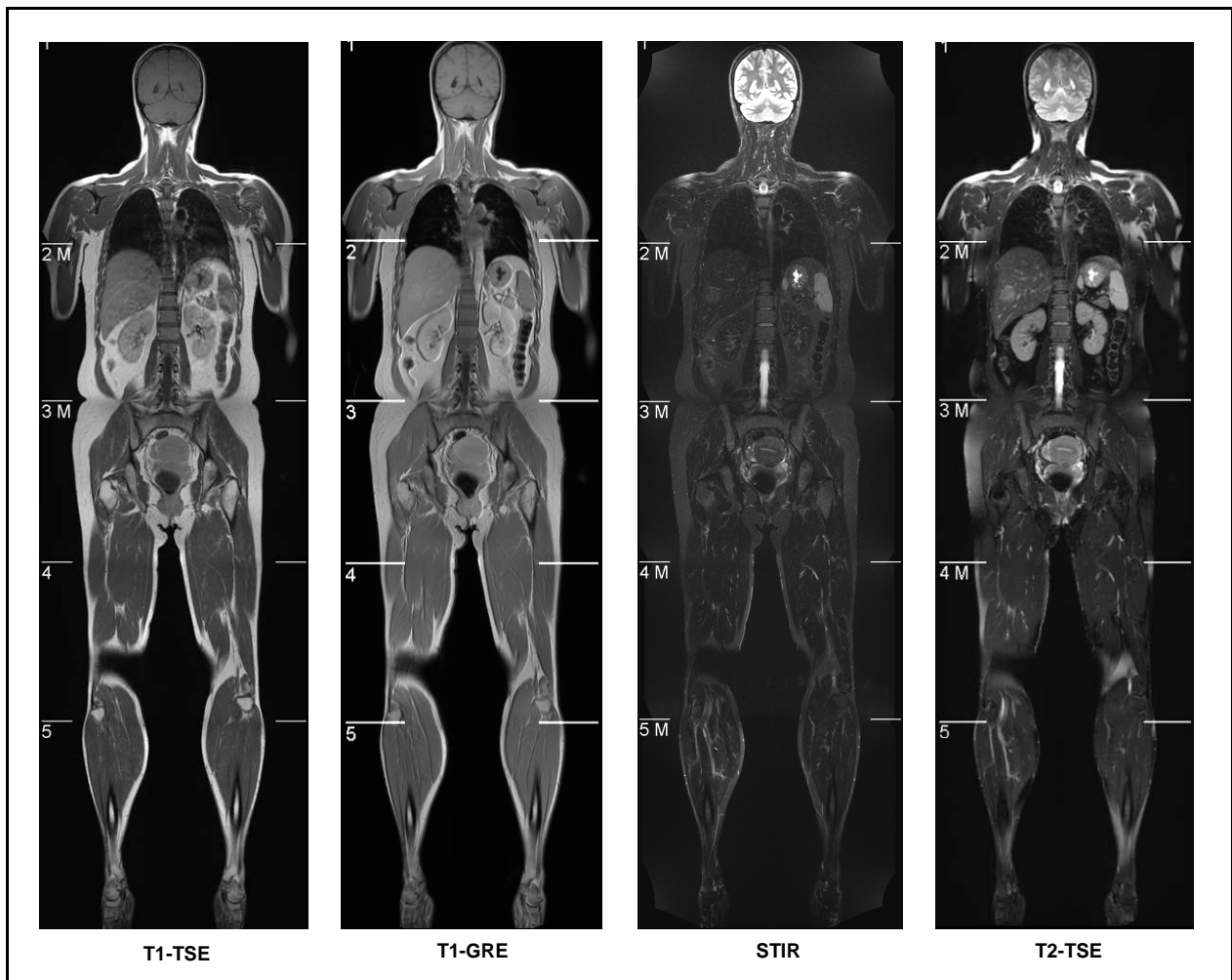


Abbildung 5: Ganzkörperuntersuchung einer 46jährigen Patientin mit einem B-Zell-Lymphom: Darstellung des Bildkontrastes in den vier evaluierten den gesamten Körper darstellenden Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE). In Segment fünf der Leber findet sich eine im Durchmesser 3,5 cm große fokale Läsion, die unter Berücksichtigung der weiteren (einschließlich kontrastmittelverstärkten) Sequenzen als fokale noduläre Hyperplasie (FNH) gedeutet wurde.

Im Laufe der Untersuchungen stellten sich die T1-GRE und die STIR als die stabilsten Sequenzen heraus. Sie waren den beiden anderen Sequenzen z.B. durch die Möglichkeit zur Atemtriggerung (T1-GRE vs. T1-TSE) sowie eine homogenere Fettunterdrückung (STIR vs. fettsupprimierte T2-TSE) in der Bildqualität überlegen. Zugunsten eines zeitoptimierten Untersuchungsprotokolls wurde daher bei den darauf folgenden Untersuchungen auf die T1-TSE und die fettsupprimierte T2-TSE verzichtet.

### 3.4 CT-Untersuchung

Sämtliche der in diese Studie einbezogenen CT-Untersuchungen waren klinisch indiziert und im Rahmen der Patientenversorgung von den behandelnden Hämato-onkologen angefordert. Bei 24 der 31 Patienten lagen kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen vor, die in der Klinik und Hochschulambulanz für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Campus Benjamin Franklin (CBF) erstellt worden waren. Sie wurden an einem 16-Zeilen Spiral-CT (Somatom Sensation 16, Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Bei den übrigen sieben Patienten wurde auf externe CT-Untersuchungen zurückgegriffen. Minimalanforderungen an die externen Aufnahmen waren eine kontrastmittelverstärkte Untersuchung und eine maximale Schichtdicke von 8 mm. In drei Fällen waren nur Filmausdrucke vorhanden, die übrigen externen CT lagen digital auf CD vor.

### 3.5 Erweiterter Referenzstandard

Der erweiterte Referenzstandard setzte sich aus den Ergebnissen aller verfügbaren diagnostischen Methoden zusammen. Ergänzend zur CT zählten hierzu die in Tabelle 6 aufgelisteten Untersuchungen.

**Tabelle 6: Zusammensetzung des erweiterten Referenzstandards**

<b>Erweiterter Referenzstandard</b>
Sonographie des Halses
Knochenmarksbiopsie (histologischer Befund)
Histologische Beurteilungen von Lymphknotenexzisionsbiopsien und Gewebeproben
Kontrastmittelverstärkte MR-Sequenzen

### **3.5.1 Sonographie des Halses**

Da bei mehr als einem Drittel der Patienten kein CT Hals vorhanden war, Lymphome sich jedoch auch in diesem Bereich manifestieren können, wurde bei allen Patienten, bei denen keine CT des Halses vorlag, eine Sonographie durchgeführt. Diese Ultraschalluntersuchung erfolgte mittels 7,5-MHz-Schallsonde, wenn möglich am selben Tag wie die GK-MRT, sonst am Folgetag. Dabei wurde der Lymphknotenstatus der Kopf-Hals-Region im B-Modus evaluiert.

### **3.5.2 Knochenmarksbiopsie**

Da der aktuelle Goldstandard zur Beurteilung einer Infiltration des Knochenmarks in der Knochenmarksbiopsie besteht, wurden die histologischen Beurteilungen der Beckenknochen-Stanzbiopsien hinzugezogen. Diese wurden nicht für die Studie erhoben, sondern lagen bei allen Patienten gemäß den Staging-Richtlinien bereits vor. Die digital archivierten Befunde dieser Untersuchungen konnten in der hämatologischen Klinik eingesehen werden.

### **3.5.3 Histologische Ergebnisse aus Probenbiopsien**

In einigen Fällen waren im Rahmen der Diagnostik Exzisionsbiopsien palpatorisch suspekter Befunde von chirurgisch zugänglichen Lymphknoten bzw. Läsionen erfolgt. Sie wurden nicht für die vorliegende Studie angefordert, sondern waren bei klinischer Indikation bereits im Vorfeld durchgeführt worden. Die schriftlichen Befunde konnten anhand der Patientenakten als zusätzliche Informationen in die Auswertung einbezogen werden. Bei dem Biopsiematerial handelte es sich um sechs Lymphknoten-Exzisionsbiopsien (Hals, n = 3; Axilla, n = 2; infraclavikulär, n = 1) und drei CT-gesteuerte Knochenpunktionen (Hals- und Lendenwirbelsäule sowie Tibia).



### **3.5.4 Kontrastmittelverstärkte MR-Sequenzen**

Zur definitiven Beurteilung der parenchymatösen Oberbauchorgane, wie Leber oder Milz, wurden die im Rahmen des Ganzkörperprotokolls durchgeführten, in dieser Studie aber nicht primär ausgewerteten kontrastmittelverstärkten MR-Sequenzen zur Erweiterung des Referenzstandards hinzugezogen.

## **3.6 Lymphknoten**

### **3.6.1 Beurteilung von Lymphknoten in der Bildgebung**

Die Differenzierung einer malignen Lymphknotenbeteiligung erfolgt in der Bildgebung hauptsächlich anhand objektiver Kriterien wie Größe und Form der Lymphknoten <sup>[34]</sup>. In der Regel wird der axiale Durchmesser eines Lymphknotens zur Beurteilung der Größe bestimmt, da dieser am wenigsten von der Schnittebene beeinflusst wird und damit am besten reproduzierbar ist. Nicht maligne veränderte Lymphknoten haben in der Regel eine ovale Form und sind nicht vergrößert. Bei entlang der Gefäßachse länglich oval konfigurierten vergrößerten Lymphknoten kann zumeist von einer reaktiven Hyperplasie ausgegangen werden. Handelt es sich jedoch um eine kugelige Konfiguration spricht dies ab einer bestimmten Größe eher für einen malignen Befall.

In Abhängigkeit von Körperregion und Untersuchungstechnik können Lymphknoten ab einer Größe von ca. 5 mm sicher detektiert werden <sup>[93-95]</sup>. Die in der Literatur angegebenen Normgrenzen variieren je nach Lymphknotenregion. Lymphknoten, die weder aktiviert noch durch maligne Infiltration vergrößert sind, weisen im Mittel einen Durchmesser von nur wenigen mm auf. Ab welcher Größe bzw. welchem Durchmesser Lymphknoten als pathologisch vergrößert gewertet werden sollten, ist umstritten. In der Literatur finden sich zum Teil detaillierte Angaben zu Grenzwerten von Lymphknoten je nach Körper- bzw. Lymphknotenregion, die anhand von Studienergebnissen ermittelt wurden. In der Praxis erfordert die unterschiedliche Einstufung jeder Region einen zeitlichen Mehraufwand bei der Auswertung, der nicht genügend durch einen

zusätzlichen Informationsgewinn gerechtfertigt erscheint. Der Schwellenwert für eine Lymphknotenvergrößerung schwankt von 5 mm bis 15 mm. Grubnic et al. plädieren in ihrem Artikel aus dem Jahr 2002 für deutlich niedrigere Grenzen als die in der übrigen Literatur empfohlenen. Die Autoren äußern, dass mit der Festlegung von Grenzen des MSAD (maximum short axis diameter) von 6 mm für den Beckenbereich und 5 mm für Lymphknoten im Retroperitoneum eine höhere Sensitivität der MRT zu erzielen sei <sup>[96]</sup>. Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Fukuda et al., in deren Studie ein Schwellenwert von 5 mm empfohlen wird <sup>[97]</sup>. In der Mehrzahl der Studien, die sich mit Größenkriterien von Lymphknoten in der CT und der MRT beschäftigen, wird jedoch ein Schwellenwert von 10-15 mm (Durchmesser des Lymphknotens in der kurzen Achse) empfohlen, da bei niedrigeren Grenzen zwar die Sensitivität steigt, die Spezifität aber gravierend abnimmt <sup>[93, 95, 98-102]</sup>. Dabei ist zu beachten, dass Lymphknoten unterhalb dieser Größe durchaus einen malignen Befund aufweisen können. In der MRT stellen sich Lymphknoten in der T1-Wichtung muskelisointens und in der T2-Wichtung nahezu milz- oder fettisointens oder - in fettgesättigten Sequenzen, wie z.B. der hier evaluierten STIR oder fettsupprimierten Turbospinechosequenz –hyperintens dar. In nicht befallenen Lymphknoten kann gelegentlich der verfettete Hilus vom Stroma abgegrenzt werden <sup>[103]</sup>. Im Gegensatz dazu stellen sich vergrößerte Lymphknoten mit Lymphombefall häufig homogen dar.

In dieser Studie erfolgte die Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten vorrangig anhand ihrer Größe und Form. Als pathologisch vergrößert wurden Lymphknoten mit einem Durchmesser von > 10 mm in der kurzen Achse bewertet.

### **3.6.2 Definition der Regionen**

Um einen 1:1-Vergleich zwischen CT und MRT zu ermöglichen, wurde der Körper in Regionen unterteilt, denen bei der Auswertung der Bilder pathologische Lymphknoten bzw. extranodale Läsionen zugeordnet werden konnten. Für die Lymphknoten wurden pro Patient 41 Regionen definiert. Davon waren sechzehn Lymphknotenregionen im Hals lokalisiert, dreizehn im Thorax und zwölf im Abdomen. Bei einer Patientenzahl von 31 ergab sich eine Gesamtanzahl von 1271 Lymphknotenregionen.

Zur besseren Übersichtlichkeit der Daten sowie zur Auswertung gemäß der Stadieneinteilung nach Ann Arbor wurden die Lymphknotenregionen wiederum in Körperabschnitte bzw. Überregionen eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte zum einen gemäß ihrer Lage zum Zwerchfell, zum anderen bezüglich größerer anatomischer Regionen. 29 / 41 Lymphknotenregionen (70,7%) befanden sich oberhalb, zwölf unterhalb des Zwerchfells (29,3%).

Tabelle 7 listet die, für die Auswertung im Rahmen dieser Studie definierten Lymphknotenregionen (n = 41) gemäß ihrer Einteilung in Überregion und Lage zum Zwerchfell auf. Mit Ausnahme von drei Lymphknotenregionen (portal, mesenterial und infracarinal), die nur an einer Stelle des Körpers zu finden sind, sind alle anderen Lymphknotenregionen symmetrisch verteilt.

**Tabelle 7: Definition der Lymphknotenregionen**

Oberhalb des Zwerchfells		Unterhalb des Zwerchfells
Überregion Hals	Überregion Thorax	Überregion Abdomen
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Waldeyer</li> <li>– Parotis</li> <li>– Retropharyngeal</li> <li>– Submandibulär</li> <li>– Cervical</li> <li>– Supraclavikulär</li> <li>– Infraklavikulär</li> <li>– Nuchal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Axillär</li> <li>– Mammaria</li> <li>– Cardiophrenisch</li> <li>– Vorderes Mediastinum</li> <li>– Paratracheal</li> <li>– Infracarinal</li> <li>– Hilär</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Retrocruval</li> <li>– Oberes Retroperitoneum <sup>7</sup></li> <li>– Unteres Retroperitoneum <sup>7</sup></li> <li>– Portal</li> <li>– Mesenterial</li> <li>– Iliacal</li> <li>– Inguinal</li> </ul>

<sup>7</sup> Die Trennung des retroperitonealen Raumes in die Regionen „oberes“ und „unteres Retroperitoneum“ orientiert sich an den Nierenarterien. Dabei wird der retroperitoneale Raum kranial der Nierenarterien als oberes, der Bereich kaudal der Nierenarterien als unteres Retroperitoneum bezeichnet.

## 3.7 Extranodale Läsionen

### 3.7.1 Definition der Regionen

Analog zu den Lymphknotenregionen wurde der Körper auch für die Läsionen in Regionen unterteilt. Pro Patient wurden 114 Regionen definiert (Tabelle 8). Davon befanden sich je vier Regionen im Kopf bzw. im Hals und je 25 Regionen im Thorax bzw. im Abdomen. Des Weiteren wurden die Bereiche Weichteil und Skelett beurteilt in denen sich 14 bzw. 42 der Regionen befanden. Insgesamt ergaben sich bei 31 Patienten 3534 Regionen.

**Tabelle 8: Definition der Regionen für extranodale Läsionen**

Überregion Kopf	Überregion Hals	Überregion Thorax
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Supratentoriell li + re</li> <li>– Infratentoriell li + re</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hals li + re</li> <li>– Sinus maxillaris li + re</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Parakardial li + re</li> <li>– Pulmo (segmentbasiert, seitengetrennt)</li> </ul>
Überregion Abdomen	Überregion Weichteil	Überregion Skelett
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leber (Segment 1-8)</li> <li>– Milz</li> <li>– Pankreas</li> <li>– Peritoneum</li> <li>– Retroperitoneum li + re</li> <li>– Niere li + re</li> <li>– Nebenniere li + re</li> <li>– Hoden/ Nebenhoden li + re</li> <li>– Ovar li + re</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Schädel li + re</li> <li>– Oberarm li + re</li> <li>– Unterarm li + re</li> <li>– Thorax li + re</li> <li>– Rücken li + re</li> <li>– Oberschenkel li + re</li> <li>– Unterschenkel li + re</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Schädel li + re</li> <li>– Schultergürtel li + re</li> <li>– Wirbelsäule (wirbelkörperbasiert)</li> <li>– Oberarm li + re</li> <li>– Unterarm li + re</li> <li>– Rippen li + re</li> <li>– Oberschenkel li + re</li> <li>– Unterschenkel li + re</li> <li>– Becken li + re</li> </ul>

li = links, re = rechts

### 3.8 Bildauswertung

Alle Bilder wurden mithilfe einer Workstation (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen) ausgewertet. Sowohl die CT- als auch die MRT-Untersuchungen wurden von zwei erfahrenen Fachärzten für diagnostische Radiologie (10 und 5 Jahre Erfahrung) im Konsensus aber gegenüber den Ergebnissen anderer Sequenzen und Untersuchungen verblindet ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten zeitlich versetzt, so dass zwischen der Auswertung korrespondierender MR-Sequenzen sowie zwischen der Auswertung der MRT und korrespondierender CT ein minimales Zeitintervall von 3 Monaten lag, um Wiedererkennungseffekte zu minimieren.

Jede der definierten Regionen wurde hinsichtlich Detektion und Klassifizierung von Lymphknoten bzw. Läsionen beurteilt. Alle Befunde wurden vermessen und mit Angaben zur Morphologie und Dignität als pathologische oder nicht pathologische Läsionen auf einem Personal Computer in einer Access-Datenbank dokumentiert. Eine Region wurde als pathologisch bewertet, wenn mindestens ein pathologisch vergrößerter Lymphknoten bzw. eine pathologische Läsion in der betreffenden Region detektiert wurde. Alle auffälligen Lymphknoten und Läsionen wurden in drei räumlichen Achsen gemessen und mit Größenangaben in mm in der Datenbank notiert. Des Weiteren wurden die Befunde bezüglich ihrer Dignität bzw. Klassifizierung (pathologisch, nicht pathologisch, nicht erfasst) und Morphologie (nodulär, diffus, bulky) eingestuft. Die Adjektive nodulär und diffus beziehen sich auf die Art der Infiltration bzw. das Wachstumsmuster, wobei „nodulär“ eine umschriebene Läsion meint und „diffus“ eine unscharf abgegrenzte ausgedehnte Manifestation beschreibt. Die Bezeichnung „bulky“ beschreibt Lymphknotenkonglomerate mit einem maximalen Durchmesser  $\geq 5$  cm. Alle Befunde wurden in der Datenbank eindeutig einem Patienten und einer Region zugeordnet. Damit war eine Auswertung der Daten sowohl auf Basis der einzelnen Regionen als auch auf Patientenbasis möglich. Des Weiteren wurde der quantitative Befall jeder Region, d.h. die Anzahl pathologisch bewerteter Lymphknoten oder Läsionen innerhalb einer Region, erfasst. Für die Auswertung der MRT wurden alle vorliegenden Sequenzen einzeln ausgewertet. Zusätzlich wurde ein gemeinsamer Wert bestimmt, der die Ergebnisse der Einzelsequenzen zusammenfasst und in der Auswertung der Daten „MRT gesamt“ genannt wird. Dieser Wert wurde als positiv eingestuft, wenn in mindestens einer der Einzelsequenzen ein pathologischer Befund

vorlag. Zunächst wurden alle vier evaluierten MR-Sequenzen und die CT unabhängig voneinander ausgewertet und die Daten verglichen. Diese initiale Auswertung wird in den Ergebnissen „Erstauswertung“ genannt. Daraufhin wurden diskrepante Befunde zwischen MRT und CT identifiziert und die entsprechenden Bilder retrospektiv noch einmal von beiden Untersuchern beurteilt. Hierzu wurden die betroffenen Regionen in beiden bildgebenden Verfahren aufgesucht, unter Kenntnis der vorliegenden Ergebnisse noch einmal kritisch bewertet und mit dem erweiterten Referenzstandard verglichen. Im Rahmen einer 1:1-Korrelation der Befunde entstanden so die Ergebnisse der „Zweitauswertung“.

### **3.9 Stadienbestimmung nach Ann-Arbor**

Die Bestimmung des Krankheitsstadiums nach Ann-Arbor ist das für die Therapie wichtigste Resultat des radiologischen Stagings. Eine vollständige und leitliniengerechte Beurteilung hinsichtlich des Stadiums kann nur anhand einer kompletten Auswertung aller geforderten Untersuchungen (Bildgebung, histologische Diagnosesicherung, Knochenmarksbiopsie) erfolgen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dennoch eine Stadienbestimmung vorgenommen, die allein auf den Informationen der bildgebenden Verfahren basiert. Hierbei ging es darum, durch eine direkte Gegenüberstellung der klinisch relevanten Stadien die Wertigkeit der beiden Verfahren zu evaluieren. Aus diesem Grund wurde für die Patienten jeweils ein Stadium gemäß CT und MRT bestimmt. Im Rahmen des erweiterten Referenzstandards wurde zusätzlich ein Stadium unter Einbeziehung aller vorhandenen Untersuchungsergebnisse definiert.

Da die Ann-Arbor-Klassifikation nicht für alle Malignen Lymphome anwendbar ist, wurden neun Patienten von der Stadienbestimmung ausgeschlossen. Bei sieben dieser Patienten lag ein Multiples Myelom vor, bei zwei weiteren eine CLL. Ein weiterer Patient musste von der Stadienbestimmung ausgeschlossen werden, da bei ihm kein komplettes Ganzkörper-MRT vorlag und daher eine Beurteilung aller Regionen nicht möglich war. Die Bestimmung des Krankheitsstadiums nach Ann Arbor war somit bei 21 der 31 Patienten möglich. Bei diskrepanten Stadieneinteilungen nach Ann Arbor wurden die ursächlich unterschiedlich bewerteten Regionen mittels 1:1 Korrelation reevaluiert und mit dem erweiterten Referenzstandard verglichen.

### 3.10 Statistik

Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse erfolgte als Gegenüberstellung der Ergebnisse aus CT und MRT bzw. MRT und erweitertem Referenzstandard. Dabei wurden Übereinstimmungen bzw. Diskrepanzen zwischen den beiden diagnostischen Methoden ermittelt. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in das Statistik- und Datenverarbeitungsprogramm SPSS (Statistical Product and Service Solutions; SPSS Inc. Chicago, USA) Version 15.0 für Windows übertragen. Für die Übereinstimmung der erhobenen Untersuchungsbefunde wurden absolute Zahlen- und Prozentangaben ermittelt. Des Weiteren wurden anhand von Kreuztabellen die statistischen Maße Sensitivität und Spezifität bestimmt.

Um die Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden zu beurteilen, wurde der Kappa-Koeffizient nach Cohen ermittelt. Der Kappa-Koeffizient ist ein Maß für den Zusammenhang zweier nominaler Merkmale, d.h. in dieser Studie, für die Übereinstimmung der Ergebnisse in CT und MRT <sup>[104]</sup>. Er gilt als Goldstandard zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte bei nominalen oder kategoriellen Daten <sup>[105]</sup>. Als Ergebnis dieses Tests erhält man den so genannten Kappa-Koeffizienten oder Kappa-Wert. Dieser stellt eine Zahl zwischen 0 und 1 dar, wobei gilt: Je größer der Kappa-Wert, d.h. je näher der Wert der Zahl 1 kommt, desto besser die Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse.

Für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten, werden die Daten in eine Vierfeldertafel, eine so genannte Klassifikationstabelle, übertragen (Tabelle 9). Als Basis dienen die übereinstimmenden Befunde in beiden Bildgebungen (Summe der Felder a und d). Der relative Anteil der Übereinstimmung an der Gesamtanzahl N (beobachtete Übereinstimmung) errechnet sich wie folgt:  $p_0 = (a+d) / N$ . Dabei ist zu beachten, dass ein gewisses Maß an Übereinstimmungen auch dann zu erwarten ist, wenn die beiden Methoden rein zufällig urteilen würden. Die Idee bei der Berechnung des Kappa-Koeffizienten ist es, den Anteil rein zufälliger Übereinstimmungen von dem beobachteten Anteil an Übereinstimmungen zu separieren.

**Tabelle 9: Vierfeldertafel für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten**

	Method 2 positiv	Method 2 negativ	gesamt
Method 1 positiv	a	b	a + b
Method 1 negativ	c	d	c + d
gesamt	a + c	b + d	N = a + b + c + d

Aus Tabelle 9 ergibt sich  $p_{1, \text{positiv}} = (a + b) / N$  und  $p_{1, \text{negativ}} = (c + d) / N$  als Anteile der von Methode 1 als „positiv“ bzw. „negativ“ bewerteten Objekte an der Gesamtanzahl N und entsprechend für Methode 2 die Anteile  $p_{2, \text{positiv}} = (a + c) / N$  und  $p_{2, \text{negativ}} = (b + d) / N$ . Unter der Annahme, dass Methode 1 und Methode 2 unabhängig voneinander sind, berechnet sich die geschätzte Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Übereinstimmung in den Kategorien „positiv“ und „negativ“ als Produkt der entsprechenden Anteile, also als  $p_{1, \text{positiv}} \times p_{2, \text{positiv}}$  und  $p_{1, \text{negativ}} \times p_{2, \text{negativ}}$ . Der Gesamtanteil zufälliger Übereinstimmungen (zufällig erwartete Übereinstimmung) ergibt sich dann durch Summieren der Produkte als  $p_c = (p_{1, \text{positiv}} \times p_{2, \text{positiv}}) + (p_{1, \text{negativ}} \times p_{2, \text{negativ}})$ . In Abbildung 6 ist die vollständige Formel zur Berechnung des Kappa-Koeffizienten dargestellt.

**Abbildung 6: Berechnungsformel für den Kappa-Koeffizienten nach Cohen**

Die Gleichung für den Kappa-Koeffizient nach Cohen lautet:

$$\kappa = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c}$$

$p_0$  = gemessener Übereinstimmungswert beider Methoden (beobachtete Übereinstimmung)  
 $p_c$  = zufällig erwartete Übereinstimmung (erwartete Übereinstimmung)

Abbildung 6: Darstellung der Formel für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten. Der Zähler ist die Differenz der Anteile von tatsächlich beobachteter und aufgrund von Zufall erwarteter Übereinstimmung, d.h. der Anteil von Übereinstimmungen, der über den Zufall hinausgeht. Der Nenner dient der Standardisierung.



Wenn die beiden Methoden in all ihren Ergebnissen übereinstimmen, ist  $\kappa = 1$ . Sofern sich nur Übereinstimmungen zwischen den beiden Methoden feststellen lassen, die mathematisch dem Ausmaß des Zufalls entsprechen, nimmt der Kappa-Koeffizient einen Wert von  $\kappa = 0$  an. Je mehr sich der Kappa-Koeffizient dem Wert 0 nähert, desto geringer ist der Zusammenhang der beiden Methoden.

Um den Kappa-Koeffizienten hinsichtlich der Stärke des Zusammenhangs einzuschätzen, wurden verschiedene Einteilungen vorgeschlagen (1997 von Greve und Wentura bzw. 1977 von Landis und Koch sowie 1991 von Altman) <sup>[106]</sup>. Entsprechend der Einschätzung nach Landis und Koch (bzw. nach Altman) gelten Werte von  $\kappa = 0$  als Maß für eine „schlechte Übereinstimmung (poor agreement)“, Werte zwischen 0 und 0,20 für eine „geringe Übereinstimmung (slight agreement)“. Werte von 0,21 bis 0,40 können als „ausreichende Übereinstimmung (fair agreement)“ bezeichnet werden, Werte zwischen 0,41 und 0,60 als „mittelmäßige Übereinstimmung (moderate agreement)“, Werte von 0,61 bis 0,80 als „beachtliche Übereinstimmung (substantial agreement)“ und Werte zwischen 0,81 und 1,00 schließlich als „(fast) vollkommene Übereinstimmung ((almost) perfect agreement)“.

Ein Nachteil des Kappa-Koeffizienten, der auch in der Literatur beschrieben wird, ist die Tatsache, dass bei diskrepanten Befunden das Ausmaß der Diskrepanz bzw. der Grad der Diskordanz zwischen den beiden Methoden nicht berücksichtigt wird. Das bedeutet, dass das Maß der Abweichung, d.h. ob die Werte, die nicht übereinstimmen stark voneinander abweichen oder nur wenig, nicht beachtet wird. Daher entwickelte Cohen 1968 den gewichteten Kappa-Koeffizienten, der genau dies einbezieht <sup>[107]</sup>.

Das Prinzip besteht darin, dass die diskrepanten Urteile gewichtet werden. Jedem Feld der Kontingenztafel wird hierzu antiproportional zu seiner Bedeutung ein Gewicht zugeordnet, mit dem der entsprechende Wert multipliziert und somit gewichtet wird (maximal eins in der Diagonalen und minimal 0 für die größte Diskrepanz). Das heißt je größer der Abstand der Felder von der Mitteldiagonalen, desto geringer das Gewicht. Wenn die diskordanten Urteile überwiegend höhere Gewichte (gegen eins) haben und somit von der Bedeutung wenig gravierend sind, wirkt sich dies günstig auf  $\kappa$  aus. Der gewichtete Kappa-Koeffizient nach Cohen fällt daher etwas größer aus als der oben beschriebene ungewichtete Kappa-Koeffizient nach Cohen. Voraussetzung für diesen Koeffizienten ist, dass die zur Auswahl stehenden Kategorien mindestens ordinalskaliert

sind. Es wird empfohlen, bei der Gewichtswahl auf standardisierte Gewichte zurückzugreifen. In dieser Arbeit wurden die von Cicchetti und Allison vorgeschlagenen standardisierten Gewichtungen verwendet <sup>[108]</sup>.

Um darüber hinaus die Unterschiede der beiden bildgebenden Verfahren bei der Stadienbestimmung zu evaluieren, wurde der McNemar-Test verwendet. Dieser stellt ein Verfahren dar für die Auswertung zweier abhängiger (verbundener) Stichproben, bei denen ein dichotomes Merkmal vorliegt. Da es sich bei dem Vergleich der Ergebnisse aus CT und MRT um zwei Untersuchungen an jeweils demselben Patienten handelt, liegt ein Zusammenhang zwischen den Beobachtungseinheiten und somit die Voraussetzung verbundener Stichproben vor. Der McNemar-Test prüft hierbei, wie sich die Verteilung der Häufigkeiten in beiden Untersuchungen unterscheiden. Zu diesem Zweck werden die Daten wie in Tabelle 10 dargestellt in Form einer Vierfeldertafel benötigt.

**Tabelle 10: Vierfeldertafel für den McNemar-Test**

	Methode 2 positiv	Methode 2 negativ
Methode 1 positiv	a	b
Methode 1 negativ	c	d

Die grau hinterlegten Felder in der Diagonalen der Tabelle (Felder a und d) stellen die Summe der übereinstimmenden Bewertungen dar. In die Berechnung im Rahmen des McNemar-Tests gehen jedoch nur die anderen beiden Felder (Felder b und c), die die Häufigkeit der unterschiedlichen Ergebnisse repräsentieren, ein. Das Verhältnis des Unterschiedes zwischen den beiden Stichproben wird mit der Summe der beiden Werte verglichen. Die so ermittelte Prüfgröße wird mit den Werten der  $X^2$ -Verteilung für einen Freiheitsgrad und dem entsprechenden Konfidenzniveau verglichen. Die Formel für diese Berechnung findet sich in Abbildung 7.

### Abbildung 7: Berechnungsformel für den McNemar-Test

Die Gleichung für die Berechnung der Prüfgröße beim McNemar-Test lautet:

$$\hat{X}^2 = \frac{(|b - c| - 0,5)^2}{b + c}$$

Abbildung 7: Darstellung der Formel für die Berechnung des McNemar-Tests. Der Faktor  $-0,5$  stellt dabei eine Stetigkeitskorrektur, die so genannte Yates-Korrektur dar. Sie ist vor allem für kleinere Stichproben nötig ( $b + c < 30$ ), bei größeren Stichproben kann darauf verzichtet werden.

Ist die errechnete Prüfgröße gleich groß oder größer als der Vergleichswert der  $X^2$ -Verteilung (für einen Freiheitsgrad und 95%-Quantil wäre dieser Wert 3,84), besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben. Es kann dann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ein zufälliges Zustandekommen der Unterschiede abgelehnt werden. Der McNemar-Test wird immer zweiseitig durchgeführt. Das bedeutet, der Test überprüft, ob Unterschiede bestehen ohne eine Aussage darüber zu machen in welche Richtung sich die Werte unterscheiden. Die Richtung der Unterschiede und damit die Aussage über die Wertigkeit der Methoden kann jedoch leicht aus den Daten erschlossen werden, je nachdem, ob größere Häufigkeiten in Feld b oder c auftreten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Anzahl der auswertbaren Regionen

Nicht alle theoretisch vorhandenen Regionen konnten korreliert und ausgewertet werden. Bei einzelnen Patienten wurden nicht alle definierten Regionen abgebildet, so dass sich für beide Bildgebungen die Anzahl reduzierte. Die Anzahl der korrelierbaren Regionen und die Zusammensetzung derselben sind in Abbildung 8 für die Lymphknotenregionen und in Abbildung 9 für die Regionen extranodaler Läsionen dargestellt.

Abbildung 8: Ausgewertete Lymphknotenregionen

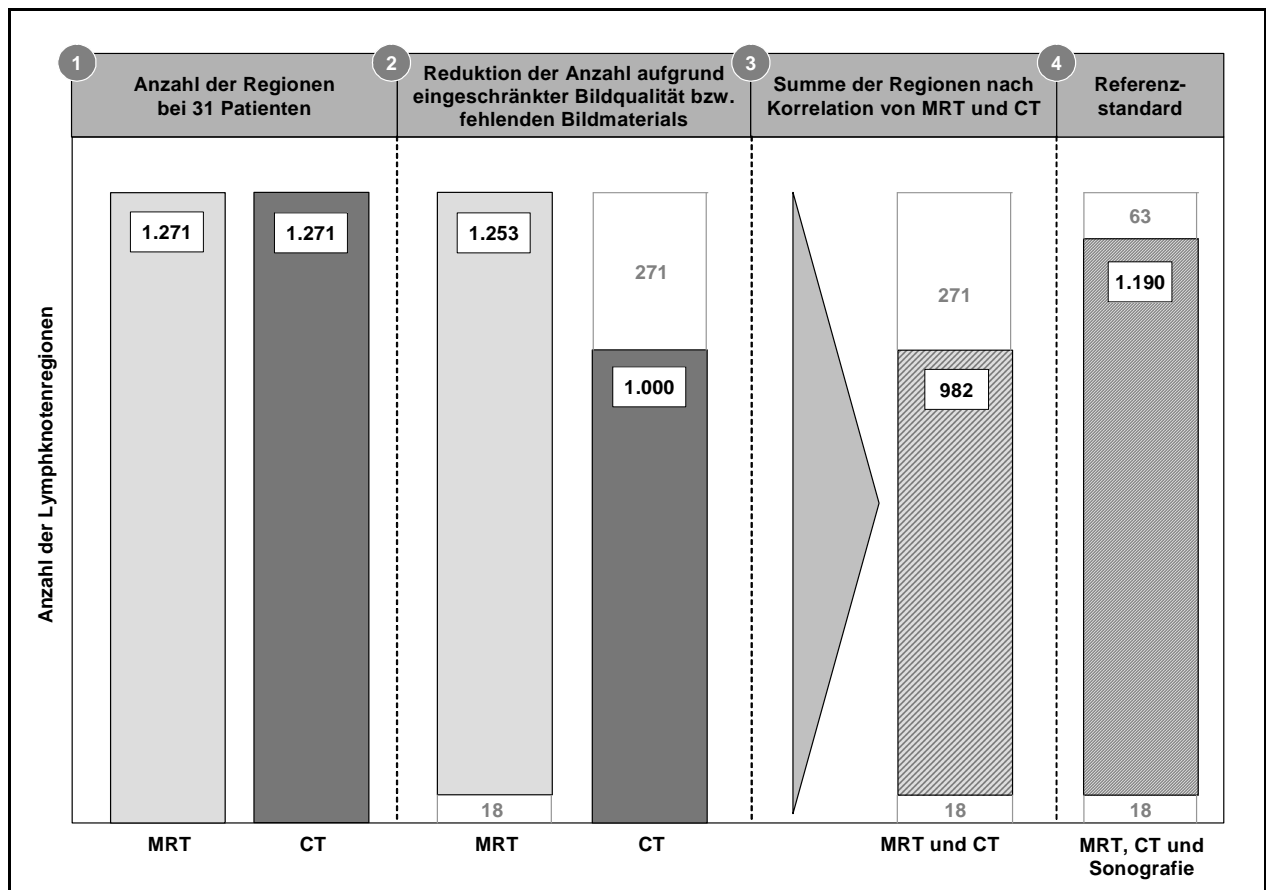


Abbildung 8: Darstellung der Anzahl an Lymphknotenregionen, die in die Auswertung eingingen, ausgehend von der theoretisch vorliegenden Anzahl an Regionen.

Die Darstellung der auswertbaren Lymphknotenregionen geht zunächst von einer Gesamtanzahl 1271 definierter Regionen aus. In der MRT konnten 1253 dieser Regionen (98,6%) ausgewertet werden. Die 18 fehlenden Regionen befanden sich in der MRT eines 52-jährigen Patienten mit einem T-Zell-Lymphom, bei dem sechs

Regionen im Thorax sowie zwölf Regionen im Abdomen aufgrund von Atem- und Metall-Artefakten (verbliebenes Implantat nach dorsaler Stabilisierung mittels Fixateur interne) nicht hinreichend genau beurteilt werden konnten. In der CT konnten insgesamt 1000 / 1271 Regionen dargestellt und ausgewertet werden (78,7%). Die 271 fehlenden Werte in der CT kamen durch nicht vorhandenes Bildmaterial zustande. Bei der Korrelation der vorliegenden Befunde reduzierte sich die Zahl der Regionen weiter (Punkt 3, Abb. 8), da in der CT andere Regionen fehlten als in der MRT. Dadurch ergab sich eine gemeinsame Schnittmenge von insgesamt 982 Regionen, die sowohl in der MRT als auch in der CT abgebildet und ausgewertet werden konnten. Die in der CT fehlenden Regionen konnten im Rahmen des erweiterten Referenzstandards zum Teil durch Ergebnisse der Sonographie ergänzt werden. Dadurch kamen 208 Lymphknotenregionen hinzu (Punkt 4, Abb. 8). Somit ergab sich für die Auswertung des erweiterten Referenzstandards eine Gesamtanzahl von 1190 korrelierten Lymphknotenregionen.

**Abbildung 9: Ausgewertete Regionen extranodaler Läsionen**

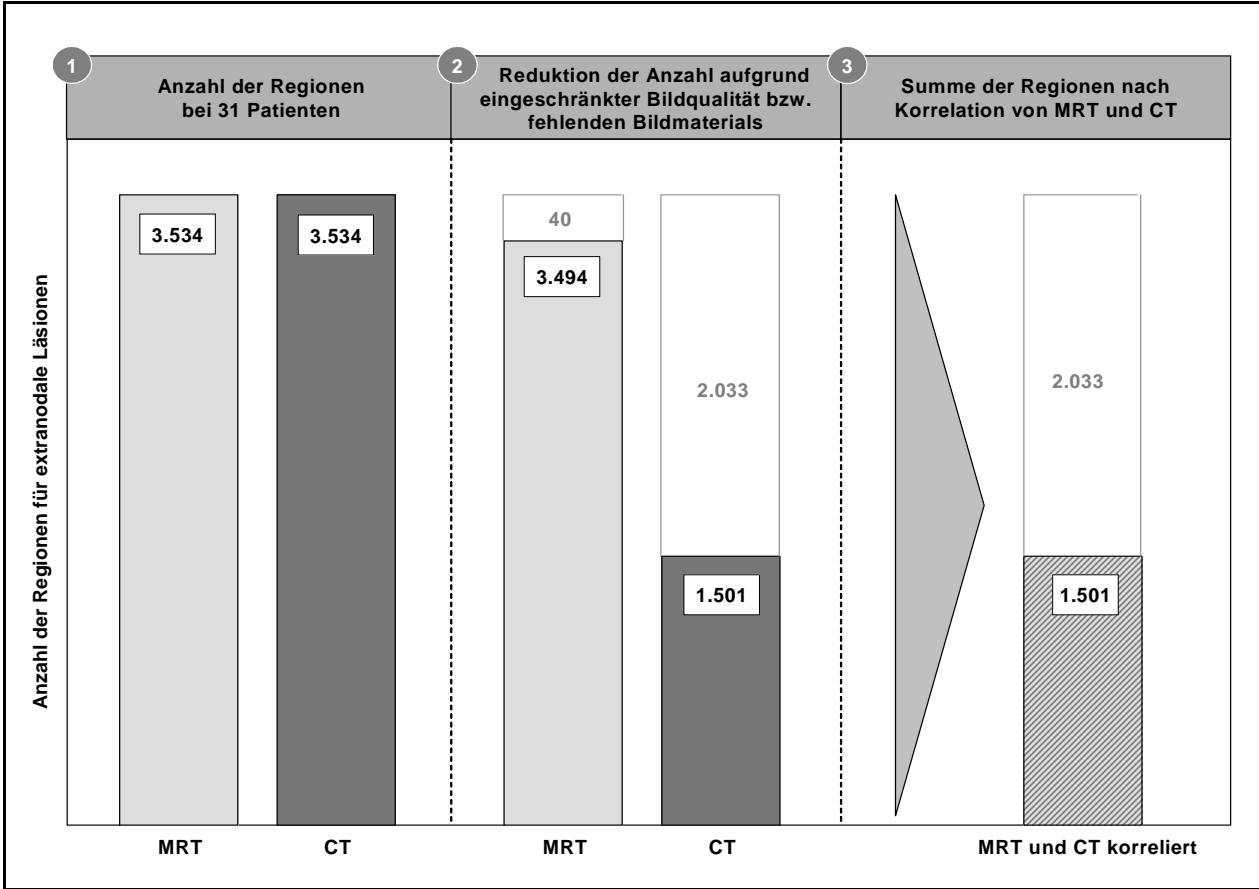


Abbildung 9: Darstellung der Anzahl an Lymphknotenregionen, die in die Auswertung eingehen, ausgehend von der theoretisch vorliegenden Anzahl an Regionen.

In Abbildung 9 ist analog der vorherigen Grafik die Zusammensetzung der Anzahl an Regionen für extranodale Läsionen dargestellt. Von insgesamt 3534 theoretisch vorhandenen Regionen wurden 3494 in der MRT (98,9%) und 1501 in der CT (42,5%) abgebildet und ausgewertet (Punkt 2, Abb. 9). Die 40 fehlenden Werte in der MRT resultierten durch die in einigen Abschnitten unzureichende Bildqualität der bereits zuvor beschriebenen MRT-Untersuchung. Die 2033 nicht auswertbaren Regionen in der CT ergaben sich wiederum durch fehlendes Bildmaterial. Bei der Korrelation der Regionen für die extranodalen Läsionen fielen keine weiteren Regionen weg, so dass 1501 Regionen in die Auswertung eingingen (Punkt 3, Abb. 9).

## 4.2 Detektion und Klassifizierung der Lymphknotenregionen

### 4.2.1 Beurteilung der in CT und MRT abgebildeten Lymphknotenregionen

In der MRT wurden 134 / 1253 Lymphknotenregionen (10,7%) als pathologisch bewertet, in der CT 113 / 1000 Lymphknotenregionen (11,3%).

Tabelle 11 stellt die Anzahl der abgebildeten Regionen und ihre Beurteilung hinsichtlich eines pathologischen Befalls in der CT und in den vier verschiedenen MR-Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE) dar.

**Tabelle 11: Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten in CT und MRT**

	CT	T1-TSE	T1-GRE	STIR	T2-TSE	MRT gesamt
Pathologische Lymphknotenregionen	<b>113/ 1100 (10,3%)</b>	39/ 410 (9,5%)	74/ 1128 (6,6%)	132/ 1234 (10,7%)	52/ 561 (9,3%)	<b>134/ 1253 (10,7%)</b>
Nicht-pathologische Lymphknotenregionen	<b>987/ 1100 (89,7%)</b>	371/ 410 (90,5%)	1054/ 1128 (93,4%)	1102/ 1234 (89,3%)	509/ 561 (90,7%)	<b>1119/ 1253 (89,3%)</b>

#### 4.2.2 Erstauswertung der korrelierbaren Lymphknotenregionen

982 Lymphknotenregionen wurden sowohl in der CT als auch in der MRT abgebildet. Von diesen wurden in der CT 110 und in der MRT 126 Regionen als pathologisch bewertet. Eine übereinstimmende Klassifizierung der Lymphknotenregionen durch beide Verfahren ergab sich in 964 / 982 Lymphknotenregionen (98,2%). Dabei wurden 855 / 982 Regionen als nicht pathologisch und 109 / 982 Regionen als pathologisch bewertet. Tabelle 12 stellt die Ergebnisse aus CT und MRT einander gegenüber und fasst die übereinstimmend bewerteten Lymphknotenregionen zusammen.

**Tabelle 12: Erstauswertung der Lymphknotenregionen - Übereinstimmungen in CT und MRT**

	CT	MRT gesamt	Übereinstimmungen in CT und MRT
Pathologische Lymphknotenregionen	110 / 982 (11,2%)	126 / 982 (12,8%)	109 / 982 (11,1%)
Nicht-pathologische Lymphknotenregionen	872 / 982 (88,8%)	856 / 982 (87,2%)	855 / 982 (87,1%)

18 der 982 Lymphknotenregionen (11,8%) wurden in CT und MRT unterschiedlich bewertet. Diese befanden sich bei 12 Patienten in 9 unterschiedlichen Lymphknotenregionen. Eine der 18 diskrepanz beurteilten Lymphknotenregionen wurde nur in der CT, die anderen 17 Lymphknotenregionen nur in der MRT als pathologisch bewertet. Die Verteilung dieser unterschiedlichen Befunde auf die Körperregionen ist in Tabelle 13 wiedergegeben.

**Tabelle 13: Lokalisation und Anzahl unterschiedlich bewerteter Lymphknotenregionen**

Lymphknotenregion		CT + / MRT -	CT - / MRT +
<b>Hals</b>	HGS	0	4
	Retropharyngeal	0	1
	Infraclavikulär	0	1
	Nuchal	0	1
<b>Thorax</b>	Axilla	1	2
	Mamma	0	1
	Hilus	0	1
<b>Abdomen</b>	Iliacal	0	1
	Unteres Retroperitoneum	0	5
<b>Diskrepante Befunde gesamt</b>		<b>1</b>	<b>17</b>

+ = pathologisch bewertete Lymphknotenregion, - = nicht pathologisch bewertete Lymphknotenregion.

In Tabelle 14 sind die Übereinstimmungen der vier MR-Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE) bei der Detektion und Klassifizierung von Lymphknoten mit den Ergebnissen der CT dargestellt.



**Tabelle 14: Erstauswertung der Lymphknotenregionen - Übereinstimmungen in den vier MR-Sequenzen und der CT**

	T1-TSE	T1-GRE	STIR	T2-TSE
mit der CT übereinstimmend pathologische Lymphknotenregionen	30 / 351	60 / 875	107 / 973	44 / 487
mit der CT übereinstimmend nicht-pathologische Lymphknotenregionen	300 / 351	772 / 875	846 / 973	429 / 487
<b>Prozentuale Übereinstimmung mit der CT</b>	<b>94,0%</b>	<b>95,1%</b>	<b>97,9%</b>	<b>97,1%</b>
Kappa-Koeffizient	0,707	0,710	0,903	0,847

#### 4.2.3 Zweitauswertung der korrelierbaren Lymphknotenregionen

Nach der 1:1 Korrelation der Lymphknotenregionen reduzierte sich die Anzahl der diskrepant bewerteten Lymphknotenregionen von 18 auf drei. 15 Lymphknotenregionen, die in der Erstauswertung nur in der MRT aufgefallen waren, wurden retrospektiv auch in der CT als pathologisch bewertet, so dass sich die Anzahl der übereinstimmend als pathologisch gewerteten Regionen auf 124 / 982 und die Zahl der Übereinstimmungen insgesamt auf 979 / 982 Regionen (99,7%) erhöhte. In vier der 15 Regionen konnte der Lymphombefall darüber hinaus anhand der Untersuchungsergebnisse von Lymphknotenpunktionen (infraklavikulär, n = 1; Axilla, n = 1; Hals, n = 2) auch histologisch bestätigt werden. In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der Erst- und Zweitevaluation einander gegenübergestellt.

**Tabelle 15: Übereinstimmend bewertete Lymphknotenregionen in CT und MRT - Gegenüberstellung der Ergebnisse nach Erst- und Zweitauswertung**

	Erstauswertung		Zweitauswertung	
	Übereinstimmungen	davon pathologisch	Übereinstimmungen	davon pathologisch
Hals	281 / 288 (97,6%)	20 / 288 (6,9%)	287 / 288 (99,7%)	26 / 288 (9,0%)
Thorax	353 / 358 (98,6%)	50 / 358 (14,0%)	356 / 358 (99,4%)	53 / 358 (14,8%)
Abdomen	330 / 336 (98,2%)	39 / 336 (11,6%)	336 / 336 (100%)	45 / 336 (13,4%)
<b>Gesamt</b>	<b>964 / 982 (98,2%)</b>	109 / 982 (11,1%)	<b>979 / 982 (99,7%)</b>	124 / 982 (12,6%)

Die drei nach der 1:1-Korrelation verbliebenen diskrepanten Befunde wurden bei drei unterschiedlichen Patienten, zweimal im Thorax (Axilla, n = 2) und einmal am Hals beobachtet. Eine der drei Lymphknotenregionen (in der Axilla) wurde nur in der CT als pathologisch bewertet. Für diese Region lag kein weiteres Untersuchungsergebnis zum Vergleich vor. Die beiden anderen Regionen (Axilla und Retropharyngeum) wurden nur in der MRT als pathologisch bewertet. Die Lymphknotenveränderung in der Axilla konnte in der CT nachvollzogen werden, stellte sich jedoch anhand der Bewertungskriterien als benigne Läsion mit einer Größe von 8 x 9 x 9 mm dar.

Für die von MRT und CT verschieden bewertete Region am Hals dagegen konnte das Ergebnis einer histologischen Untersuchung hinzugezogen werden. Der in der MRT als pathologisch bewertete Lymphknoten befand sich bei einer 45jährigen Patientin in der Region „Waldeyer rechts“ und war mit einer Größe von 10 x 10 x 20 mm registriert worden (Abb. 10). Bei einer körperlichen Untersuchung der Patientin zeigte sich eine ulzerierende Hyperplasie der rechten Tonsille. Die daraufhin durchgeführte Tonsillektomie und histologische Untersuchung erbrachte die Erstdiagnose eines NHL (Infiltration im Sinne eines großzelligen B-Zell-Lymphoms vom Keimzentrumstyp).

Abbildung 10: Cervikale Lymphadenopathie in der MRT

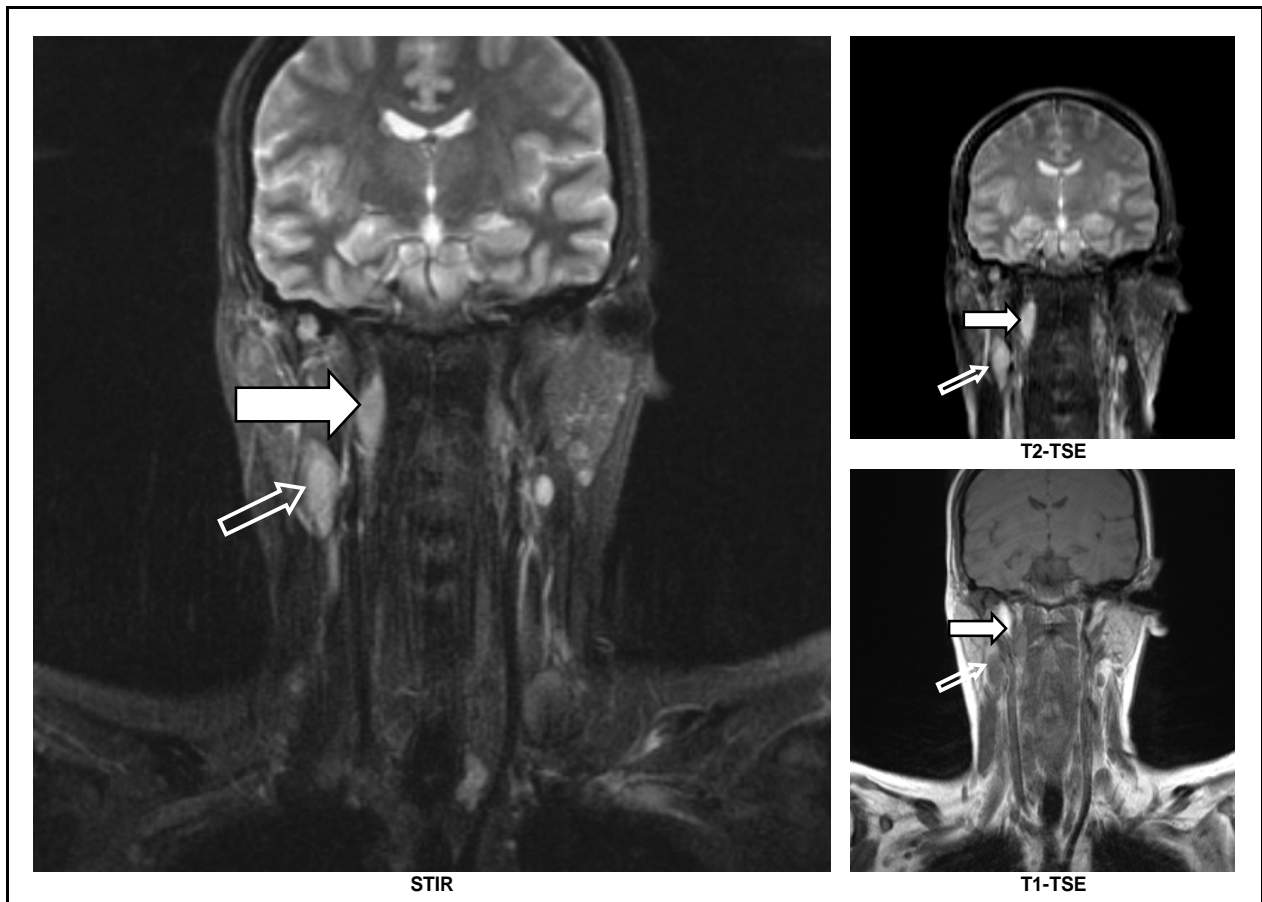


Abbildung 11: Darstellung eines pathologisch vergrößerten cervikalen Lymphknotens in den MR-Sequenzen STIR, T2-TSE und T1-TSE bei einer 45jährigen Patientin mit einem B-Zell-Lymphom. Der diagonale Pfeil markiert einen pathologisch vergrößerten Lymphknoten im Hals, der auch in der CT detektiert wurde. Der horizontale, ausgefüllte Pfeil markiert den Lymphknoten im rechten Retropharyngeum, der nur in der MRT als pathologisch vergrößert diagnostiziert wurde. Auf der Gegenseite ist in den hier dargestellten MR-Sequenzen ebenfalls ein vermehrter Lymphknotenbesatz zu sehen, der im klinischen Kontext als suspekt zu werten ist.

Durch die Hinzuziehung der Sonographie im Rahmen des erweiterten Referenzstandards erhöhte sich die Anzahl der insgesamt korrelierbaren Lymphknotenregionen von 982 auf 1190. Von den 208 Regionen am Hals, die in der CT nicht abgebildet waren und deshalb mit der Sonographie verglichen wurden, wurden acht in der MRT als pathologisch bewertet. (Halsgefäßscheide,  $n = 4$ ; supraclaviculär,  $n = 2$ ; Parotis,  $n = 1$ ; submandibulär  $n = 1$ ). Alle acht pathologischen Befunde wurden auch mittels Sonographie am Hals detektiert. Die übrigen 200 Lymphknotenregionen, wurden von MRT und Sonographie übereinstimmend als nicht pathologisch bewertet.

Ein histologisch gesicherter pathologischer Lymphknoten, in der Axilla eines Patienten, wurde weder in der MRT noch in der CT als pathologisch gewertet.

Zusammenfassend ergaben sich in der Zweitauswertung bei 1190 korrelierbaren Lymphknotenregionen 1187 Übereinstimmungen (99,7%,  $\kappa = 0,987$ ). In Tabelle 16 sind die Übereinstimmungen der MRT mit dem erweiterten Referenzstandard und die statistischen Maße für die Überregionen (Hals, Thorax und Abdomen) sowie insgesamt dargestellt.

**Tabelle 16: Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten - Übereinstimmungen in MRT und Referenzstandard in den Überregionen**

	Hals	Thorax	Abdomen	Gesamt
Referenzstandard + / MRT -	0	2	0	2
Referenzstandard - / MRT +	0	1	0	1
Referenzstandard + / MRT +	35 / 496	53 / 358	45 / 336	133 / 1190
Referenzstandard - / MRT -	461 / 496	302 / 358	291 / 336	1.054 / 1190
<b>Übereinstimmungen mit dem Referenzstandard</b>	<b>496 / 496 (100%)</b>	<b>355 / 358 (99,2%)</b>	<b>336 / 336 (100%)</b>	<b>1.187 / 1190 (99,7%)</b>
Sensitivität in %	100%	96,4%	100%	99,9%
Spezifität in %	100%	99,7%	100%	98,5%
Kappa-Maß	1,0	0,968	1,0	0,987

+ = pathologisch bewertet, - = nicht pathologisch bewertet.

Tabelle 17 zeigt die Übereinstimmungen mit dem Referenzstandard sowie die statistischen Maße für die Detektion und Klassifizierung der Lymphknotenregionen in den einzelnen MR-Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE).

**Tabelle 17: Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten - Übereinstimmungen in MRT und Referenzstandard in den vier MR-Sequenzen**

	T1-TSE	T1-GRE	STIR	T2-TSE
Referenzstandard + / MRT -	17	41	4	15
Referenzstandard - / MRT +	0	0	1	0
Referenzstandard + / MRT +	39 / 397	74 / 1067	131 / 1179	52 / 535
Referenzstandard - / MRT -	341 / 397	952 / 1067	1043 / 1179	468 / 535
<b>Übereinstimmungen mit dem Referenzstandard</b>	<b>380 / 397 (95,7%)</b>	<b>1026 / 1067 (96,2%)</b>	<b>1174 / 1179 (99,6%)</b>	<b>520 / 535 (97,2%)</b>
Sensitivität in %	69,6	64,3	97,0	77,6
Spezifität in %	100	100	99,9	100
Kappa-Maß	0,798	0,763	0,979	0,858

+ = pathologisch bewertet, - = nicht pathologisch bewertet.

In Abbildung 11 ist die prozentuale Übereinstimmung der vier MR-Sequenzen mit dem Referenzstandard in den einzelnen Überregionen als Balkendiagramm dargestellt.

**Abbildung 11: Lymphknotenregionen in Hals, Thorax und Abdomen - Übereinstimmung in MRT und Referenzstandard**

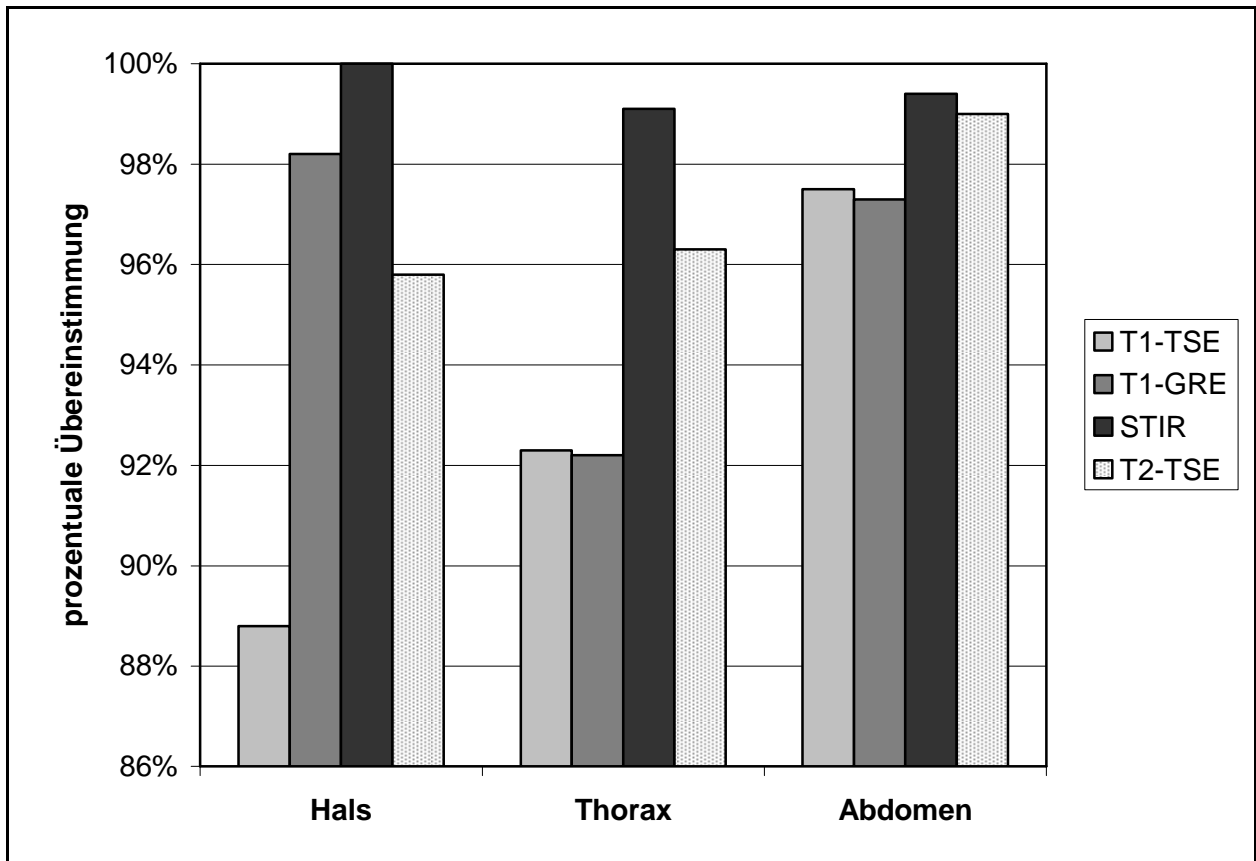


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Übereinstimmung von MRT und Referenzstandard bei der Beurteilung der Lymphknotenregionen in den Überregionen Hals, Thorax und Abdomen. Die vier verschiedenen Balken symbolisieren hierbei die den gesamten Körper darstellenden MR-Sequenzen T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE.

In Abbildung 12 ist die in den meisten Fällen übereinstimmende Beurteilung von pathologischen Veränderungen in MRT und CT beispielhaft anhand der Detektion pathologisch vergrößerter Lymphknoten im Abdomen dargestellt.

**Abbildung 12: Abdominelle Lymphadenopathie in CT und MRT**

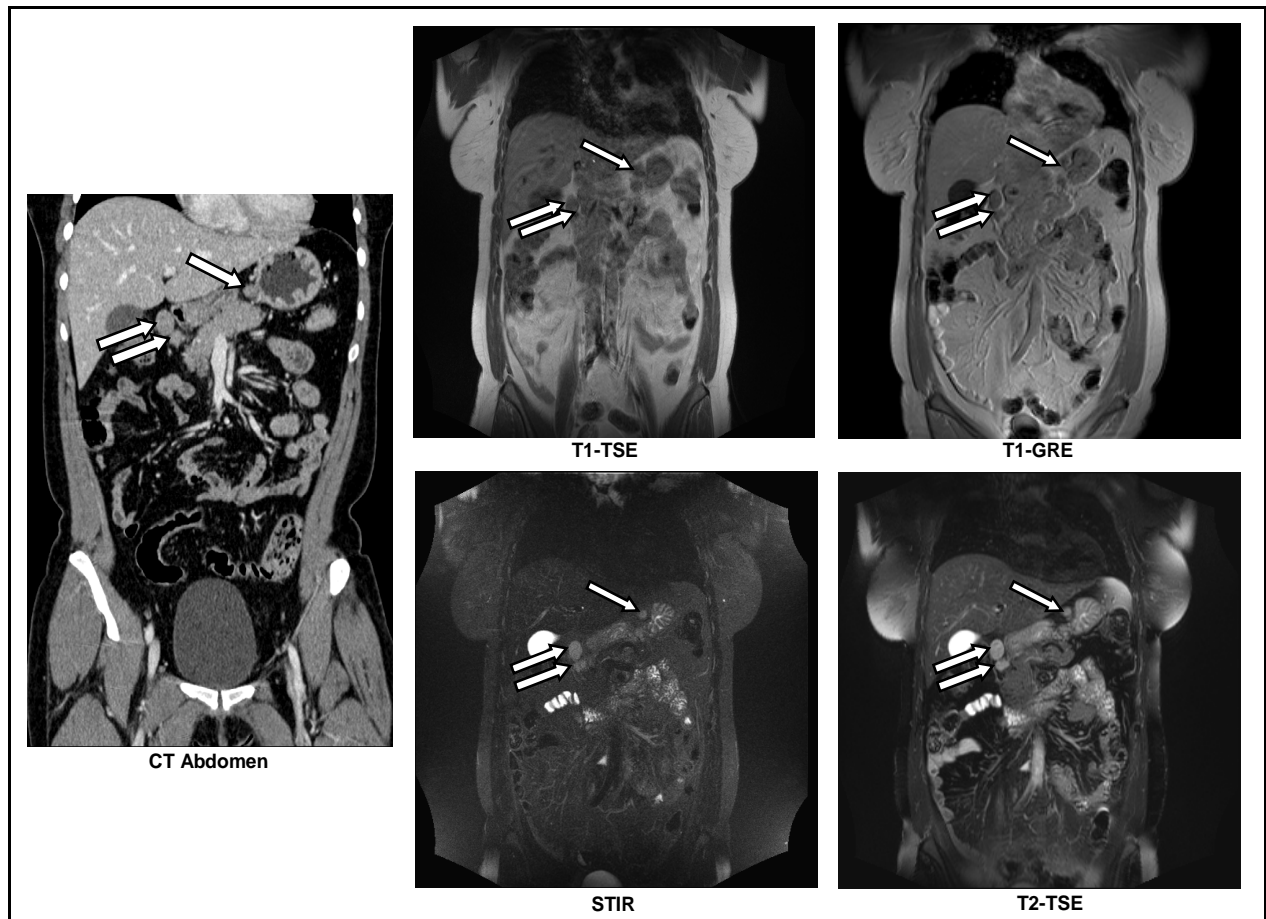


Abbildung 12: Darstellung pathologisch vergrößerter Lymphknoten in der CT sowie in den im Rahmen dieser Studie ausgewerteten vier MR-Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE) bei einer 46jährigen Patientin mit einem B-Zell-Lymphom. Die pathologisch vergrößerten Lymphknoten im Oberbauch (Pfeile) wurden sowohl in der CT als auch in allen vier MR-Sequenzen detektiert.

#### 4.2.4 Quantitativer Befall der Lymphknotenregionen

Insgesamt wurden in der CT 176 pathologisch vergrößerte Lymphknoten registriert, in der MRT 183. Die maximale Anzahl pathologischer Lymphknoten innerhalb einer Lymphknotenregion betrug in der CT 7, in der MRT 6. Von insgesamt 982 Lymphknotenregionen wurden im Rahmen der Erstauswertung 937 / 982 (95,4%) übereinstimmend hinsichtlich der Anzahl der pathologisch vergrößerten Lymphknoten innerhalb einer Lymphknotenregion bewertet. Nach der Zweitauswertung erhöhte sich diese Anzahl auf 947 / 982 (96,4%). Die Anzahl der jeweils in einer Region als pathologisch klassifizierten Lymphknoten ist in Tabelle 18 aufgeführt.

**Tabelle 18: Anzahl pathologischer Lymphknoten pro Region in CT und MRT**

Pathologische Lymphknoten	Anzahl der Lymphknotenregionen in der CT	Anzahl der Lymphknotenregionen in der MRT
1 Lymphknoten	79	92
2 Lymphknoten	17	23
≥ 3 Lymphknoten	15	11
<b>Gesamtanzahl der pathologischen Lymphknotenregionen</b>	<b>111 / 982</b>	<b>126 / 982</b>

In Tabelle 19 sind die Übereinstimmungen hinsichtlich der Anzahl detektierter Lymphknoten pro Region in allen vier MR-Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE) im Vergleich zum erweiterten Referenzstandard dargestellt.



**Tabelle 19: Anzahl pathologischer Lymphknoten pro Region - Übereinstimmungen in MRT und Referenzstandard**

	T1-TSE	T1-GRE	STIR	T2-TSE	MRT gesamt
Übereinstimmend <b>positiv</b> bewertete Lymphknotenregionen (Anzahl pathologischer Lymphknoten $\geq 1$ )	30 / 397	61 / 1067	112 / 179	41 / 535	116 / 1190
übereinstimmend <b>negativ</b> bewertete Lymphknotenregionen (Anzahl der Lymphknoten = 0)	341 / 397	952 / 1067	1043 / 1179	468 / 535	1054 / 1190
<b>Übereinstimmung gesamt</b>	<b>371 / 397 (93,5%)</b>	<b>1013 / 1067 (94,4%)</b>	<b>1155 / 1179 (98,0%)</b>	<b>509 / 535 (95,1%)</b>	<b>1170 / 1190 (98,3%)</b>

Bei der Korrelation mit dem erweiterten Referenzstandard ergab sich hinsichtlich der Anzahl der detektierten Lymphknoten pro Region eine Übereinstimmung in 1170 / 1190 Lymphknotenregionen (98,3%). In 20 / 1190 Lymphknotenregionen (1,7%) wurde also in beiden Verfahren eine unterschiedliche Anzahl an pathologisch vergrößerten Lymphknoten detektiert. In zehn Regionen wurde dabei in der MRT eine höhere Anzahl an Lymphknoten gesehen, in den anderen zehn Regionen in der CT.

In Tabelle 20 ist die Anzahl der pathologischen Lymphknoten pro Lymphknotenregion in der MRT gegen die Anzahl der Lymphknoten im erweiterten Referenzstandard aufgetragen. Die Darstellung hebt die Übereinstimmung der Werte entlang der Mitteldiagonalen hervor und veranschaulicht die Streuung der nicht übereinstimmend bewerteten Lymphknotenregionen.

**Tabelle 20: Gegenüberstellung der Anzahl pathologisch bewerteter Lymphknoten pro Region in MRT und Referenzstandard**

		Anzahl der Lymphknoten in der MRT							Gesamt
		0	1	2	3	4	5	6	
Anzahl der Lymphknoten im erweiterten Referenzstandard	0	1054	1	0	0	0	0	0	1055
	1	2	90	5	1	0	0	0	98
	2	0	1	19	1	0	0	0	21
	3	0	0	2	3	0	1	0	6
	4	0	1	0	1	2	0	1	5
	5	0	1	0	1	0	1	0	3
	6	0	0	0	0	0	0	1	1
	7	0	1	0	0	0	0	0	1
Gesamt		1056	95	26	7	2	2	2	1190

## 4.3 Detektion und Klassifizierung der Regionen extranodaler Läsionen

### 4.3.1 Beurteilung der in CT und MRT abgebildeten extranodalen Läsionen

In der MRT wurden 79 von 3494 Regionen als pathologisch befallen eingestuft (2,3%), in der CT 22 der 1501 Regionen (1,5%). 57 pathologische Läsionen konnten nur in der MRT diagnostiziert werden. In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Evaluation der Regionen hinsichtlich extranodaler Läsionen für CT und MRT zusammengefasst.

**Tabelle 21: Detektion und Klassifizierung extranodaler Läsionen in CT und MRT**

	CT	T1-TSE	T1-GRE	STIR	T2-TSE	MRT gesamt
Regionen mit pathologischen Läsionen	22 / 1501 (1,5%)	8 / 1140 (0,7%)	45 / 3125 (1,4%)	76 / 3400 (2,2%)	14 / 1695 (0,8%)	79 / 3494 (2,3%)
Regionen ohne pathologische Läsion	1479 / 1501 (98,5%)	1132 / 1140 (99,3%)	3.080 / 3125 (98,6%)	3324 / 3400 (97,8%)	1681 / 1695 (99,2%)	3415 / 3494 (97,7%)

### 4.3.2 Erstauswertung der korrelierbaren Regionen extranodaler Läsionen

Von 1501 korrelierbaren Regionen wurden 1496 in beiden bildgebenden Verfahren übereinstimmend bewertet (99,7%). Dabei wurden 1475 Regionen übereinstimmend als nicht pathologisch bewertet, während in 21 Regionen in beiden bildgebenden Verfahren eine bzw. mehrere pathologische Läsionen detektiert wurden (Regionen im Hals, n = 1; Thorax, n = 12; Abdomen, n = 8). Die Anzahl der als pathologisch oder nicht-pathologisch beurteilten Regionen in CT und MRT ist in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22: Erstauswertung der Regionen extranodaler Läsionen - Übereinstimmungen in CT und MRT**

	CT	MRT gesamt	Übereinstimmungen in CT und MRT
Pathologische Regionen	22 / 1501 (1,5%)	25 / 1501 (1,7%)	21 / 1501 (1,4%)
Nicht-pathologische Regionen	1479 / 1501 (98,5%)	1476 / 1501 (98,3%)	1475 / 1501 (98,3%)

Diskrepante Befunde ergaben sich in 5 / 1501 Regionen (0,3%). Dabei handelte es sich in einem Fall um eine nur in der CT detektierte Läsion, in den anderen vier Fällen um Regionen, die nur in der MRT als pathologisch bewertet wurden (Tabelle 23).

**Tabelle 23: Lokalisation unterschiedlich bewerteter Regionen extranodaler Läsionen**

Region	CT	MRT
Leber	-	+
	-	+
	-	+
Mediastinum	+	-
Nebenhoden	-	+
<b>Gesamt</b>	<b>1 Region nur in der CT pathologisch</b>	<b>4 Regionen nur in der MRT pathologisch</b>

+ = pathologisch bewertet, - = nicht pathologisch bewertet.

Der diskrepante Befund im Mediastinum (CT positiv, MRT negativ) kam durch eine unterschiedlich bewertete Thymusveränderung zustande. In der CT wurde ein Lymphom diagnostiziert, während in der MRT eine nicht pathologische Thymushyperplasie registriert wurde. Bei den anderen vier unterschiedlich bewerteten Regionen handelte es sich um pathologische Befunde, die nur in der MRT auffielen. Bei zwei Patienten wurden maligne Leberläsionen diagnostiziert, die auch bei der retrospektiven Zweitevaluation in der CT nicht nachvollzogen werden konnten. Des Weiteren fielen in der MRT eine Hämosiderose und ein pathologisch vergrößerter Nebenhoden auf.

Bei der Detektion extranodaler Läsionen ergab sich in der Erstausswertung eine Übereinstimmung beider Methoden von 99,7% ( $\kappa = 0,892$ ).

#### **4.3.3 Zweitausswertung der korrelierbaren extranodalen Läsionen**

Die vier pathologischen Befunde, die sich in nur in der MRT und nicht in der CT darstellten, wurden im Rahmen der Zweitausswertung mit kontrastmittelverstärkten MR-Sequenzen bzw. Ergebnissen von Verlaufskontrollen korreliert. Alle vier Befunde bestätigten sich im erweiterten Referenzstandard.

Der diskrepante Befund im Thorax, der nur in der CT als pathologisch bewertet wurde, blieb auch nach der Zweitbewertung der Läsionen bestehen. Die Zahl der Übereinstimmungen von MRT und erweitertem Referenzstandard bezüglich der Detektion pathologischer Läsionen betrug damit 1500 / 1501 Regionen (99,9%,  $\kappa = 0,982$ ). Die MRT erbrachte eine Sensitivität von 96,6% bei einer Spezifität von 99,7%.

In Tabelle 24 sind die Übereinstimmungen mit dem Referenzstandard hinsichtlich der Detektion und Klassifizierung der extranodalen Läsionen (sowie Sensitivität und Spezifität und der Kappa-Koeffizient) in den vier den gesamten Körper abbildenden MR-Sequenzen (T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE) dargestellt.

**Tabelle 24: Detektion und Klassifizierung extranodaler Läsionen - Übereinstimmungen zwischen MRT und Referenzstandard**

	T1-TSE	T1-GRE	STIR	T2-TSE
Referenzstandard+ / MRT -	8	15	1	6
Referenzstandard - / MRT +	0	0	0	0
Referenzstandard + / MRT +	6 / 503	10 / 1312	28 / 1448	11 / 777
Referenzstandard - / MRT -	489 / 503	1287 / 1312	1419 / 1448	760 / 777
<b>Übereinstimmungen mit dem Referenzstandard</b>	<b>495 / 503 (98,4%)</b>	<b>1297 / 1312 (98,9%)</b>	<b>1447 / 1448 (99,9%)</b>	<b>771 / 777 (99,2%)</b>
Spezifität in %	100	100	100	100
Sensitivität in %	42,9	40,0	96,6	64,7
Kappa-Maß	0,593	0,567	0,982	0,782

+ = pathologisch bewertet, - = nicht pathologisch bewertet.

Das Balkendiagramm in Abbildung 13 zeigt die prozentuale Übereinstimmung der vier MR-Sequenzen mit dem Referenzstandard bei der Beurteilung der extranodalen Läsionen in den einzelnen Überregionen.

**Abbildung 13: Regionen extranodaler Läsionen in Hals, Thorax und Abdomen - Übereinstimmung in MRT und Referenzstandard**

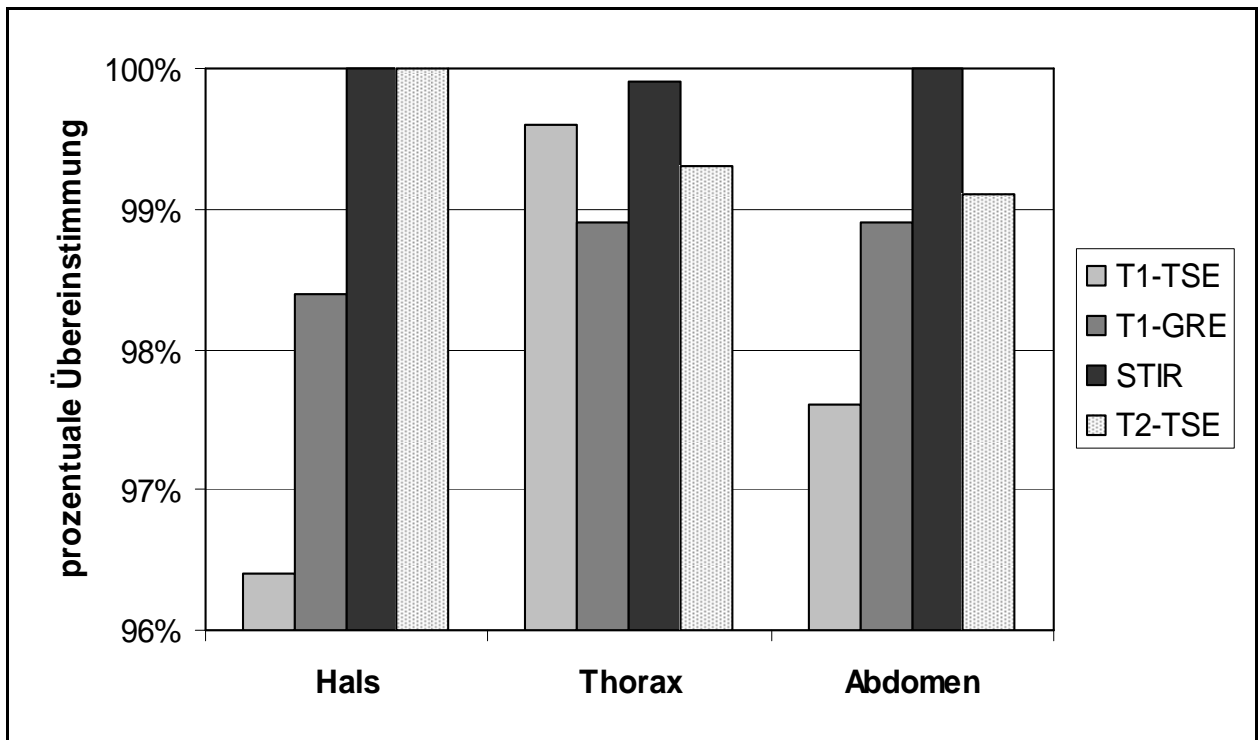


Abbildung 13: Balkendiagramm zur Darstellung der prozentualen Übereinstimmung von MRT und Referenzstandard bei der Beurteilung der Regionen für extranodale Läsionen in den Überregionen Hals, Thorax und Abdomen. Die vier verschiedenen Balken symbolisieren hierbei die den gesamten Körper darstellenden MR-Sequenzen T1-TSE, T1-GRE, STIR und T2-TSE.

Bei den pathologischen Läsionen, die nur in der MRT detektiert wurden, handelt es sich bei 46 / 57 Befunden um ossäre Läsionen. Dabei lagen bei zwei Patienten umschriebene (Einzel-) Läsionen vor, bei sieben handelte es sich um einen diffusen Befall.

Bei einem Patienten wurden in der MRT fokale Knochenläsionen im Schultergürtel detektiert, bei einem anderen Patienten ein solitärer Knochenherd im Unterschenkel. Für die Läsionen im Schultergürtel konnten keine weiteren Untersuchungsergebnisse hinzugezogen werden. Für die diskrepante Bewertung des Unterschenkelknochens

lagen zusätzliche Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren (Röntgen und Skelettszintigraphie) zum Vergleich vor, in denen die Knochenläsion nachvollzogen werden konnte. Darüber hinaus wurde eine Punktion der betroffenen Region vorgenommen, die den Lymphombefall des Knochens auch histologisch sicherte. Bei sieben Patienten lagen diffuse Läsionen in der Wirbelsäule sowie multiple Läsionen in den Extremitätenknochen vor. Bei diesen sieben Patienten wurde in der MRT der Befund einer Infiltration des Knochenmarks erhoben und damit das Vorliegen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (Stadium IV) diagnostiziert. Abbildung 14 zeigt beispielhaft die Darstellung des Knochenmarks in CT und MRT anhand von Aufnahmen des unteren Achsenskeletts.

**Abbildung 14: Knochenmarksdarstellung im unteren Achsenskelett in CT und MRT**

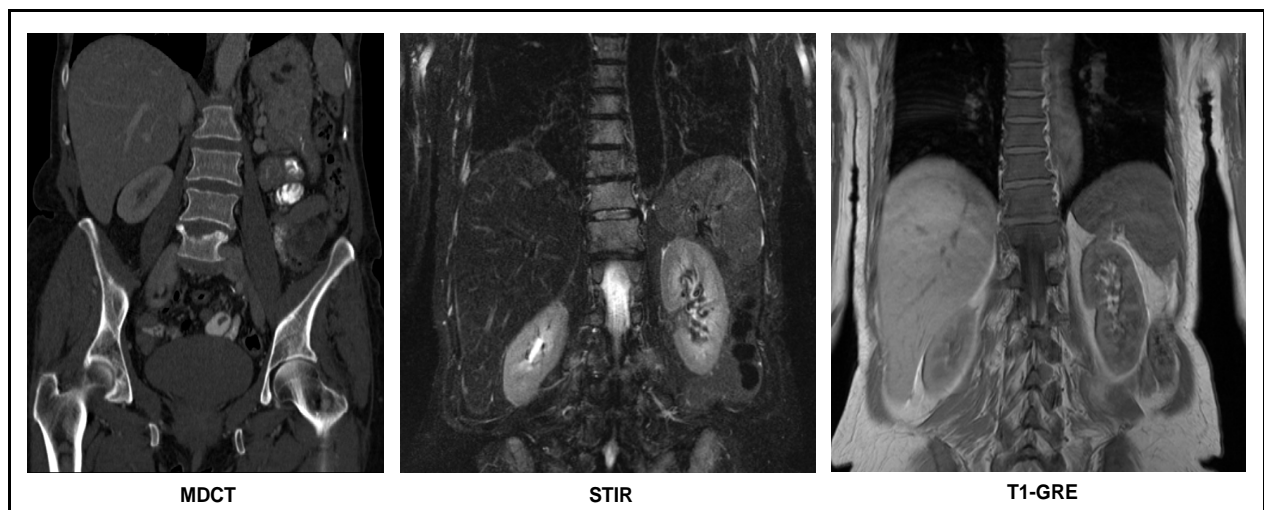


Abbildung 14: Darstellung des unteren Achsenskeletts einschließlich Becken in der CT und in zwei der vier ausgewerteten MR-Sequenzen (STIR, T1-GRE) bei einem 68jährigen Patienten mit einem follikulären Zentrumslymphom. Während die CT bei diffus-streifig strähniger Osteopenie negativ bewertet wurde, lässt sich in beiden MR-Sequenzen das typische Bild eines diffusen Knochenmarkbefalls darstellen: In der STIR stellen sich die Manifestationen als hyperintense, in der T1-GRE als hypointense Läsionen dar. Resultierend imponieren die Bandscheibenfächer gegenüber dem Knochenmark in der T1-gewichteten Sequenz hyperintens (so genanntes „bright disc sign“).



Im Rahmen des erweiterten Referenzstandards wurden die Ergebnisse der Knochenmarksuntersuchungen zum Vergleich hinzugezogen. Bei sechs der sieben Patienten bestätigte sich die Beurteilung der MRT in der Knochenmarksbiopsie. Bei einem Patienten fiel die Bewertung des Knochenmarks durch MRT und Histologie unterschiedlich aus: Während die histologische Untersuchung der Knochenmarksstanze keinen Nachweis einer malignen Infiltration erbrachte, wurde in der MRT aufgrund multilokulärer Läsionen sowie einem diffusen Befall der Wirbelsäule ein Befall des Knochenmarks diagnostiziert. Im Beckenknochen (Entnahmeort der Biopsie) war in der MRT keine Läsion zu sehen. In Abbildung 15 ist die unterschiedliche Beurteilbarkeit des Knochenmarks in CT und MRT im Becken dargestellt.

**Abbildung 15: Knochenmarksdarstellung im Becken in CT und MRT**

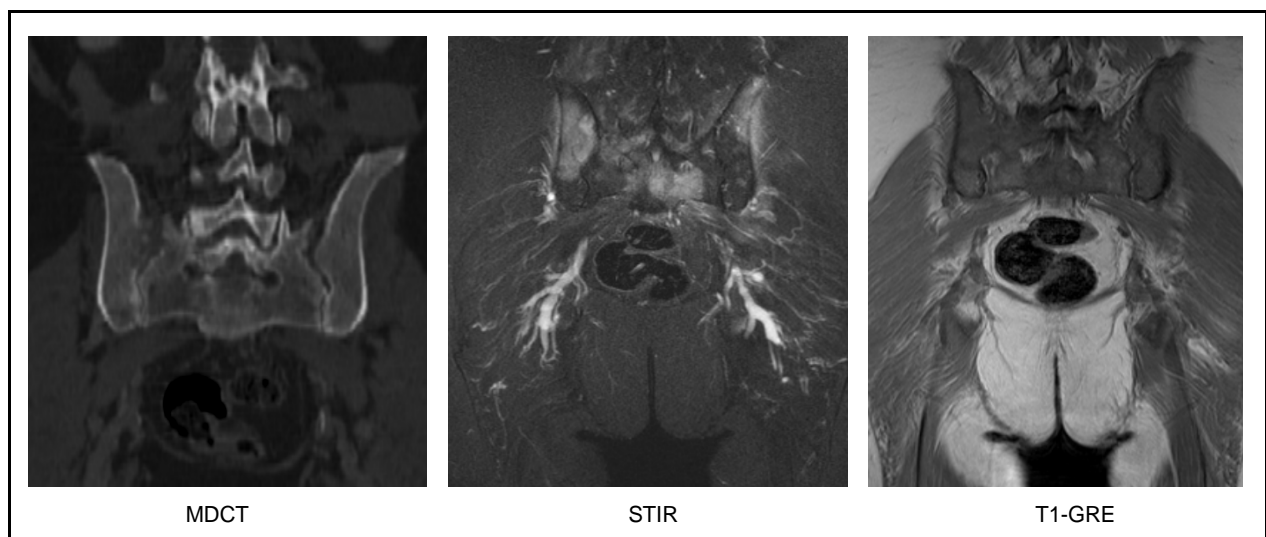


Abbildung 16: Darstellung des hinteren Beckrings in der CT und in zwei der vier ausgewerteten MR-Sequenzen (STIR, T1-GRE) bei einer 65jährigen Patientin mit einem Plasmozytom. Die CT zeigt eine inhomogene Dichte der Knochenstrukturen und wurde als fraglich positiv bewertet. In beiden MR-Sequenzen zeigt sich dagegen eine eindeutige Knochenmarksmanifestation (fleckig hyperintense Läsionen in der STIR; fleckig hypointense Läsionen in der T1-GRE).

Die Knochenmarkshistologien der übrigen 24 Patienten, bei denen laut MRT kein Befall des Knochenmarks vorlag, waren allesamt negativ. Insgesamt wurden 30 von 31 Patienten (96,8%) von MRT und Referenzstandard übereinstimmend bewertet ( $\kappa = 0,901$ ). Die Anzahl der unterschiedlich bzw. übereinstimmend bewerteten Patienten (übereinstimmend positiv und übereinstimmend negativ) sowie die prozentuale Übereinstimmung von MRT und Referenzstandard hinsichtlich der Beurteilung des Knochenmarks ist in Tabelle 25 dargestellt. Die Sensitivität der MRT bei der Detektion einer Knochenmarksbeteiligung betrug 100% bei einer Spezifität von 96,0%.

**Tabelle 25: Übereinstimmende Bewertungen hinsichtlich einer Beteiligung des Knochenmarks in MRT und Knochenmarkshistologie**

Knochenmarksbeteiligung		in der MRT		
		+	-	gesamt
in der Histologie	+	6 / 31 (19,4%)	0	6 / 31
	-	1 / 31 (3,2%)	24 / 31 (77,4%)	25 / 31
gesamt		7 / 31	24 / 31	31 / 31

+ = pathologisch (positiver Befund), - = nicht pathologisch (negativer Befund)

#### 4.4 Stadienbestimmung nach Ann Arbor

Die Stadienbestimmung nach Ann Arbor erfolgte für 21 der 31 Patienten. In Tabelle 26 sind die Einteilungen in die Stadien nach Ann Arbor anhand MRT und CT einander gegenübergestellt. Die grau hinterlegten Werte entlang der Mitteldiagonalen entsprechen der Anzahl der von beiden Methoden übereinstimmend bewerteten Patienten.

**Tabelle 26: Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus CT und MRT**

		Stadium in der MRT				Gesamt
		I	II	III	IV	
Stadium in der CT	I	5	0	0	2	7
	II	0	6	0	1	7
	III	0	0	3	0	3
	IV	0	0	0	4	4
Gesamt		5	6	3	7	18 / 21

Die Ergebnisse der Stadienbestimmung nach Ann Arbor stimmten bei 18 / 21 Patienten in beiden Bildgebungen überein (85,7%,  $\kappa = 0,806$ ).

Bei den drei Patienten, die von beiden bildgebenden Verfahren unterschiedlich beurteilt wurden, wurde jeweils in der MRT ein disseminierter Befall des Knochenmarks diagnostiziert (Stadium IV), welcher sich in der CT nicht darstellte. Bei allen drei Patienten bestätigte sich der pathologische Befund, der zu dieser Stadieneinstufung führte, in der histologischen Untersuchung des Knochenmarks.

Der erweiterte Referenzstandard erbrachte gegenüber den Stadieneinteilungen anhand CT und MRT die in Tabelle 27 dargestellte Einteilung in die vier Krankheitsstadien nach Ann Arbor.

**Tabelle 27: Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Anzahl der Patienten pro Stadium in CT, MRT und Referenzstandard**

Stadium	CT	MRT	Referenzstandard
I	7	5	4
II	7	6	7
III	3	3	3
IV	4	7	7

Bei einem Patienten ergab sich eine unterschiedliche Stadieneinteilungen von MRT und erweitertem Referenzstandard. Bei diesem Patienten lag für eine Region ein pathologisches Ergebnis einer Lymphknotenbiopsie vor. In beiden bildgebenden Verfahren (CT und MRT) stellte sich in der entsprechenden Region kein pathologisch vergrößerter Lymphknoten dar, so dass der Patient eine Einteilung in das Stadium I erhielt, während er unter Hinzuziehung aller vorliegenden Untersuchungsergebnisse im Rahmen des erweiterten Referenzstandards in das Stadium II eingestuft wurde.

In Abbildung 16 ist die Stadieneinteilung durch CT, MRT und den erweiterten Referenzstandard als Balkendiagramm dargestellt. Dabei wurden die Stadien I und II sowie die Stadien III und IV jeweils zu einem kombinierten Stadium zusammengefasst.

**Abbildung 16: Stadieneinteilung nach Ann Arbor**

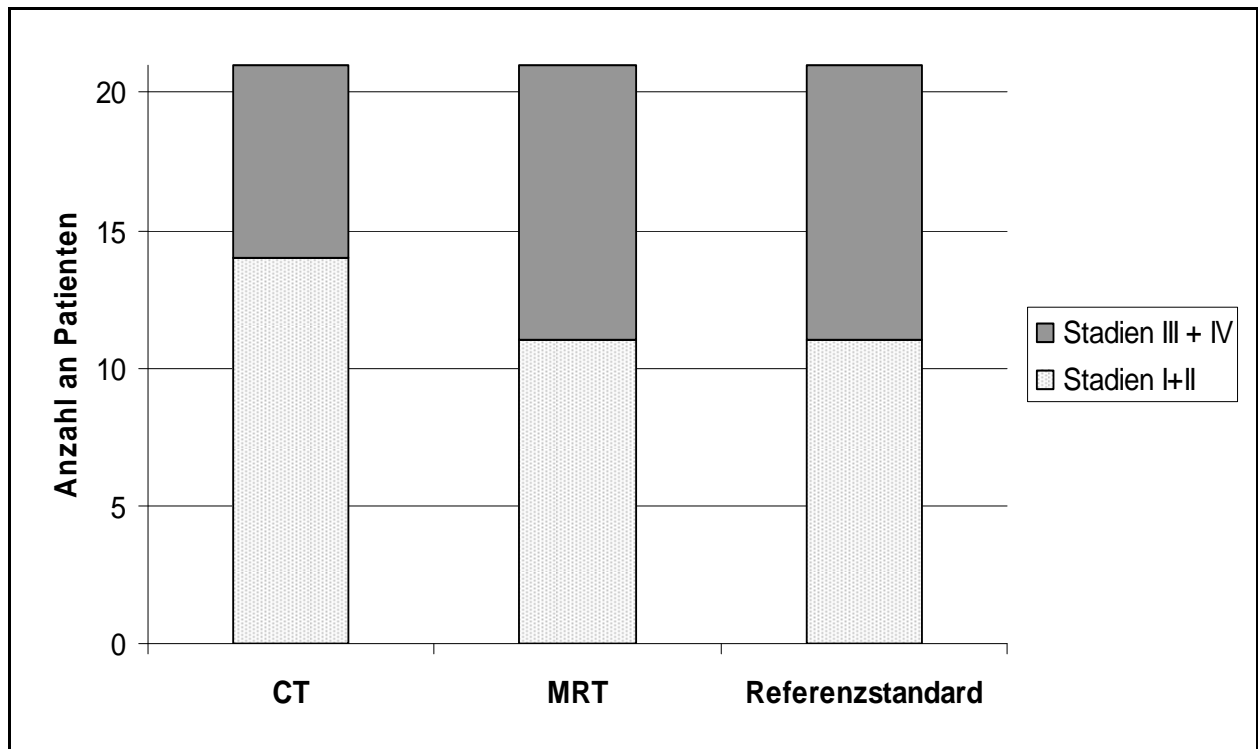


Abbildung 16: Balkendiagramm zur Darstellung der unterschiedlichen Stadieneinteilungen. Die drei Balken stehen hierbei für die bildgebenden Verfahren CT und MRT sowie den Referenzstandard als Vergleichsmodalität. Die horizontale Aufteilung der Balken symbolisiert jeweils den Anteil von Patienten, die in Stadium I und II bzw. III und IV eingestuft wurden.

In den Tabelle 28 und 29 sind die Stadieneinteilungen durch CT und MRT den Ergebnissen des erweiterten Referenzstandards gegenübergestellt. Die grau hinterlegten Werte in den Mitteldiagonalen entsprechen dabei der Anzahl an Übereinstimmungen zwischen dem jeweiligen bildgebenden Verfahren und dem Referenzstandard.

**Tabelle 28: Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus CT und Referenzstandard**

		Stadium gemäß Referenzstandard				Gesamt
		I	II	III	IV	
Stadium in der CT	I	4	1	0	2	7
	II	0	6	0	1	7
	III	0	0	3	0	3
	IV	0	0	0	4	4
Gesamt		4	7	3	7	17 / 21

**Tabelle 29: Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus MRT und Referenzstandard**

		Stadium gemäß Referenzstandard				Gesamt
		I	II	III	IV	
Stadium in der MRT	I	4	1	0	0	5
	II	0	6	0	0	6
	III	0	0	3	0	3
	IV	0	0	0	7	7
Gesamt		4	7	3	7	20 / 21

Bei 20 / 21 Patienten wurde in der MRT dasselbe Stadium bestimmt wie anhand des erweiterten Referenzstandards (Übereinstimmung in 95,5%,  $\kappa = 0,934$ ). In der CT wurden 17 / 21 Patienten mit dem erweiterten Referenzstandard übereinstimmend beurteilt (Übereinstimmung in 81,0%,  $\kappa = 0,741$ ). Die Beurteilung des Unterschieds zwischen CT und MRT mit dem McNemar-Test ergab ein Signifikanzniveau von 75% ( $p = 0,25$ ). In Abbildung 17 sind Sensitivität und Spezifität von CT und MRT bei der korrekten Einteilung in die Stadien einander gegenübergestellt.

**Abbildung 17: Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Sensitivität und Spezifität**

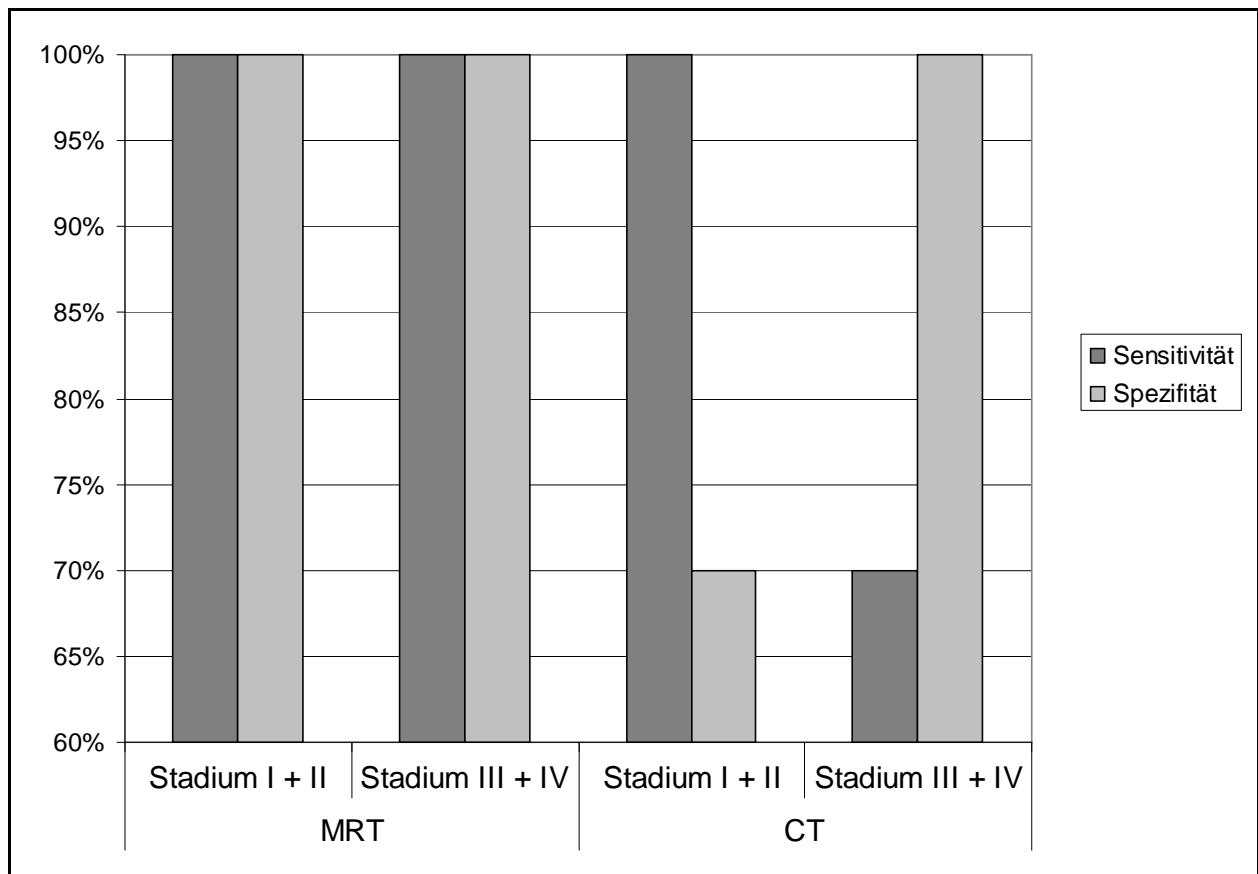


Abbildung 17: Balkendiagramm zur Darstellung der Sensitivität und der Spezifität von MRT und CT bei der Einteilung in die Krankheitsstadien I-IV nach Ann Arbor. Dabei sind die Stadien I und II sowie die Stadien III und IV zusammengefasst. Die jeweils nebeneinander stehenden Balken symbolisieren hierbei die Sensitivität und die Spezifität in %.

## 5. Diskussion

Therapie und Prognose von Patienten mit Malignen Lymphomen werden neben klinischen und laborchemischen Parametern vor allem von der Ausbreitung der Erkrankung beeinflusst. Lymphome können prinzipiell jede Körperregion befallen und manifestieren sich zum Teil, insbesondere die Non-Hodgkin-Lymphome, auch diskontinuierlich, so dass für eine vollständige Beurteilung des Krankheitsbefalls eine Untersuchung des gesamten Körpers erforderlich ist. Diese wurde bisher häufig durch mehrere Untersuchungen gewährleistet. Das derzeit meist genutzte Verfahren beim Staging von Malignen Lymphomen ist die CT. Diese ist mit einer Strahlenexposition des Patienten verbunden, was insbesondere beim wiederkehrenden Staging von jungen, potentiell kurativ zu therapierenden Patienten von Bedeutung ist. Mit der CT werden nach den aktuellen Richtlinien im Rahmen des Stagings Hals, Thorax und Abdomen abgebildet. Ergänzend kommen das konventionelle Röntgen (Röntgen Thorax), der Ultraschall (Abdomen-Sonografie sowie Ultraschalluntersuchungen des Halses) sowie die Skelettszintigraphie (bei Verdacht auf Knochenbefall) zum Einsatz. Die von der Erkrankung potentiell betroffenen Extremitäten werden, obwohl ihr Befall ebenso Einfluss auf das Krankheitsstadium und damit auf die Therapie haben kann, beim Staging der Malignen Lymphome nicht systematisch, sondern nur bei Beschwerden untersucht. Eine Ganzkörperuntersuchung ohne Strahlenexposition erscheint daher erstrebenswert. Die Ganzkörper-MRT stellt in diesem Zusammenhang ein in den letzten Jahren stark weiterentwickeltes und viel versprechendes bildgebendes Verfahren dar. Bei Kindern wird in den Richtlinien zum Staging von Malignen Lymphomen im Kindesalter (AWMF-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPHO) zu den Diagnosen NHL und M. Hodgkin) gegenwärtig bereits die MRT und nicht die CT als diagnostische Methode empfohlen. Dies lässt vermuten, dass bei Kindern, bei denen der Strahlenschutz eine wichtigere Bedeutung hat, die Qualität der MRT bei umschriebenen Scanbereichen als ausreichend angesehen wird. Im Hinblick auf die fehlende Strahlenexposition und damit das Ausbleiben einer potentiellen Langzeitschädigung hat die MRT als Alternativverfahren zur CT in der Kinderonkologie generell einen hohen Stellenwert. Hinzu kommt die vergleichsweise hohe Inzidenz von Lymphomen bei Kindern und Jugendlichen. Während Lymphome im Erwachsenenalter nur 5% aller bösartigen Erkrankungen ausmachen, sind es bei



Kindern etwa 10% aller malignen Erkrankungen und damit die dritthäufigste Krebsentität bei Kindern. Aufgrund der möglichen Langzeitfolgen durch wiederholte CT-Untersuchungen sollte die MRT auch bei jungen Erwachsenen mit Malignen Lymphomen als alternative Stagingmethode stärker in Betracht gezogen werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde deshalb die Wertigkeit der Ganzkörper-MRT beim Staging von (erwachsenen) Patienten mit Malignen Lymphomen anhand eines Vergleichs mit der CT bzw. mit einem erweiterten Referenzstandard evaluiert. In bisherigen Arbeiten zur Wertigkeit der MRT wurden überwiegend entweder Teiluntersuchungen des Körpers ausgewertet oder Ganzkörperuntersuchungen an Kindern [57-60, 109, 110]. Dabei wird insbesondere die gute Darstellung extranodaler Manifestationen in der MRT betont. Dazu gehören der Nachweis ossärer Läsionen oder eines Weichteilbefalls sowie die Beurteilung des Knochenmarks [23, 24, 28, 29, 39]. Des Weiteren konnten bei der Kontrolle von posttherapeutischen Lymphomresiduen gute Ergebnisse mit der MRT erzielt werden [26, 34]. Für diese Fragestellungen wird die MRT aufgrund ihrer Vorteile bereits eingesetzt. Seit der Einführung der Ganzkörper-MRT hat sie sich für viele Fragestellungen als Alternativverfahren zu herkömmlichen Bildgebungstechniken etabliert [91]. Bei Staginguntersuchungen an Patientenkollektiven, in denen verschiedene Karzinome vorlagen (Brust-, Ovarial-, Hoden-, Prostata- und Lungenkrebs), zeigte die Ganzkörper-MRT eine gute diagnostische Genauigkeit [46, 56]. Die Arbeit von Brennan et al. aus dem Jahr 2005, die erstmals Ergebnisse der Ganzkörper-MRT an (erwachsenen) Patienten mit Malignem Lymphom präsentierte, lieferte erste Daten, die für eine der CT vergleichbare Qualität und Eignung der Ganzkörper-MRT beim Staging dieser Erkrankung sprechen [64]. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 von Kwee et al. wurden Studien bewertet, die sich mit dem Vergleich geeigneter bildgebender Verfahren beim Staging von Malignen Lymphomen befassen [16]. Dazu wurde zunächst recherchiert, welche und wie viele Artikel zu diesem Thema in den Literaturdatenbanken vorhanden waren. 100 Studien wurden so identifiziert. Diese verglichen FDG-PET und CT sowie MRT und CT. Nach einer qualitativen Auswahl (Einschluss nur von Untersuchungen, die 1. Hals bis Becken erfassten, 2. eine klinisch-radiologische Nachsorgeuntersuchung von mindestens sechs Monaten beinhalteten und 3. Geräte neuerer Generation verwendeten), verblieben 19 Studien. Davon befasste sich keine mit der MRT bzw. der Ganzkörper-MRT. Auch die Studien, die die Kriterien erfüllten und in die weitere Analyse eingeschlossen wurden, wiesen Limitationen auf. Kritisiert wurde von Kwee et al., dass die Mehrzahl der Studien

nicht prospektiv durchgeführt wurde und bei fast allen Arbeiten die Einschlusskriterien nicht explizit benannt waren. Besonders hervorgehoben wurde die Tatsache, dass die Ergebnisse der Studien aufgrund uneinheitlicher Scoring-Systeme nicht metaanalysiert werden konnten. In keinem der Artikel fand sich eine Präsentation der Ergebnisse gemäß der Ann Arbor Klassifikation, welche laut Kwee et al. dringend erforderlich wäre, um eine vergleichende Aussage über den klinischen Wert einer Methode zu treffen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach der Ann-Arbor-Klassifikation eingeteilt und die von Kwee et al. formulierten Einschlusskriterien wurden bis auf die generelle Nachsorgeuntersuchung der Patienten erfüllt.

Die Auswahl der in unsere Studie eingeschlossenen Patienten stellt hinsichtlich der Epidemiologie eine repräsentative Stichprobe von Patienten mit Malignen Lymphomen dar: Die Altersverteilung innerhalb unseres Patientenkollektivs entspricht der zweigipfligen Verteilung der Hodgkin-Lymphome in der Allgemeinbevölkerung. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts sowie das mittlere Lebensalter (5. Lebensjahrzehnt) der Patienten entsprechen ebenfalls der Verteilung in größeren Patientenkollektiven. Des Weiteren waren die Patienten mit der Diagnose Hodgkin-Lymphom mit einem mittleren Alter von 40 Jahren deutlich jünger als die übrigen Patienten. Das mittlere Alter der NHL-Patienten (einschließlich der Patienten mit Multiplem Myelom) von 55 Jahren lag mehr als 10 Jahre über dem durchschnittlichen Alter der Hodgkin-Patienten. Dies ist ebenfalls repräsentativ für größere Patientenkollektive, da die Inzidenz der NHL mit steigendem Alter zunimmt. Betrachtet man das Durchschnittsalter der NHL-Patienten ohne die Multiplen Myelome zeigt sich ein um 17 Jahre niedrigeres Alter im Vergleich zum Durchschnittsalter der Myelompatienten. Die Multiplen Myelome stellen somit die älteste Patientengruppe dar. Am jüngsten waren in unserem Patientenkollektiv die weiblichen Patienten mit der Diagnose M. Hodgkin.

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass die MRT eine der CT vergleichbare, beziehungsweise für extranodale Manifestationen und bei bestimmten Fragestellungen sogar bessere Eignung beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen besitzt. Die positiven Ergebnisse bisheriger Arbeiten, die die Wertigkeit der MRT beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen in Einzelregionen untersuchten, lassen sich unseren Erkenntnissen zufolge auf Ganzkörperuntersuchungen übertragen. Zu übereinstimmend positiven Bewertungen der MRT kamen sowohl Hoane et al. und Jung et al.

bei ihrem Vergleich von MRT und CT beim Staging von Malignen Lymphomen in Einzelregionen, als auch Brennan et al., die in ihrer Arbeit die Ganzkörper-MRT mit der CT verglichen <sup>[59, 60, 64]</sup>. Die Auswertung unserer Daten ergab insgesamt eine sehr hohe Übereinstimmung (> 99%) der Ergebnisse von Ganzkörper-MRT und Referenzstandard. Dies gilt sowohl für die Erkennung extranodaler Lymphommanifestationen als auch für die Detektion pathologischer Lymphknoten. Beim Vergleich der Stadienbestimmung nach Ann Arbor zeigte die MRT eine deutlich höhere Übereinstimmung mit dem Referenzstandard als die CT (20 / 21 vs. 17 / 21), was allerdings aufgrund der limitierten Anzahl eingeschlossener Patienten statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,25$ ). Bei der Auswertung der vier den gesamten Körper darstellenden MR-Sequenzen zeigte sich eine konstante Überlegenheit der STIR-Sequenz gegenüber den drei anderen Sequenzen. Sowohl bei der Detektion pathologischer Lymphknoten als auch bei der Beurteilung von extranodalen Läsionen zeigte die STIR eine Übereinstimmung mit dem Referenzstandard von > 99,5%. Insbesondere bei der Klassifizierung von Lymphknoten im Thorax zeigte sich die STIR den anderen Sequenzen überlegen: Während die T1-gewichteten Sequenzen hier in < 93% mit dem Referenzstandard übereinstimmten, erbrachte die STIR in über 99% übereinstimmende Ergebnisse mit dem Referenzstandard. In einer Studie von Jung et al. an 50 Patienten mit Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen wurden ähnlich positive Ergebnisse erzielt. In dieser Arbeit wurden T2-gewichtete TSE-Sequenzen des Abdomens ausgewertet, die an einem 1,0 T Ganzkörperscanner durchgeführt wurden. Der Vergleich von MRT und CT zeigte dabei eine gleichwertige Eignung beider Methoden sowie eine signifikante Überlegenheit der MRT bei der Darstellung des Knochenmarks. Die Befunde stimmten in 100% der Fälle überein, sowohl bezüglich der extranodalen Manifestationen als auch im Hinblick auf die Lymphknoten <sup>[60]</sup>. In einer initialen Arbeit zum Staging Maligner Lymphome in der MRT aus dem Jahr 1994 beschreiben Hoane et al. ihre Ergebnisse beim Vergleich von MRT und CT an 23 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und NHL <sup>[59]</sup>. In dieser Arbeit wurden MRT-Untersuchungen von Thorax, Abdomen, Becken und Femur ausgewertet, die mit einem 0,15 T Scanner in Form einer T1-gewichteten TSE-Sequenz und einer STIR-Sequenz durchgeführt wurden. Trotz der niedrigen Feldstärke war die MRT bei der Beurteilung von Lymphknoten der CT überlegen. Im Abdomen zeigte sich für die Detektion pathologischer Lymphknoten an der Leberpforte ein deutlicher Vorteil der MRT. Überdies wurde auch hier die zu erwartend gute Qualität hinsichtlich der Darstellung

des Knochenmarks bestätigt. Hoane et al. kamen anhand ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass es sich bei MRT und CT um ebenbürtige Verfahren zum Staging Maligner Lymphome handelt. Als Limitation der Studie wurde eingeräumt, dass es für die positiven Befunde in der MRT keine Bestätigung durch einen Referenzstandard gab. Die besondere Eignung der STIR-Sequenz, die sich in unserer Studie zeigte, findet Bestätigung in anderen Arbeiten, in denen ebenfalls die STIR hervorgehoben wird. In der Studie von Brennan et al. aus dem Jahre 2005, in der MRT und CT von 23 Patienten mit Malignen Lymphomen verglichen wurden, handelte es sich um 4-Zeilen-CT-Untersuchungen von der Schädelbasis bis zum Becken und STIR-Ganzkörper-Untersuchungen<sup>[64]</sup>. Die Spezifität der MRT lag im Vergleich zur CT insgesamt bei > 99%, für Lymphknoten einer Größe > 12 mm sogar bei 99,9%. Lymphknoten mit einem Durchmesser von > 12 mm wurden mit einer Sensitivität von 92% erkannt, Lymphknoten einer Größe von 6-12 mm mit einer Sensitivität von 67%. Lymphknoten mit einem kleineren Durchmesser konnten mit der CT besser detektiert werden als in der MRT. Trotz der damit hinzukommenden pathologischen Lymphknoten in der CT kamen beide Untersuchungsmethoden in 100% der Fälle zu dem gleichen Staging-Ergebnis. Die zusätzlichen Befunde in der CT führten also nicht zu einem so genannten „Upstaging“<sup>8</sup> und blieben damit ohne therapeutische oder prognostische Konsequenz. Brennan et al. kommen deshalb zu dem Schluss, dass die Ganzkörper-MRT eine gute Alternative zur CT darstellt, da letztere zwar im Stande ist auch kleinere Lymphknoten (< 12 mm) zu detektieren, dies aber in der Regel keinen Einfluss auf das Tumorstadium und damit keine klinische Relevanz hat.

Zur Wertigkeit der MRT beim Lymphknotenstaging liegen (bei unterschiedlichen zugrunde liegenden Primärerkrankungen) stark variierende Daten vor: Für die Sensitivität der MRT werden je nach Zusammensetzung des Patientenkollektivs und der angewendeten Größenkriterien in der Literatur Werte von 0-89 % und für die Spezifität 44-100% angegeben<sup>[93-95, 98, 111-115]</sup>. Ein Problem, welches nach wie vor beim Staging sowohl in der CT als auch in der MRT besteht, ist die Beurteilung von nicht vergrößerten pathologischen Lymphknoten. Die CT hat sich trotz dieser Schwierigkeit als Stagingmethode etabliert und ausreichende Genauigkeit beim Lymphknotenstaging anhand des Größenkriteriums gezeigt. Für den Nachweis von pathologischen

---

<sup>8</sup> „Upstaging“ = Einstufung in ein höheres Krankheitsstadium (gemäß der Einteilung in die vier therapie- und prognoserelevanten Krankheitsstadien nach Ann Arbor)

Lymphknoten bei Patienten mit Malignen Lymphomen liegen Daten vor, die für eine der CT gleichwertige Eignung der MRT sprechen <sup>[40, 60, 64, 116]</sup>. In unserer Studie zeigte sich bei der Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten in der MRT eine nahezu vollständige Übereinstimmung mit dem Referenzstandard (99,7%,  $\kappa = 0,987$ ). In nur zwei von insgesamt 1190 ausgewerteten Lymphknotenregionen lagen unterschiedliche Ergebnisse vor. Damit lag die Sensitivität bei 99,9%, bei einer Spezifität von 98,5%. Betrachtet man die Ergebnisse des Lymphknotenstagings in den Überregionen zeigen sich geringfügige Unterschiede in der Genauigkeit der MRT: Während in den Körperregionen Hals und Abdomen eine vollständige Übereinstimmung zwischen MRT und erweitertem Referenzstandard vorlag (Spezifität und Sensitivität 100%,  $\kappa = 1$ ), ergab sich im Thorax eine Abweichung der Werte und somit eine verminderte Sensitivität der MRT von 96,4%, bei einer Spezifität von 99,7% ( $\kappa = 0,968$ ). Bei der Betrachtung der einzelnen MR-Sequenzen zeigte die STIR in allen Körperregionen eine höhere Übereinstimmung mit dem erweiterten Referenzstandard als die anderen drei Sequenzen. Dies trifft insbesondere im Thorax zu, wo die Werte der anderen Sequenzen deutlicher von denen der STIR abweichen als in den anderen Überregionen. Die beiden T1-gewichteten Sequenzen erbrachten im Thorax eine auffallend niedrigere Sensitivität für die Detektion von Lymphknoten (46,8% für die T1-GRE bzw. 55% für die T1-TSE). Die STIR, die in allen Regionen eine konstant gute Übereinstimmung mit dem Referenzstandard aufwies, zeigte sich dadurch im Thorax am deutlichsten den anderen Sequenzen überlegen. Die zusätzlich vorgenommene Auswertung der Anzahl pathologischer Lymphknoten pro Region erlaubt eine noch differenziertere Betrachtung der diagnostischen Genauigkeit der MRT. Auch hier zeigten MRT und Referenzstandard eine hervorragende Übereinstimmung (98,3%). In 1.170 Lymphknotenregionen wurde exakt dieselbe Anzahl an pathologisch vergrößerten Lymphknoten detektiert. Damit zeigte sich lediglich in 20 von 1.190 Lymphknotenregionen eine Abweichung hinsichtlich der Anzahl. Diese meist geringen Abweichungen um ein oder zwei Lymphknoten pro Region waren zudem gleichmäßig auf beiden Seiten verteilt. In nur drei Regionen handelte es sich um eine deutlichere Abweichung: Hier zeigte die MRT jeweils nur einen pathologischen Lymphknoten gegenüber mehreren Lymphnoten in der CT. Ein Vergleich der gemessenen Größen zeigte, dass es sich in der MRT bei allen drei Lymphknoten um Lymphknoten-konglomerate (sog. „bulks“ mit Durchmessern von 5-10 cm) handelte, während in der CT in den entsprechenden Regionen jeweils mehrere zwischen 1-2 cm große

Lymphknoten notiert worden waren. Diese unterschiedliche Bewertung lässt sich durch ein, sich in der MRT darstellendes, umgebendes Ödem erklären. In der CT ließen sich die einzelnen Lymphknoten zwar differenzieren, wurden aber dennoch als eine pathologische Läsion gewertet. Da die Veränderungen damit in beiden bildgebenden Verfahren als pathologische „bulky lesions“ gedeutet wurden, ergab sich klinisch und therapeutisch in keinem der Fälle ein Unterschied. Die STIR zeigte auch hier im Vergleich zu den anderen Sequenzen mit 98% die beste Übereinstimmung mit dem Referenzstandard. Zusammenfassend kann man zur Wertigkeit der MRT beim Lymphknotenstaging sagen, dass mit Ausnahme von einem einzigen Lymphknoten alle pathologisch vergrößerten Lymphknoten, die in der CT detektiert wurden, auch in der MRT diagnostiziert wurden. Darüber hinaus wurde ein pathologischer Lymphknoten in der MRT richtig erkannt, der sich in der CT nicht darstellte. Beim Vergleich mit dem erweiterten Referenzstandard fiel ein weiterer unterschiedlich bewerteter Lymphknoten auf. Dieser wurde in der Histologie als pathologisch bewertet, wurde jedoch in der MRT nicht erkannt. In der CT stellte sich dieser Lymphknoten ebenfalls nicht als pathologisch vergrößert dar. Die MRT erwies sich damit beim Lymphknotenstaging in unserer Studie der CT ebenbürtig bzw. sogar überlegen und damit als sehr geeignet für die Detektion von pathologischen Lymphknoten bei Patienten mit Malignen Lymphomen.

Zur Wertigkeit der MRT beim Nachweis von extranodalen Läsionen finden sich in der Literatur vor allem Angaben zur Detektion von Knochenmetastasen und dem Nachweis einer Knochenmarksinfiltration. Hier hat sich die MRT bereits als den herkömmlichen Methoden überlegen gezeigt <sup>[23-25, 27-29]</sup>. Aber auch für den Nachweis von Läsionen in parenchymatösen Organen und im Weichteil sowie bei Verdacht auf zerebrale oder spinale Beteiligung ist eine gute diagnostische Genauigkeit der MRT in mehreren Studien belegt <sup>[24, 26, 34, 39, 40, 59, 60]</sup>. Bei Untersuchungen an Patientenkollektiven, bei denen verschiedene metastasierte Primärtumoren vorlagen, zeigte sich die MRT gut geeignet für die Detektion extranodaler Fernmetastasen. Darüber hinaus hatte die Ganzkörper-MRT im Vergleich zu den herkömmlichen Stagingverfahren Vorteile in der Beurteilung von Leber- und Knochenmetastasen <sup>[56, 117, 118]</sup>. Ein bevorzugter Manifestationsort von Lymphomen ist die Kopf-Hals-Region, wobei vor allem die NHL hier extranodal auftreten. Auch im Mediastinum tritt, bei vorwiegender Beteiligung der Lymphknotenstationen, extranodaler Befall auf. Ein Milzbefall tritt bei bis zu 40% der Patienten mit M. Hodgkin oder NHL auf (wobei es sich bei Läsionen der Milz im

engeren Sinn nicht um extranodale Läsionen handelt, sondern um eine Beteiligung von lymphatischem Gewebe). Lymphome stellen dabei insgesamt die häufigste Ursache für maligne Tumore der Milz dar. Eine hepatische Beteiligung ist bei den malignen Lymphomen ebenfalls häufig. Bei ca. 50% der Patienten kommt es zu einem sekundären Befall der Leber. Bei bis zu 10% der Lymphompatienten wird beim Initialstaging ein klinisch manifester Nierenbefall nachgewiesen. Das Pankreas und seine unmittelbare Umgebung sind eher selten von Lymphomen betroffen, es handelt sich dabei meist um Non-Hodgkin-Lymphome<sup>[103]</sup>. In diesen Organen bzw. Körperregionen (mit Ausnahme der Lunge) hat sich die MRT bei der Detektion und Klassifizierung von extranodalen Manifestationen bei Patienten mit Lymphomen sowie anderen malignen Erkrankungen in bisherigen Arbeiten als gut geeignet gezeigt<sup>[30-32, 39-41, 51]</sup>. Bei der Beurteilung extranodaler Läsionen im Rahmen unserer Arbeit stimmten die Ergebnisse der MRT hervorragend mit denen der CT bzw. des Referenzstandards überein. Die prozentuale Übereinstimmung mit dem Referenzstandard betrug 99,9% ( $\kappa = 0,982$ ). Die STIR zeigte sich dabei wiederum als am besten geeignete Sequenz. Mit einer Sensitivität von 96,6% zeigte sie sich vor allem im Vergleich zu den T1-gewichteten Sequenzen mit Sensitivitäten von weniger als 43% deutlich überlegen. In der MRT konnten insgesamt mehr Läsionen dargestellt werden als in der CT, was vor allem an der zusätzlichen Detektion ossärer Läsionen in der MRT lag. Alle Läsionen, die nur in der MRT diagnostiziert wurden, während in den korrespondierenden Regionen in der CT keine pathologische Läsion detektiert wurde, bestätigten sich mithilfe des erweiterten Referenzstandards. Insgesamt zeigte sich die MRT mit einer Sensitivität von 96,6% und einer Spezifität von 99,7% bei der Darstellung von extranodalen Lymphommanifestation als sehr geeignet und kann als Schlussfolgerung aus unseren Ergebnissen als Alternative zur CT empfohlen werden. Die in unseren Daten niedrigere Sensitivität der T1-gewichteten Sequenzen resultierte vor allem aus falsch negativen Befunden im Thorax. Dieses Ergebnis deckt sich mit Erkenntnissen aus bisherigen Studien, die zum Teil die MRT als weniger geeignet für die Detektion von Läsionen im Thorax beschreiben. So kommen beispielsweise Müller-Horvat et al. zu dem Schluss, dass die MRT für die Detektion von Läsionen in der Lunge weniger geeignet ist und die CT in diesem Bereich vorzuziehen ist: bei 30% der Patienten wurden in dieser Studie mehr pulmonale Metastasen anhand der CT detektiert als anhand der MRT. Es handelte sich dabei allerdings um Läsionen unter 5 mm Größe. Läsionen mit einem Durchmesser > 5 mm wurden in beiden bildgebenden Verfahren mit der gleichen

Sensitivität gesehen <sup>[33]</sup>. In einer Studie von Amano et al. zeigte sich die CT nicht nur bei der Beurteilung des Lungenparenchyms, sondern auch bei der Beurteilung thorakaler Lymphknoten gegenüber der MRT überlegen <sup>[40]</sup>. Von mehreren Autoren wird die MRT deshalb zum Staging von Malignen Lymphomen zwar empfohlen, jedoch mit Ausnahme der Lunge, für deren Beurteilung eine CT (oder PET-CT) empfohlen wird <sup>[34, 91, 119]</sup>. Bei den von uns im Thorax erhobenen Befunden zeigte sich hingegen eine sehr gute Übereinstimmung der STIR mit dem Referenzstandard (99,9%). Bei einer Sensitivität von 92,3% und einer Spezifität von 100% kann hier durchaus von einer guten Genauigkeit der MRT (bzw. der STIR) beim Nachweis von pathologischen Läsionen im Thorax gesprochen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den bisher noch begrenzten Ergebnissen neuerer Studien überein, die ebenfalls für eine gute Eignung der MRT im Bereich des Thorax sprechen <sup>[32, 35]</sup>. Entgegen der bisher in der Literatur vorwiegend vertretenen Einschätzung, dass Lungenparenchymveränderung mit der CT besser darstellbar sind <sup>[17, 25, 34, 91, 119]</sup>, konnte in einer aktuellen Arbeit zum Vergleich von MRT und CT gezeigt werden, dass in der MRT pulmonale Läsionen ab einer Größe von 3 mm detektiert werden können. Die MRT zeigte in dieser Studie beim Nachweis von pulmonalen Läsionen einer Größe von 3-5 mm gegenüber der CT (MDCT) eine Sensitivität von 94,5%. Auch in dieser Arbeit wurde die Eignung der STIR-Sequenz hervorgehoben, die die höchste Genauigkeit im Vergleich zur CT erbrachte. Bei der Darstellung von Läsionen < 3 mm erlangte die STIR noch eine Sensitivität von 81,5% <sup>[35]</sup>. In einer Studie von Antoch et al. an 98 onkologischen Patienten zeigten CT und MRT bei der Detektion von Lungenmetastasen statistisch nicht signifikant unterschiedliche Sensitivitäten (89% vs. 82%) bei identisch guten Spezifitäten (94%) <sup>[51]</sup>. Bei der Nachsorge von Lungenparenchymveränderungen bei Patienten mit Lymphomen wird die MRT von einigen Autoren als die Methode der Wahl angegeben <sup>[26, 34]</sup>.

Unter den extranodalen Manifestationen bei Malignen Lymphomen werden häufig die ossären Läsionen und die Beteiligung des Knochenmarks besonders hervorgehoben. Dies ist zum einen in der Häufigkeit von Skelettmanifestationen bei Patienten mit Malignen Lymphomen sowie der speziellen Signifikanz und Bedeutung dieser Läsionen begründet zum anderen in der besonderen Art der Nachweisbarkeit (anhand invasiver Untersuchung des Knochenmarks). Bei 30-50% der Patienten mit einem NHL findet sich eine Knochenmarksbeteiligung, bei indolenten Lymphomen sogar bei bis zu 90%. Bei den NHL kommt es meist zu multifokalen Läsionen, selten zu einem diffusen Befall



[103]. Von den Patienten mit Hodgkin-Lymphom haben bei Erstdiagnose 6,5% eine Knochenläsion, im Laufe der Erkrankung über 20% [1, 69, 120]. Hauptsächlich betroffen sind Wirbelsäule, Becken, Rippen und proximaler Femur. Beim M. Hodgkin handelt es sich meist um einen fokalen oder multifokalen Befall. Der korrekten Diagnose einer Knochenmarksinfiltration kommt beim (Initial-) Staging der Malignen Lymphome eine spezielle Bedeutung zu, da sie die Auswahl des Therapieprotokolls gravierend beeinflusst. Eine Beteiligung des Knochenmarks führt nach der Ann-Arbor-Klassifikation zu einer Einteilung in das höchste Krankheitsstadium (Stadium IV). Diese Einstufung ist mit einem deutlich aggressiveren Therapiemanagement sowie einer schlechten Prognose für den Patienten verbunden. Die CT besitzt für diese Fragestellung eine sehr niedrige Sensitivität und wird in der Literatur überwiegend als nicht geeignet für die Darstellung einer Knochenmarksbeteiligung beschrieben [33, 40, 45, 121]. Die Untersuchung der Wahl, um eine Infiltration des Knochenmarks festzustellen, ist die histologische Untersuchung einer Knochenmarksstanze, die aus einem bzw. beiden Beckenkämmen gewonnen wird und im Rahmen des Initialstagings bei allen Lymphompatienten durchgeführt wird. Daher verglichen wir unsere Ergebnisse hinsichtlich einer Beteiligung des Knochenmarks mit den Ergebnissen der Knochenmarksbiopsien, die bereits vorlagen. Unter den von uns untersuchten 31 Patienten befanden sich sieben Patienten mit einer diffusen Beteiligung des Knochenmarks in der MRT. Bei sechs dieser Patienten bestätigte sich die Infiltration des Knochenmarks in der Histologie. Bei nur einem von 31 Patienten erbrachten Beckenkammbiopsie und MRT unterschiedliche Ergebnisse. Bei diesem Patienten fiel die histologische Untersuchung des Biopsats negativ aus, während in der MRT eine Knochenmarksbeteiligung diagnostiziert wurde. Dabei wurde in der MRT ein diffuser Befall der Wirbelsäule und der Röhrenknochen (v.a. im Femur) gesehen. Im Bereich der Knochenmarksstanze fand sich in der MRT kein nachweisbarer Befall. Dieses Ergebnis spricht für einen falsch negativen Befund in der Histologie, wie bereits in anderen Studien berichtet [41, 102, 122]. Eine Knochenmarksbiopsie kann diesen Arbeiten zufolge falsch negativ ausfallen, wenn der Befall nicht diffus, sondern fokal ist. In unserer Studie ergab sich durch dieses eine, gegenüber dem Referenzstandard als falsch positiv zu wertende Ergebnis, eine Übereinstimmung von MRT und Knochenmarksbiopsie in 96,8%. Die MRT zeigte sich damit anhand unserer Ergebnisse mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 96% erwartungsgemäß als sehr gut geeignet für die Detektion von ossären Metastasen bzw. einer Knochenmarksbeteiligung. Unseren Ergebnissen zufolge scheint die MRT bei der

Beurteilung des Knochenmarks im Rahmen des Stagingprozesses der Knochenmarksbiopsie überlegen zu sein, da sie bei einer hohen Sensitivität für die Detektion fokaler Knochenmarksinfiltrationen, größere Bereiche des Knochenmarks beurteilen kann. Die histologische Untersuchung des Knochenmarks ist jedoch ungeachtet dessen vor allem für die Typisierung des Lymphoms wichtig und damit im Rahmen der Primärdiagnostik der Erkrankung unerlässlich. Die hervorragende Darstellung des Skelettsystems in der MRT ist mehrfach belegt <sup>[40-45]</sup>. Die Skelettszintigraphie, die ebenfalls der Darstellung von Knochenläsionen dient, wurde früher regelmäßig beim Initialstaging durchgeführt. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass die MRT einen Knochenmarksbefall bereits im frühen Stadium detektiert, noch bevor in der Skelettszintigraphie der Nachweis einer Beteiligung des Knochenmarks gelingt <sup>[123-128]</sup>. In der Literatur wird die Sensitivität der MRT für den Nachweis von ossären Manifestationen mit bis zu 100% beschrieben <sup>[129]</sup>. Mehrere Studien betonen aus diesem Grund die Bedeutung der MRT bei Verdacht auf Knochenmarksbefall bei Lymphomen <sup>[41, 43-45]</sup>. Diesen Arbeiten zufolge haben Patienten mit einem negativen Biopsiebefund aber einer in der MRT nachgewiesenen Knochenmarksinfiltration eine schlechtere Prognose als Patienten mit negativen Befunden in beiden Untersuchungen, was für die Richtigkeit der MRT-Befunde spricht. In einem Artikel aus dem Jahr 2003 beschreiben Vinnicombe et al., dass bei Patienten mit Malignen Lymphomen, die einen negativen Befund in der Beckenkammbiopsie hatten, häufig die trotz alledem bestehende Infiltration des Knochenmarks mittels MRT diagnostiziert werden konnte. Bei bis zu 33% der Patienten führe dies zu einem Upstaging und damit relevanten Konsequenzen hinsichtlich Therapie und Prognose <sup>[102]</sup>. Bei der Darstellung von ossären Läsionen wird von mehreren Autoren wiederum die besonders gute Eignung der STIR-Sequenz hervorgehoben. Aufgrund der hohen Sensitivität bei relativ geringer Spezifität wird die Ganzkörper-MRT von einigen Autoren auch zur Initialdiagnostik, vor allem aber als ideale Untersuchungsmethode zur Therapiekontrolle bei bekannter Erkrankung beschrieben <sup>[103, 121]</sup>. In einer Studie von Iizuka-Mikami et al. wurde die Ganzkörper-MRT mit der Skelettszintigraphie und den Ergebnissen aus Knochenmarksbiopsien bei Patienten mit NHL verglichen. Insbesondere durch den Einsatz von STIR-Sequenzen konnte eine sehr hohe Sensitivität der MRT bei der Darstellung einer Knochenmarksbeteiligung beobachtet werden <sup>[42]</sup>. In einer retrospektiven Studie an Kindern mit Malignen Lymphomen, in der die Ganzkörper-MRT unter Verwendung einer STIR-Sequenz mit konventionellen bildgebenden Verfahren (CT von Hals, Thorax,

Abdomen und Becken sowie Gallium-67 Szintigraphie) verglichen wurde, zeigten Kellenberger et al. ebenfalls die Überlegenheit der STIR-Sequenz gegenüber der CT bei der Detektion von Knochenmarksläsionen. Insgesamt zeigte sich in dieser Arbeit eine signifikante Überlegenheit der MRT bei der Detektion von Lymphommanifestationen in allen Körperregionen<sup>[57]</sup>.

In bisherigen Arbeiten zum Staging Maligner Lymphome wurde nur gelegentlich eine Stadienbestimmung vorgenommen. Gerade diese zeigte in unserer Studie am eindrucklichsten die Überlegenheit der MRT gegenüber der CT. Bei der Stadienbestimmung nach Ann Arbor war es möglich die Befunde aus CT und MRT dem erweiterten Referenzstandard aus mehreren Untersuchungsergebnissen gegenüber zu stellen und somit eine Bewertung der Richtigkeit der Stadienbestimmungen in CT und MRT vorzunehmen. Auch wenn dabei mit  $p = 0,25$  kein signifikanter Unterschied messbar war, so zeigte die MRT dennoch deutlich mehr Übereinstimmungen mit dem Referenzstandard als die CT. Bei 20 von 21 Patienten wurde in der MRT das korrekte Krankheitsstadium ermittelt (95,5%,  $\kappa = 0,934$ ), während in der CT nur 17 von 21 Patienten korrekt gestagt wurden (81,0%,  $\kappa = 0,741$ ). In der MRT wurde ein Patient fälschlicherweise in das Stadium I eingeteilt, obwohl ein Stadium II vorlag. Derselbe Irrtum lag auch in der CT vor. Bei den anderen drei Patienten jedoch, die in der CT ein zu niedriges Stadium erhielten, handelte es sich nicht um eine Einteilung in das nächst höhere Stadium sondern um eine Einstufung in das höchste Krankheitsstadium, während in der CT nur Stadium I bzw. II diagnostiziert wurde. In der CT kam es damit gegenüber dem erweiterten Referenzstandard in drei Fällen zu einer falsch niedrigen Stadienbestimmung, während diese Patienten in der MRT korrekt höher eingestuft wurden. Klinisch hätte die Einteilung durch die CT zu einer Unterschätzung der Krankheitsausbreitung und -intensität geführt und damit eine nicht angepasste Therapie zur Folge gehabt. Fasst man die Ann Arbor Stadien I und II bzw. III und IV, entsprechend der klinischen Relevanz, in die Kategorien „aggressiv zu therapierende“ und „weniger aggressiv zu therapierende“ Lymphome zusammen, zeigt sich für die MRT eine Übereinstimmung mit dem Referenzstandard von 100%, für die CT dagegen nur in 81%. Unsere Ergebnisse bei der Stadienbestimmung entsprechen den Erkenntnissen von Brennan et al., die in ihrer Studie an Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und NHL zeigen konnten, dass die Ganzkörper-MRT bei all den von ihnen untersuchten Patienten in einer korrekten Stadieneinteilung resultierte. Die Krankheits-

stadien stimmten dabei mit zwei Ausnahmen bei allen Patienten mit den Stadien der CT überein. Bei diesen beiden Patienten lag eine Knochenmarksbeteiligung vor, die in der MRT und in der Knochenmarksbiopsie nachgewiesen wurde, nicht aber in der CT. Die MRT führte also auch hier in zwei Fällen zu einem Upstaging in das Stadium IV <sup>[64]</sup>.

Das Patientenkollektiv, welches für den Zweck einer Evaluation der MRT als Stagingmethode absichtlich nur eine definierte Krankheitsentität beinhaltete, wies innerhalb der Lymphome eine relativ heterogene Verteilung der Subtypen auf. Eine getrennte Auswertung der Hodgkin-Lymphome und der NHL inklusive einer gesonderten Betrachtung der Multiplen Myelome wäre zwar wünschenswert, hätte aber in der vorliegenden Studie zu sehr kleinen Patientenzahlen und damit zu einer verminderten Aussagekraft der Ergebnisse geführt. Deshalb wurden alle Lymphome gemeinsam ausgewertet. Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass nicht für alle Patienten der gleiche erweiterte Referenzstandard zur Verfügung stand. Dies lag vor allem daran, dass nur bereits vorhandene Befunde hinzugezogen wurden. Sofern diese nicht klinisch indiziert waren, wurden keine invasiven oder mit zusätzlicher Strahlenexposition verbundenen Untersuchungen durchgeführt. Dadurch konnten Ergebnisse der MRT, die sich in der CT nicht bestätigten, nur in einigen Regionen anhand von Biopsie- bzw. Histologiebefunden als richtig positiv bestätigt werden. Die Schwierigkeit einer Evaluation der Ganzkörper-MRT anhand eines „echten“ Goldstandards tritt generell bei der Bewertung von onkologischen Ganzkörper-Stagingmethoden auf, da der einzige akkurate Referenz- bzw. Goldstandard der histologische Beweis eines aktiven Tumors wäre <sup>[130]</sup>. Dies stellt jedoch insbesondere bei sich diffus ausbreitenden Erkrankungen wie den Malignen Lymphomen ein Problem dar, da eine chirurgische Exploration des gesamten Körpers und eine multilokuläre Befundexstirpation zur histologischen Untersuchung praktisch und ethisch nicht vertretbar ist. Im Rahmen dieser Studie, bei der es um die Beurteilung der den gesamten Körper darstellenden Sequenzen ging, wurden nicht alle MR-Sequenzen der klinischen Ganzkörper-MRT ausgewertet. Sie dienten lediglich dem erweiterten Referenzstandard. Durch die langen Blindungsphasen bei der Auswertung hätte eine komplette Beurteilung aller im Untersuchungsprotokoll enthaltenen Sequenzen zu einem enormen zeitlichen Mehraufwand geführt. Des Weiteren war ein Vergleich von CT und MRT nicht für alle Regionen des Körpers möglich. Dies lag zum einen in Körperregionen wie den Extremitäten daran, dass diese in der CT nicht routinemäßig

abgebildet werden. Zum anderen lag es in der Region Hals bei einigen Patienten an fehlendem Bildmaterial. Für die Region Hals wurden deshalb im Rahmen des erweiterten Referenzstandards die Ergebnisse aus sonographischen Untersuchungen hinzugezogen. Für die Detektion und Beurteilung oberflächlich gelegener Lymphknoten, wie sie im Hals vorkommen, ist die Sonographie, bei einer ansonsten für die Beurteilung von Lymphomen meist zu geringen Eindringtiefe, gut geeignet <sup>[131]</sup>. Einige Arbeiten, in denen die Darstellung von Lymphknotenmetastasen am Hals untersucht wurde, beschreiben sogar eine signifikante Überlegenheit der Sonographie gegenüber der CT (96% vs. 80% Treffsicherheit) <sup>[132-135]</sup>. In einer Leitlinie des Interdisziplinären Tumorzentrums der Universitätsklinik Tübingen wird die Sonographie daher als Primärverfahren in der Region Hals empfohlen <sup>[136]</sup>. Die Ergänzung fehlender CT-Werte im Hals mit Ergebnissen der Sonographie darf somit für die Evaluation der MRT als zulässig betrachtet werden. Schließlich konnten die Ergebnisse der Ganzkörper-MRT nicht mit der FDG-PET (<sup>18</sup>F-Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie) verglichen werden. Ein Problem, welches nach wie vor in der MRT aber auch in der CT besteht, ist die Beurteilung der Dignität einer Lymphknotenveränderung. Keines der beiden bildgebenden Verfahren ist bisher zuverlässig in der Lage anhand der Größe, Form, oder Signalcharakteristik die Dignität der Lymphknoten eindeutig einzustufen. Auch die MRT kann trotz ihres hohen Weichteilkontrasts nicht sicher zwischen einer malignen und einer benignen Lymphknotenvergrößerung unterscheiden. Dies liegt an ähnlichen T1- und T2-Relaxationszeiten und Protonendichten von Tumor- und normalem Lymphknotengewebe <sup>[134, 135]</sup>. Im Vergleich zu MRT und CT ist die FDG-PET besser in der Lage, anhand funktioneller Informationen zwischen malignen und benignen Lymphknoten zu differenzieren. Erste Studien zeigen ein hohes Potential der FDG-PET bzw. der PET-CT (eine Kombination von FDG-PET und CT) auch beim Staging der Malignen Lymphome, was in einer aktuellen Übersichtsarbeit zusammengefasst ist <sup>[16]</sup>. Mit Ausnahme der niedrigmalignen NHL speichern sowohl die NHL als auch die Hodgkin-Lymphome intensiv FDG. In unserer Studie wurde dennoch nicht die PET-CT als Vergleichsuntersuchung zur Evaluation der Ganzkörper-MRT hinzugezogen. Dies lag zunächst an den fehlenden PET-CT-Untersuchungen der Patienten zu Beginn dieser Studie. Vor allem aber sollte die Wertigkeit der Ganzkörper-MRT mit dem Standardverfahren zum Staging der Malignen Lymphome - der CT - verglichen werden. Die PET-CT wird bisher vor allem zum Re-Staging nach Therapieabschluss eingesetzt <sup>[32, 137-140]</sup>. Einer der besonderen Nachteile der PET-CT besteht in der hohen

Strahlenexposition der Patienten. Die durchschnittliche effektive Ganzkörper-Dosis einer PET-CT wird mit ca. 19 mSv angegeben <sup>[141]</sup>. Bei Lymphompatienten kann von einem synergistischen Effekt der wiederholten, bildgebenden Kontrolluntersuchungen und eventuell durchgeführter Strahlentherapie ausgegangen werden. Radiosensible Organe wie die Schilddrüse und die Brust sind dabei besonders gefährdet <sup>[142, 143]</sup>. Darüber hinaus ist die Anwendbarkeit der PET-CT insbesondere bei der Beurteilung des Knochenmarks und des zentralen Nervensystems sowie beim Staging von Patienten mit indolenten Lymphomen limitiert <sup>[110, 137, 144, 145]</sup>. In neueren Arbeiten wird zum Teil statt der PET-CT eine Kombination von PET und MRT in Aussicht gestellt <sup>[146]</sup>. Ladd et al. beschreiben in einem Artikel von 2006, dass diese Kombination aufgrund des besseren Weichteilkontrasts und damit der höheren Sensitivität der MRT eine besonders viel versprechende Methode zur Untersuchung von Tumorpatienten sein könnte <sup>[91]</sup>. Zum einen scheiterte jedoch die Entwicklung derartiger Geräte bislang noch an technischen Problemen bei der Abschirmung der PET-Detektoren gegen das starke Magnetfeld der MRT, zum anderen wird auch die zeitliche Effizienz der Kombination bereits in Frage gestellt.

Als Argumente gegen die MRT wurden bislang vor allem die damit verbundenen relativ hohen Kosten und die lange Untersuchungsdauer angeführt. MRT-Untersuchungen wurden von Patienten zum Teil als sehr belastend empfunden, weil die Geräte im Vergleich zu offenen CT-Geräten eng und während der Untersuchung sehr laut waren. Technische Veränderungen, wie z.B. leichte Körperspulen und kürzere sowie etwas weitere Scanner, haben jedoch bei den neueren MR-Scannern, die zur Ganzkörper-Diagnostik eingesetzt werden, zu einer verbesserten Patientenakzeptanz beigetragen. Zusätzlich lässt sich die Dauer der Untersuchung mit geeigneten Untersuchungsprotokollen wesentlich reduzieren. Durch eine verringerte Untersuchungsdauer und die aufgrund wachsender Nachfrage zunehmende Verbreitung und Verfügbarkeit von MRT-Geräten ist es zudem wahrscheinlich, dass die Kosten der Ganzkörper-MRT in Zukunft sinken werden. Die Limitationen der MRT bei der Differenzierung von pathologischen Lymphknoten könnten sich in Zukunft durch den Einsatz so genannter lymphknotenspezifischer Kontrastmittel verbessern. Anfang der 90er Jahre wurden erste Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit derartigen MR-Kontrastmitteln veröffentlicht <sup>[147, 148]</sup>. Es handelt sich dabei um sehr kleine Eisenoxidpartikel (ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles, USPIO). Nach intravenöser Gabe passieren

diese Partikel aufgrund ihrer geringen Größe zum großen Teil Leber und Milz und werden schließlich von Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES), z.B. Makrophagen in lymphatischen Geweben phagozytiert. Dies führt durch Akkumulation (Aggregation) zu einer Beschleunigung insbesondere der T2-Relaxation und schließlich zu einer Signalminderung der sonst hyperintensiven, nicht befallenen Lymphknoten und ermöglicht so eine Differenzierung von pathologischen Lymphknoten. Seit einigen Jahren kommen die lymphknoten-spezifischen MR-Kontrastmittel auch in klinischen Studien zur Lymphknotendiagnostik zum Einsatz. Aktuell sind einige Arbeiten zu diesem Thema erschienen <sup>[149-153]</sup>. Harada et al. beschreiben in einem Artikel aus dem Jahr 2007 die Ergebnisse ihrer Studie an 33 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, bei denen insgesamt 622 Lymphknoten bildgebend und histologisch untersucht wurden. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der konventionellen MRT erbrachte eine signifikante höhere Genauigkeit der USPIO-kontrastverstärkten MRT (Steigerung der Sensitivität von 59,1% auf 86,4%, Spezifität von 86,7% auf 97,5%) <sup>[149]</sup>. Deserno et al. konnten in einer Studie an 58 Patienten mit Harnblasenkarzinomen ebenfalls zeigen, dass im Vergleich zu einer Beurteilung anhand des Größenkriterium die Anwendung von USPIO die Sensitivität von 76% auf 96% verbessert <sup>[153]</sup>. In einer ähnlichen Studie an Patienten mit Prostatakarzinomen fanden Harisinghani et al. eine Verbesserung der Sensitivität von 35% auf 90% <sup>[150]</sup>. Die bisherigen Ergebnisse lassen hinsichtlich der Evaluation von Lymphknoten auf eine zusätzliche Aufwertung der MRT hoffen.

Zusammenfassend können wir aus unseren Daten folgende Schlüsse ziehen: MRT und CT sind bei Patienten mit Malignen Lymphomen äquivalent gut geeignet für die Detektion von pathologisch vergrößerten Lymphknoten. Was die extranodalen Manifestationen der Erkrankung betrifft, ist die MRT der CT nicht nur ebenbürtig sondern hat darüber hinaus den Vorteil einer hervorragenden Darstellung von Knochenmarksbeteiligungen. Da diese bei Patienten mit Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen sehr häufig vorkommen und zu einem klinisch relevanten Upstaging führen, erscheint die MRT als das geeignetere Verfahren beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass ein kosten- und zeitoptimiertes Untersuchungsprotokoll vor allem eine STIR-Sequenz zur Darstellung des gesamten Körpers enthalten sollte. Auf die anderen in dieser Arbeit evaluierten den ganzen Körper darstellenden Sequenzen könnte zur Verkürzung des

Untersuchungsprotokolls verzichtet werden. Selbstverständlich sollte ein geeignetes Protokoll zusätzlich dedizierte, einschließlich kontrastmittelverstärkte Sequenzen zur Evaluation der parenchymatösen Organe enthalten. Diese wurden in unserer Studie im Rahmen der klinischen Untersuchung durchgeführt und in den erweiterten Referenzstandard integriert, nicht aber explizit ausgewertet. Aufgrund der Häufigkeit eines Knochenmarkbefalls der Wirbelkörper, sollte außerdem eine Untersuchung der Wirbelsäule in das Untersuchungsprotokoll zum Ganzkörper-Staging von Patienten mit malignen Lymphomen integriert sein. Insgesamt zeigen die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, dass die Ganzkörper-MRT beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen alternativ zur CT empfehlenswert ist. Insbesondere Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen und junge Patienten mit aggressiven Lymphomen (z.B. Hodgkin-Lymphom) könnten aufgrund der hohen Sensitivität und der fehlenden Strahlenexposition von einem verstärkten Einsatz der MRT profitieren.



## 6. Zusammenfassung

Bei der Stadienbestimmung von Malignen Lymphomen ist die bildgebende Diagnostik von zentraler Bedeutung, da je nach Befallsmuster der Erkrankung ein Krankheitsstadium erhoben wird, welches maßgeblich Therapie, Prognose und Patientenmanagement beeinflusst. Für eine umfassende Beurteilung der Krankheitsausbreitung ist eine Ganzkörper-Untersuchung erforderlich. Diese wurde bislang häufig durch mehrere Untersuchungen gewährleistet. Zum bisherigen Standard beim (Initial-) Staging von Patienten mit malignen Lymphomen zählen die CT des Halses, des Thorax, des Abdomens sowie des Beckens. Die MRT wurde bislang nur bei bestimmten Fragestellungen sowie in Studien eingesetzt. Der Vorteil, den die MRT gegenüber der CT bietet, ist eine Ganzkörperuntersuchung mit hohem Weichteilkontrast, die in einem Untersuchungsgang sowohl Organe als auch Skelettsystem abbildet ohne den Patienten einer Strahlenexposition auszusetzen. Dies spielt insbesondere bei jungen, potentiell kurativ zu therapierenden Patienten eine wichtige Rolle.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Eignung der MRT beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen zu untersuchen. Dazu wurden die Ergebnisse der herkömmlichen Methode, d.h. der CT, mit den Untersuchungsergebnissen der Ganzkörper-MRT verglichen. Zu diesem Zweck wurden die im Rahmen der Patientenversorgung durchgeführten CT- und MRT- Untersuchungen von 31 Patienten mit Malignen Lymphomen retrospektiv ausgewertet. Um eine vergleichbare Datenbasis aus beiden Untersuchungen zu schaffen, wurden im Vorfeld Lymphknotenregionen und Regionen extranodaler Läsionen definiert. Diese wurden bewertet, zum einen hinsichtlich ihrer Dignität (pathologisch oder nicht pathologisch) sowie im Falle eines pathologischen Befalls bezüglich der Anzahl pathologischer Läsionen. Für alle Patienten erfolgte eine unabhängige Erstausswertung, bei der die Bilder ohne Kenntnis anderer Befunde und verblindet von zwei erfahrenen Radiologen bewertet wurden. Dieser Initialbeurteilung folgte eine Zweitausswertung, die auf der Basis einer retrospektiven 1:1-Korrelation der Befunde beruhte. Unter Hinzuziehung von Ergebnissen aus verschiedenen anderen Untersuchungsmethoden (Sonographie vom Hals, Biopsie und Histologie von Lymphknoten und Knochenmark sowie kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen) konnten die Ergebnisse der MRT zusätzlich mit einem so genannten erweiterten Referenzstandard verglichen werden. Des Weiteren wurde anhand der erhobenen

Befunde für 21 Patienten eine Stadienbestimmung nach Ann Arbor vorgenommen, um die Ergebnisse in einen klinischen Kontext einzuordnen. Die statistische Analyse beinhaltete Sensitivitäten und Spezifitäten der MRT sowie Prozentwerte für die Übereinstimmung mit der CT bzw. mit dem erweiterten Referenzstandard. Als Maß für den Grad der Übereinstimmung wurde der Kappa-Koeffizient ermittelt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse beider Methoden hinsichtlich der Ann Arbor Klassifikation mit der Stadienbestimmung laut Referenzstandard verglichen. Die Unterschiede bei der Stadienbestimmung wurden durch den Mc Nemar Test analysiert.

In der Auswertung der erfassten Daten ergab sich eine nahezu vollständige Übereinstimmung der Ergebnisse aus Referenzstandard und MRT. Mit Ausnahme eines einzigen Lymphknotens stellten sich sämtliche der mittels CT detektierten pathologischen Lymphknoten und Läsionen auch in der MRT dar. Darüber hinaus konnten mit der MRT ossäre Läsionen und bei sechs Patienten eine Knochenmarksbeteiligung diagnostiziert werden, die sich in der CT nicht darstellten, sich jedoch in histologischen Untersuchungen bestätigten. Die MRT zeigte damit eine hervorragende Übereinstimmung mit dem Referenzstandard (99,7% für die Beurteilung von Lymphknoten und 99,9% bei der Detektion extranodaler Läsionen). Die Stadienbestimmung nach Ann Arbor mittels MRT stimmte in 21 von 22 Fällen (95,5%) mit dem Referenzstandard überein, die Bestimmung mittels CT in 17 von 22 Fällen (77,3%). Damit war die MRT in unserer Studie der CT bei der Stadienbestimmung nicht signifikant (Mc Nemar,  $p = 0,25$ ), aber dennoch deutlich überlegen.

Abschließend kommen wir zu dem Ergebnis, dass die Ganzkörper-MRT aufgrund ihrer guten Darstellung von extranodalen Läsionen und pathologischen Lymphknoten beim Staging von Malignen Lymphomen eine geeignete Alternative zur CT darstellt. Ein kosten- und zeitoptimiertes Untersuchungsprotokoll sollte nach den Ergebnissen unserer Studie eine STIR-Sequenz zur Darstellung des gesamten Körpers beinhalten.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: DGHO-Empfehlungen beim Primärstaging der Malignen Lymphome.....	22
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten .....	32
Abbildung 3: Darstellung der Lagerung des Patienten zur Ganzkörper-MRT.....	35
Abbildung 4: Klinisches Ganzkörper-Untersuchungsprotokoll.....	37
Abbildung 5: Ganzkörper-MRT.....	38
Abbildung 6: Berechnungsformel für den Kappa-Koeffizienten nach Cohen.....	48
Abbildung 7: Berechnungsformel für den McNemar-Test.....	51
Abbildung 8: Ausgewertete Lymphknotenregionen .....	52
Abbildung 9: Ausgewertete Regionen extranodaler Läsionen.....	53
Abbildung 10: Cervikale Lymphadenopathie in der MRT .....	59
Abbildung 11: Lymphknotenregionen in Hals, Thorax und Abdomen - Übereinstimmung in MRT und Referenzstandard .....	62
Abbildung 12: Abdominelle Lymphadenopathie in CT und MRT .....	63
Abbildung 13: Regionen extranodaler Läsionen in Hals, Thorax und Abdomen - Übereinstimmung in MRT und Referenzstandard .....	71
Abbildung 14: Knochenmarksdarstellung im unteren Achsenskelett in CT und MRT .....	72
Abbildung 15: Knochenmarksdarstellung im Becken in CT und MRT .....	73
Abbildung 16: Stadieneinteilung nach Ann Arbor .....	77
Abbildung 17: Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Sensitivität und Spezifität.....	79

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	WHO-Klassifikation für Neoplasien des lymphatischen Gewebes (2001).....	15
Tabelle 2:	Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation.....	23
Tabelle 3:	Diagnosen der 31 Patienten .....	32
Tabelle 4:	Alter der Patienten nach Geschlecht und Krankheitsentität.....	33
Tabelle 5:	Vorhandenes Bildmaterial .....	33
Tabelle 6:	Zusammensetzung des erweiterten Referenzstandards .....	39
Tabelle 7:	Definition der Lymphknotenregionen .....	43
Tabelle 8:	Definition der Regionen für extranodale Läsionen.....	44
Tabelle 9:	Vierfeldertafel für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten .....	48
Tabelle 10:	Vierfeldertafel für den McNemar-Test.....	50
Tabelle 11:	Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten in CT und MRT .....	54
Tabelle 12:	Erstauswertung der Lymphknotenregionen - Übereinstimmungen in CT und MRT .....	55
Tabelle 13:	Lokalisation und Anzahl unterschiedlich bewerteter Lymphknotenregionen .....	56
Tabelle 14:	Erstauswertung der Lymphknotenregionen - Übereinstimmungen in den vier MR-Sequenzen und der CT .....	57
Tabelle 15:	Übereinstimmend bewertete Lymphknotenregionen in CT und MRT - Gegenüberstellung der Ergebnisse nach Erst- und Zweitauswertung .....	58
Tabelle 16:	Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten - Übereinstimmungen in MRT und Referenzstandard in den Überregionen.....	60
Tabelle 17:	Detektion und Klassifizierung der Lymphknoten - Übereinstimmungen in MRT und Referenzstandard in den vier MR-Sequenzen .....	61

Tabelle 18:	Anzahl pathologischer Lymphknoten pro Region in CT und MRT .....	64
Tabelle 19:	Anzahl pathologischer Lymphknoten pro Region - Übereinstimmungen in MRT und Referenzstandard .....	65
Tabelle 20:	Gegenüberstellung der Anzahl pathologisch bewerteter Lymphknoten pro Region in MRT und Referenzstandard.....	66
Tabelle 21:	Detektion und Klassifizierung extranodaler Läsionen in CT und MRT .....	67
Tabelle 22:	Erstauswertung der Regionen extranodaler Läsionen - Übereinstimmungen in CT und MRT .....	68
Tabelle 23:	Lokalisation unterschiedlich bewerteter Regionen extranodaler Läsionen .....	68
Tabelle 24:	Detektion und Klassifizierung extranodaler Läsionen - Übereinstimmungen zwischen MRT und Referenzstandard .....	70
Tabelle 25:	Übereinstimmende Bewertungen hinsichtlich einer Beteiligung des Knochenmarks in MRT und Knochenmarkshistologie .....	74
Tabelle 26:	Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus CT und MRT .....	75
Tabelle 27:	Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Anzahl der Patienten pro Stadium in CT, MRT und Referenzstandard .....	76
Tabelle 28:	Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus CT und Referenzstandard .....	78
Tabelle 29:	Stadienbestimmung nach Ann Arbor - Gegenüberstellung der Ergebnisse aus MRT und Referenzstandard .....	78

## Literaturverzeichnis

1. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma - a review. *Acta Oncol* 2006; 45 (3): 258-271.
2. Fend F, Ihrler S, Kremer M und Permanetter W. Morbus Hodgkin. In: HE Emmerich B, Nerl C, Schneller F. *MANUAL Maligne Lymphome*. VII. Wien New York: Tumorzentrum München, 2004: 9-25.
3. Zinzani PL. Lymphoma: diagnosis, staging, natural history, and treatment strategies. *Semin Oncol* 2005; 32 (1): 4-10.
4. Souchon R, Lindemann W und Eimermacher H. In jeder Hinsicht heterogen: Maligne Lymphome (Teil 1). *Kliniker* 2003; 32 (1): 3-8.
5. Dreyling M und Hiddemann W. Epidemiologie. In: W Hiddemann, M Dreyling und H Stein. *Lymphome - Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien*. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2004: 2-47.
6. Wolf J, Franklin J und Diehl V. Primärtherapie des Morbus Hodgkin. *Der Onkologe* 2000; 6 (12): 1169-1177.
7. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (6): 368-376.
8. Fisher RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2003; 30 (2): 3-9.
9. Ferme C, Vanel D, Ribrag V und Girinski T. Role of imaging to choose treatment. *Cancer Imaging* 2005; 5 (A): 113-119.
10. Brado M, Betsch B, Brado B, et al. Maligne Lymphome, Diagnostik und Nachsorge beim Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung der Schnittbildverfahren. *Radiologe* 1997; 37 (1): 10-18.
11. Diehl V. Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99 (25): 1760-1768.
12. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (26): 6400-6408.
13. Cosset J, Gil-Delgado M, Piette J, et al. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. In: D Buthiau und D Khayat. *CT and MRI in oncology*. New York: Springer, Berlin Heidelberg, 1998: 333-341.

14. Fishman EK, Kuhlman JE und Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *Radiographics* 1991; 11 (4): 647-669.
15. Schwartz A, Gospodarowicz MK, Khalili K, et al. An audit of imaging test utilization for the management of lymphoma in an oncology hospital: implications for resource planning? *Br J Radiol* 2006; 79 (938): 116-122.
16. Kwee TC, Kwee RM und Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111 (2): 504-516.
17. Guermazi A, Brice P, de Kerviler EE, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001; 21 (1): 161-179.
18. Barentsz J, Takahashi S, Oyen W, et al. Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol* 2006; 24 (20): 3234-3244.
19. Martin DR und Semelka RC. Health effects of ionising radiation from diagnostic CT. *Lancet* 2006; 367 (9524): 1712-1714.
20. Semelka RC, Armao DM, Elias J, Jr. und Huda W. Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25 (5): 900-909.
21. Wolf GL, Arenson RL und Cross AP. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152 (5): 939-944.
22. Reimer P und Vosschenrich R. Kontrastmittel in der MRT: Substanzen, Wirkungen, Pharmakologie und Zulassung. *Radiologe* 2004; 44 (3): 273-283.
23. Althoefer C, Blum U, Bathmann J, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15 (5): 1754-1760.
24. Gasparini MD, Balzarini L, Castellani MR, et al. Current role of gallium scan and magnetic resonance imaging in the management of mediastinal Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1993; 72 (2): 577-582.
25. Malms J, Engelbrecht V, Zahner J und Modder U. Radiologische Diagnostik primärer extranodaler Lymphommanifestationen. *Radiologe* 1997; 37 (1): 27-34.
26. Stroszczyński C, Hosten N, Oellinger J, et al. Malignes Lymphom: Magnetresonanztomographische Befunde bei residuellen supradiaphragmalen raumfordernden Läsionen. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171 (3): 192-199.
27. Stroszczyński C, Oellinger J, Hosten N, et al. Staging and monitoring of malignant lymphoma of the bone: comparison of <sup>67</sup>Ga scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 1999; 40 (3): 387-393.

28. Takagi S, Tsunoda S und Tanaka O. Bone marrow involvement in lymphoma: the importance of marrow magnetic resonance imaging. *Leuk Lymphoma* 1998; 29 (5-6): 515-522.
29. Tardivon AA, Vanel D, Munck JN und Bosq J. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in lymphomas and leukemias. *Leuk Lymphoma* 1997; 25 (1-2): 55-68.
30. Ferraris R, del Piano A und Galli JJ. Role of magnetic resonance imaging in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (2): 122-129.
31. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Herzog P, et al. High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* 2005; 40 (12): 743-753.
32. Antoch G, Vogt FM, Bockisch A und Ruehm SG. Ganzkörperstaging: MRT oder FDG-PET/CT?. *Radiologe* 2004; 44 (9): 882-888.
33. Müller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, et al. Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2006; 42 (3): 342-350.
34. Michna G, Ghanem N, Laubenberger J, et al. Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik und Nachsorge maligner Lymphome beim Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung des Lymphknotenstaging. *Radiologe* 2002; 42 (12): 993-999.
35. Frericks BB, Meyer BC, Martus P, et al. MRI of the thorax during whole-body MRI: evaluation of different MR sequences and comparison to thoracic multidetector computed tomography (MDCT). *J Magn Reson Imaging* 2008; 27 (3): 538-545.
36. Schäfer JF, Vollmar J, Schick F, et al. Imaging diagnosis of solitary pulmonary nodules on an open low-field MRI system - comparison of two MR sequences with spiral CT. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174 (9): 1107-1114.
37. Goyen M. Echte Ganzkörper-MRT, Voraussetzungen, Indikationen, Perspektiven. In: M Goyen. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2006: 1-186.
38. Prokop M und Schaefer-Prokop CM. Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT. In: M Prokop und M Galanski. 2 Auflage. Stuttgart: Thieme, 2006: 1-540.
39. Hartmann M und Sartor K. Primäre maligne Lymphome des Gehirns. *Radiologe* 1997; 37 (1): 42-50.



40. Amano Y, Tajika K, Uchiyama N, et al. Staging of malignant lymphoma with three-station black-blood fast short-inversion time inversion recovery (STIR). *Magn Reson Med Sci* 2003; 2 (1): 9-15.
41. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Durr HR und Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005; 55 (1): 56-63.
42. Iizuka-Mikami M, Nagai K, Yoshida K, et al. Detection of bone marrow and extramedullary involvement in patients with NHL by whole-body MRI: comparison with bone and <sup>67</sup>Ga scintigraphies. *Eur Radiol* 2004; 14 (6): 1074-1081.
43. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V und Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989; 173 (2): 335-339.
44. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104 (4): 723-729.
45. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, et al. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol* 1998; 8 (8): 1335-1344.
46. Walker R, Kessar P, Blanchard R, et al. Turbo STIR magnetic resonance imaging as a whole-body screening tool for metastases in patients with breast carcinoma: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11 (4): 343-350.
47. Barkhausen J, Quick HH, Lauenstein T, et al. Whole-body MR imaging in 30 seconds with real-time true FISP and a continuously rolling table platform: feasibility study. *Radiology* 2001; 220 (1): 252-256.
48. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, et al. Whole body turbo STIR MRI in unknown primary tumor detection. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8 (3): 751-753.
49. Walker RE und Eustace SJ. Whole-body MR imaging: techniques, clinical indications, and future applications. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5 (1): 5-20.
50. Johnston C, Brennan S, Ford S und Eustace S. Whole body MR imaging: applications in oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (3): 239-246.
51. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *Jama* 2003; 290 (24): 3199-3206.

52. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turbo STIR and planar <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169 (6): 1655-1661.
53. Schmidt GP, Haug AR, Schoenberg SO und Reiser MF. Whole-body MRI and PET-CT in the management of cancer patients. *Eur Radiol* 2006; 16 (6): 1216-1225.
54. Goo HW, Choi SH, Ghim T, Moon HN und Seo JJ. Whole-body MRI of paediatric malignant tumours: comparison with conventional oncological imaging methods. *Pediatr Radiol* 2005; 35 (8): 766-773.
55. Walker R, Kessar P, Blanchard R, et al. Turbo STIR magnetic resonance imaging as a whole-body screening tool for metastases in patients with breast carcinoma: Preliminary clinical experience. *Eur Radiol* 2000; 11 (4): 343-350.
56. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004; 233 (1): 139-148.
57. Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M, et al. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol* 2004; 14 (10): 1829-1841.
58. Kellenberger CJ, Epelman M, Miller SF und Babyn PS. Fast STIR whole-body MR imaging in children. *Radiographics* 2004; 24 (5): 1317-1330.
59. Hoane BR, Shields AF, Porter BA und Borrow JW. Comparison of initial lymphoma staging using computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging. *Am J Hematol* 1994; 47 (2): 100-105.
60. Jung G, Heindel W, von Bergwelt-Baildon M, et al. Abdominal lymphoma staging: is MR imaging with T2-weighted turbo-spin-echo sequence a diagnostic alternative to contrast-enhanced spiral CT?. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24 (5): 783-787.
61. Eustace SJ, Walker R, Blake M und Yucel EK. Whole-body magnetic resonance imaging. Practical issues, clinical applications, and future directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1999; 7 (2): 209-236.
62. Lin C, Luciani A, Itti E, Haioun C und Rahmouni A. Whole body MRI and PET/CT in haematological malignancies. *Cancer Imaging* 2007; 7 (No A): 88-93.
63. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol* 2008; 66 (2): 325-331.
64. Brennan DD, Gleeson T, Coate LE, et al. A comparison of whole-body MRI and CT for the staging of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185 (3): 711-716.

65. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: NLH E.S. Jaffe, H. Stein, J.W. Vardiman. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2001: 1-351.
66. Baris D und Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2000; 12 (5): 383-394.
67. Hodgkin T. Classics in oncology. Excerpts from: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen, Thomas Hodgkin. *CA Cancer J Clin* 1973; 23 (1): 54-60.
68. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, et al. Krebs in Deutschland. In: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken: 2006: 1-108.
69. Hoffbrand A. Grundkurs Hämatologie. In: A Hoffbrand, J Pettit und P Moss. II. Stuttgart - New York: Thieme, 2003: 1-359.
70. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (3): 175-182.
71. Lindemann W, Souchon R und Eimermacher H. In jeder Hinsicht heterogen: Maligne Lymphome. *Kliniker* 2003; 2 (2): 40-46.
72. Liebisch P. Multiples Myelom In: P Liebisch und D Peest. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 1. 2007: 1-11.
73. Fuchs M, Diehl V und Re D. Current strategies and new approaches in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Pathobiology* 2006; 73 (3): 126-140.
74. Ansen S, Engert A, Wolf J, et al. Deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe (DHSG): 20 Jahre Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit Morbus Hodgkin. *Onkologie* 2001; 24 (1): 35-48.
75. Tsang RW, Gospodarowicz MK und O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (3): 643-651.
76. Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L und Pfreundschuh M. Leitlinie Maligne Lymphome. In: M Dreyling, W Hiddemann, L Trümper, et al. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. 2007: 1-27.
77. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW und Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860-1861.
78. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7 (11): 1630-1636.

79. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography) - Description of System. Br J Radiol 1973; 46 (552): 1016-1022.
80. Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. Australas Radiol 1988; 32 (4): 426-428.
81. Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen - Empfehlung der Strahlenschutzkommission. In: D Gumprecht, S Hähnel, C Hahn, et al. H. HOFFMANN GmbH - FACHVERLAG, Berlin. Heft 51. Bonn: Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, 2006: 1-120.
82. Nakatsuka S und Aozasa K. Epidemiology and pathologic features of Hodgkin lymphoma. Int J Hematol 2006; 83 (5): 391-397.
83. Kuppers R, Schmitz R, Distler V, et al. Pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol Suppl 2005; (66): 26-33.
84. Seynaeve PC und Broos JI. The history of tomography. J Belge Radiol 1995; 78 (5): 284-288.
85. Patz S. Basic physics of nuclear magnetic resonance. Cardiovasc Intervent Radiol 1986; 8 (5-6): 225-237.
86. Kanal E, Shellock FG und Talagala L. Safety considerations in MR imaging. Radiology 1990; 176 (3): 593-606.
87. Shellock FG und Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. Radiology 2004; 232 (3): 635-652.
88. Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? Magma 2007; 20 (2): 57-62.
89. Michaely HJ, Thomsen HS, Reiser MF und Schoenberg SO. Nephrogene systemische Fibrose (NSF) – Implikationen für die Radiologie. Radiologe 2007; 47 (9): 785-793.
90. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, Fine DM und Bluemke DA. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment - report of 33 cases. Radiology 2009; 250 (2): 371-377.
91. Ladd SC, Zenge M, Antoch G und Forsting M. MR-Ganzkörperdiagnostik. Fortschr Röntgenstr 2006; 178 (8): 763-770.
92. Kreisler P. Technical survey: from local MRI to whole-body MR using fast imaging techniques. Radiologe 2004; 44 (9): 820-825.
93. Roy C, Le Bras Y, Mangold L, et al. Small pelvic lymph node metastases: evaluation with MR imaging. Clin Radiol 1997; 52 (6): 437-440.

94. Heuck A, Scheidler J, Kimmig R, et al. Lymphknotenstaging beim Zervixkarzinom: Ergebnisse der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) mit einer Phased-Array Körperspule. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 166 (3): 210-214.
95. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA und Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167 (6): 1503-1507.
96. Grubnic S, Vinnicombe SJ, Norman AR und Husband JE. MR evaluation of normal retroperitoneal and pelvic lymph nodes. *Clin Radiol* 2002; 57 (3): 193-200.
97. Fukuda H, Nakagawa T und Shibuya H. Metastases to pelvic lymph nodes from carcinoma in the pelvic cavity: diagnosis using thin-section CT. *Clin Radiol* 1999; 54 (4): 237-242.
98. Hawnaur JM, Johnson RJ, Buckley CH, Tindall V und Isherwood I. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Clin Radiol* 1994; 49 (7): 443-452.
99. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988; 166 (3): 623-631.
100. Kim SH, Kim SC, Choi BI und Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994; 190 (3): 807-811.
101. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994; 190 (2): 315-322.
102. Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V und Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995; 194 (2): 349-355.
103. Rummeny E. Ganzkörper-MR-Tomographie. In: E Rummeny, P Reimer und W Heindel. Ausgabe 1. II. Stuttgart - New York: Thieme, 2006: 750.
104. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960; 20 (1): 37-46.
105. Grouven U, Bender R, Ziegler A und Lange S. Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 (1): 65-68.
106. Altman D. Practical statistics for medical research. In: Chapman. *J Natl Cancer Inst.* London: Chapman & Hall, 1991: 1-624.

107. Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological Bulletin* 1968; 213-220.
108. Cicchetti D.V. AT. A New Procedure for Assessing Reliability of Scoring EEG Sleep Recordings. *American Journal of EEG Technology* 1971; 11 (1): 101 -109.
109. Carlsen SE, Bergin CJ und Hoppe RT. MR imaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma: effect on radiation therapy planning. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160 (6): 1191-1195.
110. Rahmouni A, Luciani A und Itti E. MRI and PET in monitoring response in lymphoma. *Cancer Imaging* 2005; 5 (No A): 106-112.
111. Beer M, Schmidt H und Riedl R. Klinische Wertigkeit der NMR-Tomographie, Computertomographie und transrektalen Sonographie in der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms. *Aktuel Urol* 1989; 28 (2): 65-69.
112. Hammerer P und Huland H. Zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms: Screening und postoperatives Staging. *Urologe* 1991; 109 (30): 378-386.
113. Nicolas V, Beese M, Keulers A, et al. MRT der Prostata nach kombinierter Radiotherapie (Afterloading und perkutan): Histopathologische Korrelation. *Fortschr Röntgenstr* 1994; 161 (4): 319-326.
114. Perrotti M, Kaufman RP, Jr., Jennings TA, et al. Endorectal coil MR imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 1996; 156 (1): 106-109.
115. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L und Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *Jama* 1997; 278 (13): 1096-1101.
116. Tesoro-Tess JD, Balzarini L, Ceglia E, et al. MR imaging in the initial staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Radiol* 1991; 12 (2): 81-90.
117. Ghanem N, Althoefer C, Hogerle S, et al. Comparative diagnostic value and therapeutic relevance of magnetic resonance imaging and bone marrow scintigraphy in patients with metastatic solid tumors of the axial skeleton. *Eur J Radiol* 2002; 43 (3): 256-261.
118. Schlemmer HP, Schafer J, Pfannenbergl C, et al. Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. *Invest Radiol* 2005; 40 (2): 64-71.
119. Gossmann A, Eich HT, Engert A, et al. CT and MR imaging in Hodgkin's disease - present and future. *Eur J Haematol Suppl* 2005; (66): 83-89.

120. Hiller E RA, Schilling C, Wilkowski R. Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). In: HE Emmerich B, Nerl C, Schneller F, Dietzfelbringer H. MANUAL Maligne Lymphome. VII. Wien New York: Tumorzentrum München, 2004: 175-184.
121. Baur A, Stabler A, Nagel D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon?. *Cancer* 2002; 95 (6): 1334-1345.
122. Luoni M, Declich P, DePaoli A, et al. Bone marrow biopsy for the staging of non-Hodgkin lymphoma: bilateral or unilateral trephine biopsy? *Tumori* 1995; 81 (6): 410-413.
123. Altehoefer C, Ghanem N, Hogerle S, Moser E und Langer M. Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Radiol* 2001; 40 (1): 16-23.
124. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155 (5): 1043-1048.
125. Haubold-Reuter BG, DUEWELL S, Schilcher BR, Marincek B und von Schulthess GK. The value of bone scintigraphy, bone marrow scintigraphy and fast spin-echo magnetic resonance imaging in staging of patients with malignant solid tumours: a prospective study. *Eur J Nucl Med* 1993; 20 (11): 1063-1069.
126. Herneth AM, Dominkus M, Kurtaran A, et al. Bone metastases: new trends in diagnostic imaging. *Wien Med Wochenschr* 2002; (113): 92-94.
127. Jones AL, Williams MP, Powles TJ, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of skeletal metastases in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 62 (2): 296-298.
128. Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, et al. Whole-body bone marrow MR imaging in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23 (1): 123-129.
129. Daffner RH, Lupetin AR, Dash N, et al. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146 (2): 353-358.
130. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, et al. Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma. *Acta Med Austriaca* 2003; 30 (2): 41-47.
131. Ross MR, Schomer DF, Chappell P und Enzmann DR. MR imaging of head and neck tumors: comparison of T1-weighted contrast-enhanced fat-suppressed images with conventional T2-weighted and fast spin-echo T2-weighted images. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163 (1): 173-178.

132. Schröder RJ, Rost B, Hidajat N, et al. Wertigkeit der Kontrastmittelverstärkten Sonographie von Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-Hals-Bereich versus Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174 (9): 1099-1106.
133. Sumi M, Ohki M und Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176 (4): 1019-1024.
134. Bongers H, Klier R, Ozdoba C und Lenz M. Klinische Wertigkeit der Kontrastmittel-Computertomographie beim Lymphknotenstaging in der Halsregion. *Fortschr Roentgenstr* 1990; 152 (4): 398-404.
135. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F und Hendrix RA. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992; 182 (3): 753-759.
136. Redaktion Brugger W., Autorenkollektiv. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Lymphomen. In: IT Tübingen. Schriftreihe "Therapieempfehlungen". ISSN 1438-8979. ITZ Tübingen: 2. Auflage, 2006: 1-64.
137. Schiepers C, Filmont JE und Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (1): 82-88.
138. Barrington SF und O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (1): 117-127.
139. Hutchings M und Specht L. PET/CT in the management of haematological malignancies. *Eur J Haematol* 2008; 80 (5): 369-380.
140. Seam P, Juweid ME und Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110 (10): 3507-3516.
141. Huang Y, Wu T, Su C, et al. Absorbed dose evaluation to patients undergoing PET-CT and conventional CT examinations. *Radiation Physics and Chemistry* 2004; 71 (3-4): 985-986.
142. Hancock SL, Cox RS und McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325 (9): 599-605.
143. Hancock SL, Tucker MA und Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (1): 25-31.
144. Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* 2006; 17 (1): 117-122.



145. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86 (3): 266-273.
146. Seemann MD. Whole-body PET/MRI: the future in oncological imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4 (5): 577-582.
147. Hamm B, Taupitz M, Hussmann P, Wagner S und Wolf KJ. MR lymphography with iron oxide particles: dose-response studies and pulse sequence optimization in rabbits. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158 (1): 183-190.
148. Taupitz M, Wagner S, Hamm B, et al. MR lymphography using iron oxide particles. Detection of lymph node metastases in the VX2 rabbit tumor model. *Acta Radiol* 1993; 34 (1): 10-15.
149. Harada T, Tanigawa N, Matsuki M, Nohara T und Narabayashi I. Evaluation of lymph node metastases of breast cancer using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2007; 63 (3): 401-407.
150. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (25): 2491-2499.
151. Thoeny HC, Triantafyllou M, Birkhaeuser FD, et al. Combined Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide-Enhanced and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Reliably Detect Pelvic Lymph Node Metastases in Normal-Sized Nodes of Bladder and Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2009; 55 (4): 761-769.
152. Tokuhara T, Tanigawa N, Matsuki M, et al. Evaluation of lymph node metastases in gastric cancer using magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO): diagnostic performance in post-contrast images using new diagnostic criteria. *Gastric Cancer* 2008; 11 (4): 194-200.
153. Deserno WM, Harisinghani MG, Taupitz M, et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MRI. *Radiology* 2004; 233 (2): 449-456.

## **Erklärung**

„Ich, Laura Kallmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Untersuchung zur Genauigkeit der Ganzkörper-Magnetresonanztomographie  
beim Staging von Patienten mit Malignen Lymphomen**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Ort, Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Karl-Jürgen Wolf, Direktor der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie und Nuklearmedizin.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Bernd Frericks, Oberarzt der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, der die vorliegende Arbeit unterstützt, betreut und mir die Bearbeitung der Fragestellung ermöglicht hat. Dr. Frericks verdanke ich die detaillierten Befunde, die im Rahmen der extrem zeitaufwändigen Beurteilung des Bildmaterials entstanden und anhand derer ich meine Auswertung vornehmen konnte. Seine konstruktiven Kommentare und Anregungen trugen maßgeblich zum Gelingen und zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Ferner möchte ich mich bei Frau Dipl.-Math. Ulrike Schulz bedanken, die mir bei einer Frage zur statistischen Auswertung schnell und unkompliziert helfen konnte.

Nicht zuletzt bin ich meinen Eltern und meinem Mann zu Dank verpflichtet, ohne deren moralische und finanzielle Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## **Lebenslauf**

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