

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Prof. Dr. med. Gerhard Adam

## **Wertigkeit der Ganzkörper-MRT bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation zur Verlaufsbeurteilung der partiellen und kompletten Remission**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Hannah Barbara Hentschel, geb. Grüninger  
aus Hamburg

Hamburg 2011

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.08.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Weber**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. N. Kröger**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. T. Bley**

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	4
1.1	Einführung und Grundlagen.....	4
1.2	Ziel der Arbeit .....	14
2.	Material und Methoden .....	16
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign .....	16
2.2	Untersuchungsmethoden.....	18
2.3	Verlaufsbeurteilung der Remission .....	28
2.4	Gegenüberstellung der in beiden Verfahren beurteilten Patienten .....	33
3.	Ergebnisse.....	34
3.1	Progrediente Veränderungen in der MRT .....	34
3.2	Lokalisation der Läsionen .....	34
3.3	Unterschiedliche Klassifizierung zwischen MRT und Serum .....	37
4.	Diskussion .....	41
5.	Zusammenfassung .....	49
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	51
7.	Literaturverzeichnis.....	53
8.	Abbildungsverzeichnis .....	60
9.	Tabellenverzeichnis .....	61
10.	Danksagung .....	62
11.	Lebenslauf.....	63
12.	Eidesstattliche Erklärung .....	64

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung und Grundlagen

### Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine Neoplasie des lymphatischen Systems. Es ist durch Anhäufung maligner Plasmazellen im Knochenmark und die klonale Vermehrung von Immunglobulinen und Osteodestruktion charakterisiert. 1% aller krebsbedingten Todesfälle ist auf das Multiple Myelom zurückzuführen<sup>[1]</sup>. Die Inzidenz steigt mit höherem Alter und variiert zwischen 0,4-5 pro 100.000 Einwohner<sup>[2]</sup>. Männer erkranken dabei häufiger als Frauen<sup>[3,4]</sup>.

Kennzeichen des Multiplen Myeloms sind mehrere Plasmazelltumoren, während als Plasmozytom ein solitärer Tumor aus Plasmazellen bezeichnet wird, der innerhalb des Knochens, im Knochenmark oder auch außerhalb gelegen sein kann.

Die überwiegende Zahl der Multiplen Myelome bildet Immunglobuline (Ig). Es kommt dabei zu einer starken Vermehrung der Immunglobuline oder von deren Fragmenten, die in Struktur, Funktion und ihren antigenen Eigenschaften identisch sind und als M-Protein oder als Paraproteine bezeichnet werden<sup>[5]</sup>. Das Auftreten eines schmalbasigen Gradienten, dem sog. M-Gradient, in der Serum- oder Urinelektrophorese markiert ihre Homogenität. In abnehmender Häufigkeit werden monoklonales IgG, IgA, Bence-Jones-Kappa-Leichtketten, Bence-Jones-Lambda-Leichtketten, IgD und IgE gebildet. Eine schlechtere Prognose haben Bence-Jones-, IgD- und IgE-Myelome<sup>[6]</sup>.

Unterschieden werden das symptomatische und asymptomatische Multiple Myelom sowie die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), eine Vorläuferveränderung, die als prädisponierender Risikofaktor für die Entwicklung

---

<sup>1</sup> Parkin et al. (2002):78

<sup>2</sup> Parkin et al. (2002):100

<sup>3</sup> Alexander et al. (2007):40-41

<sup>4</sup> Fleissner et al. (2007):495

<sup>5</sup> Thomas (2008):1086

<sup>6</sup> Wick et al. (2009):56

eines Multiplen Myeloms gilt<sup>[7,8]</sup>. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die diagnostischen Kriterien für die MGUS und für das multiple Myelom.

**Table 1: Diagnostische Kriterien für die MGUS und für das Multiple Myelom**

<p><u>Kriterien für eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konzentration des monoklonalen Proteins &lt;30 g/l</li> <li>- Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark &lt;10%</li> <li>- Fehlen von Symptomen einer Endorganschädigung</li> <li>- keinerlei Hinweise auf andere lymphoproliferative Erkrankungen mit Entwicklung eines M-Gradienten</li> </ul>
<p><u>Kriterien für ein asymptomatisches (Smoldering) Myelom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M-Protein im Serum &gt;30g/l und / oder</li> <li>- ≥ 10% klonale Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>- Fehlen der Myelom-typischen Zeichen</li> </ul>
<p><u>Kriterien für ein symptomatisches Myelom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis eines M-Gradienten</li> <li>- klonale Plasmazellen im Knochenmark bzw. ein solitäres Plasmozytom</li> <li>- Zeichen einer Endorganschädigung.</li> </ul>

## Symptome

Die Symptome werden durch die Knochenmarkinfiltration der Myelomzellen und deren Wechselwirkungen mit Stromazellen des Knochenmarks verursacht. Durch die Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks kommt es zu einer Anämie mit den Symptomen Blässe, Leistungsschwäche und Müdigkeit. Die Zellinteraktion mit nachfolgender Freisetzung osteoklastenaktivierender Faktoren (OAF) führt am Skelett zu Osteoporose und Osteolysen<sup>[9]</sup>. Knochenschmerzen und Spontanfrakturen mit entsprechender Begleitsymptomatik sowie die Entwicklung einer Hyperkalzämie bei ausgeprägtem Knochenabbau sind die Folge. Die

<sup>7</sup> IMWG International Myeloma Working Group (2003):750-754

<sup>8</sup> McKenna et al. (2008):201

<sup>9</sup> Lamerz und Schmidmaier (2009):38

erniedrigte Plasmakonzentration normaler Immunglobuline führt zu häufigen, schweren bakteriellen Infektionen, die nicht selten letal verlaufen.

Mit zunehmender Krankheitsdauer erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine Nierenfunktionsstörung. Dies ist auf verschiedene im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehenden Mechanismen, wie z.B. Exsikkose, Tubulusnephropathie, bakterielle Infektionen oder Plasmazellinfiltration zurückzuführen. Die Niereninsuffizienz bei Multiplem Myelom zählt mit 20-50% zu den häufigen sekundären Organschädigungen<sup>[10]</sup>. Das Auftreten von Symptomen als Zeichen einer Endorganschädigung wird in den im Folgenden aufgeführten sog. CRAB-Kriterien abgebildet und macht den Beginn einer Therapie erforderlich.

- Hyperkalzämie (C)
- Renale Insuffizienz (R)
- Anämie (A)
- Knochenläsionen (B)

Die Diagnose eines Multiplen Myeloms basiert auf einer Kombination klinischer Symptome und pathologischer Befunde, die mittels Knochenmarkdiagnostik, Proteinchemie und mit bildgebenden Verfahren erhoben werden. Bildgebende Verfahren werden zu Beginn der Erkrankung bei der Behandlungsplanung mit dem Ziel eingesetzt, Ausmaß und Schweregrad einzuschätzen, die Komplikationen zu identifizieren und das Therapieansprechen zu beurteilen<sup>[11]</sup>.

### **Stadieneinteilung**

Durie und Salmon entwickelten 1975 ein Staging-System, um bei der Erstdiagnostik die Prognose der Erkrankung abzuschätzen. Darin unterscheiden sie drei Stadien (I-III), die auf der geschätzten Tumormasse beruhen und in Abhängigkeit von der Nierenfunktion durch die Zusätze A oder B weiter differenziert werden<sup>[12]</sup>. Die nachfolgende Tabelle gibt die von ihnen entwickelten Kriterien wieder.

---

<sup>10</sup> Abedinpour und Fischer (2009):49

<sup>11</sup> vgl. D' Sa et al. (2007):49

<sup>12</sup> Durie und Salmon (1975):849-853

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)**

Stadium	Kriterien	Myelom-Zellmasse
I	Alle folgenden Kriterien: 1. Hämoglobin > 10 g/dl 2. Serumkalzium normal oder < 10,5 mg/dl 3. Rö: Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse 4. Paraproteinkonzentration gering: IgG < 5 g/dl IgA < 3 g/dl Leichtketten im Urin < 4 g/24h	
II	Weder Stadium I noch Stadium III	600-1200 Mrd/m <sup>2</sup> KOF
III	Mindestens eines der folgenden Kriterien: 1. Hämoglobin < 8,5 g/dl 2. Serumkalzium > 12 mg/dl 3. Rö: fortgeschrittene Knochenläsionen 4. Paraproteinkonzentration hoch: IgG > 7,0 g/dl IgA > 5 g/dl Leichtketten im Urin > 12 g/24h	>1200 Mrd/m <sup>2</sup> KOF
Subklassifikation A oder B A: Krea < 2 mg/dl B: Krea ≥ 2 mg/dl		

KOF=Körperoberfläche; Krea=Kreatinin

Seit über 30 Jahren ist dieses Staging-System aufgrund des prognostischen Wertes und der einfachen Handhabung international weit verbreitet. Es zeigte sich als bemerkenswert zuverlässig, obwohl die Klassifikation auf der Zahl im Röntgen detektierter Läsionen basiert, die vom Untersucher abhängig ist<sup>[13]</sup>.

Durch den frühzeitigen Einsatz empfindlicher Laborverfahren zur Diagnostik, vornehmlich der Immunfixationselektrophorese (IFE) oder der Serumproteinelektrophorese (SPE), wird ein Multiples Myelom allerdings inzwischen in so frühen Sta-

<sup>13</sup> vgl. Durie (2006):1539

dien diagnostiziert, dass oftmals die Infiltration des Knochenmarks noch sehr gering ist und Skelettveränderungen weniger ausgeprägt sind. Daraus können fälschlich „röntgennegative“ Befunde resultieren, die zu Fehlern bezüglich der Diagnosestellung und der Stadieneinteilung führen<sup>[14,15,16]</sup>. Auch kann mit der Projektionsradiographie nicht zwischen krankheitsbedingter Osteoporose und seniler, postmenopausaler Osteoporose unterschieden werden<sup>[17]</sup>. Dies führte zur Entwicklung des Salmon-Durie-PLUS-Staging-System, in dem die Patienten einem definierten Stadium zugeordnet werden, bei dem die Läsionen mit den sensitiveren Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) und / oder <sup>18</sup>F-Fluor-desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) ermittelt worden sind<sup>[18]</sup>.

**Tabelle 3: Durie and Salmon PLUS Stadiensystem nach Durie et al. (2003)**

Klassifikation	Ganzkörper-MRT und / oder FDG-PET
MGUS	alles negativ
Stadium I A (smoldering myelom)	negativ oder eine einzelne Läsion (limited disease)
Multiples Myelom	
Stadium I B	< 5 fokale Läsionen
Stadium II A/B	5 -20 fokale Läsionen oder mittelgradig diffuse Infiltration
Stadium III A/B	> 20 fokale Läsionen oder deutlich diffuse Infiltration
Subklassifikation im Stadium II und III: A) normale Nierenfunktion, B) abnormale Nierenfunktion (Serum Kreatinin > 2mg/dl)	

Gegenüber dem Original Staging System sollte mit dem Salmon-Durie-PLUS Staging-System einerseits die Einstufung von Patienten in frühen Stadien in diejenigen mit aktivem Myelom und mit MGUS und andererseits die Unterscheidung von Patienten im Stadium II von denjenigen im Stadium III der Erkrankung verbes-

<sup>14</sup> Lütje et al. (2009):1162-1163

<sup>15</sup> Baur-Melnyk und Reiser (2009):64-67

<sup>16</sup> Dinter et al. (2009):460

<sup>17</sup> Dimopoulos et al. (2009):1546

<sup>18</sup> Durie et al.(2003):382

sert werden<sup>[19]</sup>. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden beide Einteilungen verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MGUS, bei Verwendung des Salmon Durie PLUS Staging Systems häufiger einem höheren Krankheitsstadium zugeordnet werden<sup>[20]</sup>.

Um frühzeitiger, einfacher und kostengünstiger das Ausmaß und die Prognose der Tumorerkrankung abzuschätzen, mit dem Ziel ggf. eine adäquate Therapie einleiten zu können und Risikogruppen zu identifizieren, wurden weitere Stadieneinteilungen auf der Basis anderer, prognostisch maßgeblicher Parameter entwickelt. Greipp et al. erarbeiteten 2005 das International Staging System (ISS)<sup>[21]</sup>. Nach Auswertung von klinischen und im Labor gewonnenen Daten bei über zehntausend symptomatischen Myelompatienten konnten sie zeigen, dass Beta-2-Mikroglobulin (B2M) und Serum Albumin die beständigsten prognostischen Faktoren sind und mit der mittleren Überlebenszeit korrelieren. Auf dieser Grundlage entwickelten sie das ISS mit drei Stadien<sup>[22]</sup>.

**Tabelle 4: International Staging System des Multiplen Myeloms (2005)**

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben (Monate)
I	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/L Serum Albumin $\geq$ 3,5 g/dL	62
II	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin < 3,5 mg/L Serum Albumin < 3,5 g/dL oder Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/L	44
III	Serum $\beta_2$ -Mikroglobulin $\geq$ 5,5 mg/L	29

---

<sup>19</sup> Durie (2006):1539-1541

<sup>20</sup> Fechtner et al. (2010):200

<sup>21</sup> Greipp et al. (2005)

<sup>22</sup> Greipp et al. (2005):3414

## Magnetresonanztomographie

Auch mit Hilfe der MRT kann anhand der Knochenmarkinfiltration das Ausmaß der Erkrankung, das prädiktiv für das Gesamtüberleben ist, ermittelt werden<sup>[23]</sup>. Dazu entwickelten Ailawadhi et al. auf der Basis der in der MRT sichtbaren Knochenmarkinfiltration ein Auswertungssystem mit den Stadien A-D. Sie konnten zeigen, dass die Stadiumeinteilung der Patienten mit aktivem Myelom mit der MRT anhand der Knochenmarkinfiltration signifikant mit der Stadieneinteilung des Salmon und Durie Systems und des International Staging Systems korrelieren.

Dass die MRT sich letztlich als bildgebendes Verfahren bei der Diagnostik eines Multiplen Myeloms etablieren konnte, ist darauf zurückzuführen, dass sie im Vergleich zu Röntgenübersichtsaufnahmen, Skelett- und Knochenmarkszintigraphie hierfür das sensitivste bildgebende Verfahren ist<sup>[24]</sup>. Auch gegenüber der PET-Computertomographie (PET/CT) ist die MRT besser geeignet zur Beurteilung der Krankheitsaktivität von Myelompatienten<sup>[25]</sup>. Sie eignet sich hervorragend zur Diagnostik von Weichteilmanifestationen und weniger ausgedehnten Osteolysen sowie zur verlässlichen Detektion kleinherdiger Knochenmarkinfiltrationen<sup>[26]</sup>. Unter den bildgebenden Verfahren gilt die MRT als das Mittel der Wahl, um diffuse Änderungen des Knochenmarkmusters zu erkennen<sup>[27]</sup>. Auch der Behandlungserfolg und das Gesamtüberleben bei Patienten mit aktivem Multiplen Myelom korrelieren mit der Zahl und Größe der in der MRT beobachteten Osteolysen, so dass sie in das Salmon Durie Plus Staging System integriert wurde<sup>[28]</sup>.

Zunehmend wird die Ganzkörper-MRT als Alternative zu diversen Einzeluntersuchungen zur Abklärung maligner Erkrankungen wie dem Multiplen Myelom eingesetzt. Dass sie das Potenzial hat, ein Instrument zur initialen Untersuchung zu werden, konnten Bäuerle et al. zeigen, indem sie die Ganzkörper-MRT mit einer isolierten MRT-Aufnahme der Wirbelsäule beim Staging von Patienten mit Multip-

---

<sup>23</sup> Ailawadhi et al. (2010):85-88

<sup>24</sup> vgl. Baur et al. (1998):327

<sup>25</sup> Shortt et al. (2009):985

<sup>26</sup> vgl. Ghanem et al. (2006):1011-1012

<sup>27</sup> Mahnken et al. (2002):1436

<sup>28</sup> vgl. Durie (2006):1541

lem Myelom und MGUS verglichen. Dabei stellten sie fest, dass fast die Hälfte aller verzeichneten Läsionen nicht erkannt worden wären, wenn man mit der MRT nur die Wirbelsäule untersucht hätte<sup>[29]</sup>.

### **Ziel der Therapie – die Remission**

Die Therapie eines Multiplen Myeloms wird im Stadium II begonnen und individuell dem Patientenalter, sowie der Konstitution und Symptomatik der Patienten angepasst. In höherem Lebensalter sind dabei die Möglichkeiten und Aggressivität der Behandlung aufgrund der vermehrten Komorbidität und des reduzierten körperlichen Zustandes begrenzt<sup>[30]</sup>.

Ziel der Behandlung ist die Remission, die Zurückdrängung des malignen Zellklons, und ein möglichst langes, ereignisfreies Überleben; denn obwohl das Myelom intensiv mit Hochdosistherapien und autologer oder allogener Stammzelltransplantation therapiert wird, ist es nicht heilbar. Allein die allogene Stammzelltransplantation wird z.Zt. als potentiell kurable Therapieoption angesehen<sup>[31]</sup>. Aufgrund der therapieassoziierten Morbidität und Mortalität wird ihr Stellenwert jedoch kontrovers diskutiert<sup>[32]</sup>.

Als Standardtherapie gilt die Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation, vorausgesetzt der Patient befindet sich in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Organschädigungen oder schwerwiegende Infektionen. Substanzen wie die Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid sowie Proteasomen-Inhibitoren wie Bortezomib wurden zur Behandlung symptomatischer Patienten neu zugelassen. Herkömmliche Chemotherapeutika und Kortikosteroide kombiniert mit diesen neuen Substanzen gefolgt von autologer Stammzelltransplantation führten zu einem verbesserten Therapieansprechen<sup>[33]</sup>. Mit dauerhaften kompletten Remissionen von über 10 Jahren können etwa

---

<sup>29</sup> Bäuerle et al. (2009):484-485

<sup>30</sup> vgl. Goldschmidt (2002):55

<sup>31</sup> Kröger und Zander (2008):54

<sup>32</sup> vgl. Straka und Dietzfelbinger (2009):125

<sup>33</sup> Bensinger (2009):442

10-15% der Patienten mit sehr guten prognostischen Markern und bei intensiver Therapie rechnen<sup>[34]</sup>.

### **Beurteilung des Therapieansprechens - Remissionskriterien**

Um das Ansprechen auf verschiedene Therapieregimes zu vergleichen, wurden durch unterschiedliche Gruppierungen Kriterien zur Beurteilung der Remission entwickelt<sup>[35]</sup>. Auch die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) veröffentlichte 1998 Kriterien, die viele Jahre weltweit angewendet wurden<sup>[36]</sup>. Darin wird mit Hilfe von Laborparametern, der Diagnostik des Knochenmarks sowie mit bildgebenden Verfahren zwischen einer Progression, stabiler Erkrankung und einer kompletten bzw. partiellen Remission (CR u. PR) unterschieden. Um internationale Studienergebnisse neuerer Behandlungsstrategien miteinander vergleichen zu können, wurden kürzlich von der International Myeloma Working Group (IMWG) die in Tabelle 5 aufgeführten Remissionskriterien eingeführt<sup>[37]</sup>.

In Bezug auf wichtige praktische Details bei der Bewertung des Therapieansprechens wurden in den IMWG-Kriterien Klarstellungen erreicht, neue Kategorien zur weiteren Differenzierung des Therapieansprechens eingeführt und die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum für Patienten mit nicht-sekretorischem oder oligosekretorischem Myelom aufgenommen. Zu den zusätzlich eingeführten Kategorien zählen die stringente komplette Remission (sCR) und die sehr gute partielle Remission (VGPR). Überdies wird neu zwischen Rezidiv nach CR und Progression nach CR unterschieden<sup>[38]</sup>. Für Patienten mit messbarem M-Protein besteht weitestgehend Übereinstimmung zwischen EBMT- und IMWG-Kriterien, so dass Studienergebnisse der Patienten in kompletter Remission, partieller Remission und mit Progress verglichen werden können<sup>[39]</sup>.

---

<sup>34</sup> vgl. Lang et al. (2009):157

<sup>35</sup> Straka und Schmidmaier (2009):121

<sup>36</sup> Blade et al. (1998):1119

<sup>37</sup> Durie et al. (2006)

<sup>38</sup> Durie et al. (2006):1468-1471

<sup>39</sup> vgl. Straka und Schmidmaier (2009):121

**Tabelle 5: Remissionskriterien der IMWG beim Multiplen Myelom (2006)**

partielle Remission (PR)	messbares M-Protein: Rückgang des M-Proteins im Serum $\geq 50\%$ und Rückgang des M-Proteins im 24-h-Sammelurin um $\geq 90\%$ oder auf $< 200$ mg in 24h
	nicht messbares M-Protein in Serum und Urin: $\geq 50\%$ Abnahme des verschobenen Kappa/Lambda-Verhältnisses im FLC-Test $\geq 50\%$ Abnahme der Plasmazell-Infiltration im Knochenmark, wenn Ausgangsinfiltration $\geq 30\%$ war
	zusätzlich, falls ausgangs vorhanden: $\geq 50\%$ Abnahme der Größe von Weichteilmanifestationen
sehr gute partielle Remission (VGPR)	M-Protein noch nachweisbar mit Immunfixation, aber nicht in der Elektrophorese, oder Reduktion des M-Proteins im Serum um $\geq 90\%$ plus M-Protein im Urin $< 100$ mg in 24h
komplette Remission (CR)	negative Immunfixation in Serum und Urin, komplettes Verschwinden von Tumormanifestationen im Weichgewebe und $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
stringente komplette Remission (sCR)	Erfüllung der Kriterien für eine komplette Remission wie oben angegeben plus fehlender Nachweis von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark in der Immunhistochemie oder mittels Immunphänotypisierung und normales Verhältnis der freien Leichtketten im Serum
stabile Erkrankung (SD)	erfüllt nicht die Kriterien von CR, VGPR, PR oder Progression
Progression	Anstieg $\geq 25\%$ der messbaren Tumormanifestationen und zusätzlich absoluter Anstieg von: Serum M-Protein $\geq 0,5$ g/dl Urin M-Protein $\geq 200$ mg/24h Serum FLC $> 10$ mg/dl (nur bei nicht messbarem M-Protein im Serum und Urin zu bewerten) Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ neue oder Größenzunahme bestehender Osteolysen neue oder Größenzunahme bestehender Weichteilmanifestationen Entwicklung einer Hyperkalzämie $> 2,65$ mmol/l, die ausschließlich dem Myelom zugeordnet werden kann.

FLC=freie Leichtketten;

Prinzipiell wird in den EBMT- und IMWG-Kriterien eine Änderung der Konzentration des M-Proteins als Indikator für das Therapieansprechen verwendet, wenngleich die M-Komponente durch Variationen in der Synthese, durch Metabolisierung und Freisetzung sowie durch die Heterogenität der Myelomzellen beeinträchtigt werden kann<sup>[40]</sup>. Weitere Indikatoren sind die Plasmazellinfiltration des Knochenmarks sowie Zahl und Größe der Tumormanifestationen in Knochen und Weichteilen.

Bei 3% der Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom zeigt sich der Krankheitsprogress in Form einer steigenden Knochenmark-oder Skelettbeteiligung ohne Anstieg der Konzentration des M-Proteins<sup>[41]</sup>. In diesen Fällen sind Knochenmarkdiagnostik, bildgebende Verfahren sowie die Bestimmung der freien Leichtketten unerlässlich.

Obwohl gemäß den Kriterien komplette Remissionen nach Konditionierung und Stammzelltransplantation bei den Patienten erreicht werden, erleiden etliche von ihnen dennoch ein Rezidiv. Dies ist in der Regel auf die geringe Sensitivität der Methoden zur Bestimmung der kompletten Remission zurückzuführen<sup>[42]</sup>.

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Da etliche Patienten mit Multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation in kompletter oder partieller Remission ein Rezidiv bzw. einen Progress ihrer Erkrankung erleiden, kommt der Verlaufsbeurteilung dieser Patienten im Hinblick auf therapeutische Interventionen eine besondere Bedeutung zu.

Daher sind Verfahren, mit denen das Therapieansprechen zuverlässig und mit hoher Sensitivität beurteilt werden kann, von besonderem Interesse. In diesem Zusammenhang wird gegenwärtig auch über die Rolle der bildgebenden Verfahren diskutiert<sup>[43,44]</sup>. Die MRT betreffend sind sich die Autoren einig, dass sie zur Therapieüberwachung eingesetzt werden kann. Es profitieren davon vor allem

---

<sup>40</sup> Durie et al. (2006):1468

<sup>41</sup> International Myeloma Working Group (2003):754

<sup>42</sup> vgl. Kröger und Zander (2008):55

<sup>43</sup> Dimopoulos et.al. (2009):1545-1556

<sup>44</sup> D´ Sa et al. (2007):49-63

Patienten mit Weichteilmanifestationen und Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom, die unter persistierenden Schmerzen leiden, obwohl ihre Laborparameter ein gutes Therapieansprechen zeigen. Auch im Zusammenhang mit der autologen Stammzelltransplantation wurde festgestellt, dass das Vergleichen von MRT-Bildern vor und nach der Behandlung hilfreich ist, um wichtige Informationen bezüglich der Dauer der Therapieantwort und des Gesamtüberlebens von Myelompatienten nach Stammzelltransplantation zu gewinnen<sup>[45]</sup>.

Dies führte zur Fragestellung dieser Arbeit: Kann nach Stammzelltransplantation das Therapieansprechen der Patienten durch Vergleich mehrerer Ganzkörper-MRT-Untersuchungen beurteilt werden und kann ein Rezidiv bzw. ein Progress der Erkrankung möglicherweise früher als durch Untersuchungen des Serums erkannt werden?

Ziel war es also, zu untersuchen, welchen prognostischen Nutzen die Ganzkörper-MRT im Rahmen der Nachsorge zur Beurteilung und Klassifikation von Patienten mit Multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation hat.

Folgende Fragen wurden im Detail geprüft:

1. Wo manifestieren sich die Läsionen bei Patienten in Remission?
2. Wird der Verlauf von Patienten in Remission nach Stammzelltransplantation in der MRT und im Serum unterschiedlich eingeschätzt?
3. Macht es hierbei einen Unterschied, ob Patienten in kompletter oder in partieller Remission waren?

---

<sup>45</sup> vgl. Lecouvet et al. (2001):94-95

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign**

Diese retrospektive Studie umfasst 33 Patienten mit Multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation in kompletter und partieller Remission. Die Patienten wurden im Rahmen der Remissionsbeurteilung im Zeitraum von Dezember 2005 bis Oktober 2009 zusätzlich zur Kontrolle der klinisch-chemischen Routineparameter zweimal im Abstand von im Mittel 16 Monaten (Standardabweichung (SD) = 10 Monate) mit der Ganzkörper-MRT untersucht. Die Untersuchungen wurden in der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. C. Weber durchgeführt. Die Auswertung und Befundung der MRT-Untersuchung wurde gemeinsam durch zwei erfahrene Radiologen im Konsensus vorgenommen.

Die Krankenakten der Patienten wurden von Prof. Dr. N. Kröger, Direktor der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, zur Verfügung gestellt und die Einteilung der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Ganzkörper-MRT gemäß der Remissionskriterien (EBMT) in die Gruppen komplette Remission (n=18) und partielle Remission (n=15) vorgenommen. Die Verarbeitung der Daten sowie deren Auswertung erfolgte selbständig und vor Ort.

Die 33 Patienten des Kollektivs waren zum Zeitpunkt der ersten Ganzkörper-MRT zwischen 31 und 73 Jahre alt (Durchschnittsalter= 52 Jahre, SD=11,8 Jahre). Eine Übersicht der Patienten mit Angaben zu Alter, Geschlecht, Myelom Subtyp und Spendertyp geben Tabelle 6 und 7. Von den 33 Patienten waren 18 an einem IgG-Myelom, 12 an einem IgA-Myelom und 3 der Patienten an einem Leichtkettenmyelom vom Typ kappa erkrankt. Der Abstand zwischen Erstdiagnose (ED) und der ersten Ganzkörper-MRT (MRT1) betrug durchschnittlich 5 Jahre (SD= 3,7 Jahre).

Alle 33 Patienten wurden primär mit autologen Stammzellen transplantiert. 26 der 33 Patienten erhielten im Verlauf auch eine Transplantation allogener Stammzellen, davon waren 15 der Patienten in kompletter und 11 in partieller Remission.

**Tabelle 6: Altersstruktur des Patientenkollektivs (n=33)**

Altersspanne	31 - 73 Jahre
Altersmedian	51 Jahre
Mittelwert (M)	52 Jahre
Standardabweichung (SD)	11,8 Jahre

**Tabelle 7: Klinische Daten separat für Patienten in CR und PR**

Anzahl Patienten	in CR	in PR	Σ
Weiblich	7	7	14
Männlich	11	8	19
IgG-Myelom	9	9	18
IgA-Myelom	7	5	12
Leichtketten-Myelom	2	1	3
autologe Stammzellen	18	15	33
allogene Stammzellen	15	11	26

CR=komplette Remission; Ig=Immunglobulin; PR=partielle Remission

Begleitend zu den beiden MRT-Untersuchungen wurden bei allen Patienten zur Therapiekontrolle jeweils zweimal die Konzentration des M-Proteins im Serum bzw. die der freien Leichtketten im Serum bestimmt. Dabei wurden in Abhängigkeit vom Remissionsstatus zur Bestimmung des M-Proteins unterschiedliche Verfahren angewendet, welche sich isoliert oder in Kombination zur Verlaufsbeurteilung sowie Therapiekontrolle eignen. Bei Patienten in CR wurde die Immunfixations-elektrophorese und bei Patienten in PR die Serumproteinelektrophorese zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt. Bei Patienten mit Leichtkettenmyelom wurden die freien Leichtketten (FLC) im Serum unabhängig vom Remissionsstatus (CR oder PR) bestimmt. Die Serumparameter wurden einmal für alle Patienten im Abstand von durchschnittlich 26 Tagen (SD=28 Tage) zur ersten MRT-Untersuchung und ein zweites Mal im Abstand von im Mittel 27 Tagen (SD=28 Tage) parallel zur zweiten MRT-Untersuchung bestimmt. Einen detaillierten Überblick über den zeitlichen Abstand zwischen den Serumanalysen und den beiden MRT-Untersuchungen separat für Patienten in CR und PR gibt Tabelle 8.

**Tabelle 8: Zeitabstand zw. den MRT und Serumuntersuchungen**

	Abstand zwischen erster Serum- und MRT-Untersuchung [ $\bar{x} \pm SD$ in Tagen]	Abstand zwischen zweiter Serum- und MRT-Untersuchung [ $\bar{x} \pm SD$ in Tagen]
Patienten in CR, n = 18	31 $\pm$ 29	35 $\pm$ 32
Patienten in PR, n = 15	19 $\pm$ 25	18 $\pm$ 19

CR= komplette Remission; PR= partielle Remission; SD = Standardabweichung

## 2.2 Untersuchungsmethoden

Im folgenden Abschnitt werden die Grundlagen der Verfahren zur Bestimmung des M-Proteins und der freien Leichtketten im Serum, die physikalischen Grundlagen der MRT sowie die verwendeten Sequenzen kurz dargestellt.

### 2.2.1 Methoden zur Bestimmung des M-Proteins und der freien Leichtketten im Serum

#### Immunfixationselektrophorese (IFE) im Serum für Patienten in CR

Mit Hilfe der IFE ist es möglich, Klasse und Typ des M-Proteins zu bestimmen. Dieses qualitative Verfahren ist 5fach sensitiver als die SPE<sup>[46]</sup>. Sie wird daher häufig angewendet, wenn ein Gradient in der SPE nachgewiesen wurde aber auch bei fortbestehendem Verdacht auf ein Multiples Myelom. Auch zur Rezidivdiagnostik nach Stammzelltransplantation bei Patienten in kompletter Remission mit sehr geringen Mengen an monoklonalem Immunglobulin ist die IFE geeignet.

In der IFE werden zwei Techniken miteinander kombiniert. Elektrophorese und Immunpräzipitation. Nach Trennung der Proteine wird ein monovalentes Antiserum direkt auf das Gel aufgetragen. Die Komplexe aus Antigen und Antikörper werden angefärbt und nicht komplexierte Proteine ausgewaschen. Die verwendeten Antiseren sind gegen die konstante Region ausgewählter Schwer - und Leicht-

---

<sup>46</sup> vgl. Thomas (2008):1089

ketten gerichtet. So werden einzelne Immunglobulin-Klassen und Typen separat präzipitiert und anhand der Präzipitationszonen im Gel identifiziert<sup>[47]</sup>.

### **Serumproteinelektrophorese (SPE) für Patienten in PR**

Die SPE wird zur Quantifizierung und Verlaufskontrolle des M-Proteins bei Patienten in partieller Remission eingesetzt. Dafür werden die Serumproteine zunächst nach ihrer Ladung auf Zelluloseazetatfolie aufgetrennt. In der Reihenfolge abnehmender Beweglichkeit finden sich: Albumin,  $\alpha_1$ -Globulin,  $\alpha_2$ -Globulin,  $\beta$ -Globulin und  $\gamma$ -Globulin. Zeichnet sich ein M-Gradient ab, so ist dieser vielfach in der  $\gamma$ -Fraktion, selten in der  $\beta$ - und nur gelegentlich in der  $\alpha_2$ -Fraktion lokalisiert. Dabei sagt die elektrophoretische Mobilität des M-Gradienten nichts über die Zugehörigkeit zu einer Klasse der Immunglobuline aus<sup>[48]</sup>. Lässt sich ein M-Gradient höherer Konzentration elektrophoretisch gut von den übrigen Fraktionen abgrenzen, so kann aus dem prozentualen Anteil des M-Gradienten und der meist erhöhten Gesamteiweißkonzentration näherungsweise die Absolutkonzentration des M-Proteins bestimmt werden. Damit wird eine bessere Annäherung an den Absolutwert erreicht, als durch die quantitative, immunologische Bestimmung der entsprechenden Ig-Klasse<sup>[49]</sup>.

Im Allgemeinen lässt sich mittels SPE eine Vermehrung monoklonaler Immunglobuline von  $>2\text{g/l}$  als M-Gradient nachweisen. Allerdings ist die untere Nachweisgrenze abhängig von Lage und Konzentration der polyklonalen Immunglobuline. Daher können geringe Konzentrationen von M-Protein lagebedingt in der SPE übersehen werden<sup>[50]</sup>. Angesichts der Tatsache, dass sich nicht immer ein M-Gradient in der SPE zeigt, sei es aus o.a. Gründen oder weil es sich um ein Leichtketten-, IgD- oder IgE-Myelom handelt, sollte bei Verdacht auf ein Multiples Myelom zusätzlich immer eine IFE im Serum und / oder die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum oder Urin erfolgen.

---

<sup>47</sup> Bauer und Molinari (1989):14-17

<sup>48</sup> vgl. Thomas (2008):1087

<sup>49</sup> vgl. Wick et al. (2009):59

<sup>50</sup> vgl. Thomas (2008):1087

## **Bestimmung der freien Leichtketten (FLC) im Serum für Patienten mit Leichtkettenmyelom**

Freie monoklonale  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten zirkulieren auch physiologisch im Plasma. Die erhöhte Konzentration eines Typs weist in vielen Fällen jedoch auf die Progression einer malignen B-Zellerkrankung hin. Im Serum können sie mit unterschiedlichen Verfahren bestimmt werden. Als Goldstandard zum Nachweis der freien Leichtketten im Serum gilt die IFE mit einer Nachweisempfindlichkeit von 0,5g/l. Sie ist jedoch nur qualitativ und damit nur partiell zur Verlaufsbeurteilung geeignet<sup>[51]</sup>.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens werden die freien Leichtketten im Serum quantitativ bestimmt und der  $\kappa/\lambda$ -Quotient berechnet. Dafür werden einer Probe Antikörper gegen freie  $\kappa$ -Ketten und freie  $\lambda$ -Ketten beigefügt. Die entstandenen Komplexe werden mit Hilfe immunnephelometrischer und immunturbidimetrischer Verfahren registriert. Die Nachweisempfindlichkeit im Serum liegt bei 1,5mg/l für  $\kappa$ -FLC und 3mg/l für  $\lambda$ -FLC. Die Konzentration wird im Serum bestimmt und der  $\kappa/\lambda$ -Quotient rechnerisch ermittelt. Für die Unterscheidung polyklonal im Rahmen eines Infektes synthetisierter, freier Leichtketten und monoklonal gebildeter, freier Leichtketten wird der  $\kappa/\lambda$ -Quotient betrachtet. Bei einem Myelom findet sich ein abnormes  $\kappa/\lambda$ -Verhältnis aufgrund exzessiver Produktion des einen Leichtketten-typs kombiniert mit Unterdrückung der Produktion des anderen Typs<sup>[52]</sup>.

In einigen Fällen wie z.B. bei Patienten mit Multiplem Myelom und nur geringer monoklonaler Leichtkettenproduktion oder Patienten mit durch Niereninsuffizienzbedingtem Leichtkettenanstieg ist die diagnostische Aussagekraft des  $\kappa/\lambda$ -Quotient eingeschränkt. Daher ist die Bestimmung des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten zur Verlaufsbeurteilung eines Leichtkettenmyeloms bedeutsamer als zur Bestätigung einer erstmals diagnostizierten Monoklonalität<sup>[53]</sup>.

---

<sup>51</sup> vgl. Thomas (2008):1105-1106

<sup>52</sup> Thomas (2008):1105-1107

<sup>53</sup> Wick et al. (2009):60

## 2.2.2 Bildgebungsverfahren-Ganzkörper-MRT

Die Ganzkörper-MRT wird aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung oft ergänzend zur Kontrolle der Therapie des Myeloms eingesetzt<sup>[54]</sup>. Sie eignet sich zur Abschätzung der Tumormasse, da neben Anzahl und Ausdehnung myelomassoziierter Läsionen in Knochen und Weichteilen auch die Infiltration des Knochenmarks beurteilt werden kann. Behandlungsergebnis und Gesamtüberleben korrelieren dabei sehr gut mit der Zahl der Läsionen<sup>[55]</sup>.

### Funktionsprinzip der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Unterscheidung und Lokalisation der verschiedenen Körpergewebe mit der MRT funktioniert durch Messung der Verteilung von Wasserstoff im Körper. Das <sup>1</sup>H-Atom mit ungerader Kernladungszahl verfügt über einen mechanischen Eigen-drehimpuls (=Spin)<sup>[56]</sup>. Die Rotation erzeugt ein magnetisches Moment. Wird ein Patient zur Messung in das Magnetfeld im Zentrum des Magneten gefahren, so richten sich die im Organismus zufällig angeordneten Protonenspins entlang des äußeren, statischen Magnetfeldes ( $B_0$ ) aus und eine Nettomagnetisierung (Longitudinalmagnetisierung) in Richtung des angelegten Magnetfeldes baut sich auf. Dabei präzedieren die Protonenspins mit einer Frequenz, die zur Stärke des äußeren Magnetfeldes proportional ist (=Larmorfrequenz), um die Magnetfeldlinien des Hauptfeldes<sup>[57]</sup>.

Für die Bildgebung entscheidend ist eine hohe Homogenität des Magnetfeldes. Diese ist Voraussetzung für eine gleichmäßige Anregung der Protonen<sup>[58]</sup>. Dafür sind in der radiologischen Diagnostik gängige Gerätetypen mit supraleitenden Magneten (=Kryomagneten) ausgestattet. Die sog. Hochfeldgeräte arbeiten mit Magnetfeldstärken von über 1 Tesla (T). Üblicherweise werden in Forschung und Klinik Geräte mit Magnetfeldstärken von 1,5 T oder mehr verwendet<sup>[59]</sup>.

---

<sup>54</sup> vgl. Ghanem (2006):65

<sup>55</sup> Lütje et al. (2009):1164

<sup>56</sup> vgl. Lackner (2006):20

<sup>57</sup> Cardoza und Herfkens (1999):1

<sup>58</sup> vgl. Radeleff et al. (2006):121

<sup>59</sup> vgl. Radeleff et al. (2006):122

Werden die Protonen mit Hilfe eines bspw. 90° Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) der Larmor-Frequenz angeregt, präzedieren sie phasensynchronisiert senkrecht zur Richtung des Hauptfeldes und die Longitudinalmagnetisierung wird in eine Transversalmagnetisierung umgewandelt. Nach Beendigung des Anregungsimpulses kehren die Spins in ihren natürlichen Gleichgewichtszustand im äußeren Magnetfeld zurück (=Relaxation). Zwei Vorgänge charakterisieren diesen Prozess. Durch Spin-Gitter-Relaxation (T1-Relaxation) kehren die Protonen in den energieärmeren Ausgangszustand zurück und die Longitudinalmagnetisierung nimmt wieder zu. Dabei ist die Geschwindigkeit abhängig von der Beweglichkeit der angeregten Atomkerne innerhalb des Molekülverbandes (=Gitter).

Die Zeit, bis zu der die longitudinale Magnetisierung wieder 63% ihres Wertes vor der Anregung erreicht hat, ist die T1-Relaxationszeit. Die zunehmende Phasendifferenzierung der einzelnen Spins führt zur Abnahme der Transversalmagnetisierung (Spin-Spin-Relaxation oder T2-Relaxation). Die T2-Relaxationszeit ist die Zeit, bis zu der die transversale Magnetisierung wieder auf 37% ihres Wertes nach Anregung gefallen ist. Durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten wird die Phasenverschiebung der Präzessionsbewegungen zusätzlich beschleunigt. Letzteres in Kombination mit relaxationsbedingten Dephasierungen wird durch die Zeitkonstante T2\* beschrieben<sup>[60]</sup>.

T1- und T2-Relaxationszeiten sind gewebeabhängig. Daraus resultieren Unterschiede in der Signalintensität, die den Bildkontrast zwischen den Geweben entstehen lassen. Auch die Protonendichte beeinflusst Signal- und Kontrastverhalten der Gewebe<sup>[61]</sup>. Der Kontrast wird zusätzlich durch die Wahl bestimmter Zeiten zwischen den sequentiellen Anregungspulsen (TR= Time to Repetition) und zwischen dem Abklingen des HF-Pulses und dem Auslesen des Signals (TE= Time to Echo) gesteigert. Ob eine Sequenz T1- oder T2-gewichtet ist, ist von der Wahl der TR- und TE-Zeiten abhängig. Vereinfacht ausgedrückt ergeben eine kurze TR und

---

<sup>60</sup> Bunke et al. (2010):2-3

<sup>61</sup> Jackson u. Thomas (2009):60

eine kurze TE einen T1-gewichteten Kontrast während eine lange TR und eine lange TE einen T2-gewichteten Kontrast ergeben<sup>[62,63,64]</sup>.

Zur Anregung der präzedierenden Protonenspins werden verschiedene Sequenzen, vorwiegend Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Sequenzen, genutzt.

### **Sequenzen zur Therapiekontrolle**

Zu den Sequenzen, die den höchsten Informationsgehalt zur Diagnostik und Therapiekontrolle beim Myelom bieten, gehören typischerweise T1-gewichtete Sequenzen und T2-gewichtete, fettunterdrückte Sequenzen (Short-Tau Inversion Recovery =STIR-Sequenzen) und bei Verwendung von Gadolinium T1-gewichtete Sequenzen mit Fettunterdrückung<sup>[65]</sup>. Die T1-gewichtete Bildgebung zeigt bei malignen (auch entzündlichen) Knochenmarkveränderungen eine Signalabschwächung, die durch Verdrängung des Fettanteils bei gleichzeitiger Erhöhung des wässrigen Anteils bedingt wird. Zusätzliche sequenzselektive, fettunterdrückte T2-gewichtete Sequenzen (STIR) dienen der kontrastreichen Abgrenzung zwischen Fettmark und Läsion<sup>[66]</sup>. Mit Hilfe der Kombination aus einer T1-gewichteten und einer STIR- Sequenz kann das fokale oder diffuse Infiltrationsmuster beim Myelom verbessert dargestellt werden<sup>[67]</sup>. Nach Weininger et al. ist für eine Therapieüberwachung die Gabe von Kontrastmittel (KM) auch weiterhin notwendig. Neben nativen und KM-haltigen T1-gewichteten Sequenzen sollte das Untersuchungsprotokoll (Sequenzprotokoll) zusätzlich T2-gewichtete STIR-Sequenzen enthalten, da diese die höchste Sensitivität und die beste Reliabilität gezeigt hatten<sup>[68]</sup>.

---

<sup>62</sup> Lackner (2006):20-22

<sup>63</sup> Jackson u. Thomas (2009):57-66

<sup>64</sup> Cardoza u. Herfkens (1999):1-16

<sup>65</sup> Dimopoulos et al. (2009):1547-1549

<sup>66</sup> Ghanem (2006):58

<sup>67</sup> vgl. Wörtler (2002):493

<sup>68</sup> Weininger et al. (2009):344

## Sequenztypen

### Spin-Echo- (SE) Sequenzen

Bei diesen in der klinischen Routine vielfach eingesetzten Sequenzen wird nach dem anfänglichen  $90^\circ$  Puls in einem geeigneten Zeitabstand ( $TE/2$ ) ein  $180^\circ$  Puls eingestrahlt. Durch Drehung der Protonen-Spin-Achse kommt es zur Umkehr der Präzessionsrichtung und Rephasierung der dephasierten Transversalmagnetisierung und damit verbunden zur Regeneration der Quermagnetisierung zum Zeitpunkt  $TE$ . Dies hat den Vorteil, dass das Signal (Echo) zum Zeitpunkt der Auslesung maximal verstärkt ist und störende gerätespezifische Feldinhomogenitäten ( $T2^*$ -Effekt) ausgeglichen werden. So wird eine gute Bildqualität bei geringeren Suszeptibilitätsartefakten erzielt. Von Nachteil ist bei dieser Technik die lange Messzeit<sup>[69,70,71]</sup>.

### Turbo-Spin-Echo- (TSE) Sequenz

Diese Multiechosequenz ist eine Variation der SE-Sequenz und wird aufgrund der Messzeitverkürzung vielfach verwendet. Hierbei werden zusätzliche  $180^\circ$  HF-Impulse eingestrahlt, so dass multiple Echos erzeugt werden. Pro Anregung können so mehrere Echos ausgelesen werden, wodurch ein schneller Bildaufbau erreicht wird<sup>[72]</sup>.

### Inversion-Recovery- (IR) Sequenzen

Diese Sequenzen dienen der Unterscheidung zwischen pathologischen Prozessen und Fettgewebe, indem das Signal von Fett unterdrückt wird.

Die Sequenz beginnt mit einem invertierten  $180^\circ$  Puls vor der signalerzeugenden Pulsfolge aus  $90^\circ$ - und  $180^\circ$ HF-Puls. Das Zeitintervall zwischen Pulsfolge und invertiertem Puls wird als Tau ( $t$ ) oder Inversionszeit ( $TI$ ) bezeichnet. Die Wahl von  $TI$  bestimmt den Bildkontrast. Das Signal wird zum Zeitpunkt des Nulldurchganges

---

<sup>69</sup> Brix (2002):22

<sup>70</sup> Brix, Kolem, Nitz (2002):42

<sup>71</sup> Cardoza u. Herfkens (1999):5-6

<sup>72</sup> Reither (2000):9

der longitudinalen Magnetisierung von Fett ausgelesen, dadurch erhält man eine zuverlässige Darstellung des Summensignals von Wasser unter Fettsuppression.

Methoden aus der Gruppe der SE-Sequenzen, die das Fettsignal unterdrücken und den T1-Kontrast invertieren sind STIR oder Turbo-Inversion-Recovery-Magnitude (TIRM)<sup>[73]</sup>.

### Gradienten-Echo- (GE) Sequenzen

Bei GE-Sequenzen wird im Unterschied zu SE-Sequenzen ein HF-Impuls mit einem Pulswinkel  $<90^\circ$  gewählt. Da die Magnetisierung lediglich um den Winkel  $<90^\circ$  gedreht wird, verkürzt sich das Zeitintervall bis zur Rückkehr des magnetischen Summationsmoments in die Ausgangslage, so dass die Aufnahmezeiten bei Kleinwinkelanregung reduziert sind. Auf den  $180^\circ$  HF-Impuls zur Erzeugung eines Spin-Echos muss bei einem Winkel  $<90^\circ$  verzichtet werden, so dass Bildartefakte, die durch statische Magnetfeldinhomogenitäten entstehen, nicht ausgeglichen werden können<sup>[74,75]</sup>.

### GE-Sequenzen mit Spoilergradienten - Fast-Field-Echo- (FFE) Sequenzen

Aufgrund der verhältnismäßig großen Transversalmagnetisierung bei Nutzung von GE-Sequenzen werden zusätzlich Spoilergradienten verwendet, die die nach Akquisition des Kernresonanzsignals nach Anregung noch verbliebene Quermagnetisierung zerstört. Beeinträchtigende Überlagerungen werden so vermieden<sup>[76]</sup>.

### **Kontrastmittelverstärkung (mit Gadolinium)**

Zum Nachweis extra-ossärer Tumormanifestationen sowie zur Erfassung eines geringgradigen diffusen Befalls kann eine Kontrastmittelapplikation hilfreich sein. Bei letzterem kann die Sensitivität durch Quantifizierung der Signalzunahme des Knochenmarks nach Kontrastmittelgabe gegenüber einer nativen T1-gewichteten SE-Sequenz gesteigert werden. Eine mittlere oder hochgradige maligne Infiltration

---

<sup>73</sup> Seifarth (2010):15

<sup>74</sup> Brix, Kolem, Nitz (2002):51-53

<sup>75</sup> Lackner (2006):22

<sup>76</sup> vgl. Möller (2002):16

des Knochenmarks kann mit einer Anreicherung von über 40% verifiziert werden<sup>[77]</sup>.

### **Aufbau und Voreinstellungen**

Die in die Studie einbezogenen Ganzkörper-MRT Untersuchungen waren klinisch indiziert und wurden im Rahmen der Remissionsbeurteilung der Patienten von den behandelnden Hämatonkologen angefordert. Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) und einem 3 T MRT (Achieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Feldstärke bei den MRT-Untersuchungen**

	Anzahl Patienten [n]	
	MRT 1	MRT 2
1,5 T	19	22
3 T	14	11

MRT 1=erste MRT-Untersuchung; MRT 2= zweite MRT-Untersuchung

Mit Hilfe einer Ganzkörper-Oberflächenspule ist die Darstellung des gesamten Körpers mit hoher räumlicher Auflösung und in tolerabler Zeit möglich. Dafür wurden die Patienten in Rückenlage mit seitlich an den Körper angelegten Armen auf dem Untersuchungstisch gelagert. Die Ganzkörper-MRT wurde jeweils in acht Tischpositionen in koronarer Schnitfführung (Kopf, Thorax, Abdomen, Becken, Oberschenkel, Knie, Unterschenkel, Fuß) durchgeführt.

---

<sup>77</sup> Baur et al.(1997):417

## Sequenzprotokoll

In dieser Studie wurden unter Berücksichtigung der vorgenannten Betrachtungen, die in den Tabellen aufgeführten Sequenzen verwendet (Tabellen 10 u.11).

**Table 10: Sequenzprotokoll Ganzkörper-MRT bei 1.5 Tesla**

	1,5 Tesla Ganzkörper-MRT		
Parameter	T1-gewichtete TSE	T2-gewichtete STIR	post KM T1-gewichtete Fett-unterdrückte FFE
Orientierung	koronar	koronar	koronar
Scan modus	2D	2D	2D
Schichtdicke (mm)	5	5	5
Auflösung (mm <sup>2</sup> )	1.3 x 1.9	1.6 x 2.2	1.3 x 1.9
Matrix	287 x 208	336 x 121	304 x 137
Field of view (mm <sup>2</sup> )	530	530	400
Repetitionszeit (msec)	435	2500	95
Echo Zeit (msec)	18	64	6.8
Turbo Faktor	7	27	n.a.
Flip Winkel (°)	90	90	50
Akquisitionszeit (min)	09:35	12:35	11:20

FFE=Fast-Field-Echo; TSE=Turbo-Spin-Echo; STIR= Short-TI-Inversion-Recovery

**Table 11: Sequenzprotokoll Ganzkörper-MRT bei 3 Tesla**

	3 Tesla Ganzkörper MRT		
Parameter	T1-gewichtete FFE	T2-gewichtete STIR	post KM T1-gewichtete Fett-unterdrückte TFE
Orientierung	koronar	koronar	koronar
Scan modus	2D	2D	3D
Schichtdicke (mm)	5	5	6
Auflösung (mm <sup>2</sup> )	1.3 x 1.9	1.7 x 2.4	1.4 x 1.8
Matrix	304 x 198	240 x 156	288 x 187
Field of view (mm <sup>2</sup> )	400	400	400
Repetitionszeit (msec)	60	9225	6.8
Echo Zeit (msec)	3.1	190	3.5
Turbo Faktor	n.a.	36	220
Flip Winkel (°)	55	90	25
Akquisitionszeit (min)	08:07	19:57	11:56

FFE=Fast-Field-Echo; TFE=Turbo-Field Echo; STIR=Short-TI-Inversion-Recovery

28 der 33 Patienten (84,8%) erhielten zusätzlich eine kontrastmittelgestützte MRT mit Gadolinium haltigem Kontrastmittel (Multihance, Bracco, Konstanz, Deutschland) mit einer Dosis von 0.05 mmol/kg. Bei den restlichen 5 Patienten (15,2%) wurde aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR) < 30ml/min) auf die Kontrastmittelapplikation verzichtet.

## **2.3 Verlaufsbeurteilung der Remission**

### **2.3.1 Verlaufsbeurteilung der Patienten anhand der Veränderungen im Serum**

Zur Beurteilung des Remissionsverlaufs wurden die Ergebnisse der Folgeuntersuchung mit denen der Basisuntersuchung verglichen. Bei der Entwicklung der Kriterien zur Beurteilung des Verlaufs als 'progredient' wurde berücksichtigt, dass die Verfahren zur Untersuchung des Serums in Abhängigkeit vom Remissionsstatus für die Gruppen unterschiedlich waren. Dementsprechend gelten für Patienten in kompletter Remission andere Kriterien für einen progredienten Verlauf als für Patienten in partieller Remission.

Eine Ausnahme hiervon bilden die Patienten, die an einem Leichtkettenmyelom erkrankt waren. Die für sie speziell entwickelten Kriterien für die Beurteilung ihres Verlaufs als 'progredient' gelten unabhängig von ihrem Remissionsstatus.

Patienten, die die Kriterien nicht erfüllten, wurden in einer Gruppe als im Verlauf 'nicht-progredient' zusammengefasst.

#### **Patienten in kompletter Remission (ohne Leichtkettenmyelom)**

In der Immunfixation im Serum lassen sich folgende Muster beschreiben:

- normales Immunopherogramm
- Oligoklonales Muster
- Monoklonale Gammopathie

Ein normales Immunopherogramm oder ein oligoklonales Muster oder eine monoklonale Gammopathie einer anderen Immunglobulin-Klasse - abweichend von der bei Diagnosestellung - wurden als unauffälliger Befund (=negativ) definiert. Eine

monoklonale Gammopathie der entsprechenden Immunglobulin-Klasse wurde bei Patienten in kompletter Remission als pathologischer (=positiv) Befund gewertet.

Alle Patienten in kompletter Remission zeigten in der ersten Immunfixationselektrophorese einen unauffälligen Befund. Als 'progredient'<sup>[78]</sup> gelten diejenigen Patienten, die später in der zweiten Immunfixationselektrophorese einen pathologischen Befund zeigten. Tabelle 12 gibt die Kriterien für eine Beurteilung als 'progredient' für alle Patienten wieder.

### **Patienten in partieller Remission (ohne Leichtkettenmyelom)**

Die Einteilung der Patienten in partieller Remission erfolgte anhand der beiden Befunde aus den Serumproteinelektrophoresen durch Vergleich der beiden Graphen und den daraus errechneten Konzentrationen des M-Proteins.

Als 'progredient' galten alle Patienten in partieller Remission, die folgende Kriterien erfüllten: Ein Anstieg der Konzentration der monoklonalen Immunglobuline von mindestens 25% gegenüber dem Basisbefund in Kombination mit einem ansteigenden M-Gradienten oder ein um mindestens 25% zunehmender schmalbasiger M-Gradient in der Serumproteinelektrophorese in Kombination mit einer ansteigenden Konzentration der monoklonalen Immunglobuline gegenüber dem Basisbefund.

### **Patienten mit Leichtkettenmyelom**

Patienten mit Leichtkettenmyelom wurden unabhängig von Ihrem Remissionsstatus mit Hilfe der im Serum bestimmten freien Leichtketten eingeteilt. Die Beurteilung des Remissionsverlaufs erfolgte, indem die Konzentration der freien Leichtkette des betreffenden Typs, Kappa ( $\kappa$ ) oder Lambda ( $\lambda$ ) im Serum bestimmt wurde und die Ergebnisse aus beiden Untersuchungen miteinander verglichen wurden. Zur Unterscheidung von polyklonal synthetisierten Leichtketten wurde die  $\kappa/\lambda$ -Ratio bei der Auswertung hinzugezogen.

---

<sup>[78]</sup> Der Begriff progredient wird eigentlich nur bei Patienten in PR mit Resterkrankung verwendet. Bei Patienten in CR wird korrekt von einem Rezidiv der Erkrankung bzw. einem rezidivierenden Verlauf gesprochen. Auf die korrekte Bezeichnung wurde aufgrund der vereinfachten Übersicht hier bewusst verzichtet.

Als 'progredient' galten Patienten mit Leichtkettenmyelom, die folgende Kriterien erfüllten: Anstieg der freien Leichtkette des betreffenden Typs,  $\kappa$  oder  $\lambda$ , um mindestens 25% gegenüber dem Basisbefund und gleichläufige Veränderung des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten (in Richtung der im Überschuss monoklonal synthetisierten Leichtkette).

**Table 12: Beurteilung des Remissionsverlaufs im Serum**

Kriterien für die Beurteilung des Remissionsverlaufs als 'progredient'	
Patienten in CR	Auftreten einer Monoklonalen Gammopathie der ursprünglich diagnostizierten Immunglobulin-Klasse nur in der zweiten IFE des Serums
Patienten in PR	Zunahme der Konzentration mlg in zweiter SPE $\geq 25\%$ + zunehmender M-Gradient gegenüber erster SPE oder Zunahme M-Gradient in zweiter SPE $\geq 25\%$ + zunehmende Konzentration mlg gegenüber erster SPE
Patienten mit Leichtkettenmyelom	Zunahme der Konzentration der betreffenden FLC im Serum bei zweiter Leichtkettenbestimmung $\geq 25\%$ gegenüber erster Leichtkettenbestimmung und gleichläufige Veränderung des $\kappa/\lambda$ -Quotienten

FLC=Freie Leichtketten; IFE=Immunfixationselektrophorese; mlg=monoklonale Immunglobuline; SPE=Serumproteinelektrophorese

### 2.3.2 Verlaufsbeurteilung der Patienten anhand bildmorphologischer Veränderungen

Die Auswertung der zwei im Verlauf angefertigten MRT-Untersuchungen erfolgte vergleichend anhand der radiologischen Befunde. Der bildmorphologische Befund der ersten MRT-Untersuchung wurde als Basis zugrundegelegt und mit dem Befund der zweiten MRT-Untersuchung verglichen. Die Kriterien zur Beurteilung des Remissionsverlaufs wurden in Anlehnung an die Remissionskriterien der IMWG entwickelt. Als 'progredient' wurde der Verlauf bildmorphologisch eingestuft, wenn gegenüber dem Basisbefund mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Auftreten einer neuen oder an Größe zunehmenden Osteolyse und / oder

Weichteilmanifestation und / oder eine diffuse Knochenmarkinfiltration, die durch eine deutliche Kontrastmittelanreicherung gekennzeichnet ist.

**Table 13: Beurteilung des Remissionsverlaufs in der MRT**

Kriterien für die Beurteilung des Remissionsverlaufs als 'progredient'	
Patienten in CR, PR und mit Leichtkettenmyelom	<p>mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auftreten neuer oder Größenzunahme bestehender Osteolysen</li> <li>- Auftreten neuer oder Größenzunahme bestehender Weichteilmanifestationen</li> <li>- Infiltration des Knochenmarks</li> </ul>

Wurden im zweiten MRT-Untersuchungsbefund neu aufgetretene Osteolysen oder Weichgewebemanifestationen beschrieben, so wurde dies mit Blick auf die anhaltende Krankheitsaktivität auch dann 'progredient' gewertet, wenn zeitgleich eine Reduktion der Zahl oder Größe anderer bekannter Läsionen beobachtet worden war. Patienten, die keines der genannten Kriterien erfüllten, wurden in einer Gruppe als im Verlauf 'nicht progredient' zusammengefasst.

### 2.3.3 Verteilung der Tumormanifestationen im Körper

Neben der Fragestellung nach neuen oder progredienten Läsionen bei Patienten in Remission, interessierte auch die Verteilung der Läsionen innerhalb des Körpers und der Gewebe bei Patienten in Remission. Dafür wurden bei den 'progredient' klassifizierten Patienten die Läsionen bezüglich ihrer Lage zur Wirbelsäule und bezüglich des involvierten Gewebes, Knochen und / oder Weichteile, betrachtet.

#### Verteilung des Multiplen Myeloms innerhalb und / oder außerhalb der Wirbelsäule

Bekanntermaßen gehört die Wirbelsäule zu den Hauptmanifestationsorten des Myeloms und ist bei der Diagnostik eines Myeloms häufig befallen<sup>[79]</sup>. Daher wurde bei Myelompatienten in Remission geprüft, ob sich auch nach Therapie das Fort-

---

<sup>79</sup> Baur-Melnyk und Reiser (2009):64

schreiten ihrer Erkrankung bevorzugt in der Wirbelsäule abzeichnete. Dafür wurde untersucht, ob die Läsionen bei den in der MRT 'progredient' klassifizierten Patienten häufig auf die Wirbelsäule beschränkt blieben, oder ob sie stets im gesamten Skelett verteilt vorkommen.

### **Verteilung des Multiplen Myeloms in Knochen und / oder Weichteilen**

Tumormanifestationen im Weichgewebe bilden innerhalb der IMWG-Kriterien neben der Bestimmung und Kontrolle klinisch-chemischer Parameter sowie der Plasmazellinfiltration des Knochenmarks ein eigenständiges Kriterium. Demnach dürfen Tumormanifestationen im Weichgewebe bei Patienten in CR nicht mehr nachweisbar sein, und für Patienten in PR gilt, dass bestehende Weichteilmanifestationen in ihrer Größe um mindestens 50% abgenommen haben. Entsprechend wurden bei 'progredient' klassifizierten Patienten alle Läsionen bezüglich des Auftretens in Knochen oder Weichgewebe untersucht und eine Einteilung in ossäre oder extra-ossäre Manifestationen des Myeloms vorgenommen. Dabei wurde die Zugehörigkeit zur Gruppe PR oder CR berücksichtigt.

## **2.4 Gegenüberstellung der in beiden Verfahren beurteilten Patienten**

### **2.4.1 Erstellung von Kreuztabellen**

Die in der MRT und im Serum anhand der o.a. Kriterien 'progredient' bzw. 'nicht-progredient' klassifizierten Patienten wurden zunächst in ihrer Gesamtheit und später jeweils für die Kollektive CR und PR in einer 2x2-Kreuztabelle aufgeführt. Dabei wurde in der Zeile der in der MRT beurteilte Verlauf und in der Spalte der anhand der Veränderungen im Serum klassifizierte Verlauf der Erkrankung angegeben.

### **2.4.2 Testung auf Unterschiede zwischen den diagnostischen Verfahren bei der Klassifikation der Patienten mittels McNemar-Test**

Im vorliegenden Fall liegt eine gepaarte Stichprobe vor, deren Individuen zufallsmäßig aus einer definierten Population (hier: Patienten mit Myelom nach Stammzelltransplantation) entnommen wurden. Zur Betrachtung des dichotomen Merkmals 'progredient / nicht-progredient' ließen sich die Individuen wie oben beschrieben in ein Vierfelderschema einordnen. Zur Testung möglicher Unterschiede zwischen den diagnostischen Verfahren bei der Verlaufsbeurteilung und Klassifikation der Patienten wurde der McNemar-Test verwendet<sup>[80]</sup>.

Um zu prüfen, inwieweit die unterschiedlichen klinisch-chemischen Nachweisverfahren IFE und SPE zu einem möglichen Unterschied zwischen MRT und Serum bei der Verlaufsbeurteilung und Klassifikation beitragen, wurde der Test auf das gesamte Kollektiv und für die Gruppen CR und PR einzeln angewendet und interpretiert.

Zur Analyse der Daten wurde das Programm SPSS 17.0 für Windows verwendet. Für den durchgeführten Signifikanztest (McNemar-Test) wurde ein kritisches  $\alpha$  – Niveau von .05 gewählt.

---

<sup>80</sup> Bortz und Lienert (2008):118-119

### **3. Ergebnisse**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse jeweils für die einzelnen Fragestellungen dargestellt und statistisch ausgewertet.

Zu Beginn wird für alle Patienten in kompletter sowie partieller Remission, ein Gesamtüberblick über die Zahl bildmorphologisch erfasster progredienter Veränderungen in Knochen und / oder Weichgewebe sowie deren Verteilung innerhalb und / oder außerhalb der Wirbelsäule gegeben.

In einer Kreuztabelle wird der in MRT und Serum beurteilte Verlauf zunächst für alle Patienten dargestellt und der Frage nachgegangen, ob Patienten unterschiedlich 'progredient / nicht-progredient' in MRT und Serum klassifiziert worden sind.

Aufgrund der für Patienten in kompletter und partieller Remission unterschiedlichen klinisch-chemischen Nachweismethoden folgen später Kreuztabellen, in denen der in der MRT und mittels Immunfixation oder Serumproteinelektrophorese beurteilte Verlauf separat dargestellt wird. Die ursprüngliche Fragestellung wird dabei getrennt für die Kollektive, CR und PR, beibehalten.

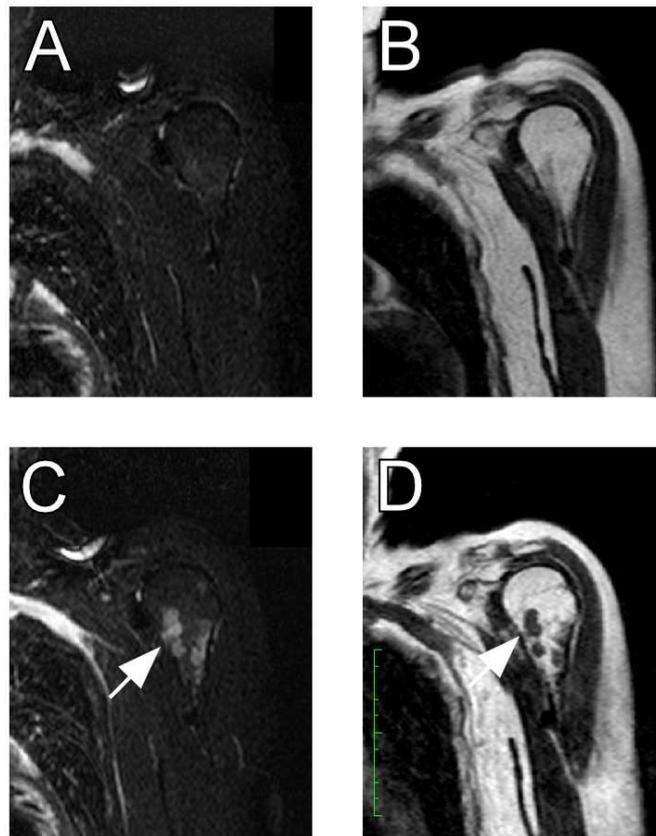
#### **3.1 Progrediente Veränderungen in der MRT**

10 der 33 Patienten (30,3%) wurden bildmorphologisch 'progredient' klassifiziert, da gegenüber der ersten MRT Untersuchung neu auftretende oder an Größe zunehmende Osteolysen oder Weichteilmanifestationen diagnostiziert wurden und / oder eine Infiltration des Knochenmarks beobachtet wurde. Davon waren 4 Patienten (4/18, 22,2%) in kompletter und 6 Patienten (6/15, 40,0%) in partieller Remission.

#### **3.2 Lokalisation der Läsionen**

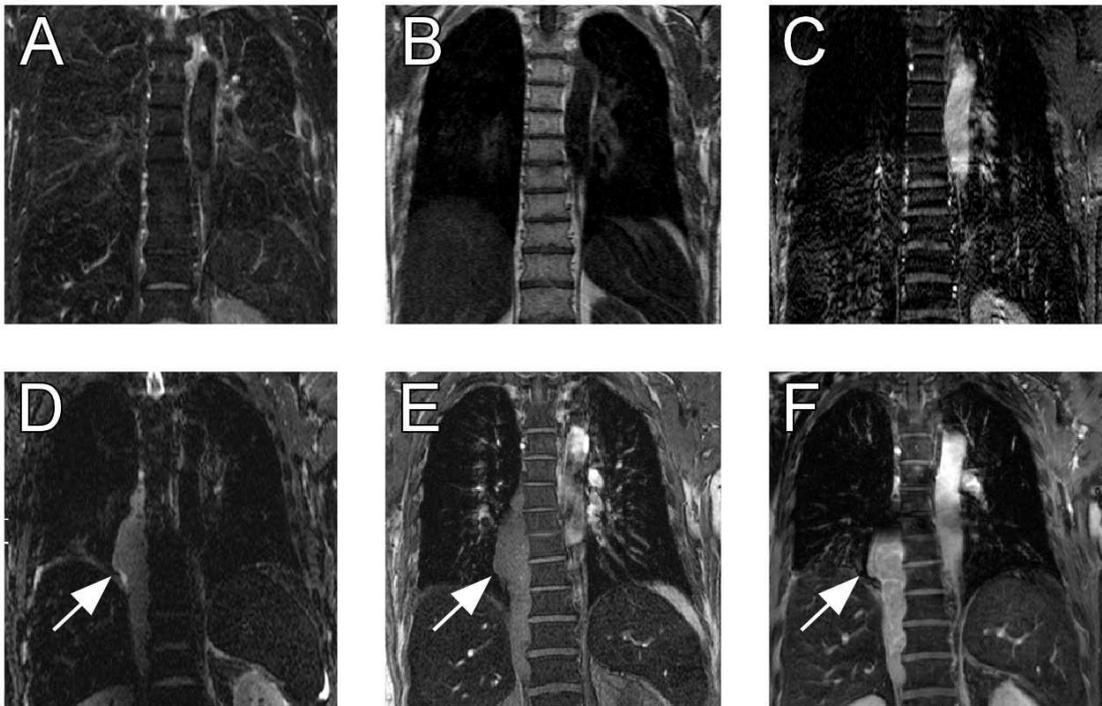
Bei 8 von 10 (80%) Patienten beschränkten sich die Läsionen auf den Knochen und das Knochenmark (Abb.1). 2 der 10 (20%) Patienten mit progredienten Veränderungen zeigten neben knöchernen Läsionen auch Manifestationen im Weichgewebe (Abb.2). Beide waren in partieller Remission.

Bei 2 von 10 Patienten traten die Veränderungen ausschließlich außerhalb der Wirbelsäule auf. Bei den verbleibenden 8 Patienten traten stets weitere neue oder größenprogrediente Herdsetzungen des Myeloms außerhalb des Achsenskeletts zusätzlich zum erneuten Befall der Wirbelsäule auf.



**Abbildung 1: Fokaler Befall des Markraumes bei einer 63-jährigen Patientin mit Multiple Myelom**

(a,b) Die MRT-Aufnahme zeigt zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ein normales Markraumsignal im linken proximalen Humerus. (a) Die Fett-unterdrückte T2-gewichtete Aufnahme zeigt ein homogenes hypointenses Signal, (b) die T1-gewichtete Aufnahme zeigt ein homogenes hyperintenses Signal des Markraums. (c, d) In der Folgeuntersuchung 12 Monate später zeigen sich bei derselben Patientin neu aufgetretene intramedulläre fokale Läsionen (Pfeil) im linken proximalen Humerus. (c) Die Läsionen zeigen in der Fett-unterdrückten T2-gewichteten Aufnahme eine deutliche Zunahme (Pfeil), und (d) in der T1-gewichteten Aufnahme eine deutliche Abnahme der Signalintensität (Pfeil). Der Befund entspricht somit einem neu aufgetretenen fokalen Befall des Multiple Myeloms.



**Abbildung 2:** Ausgedehnte extramedulläre Läsion der thorakalen Wirbelsäule bei einem 48 jährigen Patienten mit Multiplem Myelom in CR.

(a-c) Die MRT-Aufnahme zeigt zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ein normales Markraumsignal der Wirbelsäule sowie eine unauffällige Darstellung der paravertebralen Strukturen. Die (a) Fett-unterdrückte T2-, (b) T1-, und (c) Fett-unterdrückte, KM-verstärkte T1-gewichteten Bilder zeigen ein regelrechtes Markraumsignal ohne Nachweis von suspekten intra- oder extraossären Läsionen. (d-f) In der Folgeuntersuchung 5 Monate später zeigt sich bei demselben Patienten ein ausgedehnter paravertebraler Weichteilbefall (Pfeile). Die Weichteilmanifestation zeigt in der (d) fett-unterdrückten T2-gewichteten Aufnahme ein hyperintenses Signal (Pfeil), (e) in der T1-gewichteten Aufnahme ein hypointenses Signal (Pfeil), und (f) in der Fett-unterdrückten, KM-verstärkten T1-gewichteten Aufnahme eine deutliche KM-Anreicherung der Läsion (Pfeil). Der Befund entspricht somit einem neu aufgetretenen ausgedehnten Weichteilbefall des Multiplen Myeloms.

### 3.3 Unterschiedliche Klassifizierung zwischen MRT und Serum

Es soll hier der Frage nachgegangen werden, ob Unterschiede zwischen den zur Remissionsbeurteilung eingesetzten diagnostischen Verfahren MRT und Serumanalyse (IFE, SPE oder Bestimmung der FLC i. S.) bezüglich der Klassifikation des Verlaufs als 'progredient' und 'nicht-progredient' bestehen.

Die Kreuztabelle (Tabelle 14) zeigt die absoluten Häufigkeiten der einerseits im Serum und andererseits in der MRT 'progredient' bzw. 'nicht-progredient' klassifizierten Verläufe aller 33 Patienten in CR und PR.

**Tabelle 14:** Progrediente und nicht-progrediente Veränderungen in der MRT und im Serum aller 33 Patienten in CR und PR

		Veränderungen im Serum		
		nicht-progredient	progredient	Σ
Veränderungen in der MRT	nicht-progredient	19	4	23
	progredient	3	7	10
	Σ	22	11	33

Serumanalyse und MRT stimmten in 26 (78,8%) von 33 Fällen überein, davon wurden 19 Patienten übereinstimmend 'nicht-progredient' und 7 Patienten übereinstimmend 'progredient' klassifiziert.

Bei 7 (21,2%) von 33 Patienten stimmten Serumanalyse und MRT in der Einschätzung 'progredient / nicht-progredient' nicht überein. Davon wurden 3 Patienten nur in der MRT 'progredient' klassifiziert und im Serum nicht. 4 der Patienten wurden hingegen allein im Serum für 'progredient' befunden und in der MRT nicht.

Obwohl 7 (21,2%) der 33 Patienten in beiden Verfahren unterschiedlich klassifiziert wurden, ließ sich statistisch bei den zugrundeliegenden Daten nicht nachweisen, dass Unterschiede zwischen Serumanalyse und der MRT bei der Klassifikation 'progredient / nicht-progredient' bestehen (McNemar-Test  $p=1.0$ ).

### 3.3.1 Unterschiede zwischen MRT und Serum bezüglich der Klassifikation von Patienten in PR

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob Unterschiede zwischen den bei Patienten in PR zur Remissionsbeurteilung eingesetzten Verfahren, MRT und Serumanalyse (SPE oder FLC-Bestimmung i.S.) bezüglich der Klassifikation des Verlaufs 'progredient' und 'nicht-progredient' bestehen?

Die Kreuztabelle (Tabelle 15) zeigt die absoluten Häufigkeiten der einerseits im Serum und andererseits in der MRT 'progredient' bzw. 'nicht-progredient' klassifizierten Verläufe der 15 Patienten in PR. Bei der Interpretation ist der relativ geringe Umfang der Stichprobe zu berücksichtigen.

**Tabelle 15: Progrediente und nicht-progrediente Veränderungen in der MRT und im Serum der 15 Patienten in PR**

		Veränderungen im Serum		
		nicht-progredient	progredient	$\Sigma$
Veränderungen in der MRT	nicht-progredient	7	2	9
	progredient	2	4	6
	$\Sigma$	9	6	15

Serumanalyse und MRT stimmten bei den 15 Patienten in PR in 11 Fällen (73,3%) überein, davon wurden in beiden Verfahren 7 Patienten übereinstimmend 'nicht-progredient' und 4 Patienten übereinstimmend 'progredient' klassifiziert.

Bei den restlichen 4 (26,7%) Patienten in PR stimmten Serumanalyse und MRT in der Bewertung nicht überein. 2 dieser Patienten wurden in der MRT 'nicht-progredient' klassifiziert, obwohl sich progrediente Veränderungen im Serum gezeigt hatten und die anderen 2 Patienten wurden in der MRT für 'progredient' befunden und im Serum nicht.

4 (26,7%) der 15 Patienten in PR wurden in beiden Verfahren unterschiedlich 'progredient / nicht-progredient' klassifiziert, die geringe Fallzahl lässt jedoch keinen Schluss auf statistische Signifikanz zu (McNemar-Test  $p=1.0$ ).

### 3.3.2 Unterschiede zwischen MRT und Serum bezüglich der Klassifikation von Patienten in CR

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob Unterschiede zwischen den bei 18 Patienten in CR zur Remissionsbeurteilung eingesetzten Verfahren, MRT und Serumanalyse (IFE oder FLC-Bestimmung i.S.) bezüglich der Klassifikation des Verlaufs als 'progredient / nicht-progredient' bestehen?

Die Kreuztabelle (Tabelle 16) zeigt die absoluten Häufigkeiten für einen 'progredient' oder 'nicht-progredient' beurteilten Verlauf der 18 Patienten in CR anhand der Laborbefunde und der MRT. Bei der Interpretation ist der relativ geringe Umfang der Stichprobe zu berücksichtigen.

**Tabelle 16:** Progrediente und nicht-progrediente Veränderungen in der MRT und im Serum bei den 18 Patienten in CR

		Veränderungen im Serum		
		nicht-progredient	progredient	$\Sigma$
Veränderungen in der MRT	nicht-progredient	12	2	14
	progredient	1	3	4
	$\Sigma$	13	5	18

Serumanalyse und MRT stimmten bei 15 (83,3%) der 18 Patienten in CR überein, davon wurden 12 Patienten in beiden Verfahren übereinstimmend 'nicht-progredient' und 3 Patienten übereinstimmend 'progredient' klassifiziert.

Bei den verbleibenden 3 (16,7%) der 18 Patienten in CR stimmten Serum und MRT in der Klassifikation nicht überein. 2 dieser Patienten wurden in der MRT für 'nicht-progredient' befunden, wohingegen progrediente Veränderungen im Serum

ermittelt wurden; umgekehrt wurde 1 Patient in der MRT 'progreredient' klassifiziert und im Serum nicht.

Obwohl 3 (16,7%) der 18 Patienten in CR in MRT und Serum unterschiedlich klassifiziert wurden, ließ sich statistisch bei den zugrundeliegenden Daten nicht nachweisen, dass Unterschiede zwischen den Verfahren bei der Klassifikation des Verlaufs bestehen (McNemar-Test  $p=1.0$ ).

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Therapieverlauf bei 33 in Remission befindlichen Myelompatienten nach Stammzelltransplantation sowohl in der MRT als auch im Serum überwacht. Dabei wurde der Verlauf der Remission mit jedem Verfahren gesondert als 'progredient' bzw. als nicht 'nicht-progredient' klassifiziert und die Ergebnisse der beiden Verfahren miteinander verglichen. Vorab wurden für jede der beiden Methoden Kriterien für die Klassifikation 'progredient' bzw. 'nicht-progredient' definiert.

Gegenwärtig wird bei Myelompatienten die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs mit Hilfe von Laborparametern, Knochenmarkdiagnostik sowie mit bildgebenden Verfahren beurteilt und standardisiert anhand von Remissionskriterien beurteilt.

International wurden dazu häufig die durch die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) 1998 entwickelten Kriterien verwendet<sup>[81]</sup>. 2006 wurden die „International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma“ durch die International Myeloma Working Group (IMWG) eingeführt, die insbesondere die neueren Behandlungsansätze berücksichtigen<sup>[82]</sup>. Gegenüber den EBMT Kriterien sind die Kriterien für die komplette und partielle Remission sowie die Progression für Patienten mit messbarem M-Protein allerdings unverändert geblieben.

Im Allgemeinen zeigen eine rückläufige Konzentration des M-Proteins, eine abnehmende Plasmazell-Infiltration im Knochenmark sowie die Abnahme des verschobenen Leichtkettenverhältnisses das Therapieansprechen an. Daneben manifestiert sich die Remission aber auch durch Umgestaltung und Rückbildung von Skelett - oder Weichteilveränderungen, die mit verschiedenen bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden kann<sup>[83]</sup>. Daher werden Osteolysen oder Weichteilmanifestationen, wie bereits in den EBMT-Kriterien auch hier zur Verlaufsbeurteilung herangezogen.

---

<sup>81</sup> Bladé et al. (1998):1119

<sup>82</sup> Durie et al. (2006):1467

<sup>83</sup> Freyschmidt (2008):328

Vollständiges Verschwinden von Weichteilmanifestationen markiert die komplette Remission, während eine über 50%-ige Reduktion bestehender Weichteilmanifestationen die partielle Remission definiert. Als Progression gilt eine im Verlauf beobachtete zahlen- oder größenmäßige Zunahme von Osteolysen oder Weichteilmanifestationen, die nicht näher definiert ist.

Hierbei muss sichergestellt werden, dass Veränderungen in Knochen und Weichteilen tatsächlich Myelom bedingt sind. Dafür kann grundsätzlich jedes bildgebende Verfahren verwendet werden, das dazu beiträgt, diesen kausalen Zusammenhang zu bestätigen<sup>[84]</sup>. Das breite Spektrum an zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren hat dazu geführt, dass 2009 von der IMWG Leitlinien herausgegeben wurden, welche die Rolle einzelner bildgebender Verfahren bei Diagnose, Therapie und Überwachung der Myelompatienten näher bestimmen.

Die MRT ist demnach für die Beurteilung von Patienten mit Multiplem Myelom gegenüber der CT und dem Röntgen aufgrund ihrer höheren Sensitivität klar im Vorteil. Mit Hilfe der MRT kann die Wirbelsäule exzellent abgebildet werden, zwischen normalen Knochenmark und pathologischer Markrauminfiltation unterschieden werden, sowie Rückenmarks- oder Nervenkompressionen und Weichteilmanifestationen eindeutiger diagnostiziert werden<sup>[85,86]</sup>. Im Rahmen der Nachsorge können mit der MRT die Klinik und Laborwerte eines Patienten sinnvoll ergänzt werden, um das Therapieansprechen zu beurteilen, auch wenn reparative Veränderungen am Skelett verzögert auftreten<sup>[87,88,89]</sup>.

Während sich die MRT bei der Primärdiagnostik eines Myeloms jedoch fest etablieren konnte, ist ihr prognostischer Wert bei der Beurteilung des Verlaufs noch nicht abschließend geklärt. 2001 wurde von Lecouvet et al. die prognostische Signifikanz der MRT bei mit Stammzellen behandelten Patienten untersucht<sup>[90]</sup>. Dabei

---

<sup>84</sup> vgl. Durie et al. (2006):1470

<sup>85</sup> vgl. Dimopoulos et al. (2009):1545-1556

<sup>86</sup> Baur-Melnyk und Reiser (2009):65

<sup>87</sup> vgl. Dimopoulos et al. (2000):827

<sup>88</sup> vgl. Dimopoulos et al. (2009):1547

<sup>89</sup> Freyschmidt (2008):339

<sup>90</sup> Lecouvet et al. (2001)

erwies sich der Vergleich der MRT-Untersuchungen vor und nach Behandlung als hilfreich, um Informationen bezüglich der Dauer der Therapieantwort und des Gesamtüberlebens der Patienten zu gewinnen<sup>[91]</sup>. Darauf aufbauend wurden in der vorliegenden Arbeit zwei MRT-Untersuchungen miteinander verglichen, welche beide mit einem zeitlichen Abstand nach der Stammzelltransplantation durchgeführt wurden. Es sollte untersucht werden, ob sich das Therapieansprechen der Myelompatienten auch bildmorphologisch beurteilen lässt, und ob sich gegenüber der alleinigen Nachsorge mittels der klinisch-chemischen Routineparameter ein Vorteil ergibt.

Es konnte gezeigt werden, dass in der zweiten MRT-Verlaufsuntersuchung bei 10 der 33 untersuchten Patienten (30,3%) gegenüber der Voruntersuchung neue oder an Größe zunehmende Osteolysen, Weichteilmanifestationen und / oder eine deutliche Anreicherung von Kontrastmittel im Knochenmark aufgetreten waren. Diese waren im gesamten Skelett verteilt, d.h. innerhalb und außerhalb des Achsenskeletts. Lediglich bei 2 dieser 10 Patienten (20%) war die Wirbelsäule nicht erneut befallen. Erwartungsgemäß waren Patienten in partieller Remission zahlenmäßig häufiger betroffen. Von den insgesamt 10 in der MRT als progredient eingestuften Patienten waren 6 der insgesamt 15 Patienten mit partieller Remission mit z.T. ausgedehnten Weichteilmanifestationen, dagegen waren es nur 4 der insgesamt 18 Patienten mit kompletter Remission.

In einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie von Lin et al. wurde der durch die MRT evaluierte Therapieverlauf mit dem anhand klinisch-chemischer Routineparameter bewerteten Ansprechen auf die Therapie verglichen<sup>[92]</sup>. Dafür wurden MRT-Kriterien definiert, die neben der Zahl fokaler Läsionen auch auf der quantitativen Analyse der Kontrastmittelanreicherung ausgewählter Läsionen sowie des Knochenmarks basierten. Es konnte gezeigt werden, dass nach Stammzelltransplantation die IMWG- und die MRT-Kriterien in der Beurteilung der Patienten kaum differierten und übereinstimmend 85 % der Patienten als ‚gut-‘ oder ‚schlecht-ansprechend‘ klassifizierten<sup>[93]</sup>. Die deutliche Übereinstimmung beider Verfahren

---

<sup>91</sup> vgl. Lecouvet et al. (2001):94-95

<sup>92</sup> Lin et al. (2010)

<sup>93</sup> Lin et al. (2010):527

deutet an, dass die MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens grundsätzlich geeignet ist.

Die Beurteilung der Remission der mit Stammzellen therapierten Patienten war auch Thema der vorliegenden Arbeit; sie sollte näher untersuchen, ob MRT-Untersuchungen bezüglich des Remissionsverlaufs gegenüber parallel durchgeführten Serumuntersuchungen zu einer unterschiedlichen Beurteilung kommen und ob sich gegenüber der alleinigen Nachsorge mittels der klinisch-chemischen Routineparameter ein Vorteil ergibt.

Im Vergleich zur hohen Übereinstimmung der beiden Verfahren (85%) von Lin et al. hat sich eine leicht geringere Übereinstimmung (78,8%) zwischen den Ergebnissen der MRT-Untersuchungen und der Serumanalysen gezeigt. Bei diesen 26 der insgesamt 33 Patienten wurde der Verlauf in beiden Verfahren übereinstimmend als 'progredient' bzw. 'nicht-progredient' befunden.

7 der 33 Patienten (21,2%) wurden in beiden Verfahren jedoch unterschiedlich klassifiziert. Patienten in partieller Remission waren davon in etwa gleich häufig betroffen wie Patienten in kompletter Remission. Anscheinend wird der Verlauf von Patienten mit nur noch sehr geringen Mengen an Paraprotein genauso häufig unterschiedlich beurteilt, wie bei Patienten, die schlechter auf die Therapie angesprochen haben.

Bei 3 dieser 7 Patienten wurde der Verlauf nur in der MRT und bei 4 Patienten nur im Serum für progredient befunden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse werfen die Frage auf, welches der Verfahren im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Erkrankung den Therapieverlauf der Patienten korrekt 'progredient' ermittelte. Um dieser Frage nachgehen zu können, wurden für diese 7 Patienten weitere Serumanalysen als Verlaufskontrollen zu späteren Zeitpunkten bis einschließlich des Jahres 2010 ausgewertet, welche als Referenzstandard dienten.

Zunächst werden von allen 7 unterschiedlich klassifizierten Patienten, die 3 Patienten betrachtet, die allein in der MRT als 'progredient' klassifiziert wurden.

2 von diesen 3 Patienten, beide in partieller Remission, zeigten bei der nächsten Kontrolle der Serumparameter ebenfalls progrediente Veränderungen. Dieser Progress, hier der Anstieg der Konzentration des M-Proteins um mehr als 25%,

wurde zwar erst in weiterführenden Serumanalysen kurze Zeit nach der zweiten MRT-Untersuchung diagnostiziert, führte dann aber auch im Serum zur Klassifikation 'progreredient'. 1 der 3 Patienten, der nur in der MRT 'progreredient' eingestuft wurde, wurde im Serum zum MRT-Untersuchungszeitpunkt bei unverändertem Befund als 'nicht-progreredient' klassifiziert. Dieser war in kompletter Remission und wurde mit Hilfe der IFE überwacht. Auch weiterführende Serumkontrollen erbrachten bei diesem Patienten keinen positiven Befund. Zur Klassifikation als 'progreredient' in der MRT hatten hier beidseits in der Tibia zunehmende diffuse Markrauminfiltrationen geführt, welche in der MRT typischerweise zur Signalreduktion in T1-gewichteten SE-Bildern sowie zu einer verstärkten Kontrastmittelanreicherung führen<sup>[94]</sup>. Im Übrigen zeigte dieser Patient in der Ganzkörper-MRT gegenüber der Voruntersuchung jedoch einen unveränderten Befund.

Bereits 1996 konnte gezeigt werden, dass mit der MRT fünf verschiedene Infiltrationsmuster des multiplen Myeloms im Knochenmark identifiziert werden können, die teilweise mit einem höheren klinischen Stadium nach Durie und Salmon verknüpft sind. Dabei werden unterschieden: Normal, nodulär, diffus, diffus / nodulär, fleckig (Salz und Pfeffer). Dieses unterschiedliche Signalverhalten in der MRT kann durch Kontrastmittelgabe objektiviert werden und wird durch Mark verdrängende Tumorzellen bedingt, die eine Änderung des Verhältnisses von Fett und Wasser im Knochenmark hervorrufen. Es konnte gezeigt werden, dass die diffuse Infiltration des Knochenmarks in der MRT hochsignifikant mit einer durch Stanzbiopsie gesicherten diffusen Plasmazellinfiltration des Knochenmarks korrelieren<sup>[95]</sup>.

Gleichwohl in der MRT beidseits in der Tibia eine diffuse Markinfiltration beobachtet werden konnte, wurde im Serum dieses Patienten keine Monoklonale Gammopathie diagnostiziert. Da auch die sonst im Laufe eines Progresses typischerweise auftretenden Osteolysen fehlten, wirft sich die Frage auf, ob tatsächlich neoplastische Plasmazellen das Mark infiltrierten oder eine reaktive Plasmozytose im Rahmen polyklonaler Aktivierung bestand. Reaktive und neoplastische Plasmozytosen können nur anhand zytologischer und

---

<sup>94</sup> Baur-Melnyk und Reiser (2004):876

<sup>95</sup> Baur et al. (1996):458-461

histotopographischer Parameter im Rahmen der Knochenmarkdiagnostik (Biopsie u. Aspiration) unterschieden werden<sup>[96]</sup>. Da ein entsprechender Befund nicht vorliegt, die weiteren Serumanalysen im späteren Verlauf unauffällig waren, und der Patient klinisch unauffällig blieb, muss angenommen werden, dass eine reaktive Plasmozytose bestand, welche in der MRT als neoplastische Plasmazellinfiltration fehlinterpretiert wurde.

Bei 4 der 7 ungleich klassifizierten Patienten, wovon jeweils 2 Patienten in partieller und in kompletter Remission waren, wurde der Verlauf ausschließlich im Serum als 'progredient' klassifiziert. Auch weitere Kontrolluntersuchungen des Serums im Verlauf bestätigten bei diesen 2 Patienten ein Fortschreiten ihrer Erkrankung. Es ist anzunehmen, dass hier ein beginnender Progress im Serum diagnostiziert werden konnte, der noch nicht zu sichtbaren Veränderungen in der parallel durchgeführten MRT-Untersuchung führte, so dass diese Patienten fälschlicherweise bei unveränderten MRT-Befunden als 'nicht-progredient' klassifiziert wurden. Weitere MRT-Untersuchungen im Verlauf wurden im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt, so dass mögliche später auftretende Befunde in der MRT nicht sicher belegt werden können.

### Statistik

In der vorliegenden Studie wurden mehr als 21,2% der Patienten in den MRT- und den Serumuntersuchungen unterschiedlich bezüglich ihres Therapieansprechens beurteilt. Mit Hilfe statistischer Methodik (McNemar-Test) ließ sich in der Stichprobe unabhängig von der einzelnen Zusammensetzung des Kollektivs kein signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren ermitteln.

### Limitationen

Zu den limitierenden Faktoren dieser Studie gehören die begrenzte Anzahl der Patienten und der unterschiedliche zeitliche Abstand zwischen den MRT- und Serumuntersuchungen. Eine größere Stichprobe konnte nicht erzielt werden, da die für die Fragestellung notwendige Kombination aus Patienten mit Myelom, die alle

---

<sup>96</sup> Bartl und Dietzfelbinger (2009):78

mit Stammzellen therapiert und später zweimal im Verlauf mit der Ganzkörper-MRT untersucht wurden, insgesamt selten ist.

Da dafür auf retrospektiv gewonnene Daten zurückgegriffen werden musste, sind zwischen den MRT-Kontrollen und Serumbefunden im Mittel auch 26 (1. Untersuchungszeitpunkt) bzw. 27 (2. Untersuchungszeitpunkt) Tage. Innerhalb dieses Zeitraums könnten Veränderungen im Serum oder der MRT aufgetreten sein, die möglicherweise zu einer anderen Bewertung geführt hätten.

Die Auswertung der MRT-Befunde beinhaltet eine subjektive Fehlermöglichkeit durch den Befunder. Letzteres, wie auch die vorab definierten Kriterien zur Verlaufsbeurteilung der Patienten in der MRT, kann Fehler bei der Zuordnung in die Gruppen 'progreredient / nicht-progreredient' in der MRT begünstigt haben. Die für die Verlaufsbeurteilung der Patienten definierten Kriterien wurden in Anlehnung an die IMWG Kriterien für die Progression entwickelt. Darin wird zwar ein Anstieg von mindestens 25% der messbaren Tumormanifestationen und ein absoluter Anstieg von bestimmten Laborparametern gefordert, jedoch auf eine festgelegte zahlenmäßige oder prozentuale gemessene Zunahme von Osteolysen oder Weichteilmanifestationen bzw. ihrer Größe in der MRT verzichtet. Vor dem Hintergrund bereits veränderter anderer Parameter ist dies sicherlich ausreichend. Da in der vorliegenden Arbeit der Verlauf jedoch mit jedem Verfahren isoliert beurteilt wurde, hätte ein festgelegter Schwellenwert, wie z.B. eine bestimmte zahlenmäßige Zunahme der Herdsetzungen des Myeloms, dessen Erreichen erst zur Einstufung bildmorphologisch 'progreredient' führt, zu einem möglicherweise signifikant anderen Ergebnis geführt.

### Fazit

In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass die Ganzkörper-MRT zur Untersuchung von Myelompatienten in Remission ein sehr wertvolles und geeignetes Instrument ist, um sich systematisch einen Überblick über das Ausmaß und die Verteilung der (Rest-) Erkrankung bei mit Stammzellen therapierten Patienten in den verschiedenen Regionen und Geweben des Körpers zu verschaffen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass es hierfür sinnvoll ist, ein Bildgebungsverfahren zu wählen, mit dem das gesamte Skelett als auch die Weichteile dargestellt werden können. Progreidente Veränderungen traten zwar auch bei Patienten

in Remission bevorzugt in der Wirbelsäule auf. Allerdings wurden neue oder an Größe zunehmende Myelomherde stets auch außerhalb des Achsenskeletts diagnostiziert, so dass das Ausmaß nur dadurch korrekt erfasst werden konnte, dass immer das ganze Skelettsystem untersucht wurde. Darüber hinaus wurden zum Teil auch ausgeprägte Veränderungen im Weichgewebe diagnostiziert, die mit der MRT gut von umliegenden Strukturen abgegrenzt werden konnten und insgesamt ein schlechteres Therapieansprechen zeigten, als es mit einer alleinigen Bildgebung des Skelettes geschehen wäre, und hier sogar den Progress der Erkrankung markierten. Überdies ist es für den Patienten von Vorteil, dass die Darstellung von Skelett und Weichteilen in einem Untersuchungsgang gelingt bei tolerablem Zeitumfang und unter Verzicht auf ionisierende Strahlung durch das konventionelle Röntgen oder die Computertomographie.

Es konnte auch gezeigt werden, dass der Verlauf der Remission des Multiplen Myeloms bei einer Übereinstimmung der Ergebnisse aus Serumanalyse und MRT-Untersuchung von fast 80 % (78,8%) mit beiden Verfahren beurteilt werden kann. Insgesamt wird der Verlauf der Remission jedoch noch stimmiger durch Serumanalysen bewertet. Das zeigte die Überprüfung des weiteren Verlaufs von 7 mit den beiden Verfahren unterschiedlich beurteilten Patienten.

Zusammenfassend erlaubt die MRT die Beurteilung des Remissionsverlaufs, bietet diesbezüglich jedoch keinen Mehrwert gegenüber der diagnostisch genaueren Serumuntersuchung. Gegenüber der Serumuntersuchung ermöglicht die Ganzkörper-MRT jedoch die genaue Lokalisation des erneuten Myelombefalls, sowohl im Skelettsystem als auch im Weichgewebe, so dass sie bei ausgewählten Patienten mit klinischer Symptomatik oder non-sekretorischem Myelom zur Beurteilung des Remissionsverlaufs durchgeführt werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

Das multiple Myelom ist eine Neoplasie des lymphatischen Systems, welche durch die Ansammlung maligner Plasmazellen im Knochenmark, die Produktion von monoklonalen Immunglobulinen und konsekutive Knochendestruktion gekennzeichnet ist. Patienten, die daran erkranken, sind auch mit intensiven Therapien meist nicht heilbar. Die Behandlung zielt daher darauf ab, die Erkrankung möglichst stark zurückzudrängen und - im Idealfall - sogar eine komplette Remission zu erreichen. Obwohl damit oft ein langes progressionsfreies Überleben erzielt werden kann, erleiden die Patienten Rezidive, so dass ein ausgesprochenes Interesse besteht, sensitivere Verfahren für die Verlaufskontrolle der Remission zu etablieren.

Der Behandlungserfolg und das Gesamtüberleben der Patienten korreliert offenbar mit der Zahl und Größe der mit bildgebenden Verfahren detektierten Osteolysen und Weichteilmanifestationen. Daher wird gegenwärtig über die Rolle der verschiedenen bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens diskutiert. Die MRT hat sich aufgrund ihrer vergleichsweise hohen Sensitivität bereits bei der Primärdiagnostik des Multiplen Myeloms fest etabliert.

In der vorliegenden Studie wurden 33 Myelompatienten nach Stammzelltransplantation in Remission zweifach mit der Ganzkörper-MRT untersucht. Vorrangiges Ziel war es zu prüfen, ob die MRT-Untersuchungen gegenüber parallel durchgeführten Serumuntersuchungen bezüglich des Remissionsverlaufs zu einer unterschiedlichen Bewertung kommen, und ob sich gegenüber der alleinigen Nachsorge mittels klinisch-chemischer Routineparameter ein Vorteil ergibt. Weiterhin wurden die Myelommanifestationen bezüglich ihrer Lokalisation analysiert.

Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie ist, dass mit der Ganzkörper-MRT der Remissionsverlauf der Patienten beurteilt werden kann. Die Ergebnisse zur Verlaufsbeurteilung anhand der kostengünstigen Serumuntersuchungen zeigten jedoch eine höhere diagnostische Genauigkeit.

Die Ergebnisse bestätigen aber auch, dass die Ganzkörper-MRT unter den bildgebenden Verfahren besonders geeignet ist, um das Verteilungsmuster des er-

neuten Befalls und Weichgewebemanifestationen zu erfassen. Im untersuchten Kollektiv waren die neuen oder größtenprogredienten Herdsetzungen des Myeloms stets im gesamten Skelett, d.h. innerhalb und außerhalb des Achsenskeletts lokalisiert, so dass das Ausmaß der Erkrankung nur aufgrund der Untersuchung des ganzen Körpers erfasst wurde. Darüber hinaus wurden im untersuchten Kollektiv auch ausgeprägte Veränderungen im Weichgewebe diagnostiziert. Diese Patienten zeigten ein schlechteres Therapieansprechen und die Veränderungen wären bei einer alleinigen Bildgebung des Skeletts durch konventionelles Röntgen nicht detektiert worden.

Zusammenfassend erlaubt die MRT die Beurteilung des Remissionsverlaufs, bietet diesbezüglich jedoch keinen Mehrwert gegenüber der diagnostisch genaueren Serumuntersuchung. Gegenüber der Serumuntersuchung ermöglicht die Ganzkörper-MRT jedoch die genaue Lokalisation des erneuten Myelombefalls, sowohl im Skelettsystem als auch im Weichgewebe, so dass sie bei ausgewählten Patienten mit klinischer Symptomatik oder non-sekretorischem Myelom zur Beurteilung des Remissionsverlaufs durchgeführt werden sollte.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb	-Abbildung
B2M	-Beta-2-Mikroglobulin
CR	-Komplette Remission
CT	-Computertomographie
EBMT	-European Group for Blood and Marrow Transplantation
ED	-Erstdiagnose
FDG-PET	-Fluordesoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie
FFE	-Fast-Field-Echo
FLC	-freie Leichtketten (englisch free light chain)
GE	-Gradienten Echo
HF-Impuls	-Hochfrequenzimpuls
IFE	-Immunfixationselektrophorese
Ig	-Immunglobuline
IMWG	-International Myeloma Working Group
IR	-Inversion Recovery
ISS	-International Staging System
KM	-Kontrastmittel
MGUS	-Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MRT	-Magnetresonanztomographie
OAF	-Osteoklastenaktivierender Faktor
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
PR	-Partielle Remission
SD	-Standardabweichung
SE	-Spin-Echo
SPE	-Serumproteinelektrophorese

STIR	- Short-Tau Inversion Recovery
T	-Tesla
TE	-Time to echo
TIRM	-Turbo-Inversion-Recovery-Magnitude
TR	-Time to Repetition
TSE	-Turbo-Spin-Echo
VGPR	-sehr gute partielle Remission

## 7. Literaturverzeichnis

Abedinpour F, Fischer N (2009) Klinik des Multiplen Myeloms. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3.Aufl., Zuckschwerdt, München, 46-53.

Ailawadhi S, Abdelhalim AN, Derby L, Mashtare TL, Miller KC, Wilding GE, Alberico RA, Gottlieb R, Klippenstein DL, Lee K, Chanan-Khan AA (2010) Extent of disease burden determined with magnetic resonance imaging of the bone marrow is predictive of survival outcome in patients with multiple myeloma. *Cancer*; 116 (1): 84-92.

Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D (2007) Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer*: 120: 40-61.

Bartl R, Dietzfelbinger H (2009) Zytologie und Histologie. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3.Aufl., Zuckschwerdt, München, 77-80.

Bauer K, Molinari E (1989) Immunfixation: Techniken-Interpretation. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, 14-20.

Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Reiser M (1996) Infiltrationsmuster der Plasmozytoms in der Magnetresonanztomographie. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 164 (6): 457-463.

Baur A, Stäbler A, Bartl R, Lamerz R, Scheidler J, Reiser M (1997) MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neo-plastic infiltration. *Skeletal Radiol* 26: 414-418.

Baur A, Stäbler A, Steinborn M, Schnarkowski P, Pistitsch C, Lamerz R, Bartl R, Reiser M (1998) Magnetresonanztomographie beim Plasmozytom: Wertigkeit verschiedener Sequenzen bei diffuser und fokaler Infiltrationsform. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 168 (4): 323-329.

Baur-Melnyk A, Reiser M (2004). Staging des multiplen Myeloms mit der MRT: Vergleich zur MSCT und zur konventionellen Röntgendiagnostik. *Der Radiologe* 44(9): 874-881.

Baur-Melnyk A, Reiser M (2009). Bildgebende Diagnostik des Multiplen Myeloms. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3. Aufl., Zuckschwerdt, München, 64-73.

Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, Heiss C, Wagner-Gund B, Neben K, Kauczor H-U, Goldschmidt H, Delorme S (2009) Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Importance of Whole-Body versus Spinal MR Imaging. *Radiology* 252 (2): 477-485.

Bensinger WI (2009) Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. *Leukemia* 23 (3): 442-448.

Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D (1998) Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology* 102 (5): 1115-1123.

Bortz J, Lienert GA (2008) Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben; mit 97 Tabellen sowie zahlreichen Formeln, 3., aktual. u. bearb. Aufl. Springer, Heidelberg, 117-123.

Brix G (2002) Physikalische Grundlagen der MRT und MRS. In: Magnetresonanztomographie. Hrsg. Reiser M, Semmler W, 3. vollst. überarb. und aktualisierte Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 6-29.

Brix G, Kolem H, Nitz WR (2002) Bildkontraste und Bildgebungssequenzen der MRT und MRS. Hrsg. Reiser M, Semmler W, 3. vollst. überarb. und aktualisierte Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 41-82.

Bunke J, Vogler H, Faiss S, Stattaus J (2010) Technische Grundlagen. In: MRT in der Gastroenterologie. Hrsg. Adamek HE, Lauenstein TC, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1-36.

Cardoza JD, Herfkens RJ (1999) MRT Basiskurs. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1-16.

Dimopoulos MA, Moulopoulos L A, Datseris I, Weber D, Delasalle K, Gika D, Alexanian R (2000) Imaging of myeloma bone disease-implications for staging, prognosis and follow-up. *Acta Oncologica* 39: 823-827.

Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA, Durie BGM (2009). International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 23: 1545-1556.

Dinter DJ, Neff WK, Klaus J, Böhm C, Hastka J, Weiss C, Schoenberg SO, Metzgeroth G (2009). Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Annals of hematology* 88 (5): 457-464.

D' Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M (2007) Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British Journal of Haematology* 137: 49-63.

Durie BGM, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 36: 842-854.

Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Comenzo R, Djulbegovic B, Fantl D, Gahrton G, Harousseau JL, Hungria V, Joshua D, Ludwig H, Mehta J, Morales AR, Morgan G, Nouel A, Oken M, Powles R, Roodman D, Miguel JS, Shimizu K, Singhal S, Sirohi B, Sonneveld P, Tricot G, Van Ness B (2003) Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 4: 379-398.

Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadoro M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20: 1467-1473.

Durie BGM (2006) The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *European journal of cancer* 42 (11): 1539-1543.

Fechtner K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, Neben K, Goldschmidt H, Kauczor HU, Weber MA (2010) Staging Monoclonal Plasma Cell Disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS Staging Systems. *Radiology* 257 (1): 195-204.

Fleissner C, Heider U, Jakob C, Zavrski I, Sezer O (2007) Plasmazellerkrankungen. In: *Facharzt Hämatologie, Onkologie*. Hrsg. Possinger K, Regierer, A., 1. Aufl., Elsevier, Urban und Fischer München, Jena, 493-510.

Freyschmidt J (2008) *Skeletterkrankungen: Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose*, 3. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, 318-340.

Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, Kotter E, Langer M (2006) Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *European radiology* 16 (5): 1005-1014.

Ghanem N (2006) Ganzkörper-MRT im Vergleich zur Skelettszintigraphie und <sup>18</sup>F-DG-PET in der Detektion von Skelettmetastasen. In: *Echte Ganzkörper-MRT-Voraussetzungen, Indikationen, Perspektiven*. Hrsg. Goyen M, 1. Aufl., ABW, Wiss.-Verl., Berlin [u.a.], 55-71.

Goldschmidt H, Cremer W (2002) *Das Multiple Myelom (Plasmozytom) - Diagnose und Therapie*. 1. Aufl., UNI-MED-Verl, Bremen ; London ; Boston, 51-57.

Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J (2005) International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 23: 3412-3420.

IMWG International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology* 121: 749-757.

Jackson SA, Thomas RM (2009). CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick. Cross sectional imaging made easy <dt.>. 1. dt. Aufl. (entspr. der 2. engl. Aufl.) Elsevier, Urban & Fischer, München, 57-66.

Kröger N (2008) Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 2. Aufl. ,UNI-MED Verl., Bremen [u.a.], 54-59.

Lackner K-J (2006) Geschichte der Röntgendiagnostik. Technisch-physikalische Grundlagen. In: Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Interventionen. Bücheler E, Lackner K-J, Thelen, M., 11.völlig überarb. und erw. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1-44.

Lamerz R, Schmidmaier R (2009) Pathogenese des Multiplen Myeloms. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3. überarb. Aufl., Zuckschwerdt, München, 26-45.

Lang NK, Dietzfelbinger H, Schmidmaier R, Bumeder I, Fischer N (2009) Neue Substanzen-Allgemeine Einleitung. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3. überarb. Aufl., Zuckschwerdt, München, 157-173.

Lecouvet FE, Dechambre S, Malghem J, Ferrant A, Vande Berg BC, Maldague B (2001). Bone Marrow Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Prognostic Significance of MR Imaging. American journal of roentgenology (AJR) 176: 91-96.

Lütje S, de Rooy JWJ, Croockewit S, Koedam E, Oyen WJG, Raymakers RA (2009) Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma. Annals of hematology 88 (12): 1161-1168.

Lin Chie, Luciani A, Belhadj K, Deux JF, Kuhnowski F, Maatouk M, Beaussart P, Cuenod CA, Haioun C, Rahmouni A (2010) Multiple Myeloma Treatment Response Assessment with Whole-Body Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology 254: 521-531.

Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G (2002). Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: Comparison with MR imaging and radiography. American journal of roentgenology 178: 1429-1436.

McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW (2008) Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). World Health Organization (WHO) classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. Ed., IARC Press, Lyon, 200-213.

Möller H.E. (2002) Grundlagen der MRT. MRT-Bildgebung. In: Ganzkörper-MR-Tomographie. Hrsg. von Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W., 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, 10-20.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2002) Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians 55(2): 74-108.

Radeleff B, Schneider B, Stegen P, Kauffmann GW (2006) Röntgendiagnostik. In: Radiologie. Hrsg. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R., 3.,völlig überarb. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena, 95-286.

Reither M (2000) Magnetresonanztomographie in der Pädiatrie. 1.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 9-14.

Seifarth A (2010) Diagnostik von Lymphknoten des Halses bei Lymphompatienten mittels kernspintomographischer Untersuchung: Vergleich von nativen Aufnahmen in STIR/TIRM Technik mit kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Aufnahmen. Ulm, Univ., med. Diss..

Shortt C, Gleeson T, Breen K, McHugh J, O'Connell M, O'Gorman P, Eustace S (2009) Whole-Body MRI versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity. American Journal of Roentgenology 192: 980-986.

Straka C, Dietzfelbinger H (2009) Therapeutisches Konzept bei Multiplem Myelom. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3. überarb. Aufl., Zuckschwerdt, München, 124-126.

Straka C, Schmidmaier R (2009) Remissionsbeurteilung des Multiplen Myeloms. In: Multiples Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3. überarb. Aufl., Zuckschwerdt, München, 121-123.

Thomas Lothar (2008) Monoklonale Immunglobuline. In: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7.Aufl, TH-Books, Frankfurt a.M., 1085-1105.

Thomas Lothar (2008) Freie monoklonale Leichtketten (FLCs). In: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7.Aufl, TH-Books, Frankfurt a.M., 1105-1110.

Weininger M, Lauterbach B, Knop S, Pabst T, Kenn W, Hahn D, Beisert M (2009). Whole-body MRI of multiple myeloma: Comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns. *European Journal of Radiology* 69: 339-345.

Wick M, Brandt T, Lamerz R, Bartl R (2009) Klinisch-chemische Diagnostik des Multiplen Myeloms. In: *Multiple Myelom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg. Straka C, Dietzfelbinger H, 3. überarb. Aufl., Zuckschwerdt, München, 56-63.

Wörtler K (2002) Knochen- und Weichteiltumoren. In: *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Hrsg. Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W. 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, 476-501.

## **8. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Fokaler Befall des Markraumes bei einer 63-jährigen Patientin mit Multiplem Myelom \_\_\_\_\_ 35

Abbildung 2: Ausgedehnte extramedulläre Läsion der thorakalen Wirbelsäule bei einem 48 jährigen Patienten mit Multiplem Myelom in CR. \_\_\_\_\_ 36

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für die MGUS und für das Multiple Myelom	5
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (1975)	7
Tabelle 3: Durie and Salmon PLUS Stadiensystem nach Durie et al. (2003)	8
Tabelle 4: International Staging System des Multiplen Myeloms (2005)	9
Tabelle 5: Remissionskriterien der IMWG beim Multiplen Myelom (2006)	13
Tabelle 6: Altersstruktur des Patientenkollektivs (n=33)	17
Tabelle 7: Klinische Daten separat für Patienten in CR und PR	17
Tabelle 8: Zeitabstand zw. den MRT und Serumuntersuchungen	18
Tabelle 9: Feldstärke bei den MRT-Untersuchungen	26
Tabelle 10: Sequenzprotokoll Ganzkörper-MRT bei 1.5 Tesla	27
Tabelle 11: Sequenzprotokoll Ganzkörper-MRT bei 3 Tesla	27
Tabelle 12: Beurteilung des Remissionsverlaufs im Serum	30
Tabelle 13: Beurteilung des Remissionsverlaufs in der MRT	31
Tabelle 14: Progrediente und nicht-progrediente Veränderungen in der MRT und im Serum aller 33 Patienten in CR und PR	37
Tabelle 15: Progrediente und nicht-progrediente Veränderungen in der MRT und im Serum der 15 Patienten in PR	38
Tabelle 16: Progrediente und nicht-progrediente Veränderungen in der MRT und im Serum bei den 18 Patienten in CR	39

## 10. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christoph Weber, der mir das Thema gegeben, diese Arbeit stets mit seinem wohlwollenden Interesse begleitet, jederzeit seinen Rat zur Verfügung gestellt und vielfache Hilfe gewährt hat.

Sehr, sehr herzlich danke ich auch meinem Betreuer, Herrn Dr. Peter Bannas, mit dem ich alle Probleme immer ausführlich besprechen konnte und der - unermüdlich - darüber hinaus meine Entwürfe geprüft hat.

Für große Hilfsbereitschaft und immer freundlich gewährte, prompte Unterstützung bin ich Herrn Prof. Dr. Nicolaus Kröger herzlich und sehr dankbar verbunden.

Ich danke Frau Dr. Christine Gräfin zu Eulenburg. Sie hat mich in allen statistischen Angelegenheiten stets freundlich und kompetent beraten.

Ein besonderer Dank gilt Frau Monika Rammé; sie hat sich in allen Arbeitsphasen meiner drei Töchter angenommen und sie stets wie eine zweite Mutter betreut.

Überaus dankbar bin ich meiner Schwester, Rahel Grüninger, die mir viele kluge Ratschläge gegeben und in langen Telefonkonferenzen konstruktive Kritik geübt hat.

Mit liebevoller Zuneigung, großem Interesse und fortwährender Hilfsbereitschaft haben mir auch meine Eltern, Dr. phil. Gerhart Grüninger und Dörte Grüninger, stets beigestanden.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann, Wolfgang Hentschel, der meine Projekte seit 1998 uneingeschränkt unterstützt und mich stets tatkräftig und mit viel Humor begleitet hat.

## 11. Lebenslauf

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hannah Barbara Hentschel