

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Axel Buchter

**Die FDG-Positronenemissionstomographie  
in der diagnostischen Differenzierung von  
Silikose und Bronchialkarzinom**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes

2005

vorgelegt von: Marion Schmitz-Heisel  
geboren am 05.11.1972 in St. Wendel

**Meinem Mann gewidmet**

# Gliederung

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung / Summary.....</b>	<b>7</b>
1.1	Zusammenfassung.....	7
1.2	Summary.....	8
<b>2.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>9</b>
2.1	Stellenwert der Atemwegserkrankungen unter allen arbeitsbedingten Erkrankungen, insbesondere Silikose und Bronchialkarzinom.....	9
2.2	Das diagnostische Problem: silikotische Schwieler oder tumoröse Lungenerkrankung.....	11
2.2.1	Silikose.....	12
2.2.1.1	Definition.....	12
2.2.1.2	Geschichte.....	12
2.2.1.3	Ätiologie.....	13
2.2.1.4	Pathogenese der Silikose.....	13
2.2.1.5	Krankheitsbild und Verlauf.....	14
2.2.1.6	Komplikationen und Begleiterkrankungen.....	15
2.2.1.7	Therapie und Prävention.....	16
2.2.2	Tumoröse Lungenerkrankungen.....	18
2.2.2.1	Definition.....	18
2.2.2.2	Ätiologie.....	18
2.2.2.3	Pathogenese.....	19
2.2.2.4	TNM-System.....	21
2.2.3	Diagnostische Methoden.....	22
2.2.3.1	Herkömmliche Methoden.....	22
2.2.3.2	PET- ein neues diagnostisches Verfahren.....	23

<b>3.</b>	<b>Anlass dieser Arbeit.....</b>	<b>25</b>
3.1	Fragestellung.....	25
3.2	Fallbeschreibung.....	25
3.3	Folgen der invasiven Diagnostik.....	26
3.3.1	Persönliche Folgen.....	26
3.3.2	Versicherungsrechtliche Konsequenzen und volkswirtschaftliche Konsequenzen.....	27
3.4	Verpflichtung des Arztes zur Anzeige einer Berufs- krankheit und deren Folgen .....	27
<b>4.</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>30</b>
4.1	Art der Studie.....	30
4.2	Patientenkollektiv.....	30
4.2.1	Silikosepatienten.....	31
4.2.2	Kontrollkollektiv ohne Silikosehinweise.....	31
4.3	Methoden.....	32
4.3.1	Klinisch-histopathologische Diagnosestellung.....	32
4.3.2	Diagnosestellung mittels PET.....	33
4.3.2.1	Untersuchungsbeschreibung.....	33
4.3.2.2	Befunddokumentation mittels SUV-Werten.....	33
4.3.2.3	Gerätebeschreibung.....	34
4.4	Statistische Auswertung.....	34
4.4.1	Beschreibende Statistik.....	34
4.4.2	Analytische Statistik.....	34

<b>5.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
5.1	Graphen und Tabellen.....	35
5.1.1	Anamnese ( Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Beruf ).....	35
5.1.2	Klinisch-Histopathologische Ergebnisse.....	38
5.1.3	Tumorstadien ( Klinisch-Histopathologisch versus PET ).....	40
5.2	Statistische Bewertungen.....	44
5.2.1	Gesamtkollektiv und Kontrollgruppe.....	44
5.2.2	Silikosepatienten.....	45
5.2.3	SUV-Werte der Silikosepatienten.....	47
5.2.4	Diagnostische Beurteilung der PET.....	50
<b>6.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>51</b>
6.1	PET- geeignete Methode zur Differenzierung Silikose und/oder Bronchialkarzinom?.....	51
6.1.1	Klinisch-Histopathologische Beurteilung versus PET- Beurteilung.....	51
6.1.2	PET-Einflussgrößen.....	54
6.1.3	Abschließende PET-Bewertung.....	57
6.2	Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer silikotischen Schwielen und einem Bronchialkarzinom?.....	60
6.2.1	Narben- bzw. schwielenassoziiertes Karzinom.....	61

<b>7.</b>	<b>Glossar der verwendeten Abkürzungen.....</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Publikation.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>76</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>78</b>
<b>12.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>79</b>

# **1. Zusammenfassung / Summary**

## **1.1 Zusammenfassung**

Die Differenzierung zwischen silikotisch verändertem Lungengewebe und einem Lungenkarzinom kann bei langjähriger Quarzstaubexposition ein diagnostisches Problem darstellen. Im Rahmen einer retrospektiven Studie sollte die Wertigkeit der Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) als neues diagnostisches Verfahren im Tumorscreening untersucht werden.

Aus einem Gesamtkollektiv von 377 Patienten konnte eine Subgruppe von 34 Patienten mit silikotischen Veränderungen (Berufsanamnese, radiologischer Befund bzw. histologische Sicherung) ausgemacht werden, die sich 01/1998 bis 12/2000 in der Universitätslungenklinik Homburg/Saar wegen einer unklaren pulmonalen Raumforderung einer stationären Abklärung, einschließlich Durchführung einer 250-MBq-F-18-FDG-Positronenemissionstomographie unterzog. Nach Diagnose-sicherung (histologisch, klinischer Verlauf) sollte der Stellenwert dieser Untersuchungsmethode im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren bei den Silikosepatienten beurteilt werden.

Bezüglich der Dignitätsbeurteilung wies die visuell befundete FDG-PET in der Gruppe der Silikosepatienten eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 18% auf, bedingt durch falsch positive Befunde. Auch silikotische Herde zeigten erhöhte FDG-Anreicherungen mit „standard uptake value“ (SUV)-Werten bis zu einem Wert von 8,5 (normal < 3,25). Bei unklaren Lungenherden mit SUV-Werten über 8,5 wurden jeweils Lungenkarzinome nachgewiesen.

Die diagnostische Aussagekraft der FDG-PET-Untersuchung bezüglich pulmonaler Rundherde ist bei silikotischen Lungenveränderungen limitiert. Als Ursache der in der FDG-PET-Untersuchung erhöhten Stoffwechselaktivität in benignen silikotischen Herden müssen aktive, chronisch entzündliche Vorgänge angenommen werden. Eine Aufwertung der FDG-PET könnten systematische Untersuchungen erbringen, in denen dieser SUV-Schwellenwert an einem größeren Patientenkollektiv verifiziert wird.

## 1.2 Summary

The differentiation between silicotic changed tissue and lung cancer can be very difficult diagnostically in cases of long-term exposure to crystalline silica. The aim of this retrospective research is to investigate the value of the fluorodeoxyglucose-positron-emission-tomography (FDG-PET) as new diagnostic method in tumorscreening.

From a total of 377 patients a subgroup of 34 patients suffering from silicotic changes could be identified (job-analysis, radiological results respectively tissue-prove). All of them were in-patients who were examined for undefined pulmonary focus, including a 250-MBq-F-18-FDG-positron-emission-tomography, at Homburg University Hospital, clinic for lung diseases (Saarland, Germany), between January 1998 and December 2000.

After the diagnostic prove (tissue, clinical staging) the value of this diagnostic method is evaluated in comparison to other diagnostic methods concerning the patients suffering from silicosis.

As far as the differentiating benign from malignant lesion is concerned, the visual found of results by using FDG-PET showed –in the group of the patients suffering from silicosis- a sensitivity of 100% and a specification of 18%, caused by wrong positive diagnostic results. Silicotic seats, too, showed increased FDG-concentrations with „ standard uptake value“(SUV)-results up to 8,5 (normal value  $\leq 3,25$ ). Lung cancer can be detected in these particular cases of uncertain seats in the lungs with SUV-results above the ascertained threshold value of 8,5.

The diagnostic validity of the FDG-PET-Method regarding pulmonary seats is limited concerning silicotic lung changes. Active, chronical inflamed diseases must be assumed to be the reason for the increased metabolic activity in benigne silicotic seats during the FDG-PET-examination. A revaluation of the FDG-PET could be achieved by systematic research, in which the SUV-threshold value is proved by examining it with a larger number of patients.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Stellenwert der Atemwegserkrankungen unter allen arbeitsbedingten Erkrankungen, insbesondere Silikose und Bronchialkarzinom**

Arbeitsbedingte Erkrankungen sind all diejenigen, die so BUCHTER et al. (2003) beruflich verursacht, teilweise verursacht oder in ihrer Dynamik durch den Beruf beeinflusst werden. So kann eine große Anzahl von beruflichen Belastungen und schlechten Arbeitsbedingungen zu Erkrankungen und zu einem eher allgemeinen Krankheitsspektrum führen, ohne als Berufskrankheit oder Arbeitsunfall anerkannt zu sein.

Dies sollte daher bei der hausärztlichen und klinischen Patientenbetreuung berücksichtigt werden, so dass die medizinische und technische Prävention am Arbeitsplatz weiter vorangetrieben werden kann. Denn nach BUCHTER et al. (2003) sind Gesundheit und Wohlbefinden langfristige Voraussetzungen für Leistungsfähigkeit, Motivation, Qualität der Arbeit und Produktivität.

Einen großen Teil der arbeitsbedingten Erkrankungen und der Berufskrankheiten bilden die Atemwegserkrankungen. Man differenziert bezüglich der Häufigkeit allerdings zwischen Arbeitsunfähigkeit, Berufskrankheit, vorzeitiger Berentung und zum Tod führender Erkrankung.

Bei den Erkrankungen, die zur Arbeitsunfähigkeit führen, stehen ebenfalls die Atemwegserkrankungen mit etwa 30% der Fälle im Vordergrund, gefolgt von Erkrankungen der Bewegungsorgane mit 16% und Verletzungen und Vergiftungen mit 11% (BUCHTER et al., 2003).

In der Sparte der Berufskrankheiten muss man unterscheiden zwischen angezeigten und anerkannten Berufskrankheiten.

Die angezeigten Berufskrankheiten werden angeführt von den physikalisch bedingten Erkrankungen (ca. 30.000 Fälle), gefolgt von den Hautkrankheiten (ca. 20.000 Fälle) und an dritter Stelle stehen die Atemwegserkrankungen.

(ca.17.000 Fälle)

An erster Stelle der anerkannten Berufskrankheiten befinden sich wiederum die physikalisch bedingten Erkrankungen mit gut 7.000 Fällen, an zweiter Stelle die Atemwegserkrankungen mit knapp 7.000 Fällen und mit ca. 1.500 Fällen folgen die Hauterkrankungen an dritter Stelle.

Hierzu muss man erwähnen, dass von den neu anerkannten Berufskrankheiten nur ein Teil mit Rentenzahlung entschädigt wird, wie 3.000 Atemwegserkrankungen, 1.500 physikalisch bedingte Erkrankungen und knapp 500 Hautkrankheiten. Die neuen Berufskrankheitsrenten werden zu mehr als die Hälfte an Patienten mit Atemwegserkrankungen gezahlt, womit dieser Anteil von ca. 20% vor 20 Jahren auf heute 54% gestiegen ist (BUCHTER et al., 2003).

Eine untergeordnete Rolle spielen die Erkrankungen der Atemwege bei der vorzeitigen Berentung. Hier führen Schäden der Bewegungsorgane mit 26% vor psychiatrischen Erkrankungen 22% und Herz-Kreislauf mit 17% (BUCHTER et al., 2003).

Die Liste der Todesursachen wird angeführt von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zu etwa der Hälfte und etwa einem Viertel von bösartigen Neubildungen.

Bei Männern handelt es sich zu 20% um Karzinome der Atemwege, 20% Karzinome des Magen-Darm-Traktes und weitere 20% betreffen Niere, Harnwege und die Prostata. Bösartige Neubildungen betreffen bei Frauen zu 35% das gynäkologische Fachgebiet, gefolgt vom Magen-Darm-Trakt mit 20% (BUCHTER et al., 2003).

## **2.2 Das diagnostische Problem: silikotische Schwielen oder tumoröse Lungenerkrankung**

Die Differenzierung zwischen silikotischer Schwielen und einem Bronchialkarzinom gestaltet sich häufig schwierig im klinischen Alltag (HÜBNER et al., 1996). Insbesondere dann, wenn aufgrund der Lokalisation der Raumforderung eine histologische Diagnosesicherung nicht gelingt und sowohl die Klinik als auch die konventionellen Untersuchungsmethoden wie Röntgen-Thorax, CT und MRT den Verdacht auf eine maligne Raumforderung erheben, bleibt als endgültiger Beweis oft nur noch die diagnostische Thorakotomie, wie bei ZELL et al. (2000) beschrieben.

Seit einigen Jahren gewinnt ein neueres diagnostisches Verfahren, nämlich die Positronenemissionstomographie an Bedeutung. Dieses nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren eignet sich laut HABERKORN (2001) gut zur nichtinvasiven Dignitätsbeurteilung.

Im Folgenden werden die Silikose, das Bronchialkarzinom und die Positronenemissionstomographie genauer beschrieben.

## **2.2.1 Silikose**

### **2.2.1.1 Definition**

Die Silikose ist die häufigste aller Pneumokoniosen und ist gekennzeichnet durch eine knötchenförmige, fortschreitende Fibrose des Lungengewebes. Sie wird durch das Einatmen von alveolengängigen Stäuben verursacht. Dieser Feinstaub enthält freie, kristalline Kieselsäure ( $H_4SiO_4$ ), die man in Quarz, Tridymit, Cristobalit, Granit, Sandstein, Kohlengesteine u.a. findet. Die schädliche Wirkung der inhalativen Noxe hängt ab vom Gehalt an kristalliner Kieselsäure, Teilchengröße, Konzentration und Expositionszeit. Auch individuelle Faktoren spielen eine Rolle. Alveolengängig sind Teilchen  $< 5-7 \mu m$  geometrischer Durchmesser bei Dichte  $1 g/cm^3$  bzw. von  $\leq 4 \mu m$  geometrischer Durchmesser bei der Dichte des Quarzes von ca.  $2,7 g/cm^3$  (ARBEITSMEDIZIN AKTUELL, 1982).

### **2.2.1.2 Geschichte**

Die Silikose ist wohl eine der ältesten Gewerbekrankheiten. Weit ins Altertum reicht ihre Geschichte zurück, was auch bei WORTH (1986) zu lesen ist. Die ersten Befunde stammen aus dem Neolithikum. Laut COLLIS (1915) zeigten zwei prähistorische Leichen Anzeichen von Staublungenerkrankungen, ebenso einige ägyptische Mumien (RUFFER, 1921). Die Griechen und Römer betrieben Bergbau in umfangreichem Maße und überließen wegen der Gefahr der Staubeinwirkung den Strafgefangenen die Arbeit. Im Mittelalter machte man die giftigen Dämpfe der Metalle für die Gesundheitsschäden verantwortlich (ELLENBOG, 1927). In der Neuzeit wurde diese Berufskrankheit von Paracelsus 1567 als „Bergsucht“ beschrieben (KOELSCH, 1925). Im 19. Jahrhundert gelang es ZENKER (1865) anhand der roten Eisenlunge die Ablagerungen exogener Pigmente im Lungeninterstitium zu beweisen. Der Begriff der Silikose geht auf den italienischen Pathologen VISCONTI (1870) zurück und wurde von ROVIDA (1871) in die medizinische Terminologie eingeführt. 1895, mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen, gelang erstmals der objektive Nachweis der morphologischen Lungenveränderungen. In der ersten deutschsprachigen Arbeit schreibt STAUB-

OETIKER (1916) über die Pneumokoniose der Metallschleifer und deren prägnantes Bild auf der „Röntgenplatte“.

### **2.2.1.3 Ätiologie**

Nach wie vor ist die Silikose auch heute noch volkswirtschaftlich gesehen eine der bedeutendsten Berufskrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland. Im Katalog der Berufskrankheiten (1994) ist die Quarzstaublungenerkrankung (Silikose) mit der Nummer **BK 4101** versehen.

Etwa  $\frac{3}{4}$  aller entschädigten Silikosen und Mischstaubsilikosen treten in der Bundesrepublik Deutschland im Bereich des Kohlenbergbaus auf. Es folgen, in geringerem Maße, die Steinbruch-, Keramik- und Glasindustrie, sowie die Stahl- und Eisenindustrie (Gießereien) und das Baugewerbe. Im Braunkohlenbergbau (Übertageabbau) tritt die Silikose jedoch nicht auf.

### **2.2.1.4 Pathogenese**

Die Pathogenese, also die biologische Reaktion des Organismus auf quarzhaltigen Staub, ist bis heute nur teilweise geklärt (SCHLIPKÖTER, 1983). Übereinstimmung herrscht jedoch darüber, dass der morphologischen und biochemischen, in vitro und in vivo beobachteten, quarzbedingten Funktionstörung der Makrophagen eine zentrale Bedeutung zukommt. Nach dem Quarzkontakt werden aus den Alveolarmakrophagen biologisch aktive Substanzen freigesetzt. Dazu gehören Faktoren, die Fibroblasten zur Kollagenbildung anregen und Mediatoren, die in die Funktion des Immunsystems eingreifen. Quarz übt nach SCHLIPKÖTER (1983) zusätzlich auch Einfluss auf die Pneumozyten aus. Die Pneumozyten vom Typ II werden aktiviert und proliferieren, die Phosphatidylcholinsynthese wird somit stimuliert.

Die fibroseerzeugende Wirkung wird durch folgende Kriterien bestimmt: die Feinstaubkonzentration, die fibrinogene Potenz, Menge, Einwirkdauer und -rhythmik des Quarzstaubes und durch die individuelle Disposition (ROSENMAN et al., 1997). Letztere ist im Allgemeinen abhängig von der Intaktheit aller physiologischen Abwehrfunktionen des Atemorgans, angefangen bei einer normalen Anatomie der Atemwege und Lungen bis hin zu einer ungestörten mukoziliären

Reinigungsfunktion der Atemwege und im Alveolarbereich. Wobei der alveolengängige Quarzstaub bevorzugt lymphogen abtransportiert wird und zu einem geringeren Teil über die Bronchien eliminiert wird. Zusätzliche Belastungen bilden inhalative Noxen, z.B. Inhalationsrauchen und chronische Entzündungsprozesse im Atemorgan, z.B. Bronchitiden.

### **2.2.1.5 Krankheitsbild und Verlauf**

Das Krankheitsbild und der Verlauf einer Silikose hängen von Art und Ausmaß der morphologischen und funktionellen Veränderungen ab. Man differenziert zwischen einer Silikose ohne Komplikationen und einer mit Komplikationen.

Die komplikationslose Form kann lange Zeit bestehen, ohne großen Einfluß auf die broncho-pulmonale und kardio-zirkulatorische Funktion auszuüben. Gelegentlich kann man eine geringe restriktive Ventilationsstörung nachweisen. Die Symptome beginnen langsam, eine zunehmende Luftnot stellt sich zunächst nur bei körperlicher Belastung ein, erst später dann auch in Ruhe. Husten und Auswurf, sowie Thoraxschmerzen können die Belastungsdyspnoe begleiten.

Auskultatorisch weisen Giemen und Brummen und eventuell auch feuchte Rasselgeräusche auf eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung hin. Erst sehr spät wird der Allgemeinzustand beeinträchtigt z.B. durch Gewichtsverlust, Rechtsherzbelastung oder Hämoptoe.

Selten kommt es zur Silikose mit Komplikationen, hierbei handelt es sich um die akute Silikose mit plötzlich auftretender Atemnot und Fieber, gefolgt von Müdigkeit, Gewichtsverlust, Husten, Auswurf, Thoraxschmerzen; und innerhalb weniger Monate kommt es nicht selten zum Tod. Diese akuten Silikoseformen treten auf bei Steinhauern, Sandstrahlern, beim Sägen feuerfester Steine und in der Scheuerpulverindustrie.

Der Verlauf der Quarzstaublungenenerkrankung ist meist chronisch progredient und kann selbst nach Entfernen aus dem Staubmilieu fortschreiten. Die Progredienz ist umso größer, je weiter die Silikose bereits entwickelt ist. Daher ist bei schweren Silikoseformen die Entwicklung unaufhaltsam, bei leichteren Formen gelingt es, etwa die Hälfte der Fälle zum Stillstand zu bringen. So ergibt sich die Notwendigkeit, Silikosebefallene möglichst früh aus dem Staubmilieu zu entfernen. Im Steinkohlenbergbau entwickeln sich die meisten Krankheitsbilder über einen

Zeitraum von 15-20 Jahren. (KONIETZKO et al.) Anfängliche Fleckschatten im Röntgenbild nehmen allmählich zu und beginnen zu konfluieren, besonders in den oberen Lungenabschnitten. Weiter treten große, flächenhafte Schatten auf, die schließlich zu Schrumpfungerscheinungen, oft symmetrisch an beiden Lungen, führen. Die Nachbarstrukturen, wie Hili, Zwerchfell und das Mediastinum weisen dadurch Distorsionserscheinungen auf. REICHMANN (1949) beschreibt sogenannte Regenstrassen, die von silikotischen Schwielen zu den Zwerchfellkuppen verlaufen als charakteristische Zeichen solcher Schrumpfungerscheinungen.

Tomographische und bronchographische Untersuchungen (WORTH, 1952) haben gezeigt, dass bei fortgeschrittener Silikose am häufigsten bronchopneumonische Schübe auftreten (WORTH, 1953). Das klinische Bild deckt sich somit weitgehend mit dem des chronisch unspezifischen respiratorischen Syndroms.

### **2.2.1.6 Komplikationen und Begleiterkrankungen**

Eine Silikose kann die im Folgenden genannten Komplikationen und Begleiterkrankungen nach sich ziehen. Am häufigsten beobachtet man das Chronisch unspezifische respiratorische Syndrom, auch als CURS bekannt. Hierbei leidet der Patient an Husten und Auswurf in zwei aufeinander folgenden Jahren mindestens je drei Monate lang und es liegt eine obstruktive Ventilationsstörung vor, vergleichbar mit einer chronischen Bronchitis (IRVANI und WELLER, 1968). Auch kann es im Rahmen der Silikose zu einer Lungenüberblähung, dem so genannten Lungenemphysem, kommen (HARTUNG, 1963). Das Emphysem kann als unmittelbare Silikosefolge perinodös bei Schrumpfung silikotischer Schwielen, kompensatorisch bei fortgeschrittener, verschwielender Silikose und perinodös bei dissimierter, kleinfleckiger Silikose entstehen. Eine mittelbare Silikosefolge ist das Emphysem dann, wenn es auf eine silikosebedingte obstruktive Atemwegserkrankung mit oder ohne Bronchiektasen zurückzuführen ist. Durch den Druckerhöhung im Lungenkreislauf in fortgeschrittenem Silikosestadium kann ein chronisches Cor pulmonale (KÖNN et al., 1983) resultieren, welches entsteht durch die obstruktive Ventilationsstörung, die Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, die fibrose- und emphysembedingte Reduktion des Lungenkapillarbettes und die kurze Durchblutung infolge verkürzter alveolokapillärer Kontaktzeit. Der Pneumothorax infolge einer rupturierten

pleuranahen Emphyseblase ist eine eher seltenere Komplikation. Ebenso selten kommt es zur Besiedlung silikotischer Schwielen durch Pilzinfektionen. Wenn der zum Mittellappen führende Bronchus durch Schrumpfung der Hili komprimiert wird, kommt es zur Atelektase des Mittellappens, dem sogenannten Mitellappensyndrom. Tritt die Silikose zusammen mit einer primär chronischen Polyarthrit auf, spricht man vom Caplan-Syndrom (CAPLAN A., 1953). Öfter tritt die Silikose in Gesellschaft mit dem Bronchialkarzinom auf, eine direkte Krebs erzeugende Wirkung wurde lange kontrovers, und nach Arbeiten folgender Autoren nicht nachgewiesen (HESSEL et al., 2000; MÜLLER, 2000; PAIRON et al., 1991; WEILL et al., 1996). Seit 2002 jedoch ist die Krebs erzeugende Wirkung der Silikose anerkannt und in den Katalog der Berufskrankheiten aufgenommen unter der Nummer 4112. Im Diskussionsteil dieser Arbeit werden die einzelnen Theorien dazu genauer betrachtet.

#### **2.2.1.7 Therapie und Prävention**

Bei der Therapie der Silikose muss man unterscheiden zwischen Behandlungsmöglichkeiten der Silikose selbst und jenen, die sich auf die Komplikationen der Silikose beziehen. Die Symptome und Komplikationen werden heute teilweise sehr erfolgreich therapiert. Die Grunderkrankung ist einer kausalen Therapie bisher nicht zugänglich, trotz einer Vielzahl von Untersuchungen und intensiver Forschungsarbeit in vielen Industriestaaten. So zeigte z.B. SCHLIPKÖTER (1985) im Tierexperiment, dass unter der Einwirkung von Polyvinylpyridin-N-Oxid das Auftreten neuer silikotischer Herde stark unterdrückt oder völlig verhindert werden kann. Doch eingesetzt wurde PVNO in Deutschland nicht, da unter anderem WELLER und ULMER (1976) in mehrjährigen Tierversuchen diesen Therapieansatz widerlegten. Bestätigt wurden Weller und Ulmers Ergebnisse auch von OELLIG et al. (1975).

Eine weitere Therapieoption bilden die Aluminiumsalze. Dieser Ansatz basiert auf den Versuchen von DENNY et al. (1937) und DENNY et al., (1938) wonach die Löslichkeit von Quarz durch Zusatz von Aluminium im Wasser vermindert ist und silikotische Veränderungen durch Aluminium deutlich gehemmt werden. Aber auch diese Forschungen befinden sich gegenwärtig noch im experimentellen Stadium, da immer wieder Gegenbeweise erbracht wurden. Das Alkaloid Tetrandin bewirkt eine

Hemmung fibroblastischer Reaktionen, wie IDEL (1983) zeigte, doch eindeutig ist sein Wirkmechanismus noch nicht geklärt, da nach Absetzen von Tetrandin es wieder zu einer Progression der silikotischen Veränderungen kommen kann. Als Fazit bleibt, dass weiterhin der Prophylaxe am Arbeitsplatz, in Form von technischer Staubbekämpfung, die höchste Priorität zukommen muss. Zusätzlich sind kontinuierliche ärztliche Überwachungsmaßnahmen nötig, um früh die Anzeichen einer Staublungen Veränderung zu erkennen und in der Folge durch einen Arbeitsplatzwechsel die Staubexposition zu beenden.

## **2.2.2 Tumoröse Lungenerkrankungen**

### **2.2.2.1 Definition**

Der Begriff Tumor beschreibt zunächst nur eine Volumenzunahme von Gewebe, unabhängig der Genese. Im medizinischen Sprachgebrauch wird der Begriff „Tumor“ gleichgesetzt dem Wort „Geschwulst“. Man versteht darunter eine abnorme Gewebsmasse, die durch autonome, progressive und überschießende Proliferation körpereigener Zellen entsteht. Diese Gewebsmasse ordnet sich weder strukturell noch funktionell in das Normalgewebe ein und wächst auch weiter, wenn die Noxe ausbleibt. Synonym verwendet werden die Begriffe Tumor, Geschwulst und Neoplasie, sie sagen allerdings nichts aus über die Dignität des neu gebildeten Gewebes (RIEDE und SCHAEFER, 1995). Man unterscheidet daher benigne (gutartige) und maligne (bösartige) Tumore. Benigne Tumoren wachsen langsam, verdrängend, expansiv, bleiben aber ortsständig und bilden keine Metastasen. Sie sind in aller Regel von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, aus der der Tumor chirurgisch meist problemlos herausgeschält werden kann. Diese Tumoren treten nach Entfernen nicht wieder auf und führen selbst nicht zum Tod.

Die malignen epithelialen Tumore, auch als Karzinome (griech.: Karkinos = Krebs) definiert, sind genetisch bedingte Erkrankungen die primär durch Mutationen entstanden sind. In diesem Zusammenhang werden Onkogene und/oder Regulatorproteine inadäquat aktiviert und/oder Tumorsuppressorgene oder deren Genprodukt inaktiviert. Unbehandelt führen Karzinome in aller Regel zum Tod. Bösartige Tumoren proliferieren schnell und infiltrieren Nachbargewebe, sie wachsen destruiierend und invasiv. So werden ihre Zellen in andere Organe verschleppt und es kommt zur Metastasenbildung. Selbst nach Tumorentfernung kann es auf diese Weise zu Rezidiven kommen (GRUNDMANN, 1981).

### **2.2.2.2 Ätiologie**

Im Interesse dieser Arbeit stehen unter anderem tumoröse Lungenerkrankungen. Die Hauptaufgabe der Lunge besteht in der Vermittlung des Gasaustausches zwischen Atemluft und Blut im Bereich der alveolokapillären Membran. Dadurch besteht eine

direkte Exposition der Lunge mit gas-, staubförmigen oder mikrobiellen Noxen, so dass die Lunge in zunehmendem Maße Sitz neoplastischer Läsionen, unter denen die Bronchialkarzinome dominieren, ist. Das Bronchialkarzinom steht als Überbegriff für hochmaligne Tumore, die sich entweder vom Oberflächenepithel der Bronchial- oder Bronchiolenwand herleiten oder vom bronchialen APUD-System ausgehen (RIEDE und SCHÄFER, 1995). Die Bronchialkarzinome manifestieren sich gehäuft in der 6. Lebensdekade und betreffen Männer ungefähr fünfmal häufiger als Frauen. Dieser Trend wird sich jedoch in den nächsten Jahren umkehren, da der Zigarettenkonsum als Hauptrisikofaktor mittlerweile in zunehmendem Maße von Frauen betrieben wird. Am häufigsten findet man zentral sitzende Bronchialkarzinome im Vergleich zu anderen Lokalisationen (70% versus 25%), was vermutlich auf die bessere Belüftung in diesem Bereich zurückzuführen ist. Man unterscheidet zwischen dem Plattenepithelkarzinom (PEC), mit 40% das häufigste Bronchialkarzinom, dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, das zweithäufigste mit 15%, dem dritthäufigsten Adenokarzinom (ADC), dem großzelligen Bronchialkarzinom und dem Bronchuskarzinoid. Diese Häufigkeitsverteilung fand sich auch im Silikosekollektiv der vorliegenden Studie, so fanden sich in der Mehrzahl der Fälle ein PEC, eine kleinere Gruppe wie ein ADC auf, in einem Fall lag ein Bronchuskarzinoid vor und auch ein Chondroharmatom, als benigne Gewebsveränderung, trat in einem Fall auf.

### **2.2.2.3 Pathogenese**

Plattenepithelkarzinome entstehen auf dem Boden irritativer Plattenepithelmeta- und später -dysplasien der Bronchialschleimhaut, besonders an den Segment- und Subsegmentbronchien. Sie wachsen relativ langsam, zunächst unizentrisch als kleine stenosierende Plaques, später ulzerierend ins Bronchuslumen und dann infiltrierend ins angrenzende Parenchym, von wo eine frühe Metastasierung in die regionalen Hiluslymphknoten stattfindet (BUCHHAGEN, 1991). Makroskopisch handelt es sich um einen grauweißen Tumor mit Nekrosen, Blutungen und Zysten. Unter dem Mikroskop sind intrazytoplasmatische Keratinbildung und Desmosomen in Form von Interzellularbrücken als morphologische Korrelate erkennbar.

Bei den Adenokarzinomen differenziert man zwischen den bronchogenen ADC und den bronchioloalveolären ADC. Beide entstehen häufig in der Lungenperipherie, wo

auch die meisten Narbenprozesse stattfinden. Demzufolge sind die Adenokarzinome die häufigste, histologische Form der Narbenkrebse.

Die bronchogenen ADC leiten sich von den schleimbildenden Epithelien der Bronchien ab. Es handelt sich um weißgelbe, runde Tumore mit zentralen Nekrosen, die je nach produzierter Schleimmenge auch glasig scheinen können. Sie penetrieren oft die Pleura. Histologisch liegen sie entweder azinär, zum Teil verschleimend, papillär, adenosquamös oder solide mit Einzelverschleimungen vor.

Das bronchioloalveoläre Adenokarzinom wird auch als Alveolarzellkarzinom bezeichnet. Es entsteht auf dem Boden der Clara-Zellen und/ oder der Alveozyten Typ II. Es entsteht oft bei bereits vorerkrankten, fibrotischen Lungen und breitet sich multifokal aus. Eine diffuse Infiltration des Lungengewebes, vergleichbar einer Pneumonie (sog. Krebspneumonie), ist die Folge. Unter dem Mikroskop sieht man schleimbildende Zylinderepithelien, welche die vorbestehenden Alveolarsepten austapezieren. Klinisch klagten die Patienten über große Sputummengen, denn der Tumor produziert große Mengen an Schleim (RIEDE und SCHÄFER, 1995).

Einer der Silikosepatienten hatte ein Karzinoid, welches ein niedrig maligner Tumor des diffusen, neuroendokrinen Systems ist. Diese Tumoren sind rundlich und scharf begrenzt, haben eine weißlich, rosa Schnittfläche ohne Nekrosen und werden von einer intakten Schleimhaut überzogen. Meistens ist bei Diagnosestellung die Bronchialknorpelgrenze überschritten.

Erwähnt sei noch das Chondrohamartom, welches als gutartiges Geschwulst nicht zu den Bronchialkarzinomen zählt und bei einem der Silikosepatienten richtig negativ diagnostiziert wurde.

Neben den allgemeinen, epidemiologisch ermittelten Tumorgenese Faktoren, wie Erbfaktoren, endokrine Faktoren, Lebensalter, Ernährungsfaktoren und Umweltfaktoren, wie auch von CAROLL (1986), MÜLLER (1985), NOWELL und CROCE (1986) und WILLMANN et al. (1987) berichtet, gibt es speziell für das Bronchialkarzinom einen bedeutenden Risikofaktor, nämlich das Zigarettenrauchen. Verantwortlich für die hochsignifikante Korrelation des Bronchialkarzinoms mit dem kontinuierlichen Zigarettenkonsum sind die im Zigarettenrauch enthaltenen polyzyklischen Kohlenwasserstoffe Benz(a)pyrene und Nitrosamine.

Weitere inhalative Noxen sind radioaktive Stäube, Asbest, Silikate, Arsen, Chromdämpfe, Kokereigase und Nickeldämpfe (RIEDE und SCHÄFER, 1995).

#### 2.2.2.4 TNM-System

Die Tumorstadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-System. Diese Klassifikation ist ein standardisiertes Verfahren, welches es ermöglicht die Tumorkrankheit einzuteilen nach Primärtumor (= T), Lymphknotenbefall (= N) und Metastasen (= M). So kann das Stadium einer Tumorkrankheit, in Übereinkunft mit der Union International Controlle Cancer (UICC), bezüglich folgender Kriterien beurteilt werden nach der Größe und Ausdehnung des Primärtumors, des Tumorbefalls der regionalen Lymphknoten und des Nachweises von Tumormetastasen. Durch das Hinzufügen der arabischen Ziffern 0-4 werden die TNM-Kriterien zusätzlich gewichtet. Ob die Befundung prä- oder postoperativ erfolgte, läßt der Buchstabe „ p „ erkennen. Ist er hinzugefügt, handelt es sich um einen postoperativen Befund (HERMANEK, 1987).

Speziell für die Lungentumore sieht die TNM- Klassifikation laut RIEDE und SCHÄFER (1995) folgendermaßen aus:

- pT1 Tumor < 3 cm auf Lunge begrenzt (Hauptbronchus frei)
- pT2 Tumor > 3 cm, Befall von Hauptbronchus und viszeraler Pleura; subtotale Atelektase oder Obstruktionspneumonie
- pT3 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura und parietales Perikard; totale Atelektase oder Obstruktionspneumonie
- pT4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Pleuritis karzinomatosa
- pN1 ipsilaterale peribronchiale u./o. hiläre Lymphknotenmetastase
- pN2 ipsilaterale mediastinale u./o. subkarinale Lymphknotenmetastase
- pN3 wie N1/N2, aber kontralateral
- pM Vorliegen von Fernmetastasen

## 2.2.3. Diagnostische Methoden

### 2.2.3.1 Herkömmliche Methoden

Zu den herkömmlichen diagnostischen Verfahren zählen neben der Anamnese und dem klinischen Eindruck die materialgewinnenden Methoden und die bildgebende Diagnostik.

Um bei dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom den Tumorverdacht zu bestätigen, kann man über das Sputum zytologisches Zellmaterial gewinnen. Durch die Bronchoskopie wird die direkte Probeentnahme versucht. Zusätzlich zur Primärdiagnostik bietet die invasive Mediastinoskopie im weiteren Verlauf die Möglichkeit unklare mediastinale Prozesse zu definieren. Endgültige Klarheit liefert die diagnostische Thorakotomie, die häufig als Ultima Ratio bei weiterhin bestehendem, nicht bewiesenem Tumorverdacht durchgeführt wird. Laut LE BLANC et al. (2003) gilt, „Tissue is still the Issue“. PRÄUER et al. (1998) wünschen zusätzlich zu den bildgebenden Verfahren Thoroskopie und Thorakotomie .

Nach wie vor gehört ein Röntgenthoraxbild, dank der Entdeckung der Röntgenstrahlen am 8. 11. 1895 durch Wilhelm Conrad Röntgen möglich, zu den diagnostischen Basismaßnahmen bei Bronchialkarzinomverdacht. Meistens folgt dann eine Computertomographie, 1968 von Herrn Hounsfield entwickelt, mit deren Hilfe es gelingt, eine definierte Zahl an Körperschichten durch eine definierte Zahl an Projektionen als Schwächungsbilder bzw. Dichtebilder wiederzugeben. Die Schwächung einer Körperschicht wird mit einem speziellen Abtastsystem gemessen. Ein Rechner rekonstruiert die Dichtewerte in ihrer örtlichen Verteilung und bildet sie auf einem Monitor in unterschiedlichen Graustufen ab. So weisen CT-Bilder eine höhere Kontrastauflösung und eine geringere Struktur- und Formaflösung als Röntgenbilder auf (LAUBENBERGER, 1990). Laut POTENTE et al. (1997) ist die Computertomographie weiterhin das führende, nichtinvasive Diagnoseverfahren zur Tumordiagnostik. Dank moderner Technik konnte die Strahlenbelastung deutlich reduziert werden. Betrug früher die Strahlendosis eines Thorax-CT im Mittelwert ~10 mSv, so wird heute bei einem Standard-HRCT 1 mSv erreicht. Bei den neueren Low-dose-HRCT sind es sogar nur noch ~0,2 mSv, was der Strahlenbelastung eines

Röntgen-Thorax-Bildes entspricht. Ein Low-dose- Spiral-CT erreicht einen Wert zwischen  $\sim 0,3 - 0,5$  mSv.

Als weiteres bildgebendes Schnittverfahren steht die Magnetresonanztomographie zur Verfügung. Sie beruht auf dem Prinzip der Kernspinresonanz, welche 1946 von den Herren Bloch und Purcell entdeckt wurde. P. Mansfield bildete 1977 zum ersten Mal einen MR-Ganzkörperscan des menschlichen Brustkorbes ab und 1980 wurde der Kernspintomograph entwickelt. Mithilfe dieses Verfahrens erhält man die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung. Vorteilhaft ist, dass die Bildgebung ohne ionisierende Strahlung möglich ist. Bisher ist eine Schädigung des menschlichen Körpers durch Hochfrequenzwellen oder hohe magnetische Feldstärken nicht bekannt. Außerdem sind die Kontrastunterschiede sowohl im gesunden als auch im pathologischen Gewebe höher als bei der Computertomographie. Nachteilhaftig sind die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten, zudem können Patienten mit Herzschrittmachern und ferromagnetischen Substanzen nicht untersucht werden (LAUBENBERGER, 1990). Nach WUNDERBALDINGER et al. (1999) zählt neben der CT auch die MRT zur Basisdiagnostik des Bronchialkarzinoms.

### **2.2.3.2 PET- ein neues diagnostisches Verfahren**

Ein neueres diagnostisches Verfahren, welches der CT und MRT laut ERASMUS et al. (1998) überlegen ist, ist die Positronenemissionstomographie. Es handelt sich um ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren, bei dem die Aktivitätsverteilung inkorporierter und Positronenstrahlung emittierender Radiopharmaka computertomographisch aufgezeichnet wird. PATZ et al. (1994) berichten über die Entwicklungsgeschichte, die seit Ende 1960 mit Entwicklung der SPECT-Kamera begann. Wie BRUDIN et al. (1994) bereits untersuchten, ermöglicht die PET Aktivitäten bzw. Aktivitätsveränderungen in den verschiedenen Geweben darzustellen, denn je nach Gewebetyp kommt es zu einer unterschiedlichen Anreicherung des inkorporierten Radiopharmakons. Maligne Tumorzellen weisen im Vergleich zu gesunden Zellen eine deutlich gesteigerte aerobe und anaerobe Glycolyse auf. Hellwig et al. (2001) verwendeten mit Fluor-18-markierte 2-Desoxyglucose. Dieses Glucoseanalogon wird nach intrazellulärer Konversion zu 2-Desoxyglucose-6-Phosphat in Tumorzellen nicht weiter verstoffwechselt und ist

somit geeignet zur In-vivo-Erfassung des Glucosestoffwechsels von Tumorzellen mittels FDG-PET-Untersuchung (COLEMAN, 1990; HOH et al., 1993; UKENA et al., 2000). Die Arbeitsgruppe KUBOTA et al. (1992) stellte wenig Anreicherung in fibrotischem Gewebe fest, umso mehr Anreicherung im malignen Lymphom. Das erklärt sich daraus, dass Tumore eine höhere Stoffwechselaktivität als nicht verändertes Gewebe aufweisen; allerdings sollte nach KUBOTA et al. (1990) die Tumorgöße nicht  $< 1$  cm betragen, da sonst die Beurteilung zu unsicher wird. Abgesehen davon kann man mittels PET auch Entzündungsherde nachweisen (ICHIYA et al., 1996; ZHUANG et al., 2002), worin die Gefahr der Fehlinterpretation durch die PET gegeben ist (BARES et al., 2002). Dies zu diskutieren wird Gegenstand der Diskussion dieser Arbeit sein.

Laut DEWAN et al. (1995) ist die Positronenemissionstomographie eine gute, nicht invasive Methode zur Tumorsuche, bei der Suche nach malignen Lymphknoten erzielte die PET sogar bessere Ergebnisse als die Standardverfahren mit Gewinnung von histologischem Material (DEWAN et al., 1997). Von einer exakten Differenzierung zwischen gut- und bösartigem Gewebe dieses nicht invasiven Verfahrens berichten GUPTA et al. (1992), GUPTA et al. (1996) und GUPTA et al. (1998). LOWE et al. (1998) sprechen ebenfalls von der akkuraten Unterscheidung gut- und bösartiger Lymphknoten durch die PET und sehen darin die PET als wichtige Entscheidungshilfe, ob der Patient einer Operation zugeführt werden sollte. PATZ et al. (1993) schließen sich dieser Aussage an.

Dabei sind die Ergebnisse gleich gut, unabhängig davon ob 18-Fluordeoxy-glucose oder Carbon-11-Methionin als Radiopharmakon dient (YAMADA et al., 1998). Ebenfalls scheinen die Dignitätsbeurteilungen gleichwertig zu sein, egal ob die visuelle Betrachtung oder die SUV-Wert-Analyse zu Rate gezogen wurden (LOWE et al., 1994). Zusätzlich zur Dignitätsbeurteilung für Diagnostik und Therapieverlauf trägt die PET zur Verbesserung des Managements von Tumorpatienten bei, da auch Therapiekontrolle und Rezidivdiagnostik von der Positronenemissionstomographie profitieren (HABERKORN, 2001; RESKE et al., 1996; RESKE, 1998; RESKE und KOTZERKE, 2001).

### **3. Anlass dieser Arbeit**

#### **3.1 Fragestellung**

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit es dem szintigraphischen Untersuchungsverfahren <sup>18</sup>F-DG-Positronenemissionstomographie möglich ist, tumoröse, pulmonale Raumforderungen beziehungsweise maligne Lymphknotenvergrößerungen von entzündlichen pulmonalen Veränderungen abzugrenzen. Allen Patienten gemeinsam ist eine vorbeschriebene Silikoseerkrankung. Dabei bot das Fallbeispiel eines Patienten, welches im Folgenden beschrieben wird den Anlass dieser Arbeit.

#### **3.2 Fallbeschreibung**

Die Idee zu dieser Arbeit entstand durch die Verlaufsbeobachtung der Krankheitsgeschichte eines Patienten, der konsiliarisch am Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes vorstellig wurde.

Bei einem 63 jährigen Mann wurde wegen seit längerem bestehender Rückenschmerzen zunächst eine ambulante diagnostische Abklärung durchgeführt. Dabei hat man radiologisch eine Raumforderung im Bereich des rechten Oberlappens gesehen. Weitere Kontrollen und eine computertomographische Diagnostik ergaben die Differentialdiagnosen eines entzündlichen Konglomerates, einer silikotischen Schwiele und eines malignen Prozesses.

Außer einer Silikose waren sonst keine Vorerkrankungen bekannt. Es bestand ein Zigarettenkonsum von 25 packyears bis vor 20 Jahren. Der Patient war als Bergmann und Hauer über 34 Jahre im Steinkohlebergbau unter Tage tätig gewesen. Die Silikose war bereits dem Grunde nach von der Bergbauberufsgenossenschaft anerkannt, aber nicht in rentenberechtigten MdE-Grad entschädigt. Der Patient war verheiratet und Vater von drei Kindern im Alter zwischen 35 und 42 Jahren.

Es folgte die stationäre Einweisung zur weiteren Abklärung des unklaren Befundes. Im Rahmen dieses Aufenthaltes wurde auch eine PET durchgeführt. Der Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Prozesses verhärtete sich, da in der PET eine deutliche Anreicherung vom rechten posterioren Oberlappen bis zum rechten

Lungenhilus beschrieben wurde. Bronchoskopisch ließ sich, trotz mehrerer Biopsien, kein Tumornachweis führen, es wurden nur anthrakotische Veränderungen erkannt. Also wurde der Patient bei bislang fehlendem Malignomnachweis der Mediastinoskopie zugeführt. Die histopathologische Aufarbeitung zeigte tumorfreies Gewebe mit Anthrakosilikose und teils konfluierenden Staubschwielen sowie doppelbrechende Quarzkristalle. Als Ultima Ratio unterzog der Patient sich einer diagnostischen posterolateralen Thorakotomie. Intraoperativ fand man eine ausgeprägte Pleurakalzinose, diffuse Einziehungen durch den Tumor, vergrößerte und verkalkte Lymphknotenpakete carinal und im Bereich des Lungenhilus. Wegen erheblicher Verwachsungen entschieden sich die Operateure zur rechtsseitigen Oberlappenmanschettenresektion. Bereits im Schnellschnitt ergab sich kein Malignitätshinweis, was später histopathologisch bestätigt wurde. Es handelte sich um Lungengewebe mit ausgedehnter knötchenförmiger Infiltration durch fibrohistiozytäre Zellen mit reichlich anthrakotischer Pigmentierung, insgesamt lag also eine ausgeprägte Anthrakosilikose mit Schwielenbildung vor.

### **3.3 Folgen der invasiven Diagnostik**

Invasive Eingriffe sind immer auch mit Risiken und Komplikationen verbunden. Der operative Eingriff selbst bringt Gefahren wie Nerven- und Gefäßverletzungen, Penetrationen von Nachbarorganen und umliegendem Gewebe, Infektionen usw. mit sich. Auch Narkose und Lokalanästhesie gehen mit Risiken und Komplikationen einher. Die Folgen mancher Komplikation können den Patienten in seinem Alltag erheblich beeinträchtigen.

#### **3.3.1 Persönliche Folgen**

Bei unserem Patienten war nach der Mediastinoskopie eine linksseitige Parese des Nervus laryngeus recurrens mit Heiserkeit aufgetreten. Postoperativ wurde vom Patienten eine subjektiv deutlich vermehrte Belastungsdyspnoe mit allgemeiner reduzierter Belastbarkeit angegeben. Objektiv zeigte sich nach der Operation blutgasanalytisch eine respiratorische Partialinsuffizienz, ein Zwerchfellhochstand rechts und eine deutliche Verschlechterung verschiedener Lungenfunktionsparameter im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung.

### **3.3.2 Versicherungsrechtliche und volkswirtschaftliche Konsequenzen**

Aufgrund der Beschwerdesymptomatik des Patienten postoperativ wurde seitens der behandelnden Ärzte der Lungenklinik ein Antrag auf Anschlußheilbehandlung gestellt. Diese erweiterte unterstützende Therapie wurde angestrebt, um den Verlust des Oberlappens zu kompensieren. Da es sich bei dem entfernten Gewebe nicht um Tumorgewebe handelte war die Prognose des Patienten gut. Leider wurde der AHB-Antrag von der Bundesknappschaft als zuständiger Versicherungsträger, Abteilung Rehabilitation, abgelehnt. Der Behandlungserfolg könne auch durch eine ambulante ärztliche Behandlung erreicht werden, hieß es in der Begründung.

Es wird deutlich, dass die Folgen der Behandlung unseres Patienten neben der eingeschränkten Lebensqualität für ihn selbst hohe Kosten für die Versicherungsträger und die gesamte Gesellschaft nach sich zieht, deren Übernahme oft zum Streitpunkt der einzelnen Institutionen wird.

Die genannten gesundheitlichen Folgen wurden vom Institut für Arbeitsmedizin bei dem zuständigen Unfallversicherungsträger, der Bergbauberufsgenossenschaft, als Verschlimmerung der vorbestehenden Berufskrankheit Silikose zum Zweck der Entschädigung des Patienten angezeigt und anerkannt.

### **3.4 Verpflichtung des Arztes eine Berufskrankheit bzw. deren Folgen anzuzeigen**

Grundsätzlich gilt, dass jeder Arzt verpflichtet ist, bei begründetem Verdacht eine Berufskrankheit bei der zuständigen Berufsgenossenschaft oder dem staatlichen Gewerbearzt anzuzeigen. Bei ausreichend begründetem Verdacht besteht die gesetzliche Meldepflicht auch gegen den Willen des Patienten, dann allerdings unter der Mitteilung, dass der Patient ein Feststellungsverfahren nicht wünscht.

Desweiteren können Präventionsmaßnahmen der zuständigen Berufsgenossenschaft vorgeschlagen werden, wenn die Gefahr besteht, dass eine Berufskrankheit entsteht, wiederauflebt oder sich verschlimmert. Dies darf jedoch nur mit dem Einverständnis des Patienten erfolgen.

Ideal ist es, Rücksprache zu halten mit dem Betrieb oder dem Betriebsarzt und betriebliche Maßnahmen mit der Firma zu diskutieren, was ein schriftliches Einverständnis des Patienten verlangt, ebenso wie die Versendung und Verwendung von Befundberichten zur Therapieabstimmung und Verlaufsbeobachtung. Die geplanten Maßnahmen sollten mit dem Patienten abgesprochen werden und er sollte fachspezifisch, präventivmedizinisch und arbeitsmedizinisch beraten werden (BUCHTER et al., 2003).

Am Beispiel der Silikose soll hier die arbeitsmedizinische Beurteilung dargelegt werden. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Silikose als Berufskrankheit ist begründet, wenn eine ausreichende Staubbelastung arbeitsplatz- und/oder berufsbedingt vorliegt und der Röntgenbefund eindeutig für eine Silikose spricht. Ein eindeutiger Röntgenbefund liegt vor, wenn kleine runde Schatten vom Typ q oder r vorhanden sind und mindestens eine Streuung 1/0 bis 1/1 vorliegt. Dies gilt unabhängig von der Höhe der silikosebedingten Minderung der Erwerbsfähigkeit.

Die MdE ergibt sich bei der Silikose zum einen aus dem subjektiven Beschwerdebild und zum anderen aus objektiv nachweisbaren Funktionsstörungen im Bereich von Bronchien, Lunge, Herz und Kreislauf. Zur exakten Beurteilung sind umfangreiche Funktionsanalysen nötig: spiographische Messungen zur Abschätzung einer restriktiven und/oder obstruktiven Ventilationsstörung, Messung von Atemwegswiderständen und thorakalen Gasvolumina, um ventilatorische Verteilungsstörungen und Lungenüberblähung zu analysieren, und blutgasanalytische Messungen der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid, um Störungen des pulmonalen Gasaustausches zu erkennen. Auch die Compliance und die Diffusionskapazität können zur Einschätzung herangezogen werden. Invasive Eingriffe, wie die Rechtsherzkatheterisierung zur Messung der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf oder Lungenbiopsien sind dagegen als nicht duldungspflichtige Eingriffe für gutachterliche Zwecke zu sehen. Neben den genannten Untersuchungen in Ruhe ist noch der Schweregrad der Arbeitsinsuffizienz zu beurteilen.

Wenn eine röntgenologisch eindeutig nachgewiesene Silikose ohne messbare Funktionseinschränkungen vorliegt und somit kein rentenberechtigter Grad der MdE angenommen werden kann, so liegt doch die arbeitsmedizinische Voraussetzung für eine Anerkennung als Berufskrankheit „dem Grunde nach“ unter der Listennummer 4101 der BeVK vor (ARBETSMEDIZIN AKTUELL, 1982).

## **4. Patienten und Methoden**

### **4.1 Art der Studie**

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Untersuchung. Der Studienzeitraum erstreckt sich über 3 Jahre. In diesem Zeitintervall wurden alle Studienpatienten einer 250-MBq-F-18-FDG-Positronenemissionstomographie unterzogen.

### **4.2 Patientenkollektiv**

In der Studie wurde ein Gesamtkollektiv von 377 männlichen Patienten mit Verdacht auf eine maligne pulmonale Raumforderung betrachtet. Alle gemeinsam wurden deshalb in der Radiologischen Universitätsklinik Homburg / Saar –Innere Medizin V (Pneumologie)- im Beobachtungszeitraum von 1/98 bis 12/2000 vorstellig. Aus dem Gesamtkollektiv konnte eine Teilgruppe von 34 Patienten mit einer erhöhten Quarzstaubexposition ausgemacht werden. Die Patienten wurden im Rahmen der stationären Abklärung einer 250 MBq-F-18-FDG-Positronenemissionstomographie unterzogen. Durchgeführt wurden die PET-Untersuchungen in der Radiologischen Universitätsklinik Homburg/Saar –Abteilung Nuklearmedizin-. In unserer Studie wurden die nuklearmedizinischen Untersuchungsergebnisse bezüglich folgender Kriterien ausgewertet:

richtig/falsch positiv, richtig/falsch negativ, einige wenige Fälle waren nicht eindeutig charakterisierbar.

### **4.2.1 Silikosepatienten**

Die 34 Patienten der Teilgruppe Silikosepatienten unterlagen folgender Einschlusskriterien:

- mindestens 5 Jahre Quarzstaubexposition unter Tage und / oder
- histologische Silikosesicherung und /oder
- radiologische Silikosezeichen laut ILO-Klassifikation (Streuungsgrad  $\geq 1/1$ )

In unserer Untersuchung wurde nach Diagnosesicherung der Stellenwert der 250 MBq-F-18-FDG-Positronenemissionstomographie im Vergleich zu anderen diagnostischen Verfahren bei den Silikosepatienten beurteilt. Bei den anderen diagnostischen Verfahren handelt es sich um das klinische Staging (Anamnese, Röntgen, Computertomographie und die Bildgebung im Verlauf) und das histopathologische Staging (Probeentnahme bei Bronchoskopie, bei Mediastinoskopie, wenn eine mediastinale Lymphknotenbeteiligung vermutet wurde, und gegebenenfalls wurde mittels chirurgischer Intervention die Lobektomie als Standardverfahren in Verbindung mit einer systematischen mediastinalen Lymphknotendissektion durchgeführt). Als weitere mögliche Faktoren wurden der Zigarettenkonsum und daraus folgend die pack-year-Anzahl genauer betrachtet, außerdem der Kontakt mit potentiell karzinogenen Arbeitsstoffen und die eventuell vorhandenen Arbeitsjahre unter Tage.

### **4.2.2 Kontrollkollektiv ohne Silikosehinweise**

Bei den übrigen 343 Patienten, die in oben genanntem Zeitraum mit einer 18-FDG-Positronenemissionstomographie untersucht wurden, wurden anamnestisch oder radiologisch keine Silikoseeinschlusskriterien festgestellt.

Das Vergleichskollektiv wurde im Anschluss ebenfalls bezüglich der 18-FDG-Positronenemissionstomographie-Dignitätsbeurteilung ausgewertet.

## **4.3 Methoden**

### **4.3.1 Klinisch, histopathologische Diagnosestellung**

Hierzu zählen neben der Anamnese und der körperlich- klinischen Untersuchung der Patienten auch die Durchführung der üblichen, konventionellen bildgebenden Verfahren wie das Anfertigen von Nativ-Röntgen-Thoraxbildern und die Untersuchung per Computertomographie. Aufgrund unspezifischer Angaben oder durch Routineuntersuchungen wurden in den Nativ-Röntgenthoraxaufnahmen häufig unklare Raumforderungen festgestellt. Eine weitere Abklärung der Verdachtsdiagnose erfolgte durch die Computertomographie.

Die Auswertung der Thoraxaufnahmen erfolgte nach der Internationalen Staublungenklassifikation, kurz ILO-Klassifikation. ILO bedeutet International Labour Organization; die deutsche Version gibt es seit 1980, sie basiert auf einem Schema von Professor Dr. med Thürauf, Institut für praktische Arbeitsmedizin in Freiburg/Breisgau. Mit Hilfe dieses Schemas ist eine genauere, internationale Einteilung, der Silikose möglich. Zu Beginn der Erkrankung ist die Lungenzeichnung maschenförmig verdickt. Die daraus entstehenden kleinen rundlichen Fleckschatten werden nach ihrem Durchmesser in pinhead = p, mikronodulär = q und nodulär = r eingeteilt. Die Silikosestreuung wird nach 3 Hauptstufen klassifiziert, wovon jede wieder in 3 Drittelstufen unterteilt wird.

Größere Schwielen werden nach ihrer Größe eingeteilt. A (0-5 cm), B (zwischen A und C), C (größer als das rechte Lungenoberfeld).

Ein Standard-Filmsatz der ILO dient zum Vergleich der Befunde. Das histopathologische Untersuchungsmaterial stammt, wie oben bereits aufgeführt, aus Probeentnahmen von Bronchoskopien, Mediastinoskopien und operativen Lungenteilresektionen beziehungsweise Thorakotomien.

### **4.3.2 Diagnosestellung mittels 18-FDG- Positronenemissionstomographie**

Im Rahmen des weiteren Tumorstagings wurde regelhaft bei allen Patienten eine 18-FDG-Positronenemissionstomographie durchgeführt. Nach Durchführung der nuklearmedizinischen Untersuchung und bei Bestätigung des Verdachts auf eine maligne Raumforderung wurde ein Teil der Patienten in Abhängigkeit ihres Krankheitszustandes und der Prognose der Tumorerkrankung einer Operation zugeführt. Es wurde entweder eine Lungenteilresektion oder eine komplette halbseitige Pneumektomie durchgeführt.

#### **4.3.2.1 Untersuchungsbeschreibung**

Den Patienten wurde 250 MBq F-18-Desoxyglucose im Nüchternzustand intravenös injiziert. Nach einer Wartezeit von 90 Minuten nach Applikation des Radiopharmakons, zur gleichmäßigen Verteilung im Organismus, startete die PET-Ganzkörperakquisition für eine Dauer von 60 Minuten. Anschließend wurden die Bilder nach Schwächungs- und Streukorrektur über eine Einzelphotonen-Transmissionsmessung mit iterativer Rekonstruktion dargestellt und visuell mit einer Darstellung in drei Ebenen und unter Benutzung von Maximum-Intensity Projections ausgewertet. Wenn die Anreicherung höher als die des mediastinalen Blutpools war, wurde die Läsion als positiv gewertet.

#### **4.3.2.2 Befunddokumentation mittels SUV-Werten**

Desweiteren wurde eine semiquantitative Auswertung durchgeführt, wenn eine Transmissionsmessung mit einer Regions-of-Interest-Technik mit Messung des maximalen „Standardized uptake value“ (SUV) in der pulmonalen Veränderung verfügbar war. Zur Ermittlung des SUV-Wertes bestimmt man zunächst den gleichmäßigen Verteilungswert der Aktivität im Körper, indem man die injizierte Aktivität in MBq dividiert durch das Körpergewicht des Patienten. Danach wird die im PET gemessene Aktivität der Region-of-Interest wieder geteilt durch den zuvor berechneten gleichmäßigen Verteilungswert und man erhält den SUV-Wert.

### **4.3.2.3 Gerätebeschreibung**

Als Aufnahmegerät zur 18-FDG-Positronenemissionstomographie diente ein ECAT ART Scanner der Firma Siemens-CTI, Erlangen.

Die Transmissionsmessungen erfolgten mittels externer Ga-68/Ge-68-Stabquellen beziehungsweise seit Februar 1998 mit zwei externen Cs-137-Punktquellen (600 MBq).

## **4.4 Statistische Auswertung**

### **4.4.1 Beschreibende Statistik**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der PC-Software „Windows-Office“, Programme Word und Excel, Version XP.

Zur graphischen Darstellung wurden Tabellen, Säulen- und Kreisdiagramme, sowie eine Punktwolke verwendet.

### **4.4.2 Analytische Statistik**

Die Daten wurden in Vierfeldertafeln eingegeben und bezüglich ihrer Sensitivität, Spezifität, der positiven Prädiktion und der negativen Prädiktion ausgewertet.

Mithilfe eines Grading-Systems, indem SUV-Werte als Score-Werte definiert wurden gelang es, den SUV-Werten eine Trenneigenschaft zuzusprechen.

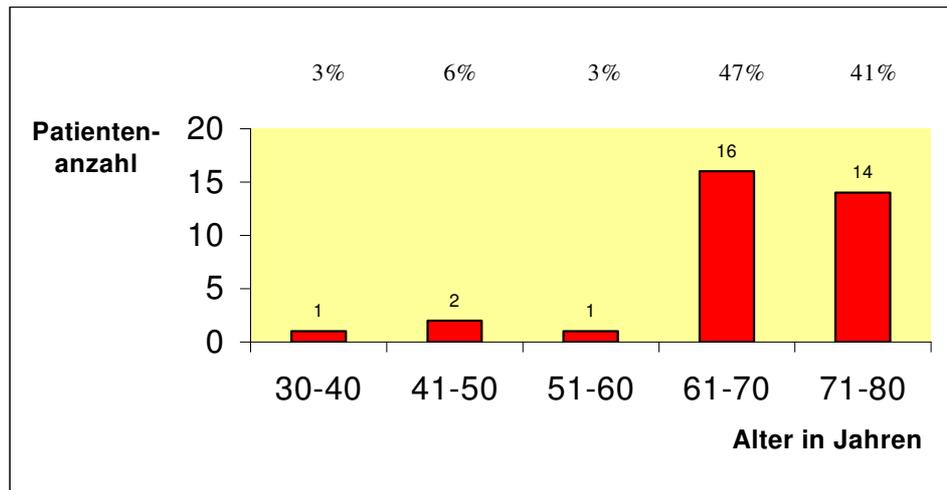
Dargestellt wird die Trennschärfe dieses Grading Systems durch eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve).

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Graphen und Tabellen

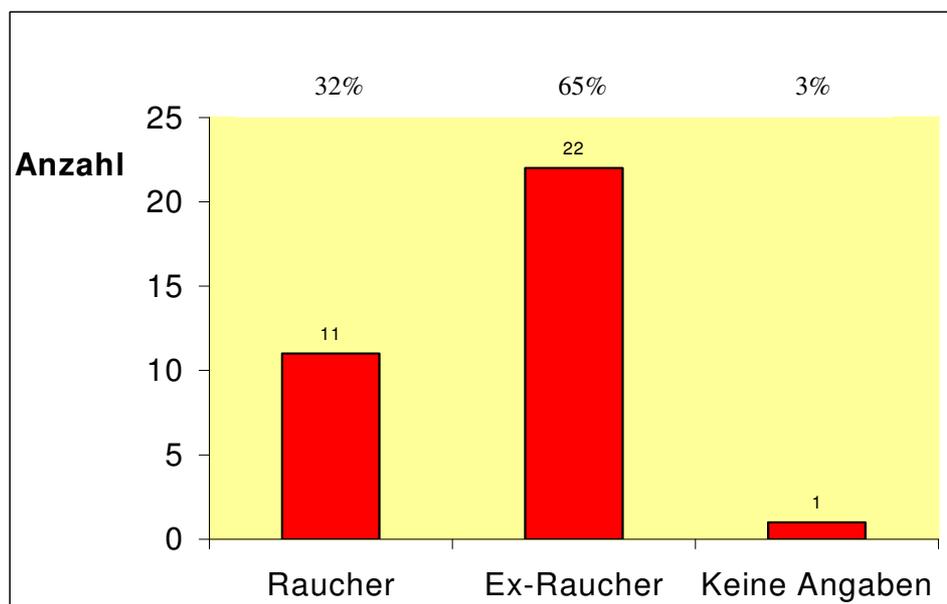
#### 5.1.1 Anamnese

**Abb.1: Alter bei Durchführung der PET**



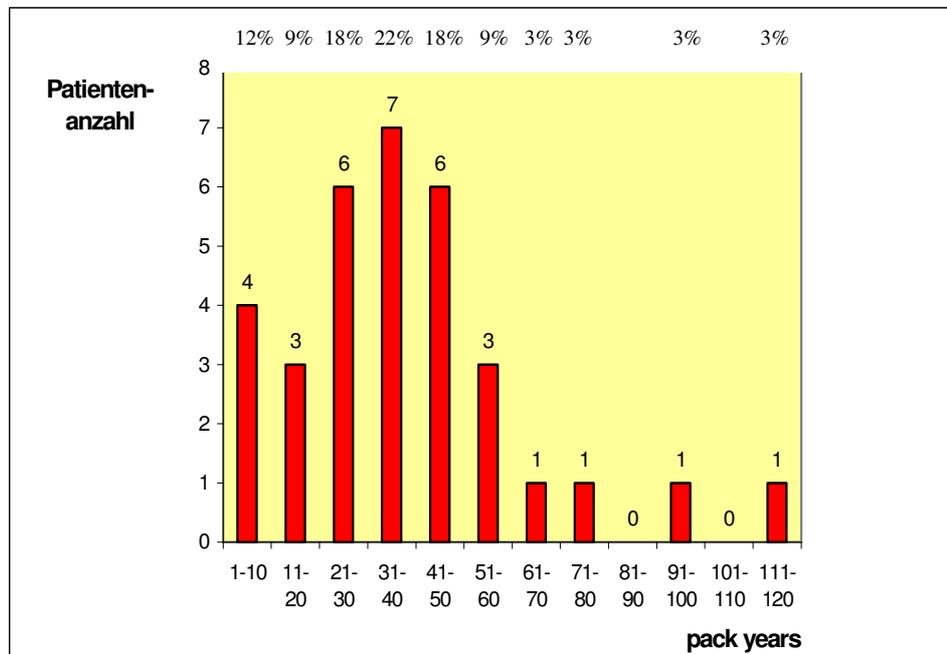
Von den 34 Patienten des Silikosekollektivs waren 88% über 60 Jahre alt.

**Abb.2: Raucherstatus**



Eine Nikotinanamnese ist bei fast allen Patienten zu erheben, lediglich zu einem Patient gibt es diesbezüglich keine Angaben. Zum Untersuchungszeitpunkt geben 32% einen Nikotinkonsum an, 65% sind Ex-Raucher. Um die Höhe des Nikotinabusus festzustellen sind in der nächsten Tabelle die pack-year-Zahlen dargestellt.

**Abb.3: pack-year-Anzahl**

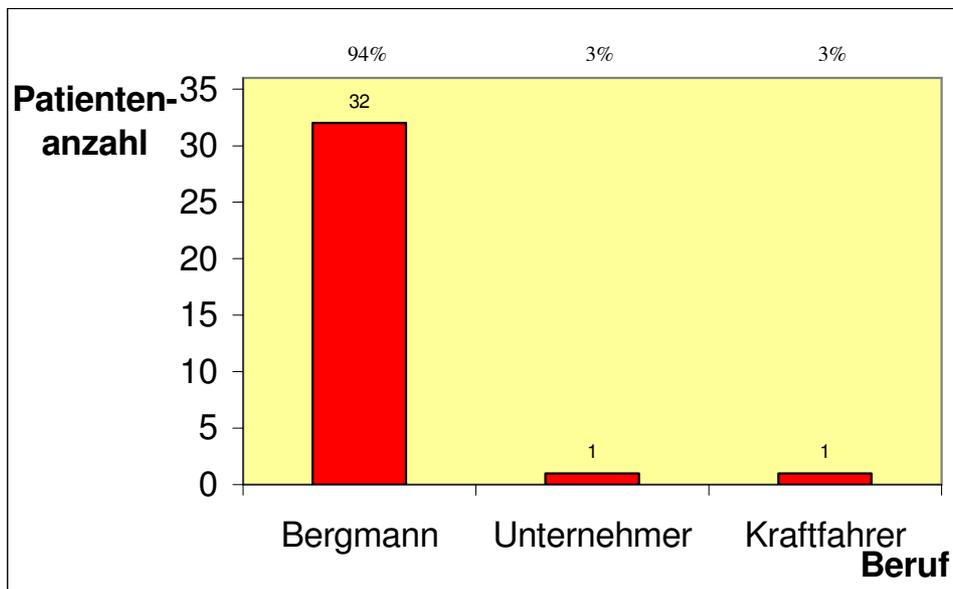


Die Durchschnitts-pack-year-Zahl liegt bei 38 pack-years. Ermittelt wird die pack-year-Zahl, indem man die Anzahl der Raucherjahre multipliziert mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretenschachteln.

Die falsch positiven PET-Befunde findet man bis zu 50 pack-years. Unter den stärkeren Rauchern kann man kein falsch positives Ergebnis mehr finden. Bei einem Patienten mit falsch positivem PET-Befund konnte die pack-year Zahl aufgrund fehlender Raucheranamnese jedoch nicht berechnet werden.

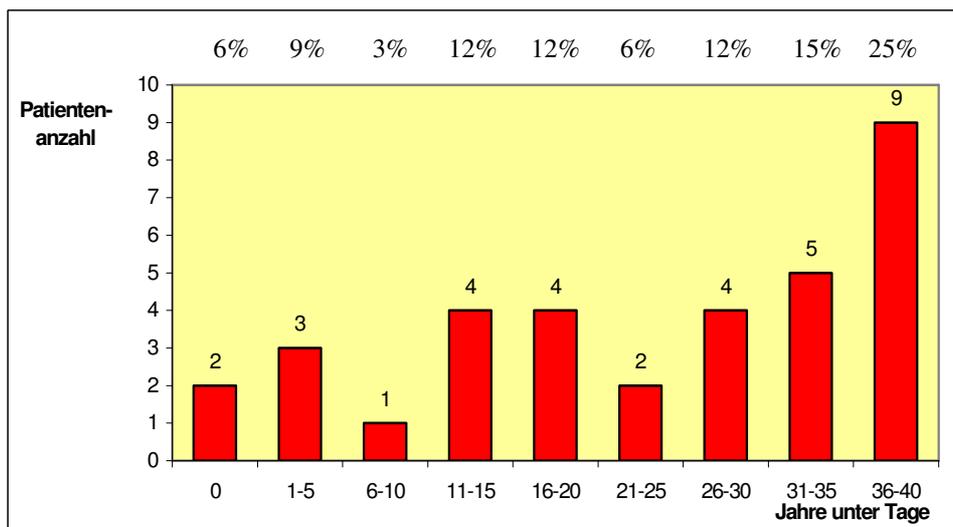
In der Spalte 1-10 pack-years gab es 2 falsch positive Ergebnisse. 1 PET-Befund mit falsch positivem Ergebnis fand man bei 21-30 pack-years. Bei einer pack-year-Zahl zwischen 31 und 40 wurden 3 falsch positive Befunde ermittelt und zwei zwischen 41 und 50.

**Abb.4: Beruf**



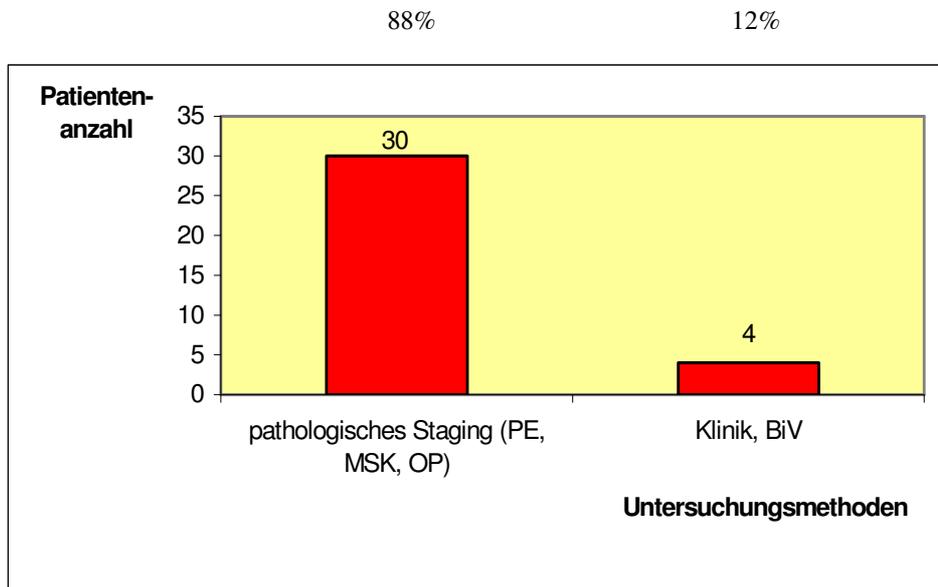
94% der Untersuchten waren im Kohlenbergbau tätig und jeder von ihnen hat eine gewisse Zeit unter Tage gearbeitet (siehe auch nächste Abbildung).

**Abb.5: Jahre unter Tage**



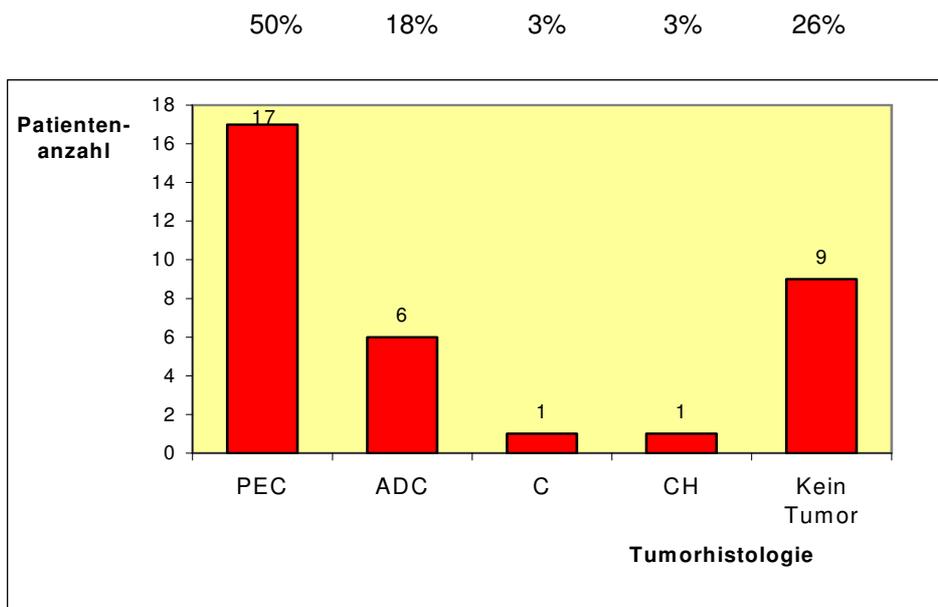
## 5.1.2 Klinisch-Histopathologische Ergebnisse

**Abb.6: Untersuchungsmethoden**



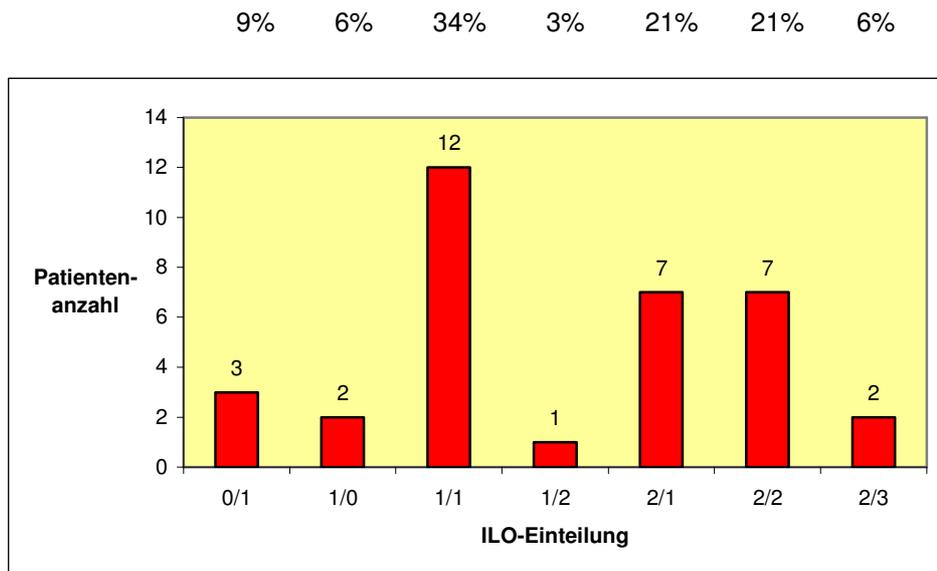
Bei dem Großteil der Patienten, 88%, konnte die Diagnose beziehungsweise ein Diagnoseverdacht durch die Gewinnung von histopathologischem Material gestellt werden. Die übrigen 12% wurden diagnostiziert aufgrund der Klinik und der Bildgebung im Verlauf, die Materialgewinnung brachte in diesen Fällen keine richtungsweisenden Ergebnisse.

**Abb.7: Tumorarten**



In 50% der Fälle ergab die Histologie, dass es sich um ein Plattenepithelkarzinom (PEC) handelte. Ein PEC wurde durch die Bildgebung im Verlauf diagnostiziert. Bei 18% sicherte man ein Adenokarzinom (ADC). Einmal fand man ein Carcinoid (C) und ein malignomverdächtiger Herd stellte sich als Chondroharmatom (CH) heraus.

**Abb.8: ILO-Streuungsgrade**

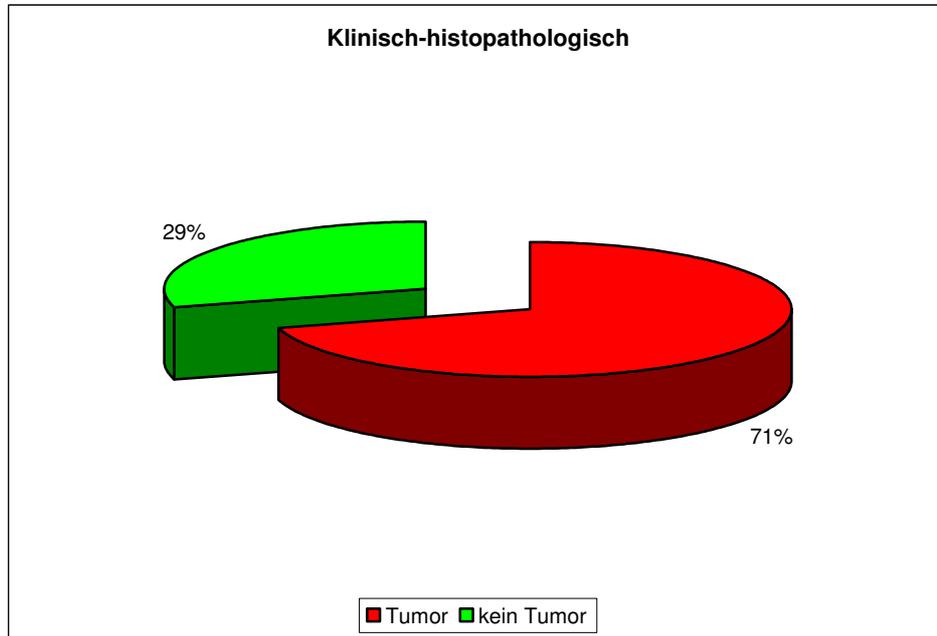


**Tab.1 Silikosegrade**

Silikosegrade gemäß ILO-Klassifikation	Anzahl der Patienten in Prozent	Anzahl der falsch positiven Befunde
0/1	9	1
1/0	6	0
1/1	34	2
1/2	3	0
2/1	21	2
2/2	21	2
2/3	6	2

### 5.1.3 Tumorstadien

**Abb.9: Klinisch-histopathologische Beurteilung**

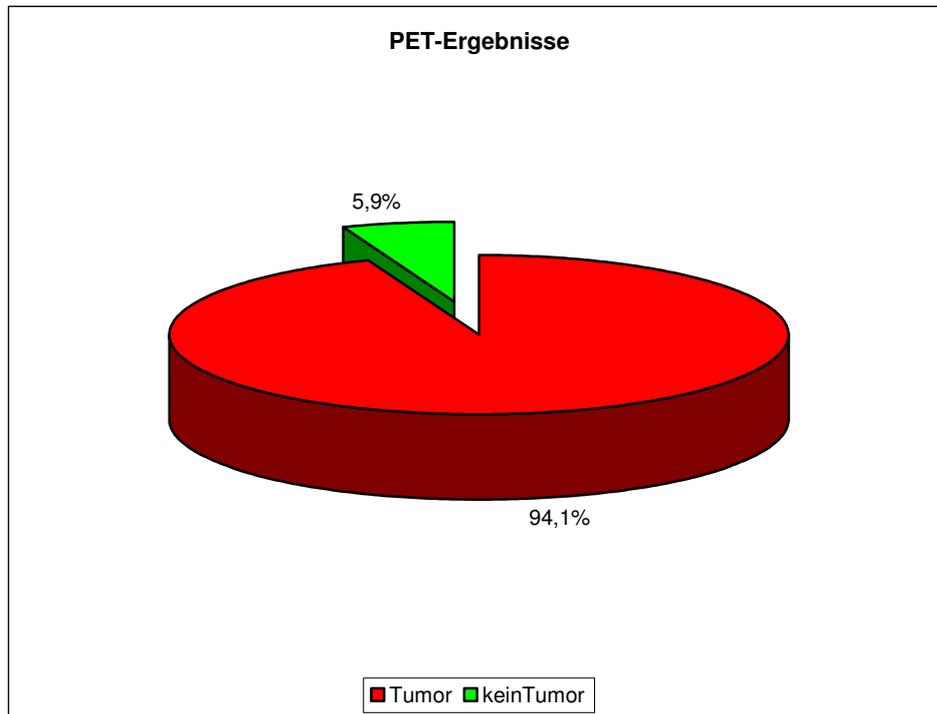


In 71% aller untersuchten Fälle wurden demnach in der Klinisch-histopathologischen Diagnosestellung der Verdacht auf eine maligne Raumforderung gestellt. Bei den übrigen 29% gelang kein Tumornachweis.

**Tab.2 Tumorstadien**

Tumor			Anzahl
			24
T	T1	2	24
	T2	8	
	T3	7	
	T4	7	
N	Nx	1	24
	N0	7	
	N1	2	
	N2	7	
	N3	7	
M	M0	17	24
	M1	7	

**Abb.10: Beurteilung mittels FDG-Positronen-emissionstomographie**

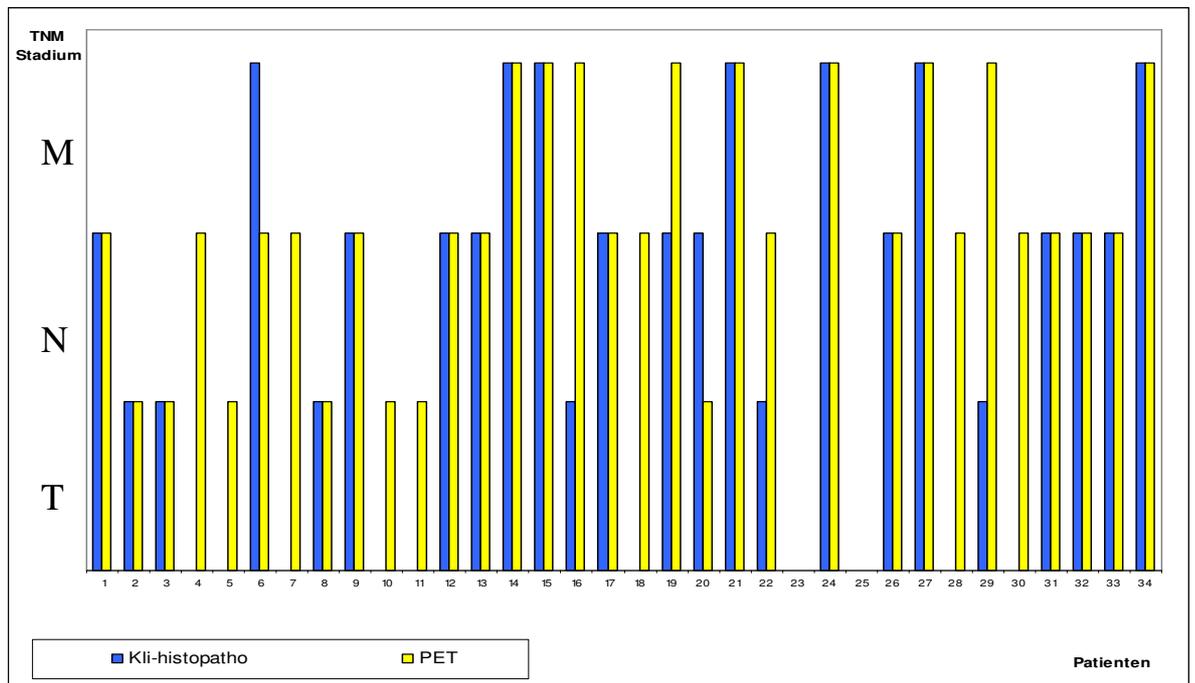


Die Diagnose einer malignen Raumforderung wurde durch die FDG-Positronenemissions-tomographie in 94,1% der untersuchten Silikosepatienten gestellt. Kein Tumorverdacht ergab sich hier in 5,9% aller Fälle.

**Tab.3 Tumorstadien**

Tumor			Anzahl 32
T	Tx	30	32
	T1	1	
	T2	0	
	T3	1	
N	Nx	0	32
	N0	10	
	N1	2	
	N2	6	
	N3	14	
M	Mx	2	32
	M0	22	
	M1	8	

**Abb.11: Vergleich Tumorstadien klinisch-histopathologisch und PET**



In dieser Graphik sind nebeneinander dargestellt die Tumorstadien der Klinisch-histopathologischen und der PET-Beurteilung.

Nachfolgende **Tab.4** listet die richtig bzw. falsch positiven und negativen Befunde auf:

Patienten	richtig positiv	falsch positiv	richtig negativ	Welches Verfahren ist falsch positiv?
1	x			
2	x			
3	x			
4		x		PET
5		x		PET
6	x			
7		x		PET
8	x			
9	x			
10		x		PET
11		x		PET
12	x			
13	x			
14	x			
15	x			
16	x			
17	x			
18		x		PET
19	x			
20	x			
21	x			
22	x			
23			x	
24	x			
25			x	
26	x			
27	x			
28		x		PET
29		x		PET und Kli-Histo
30		x		PET
31	x			
32	x			
33	x			
34	x			

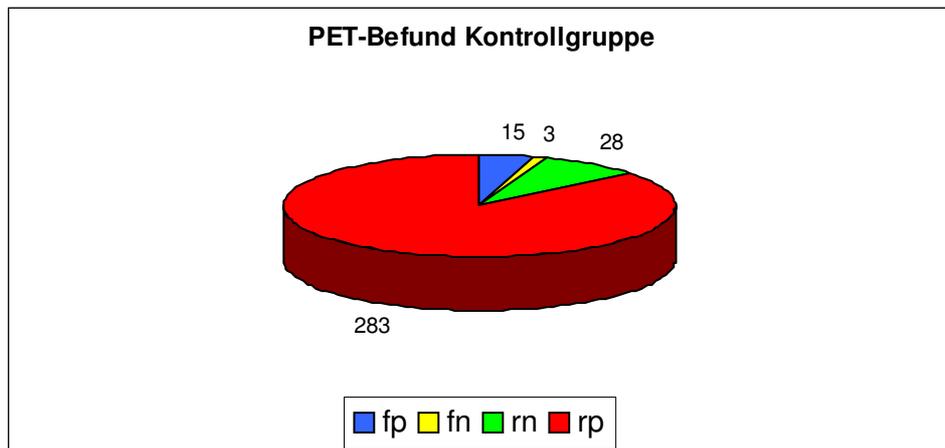
## 5.2 Statistische Bewertungen

### 5.2.1 Gesamtkollektiv und Kontrollgruppe

Abb.12: Gesamtkollektiv



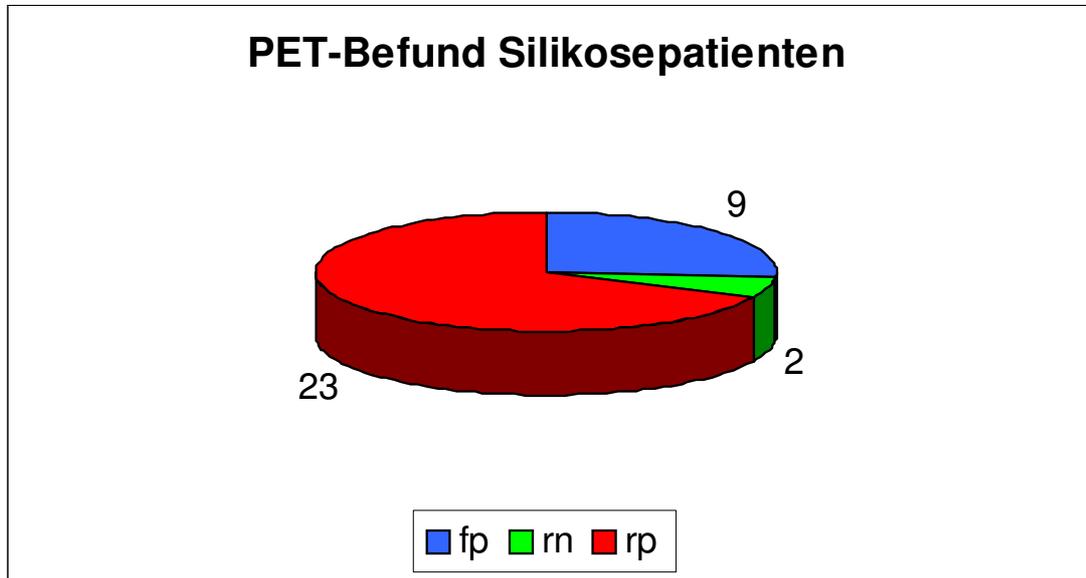
Abb.13: Kontrollgruppe



fp = 5% fn = 1% rn = 9% rp = 85% (14 Patienten nicht beurteilbar)

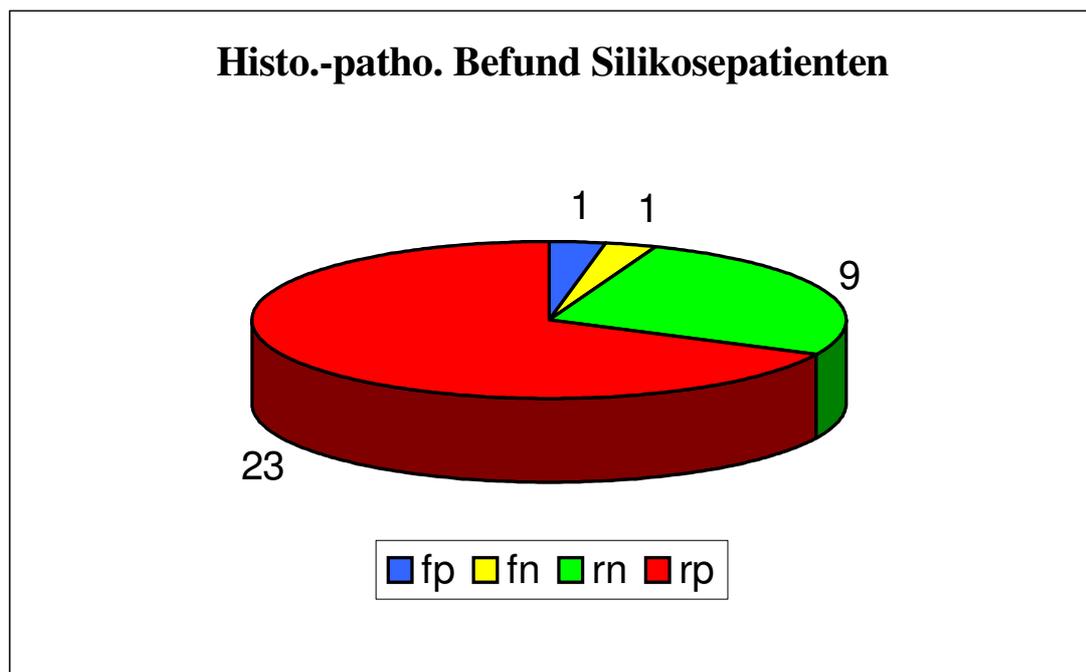
## 5.2.2 Silikosepatienten

Abb.14: PET-Befund



fp = 26,5%   rn = 5,9%   rp 67,6%

Abb.15: Histo.-patho. Befund

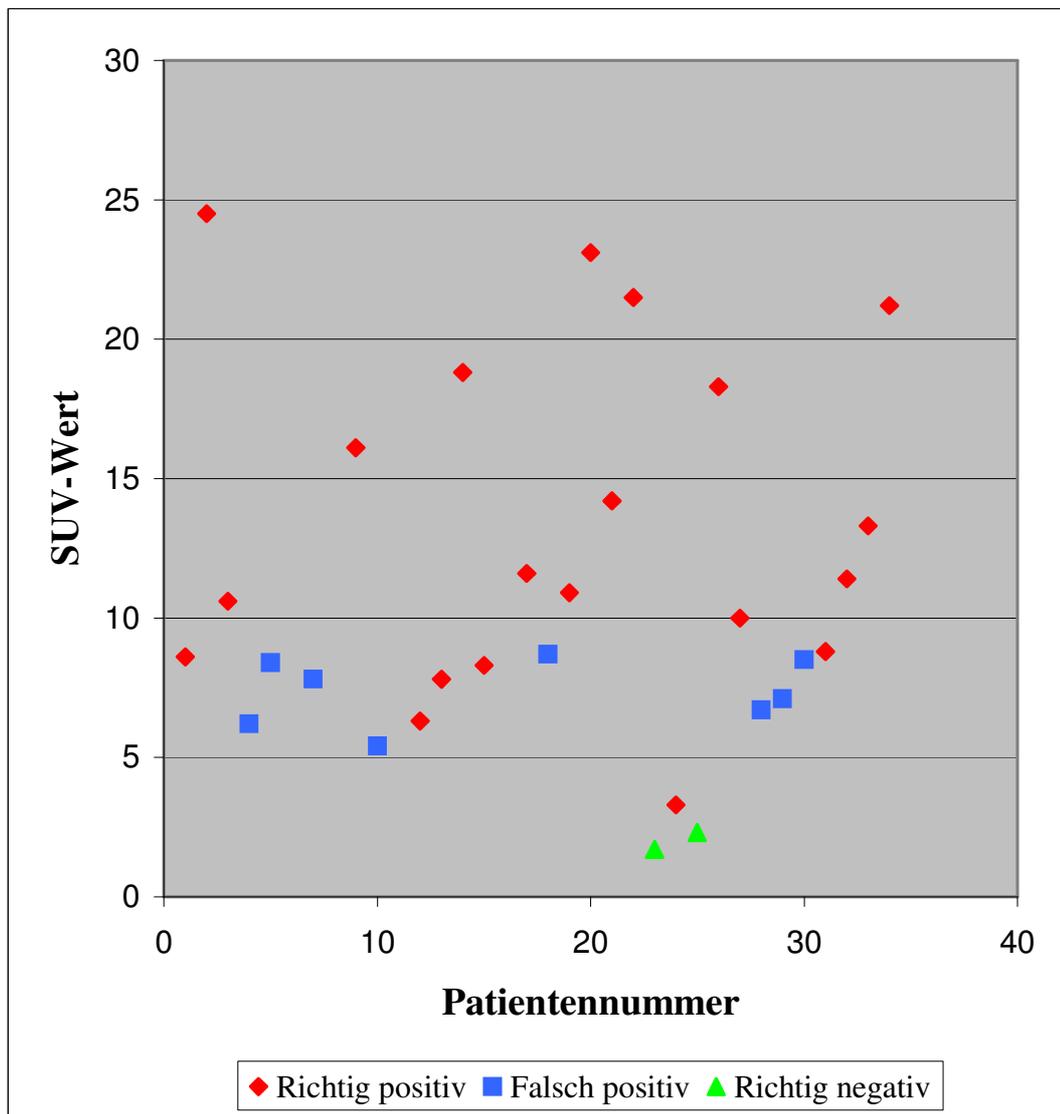


fp = 3%   fn = 3%   rn = 26%   rp = 68%

Vergleicht man die PET-Befunde mit den klinisch-histopathologischen ist auffällig, dass PET in 26,5% der Fälle falsch positiv war, die klinisch-histopathologischen Ergebnisse in 3%. Umgekehrt lag PET bei den richtig negativen Befunden in 5,9% der Fälle richtig und die klinisch-histopathologische Beurteilung in 26%. PET diagnostizierte zu 67,6% richtig positiv, die klinisch-histopathologische Diagnostik lag zu 68% richtig positiv und zu 3% falsch negativ. Beide Verfahren scheinen gleich gut in der richtigen Detektion von tumorösen Raumforderungen. Allerdings zeigt sich eine deutliche Diskrepanz bei den falsch positiven Ergebnissen, hier weist PET deutlich mehr falsch positive Befunde auf. Silikose scheint Einfluss zu nehmen auf die Anreicherung von Fluorodeoxyglucose. Wenn man die PET-Befunde der 34 Silikosepatienten mit denen der Kontrollgruppe ohne Silikose (329 von 343 waren beurteilbar) vergleicht, fällt auf, dass in der Kontrollgruppe 85% richtig positive Ergebnisse und in der Silikosegruppe 67,6% richtig positive Ergebnisse vorlagen. PET lag in der Kontrollgruppe nur zu 5% falsch positiv, in der Silikosegruppe dagegen zu 26,5%. Richtig negativ waren die Ergebnisse zu 9% in der Kontroll- und zu 5,9% in der Silikosegruppe und falsch negativ zu 1% in der Kontrollgruppe. Die Silikosegruppe wies keine falsch negativen Ergebnisse vor.

### 5.2.3 SUV-Werte der Silikosepatienten

Abb.16: SUV-Werte der Silikosepatienten

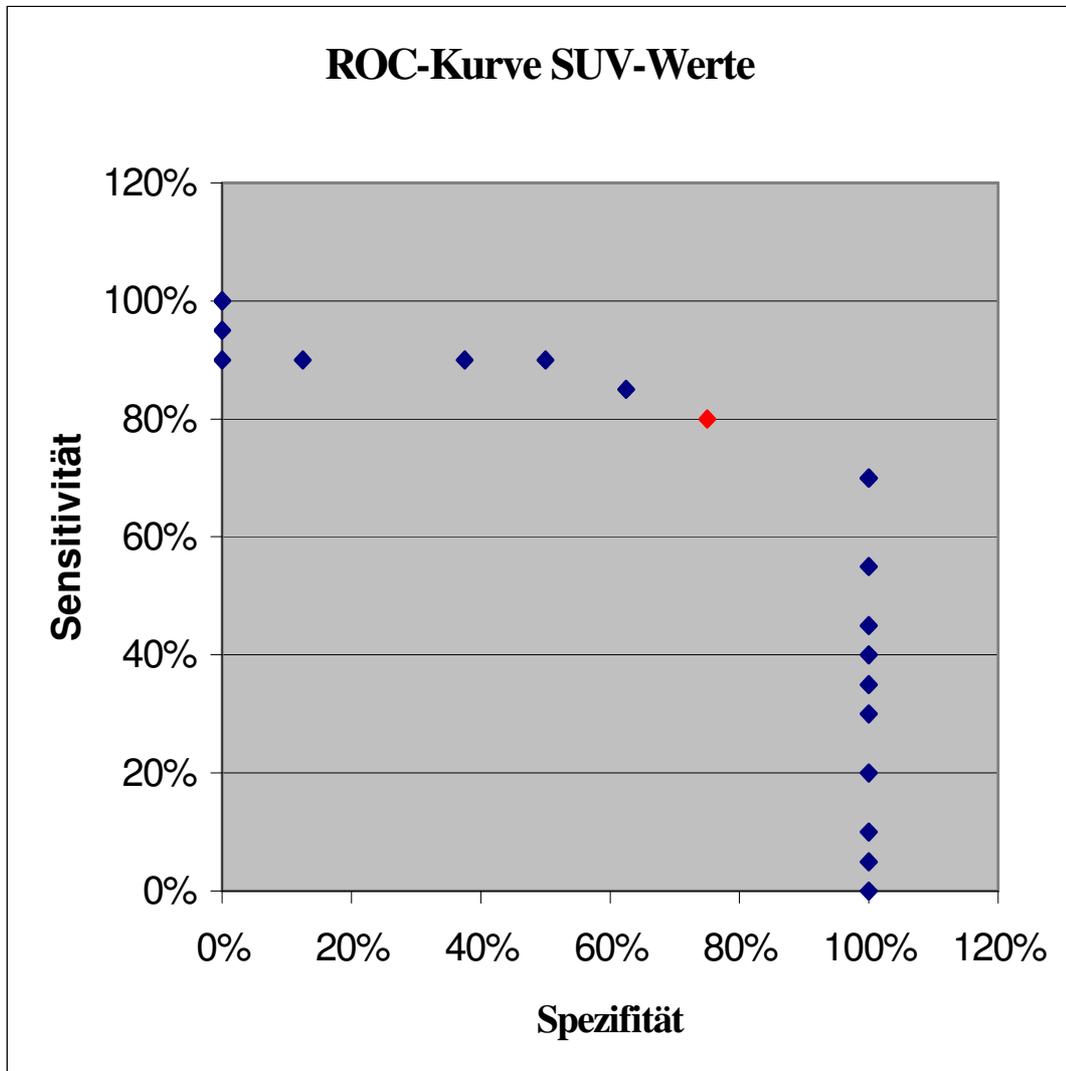


Anmerkung: Bei 4 Patienten konnten keine SUV-Werte ermittelt werden.

**Tab.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 7, Anhang**

<b>SUV</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Sensitivität</b>
2	0%	100%
3	0%	100%
4	0%	95%
5	0%	90%
6	12,5%	90%
7	37,5%	90%
7,5	50%	90%
8	62,5%	85%
<b>8,5</b>	<b>75%</b>	<b>80%</b>
9	100%	70%
10	100%	70%
11	100%	55%
12	100%	45%
14	100%	40%
16	100%	35%
18	100%	30%
20	100%	20%
22	100%	10%
24	100%	5%
25	100%	0%

Abb.17: ROC-Kurve



## 5.2.4 Diagnostische Beurteilung der PET

**Tab.6: Vierfeldertafel**

	Bronchialkarzinom	kein Bronchialkarzinom
Positiver PET-Befund	23	9
Negativer PET-Befund	0	2

Sensitivität  $23/23 = 1$  ( 100 % )

Spezifität  $2/11 = 0,18$  ( 18 % )

Positive Prädiktion  $23/34 = 0,68$  ( 68 % )

Negative Prädiktion  $2/2 = 1$  ( 100 % )

## **6. Diskussion**

### **6.1 Ist die PET eine geeignete Methode zur Differenzierung zwischen silikotischer Schwieler oder Bronchialkarzinom bzw. Schwielenkarzinom ?**

Zu dieser zentralen Fragestellung meiner Dissertation gibt es in der Literatur erst wenige Untersuchungen, da die PET eine relativ junge Untersuchungsmethode ist. Viele Autoren wie zum Beispiel ALAVI et al. (1994), BAKHEET et al. (1998), BARES et al. (2002) und SHREVE et al. (1999) beschreiben die Positronenemissionstomographie als eine wertvolle diagnostische Methode zur Detektion von Veränderungen im Gewebe, warnen allerdings vor möglichen falsch positiven Ergebnissen. Demzufolge wird der PET eine hohe Sensitivität zuteil bei einer geringeren Spezifität. BURY et al. (1996), sowie auch GUPTA et al. (1998) und andere sind von einer hohen Genauigkeit bezüglich der Unterscheidung in benigne und maligne Veränderung überzeugt. Im Folgenden werde ich meine Ergebnisse mit denen in der Literatur vorliegenden diskutieren.

#### **6.1.1 Klinisch-Histopathologische Beurteilung versus PET Ergebnisse**

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse der Silikosepatienten der PET mit denen aus Klinik und Histopathologie, so kommt die PET in 94,1% der Fälle zu der Diagnose einer malignen Raumforderung und lediglich bei 5,9% ergab sich kein Tumorverdacht. Demzufolge waren 32 von 34 Patienten an einem Tumorleiden erkrankt. Die klinisch-histopathologische Beurteilung dagegen diagnostiziert bei 71% der Patienten ein Bronchialkarzinom, bei den übrigen 29% ergab sich kein Tumorhinweis, also wurde hier bei 24 von 34 eine maligne Erkrankung diagnostiziert.

Bei derselben Patientengruppe, nämlich den 34 Silikosepatienten, hat die PET 8 mal mehr ein Tumorleiden diagnostiziert. Insgesamt lag die PET bei 9 von 34 Patienten

falsch mit der Diagnose Bronchialkarzinom, die klinisch-histopathologische Beurteilung weist 1 falsch positives Ergebnis auf.

Ähnliches beschreiben auch YEN et al. (1998), sie warnen vor der Differenzierung gut und bösartig durch die Positronenemissionstomographie, denn Störfaktoren wie zum Beispiel Entzündungen und Granulome können zu falsch positiven Ergebnissen führen. ZELL et al. (2000) berichten über die Fehlinterpretation einer silikotischen Schwielen, die durch die PET für ein Bronchialkarzinom gehalten wurde. Die Arbeitsgruppe BARES et al. (2002) spricht sich im allgemeinen pro PET aus, allerdings mit dem Hinweis der Gefahr einer falsch positiven Beurteilung bei entzündlichen Gewebeveränderungen. HIGASCHI et al. (2003) schätzen die FDG-PET bezüglich der Beurteilung von malignen Lungenraumforderungen als hilfreich, die PET könne Herde entdecken, die von der Computertomographie unerkant blieben, da die PET eine sehr sensitive Methode ist. Sie warnen jedoch vor falsch positiven, aber auch falsch negativen Befunden aufgrund entzündlicher Veränderungen und raten daher zur Vorsicht bei der Differenzierung in benigne und maligne. Wie die bereits genannten Autoren sind auch KRAMER et al. (2003) und LE BLANC et al. (2003) an der „neuen“ Untersuchungsmethode PET interessiert, doch diese beiden Autoren sind überzeugt, dass nur der Gewebenachweis beweisführend ist. Gemäß der ersten Studie (KRAMER et al., 2003) ist die Mediastinoskopie der Goldstandard, wenngleich es die risikoärmere ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie gibt. LE BLANC et al. (2003) forcieren die These „Tissue is still the issue“, denn die PET sei aufgrund der falsch positiven Ergebnisse noch nicht ausgereift.

Anders dagegen sehen die Befürworter bereits Mitte der 90'er Jahre die Positronenemissionstomographie als ein nichtinvasives Verfahren, welches gute Ergebnisse bei der Suche nach Tumoren liefert (DEWAN et al., 1995). BURY et al. (1996) untersuchten 50 Fälle mit suspekten Lymphknoten und teilten die Lymphknoten in benigne und maligne ein, dabei lagen nur zwei falsch positive Ergebnisse vor. Eine weitere Studie führten KUBOTA et al. (1996) durch, sie stellten fest, dass die Anreicherung von Fluorodeoxyglucose in malignem Gewebe signifikant höher als in benignem Gewebe ist und die PET somit der CT überlegen sei. Ende der 90'er propagieren LOWE et al. (1998), dass die PET als Ersatz von Gewebebiopsien in Zukunft ihre Berechtigung hat, da eine akkurate Unterscheidung einzelner Lymphknoten in gut- und bösartig möglich sei. VANSTEENKISTE et al. (1998)

untersuchten bei 68 Patienten 690 Lymphknotenstationen und kamen zur Schlußfolgerung, dass beim Lymphknotenstaging die Ergebnisse von PET und CT signifikant besser ausfallen als bei der alleinigen Beurteilung durch die Computertomographie. Auch viele jüngere Studien sind von der Effektivität der PET überzeugt, so auch MAROM et al. (2000), sie sehen neben der Kosteneffizienz der Methode noch die höhere Genauigkeit und die exakte Differenzierung in gut- und bösartig als wesentlichen Vorteil der PET gegenüber anderen Diagnoseverfahren. Eine hohe Genauigkeit bezüglich Staging und Dignitätsbeurteilung von Bronchialkarzinomen sprechen HELLWIG et al. (2001) der PET zu, wenn auch mit der Einschränkung, dass bei sehr kleinen Tumoren die Beurteilung erschwert sein kann. HELLWIG et al. (2001) erstellten zusätzlich eine Metaanalyse, die der PET neben einer hohen Aussagekraft eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Bildgebung bescheinigt. Ein überzeugter Befürworter der PET ist die Gruppe von Herrn Haberkorn aus Heidelberg (HABERKORN et al., 2001), sie legt mehrere Vorteile dar; die PET hat eine höhere Sensitivität und auch Spezifität als die CT bei der Lymphknoten- und Lungentumordiagnostik, sie ist kosteneffektiver und erkennt schon früh Stoffwechselveränderungen von Tumoren, die PET zeigt Fernmetastasen an und wenn die PET negativ ist, wird eine Mediastinoskopie nicht nötig sein. Einen Benefit durch die PET sehen RESKE et al. (2001) vor allem im Management von Tumorpatienten, eine Indikation ist hier gegeben für die Diagnostik, das Staging und den Therapieverlauf. Laut dieser Arbeitsgruppe ist die Unterscheidung in gut- und bösartig möglich.

Doch noch lange ist nicht jeder von der Positronenemissionstomographie als Ersatzverfahren für die herkömmlichen Diagnoseverfahren überzeugt. Erste Zweifel darüber kamen von LEWIS et al. (1994), die bei Sarkoidose vermehrte Anreicherungen sahen, welche nach Steroidbehandlung rückgängig waren. Ihnen zufolge ist es unklar, ob die Anreicherungen bei Sarkoidose sich von denen eines Lymphoms unterscheiden. COOK et al. (1996) beschreiben, dass es bei der FDG-PET ein Potential für Fehlinterpretationen gibt, wobei es zur Verwechslung von gut- und bösartigen Erkrankungen kommen kann. Dass die CT klar Vorrang vor der PET haben sollte, davon sind POTENTE et al. (1997) überzeugt. Auch KAPUCU et al. (1998) fanden heraus, dass es durch entzündliches Gewebe zu falsch positiven Befunden kommt. Die PET ist ein durchaus hilfreiches Verfahren zur Diagnostik, ist

aber noch nicht ausgereift und muss noch weiter erprobt werden. Daher gelten weiterhin folgende Untersuchungen als Standard bei der Suche nach dem Bronchialkarzinom: CT, Sonographie, Knochenszintigraphie und in Ausnahmefällen die MRT (WUNDERBALDINGER et al., 1999). Die Herren HUBER und THOMAS (2001) sehen die PET als eine faszinierende neue diagnostische Möglichkeit, die ein Zugewinn für einige Indikationen darstellt. Allerdings ist die Genauigkeit dieses Verfahrens noch nicht ausreichend bewiesen, und für die Verlaufsbeobachtung und Nachsorge von Tumorpatienten scheint ihnen die PET nicht geeignet.

### **6.1.2 Einflußgrößen der PET**

Ausgehend vom Gesamtpatientenkollektiv dieser Untersuchung von 377 Patienten, ist es interessant, die Ergebnisse der 18-Fluor-Deoxyglucose-Positronenemissions-Tomographie der einzelnen Gruppen zu betrachten. 343 von 377 Patienten bildeten die Kontrollgruppe ohne Silikosehinweise. Hier fiel die PET-Befundung zu 85% richtig positiv aus, 5% stellten sich als falsch positiv heraus, 9% waren richtig negativ und 1% falsch negativ (14 Patienten von 343 waren nicht beurteilbar).

Demgegenüber stehen die 34 Patienten von den 377, die den Silikoseeinschlusskriterien unterlagen und bezüglich ihres PET- und Klinisch-histopathologischen Befundes ausgewertet wurden.

Die PET- Ergebnisse waren zu 67,5% richtig positiv, zu 26,5% falsch positiv und zu 5,9% richtig negativ.

Die klinisch-histopathologischen Ergebnisse lagen zu 68% richtig positiv, zu 3% falsch positiv, zu 26% richtig negativ und zu 3% falsch negativ.

Genauer betrachtet fällt auf, dass die Kontrollgruppe die meisten richtig positiven Befunde zu verzeichnen hat. Diesen Patienten gemeinsam war die tumorverdächtige Raumforderung der Lunge. Zusätzliche silikotische Veränderungen lagen bei diesem Kollektiv nicht vor. Es scheint, dass die PET-Beurteilung durch die Silikose beeinflusst wird. Unklar ist dabei, wo die vermehrte Aktivitätsanreicherung stattfindet. Im typischen silikotischen Herd, einem konzentrisch geschichteten hyalin-schwieligen Knötchen, welches mit benachbarten Knötchen zu einer ausgedehnten Schwiele konfluieren kann sind Proliferationsprozesse eher selten. Das

Ergebnis dieser Arbeit wirft den Verdacht auf, dass in den Randzonen der Silikoseschwiele der Grund für die vermehrte Aktivitätsanreicherung zu suchen ist. Hier könnten vermehrt Proliferationsprozesse ablaufen und das Gewebe inflammatorisch verändert sein. Der Einfluß der Silikose ist nicht zu vernachlässigen, denn liegen im Silikosekollektiv PET und Klinik-Histopathologie mit je ~68% gleich in der Detektion von tumorösen Raumforderungen in der Lunge, so ist die Diskrepanz der falsch positiven Ergebnisse mit 26,5% (PET) versus 3% (Klinik-Histopatho) doch erheblich.

Genau dieses Problem taucht in der Literatur immer wieder auf. Entzündliche Erkrankungen unterschiedlicher Art, wie Silikose, Sarkoidose, Tuberkulose, Granulome, Pneumonien usw. gefährden die erfolgreiche Auswertung durch die PET (ALAVI et al., 1994; BAKHEET et al., 1998; COOK et al., 1996; HÜBNER et al., 1996; KAPUCU et al., 1998; KNIGHT et al., 1996; YEN et al., 1998). In diesem entzündlich veränderten Gewebe herrscht ähnlich wie in tumorös verändertem Gewebe eine vermehrte Stoffwechselaktivität (KUBOTA et al., 1990). Deshalb propagierten ICHIYA et al. (1996), dass die Positronenemissionstomographie sich gut zur Detektion von Entzündungsherden eigne. Ebenfalls dieser Meinung ist die Arbeitsgruppe ZHUANG et al. (2002); sie vertritt die These, dass die PET gut zur Detektion unspezifischer Entzündungen und Infektionen geeignet sei, es handle sich aber dabei nicht um ein spezifisches Untersuchungsverfahren. Die intravenös verabreichte radioaktive Substanz, meistens die 18-Fluorodeoxyglucose (auch C-11-L-Methionine ist ein effektiver Tumormarker der PET nach KUBOTA et al. (1985)) reichert sich eben in Geweben mit hoher Stoffwechselaktivität an, wie es in tumorösen und entzündeten Geweben der Fall ist. Der Energielieferant Glukose wird für die vermehrte Stoffwechselaktivität benötigt, erst recht weil die Patienten im Nüchternzustand untersucht werden.

Da sich die genaue Differenzierung Silikose und/ oder Bronchialkarzinom offensichtlich schwierig gestaltet, stellt sich die Frage nach weiteren Einflußfaktoren bzw. Grenzwerten bei der Befundung der PET.

Auch der Silikosegrad kann Einfluß nehmen auf die Beurteilung der Positronenemissionstomographie. Betrachtet man die ILO-Streuungsgrade (Tab. 1), so fällt auf, dass mit zunehmender ILO-Klassifikation die falsch positiven Befunde mehr werden. Die Röntgenbilder der Patienten wurden vor allem nach der Streuung

der Silikose beurteilt. Die Streuungsdichte, die numerisch zunimmt wird mit entsprechenden Standardfilmen verglichen. Dabei fanden sich 6 von 9 falsch positiven Befunden in den ILO-Klassen 2/1 bis 2/3. Die Anreicherung des Radiopharmakons nimmt gemäß der vermehrten Streuung zu und die Auswertung der PET-Bilder wird für den Nuklearmediziner dadurch erschwert. Hier wird auch deutlich, wie wichtig bei der Untersuchungsanforderung eine genaue Mitteilung der Anamnese an den Nuklearmediziner ist. Sinnvoll wäre es auch, die Röntgen-Thorax-Bilder dem Patienten mitzugeben, denn so ist eine differenziertere Auswertung durch den Betrachter der PET-Aufnahmen möglich.

Die Höhe des Nikotinkonsums in pack-years nimmt keinen Einfluß auf die PET-Befundung. Bei einer Durchschnitts-pack-year-Zahl von 38 findet man die falsch positiven Befunde nur bis zu 50 pack-years. Unter den noch stärkeren Rauchern taucht kein falsch positives Ergebnis mehr auf. Auch bei den „leichteren“ Rauchern mit pack-year-Zahlen von 1-10 befanden sich zwei falsch positive Befunde.

Eine besondere Rolle in der Beurteilung der Positronenemissionstomographie scheint der SUV-Wert zu spielen. Dieser Aktivitätsverteilungswert, der sich aus der injizierten Aktivität im Körper und dem Körpergewicht des Patienten (siehe dazu auch Kapitel 4 „Patienten und Methoden“) berechnen läßt, kann als Entscheidungshilfe bei der Frage gut- oder bösartig fungieren. Bereits 1993 vertrat die Arbeitsgruppe PATZ et al. (1993) die Auffassung, dass eine genaue Unterscheidung in gut- und bösartig in der Lymphknotenbeurteilung mit Hilfe der SUV-Wert Analyse möglich sei. Sie waren überzeugt von der Genauigkeit der PET in der Differenzierung eines Bronchialkarzinomrezidivs im Vergleich mit fibrotisch verändertem Lungengewebe (PATZ et al., 1994). Auch HÜBNER et al. (1996) schreiben der SUV-Wert-Analyse einen hohen Stellenwert zu in der Verbesserung der PET-Ergebnisse, ansonsten ist diese Gruppe eher skeptisch was die Genauigkeit der PET angeht. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die PET keine sichere tumorspezifische Diagnose ermitteln kann, weil die vermehrte Anreicherung eben in gleichem Maß in entzündetem Gewebe stattfindet.

Auch bei meinen Ergebnissen kann man dem SUV-Wert einen besonderen Stellenwert zuordnen. Es fällt auf, dass alle falsch positiven Befunde unter einem bestimmten SUV-Wert liegen. Im Rahmen der statistischen Analyse gelang es den SUV-Werten eine Trenneigenschaft zuzuordnen. Mithilfe eines Grading-Systems

wurden die SUV-Werte als Score-Werte definiert. In Viefeldertafeln wurden die einzelnen Daten bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität ausgewertet und den entsprechenden SUV-Scores zugeordnet. Anschließend wurden diese Ergebnisse in einer Receiver-Operating-Kurve (ROC-Kurve) dargestellt. Demnach liegen alle falsch positiven Ergebnisse unterhalb eines SUV-Wertes von 8,5. Oberhalb dieses Schwellenwertes konnte kein falsch positiver Befund mehr gefunden werden. So könnte bei schwieriger Befundung der SUV-Wert eine Entscheidungshilfe sein. Mit Berücksichtigung dieses Hintergrundes müssen die SUV-Grenzwerte eventuell überarbeitet und höher angesetzt werden. In dem von ZELL et al. (2000) beschriebenen Fallbeispiel, wurde eine silikotische Schwielen mit einem Bronchialkarzinom verwechselt und so fälschlicherweise als maligne Raumforderung diagnostiziert. Das SUV-Maximum lag bei 5,6 und damit deutlich oberhalb des verwendeten Schwellenwertes von 2,5. Aber auch ein SUV-Schwellenwert von 3,8, wie er von HÜBNER et al. (1996) festgelegt wurde reichte nicht aus, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

### **6.1.3 Abschließende PET-Bewertung**

Das Ergebnis meiner retrospektiven Studie spricht der diagnostischen PET eine zu hohe Sensitivität von 100% und eine zu geringe Spezifität von 18% zu.

Die positive Prädiktion beträgt 68%, die negative Prädiktion 100%.

Als zusätzliche Diagnostik zu den Standardverfahren erzielt die PET Ergebnisse mit hoher Sensitivität, eine exakte Aussage über den Charakter der Veränderung ist jedoch nicht sicher möglich. Das Problem der PET: zwar sehr sensitiv, aber nicht spezifisch genug. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten SAZON et al. (1996), als sie 107 Patienten mit tumorverdächtigen Röntgen-Thorax-Bildern einer FDG-PET zuführten. Alle 82 Tumorpatienten zeigten eine vermehrte FDG-Anreicherung. Also liegt auch hier eine Sensitivität von 100% vor. Bei den übrigen 25 Patienten ohne Tumorleiden war auch bei 12 eine vermehrte Anreicherung zu sehen, woraus eine Spezifität von 52% resultierte. Diese Patienten litten unter anderem an Sarkoidose, Mykosen und bakteriellen Infekten. SCOTT et al. (1994) erzielten mit ihrer Untersuchung ein besseres Ergebnis zugunsten der Spezifität; sie unterzogen 62

Lungentumorpatienten sowohl einer PET als auch einer CT und einer histologischen Gewebeuntersuchung, wobei sich eine Sensitivität von 93,6% und eine Spezifität von 80% errechnen ließen.

Immer wieder erzielt die Literatur Ergebnisse mit zu geringer Spezifität bezüglich dieser Untersuchungsmethode (ALAVI et al., 1994; BAKHEET et al., 1998; HUBNER et al. 1996; SHREVE et al., 1999). Nach den Ergebnissen HABERKORN (2001) zu folgern, ist die PET fähig, sowohl zur Dignitätsbeurteilung als auch Quantifizierung, dem Staging, der Rezidivdiagnostik und als Therapiemonitoring. KNOPP und BISCHOFF (1994) erhielten das Ergebnis, dass die Anwendung der PET vorwiegend zur Beobachtung bereits bekannter Herde diene. Ihnen gelang die Differenzierung in gut- und bösartig, da in malignem Gewebe eine deutlich höhere Anreicherung zu verzeichnen war, als in entzündlich verändertem Gewebe wie z.B. Sarkoidose und Tuberkulose. Die Auswertung erfolgte visuell und anhand der SUV-Werte.

Es wird deutlich, dass es genügend unterschiedliche Meinungen gibt, sowohl von PET-Befürwortern als auch solche, die vor einem allzu unkritischen PET-Einsatz warnen.

Es sind sicherlich in Zukunft noch eine Reihe von Untersuchungen notwendig um dieses Problem zu lösen. Interessant wäre eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv, bei dem man zusätzliche Erkrankungen wie z.B. die Silikose ausschließen kann, damit die PET-Beurteilung nicht durch andere Lungenerkrankungen erschwert, beziehungsweise verfälscht wird. Auch sollte man den SUV-Wert genauer betrachten und über die Höhe des Schwellenwertes nachdenken. LOWE et al. (1994) kamen zur Schlußfolgerung, dass die semiquantitative Auswertung mittels SUV-Wert-Analyse gleich gute Ergebnisse wie die visuelle PET-Auswertung erbringe wenn es um die Differenzierung von gut- und bösartigen Lungenerkrankungen geht, dennoch zeigt diese Arbeit, dass dem SUV-Wert eine Trenneigenschaft zukommt, und es ist sicherlich besser zur Befundung sowohl die visuelle Betrachtung als auch den SUV-Wert heranzuziehen.

Viele Studien greifen noch auf eine rein visuelle Beurteilung zurück, das heißt sie lassen den SUV-Wert außer acht (BURY et al., 1996; DEWAN et al., 1997; GUPTA et al., 1996; LOWE et al., 1998). Diese Autoren propagieren die exakte Differenzierung der PET in benigne und maligne Veränderung und erzielen in der Regel daher bessere Werte bezüglich Sensitivität und Spezifität als Studien die ihre

Auswertung anhand von SUV-Werten vornehmen wie COLEMAN et al. (1995) und LOWE et al. (1995). Eine Ausnahme bildet die Untersuchung von LEE et al. (2001), hier ist die Sensitivität bei der visuellen Auswertung mit 92% geringer als die SUV-Bewertung mit 95%, die Spezifität aber beträgt 90% bei der visuellen und 82% bei der SUV-Auswertung. Nur das Ergebnis von PATZ et al. (1993) wies bei einem SUV-Schwellenwert  $> 2,5$  eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 89% auf.

Ein weiterer Ansatz wäre die Untersuchung von Patienten, bei denen eine tumoröse Erkrankung sicher ausgeschlossen werden kann, die aber entzündlich verändertes Lungengewebe haben. Wie verhalten sich deren SUV-Werte im Vergleich zu denen tumoröser Erkrankungen?

Die genaue Differenzierung in gut- und bösartig scheint besser zu gelingen, wenn es um die Bewertung einzelner Lymphknoten geht anstelle von größeren, eventuell noch konfluierenden Raumforderungen. BURY et al. (1996) fanden nur 2 falsch positive Fälle von 50 untersuchten Patienten mit suspekten Lymphknoten. Von diesem Kollektiv hatten 33 Patienten maligne veränderte Lymphknoten und bei 17 waren die Lymphknoten benigne verändert. Die 33 wurden allesamt richtig positiv identifiziert und von den 17 gutartigen waren 15 auch als solche erkannt worden, nur zwei davon wurden fälschlicherweise als maligne eingestuft. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 88%. LOWE et al. (1998) und PATZ et al. (1993) erzielten ähnlich genaue Ergebnisse in der Lymphknotendiagnostik mittels der Positronenemissionstomographie.

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Diagnoseverfahren, welches mit hoher räumlicher Auflösung die biochemische Charakterisierung menschlicher Gewebe erlaubt. Bei der Anwendung der Positronenemissionstomographie ergaben sich für den Karzinomnachweis Sensitivitäten von 89-100% bei einer Spezifität von 71-100% (BARES et al., 2002). Die PET mit Fluorodeoxyglucose hat sich in zahlreichen Studien bei der Beurteilung von Bronchialkarzinomen bewährt und ist der Computertomographie bezüglich Sensitivität und Spezifität eindeutig überlegen (BARES et al., 2002). Es darf jedoch nicht unbeachtet bleiben, dass die PET gewissen methodischen Limitationen unterliegt, die ausführlich besprochen wurden. Für die Zukunft stellt die PET eine hoffnungsvolle, nichtinvasive Untersuchungsmethode dar, die zu einem festen Bestandteil von Diagnostik, Staging und Therapieverlauf im Management von Tumorpatienten werden kann.

## **6.2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der silikotischen Schwiele und dem Bronchialkarzinom?**

Diese Frage wird seit Jahren immer wieder diskutiert in der Literatur und ist schwierig zu beantworten. Es besteht noch keine Klarheit darüber, ob die quarzstaubbedingte Silikose eine Vorbedingung für die Entstehung von Lungenkrebs ist. Seit langem bekannt sind aber die Zytotoxizität in Form einer makrophagenzerstörenden Wirkung und der „Lymphotropismus“ von Quarzstaub (Valentin et al., 1985). Den Zusammenhang zwischen Quarzstaub, Pneumokoniosen und deren möglicher karzinogenen Potenz schlussfolgerten auch PAIRON et al. (1991). WEIL et al. (1996) erhielten als Ergebnis einen gewissen Zusammenhang zwischen der Quarzstaubexposition und der Entstehung eines Bronchialkarzioms. Danach ist in fibrotisch verändertem Gewebe eine verbesserte Tumorentstehung möglich. Die Herren MÜLLER und WIETHEGE (2000) kamen aus Sicht des Pathologen zu dem Ergebnis, dass es keine Karzinomentstehung auf dem Boden einer silikotischen Schwiele gebe. Ebenso ließ das Ergebnis der Studie von HESSEL et al. (2000) keinen direkten kausalen Zusammenhang bei der Entstehung von Lungenkrebs in silikotischem Gewebe zu.

Tatsache ist, dass infolge der immer höheren Lebenserwartung von Patienten mit Silikose und wegen der zunehmenden Häufung des Bronchialkarzinoms das Zusammentreffen dieser beiden Erkrankungen schon aus Gründen der statistischen Wahrscheinlichkeit in einem gewissen Prozentsatz zu erwarten ist. Das Risiko für Lungenkrebs bei Silikose ist um mehr als das 2-fache erhöht. Daher wurde 2002 die BK 4112 „Lungenkrebs durch kristallines Siliziumdioxid“ in die BK-Liste aufgenommen (BIA-Report, 2001). Die Wirkung von kristallinen Siliziumdioxidpartikeln beruht auf einer direkten Wechselwirkung der Kristalloberfläche mit Zellmembranen oder Zellflüssigkeiten. Als potentiell exponierte Berufsgruppen gelten Erzbergleute, Tunnelbauer, Gussputzer, Sandstrahler, Ofenmaurer, Former in der Metallindustrie, Personen, die bei der Steingewinnung und -bearbeitung, in grob- und feinkeramischen Bereichen sowie in Dentallabors beschäftigt sind. Steinkohlenbergleute wurden bislang davon ausgenommen, da die Datenlage zum Bronchialkarzinom hier noch uneinheitlich ist. Dennoch wird man im Einzelfall den Zusammenhang kritisch zu prüfen haben, denn

REITEMEYER et al. (1985) obduzierten von 1964 bis 1983 7122 Bergleute und fanden bei 13,6% (966) eine Kombination der Silikose mit einem Bronchialkarzinom. In 45 Fällen diagnostizierten sie ein silikotisches Narbenkarzinom. Auch in meiner Untersuchung scheint es in der Umgebung von silikotischen Schwielen zu vermehrter Aktivitätsanreicherung zu kommen.

### **6.2.1 Narben- beziehungsweise schwielenassoziiertes Karzinom**

Das Narbenkarzinom nimmt eine Sonderstellung unter den Bronchialkarzinomen ein. Um versicherungsmedizinisch als Narbenkarzinom anerkannt zu werden, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein (BÖHM, 1978; BÖHM et al., 1984):

- es müssen manifeste silikotische Narben vorliegen, das heißt die silikotischen Lungenveränderungen müssen einen morphologisch faßbaren Krankheitswert erreicht haben
- im Narbenbereich müssen Anteile der Tumormatrix vorhanden sein
- der Ausgangspunkt des Bronchialkarzinoms muss im Störfeldbereich der Narbe liegen, sodass eine morphologisch erkennbare Syntropie von silikotischer Narbe und Bronchialkarzinom vorliegt

Die Narben entfalten ihre teilursächliche Wirkung dadurch, dass sie für die Karzinomentstehung günstige Terrainverhältnisse schaffen. Ausschlaggebend sind dabei ständige Proliferations- und Regenerationsreize auf das Epithel der Umgebung infolge Zirkulationsstörungen und perifokaler Entzündungsprozesse. Hierdurch werden zahlreiche Zellgenerationen krebserzeugenden Einflüssen ausgesetzt. Die örtliche, narbenbedingte Störung von Ventilation und Reinigungsmechanismus hat eine Fixierung und verstärkte Einwirkung inhalierter, karzinogener Stoffe zur Folge (ARBEITSMEDIZIN AKTUELL, 1980). Der Lungennarbe kommt demnach die Rolle einer ko-karzinogenen Wirkung zu.

Auch nach den Ergebnissen von MÜLLER und WIETHEGE (2000), die beide aus dem Fachgebiet der Pathologie kommen und auf ein zahlreiches Obduktionsgut ehemaliger Bergleute zurückgreifen können, gibt es kein makroskopisches, mikroskopisches, elektronenmikroskopisches oder molekularbiologisch fassbares spezifisches Bild, welches die quarzassoziiert entstandene Lungenkrebserkrankung

belegen könnte. Sie ziehen folgendes Fazit aus ihrer täglichen Praxis: unter versicherungsrechtlichen Aspekten ist die Knüpfung von Kausalketten zwischen „Quarz und Krebs“ wissenschaftlich derzeit nicht zu belegen.

Der Begriff silikotisches Narbenkarzinom ist laut den Ergebnissen von MÜLLER und WIETHEGE (2000) unzutreffend, denn auf dem Boden einer quarzbedingten hyalinschwieligen Narbe kann sich nach deren Untersuchungen kein bösartiger Tumor entwickeln. Die bronchialen oder alveolären Epithelzellen, welche für eine Tumorealisation nötig wären sind in derartig vielfältig regressiv veränderten Lungennarben nicht vorhanden. Die Hilfhypothese, die besagt, dass eine vorbestehende Pneumokoniose eine Teilursache für die Entwicklung eines bösartigen Lungenkarzinoms ist, kann nur abgeleitet werden über eine enge räumliche Beziehung zwischen Tumorentwicklung aus noch vitalem teilungsfähigen bronchopulmonalem Gewebe und eindeutig silikosebedingten Granulomen und parabronchialen Lymphknoten. Bis heute ist es jedoch nicht gelungen, solche pathologisch-anatomisch reproduzierbare Befunde zu dokumentieren. Schwierig ist es auch die räumliche Beziehung von silikotischer Schwielenbildung und dem Ort der Tumorentstehung herzustellen, denn zum Zeitpunkt der Tumordiagnostik ist der primäre Ausgangspunkt am pathologischen Gewebepräparat nicht mehr sicher zu bestimmen. Aus versicherungsmedizinischer Sicht kann man eine indirekte kausale Verknüpfung zwischen Lungenkrebskrankungen und vorbestehenden Pneumokoniosen herstellen. Denn aufgrund der silikotischen Gewebeveränderungen der Lunge wird die Tumorerkrankung eventuell erst zeitlich verzögert diagnostiziert, wodurch eine frühzeitige Therapie erschwert wird. Auch die Folgen der Silikose können die Behandlungsmaßnahmen behindern und erschweren, wie zum Beispiel eine Operation, den postoperativen Heilungserfolg oder die Möglichkeit zur Durchführung einer intensiven Tumorthherapie.

## 7. Glossar der verwendeten Abkürzungen

ADC	Adenokarzinom
APUD	amine precursor uptake and decarboxylation (Zellen des diffusen, neuroendokrinen systems)
B	Bergmann
BC	Bronchialkarzinom
BiV	Bildgebung im Verlauf
bzw	beziehungsweise
C	Carcinoid
c	clinical, klinisches Staging
Ch	Chondroharmatom
CT	Computertomographie
CURS	Chronisch unspezifisches respiratorisches Syndrom
ER	Exraucher
FDG	Fluorodeoxyglucose
fn	falsch negativ
fp	falsch positive
HRCT	High Resolution Computer Tomography
ILO	International Labour Organization
J.u.T.	Jahre unter Tage
K	Kraftfahrer
k.A.	keine Angaben
Kli-Histo	Klinisch-Histopathologisch
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit

MRT	Magnetresonanztomographie/ Kernspintomographie
MSK	Mediastinoskopie
n.b.	nicht beurteilbar
NR	Nichtraucher
OP	Operation
p	pathologisches Staging
PE	Probeentnahme
PEC	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PLM	Pleuramesotheliom
PVNO	Polyvinylpyridin-N-Oxid
R	Raucher
rn	richtig negativ
ROC	Receiver Operating Characteristic
rp	richtig positiv
SPECT	single-photon emission computed tomography
SUV	Standard Uptake Value
U	Unternehmer
u.a.	und andere
U-Methode	Untersuchungsmethode
z.B.	zum Beispiel

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Alavi A., Buchpiguel C. A., Loessner A.**  
Is there a role for PET imaging in the management of patients with sarcoidosis?  
The Journal of Nuclear Medicine 1994; 35: 1650-1652.
2. **Arbeitsmedizin aktuell.**  
Klinik der Berufskrankheiten. 1982
3. **Bakheet S.M.B., Powe J., Ezzat A., Rostom A.**  
F-18-FDG uptake in tuberculosis.  
Clinical Nuclear Medicine 1998; 23:739-742.
4. **Bares R., Eschmann S.M., Friedel G.**  
18-F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie zur Diagnostik des  
Bronchialkarzinoms.  
Acta Medica Austriaca 2002; 5:171-175
5. **BIA-Report**  
02/2002
6. **Böhm E.**  
Zusammentreffen von Bronchialkarzinom und Silikose.  
Med. Klinik 1978; 73: 659-663
7. **Böhm E., Reitemeyer E., Könn G., Müller K.-M.**  
Das silikotische Narbenkarzinom. Pathologie und klinische Relevanz.  
VI. Internationale Pneumokoniose-Konferenz, Bochum 1984; 1: 237-249
8. **Brudin L. H., Valind S.-O., Rhodes C.G., Pantin C.F., Sweatman M., Jones T., Hughes M.B.**  
Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron  
emission tomography.  
European Journal of Nuclear Medicine 1994; 21: 297-305.
9. **Buchhagen D.**  
Molecular mechanisms in lung cancer pathogenesis.  
Biochim. Biophys. Acta 1991; 1072: 159
10. **Buchter A. und Mitarbeiter.**  
Diagnostik Arbeitsbedingter Erkrankungen und arbeitsmedizinisch-  
diagnostische Tabellen  
2003

- 11. Bury T., Dowlati A., Paulus P., Corhay J.L., Benoit T., Kayembe J.M., Limet R., Rigo P., Radermecker M.**  
Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging.  
European Respiratory Journal 1996; 9: 410-414
- 12. Caplan A.**  
Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis.  
Thorax, london 1953; 8: 29-37
- 13. Carroll K.K.**  
Fat and cancer.  
Cancer 1986; 58: 1818
- 14. Coleman R.E.**  
PET in lung cancer.  
Journal of Nuclear Medicine 1990; 40: 814-820
- 15. Coleman R.**  
Multicenter prospective study of FDG-PET in the evaluation of indeterminate solitary pulmonary nodules.  
Journal of Nuclear Medicine 1995; 36: 94
- 16. Collis E.L.**  
Industrial pneumoconiosis, with special reference to dust-phtisis.  
Public Health 1915; 28:252-292
- 17. Cook G.J.R., Fogelman I., Maisey M.N.**  
Normal physiological and benign pathological variants of 18-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron-Emission Tomography scanning: Potential for error in interpretation.  
Seminars in Nuclear Medicine 1996; 26: 308-314.
- 18. Denny J.J., Robson W.D., Irwin D.A.**  
The prevention of silicosis by metallic aluminium I .  
Canad. Med. Ass. Journal 1937; 37: 1
- 19. Denny J.J., Robson W.D., Irwin D.A.**  
The prevention of silicosis by metallic aluminium II .  
Canad. Med. Ass. Journal 1939; 40: 1
- 20. Dewan N.A., Reeb S.D., Gupta N.C., Gobar L.S., Scott W.J.**  
PET-FDG Imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions.  
Chest 1995;108: 441-446.

- 21. Dewan N.A., Shehan C.J., Reeb S.D., Gobar L.S., Scott W.J., Ryschon K.**  
Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule.  
Chest 1997; 112: 416-422.
- 22. Erasmus J.J., McAdams H.P., Patz E.F., Goodmann P.C., Coleman R.E.**  
Thoracic FDG PET: State of the art.  
RadioGraphics 1998; 18: 5-20.
- 23. Ellenbog U.**  
Von den giftigen Besen Tempffen und Reuchen.  
Wiedergabe Verlag der Münchener Drucke 1927
- 24. Grundmann E.**  
Das Wesen des malignen Wachstums.  
Klin. Wschr. 1981; 59:931
- 25. Gupta N.C., Frank A.R., Dewan N.A., Redepenning L.S., Rothberg M.L.,  
Mailliard J.A., Phalen J.J., Sunderland J.J., Frick M.P.**  
Solitary pulmonary nodules: Detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-  
Fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
Radiology 1992; 184: 441-444.
- 26. Gupta N.C., Gill H., Graeber G., Bishop H., Hurst J., Stephens T.**  
Dynamic Positron Emission Tomography with F-18-Fluorodeoxyglucose  
Imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions.  
Chest 1998; 114: 1105-1111.
- 27. Gupta N.C., Maloof J., Gunel E.**  
Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using Fluorine-18-FDG  
and PET. J  
Nucl Med 1996; 37: 943-948.
- 28. Haberkorn U.**  
PET in der Diagnostik zur Therapieplanung vor Tumoroperationen.  
Chirurg 2001; 72:1010-1019
- 29. Haberkorn U.**  
Positron emission tomography (PET) of non-small cell lung cancer.  
Lung Cancer 2001; 34: 115-121
- 30. Haberkorn U., Schoenberg S.**  
Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET.  
Lung Cancer 2001; 34: 13-23
- 31. Handbuch Betriebsärztlicher Dienst,**  
1994; 39

- 32. Hartung W.**  
Bedeutung und Differentialdiagnose der Formen pneumokoniotisch bedingter Lungenfunktionsstörungen.  
Fortschritte der Staublungenforschung 1963; 239
- 33. Hellwig D., Gröschel A., Rentz K., Sybrecht G.W., Kirsch C.-M., Ukena D.**  
Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) beim Bronchioloalveolarzellkarzinom (BAC).  
Pneumologie 2001; 55: 363-366
- 34. Hellwig D., Ukena D., Paulsen F., Bamberg M., Kirsch C.-M.**  
Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglucose ( FDG-PET ) bei Lungentumoren.  
Pneumologie 2001; 55: 367-377
- 35. Hermanek P.**  
TNM-Klassifikation maligner Tumoren.  
Springer, Berlin 1987; 4
- 36. Hessel P.A., Gamble J.F., Gee J.B.L., Gibbs G., Green F.H.Y., Morgan W.K.C., Mossman B.T.**  
Silica, silicosis, and lung cancer: A response to a recent working group report.  
OEM 2000; 42(7): 704-720
- 37. Higashi K., Matsunari I., Ueda Y., Ikeda R., Guo J., Oguchi M., Tonami H., Yamamoto I.**  
Value of whole-body FDG PET in management of lung cancer.  
Annals of Nuclear Medicine 2003; 17(1):1-14
- 38. Hoh C.K., Hawkins R.A., Glaspy J.A., Dahlbom M., Tse N.Y., Hoffman E.J., Schiepers C., Choi Y., Rege S., Nitzsche E.**  
Cancer detection with whole-body PET using 2-(18)Fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
Journal Comput Assist Tomogr 1993; 17: 582-589
- 39. Huber R.M., Thomas M.**  
PET-Quo vadis?  
Pneumologie 2001; 55: 361-362
- 40. Hübner K.F., Buonocore E., Gould H.R., Thie J., Smith G.T., Stephens S., Dickey J.**  
Differentiating benign from malignant lung lesions using „quantitative“ parameters of FDG PETimages.  
Clinical Nuclear Medicine 1996; 21:941-949.
- 41. Idel H.**  
Ein Beitrag zur Pathogenese und Therapie der Silikose.  
Umwelthygiene, Jahresbericht. 1983; 16: 163-208

- 42. Ichiya Y., Kuwabara Y., Sasaki M., Yoshida T., Akashi Y., Murayama S., Nakamura K., Fukumura T., Masuda K.**  
FDG-PET in infectious lesions: The detection and assessment of lesion activity.  
Annals of Nuclear Medicine 1996; 10: 185-191.
- 43. Irvani J., Weller W.**  
Flimmertätigkeit in den intrapulmonalen Luftwegen der Ratte nach  
Langzeitbestäubung.  
Beitr. Silikoseforschung 1968; 96: 43-52
- 44. Kapucu L.O., Meltzer C.C., Townsend D.W., Keenan R.J., Luketich J.D.**  
Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose uptake in pneumonia.  
J Nucl Med 1998; 39: 1267-1269.
- 45. Knight S.B., Delbeke D., Stewart J.R., Sandler M.P.**  
Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET.  
Chest 1996; 109:982-988.
- 46. Knopp M.V., Bischoff H.G.**  
Beurteilung von pulmonalen Herden mit der Positronenemissionstomographie  
Radiologie 1994 ; 34: 588-591.
- 47. Koelsch F.**  
Schriften aus dem Gesamtgebiet der Gewerbehygiene  
1925; 12/v: 69
- 48. Könn G., Schejbal v., Oellig W.P.**  
Pneumokoniosen. Pathologie der Lunge  
1983; II: 647-807
- 49. Konietzko, Dupuis.**  
Handbuch der Arbeitsmedizin
- 50. Kramer H., Groen H.J.M.**  
Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung  
cancer.  
Annals of Surgery 2003; 238(2): 180-188
- 51. Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T., Ito M., Hatazawa J., Ishiwata K., Iwata R., Ido T.**  
Differential diagnosis of lung tumor with Positron Emission Tomography: A  
prospective study.  
J Nucl Med 1990; 31: 1927-1933.
- 52. Kubota K., Matsuzawa T., Ito M., Ito K., Fujiwara T., Abe Y., Yoshioka S., Fukuda H., Hatazawa J., Iwata R., Watanuki S., Ido T.**  
Lung tumor imaging by Positron Emission Tomography Using C-11 L-  
Methionine.  
J Nucl Med 1985; 26: 37-42.

- 53. Kubota K., Yamada S., Kondo T., Yamada K., Fukuda H., Fujiwara T., Ito M., Ido T.**  
PET imaging of primary mediastinal tumours.  
British Journal of Cancer 1996; 73: 882-886.
- 54. Kubota K., Yamada K., Yoshioka S., Yamada S., Ito M., Ido T.**  
Differential diagnosis of idiopathic fibrosis from malignant lymphadenopathy with PET and F-18 Fluorodeoxyglucose.  
Clinical Nuclear Medicine 1992; 17:361-363.
- 55. Laubenberger T.**  
Technik der medizinischen Radiologie.  
1990; 5:343
- 56. LeBlanc J.K., Espada R., Ergun G.**  
Non-small cell lung cancer staging techniques and endoscopic ultrasound.  
Tissue is still the issue.  
Chest 2003; 123: 1718-1725
- 57. Lewis P.J. , Salama A.**  
Uptake of Fluorine –18-Fluorodeoxyglucose in sarcoidosis.  
J Nucl Med 1994; 35: 1647-1649.
- 58. Lowe V.J., Delong D.M., Duhaylongsod F.G., Patz E.F., Wolfe W.G., Coleman R.E.**  
FDG-PET evaluation of focal pulmonary abnormalities.  
J Nucl Med 1995; 36: 94
- 59. Lowe V.J., Duhaylongsod F.G., Patz E.F., DeLong D.M., Hoffman J.M., Wolfe W.G., Coleman R.E.**  
Pulmonary abnormalities and PET data analysis: A retrospective study.  
Radiology 1997; 202: 435-439.
- 60. Lowe V.J., Fletcher J.W., Gobar L., Lawson M., Kirchner P., Valk P., Karis J., Hubner K., Delbeke D., Heiberg E.V., Patz E.F., Coleman R.E.**  
Prospective investigation of Positron Emission Tomography in lung nodules.  
Journal of Clinical Oncology 1998;16:1075-1084.
- 61. Lowe V.J., Hoffman J.M., DeLong D.M., Patz E.F., Coleman R.E., Coleman Jr.**  
Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities.  
J Nucl Med 1994; 35: 1771-1776.
- 62. Marom E.M., Erasmus J.J., Patz E.F.**  
Lung cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose.  
Lung Cancer 2000; 28: 187-202

- 63. Müller H., Weber W.**  
 Familial cancer.  
 Karger, Basel 1985
- 64. Müller K.-M., Wiethage T.**  
 Quarz und Lungentumoren – Daten und Fakten des Pathologen.  
 Pneumologie 2000; 54: 24-31.
- 65. Nowell P.C., Croce C.M.**  
 Chromosomes, genes and cancer.  
 American Journal of Pathologie 1986; 125: 8
- 66. Oellig W., Böhm E., Schjebal v., Löbbecke F.**  
 Sektionsbefunde nach PVNO-Behandlung der menschlichen Anthrakosilikose.  
 Beitr. Silikose-Forsch. 1975; 2: 63-76
- 67. Pairon J.C., Brochard P., Jaurand M.C., Bignon J.**  
 Silica and lung cancer: a controversial issue.  
 Eur Respir J 1991; 4: 730-744.
- 68. Patz E.F., Goodman P.C.**  
 Positron Emission Tomography imaging of the thorax.  
 Radiologic Clinics of North America 1994; 32: 811-823.
- 69. Patz E.F., Lowe V.J., Hoffman J.M., Paine S.S., Burrowes P., Coleman R.E., Goodman P.C.**  
 Focal pulmonary abnormalities: Evaluation with F-18 Fluorodeoxyglucose PET scanning.  
 Radiology 1993; 188: 487-490.
- 70. Patz E.F., Lowe V.J., Hoffman J.M., Paine S.S., Harris L.K., Goodman P.C.**  
 Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: Detection with PET and 2-[F-18]-2-Deoxy-D-glucose.  
 Radiology 1994; 191: 379-382.
- 71. Potente G., Guerrisi R., Iacari V., Caimi M., Osti M.F., Macori F., Palmeggiani F., Avventurieri G., Caiazza L.**  
 Il nodulo polmonare solitario: risultati preliminari sulla diagnosi differenziale mediante Tomografia Computerizzata con alta risoluzione con mdc.  
 La Radiologia Medica 1997; 94: 182-188.
- 72. Präuer H.W., Weber W.A., Römer W., Treumann T., Ziegler S.I., Schwaiger M.**  
 Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18F]Fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules.  
 British Journal of Surgery 1998; 85: 1506-1511.

- 73. Reichmann V.**  
Kurzer Überblick über den Stand der Silikoseforschung.  
Silikoseforschung 1949; 1:27
- 74. Reitemeyer E., Böhm E., Müller K.M.**  
Silikose und Bronchialkarzinom. Pathologische Anatomie und gutachterliche Problematik  
Prax. Klin. Pneumol. 1985; 39: 679-680
- 75. Reske S.N.**  
Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie.  
Deutsches Ärzteblatt 1998; 95: 35-97.
- 76. Reske S.N., Bares R., Büll U., Guhlmann A., Moser E., Wannemacher M.F.**  
Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz.  
NuklearMedizin 1996; 35: 42-52.
- 77. Reske S.N., Kotzerke J.**  
FDG-PET for clinical use.  
European Journal of Medicine 2001; 28(11): 1707-1723
- 78. Riede U.N., Schaefer H.E.**  
Allgemeine und spezielle Pathologie.  
1995; 4: 344-346
- 79. Rosenman K. D., Reilly M. J., Kalinowski D. J., Watt F. C.**  
Occupational and environmental lung disease.silicosis in the 1990s.  
Chest 1997; 111: 779-786.
- 80. Rovida C.L.**  
Un caso di silicosi del polmone con analisi chimica.  
Ann.chim.appl.med. 1871; 13:102
- 81. Ruffer M.A.**  
Studies in the palaeopathology of egypt, ed by Moody R.L.  
University of Chicago Press 1921; 20: 372
- 82. Sazon D.A.D., Santiago S.M., Soo Hoo G.W., Khonsary A., Brown C., Mandelkern M., Blahd W., Williams A.J.**  
Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the detection and staging of lung cancer.  
Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 417-421.

- 83. Scott W.J., Schwabe J.L., Gupta N.C., Dewan N.A., Reeb S.D., Sugimoto J.T.**  
Positron Emission Tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [18F]Fluorodeoxyglucose .  
The Society of Thoracic Surgeon 1994; 58: 698-703.
- 84. Schlipkötter H.W.**  
Ätiopathogenese der Kohlenbergarbeitersilikose als Grundlage therapeutischer Möglichkeiten.  
VI. Internationale Pneumokoniose-Konferenz in Bochum 1983; 1: 432-452
- 85. Schlipkötter H.W.**  
Erste Erfahrungen in der Behandlung von Staublungenerkrankungen mit Polyvinylpyridin-N-Oxid und Tetrandin.  
Umwelthygiene, Jahresbericht 1985; 18: 159-173
- 86. Shreve P.D., Anzai Y., Wahl R.L.**  
Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants.  
RadioGraphics 1999; 19: 61-77
- 87. Ukena D., Hellwig D.**  
Positronen-Emissions-Tomographie ( PET ) im Rahmen des Stagings von Bronchialkarzinomen.  
Atemw Lungenkrkh 2000; 26: 566-572
- 88. Valentin H.**  
Die gesetzlichen Berufskrankheiten; Erkrankungen der Atemwege  
Arbeitsmedizin Band 2 1985; 2: 184-228
- 89. Vansteenkiste J.F., Stroobants S.G., De Leyn P.R., Dupont P.J., Bogaert J., Maes A., Deneffe G.J., Nackaerts K.L., Verschakelen J.A., Lerut T.E., Mortelmans L.A., Demedts M.G.**  
Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients.  
Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 2142-2149.
- 90. Visconti.**  
Protocollo generale delle necropsie eseguite nell'Istituto Anatomico-Patologico dell'Ospedale  
Maggiore 1870
- 91. Weill H., McDonald J.C.**  
Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence.  
Thorax 1996; 51: 97-102.

- 92. Weller W., Ulmer W.T.**  
Langzeitinhalationsversuch an Rhesusaffen zur PVNO-Therapie der Anthrako-Silikose.  
Inhaled Particles and Vapours 1976; IV
- 93. Willmann C.L.**  
Oncogenes, suppressor genes and carcinogenesis.  
Human Pathologie 1987; 18: 895
- 94. Worth G.**  
Bronchographische Studien bei Silikose.  
Silikoseforschung 1952; 17: 1-61
- 95. Worth G., Heinz W.**  
Über Bronchialveränderungen bei der Silikose und Siliko-Tuberkulose.  
Fortschr. Röntgenstr.1953; 78: 263-272
- 96. Worth G.**  
Geschichte und Probleme der Silikose im Kohlenbergbau.  
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin 1986; 21: 240-245
- 97. Wunderbaldinger P., Bankier A.A., Strasser G., Hoffmann U., Schafer-Prokop C., Herold C.J.**  
Staging of bronchial karzinoma.  
Radiologie 1999; 39(7): 525-537
- 98. Yamada Y., Uchida Y., Tatsumi K., Yamaguchi T., Kimura H., Kitahara H., Kuriyama T.**  
Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose and Carbon-11-Methionine evaluation of lymphadenopathy in sarcoidosis.  
The Journal of Nuclear Medicine 1998; 39: 1160-1166.
- 99. Yen R.-F., Chen M.-L., Liu F.-Y., Ko S.-C., Chang Y.-L., Chieng P.-U., Su C.-T.**  
False positive 2-[F-18]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography studies for evaluation of focal pulmonary abnormalities.  
J Formos Med Assoc 1998; 97: 642-645.
- 100. Zell L., Hellwig D., Sommerfeld A., Ukena D., Buchter A., Kirsch C.-M.**  
Silikotische Schwielen oder Bronchialkarzinom ? Zum Problem der funktionellen Differenzierung mittels FDG-PET.  
Nuklearmedizin 2000; 35
- 101. Zhuang H., Alavi A.**  
18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation.  
Seminars in Nuclear Medicine 2002; 32(1): 47-59

## **9. Publikation**

Teile dieser Arbeit wurden auf der 42. Jahrestagung der DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.) vom 10.-13. April 2002 in München in Posterform präsentiert und im Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie 2002; 52 (Heft 4): 165 publiziert.

## 10. Danksagung

Danken möchte ich zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Axel Buchter für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung, sein Verständnis für die berufsbedingten Pausen und die Motivation die Arbeit zu beenden.

Die freundliche Aufnahme an seinem Institut, insbesondere durch Frau Klein und Herrn Jung gab mir ein Integrationsgefühl, welches mir die Arbeit erheblich erleichterte.

Mein Dank gilt auch meinen beiden Betreuern Herrn Dr. Lothar Zell und Herrn Dr. Dirk Meyjohann, die beide am Institut von Herrn Prof. Dr. Buchter tätig waren und, leider, vor Ende meiner Dissertation sich beruflich veränderten.

Für die großzügige Bereitstellung der Patientenakten sei Herrn Prof. Dr. Dieter Ukena von der Medizinischen Klinik, Innere Medizin V (Pneumologie) gedankt, sowie Herrn Dr. Dirk Hellwig von der Radiologischen Klinik, Abteilung für Nuklearmedizin, für die Bereitstellung der PET-Befunde und die Beratung bezüglich der Positronenemissionstomographie; beides Kliniken der Universität des Saarlandes. Auch den Damen des Schreibzimmers der Pneumologie möchte ich danken für die Hilfe und manch wertvolle Hilfestellung bei der Suche der Patientenakten im PC und Archiv.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Georg vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik bedanken, für seine Beratung bezüglich der statistischen Planung und Auswertung der Versuchsergebnisse.

Ein besonderes Dankeschön an meinen Freund und ehemaligen Oberarzt Dr. Martin Bier für seinen Optimismus zum richtigen Zeitpunkt, sein selbstloses Engagement und seine Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ebenso lieben Dank an meine Freundin und Kollegin Dr. Heidrun Hoffmeister für die vielen aufbauenden Worte, manch guten Tipp und für's Korrekturlesen. Für die Hilfe bei der Übersetzung der Zusammenfassung ein herzliches Dankeschön an Dr. Frank Meyer.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die allesamt immer wieder Verständnis aufgebracht haben, wenn ich keine Zeit hatte.

Vor allem meinen lieben Eltern danke ich von Herzen. Sie haben mich von Anfang an unterstützt mein Ziel nie aus den Augen zu verlieren, mir Kraft und Liebe gegeben auf meinem Lebensweg und mir diesen Weg überhaupt erst ermöglicht.

Der größte Dank überhaupt, gilt meinem lieben Mann Reiner, der mich unermüdlich aufgebaut und aufgefangen hat. Die äußere Gestaltung der Arbeit wurde durch seine Hilfe formvollendet. Ich danke Dir, lieber Reiner, dafür von ganzem Herzen.

Marion Schmitz-Heisel

St. Wendel im April 2005

# 11. Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Schmitz-Heisel geb. Heisel  
Vorname: Marion  
Geburtsdatum: 5. November 1972  
Geburtsort: St. Wendel  
Konfession: römisch katholisch  
Familienstand: verheiratet seit 02.10.1997 mit Reiner Schmitz

## Schulausbildung

1979 - 1983 Grundschule Primstal  
1983 - 1992 Hochwald-Gymnasium Wadern

## Beruflicher Werdegang

1992 - 1994 Ausbildung zur MTRA an der staatlichen Lehranstalt für technische Assistenten in Homburg  
1994 - 1995 Angestellte als MTRA im Caritas-Krankenhaus Lebach  
1995 - 2002 Studium im Fach Medizin an der Universität des Saarlandes, mit Ablegen der Ärztlichen Prüfung am 07.Mai 2002  
06.2002 - 11.2003 Ärztin im Praktikum an der Caritasklinik St. Theresia, Saarbrücken  
seit 12.2003 Assistenzärztin an der Caritasklinik St. Theresia, Saarbrücken, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin

## 12. Anhang

Tab.7 : Berechnung der ROC-Kurve

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq$	A	B
<	C	D
Gesamt		
	Sensitivität	Spezifität

Sensitivität=  $A/(A+C)$

Spezifität=  $D/(B+D)$

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 2$	20	8
< 2	0	0
Gesamt	20	8
	100%	0%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 3$	20	8
< 3	0	0
Gesamt	20	8
	100%	0%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 4$	19	8
< 4	1	0
Gesamt	20	8
	95%	0%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 5$	18	8
< 5	2	0
Gesamt	20	8
	90%	0%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 6$	18	7
< 6	2	1
Gesamt	20	8
	90%	12,5%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 7$	18	5
< 7	2	3
Gesamt	20	8
	90%	37,5%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 7,5$	18	4
$< 7,5$	2	4
Gesamt	20	8
	90%	50%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 8$	17	3
$< 8$	3	5
Gesamt	20	8
	85%	62,5%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 8,5$	16	2
$< 8,5$	4	6
Gesamt	20	8
	80%	75%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 9$	14	0
$< 9$	6	8
Gesamt	20	8
	70%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 10$	14	0
$< 10$	6	8
Gesamt	20	8
	70%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 11$	11	0
$< 11$	9	8
Gesamt	20	8
	55%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 12$	9	0
$< 12$	11	8
Gesamt	20	8
	45%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
$\geq 14$	8	0
$< 14$	12	8
Gesamt	20	8
	40%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
>= 16	7	0
< 16	13	8
Gesamt	20	8
	35%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
>= 18	6	0
< 18	14	8
Gesamt	20	8
	30%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
>= 20	4	0
< 20	16	8
Gesamt	20	8
	20%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
>= 22	2	0
< 22	18	8
Gesamt	20	8
	10%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
>= 24	1	0
< 24	19	8
Gesamt	20	8
	5%	100%

SUV-Werte	BC	Kein BC
>= 25	0	0
< 25	20	8
Gesamt	20	8
	0%	100%

**Tab.8: Ergebnisse der FDG-PET beim Malignitätsnachweis von Lungenrundherden (BARES et al., 2002)**

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>n</b>	<b>Auswertung</b>	<b>Sensivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>
Patz (28)	1993	51	SUV > 2,5	89	100
Coleman (7)	1995	89	visuell	96	79
			SUV > 2,5	88	82
Lowe (26)	1995	172	SUV > 2,5	96	71
			SUV > 3,1	95	69
Bury (3)	1996	50	visuell	100	88
Gupta (17)	1996	61	visuell	93	88
Dewan (8)	1997	52	visuell	95	87
Lowe (27)	1998	89	visuell	98	69
Lee (24)	2001	37	visuell	92	90
			SUV > 2,5	95	82