

**Stellenwert der Leber-Milz-Szintigraphie
mit ^{99m}Techneium-Zinnkolloid
bei der Methotrexat-Therapie
dermatologischer Erkrankungen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Christian Alexander Gondolatsch
aus Köln
2006

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. H.-J. Biersack
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. H. Biltz

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2006

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. H. J. Biersack

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meinen Eltern
in
Liebe und Dankbarkeit

1. Einleitung	7
1.1 Einführung	7
1.2 Zielsetzung	8
2. Methoden	9
2.1 Patientenkollektiv	9
2.2.1 Historie und Entwicklung der Leber-Milz-Szintigraphie	10
2.2.2 Indikation und Mechanismus der Leber-Milz-Szintigraphie	10
2.2.3 Radiopharmakon – Amerscan Zinnkolloid (^{99m} Tc) Perchnetat	12
2.2.3.1 Praktischer Nutzen und Anwendung des Radiopharmakons	12
2.2.3.2 Markierung mit Zinnkolloid (^{99m} Tc) Perchnetat	12
2.2.3.3 Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Toxikologie	13
2.2.4 Patientenvorbereitung und Untersuchungsablauf	14
2.2.5 Untersuchungstechnik	15
2.2.6 Exemplarische Befunde	16
2.2.6.1 Normalbefund	16
2.2.6.2 Pathologischer Befund	17
2.3 Methotrexat	19
2.3.1 Wirkstoff	19
2.3.2 Indikation und Anwendungsgebiete	19
2.3.3 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen	20
2.3.3.1 Wirkmechanismus	20
2.3.3.2 Nebenwirkungen	20
2.3.4 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit	22
2.3.4.1 Toxikologische Eigenschaften	22
2.3.4.2 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit	22
2.3.5 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben	23
2.3.5.1 Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis	23
2.3.5.2 Psoriasis vulgaris	24
2.3.6 Gegenanzeigen	24
2.4 Serologie	26

2.4.1 Allgemeine Erläuterungen	26
2.4.2 Gamma-Glutamyl-Transferase	26
2.4.3 Indikatorenzyme / Transaminasen	26
2.4.4 Bilirubin	27
2.4.5 Alkalische Phosphatase	27
2.5 Statistische Methoden und Vorgehensweise	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Allgemeine Erläuterungen zur Vorgehensweise	30
3.2 Ergebnisse der Untersuchung von Leber-Milz-Szintigraphie und ALT	30
3.3 Ergebnisse der Untersuchung von Leber-Milz-Szintigraphie und nach Geschlecht sortierter ALT	31
3.4 Ergebnisse der Untersuchung von Leber-Milz-Szintigraphie und der nach Krankheitsbildern sortierten GGT	32
3.4.1 Patienten mit Lupus Erythematodes	32
3.4.2 Patienten mit Psoriasis	33
3.4.3 Kontrollgruppe	33
3.5 Ergebnisse der Korrelation szintigraphischer und klinisch-chemischer Befunde nach pathologischem Ergebnis	34
4. Diskussion	35
5. Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	40
Tabellenverzeichnis	45
Abbildungsverzeichnis	49
Abkürzungsverzeichnis	67
Danksagung	69

1. Einleitung

1.1 Einführung

Psoriasis (Roenigk et al., 1998), Lupus Erythematoses (Schröder et al., 1993), schwere Formen der chronischen Polyarthrit (rheumatoiden Arthritis) und der Arthritis psoriatica, Formen der chronischen Polyarthrit (rheumatoiden Arthritis) oder der Arthritis psoriatica sowie andere entzündliche Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Dermatomyositis) werden in der Dermatologie häufig mit Methotrexat behandelt (Bergfeld et al., 1988).

Da Methotrexat potentiell lebertoxische Eigenschaften zugeschrieben werden, sind vor Beginn einer Therapie stets sorgfältige Untersuchungen der Leber notwendig (Boffa et al., 1995; Hassan et al., 1996; Lewis et al., 1997).

Kann trotz sorgfältiger laborchemischer Untersuchung oder unter Einsatz der Sonographie kein genaues Befundbild erhoben werden und besteht dennoch der begründete Verdacht einer Leberschädigung, so ist die Leber-Milz-Szintigraphie als nuklearmedizinische Untersuchung indiziert (Biersack et al., 1979).

Ferner kommt eine Leber-Milz-Szintigraphie zur Verlaufskontrolle bei Patienten zum Einsatz, welche langfristig mit Methotrexat oder anderen, potentiell leberschädigenden Arzneimitteln behandelt werden, (Biersack et al., 1996).

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der Diagnostik mittels Leber-Milz-Szintigraphie im Rahmen der Methotrexat-Therapie bei dermatologischen Erkrankungen anhand einer retrospektiven Analyse der Befunde der Szintigraphie sowie der entsprechend korrespondierenden Laborparameter zu untersuchen.

1.2 Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob es eine signifikante Korrelation zwischen den Befunden der Leber-Milz-Szintigraphie und den korrespondierenden Laborparametern der Leber – Gamma-GT (GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin – gibt (Roenigk et al., 1988).

Dazu wurden die Laborparameter und die Befunde der Leber-Milz-Szintigraphien von 157 Patienten retrospektiv für die Jahre 1996 bis 2003 erhoben.

Die Analyse erfolgt in Form einer logistischen Regression, wobei dem Untersuchungsergebnis der Leber-Milz-Szintigraphie jeweils einem der korrespondierenden Laborparameter zugeordnet wurde.

Außerdem sollte geprüft werden, ob es eine Korrelation der genannten Laborparameter und der Befunde der Leber-Milz-Szintigraphie mit verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern gibt. Für diese Untersuchung wurden die Psoriasis und der Lupus Erythematodes ausgewählt.

Ein möglicher geschlechtsabhängiger Zusammenhang wird im Verlauf der Arbeit ebenfalls analysiert.

Bezug nehmend auf eine Publikation von Biersack et al. aus dem Jahre 1979 wurde außerdem geprüft, ob ein pathologisches Laborprofil der Leber auch ein pathologisches Ergebnis der Leber-Milz-Szintigraphie bedingt, da durch beide Methoden unterschiedliche Systeme der Leber erfasst werden. Während die Laborchemie hauptsächlich zelluläre Schäden der Leber kenntlich macht, stellt die Leber-Milz-Szintigraphie das Retikuloendotheliale System (RES) der Leber dar (Feine et al., 1980, Krishnamurthy et al., 2000). In der 1979 durchgeführten Studie (Biersack et al., 1979) fand sich szintigraphisch in 35 Prozent der Fälle, laborchemisch jedoch nur in 17 Prozent, ein pathologischer Befund der Leber.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Gesamtkasuistik der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn bezüglich der Leber-Milz-Szintigraphien stellt sich wie folgt dar: Im Zeitraum von 1996 bis 2003 wurden 157 Patienten sowohl einer Leber-Milz-Szintigraphie als auch einer i.v. Blutentnahme in der Dermatologie unterzogen. Das für die Studie verwendete Auswahlverfahren stützte sich ausschließlich auf Patienten, denen sowohl eine Szintigraphie als auch eine i.v. Blutentnahme mit entsprechenden Parametern zugeordnet werden konnte.

Dies führte zu einem vergleichbaren Kollektiv von 157 Patienten (Abbildung 5). Dabei handelte es sich um 96 Frauen (61,1 %) und 61 Männer (38,9 %). Die Altersverteilung reichte von 28 bis 92 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 59,8 Jahren.

Die Verteilung der Blutparameter stellte sich wie folgt dar: Die Alanin-Aminotransferase (ALT) konnte bei 154 Patienten erhoben werden (Abbildung 9). (94 Frauen (61,0 %) (Abbildung 10) und 60 Männer (39,0 %) (Abbildung 11). Werte der Aspartat-Aminotransferase (AST) lagen bei 128 Patienten vor (Abbildung 12). (76 Frauen (59,4 %) (Abbildung 13) und 52 Männer (40,6 %) (Abbildung 14). Bei der Gamma-GT (GGT) wurden 156 Blutparameter erhoben (Abbildung 15). (96 Frauen (61,5 %) (Abbildung 16) und 60 Männer (38,5 %) (Abbildung 17). Die Alkalische Phosphatase (AP) fand sich in den Befunden von 128 Patienten (Abbildung 18). (79 Frauen (61,7 %) (Abbildung 19) und 49 Männer (38,3 %) (Abbildung 20). Der Parameter für das Bilirubin (Bili) fand sich bei 137 Patienten (Abbildung 21). (84 Frauen (61,3 %) (Abbildung 22) und 53 Männer (38,7 %) (Abbildung 23).

Ferner wurden die Patienten, sofern die dermatologische Diagnose bekannt war, in 3 Krankheits-Gruppen unterteilt. Es fanden sich 40 Patienten mit einem Lupus Erythematodes, 35 Patienten mit einer Psoriasis und 42 Patienten mit sonstigen dermatologischen Krankheitsbildern, die als Kontrollgruppe verwendet wurden.

2.2 Leber-Milz-Szintigraphie

2.2.1 Historie und Entwicklung der Leber-Milz-Szintigraphie

Die Leber-Milz-Szintigraphie ist per Definition eine Darstellung des retikulo-histiozytären Zellsystems von Leber und Milz durch radioaktiv markiertes ^{99m}Tc -Technetium-Zinnkolloid (Gratz et al., 1999).

Das erste Leberszintigramm wurde 1954 von Stirret, Yuhl und Cassen mit kolloidalem Gold (^{198}Au) geschrieben, nachdem von Sheppard et al. 1951 gezeigt worden war, dass kolloidales Gold bestimmter Partikelgröße vom RES und hier besonders von den Kupfferschen Sternzellen des Leberparenchyms aufgenommen wird. Die Methode zur Bestimmung der Leberdurchblutung mit Radiogoldkolloid wurde 1954 von Vetter et al. eingeführt und von Ridell et al. (1957) und Benhamou et al. (1958) ausgebaut. Weitere Untersuchungen der Leberfunktion mit Leberszintigraphie mittels des ^{131}J -markierten Bengalrosa folgten (Taplin et al. 1955, MacIntyre et al. 1957, Bender und Blau 1959). Aber erst das von Harper 1964 in die Klinik eingeführte ^{99m}Tc -markierte Schwefelkolloid führte dazu, dass die Leberszintigraphie heute zu einer klinischen Routineuntersuchung in der Nuklearmedizin geworden ist, während die Leberfunktionsszintigraphie 1975/76 einen entscheidenden Impuls durch die Einführung ^{99m}Tc -markierter Lidocainderivate (HIDA) erhielt (Harvey et al. 1975).

2.2.2 Indikation und Mechanismus der Leber-Milz-Szintigraphie

Als wesentliche Indikationen der Leber-Milz-Szintigraphie gelten der Nachweis von raumfordernden Prozessen in der Leber (z.B. Metastasen, Hämangiome, hepatozelluläres Karzinom, Zysten, etc.), der Nachweis von Nebenmilzen und besonders die Verlaufskontrolle bei Therapie mit potentiell leberschädigenden Medikamenten (Biersack et al., 1996; Gratz et al., 1998).

Die heute zur statischen Leberszintigraphie am häufigsten benutzten Substanzen sind mit ^{99m}Tc -markierte Albuminkolloide, Schwefelkolloid, PTP oder Phytat. Radiokolloide

werden durch Phagozytose des RES zu 90 % in der Leber (Kupffersche Sternzellen) und jeweils zu 5% in Knochenmark und Milz gespeichert (Hennig et al., 1990). Da raumfordernde Prozesse in der Regel mit einer Destruktion bzw. einer Verdrängung des Leberparenchyms einhergehen, resultieren Speicherdefekte („cold spots“) (Biersack et al., 1996). Eine Ausnahme bildet die fokal noduläre Hyperplasie (FNH), bei der die Phagozytose erhalten oder sogar aktiviert wird und bei der somit ein regelrechtes Anreicherungsmuster oder sogar eine erhöhte Aktivitätsspeicherung („hot spot“) erkennbar ist. Bei Leberparenchymerkrankungen lässt sich eine diffus inhomogene Leberspeicherung sowie eine vermehrte Milzspeicherung nachweisen. Da bei planaren Aufnahmen kleinere Speicherdefekte durch speichernde Anteile des gesunden Gewebes überlagert werden können, empfiehlt es sich, bei kleineren und insbesondere zentral gelegenen Raumforderungen eine Emissionscomputertomographie anzuschließen. So können auch Raumforderungen ab ca. 1cm Durchmesser noch nachgewiesen werden.

Bei der Befundung ist die Angabe von Form, Größe und Lage der Leber und der Milz bzw. von Milzgewebe, sowie von relativer Aktivitätsverteilung zwischen Leber, Milz und Knochenmark zu beachten (zum Winkel et al., 1990).

Fokale Läsionen kennzeichnen sich meistens durch verminderte Aktivitätsaufnahme im Vergleich zum Lebergewebe.

Bei Leber-Dysfunktion sowie bei portaler Hypertension, Hypersplenismus und Knochenmarksaktivierung (z.B. Anämie nach Chemotherapie, Osteomyelofibrose) ist ein Radiokolloidshift (relativ zur Leber erhöhte Radionukliddeposition in der Milz und im Knochenmark) zu beobachten (Hermann et al., 1998).

Als Fehlerquellen kommen anatomische Varianten, Abhängigkeit vom Ausmaß der Atemverschieblichkeit, Kolloidgröße sowie Artefakte nach Bestrahlung in Betracht.

2.2.3 Radiopharmakon – Amerscan Zinnkolloid (^{99m}Tc) Pertechnetat

2.2.3.1 Praktischer Nutzen und Anwendung des Radiopharmakons

Für die szintigraphische Darstellung des retikuloendothelialen Systems eignen sich radioaktive Kolloide besonders gut, weil sie Bereiche verminderter Funktion des retikuloendothelialen Systems in Leber und Milz detektieren können (Clarke et al., 1985). Eine Funktionseinschränkung des retikuloendothelialen Systems kann durch Zirrhose, Tumore, Abszesse oder Zysten verursacht sein. Die relative Verteilung der Aktivität auf Leber, Milz und Knochenmark liefert darüber hinaus entsprechende Aussagen über das Ausmaß der Leberschädigung.

Szintigraphische Untersuchungen mit radioaktiv markierten Kolloiden geben Aufschluss über Form, Größe und anatomische Lage der Leber und der Milz und tragen so zum Nachweis abdomineller Tumoren und zur Abklärung von Oberbauchschmerzen bei.

Durch wiederholte szintigraphische Untersuchungen kann der Erfolg therapeutischer Maßnahmen bei Leber- und Milzschädigung überwacht werden.

2.2.3.2 Markierung mit Zinnkolloid (^{99m}Tc) Pertechnetat

^{99m}Tc -Technetium-Zinnkolloid wird in einer entsprechenden Menge des Eluates eines sterilen Technetium-99m-Generators aufgelöst. Dabei wird Pertechnetat reduziert und ^{99m}Tc -Technetium-Zinnkolloid gebildet.

Für eine Präparation kann maximal bis zu 3,7 GBq (100 mCi) ^{99m}Tc -Technetium-Generatoreluat eingesetzt werden.

Die Lösung, deren pH-Wert im Bereich von 4,0 - 6,0 liegt, ist nach einer Inkubation von 20 Minuten fertig zur intravenösen Injektion.

Bei der Präparation wird ein Durchstechfläschchen aus dem Zinnkolloid-Kit in eine Bleiabschirmung gesetzt. Steriles Arbeiten ist unbedingt notwendig. Mit einer sterilen 10 ml Spritze wird das Eluat (3 bis 8 ml) in das Durchstechfläschchen injiziert. Der Aktivitätsbereich des Eluates liegt bei 74 bis 1850 MBq. Bei zu hoher Aktivität des

Generatoreluats kann mit physiologischer Kochsalzlösung bis zur gewünschten Konzentration verdünnt werden.

Nach 20 minütiger Inkubation bei Raumtemperatur und erneuter Aktivitätsmessung ist die Präparation zur intravenösen Injektion bereit (Amersham Buchler Healthcare, 2000). Es werden in der Regel 70 – 140 MBq des Präparates i.v. appliziert.

2.2.3.3 Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Toxikologie

Partikel mit kolloidaler Größenverteilung (5 – 1000 nm) werden in der Leber durch Phagozytose aus dem Blut eliminiert. Die phagozytäre Aktivität des retikuloendothelialen Systems (RES) hängt von physiologischen Faktoren wie Organdurchblutung und Extraktionsfähigkeit der phagozytierenden Zellen ab, wird aber auch durch die Partikelgröße sowie die applizierte Menge des Radiotracers beeinflusst (Krishnamurthy et al., 2000). ^{99m}Techneium-Zinnkolloid liegt in Partikelgrößen von 300 bis 600 nm vor (Wetzel et al., 1979). Nach der intravenösen Injektion von ^{99m}Techneium-Zinnkolloid werden etwa 90 Prozent der Substanz in der Leber durch Phagozytose aufgenommen (Wagner et al., 1968). Bei normaler Leberfunktion beträgt die Plasmahalbwertszeit etwa 2,5 Minuten. Die höchste Anreicherung in der gesunden Leber ist nach 10 Minuten erreicht. Die Aufnahme in der Milz beträgt etwa 4 Prozent, das Knochenmark speichert 7 bis 9 Prozent des injizierten radioaktiven Arzneimittels (Wetzel et al., 1979).

^{99m}Techneium-Zinnkolloid wird von den sessilen Makrophagen des RES ausgeschieden, die Elimination aus der Leber erfolgt mit einer biologischen Halbwertszeit von etwa 71 Stunden, aus der Milz mit etwa 37 Stunden (Clarke et al., 1985).

Bei Ganzkörpermessungen in Ratten wurden 51 Stunden nach der Applikation noch 64,2 Prozent der verabreichten Radioaktivität nachgewiesen (Amersham Buchler Healthcare GmbH, 2002).

Als Folge verminderter Durchblutung oder bei eingeschränkter Funktion der retikuloendothelialen Zellen kann eine Abnahme der Phagozytose in der Leber auftreten. Unter diesen Umständen nimmt die Aufnahme in der Milz und im Knochenmark zu. Die Zunahme der extrahepatischen Speicherung kann auch durch

pathologisch gesteigerte Aufnahme im Knochenmark bedingt sein (hyperplastisches Knochenmark).

Intravenös verabreichte, unlösliche Zinnverbindungen besitzen eine geringe Toxizität (Clarke et al., 1985). Zinnkolloid (Zinn(IV)-oxid) zeigte nach intravenöser Injektion von 350 mg Zinn/kg Körpergewicht bei Kaninchen und Hunden weder toxische Reaktionen noch Gewebsveränderungen von Leber und Milz. Aufgrund der verwendeten geringen Substanzmenge sind keine chemisch-toxischen Effekte beim Menschen zu erwarten.

Untersuchungen zur Mutagenität, Teratogenität und Karzinogenität von ^{99m}Techneium-Zinnkolloid liegen nicht vor (International Commission on Radiological Protection, 1988).

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Eine erhöhte Krebshäufigkeit ist beim Menschen für Strahlendosen ab 200 mSv belegt. Die diagnostische Anwendung dieses Arzneimittels ist mit einer Strahlendosis von etwa 0,5 – 2,6 mSv (effektive Dosis für den Erwachsenen) verbunden und liegt damit unterhalb bzw. innerhalb der jährlichen Schwankungsbreite der natürlichen Strahlenexposition (2,4 – 6 mSv). Für diesen niedrigen Dosisbereich gibt es keinen gesicherten Nachweis für ein erhöhtes Risiko von Krebserkrankungen und Erbgutveränderungen (International Commission on Radiological Protection, 1988).

2.2.4 Patientenvorbereitung und Untersuchungsablauf

Eine besondere Patientenvorbereitung ist für die Untersuchung nicht erforderlich. Der Patient muss nicht nüchtern sein. Zur Vermeidung von Absorption und Artefaktbildung dürfen keine Metallteile am Körper getragen werden. Die Szintigraphie beginnt ca. 20 Minuten nach intravenöser Injektion des Radiotracers.

Für die szintigraphischen Aufnahmen liegt der Patient etwa 15 - 20 Minuten unter der Gammakamera. Bei Anfertigung von Single-Photon-Emissionscomputertomographie Aufnahmen (SPECT) der Leber-Milz-Region sind zusätzlich ca. 30 Minuten notwendig. Hierbei handelt es sich um ein rechnergestütztes Schichtaufnahmeverfahren der Szintigraphie. Die von einem inkorporierten Radionuklid ausgehende Strahlung kann mit Hilfe von Ringdetektoren oder einer rotierenden Gammakamera gemessen werden und dient damit der Berechnung von Schnittbildern der untersuchten Organe (Gratz et al., 1999).

Das Emissions-Computertomogramm (ECT) läuft 25 Sekunden pro Step. Es werden insgesamt 64 Bilder mit einer 128er Matrix erstellt.

Als planare Szintigraphieprojektionen werden anteriore, posteriore, rechts seitliche, rechts anterior oblique (RAO), rechts posterior oblique (RPO) Darstellungen verwendet (Feine et al., 1980). Die Impulsrate beträgt 500.000 – 1000.000.

Falls eine ergänzende Milzdarstellung notwendig erscheint, werden zusätzlich links seitliche und links posterior oblique (LPO) Aufnahmen angefertigt (Feine et al., 1980; AWMF-Leitlinien-Register, 1999).

Auch bei erwarteten fokalen Läsionen und zum Nachweis von Nebenmilzen ist ein SPECT hilfreich (Gratz et al., 1999).

Es erfolgt eine semiquantitative Auswertung in Region-Of-Interest-Technik (ROI) (Feine et al., 1980; AWMF-Leitlinien-Register, 1999).

2.2.5 Untersuchungstechnik

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität Bonn verwendet für die Leber-Milz-Szintigraphie eine ADAC Vertex Doppelkopfkamera der Firma Phillips und eine Elscint Helix der Firma General Electric.

Die statischen Aufnahmen von ventral und dorsal werden standardisiert nach 5 Minuten Aufnahmezeit auf Film dokumentiert. Danach werden ROIs im Bereich der Leber und Milz definiert und die Countwerte dokumentiert. Hieraus wird der Leber-Milz-Quotient nach folgender Formel berechnet:

Counts Leber ventral x Counts Leber dorsal = Y; $Y^{-2} = Z$;

Counts Milz ventral x Counts Milz dorsal = A; $A^{-2} = B$;

$Z : B =$ Leber-Milz-Quotient (zum Winkel, 1990).

Das anschließende SPECT wird mit einem Butterworthfilter, einem Cutoff von 0,25 und einer Order von 7 in transversalen, sagittalen und coronaren Schnitten rekonstruiert.

Zum Druck der Bilder werden ein Fuji Trockenlaserdrucker oder ein Teletronix Farbdrucker verwendet.

2.2.6 Exemplarische Befunde

Als Beispiel der Leber-Milz-Szintigraphie soll im folgenden exemplarisch ein Normalbefund sowie ein pathologischer Befund vorgestellt werden.

2.2.6.1 Normalbefund

Angefertigt wurden statische Aufnahmen von Leber und Milz 20 Minuten nach Injektion (Abbildung 1) und eine Single-Photon-Emissions-Computertomographie (Abbildung 2). Sowohl die statischen als auch die SPECT-Aufnahmen zeigen keine größeren fokalen Minderanreicherungen in Leber oder Milz.

Der Leber-Milz-Quotient konnte 20 Minuten post injectionem mit 13,5 berechnet werden.

Bei normwertigem Leber-Milz-Quotienten handelt es sich hier um einen Normalbefund.

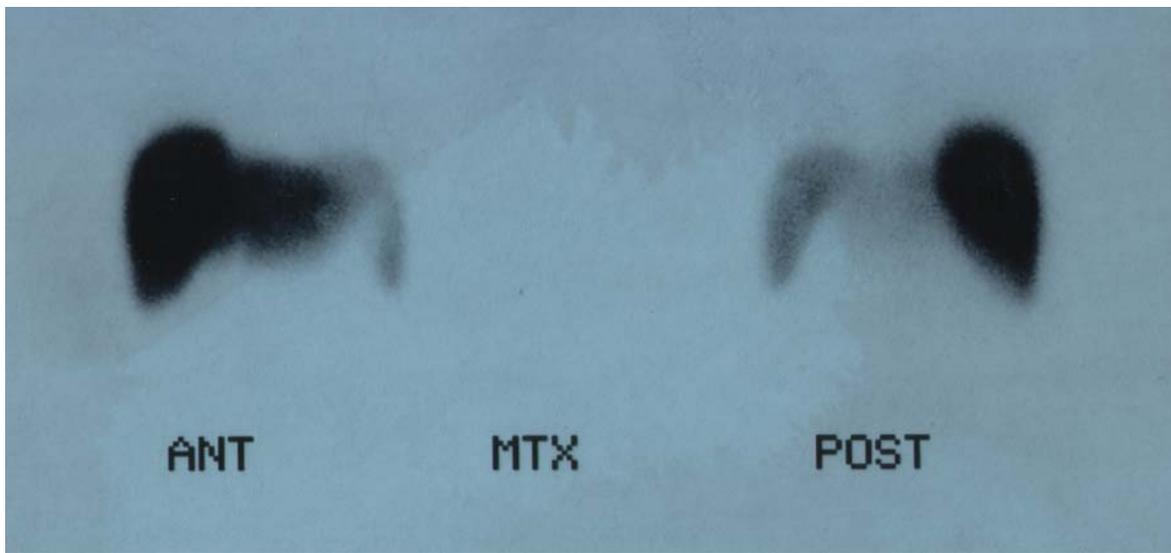


Abbildung 1: Leber-Milz-Szintigraphie, statische Aufnahme, Normalbefund



Abbildung 2: Leber-Milz-Szintigraphie, SPECT, Normalbefund

2.2.6.2 Pathologischer Befund

Es wurden Perfusionsaufnahmen, statische Aufnahmen des Oberbauchs ab 20 Minuten (Abbildung 3) nach Injektion des Radiotracers sowie ein SPECT (Abbildung 4) des Oberbauchs angefertigt.

Sowohl auf den Perfusionsaufnahmen als auch auf den statischen Aufnahmen zeigt sich eine verstärkte Aktivitätsaufnahme in der Milz im Vergleich zur Leber bei inhomogener Traceranreicherung in der Leber.

Der Leber-Milz-Quotient konnte 20 Minuten post injectionem mit 2,96 berechnet werden.

Der deutlich verminderte Leber-Milz-Quotient spricht hier für eine Störung in der RES-Speicherfunktion der Leber und damit für einen Parenchymschaden.

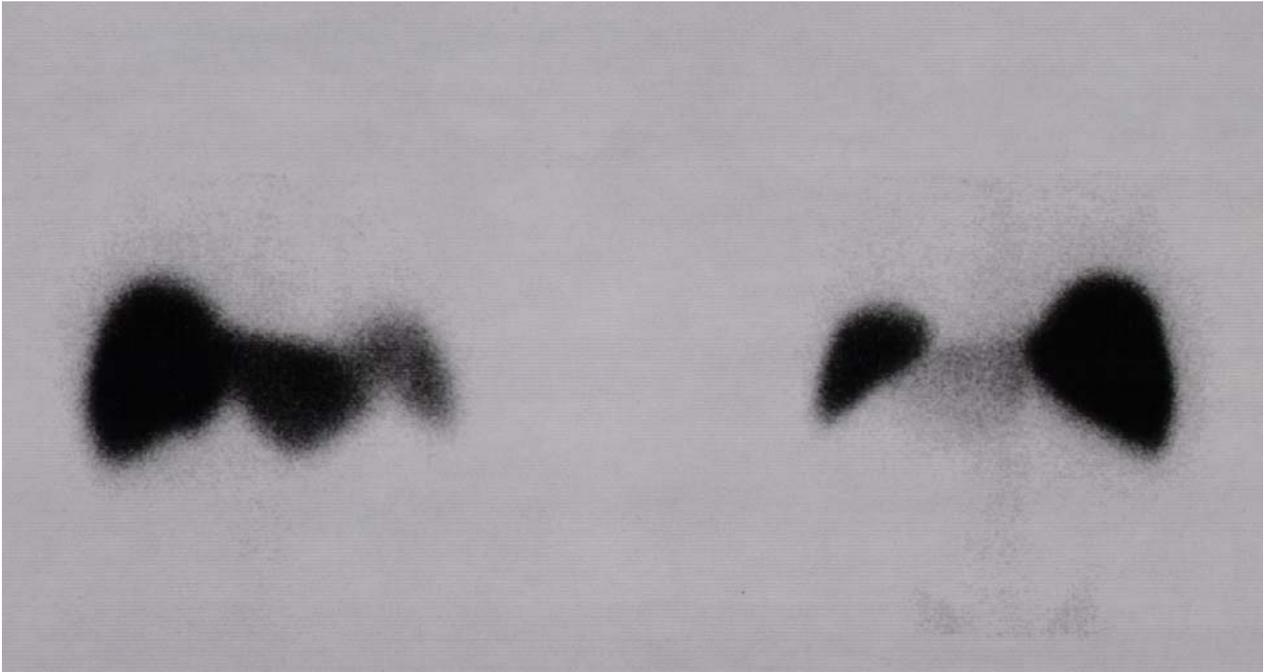


Abbildung 3: Leber-Milz-Szintigraphie, statische Aufnahme, pathologischer Befund



Abbildung 4: Leber-Milz-Szintigraphie, SPECT, pathologischer Befund

2.3 Methotrexat

2.3.1 Wirkstoff

Methotrexat-Dinatrium stellt den pharmakologisch wirksamen Anteil des Methotrexats dar. Bei Methotrexat handelt es sich um einen Folsäureantagonisten aus der Gruppe der Antimetaboliten (Cutolo et al., 2001). Lactose, Maisquellstärke und Magnesiumstearat sind die pharmakologisch unwirksamen Bestandteile des Methotrexats.

2.3.2 Indikation und Anwendungsgebiete

Hauptindikation für das Methotrexat ist der Einsatz als Basistherapeutikum bei Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, Lupus Erythematoses (Schröder et al., 1996; Halverson et al., 1992; Schröder et al., 1993) oder Psoriasis (Weinstein et al., 1993; Roenigk et al., 1998).

Schwere Formen der chronischen Polyarthritits (rheumatoiden Arthritis) und der Arthritis psoriatica, wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drugs (NSAID) nicht ausreichend wirksam ist, oder nicht vertragen wird, sowie besonders aggressiv verlaufende („maligne“) Formen der chronischen Polyarthritits (rheumatoiden Arthritis) (Haustein et al., 2000) oder der Arthritis psoriatica sind unter anderem die Hauptanwendungsgebiete des Methotrexats (Simms et al., 1996).

Auch bei schwersten Formen der Psoriasis vulgaris (Sönnichsen, 1997), insbesondere vom Plaque-Typ (Kirby et al., 2001), die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, kommt Methotrexat zum Einsatz.

Weitere Anwendungsgebiete sind entzündliche Systemerkrankungen des Binde- und Stützgewebes wie der systemische Lupus Erythematoses, verschiedene Vaskulitiden, sowie Polymyositis/Dermatomyositis (Te et al., 2000). Außerdem ist Methotrexat auch aus der Onkologie als Immunsuppressivum und Chemotherapeutikum bekannt (Te et al., 2000; Simms et al., 1996).

2.3.3 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen

2.3.3.1 Wirkmechanismus

Methotrexat gehört als Folsäureantagonist in die Klasse der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS und RNS-Synthese (Cutolo et al., 2001).

Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis auf einem antiphlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht.

2.3.3.2 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System sind eine Panzytopenie, allgemeine Blutbildungsstörungen, gelegentlich Leukozytopenien, Thrombozytopenie, Anämie und sehr selten Agranulozytose sowie schwere Verläufe von Knochenmarksdepression beschrieben worden (van Dooren-Greebe et al., 1994).

Häufig, insbesondere innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Gabe von Methotrexat, treten Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz und gelegentlich Durchfall auf.

Es können zudem eine Mukositis der Rachenschleimhaut, Entzündungen und Ulzerationen der Mundschleimhaut, sowie selten Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes auftreten (van Dooren-Greebe et al., 1994).

Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Niereninsuffizienz mit erhöhten, länger anhaltenden Serumspiegeln zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen bis hin zum Nierenversagen zur Folge haben können (Goto et al., 2001).

Häufig ist mit einem Anstieg der leberbezogenen Enzyme auf das 2 - 3fache der Norm zu rechnen (Weinblatt et al., 2000).

Über die Entwicklung von Leberverfettung, Leberfibrosen und Leberzirrhosen wurde berichtet (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Vereinzelt ist über akute Hepatitis, Reaktivierung einer chronischen Hepatitis sowie über akuten Leberzerfall berichtet worden (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Selten können eine diabetische Stoffwechsellage und eine Pankreatitis auftreten (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Die Pathogenese der Leberschädigung durch Methotrexat ist nicht entgültig geklärt (Ahern et al., 1998). Methotrexat wird in der Leber intrazellulär als Polyglutamat gespeichert. Möglicherweise kommt es zu einer Akkumulation. Vorstellbar ist, dass es zu einer anhaltenden Hemmung des Folsäuremetabolismus kommt, wodurch letztlich die Leberzellen geschädigt werden. Andere Autoren sehen das Risiko z.B. einer Fibrose unter der Therapie mit Methotrexat im Zusammenhang gleichzeitig vorliegender Risikofaktoren, wie Alkoholkonsum, Übergewicht, Hepatitis sowie im fortgeschrittenem Alter des Patienten (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Gelegentlich kann es unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit Methotrexat zu Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonitis kommen. Typische Symptome können dann trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe und Fieber sein (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Selten wurde über das Auftreten einer Lungeninfiltration, einer Lungenfibrose und über eine Pneumocystis-carinii-Pneumonitis, Luftnot und Asthma bronchiale berichtet.

Vereinzelt sind Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Photosensibilität, Haarausfall, Rheumaknoten und Herpes zoster zu erwarten (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Als schwere toxische Erscheinungen treten Vaskulitis oder herpetiforme Hauteruptionen auf.

Manchmal sind Urtikaria, verstärkte Pigmentierung der Haut oder schmerzhaft Erosionen von psoriatischer Plaque zu beobachten (van Dooren-Greebe et al., 1994).

Sehr selten kommt es zu einem Stevens-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom.

Es können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Benommenheit auftreten. Auch wurden Schwindel, Verwirrtheit und Depressionen beobachtet. In geringer Anzahl traten Sehstörungen, Schmerzen, Muskelschwäche, Parästhesien in den Extremitäten,

Geschmacksveränderungen, Krampfanfälle, Meningismus, Lähmungen oder Erbrechen auf.

Am Bewegungsapparat werden Arthralgien, Myalgien und Osteoporose beobachtet.

Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, allergische Vaskulitis, Fieber, Immunsuppression, Sepsis, Wundheilungsstörungen, Pleura-, oder Perikarderguss, Perikardtamponade und Hypogammaglobulinämie gelten als weitere Nebenwirkungen (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

2.3.4 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

2.3.4.1 Toxikologische Eigenschaften

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Maus, Ratte und Hund zeigten sich toxische Effekte in Form von gastrointestinalen Läsionen, Knochenmarksdepressionen und Hepatotoxizität (Roenigk et al., 1988; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

In Langzeituntersuchungen an Ratten, Mäusen und Hamstern ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Methotrexat (Roenigk et al., 1988; Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Methotrexat induziert in vitro und in vivo Gen- und Chromosomenmutationen. Es besteht der Verdacht einer mutagenen Wirkung beim Menschen (Weinstein et al., 1993; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

2.3.4.2 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Nach oraler Applikation wird Methotrexat aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei niedrigdosierter Gabe (Dosierungen zwischen 7,5 mg/m² und 80 mg/m² Körperoberfläche) beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit cirka 70 Prozent, jedoch sind inter- und intraindividuell erhebliche Schwankungen möglich (25 – 100 Prozent). Maximale Serumspiegel werden nach ein bis zwei Stunden erreicht. Die

Bioverfügbarkeit der intravenösen und intramuskulären Applikation ist gleich (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Die Plasmaproteinbindung von Methotrexat beträgt cirka 50 Prozent. Bei der Verteilung erfolgt eine Anreicherung vor allem in Leber, Niere und Milz in Form von Polyglutamaten, die zum Teil wochen- bis monatelang retiniert werden können. Methotrexat tritt in niedrigen Dosierungen nur in minimalen Mengen in den Liquor über, bei hoher Dosierung (300 mg/kg) wurden im Liquor Konzentrationen zwischen 4 und 7 µg/ml gemessen (Bergfeld et al., 1988; Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Methotrexat passiert bei Ratten und Affen die Plazentaschranke. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 6 - 7 Stunden, weist aber eine erhebliche Schwankungsbreite von 3 - 17 Stunden auf. Bei Patienten mit einem dritten Verteilungsraum (Pleuraerguss, Aszites) kann die Halbwertszeit bis um das vierfache verlängert sein (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Etwa 10 Prozent der verabreichten Methotrexatdosis werden intrahepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist 7-Hydroxymethotrexat. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal durch Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus.

Ungefähr 5 - 20 Prozent Methotrexat und 1 - 5 Prozent 7-Hydroxymethotrexat werden biliär eliminiert. Es besteht ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Die Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion verläuft deutlich verzögert. Einschränkungen der Ausscheidung bei eingeschränkter Leberfunktion sind derzeit nicht bekannt (Bergfeld et al., 1988, Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

2.3.5 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

2.3.5.1 Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich als orale, intramuskuläre oder intravenöse Applikation (Bergfeld et al., 1988). Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben zu je 2,5 mg Methotrexat verteilt werden, die einmal

wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden (Bergfeld et al., 1988).

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden (Bergfeld et al., 1988).

2.3.5.2 Psoriasis vulgaris

Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal wöchentlich 7,5 bis 25 mg Methotrexat als orale, intramuskuläre oder intravenöse Applikation. Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden (Altmeyer et al., 1996).

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis (Altmeyer et al., 1996; Bergfeld et al., 1988).

2.3.6 Gegenanzeigen

Methotrexat darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angewendet werden (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Weitere bekannte Kontraindikationen sind Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60ml/min), Leberschäden (Malatjalian et al., 1996), erhöhter Alkoholkonsum (Whitning-O'Keefe et al., 1991), schwere oder bestehende Infektionen, Ulcera des Magen-Darm-Traktes sowie Schwangerschaft und Stillzeit (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Wegen seiner potentiell lebertoxischen Wirkung (Kremer et al., 1994) wird empfohlen, während der Methotrexat-Therapie keine zusätzlich leberschädigenden Mittel einzunehmen und auf Alkohol zu verzichten, oder zumindest den Alkoholkonsum deutlich einzuschränken.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie beispielsweise einer eingeschränkten Nierenfunktion, wird von der gleichzeitigen Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika abgeraten, da eine Steigerung der Toxizität möglich ist. In diesem Zusammenhang ist über schwere Nebenwirkungen einschließlich Todesfällen berichtet worden (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Auch Zustände, die zur Dehydratation führen, können die Toxizität von Methotrexat aufgrund erhöhter Wirkstoffspiegel steigern (Roenigk et al., 1988; Roenigk et al., 1998). Besondere Sorgsamkeit ist geboten bei bestehendem insulinpflichtigem Diabetes mellitus, sowie bei einer Einschränkung der Lungenfunktion (Roenigk et al., 1988; Roenigk et al., 1998).

Weiterhin ist bei Vorliegen einer inaktiven, chronischen Infektion (z.B. Herpes zoster, Tuberkulose, Hepatitis B oder C) besondere Vorsicht aufgrund einer möglichen Aktivierung geboten (Lederle Arzneimittel GmbH, 1999).

Ferner sollen insbesondere ältere Patienten in kurzen zeitlichen Abständen auf frühe Zeichen einer Toxizität untersucht werden.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen sind ein Blutbild mit Differentialblutbild, die Leberenzyme, das Bilirubin, das Serumalbumin und Nierenfunktionsparameter wie das Creatinin (Roenigk et al., 1988; Roenigk et al., 1998). Gegebenenfalls muss auch eine Hepatitis-Serologie und ein Röntgen-Thorax angefertigt werden.

2.4 Serologie

2.4.1 Allgemeine Erläuterungen

Im Rahmen der Methotrexat-Therapie ist es aufgrund der Lebertoxizität des Medikaments vor und im Verlauf der Therapie wichtig, den Zustand der Leber zu untersuchen. Hierzu eignen sich als Laborparameter des Blutes die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), die Transaminasen (GOT und GPT), das Bilirubin und die alkalische Phosphatase (Dörner 2003; Roenigk et al., 1988; Roenigk et al., 1998).

2.4.2 Gamma-Glutamyl-Transferase

Die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) ist ein Enzym, welches in allen Organen vorkommt. Dennoch weist eine erhöhte Konzentration im Serum in der Regel auf eine Leberzellschädigung oder eine Schädigung der Gallenwege hin. Die Gamma-GT ist der empfindlichste Parameter zur Bestimmung von Leberschäden. Bei geringfügigen Schädigungen kann sie der einzige Hinweis im Blut sein.

Der Referenzbereich der Gamma-Glutamyl-Transferase liegt bei 4 - 28 U/l (Dörner 2003).

2.4.3 Indikatorenzyme / Transaminasen

In diese Gruppe gehören die Enzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT, neuere Bezeichnung Aspartat-Aminotransferase, AST), die Glutamat-Pyruvat-Aminotransferase (GPT, neuere Bezeichnung Alanin-Aminotransferase, ALT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) und Lactat-Dehydrogenase (LDH).

Sie sind nahezu organspezifisch und entfalten ihre Wirkung in der Zelle selbst. Ihr Auftreten im Serum ist Hinweis auf eine Organschädigung.

AST und ALT werden als Transaminasen bezeichnet.

Der Referenzbereich der Aspartat-Aminotransferase liegt bei 5 - 19 U/l, der Referenzbereich der Alanin-Aminotransferase bei 5 - 23 U/l (Dörner 2003).

2.4.4 Bilirubin

Aus dem Hämoglobinabbau überalterter Erythrozyten entsteht Bilirubin. Die Erythrozyten werden von Makrophagen des retikuloendothelialen Systems aufgenommen und der Hämring oxidativ durch das Enzym Hämoxigenase geöffnet. Das Hämoglobinmolekül zerfällt in seine Komponenten; Globin wird metabolisiert, Eisen von Ferritin gebunden und das durch Spaltung des Hämringes entstandene Biliverdin durch die Biliverdin-Reduktase in Bilirubin umgewandelt.

Der Referenzbereich des Bilirubins liegt bei 0 - 1,1 mg/dl (Dörner 2003).

2.4.5 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (AP) kommt in den Gallenwegsepithelien, im Knochen, in der Niere und in der Plazenta vor und ist dementsprechend während der Schwangerschaft, bei pathologischen Knochenprozessen und bei Beeinträchtigung der Gallenausscheidung im Serum erhöht.

Der Referenzbereich der alkalischen Phosphatase liegt bei 50 - 175 U/l (Dörner 2003).

2.5 Statistische Methoden und Vorgehensweise

Das Design der Studie ist eine einfache univariate Regression, die untersuchen soll, in wie weit die Blutparameter die Befunde der Leber-Milz-Szintigraphie widerspiegeln.

Das Ziel der Analyse ist, die Beziehung zweier abhängiger Variablen zu untersuchen. Dabei müssen über die funktionale Form des Modells und die stochastischen Eigenschaften der Variablen, die in das Modell integriert werden, einige Annahmen gemacht werden. In einem 2-Variablen Fall kann man die funktionelle Form der zu untersuchenden Variablen durch einen Blick auf das Punktediagramm (scatter diagram) festlegen. In unserem Fall lässt sich keine Beziehung zwischen den Variablen erkennen. Um die Beziehung der beiden Variablen analytisch zu betrachten, gehen wir im Folgenden davon aus, dass die beiden Variablen linear miteinander verbunden sind. Des Weiteren gehen wir davon aus, dass der Störterm des Modells normalverteilt ist. Eine weitere Annahme der Analyse ist, dass die Werte des Regressors X in wiederholten Stichproben gleich deterministisch sind. X wird also als nicht stochastisch angenommen.

Aufgrund dieser Annahmen wird die Methode der linearen Regression als bestes Modell zur Analyse der Beziehung zwischen den Variablen angesehen (Gujarati, 1995). Wegen der Annahme einer linearen Beziehung der beiden Variablen wird der Koeffizient der unabhängigen Variable näher untersucht, indem das Schätzverfahren der „Kleinsten Quadrate“ (Ordinary Least Squares) verwendet wird. Bei diesem Verfahren werden die quadratischen Abweichungen der Störterme minimiert.

Die Untersuchung konzentriert sich zunächst auf den Korrelationskoeffizienten r bzw. die Güte r^2 , also das Bestimmtheitsmaß, der Regressionsgeraden, d.h. wie genau die Regressionsgerade die Rohdaten widerspiegelt. Liegen alle beobachteten Elemente auf der Regressionsgeraden, läge eine perfekte Korrelation vor. Der Korrelationskoeffizient in diesem Falle wäre 1 oder -1, je nachdem ob eine perfekt positive oder perfekt negative Korrelation vorliegt. Je näher sich dieser Wert nahe 0 befindet, desto unkorrelierter sind die Variablen und die Daten können durch eine Punktwolke beschrieben werden.

Durch die Darstellung der prozentualen Gesamtveränderung von x (r^2) ist eine weitere Interpretation möglich, die durch das Regressionsmodell erklärt wird.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Erläuterungen zur Vorgehensweise

Betrachtet wird ein Stichprobenumfang von 35 - 154 Stichprobenelementen. Dabei stellt die x-Variable das Proxy für die Befunde der Leber-Milz-Szintigraphie dar. Die unabhängige Variable ist der jeweilige zu untersuchende Blutparameter.

Da die Ergebnisse der Regressionen von Leber-Milz-Szintigraphie und den Blutparametern ALT, AST, GGT, AP und Bilirubin von der Interpretation her vergleichbar sind, erfolgt am Beispiel der Korrelation von ALT und Leber-Milz-Szintigraphie sowie der nach Geschlecht sortierten Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und ALT eine Beschreibung der Ergebnisse. Die Daten der Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und der AST, GGT, AP sowie des Bilirubins sind den Tabellen 1 - 5 sowie den Abbildungen 24 – 40 zu entnehmen.

3.2 Ergebnisse der Untersuchung von Leber-Milz-Szintigraphie und ALT

Betrachtet wird ein Stichprobenumfang von 154 Stichprobenelementen.

Das Regressionsmodell ALT liefert einen Korrelationskoeffizienten von 0,008 sowie ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,000066634. Dieses Resultat lässt darauf schließen, dass zwischen den beiden Variablen keine Korrelation vorliegt, da der Wert sehr nah an dem Wert 0 liegt.

Die Regression ergab für y einen Koeffizienten von 0,01848 mit einem entsprechenden t-Wert von 0,1006 und einem p-Wert von 0,92. Mathematisch ist der t-Wert bzw. die T-Statistik der Quotient aus Koeffizient und Standardabweichung des Koeffizienten. In diesem Fall wird die Berechnung der t-Statistik unter der Berücksichtigung von 152 Freiheitsgraden berechnet.

Interpretiert bedeutet dies, dass man mit einer Wahrscheinlichkeit von 92 % davon ausgehen kann, dass der wahre Koeffizient der y Variable 0 ist. Die Null-Hypothese,

dass der Koeffizient vor y verschieden von 0 ist kann nicht verworfen werden. Der wahre Koeffizient ist mit 92%iger Wahrscheinlichkeit nicht 0,01848.

Folglich kann eine Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und dem Laborparameter ALT nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in Tabelle 1 in der Spalte ALT sowie in Abbildung 24.

3.3 Ergebnisse der Untersuchung von Leber-Milz-Szintigraphie und nach Geschlecht sortierter ALT

Betrachtet wird hierbei Stichprobenumfang von 94 Stichprobenelementen.

Im Regressionsmodell der nach Geschlecht sortierten ALT errechnet sich für die nach Frauen sortierten Parameter ein Korrelationskoeffizient von -0,0188 sowie ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,000356. Dieses Resultat lässt darauf schließen, dass zwischen den beiden Variablen keine Korrelation vorliegt, da der Wert sehr nah an dem Wert 0 liegt.

Die Regression ergab für y einen Koeffizienten von -0,04619 mit einem entsprechenden t-Wert von -0,1811 und einem p-Wert von 0,856. In diesem Fall wird die Berechnung der t-Statistik unter der Berücksichtigung von 92 Freiheitsgraden berechnet. Interpretiert bedeuten diese Zahlen, dass man mit einer Wahrscheinlichkeit von 85,6 % davon ausgehen kann, dass der wahre Koeffizient der y Variable 0 ist.

Eine Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und dem nach weiblichem Geschlecht sortierten Laborparameter ALT kann nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in Tabelle 1 in der Spalte ALT ♀ sowie in Abbildung 25.

Des Weiteren wird nun ein Stichprobenumfang von 60 Stichprobenelementen betrachtet.

Für die nach Männern sortierten Parameter ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,02986 und ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,000892. Dieses Resultat lässt darauf

schließen, dass zwischen den beiden Variablen keine Korrelation vorliegt, da der Wert sehr nah an dem Wert 0 liegt.

Die Regression liefert für y einen Koeffizienten von 0,05535 mit einem entsprechenden t-Wert von 0,2275 und einem p-Wert von 0,82. In diesem Fall wird die Berechnung der t-Statistik unter der Berücksichtigung von 58 Freiheitsgraden berechnet. Interpretiert bedeutet dies, dass man mit einer Wahrscheinlichkeit von 82 % davon ausgehen kann, dass der wahre Koeffizient der y Variable 0 ist.

Eine Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und dem nach männlichem Geschlecht sortierten Laborparameter ALT kann nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in Tabelle 1 in der Spalte ALT ♂ sowie in Abbildung 26.

Da die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen wie beschrieben vergleichbar ausgefallen sind, finden sich die Daten der Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und der AST, GGT, AP sowie des Bilirubins in den Tabellen 2 - 5 sowie den Abbildungen 27 - 38.

3.4 Ergebnisse der Untersuchung von Leber-Milz-Szintigraphie und der nach Krankheitsbildern sortierten GGT

3.4.1 Patienten mit Lupus Erythematodes

Betrachtet wird ein Stichprobenumfang von 40 Stichprobenelementen.

Im Regressionsmodell der nach Lupus Erythematodes und GGT sortierten Patienten erhält man einen Korrelationskoeffizienten von $-0,03097$ und ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,000959. Dieses Resultat lässt darauf schließen, dass zwischen den beiden Variablen keine Korrelation vorliegt, da der Wert sehr nah an dem Wert 0 liegt.

Die Regression ergibt für y einen Koeffizienten von $-0,1224$ mit einem entsprechenden t-Wert von $-0,191$ und einem p-Wert von 0,849. In diesem Fall wird die Berechnung der t-Statistik unter der Berücksichtigung von 38 Freiheitsgraden berechnet.

Interpretiert bedeuten diese Zahlen, dass man mit einer Wahrscheinlichkeit von 84,9 % davon ausgehen kann, dass der wahre Koeffizient der y Variable 0 ist.

Eine Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und dem Laborparameter GGT, bei nach Lupus Erythematodes sortierten Patienten, kann nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in Tabelle 6 in der Spalte Lupus sowie in Abbildung 39.

3.4.2 Patienten mit Psoriasis

Betrachtet wird ein Stichprobenumfang von 35 Stichprobenelementen.

Im Regressionsmodell der nach Psoriasis und GGT sortierten Patienten errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von 0,3453 und ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,1192. Obwohl der y-Koeffizient von 0,4912 mit dem entsprechenden t-Wert von 2,113 auf dem 5% Niveau signifikant verschieden von Null ist und somit die Nullhypothese, dass der Koeffizient gleich 0 ist verworfen werden muss, ist diese Signifikanz zu relativieren. Diese Signifikanz ist in dem Sinne zu interpretieren, dass die Güte r^2 der Regressionsgeraden nur einen Wert von 0,1192 aufweist. Dies bedeutet, dass die jede Variation der unabhängigen Variablen nur zu 11,92 % von der Regressionsgeraden widergespiegelt wird.

Eine Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und dem Laborparameter GGT, bei nach Psoriasis sortierten Patienten, kann daher nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in Tabelle 6 in der Spalte Psoriasis sowie in Abbildung 40.

3.4.3 Kontrollgruppe

Betrachtet wird ein Stichprobenumfang von 42 Stichprobenelementen.

Im Regressionsmodell der als Kontrollgruppe nach sonstigen Krankheitsbildern und GGT sortierten Patienten errechnet sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,04072$ sowie ein Bestimmtheitsmaß r^2 von 0,00165. Dieses Resultat lässt darauf schließen, dass zwischen den beiden Variablen keine Korrelation vorliegt, da der Wert sehr nah an dem Wert 0 liegt.

Die Regression errechnet für y einen Koeffizienten von $-0,2029$ mit einem entsprechenden t-Wert von $-0,2578$ und einem p-Wert von $0,797$. In diesem Fall wird die Berechnung der t-Statistik unter der Berücksichtigung von 40 Freiheitsgraden berechnet.

Eine Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und dem Laborparameter GGT, bei nach sonstigen Krankheiten sortierten Patienten, kann, wie als negativ Kontrolle erwartet, nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebenen Ergebnisse finden sich auch in Tabelle 6 in der Spalte Sonstige.

3.5 Ergebnisse der Korrelation szintigraphischer und klinisch-chemischer Befunde nach pathologischem Ergebnis

Betrachtet wurde ein Stichprobenumfang von 157 Patienten.

Anhand der Daten wurde analysiert, in wie weit ein pathologisches Ergebnis der Leber-Milz-Szintigraphie ein pathologisches Laborprofil bedingt. Hierzu wurden die Ergebnisse nach pathologischen und nicht pathologischen Befunden sortiert.

Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass in 27 Fällen (17,3 %) ein pathologisches Ergebnis der Szintigraphie bei gleichzeitig unauffälliger Laborchemie, festgestellt wurde. Im Gegensatz dazu wurde in 44 Fällen (28,0 %) ein pathologisches Ergebnis der Laborchemie bei unauffälliger Szintigraphie diagnostiziert. In 9 Fällen (5,7 %) waren sowohl Szintigraphie als auch Laborparameter pathologisch; in 77 Fällen (49,0 %) zeigten beide Untersuchungen einen unauffälligen Befund. Insgesamt wurde durch die Leber-Milz-Szintigraphie in 36 Fällen (23,0 %) ein pathologischer Befund an der Leber gefunden. Die Laborchemie ergab in insgesamt 53 Fällen (33,8 %) einen krankhaften Leberbefund.

Eine Korrelation zwischen Leber-Milz-Szintigraphie und laborchemischer Diagnostik konnte nicht nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Die Behandlung der Psoriasis mit Methotrexat gehört zu den Standardverfahren der Dermatologie. Allerdings müssen unter dieser Behandlung immer Leberschäden bedacht werden. In einer Meta-Analyse haben Whiting - O.Keefe et al. 1991 die histologischen Leberbefunde zusammengefaßt. Diese Studie bezieht sich auf insgesamt 636 Patienten, die 15 Studien entstammen. In allen Fällen wurde eine Leberhistologie gewonnen. Alle Patienten standen unter einer lang dauernden Low-dose-Methotrexat-Therapie. In immerhin 27,9 % der Fälle fand sich ein Voranschreiten der Lebererkrankung. Es zeigte sich eine Korrelation der Leberschäden mit der kumulativen Dosis. Durchschnittlich zeigten die Patienten in 6,7 % eine Verschlechterung des histologischen Leberbefundes pro Gramm Methotrexat. Allerdings fand sich kein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und fortgeschrittenen histologischen Veränderungen. Diese Studie beschrieb auch einen negativen Einfluß des Alkoholgenusses. Zusammenfassend läßt sich damit feststellen, daß das Risiko einer Leberschädigung unter lang dauernder, niedrig dosierter Methotrexat-Therapie in signifikanter Weise gegeben ist. Mit der Erhöhung der kumulativen Dosis treten auch mehr Leberschäden auf. Darüberhinaus konnte auch ein äußerst negativer Einfluß des Alkoholgenusses festgestellt werden. Dementsprechend umfassen die Richtlinien der Methotrexat-Therapie bei Psoriasis Untersuchungen der Leber-Enzyme. Hierbei sind auch Patienten mit präexistentem Leberschaden zu erfassen. Die von Roenigk (1988) publizierte revidierte Richtlinien enthalten daher bei der Basis-Untersuchung auch in speziellen Fällen das Leberszintigramm, welches in einigen Fällen eine Leberfibrose oder Leberzirrhose zu erfassen vermag. In Fällen mit präexistenter Leberschädigung wird eine Methotrexat-Therapie nur unter besonderen Bedingungen empfohlen. Zum sicheren Nachweis eines Leberschadens, auch im Verlauf der Erkrankung, wird die Leberbiopsie eingesetzt.

Die pathologischen Befunde der Leberzirrhose im Szintigramm sind bereits seit Jahrzehnten bekannt (Bell et al.). In einer entsprechenden Studie an 101 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose und portaler Hypertension konnte retrospektiv die

diagnostische Bedeutung der gebräuchlichen szintigraphischen Kriterien bei Verwendung einer Gammakamera überprüft werden. Das typische, charakteristische Bild lag jedoch nur in 20 % der Fälle vor. Allerdings zeigten alle Patienten mit Leberzirrhose Veränderungen im Sinne einer Überlastung des RES mit Shiftung des Kolloids zu Milz oder Knochenmark, so daß die Sensitivität - bei schlechter Spezifität - mit 100 % angegeben wurde. Bereits 1987 wurde aus der Bonner Klinik für Nuklearmedizin über den Wert der Leberszintigraphie bei systemischer Mastozythose berichtet. Auch hier wurde auf die Bedeutung des Verfahrens zum Nachweis auch okkulten Leberveränderungen hingewiesen.

In der nun vorgelegten Studie an 157 Patienten mit Psoriasis, bei denen eine Methotrexat-Therapie durchgeführt wurde, erfolgt die Überprüfung der Relevanz der Leber-Milz-Szintigraphie im Vergleich zu den Laborparametern. Analysiert wurde der Grad der Korrelation zwischen dem Ergebnis der Leber-Milz-Szintigraphie und den Laborparametern der Leber (GGT, AST, ALT, Bilirubin, AP) Auch ein möglicher geschlechtsabhängiger Zusammenhang wurde im Rahmen dieser Untersuchung berücksichtigt.

Im Falle einer positiven Korrelation zwischen der Szintigraphie und den jeweiligen Laborparametern ließe sich anhand pathologischer Ergebnisse der Laborchemie eine ebenfalls auffällige Leber-Milz-Szintigraphie prognostizieren. Im Umkehrschluß hätte man auf Grund pathologischer Ergebnisse der Szintigraphie Rückschlüsse auf das Ergebnis der laborchemischen Untersuchung ziehen können, wenn eine deutliche Korrelation nachzuweisen gewesen wäre. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analysen konnten jedoch weder für den einen noch für den anderen Fall eine evidente Korrelation mit einer linearen Regression aufzeigen. In den Fällen mit signifikanter Leberschädigung - ungeachtet welcher Genese - zeigten sich jeweils durchweg positive Befunde, unabhängig von der Untersuchungstechnik. Ebenfalls zeigten sich positive Befunde in Grenzfällen leichter bis mittelschwerer Hepathopathien. Die Ergebnisse der Tabelle 7 zeigen jedoch, daß die laborchemischen Aussagen oftmals zur Diagnosesicherung nicht ausreichen.

Da diese somit nicht als hinreichende Bedingung fungieren können, ist hierbei eine Leber-Milz-Szintigraphie als ergänzende Untersuchung zur Diagnosefindung zielführend. In unklaren Fällen wäre dann eine Leberbiopsie zu empfehlen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß keine Korrelation zwischen den Laborparametern und der Szintigraphie gefunden wurde. Im Zusammenhang mit der Methotrexat-Therapie kann dieses Ergebnis bedeuten, daß die Leber-Milz-Szintigraphie eine effektive Ergänzung zur Diagnose einer Lebererkrankung ist, weil hierdurch pathologische Veränderungen der Leber dargestellt werden, die durch eine laborchemische und / oder sonographische Untersuchung nicht diagnostiziert werden können. In 17,3 % der Fälle mit pathologischem szintigraphischem Befund lag eine unauffällige Leberchemie vor. Insgesamt fanden sich szintigraphisch in 23 %, laborchemisch in 33,8 %, pathologische Befunde in Bezug auf die Leber. In 28 % der Fälle wurde bei pathologischer Laborchemie ein unauffälliger szintigraphischer Befund erhoben. Die Interpretation der Ergebnisse zeigt, daß sowohl die Leber-Milz-Szintigraphie als auch die Laborchemie geeignet sind, Leberschäden im Rahmen der Methotrexat-Therapie aufzuzeigen, wobei jedoch kein Zusammenhang zwischen beiden diagnostischen Verfahren festzustellen war.

Das Leber-Milz-Szintigramm bietet sich daher an, Patienten für eine Leberbiopsie, die immerhin doch mit einem gewissen Risiko verbunden ist, auszuwählen. Insbesondere bei Patienten, die eine relativ hohe kumulative Dosis Methotrexat erhalten haben (Ronigk), kann der Leberszintigraphie eine entsprechende Bedeutung zugemessen werden, zumal dieses Verfahren auch als Basis-Untersuchung empfohlen wurde.

5. Zusammenfassung

Methotrexat ist ein häufig verwendetes Medikament im Rahmen der Therapie entzündlicher und dermatologischer Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Psoriasis). Da Methotrexat potentiell lebertoxische Eigenschaften zugeschrieben werden, sind vor Beginn einer Therapie stets Untersuchungen zum Gesundheitsstatus der Leber anzufertigen. Vornehmlich eignen sich hierzu die Laborchemie, die Sonographie und die Leberpunktion.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den Stellenwert der Leber-Milz-Szintigraphie, die ebenfalls Leberschäden nachweisen kann, unter der Methotrexat-Therapie dermatologischer Erkrankungen mittels einer retrospektiven Analyse der Befunde der Szintigraphie sowie der entsprechend korrespondierenden Laborparameter zu untersuchen.

Dazu wurden von 157 Patienten die Befunde der Leber-Milz-Szintigraphien (Leber-Milz-Quotient) sowie die Laborparameter der Leber (GGT, ALT, AST, Bilirubin, AP) von 1996 bis 2003 erhoben.

In Form einer logistischen Regression wurde untersucht, in wie weit eine signifikante Korrelation zwischen dem Ergebnis der Leber-Milz-Szintigraphie und den jeweiligen Laborparametern nachweisbar ist.

Auch ein möglicher geschlechtsabhängiger Zusammenhang, sowie die Möglichkeit eines krankheitsspezifischen Zusammenhangs wurden im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt.

Ferner wurde überprüft, in wie weit ein pathologisches Laborprofil der Leber auf ein pathologisches Ergebnis der Leber-Milz-Szintigraphie schließen lässt.

Die Ergebnisse belegen eindeutig, dass abgesehen von Fällen schwerer Leberschädigung, keinerlei Korrelation zwischen der Leber-Milz-Szintigraphie und den genannten Blutparametern besteht.

Auch eine mögliche geschlechtsabhängige Korrelation konnte, ebenso wie eine potentielle krankheitsspezifische Korrelation, ausgeschlossen werden.

Die Überprüfung szintigraphischer und klinisch-chemischer Befunde nach pathologischen Befunden konnte jedoch zeigen, dass in rund 17 Prozent der Fälle ein pathologischer Befund der Szintigraphie bei gleichzeitig unauffälliger Laborchemie, erhoben werden konnte. Umgekehrt findet sich in 28 Prozent der Fälle ein pathologisches Laborprofil bei normwertigem Leber-Milz-Quotienten. Insgesamt fand sich szintigraphisch in 23 Prozent der Fälle, laborchemisch in rund 34 Prozent der Fälle ein pathologischer Befund an der Leber.

Hieraus folgt, dass Leber-Milz-Szintigraphie und Laborchemie gleichermaßen und unabhängig voneinander einen hohen Stellenwert im Rahmen der Diagnostik bei Methotrexat Therapie haben.

Beide Untersuchungen bilden unterschiedliche Systeme und Pathologien der Leber ab und können daher einen aussagekräftigen Einblick in den Befund der Leber geben. Während die Laborchemie auf zellulärer Ebene Resultate liefert, erfasst die Leber-Milz-Szintigraphie die Funktion des Retikuloendothelialen Systems.

Literaturverzeichnis

1. Ahern MJ, Smith MD, Roberts-Thomson PJ: Methotrexate hepatotoxicity: What is the evidence?. *Inflamm. Res.* 1998; 47: 148 – 151
2. Altmeyer P, Nüchel C: Systemtherapie der Psoriasis. *Dtsch. Med. Wschr.* 1996; 121: 1605 – 1607
3. Amersham Buchler Healthcare GmbH: Amerscan Zinnkolloid (99m Tc) Markierungskit für die Leberszintigraphie. Gebrauchsinformation und Fachinformation. 2002
4. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/026: Leitlinie für die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie und die Leber-Milz-Szintigraphie. *Nuklearmedizin* 38. Jg. Heft 6a/99; 262 – 275
5. Bell E, Biersack HJ, Altland H, Albrecht M Winkler C: Das kameraszintigraphische Bild der Leberzirrhose. *Fortschr. Röntgenstr.* 1980; 133, 3: 292 – 295
6. Bergfeld WF, Roenigk Jr. HH: Experience with Hepatic Toxicity of Methotrexate in the Treatment of Psoriasis. Edited by Wilke SW 1988; 179 - 191
7. Biersack HJ, Grünwald F: Die wichtigsten Diagnosen in der Nuklearmedizin. 1.Auflage 1996, Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag: 40 - 43
8. Biersack HJ, Rodermund OE, Bell E, Winkler C: Szintigraphische Untersuchungen zur Frage der Leber- und Milzbeteiligung bei Psoriasis. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1979; 54 (16): 733 - 737
9. Boffa MJ, Chalmers RJG, Haboubi NY, Shoumaf M, Mitchell DM: Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *British Journal of Dermatology* 1995; 133: 774 - 778
10. Clarke MB, Tyrrell DA, Barrett JJ: Normal volunteer studies with modified 99Tcm tin colloid. *Nuclear Medicine Communications* 1985; 6: 641 - 648
11. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriola B, Straub RH: Anti-inflammatory mechanisms of Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2001; 60: 729 – 735
12. Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie*. 5. komplett überarbeitete Auflage 2003, Stuttgart – New York, Georg Thieme Verlag: 384 - 406

13. Feine U, zum Winkel K: Szintigraphische Diagnostik. In Nuklearmedizin – Szintigraphische Diagnostik, 2. Auflage, 1980: 291 - 320
14. Goto E, Tomojiri S, Okamoto I, Tanaka K: Methotrexate poisoning with acute hepatorenal dysfunction. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39(1): 101 - 104
15. Gratz KF, Leisner B: Leitlinie für die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie und die Leber-Milz-Szintigraphie. *Nuklearmedizin* 1999; 38(6A): 262 - 246
16. Gratz KF, Weimann A: Diagnosis of liver tumors – when is szintigraphy of value?. *Zentralbl Chir* 1998; 123 (2): 111 - 118
17. Grismer LE, Gill SA, Harris MD: Liver Biopsy in Psoriatic Arthritis to Detect Methotrexate Hepatotoxicity. *Journal of Clinical Rheumatology* 2001; Volume 7, Number 4
18. Gujarati DN: Basic Econometrics, 3. Auflage New York, McGraw-Hill, 1995
19. Halverson PB, Holmes SB: Systemic Lupus Erythematosus: Medical and Nursing Treatments. *Orthopaedic Nursing* 1992; Vol. 11, No. 6: 17 - 24
20. Hassan W: Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55: 273 - 275
21. Haustein UF, Rytter M: Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 200 Sep; 14(5): 382 – 388
22. Hennig, Woller, Franke: Nuklearmedizin. In Nuklearmedizin – kurz und bündig, 4. Auflage: Jena, Gustav Fischer Verlag, 1990: 150 -183
23. Hermann: Leber, Milz, Pankreas, Knochenmark. In Nuklearmedizin, 4. Auflage, München, Urban & Schwarzenberg, 1998: 203 – 209
24. International Commission on Radiological Protection: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP 53, 1988
25. Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ, Griffith C: Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2001 Jan; 26(1): 27 - 29
26. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME: Methotrexate for rheumatoid Arthritis - Suggested Guidelines for Monitoring Liver Toxicity. *Arthritis & Rheumatism* 1994; Vol. 37, No. 3: 316 - 328
27. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S: Imaging Agents. In: Nuclear Hepatology: Berlin, Springer Verlag, 2000: 33 - 54

28. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S: Imaging of the Liver and Spleen Morphology. In: Nuclear Hepatology: Berlin, Springer Verlag, 2000: 59 - 66
29. Lederle Arzneimittel GmbH: Fachinformation Lantarel - Methotrexat 1999
30. Lehmann P, Ruzicka T: Neue Entwicklungen in der Psoriasis therapie. Deutsches Ärzteblatt 1996; 93, Heft 48 2227 - 2231
31. Lewis JH: Monitoring for Methotrexate Hepatotoxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis: Another Hepatologist's Perspective. The Journal of Rheumatology 1997; 24:8; 1459 - 1460
32. Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, Colwell SJ, Eastwood BJ: Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: Report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow up. Can J Gastroenterol Vol 10 No 6, October 1996
33. Marciniak M: Bivalent Tin Metabolism and Toxicity after intravenous injection in Rats. Acta. Physiol. Pol. 1981; 32.2; 193 - 203
34. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. In: Emissionscomputertomographie. Berlin - New York: Walter de Gruyter Verlag 1998: 420 - 421
35. Richard S, Guerret S, Gerad F, Tebib JG, Vignon E: Hepatic fibrosis in rheumatoid arthritis with methotrexate: application of a new semi-quantitative scoring system. Rheumatology 2000; 39: 50 - 54
36. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD: Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines. Journal of the American Academy of Dermatology 1988; Volume 19, Number 1, Part1, 145 - 156
37. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate in Psoriasis: Consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 478 - 85
38. Ros S, Juanola X, Condom E, Canas C, Riera J, Guardiola J, Del Blanco J, Rebas P, Valverde J, Roig-Escofet D: Light and electron microscopic analysis of liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Scand J Rheumatol 2002; 31: 330 - 336
39. Schröder JO, Euler HH: Systemischer Lupus Erythematoses. Internist 1993; 34: 351 - 361
40. Schröder JO: Behandlung des systemischen Lupus erythematoses. Akt. Rheumatol. 1996; 21: 89 - 97

41. Simms RW, Kwoh CK, Anderson LG, Erlandson DM, Greene JM, Kelleher M, O'Dell JR, Partridge AJ, Brigham RB, Roberts WN, Robbins ML, Yood RA, Liang MH: Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1996; Vol. 39, No 5: 723 - 731
42. Sönnichsen N: Psoriasis: Neuere Entwicklungen und Möglichkeiten der Therapie. *Derm.* (3) 1997: 44 - 50
43. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL: Hepatic Effects of Long-term Methotrexate Use in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2000, Vol. 95, No. 11
44. van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers LA, Mulder J, de Boo T, van de Kerkhof PCM: Eine Neubewertung des Methotrexats: Ergebnisse der Langzeitbehandlung von Psoriasis. *H + G* 1994; Band 69, Heft 2: 136 - 142
45. van Outryve S, Schrijvers D, van den Brande J, Wilmes P, Bogers J, van Marck E, Vermorken JB: Methotrexate-associated liver toxicity in a patient with breast cancer: case report and literature review. *The Journal of Medicine*, June 2002, Vol. 60, No 5 216 - 222
46. Wagner HN, Mishkin F in: *Principles of Nuclear Medicine*, H.N. Wagner (ed.), Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1968, 599 - 627
47. Weinblatt ME: Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Toxicity Issues. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35: 403 - 406
48. Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR: Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2000 Nov; 43(11): 2609 – 2613
49. Weinstein GD, White GM, Irvine MD: An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454 - 9
50. West SG: Methotrexate Hepatotoxicity. *Rheumatic Disease Clinics Of North America*, Volume 23, Number 4, November 1997; 383 - 915
51. Wetzel E, Herrmann HJ: Zinnkolloid – Eine neue Substanz zur Leber- und Milz-Szintigraphie. In: *NucCompact* 10, 1979, 93 - 96
52. Whitning-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD: Methotrexate and Histologic Hepatic Abnormalities: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, June 1991, Volume 90: 711 – 716
53. Wyeth Lederle Arzneimittel GmbH: Lantarel – Methotrexat, Basis-Information.

54. Zachariae H: Liver biopsies and methotrexate: A time for reconsideration?. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 531 - 534
55. zum Winkel K: Nuklearmedizin. In: Nuklearmedizin. Berlin, Springer Verlag, 1990: 242 - 249

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Lineare Regression und Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und Laborparametern

	ALT	ALT ♀	ALT ♂
Stichprobenelemente n	154	94	60
Korrelationskoeffizient r	0,008163	-0,01887	0,02986
Bestimmtheitsmaß r^2	0,000066634	0,000356	0,000892
t-Test	0,1006	-0,1811	0,2275
P-Wert	0,92	0,856	0,82
Freiheitsgrade	152	92	58
y-Koeffizient	0,01848	-0,04619	0,05535

Tabelle 2 Lineare Regression und Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und Laborparametern

	AST	AST ♀	AST ♂
Stichprobenelemente n	128	76	52
Korrelationskoeffizient r	-0,01613	-0,01824	-0,04792
Bestimmtheitsmaß r^2	0,00026	0,00033	0,0023
t-Test	-0,1811	-0,1569	-0,3392
P-Wert	0,856	0,875	0,735
Freiheitsgrade	126	74	50
y-Koeffizient	-0,02095	-0,03168	-0,04387

Tabelle 3 Lineare Regression und Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und Laborparametern

	GGT	GGT ♀	GGT ♂
Stichprobenelemente n	156	96	60
Korrelationskoeffizient r	-0,0143	-0,01239	-0,03008
Bestimmtheitsmaß r^2	0,0002	0,00015	0,0009
t-Test	-0,1774	-0,1201	-0,2292
P-Wert	0,859	0,904	0,819
Freiheitsgrade	154	94	58
y-Koeffizient	-0,05018	-0,03845	-0,1246

Tabelle 4 Lineare Regression und Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und Laborparametern

	AP	AP ♀	AP ♂
Stichprobenelemente n	128	79	49
Korrelationskoeffizient r	-0,07088	-0,09839	-0,03197
Bestimmtheitsmaß r^2	0,005	0,00968	0,00102
t-Test	-0,7976	-0,8676	-0,2193
P-Wert	0,426	0,388	0,827
Freiheitsgrade	126	77	47
y-Koeffizient	-0,5902	-0,8264	-0,2632

Tabelle 5 Lineare Regression und Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und Laborparametern

	Bili	Bili ♀	Bili ♂
Stichprobenelemente n	137	84	53
Korrelationskoeffizient r	0,01954	-0,08849	-0,05006
Bestimmtheitsmaß r^2	0,00038	0,00783	0,0025
t-Test	0,2271	-0,8044	-0,358
P-Wert	0,82	0,423	0,7218
Freiheitsgrade	135	82	51
y-Koeffizient	0,0007777	-0,01213	-0,0024

Tabelle 6 Lineare Regression und Korrelation von Leber-Milz-Szintigraphie und GGT nach Krankheitsbildern sortiert

	Lupus	Psoriasis	Sonstige
Stichprobenelemente n	40	35	42
Korrelationskoeffizient r	-0,03097	0,3453	-0,04072
Bestimmtheitsmaß r^2	0,000959	0,1192	0,00165
t-Test	-0,191	2,113	-0,2578
P-Wert	0,849	0,0422	0,7979
Freiheitsgrade	38	33	40
y-Koeffizient	-0,1224	0,4912	-0,2029

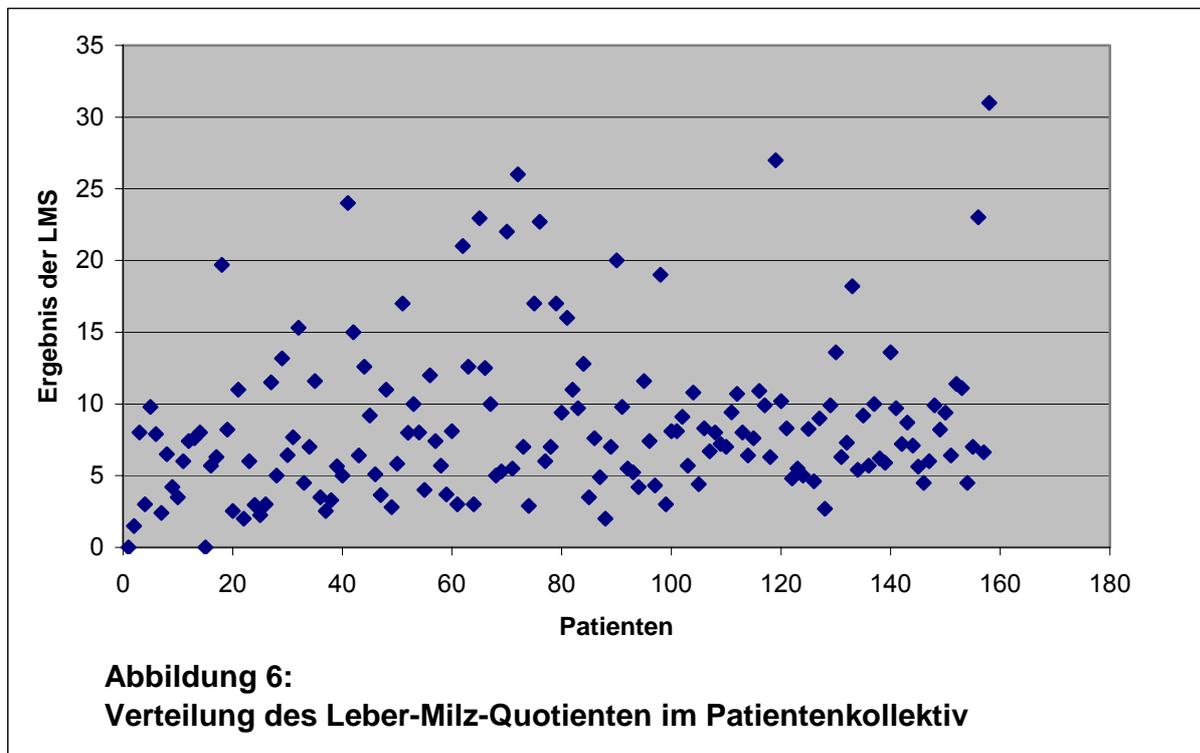
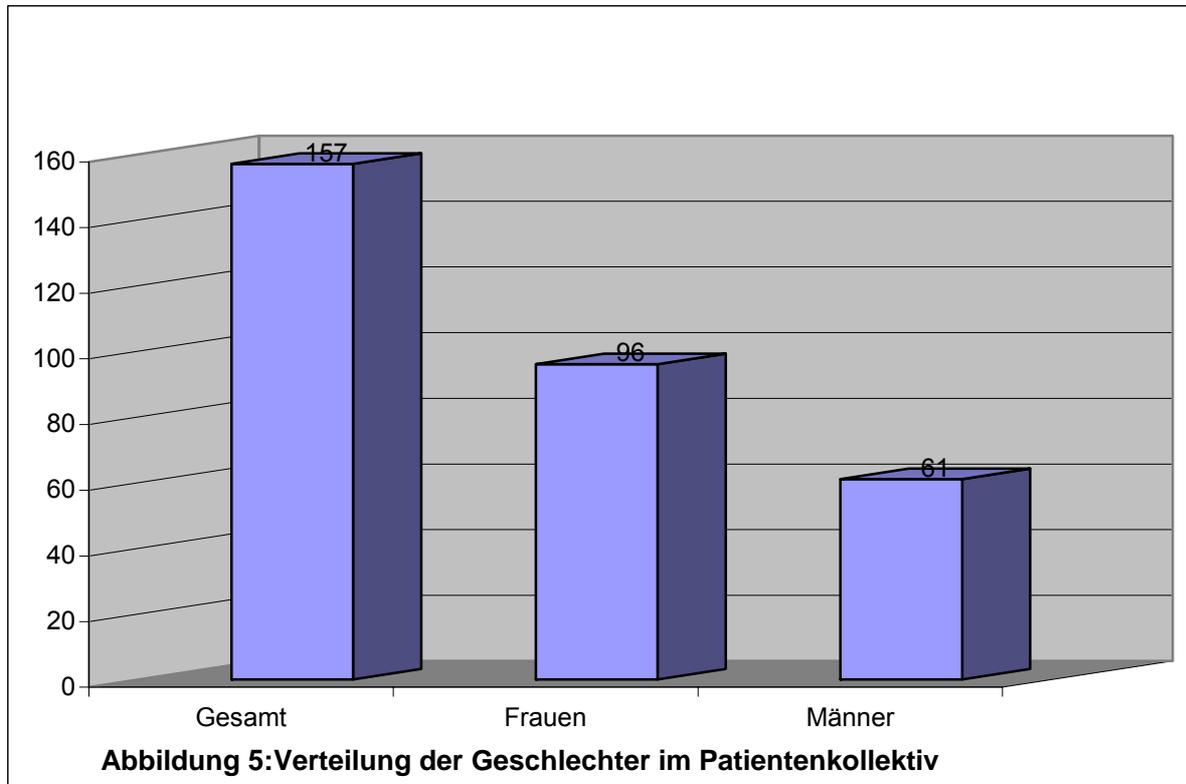
Tabelle 7

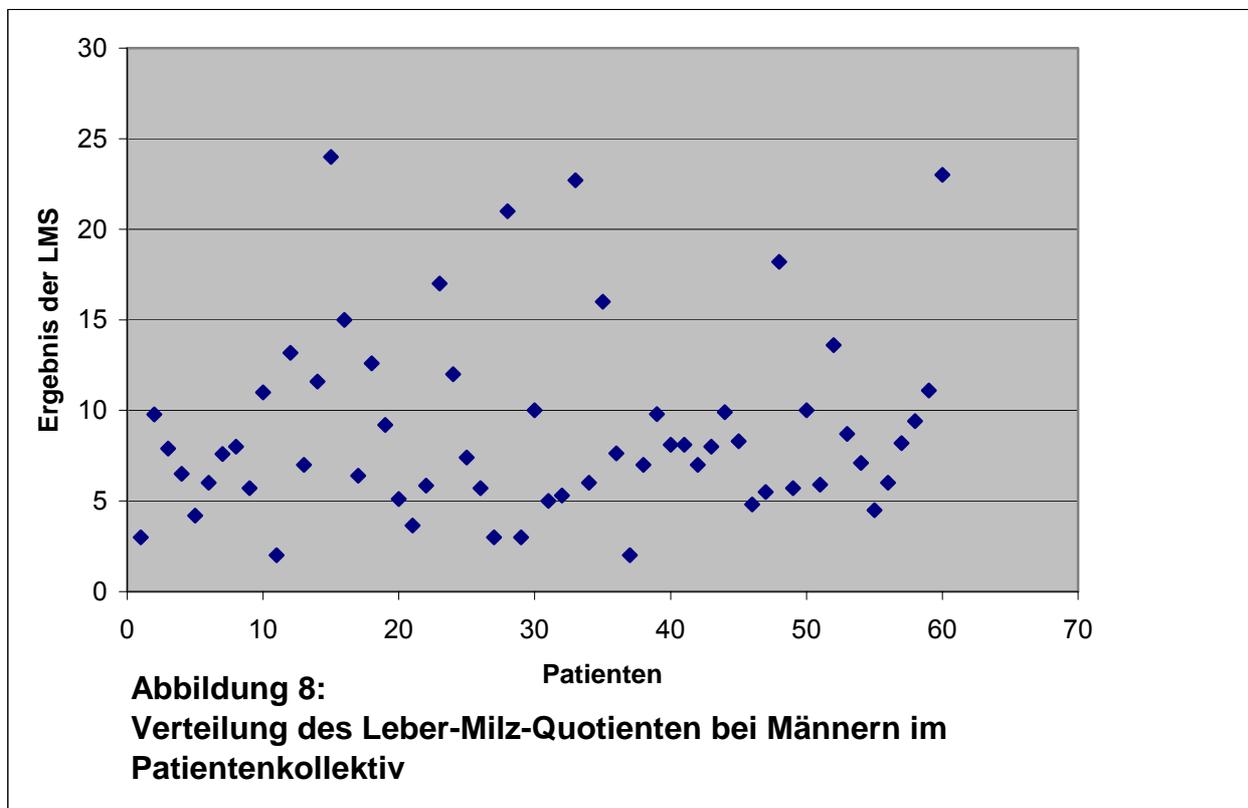
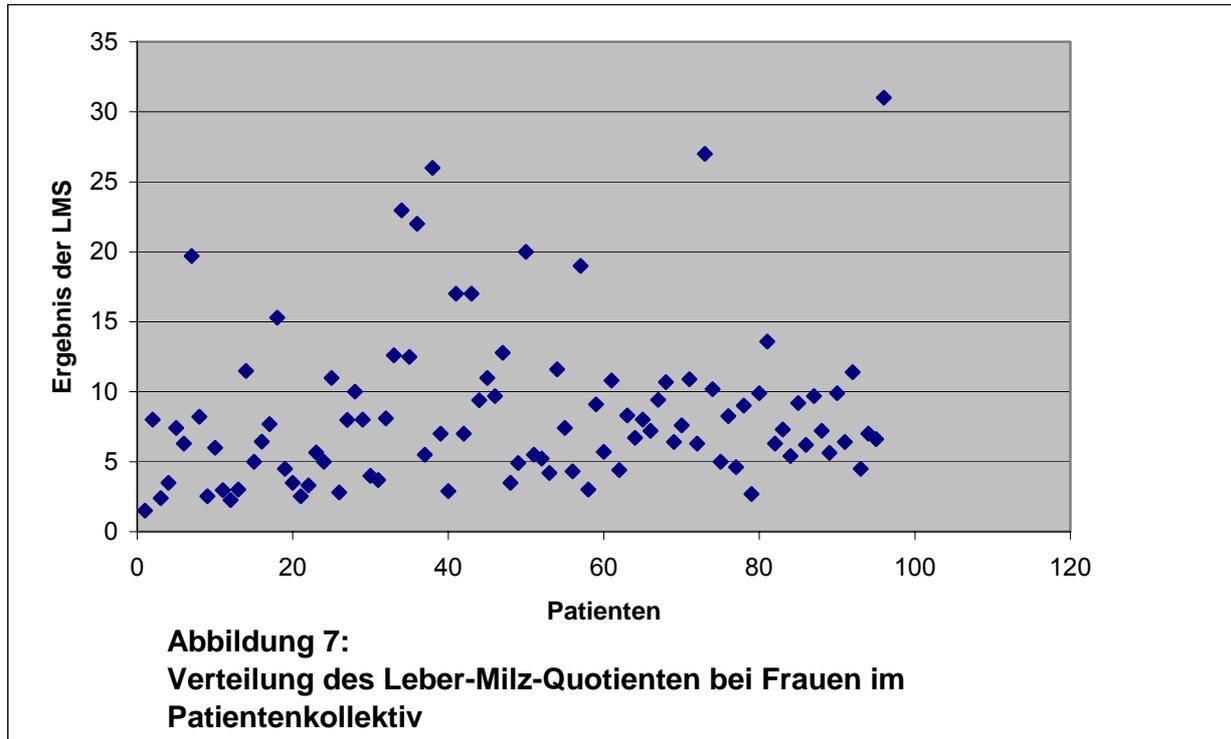
Korrelation szintigraphischer und klinisch-chemischer Befunde nach pathologischem Ergebnis

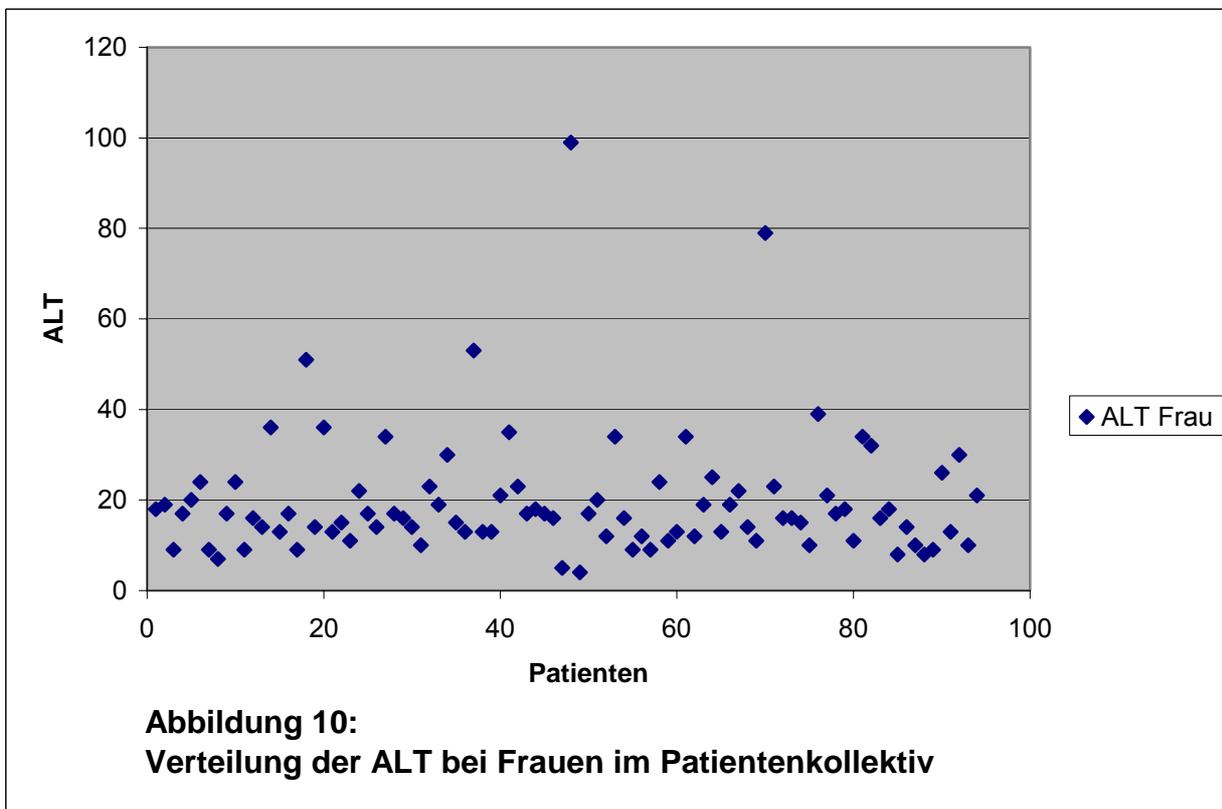
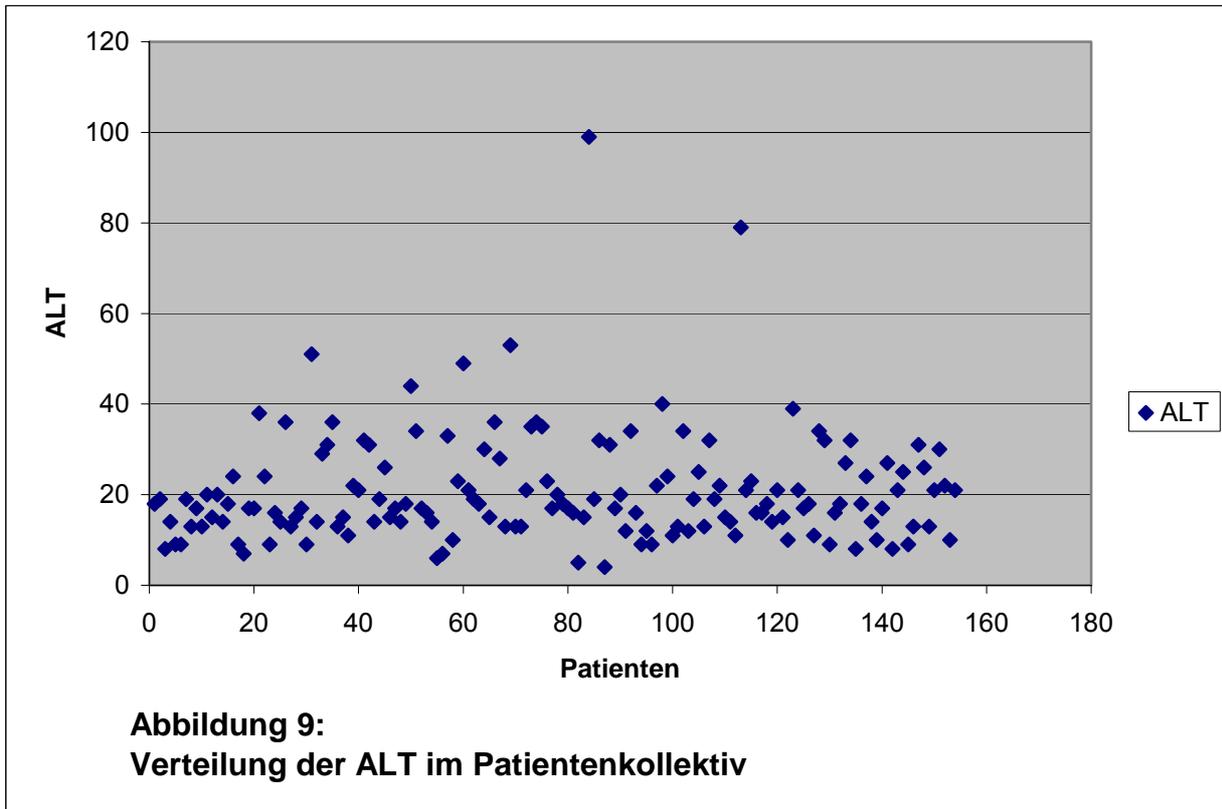
	Szintigraphie (+)	Szintigraphie (-)
Laborchemie (+)	9 (5,7 %)	44 (28,0 %)
Laborchemie (-)	27 (17,3 %)	77 (49,0 %)

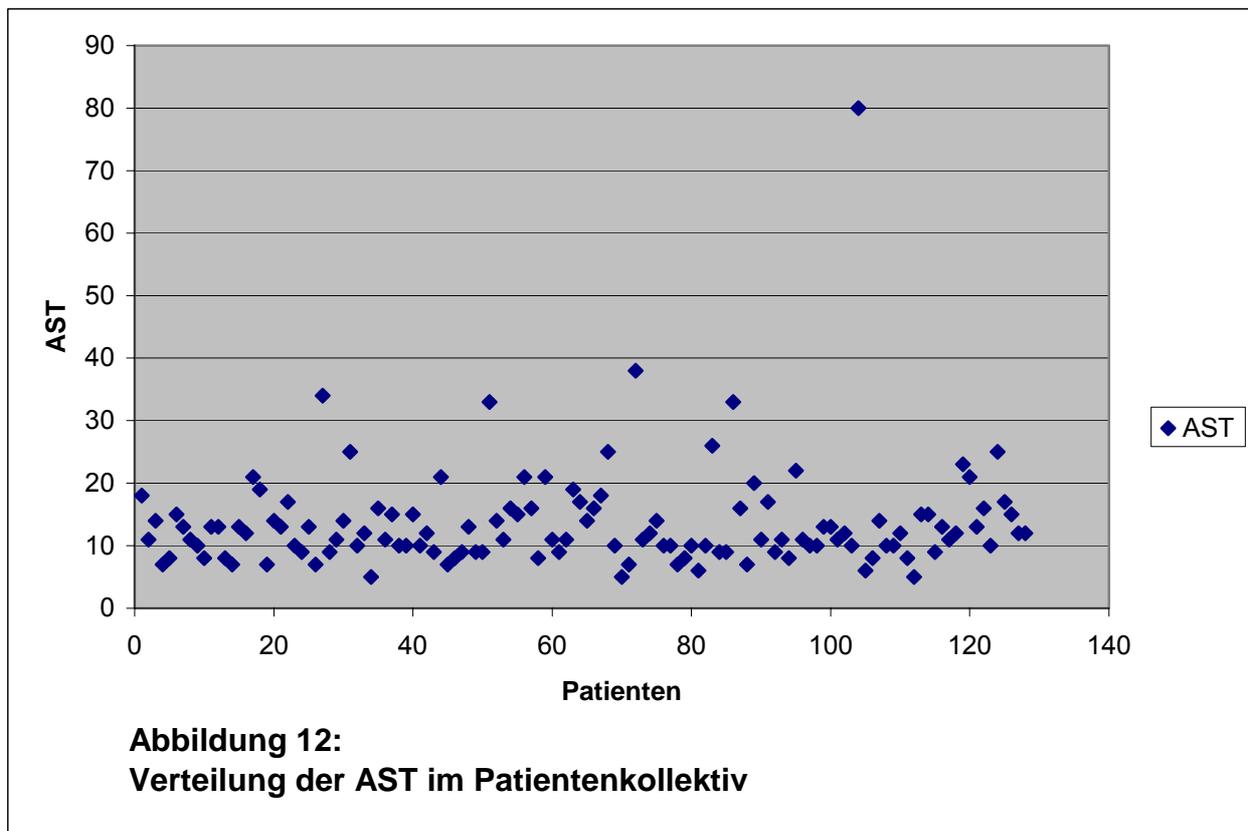
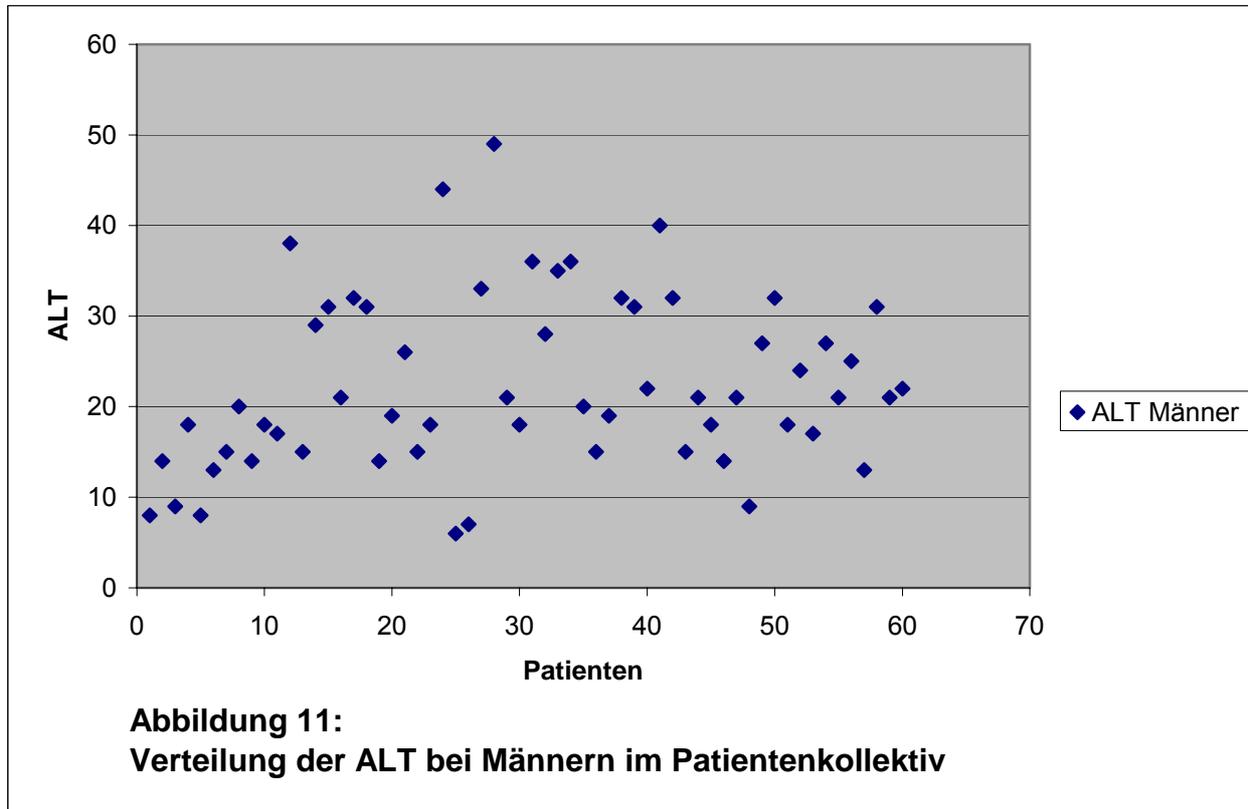
(+) = pathologischer Befund

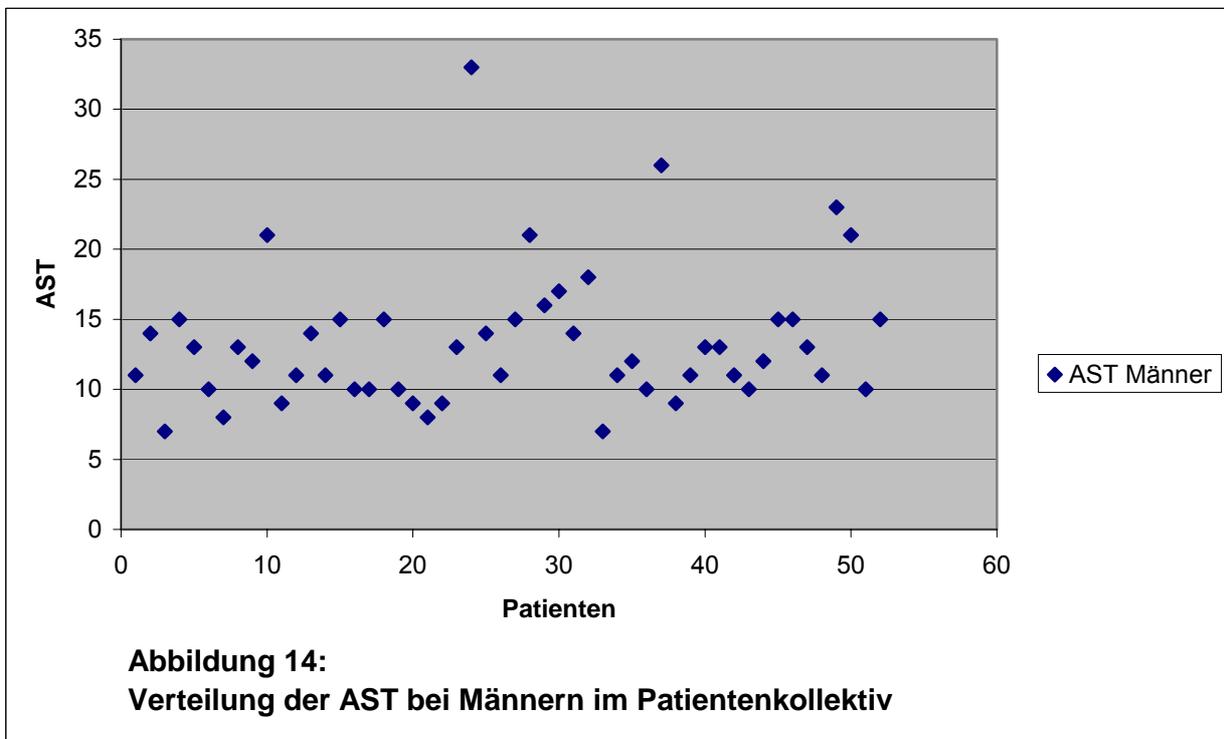
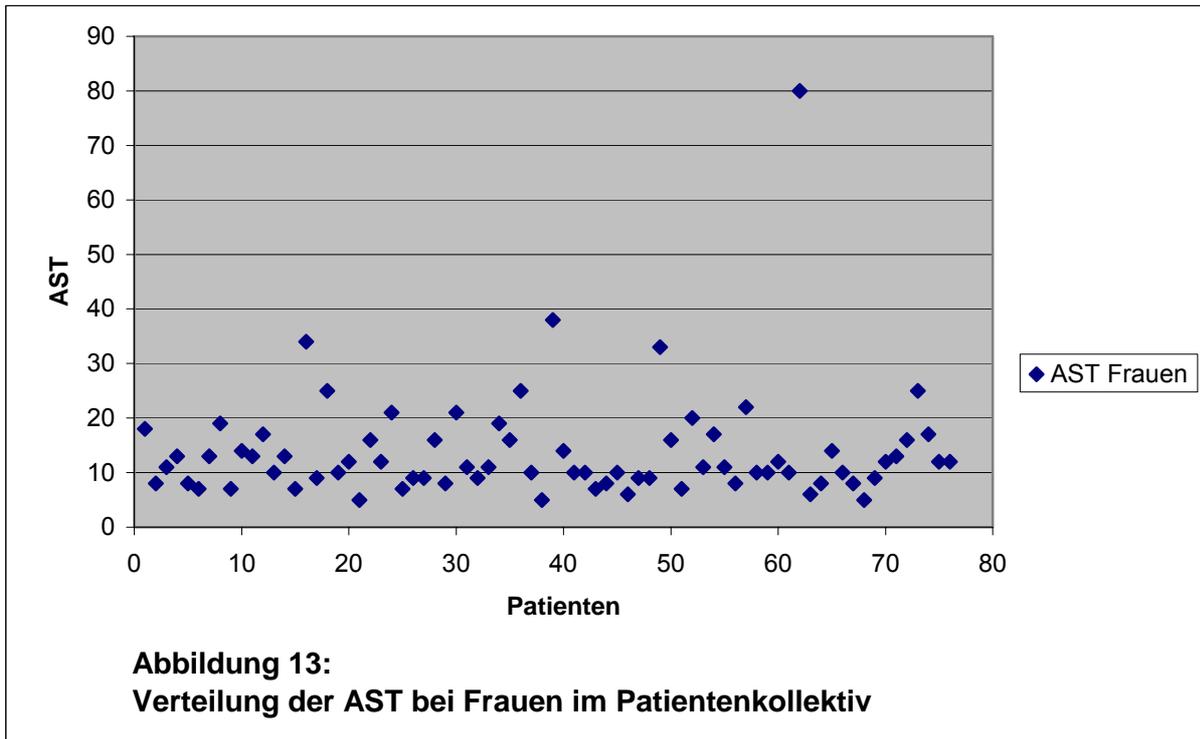
(-) = Normalbefund

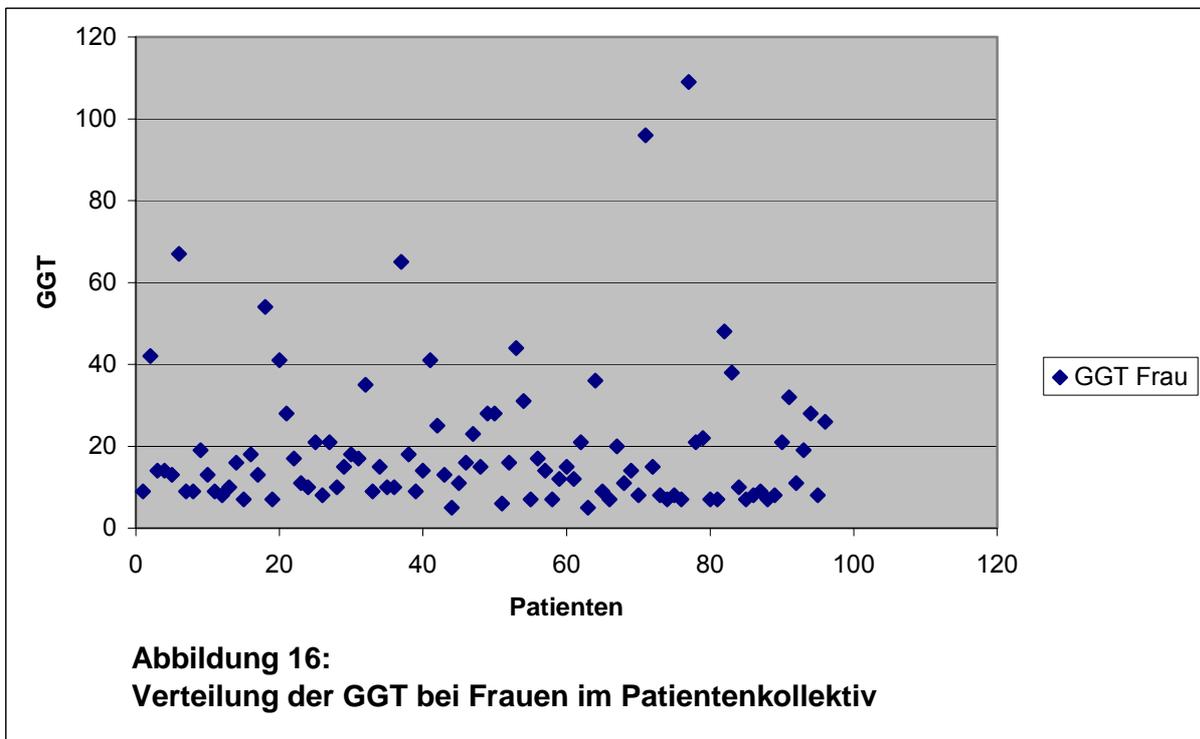
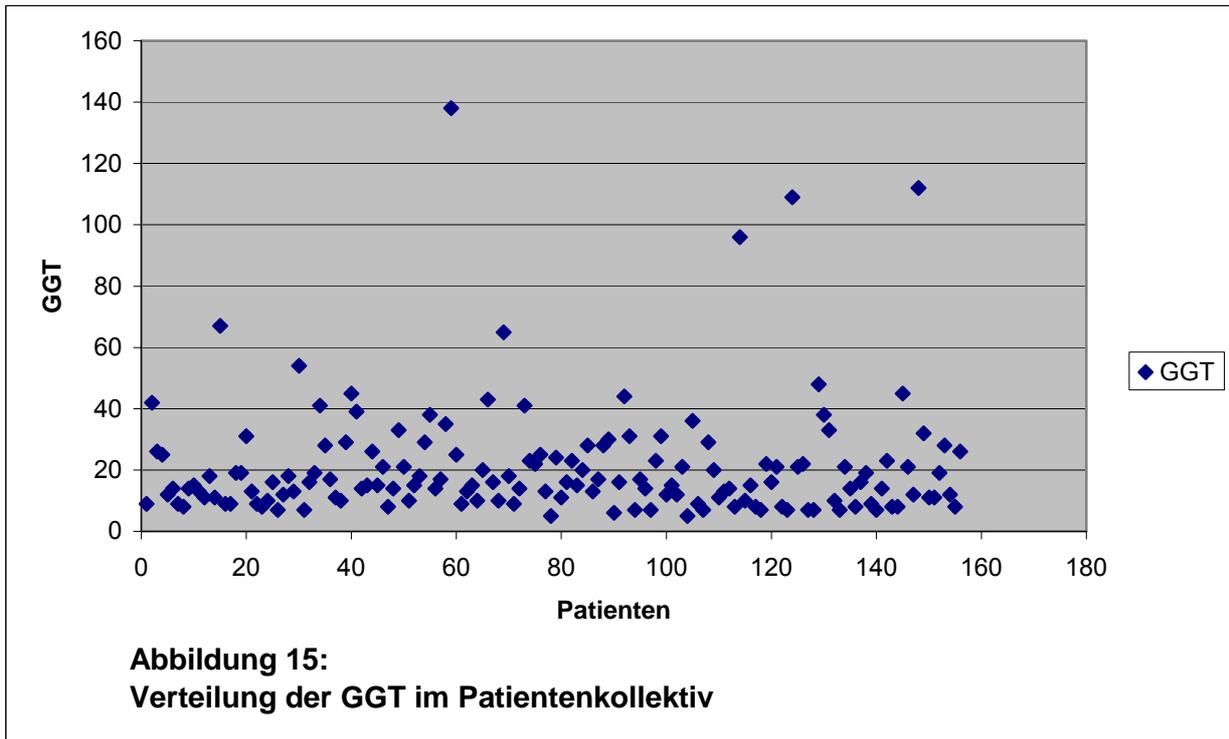
Abbildungsverzeichnis

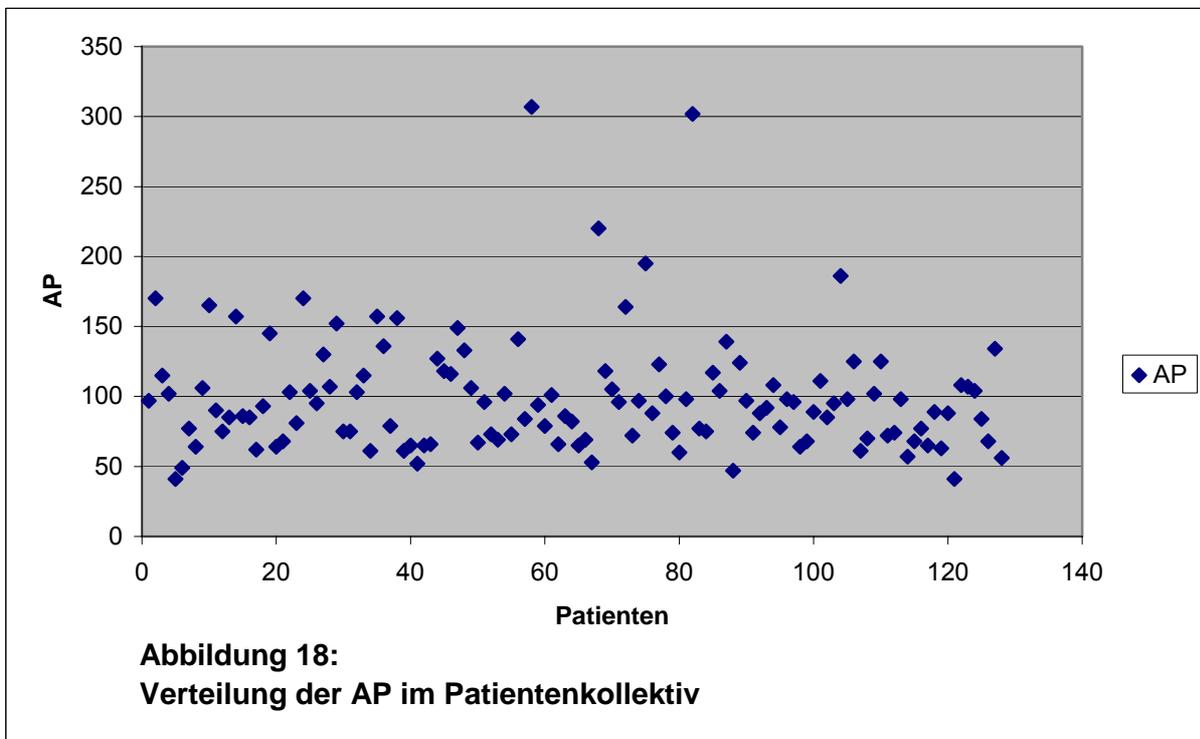
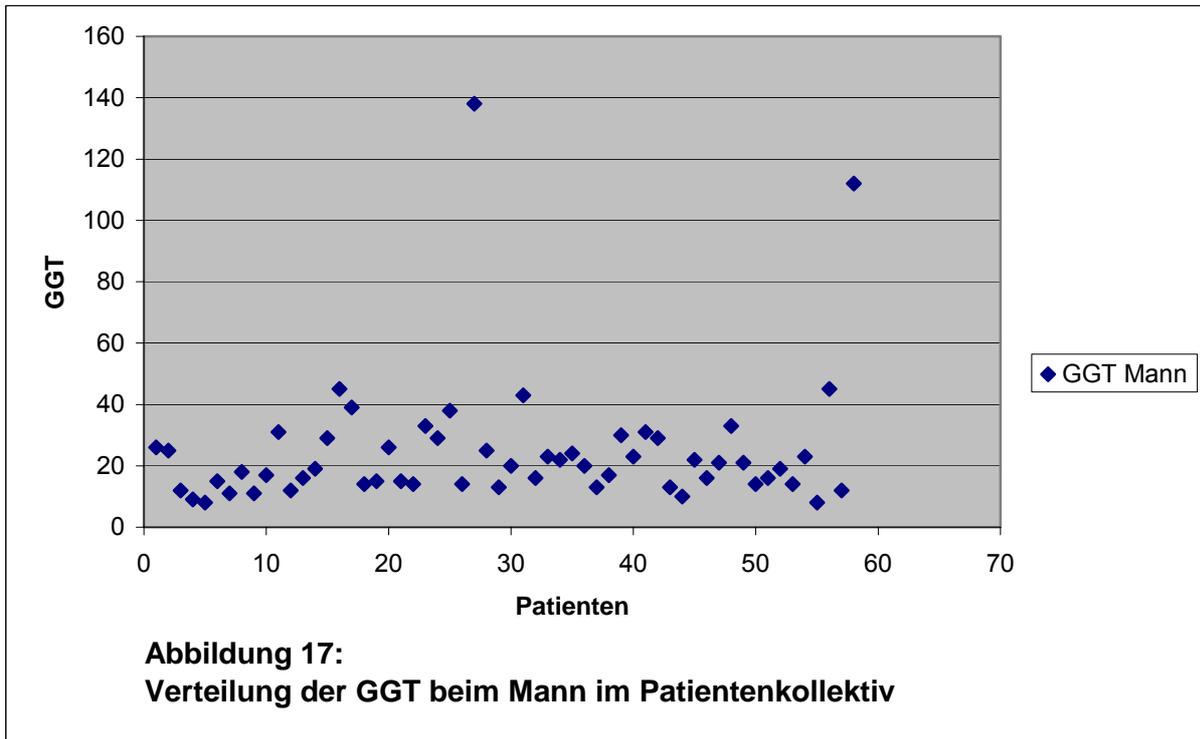


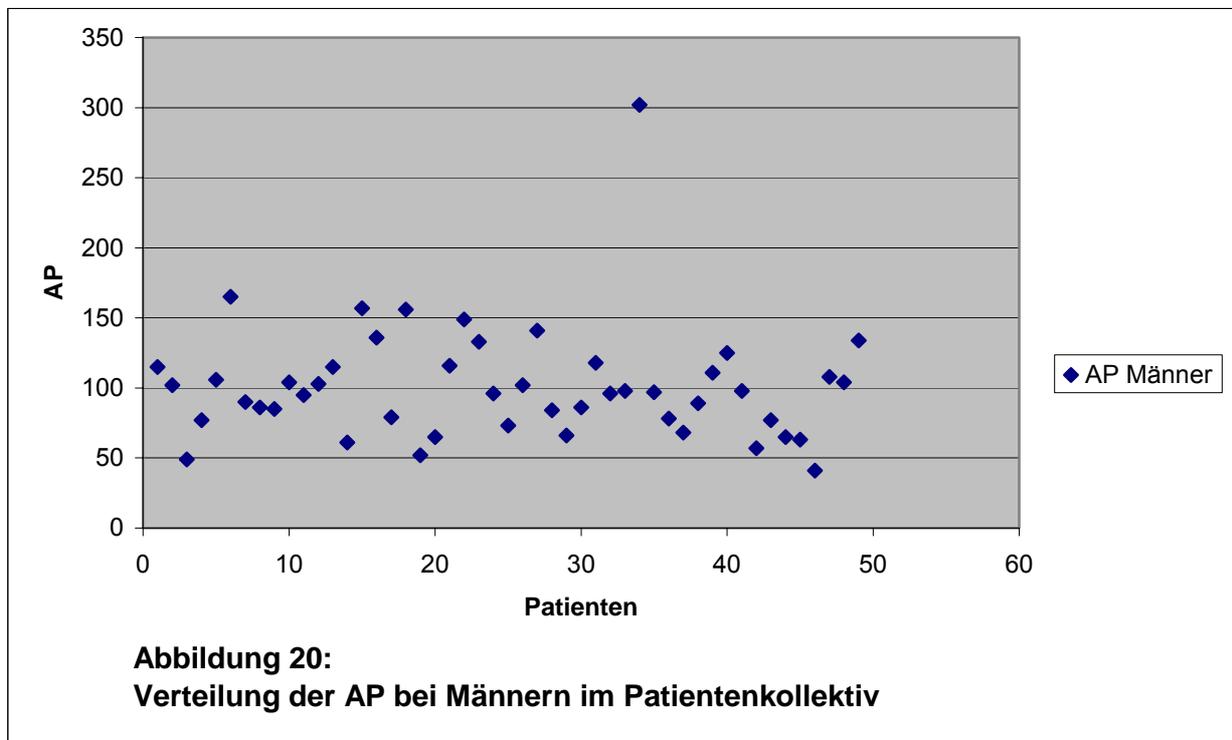
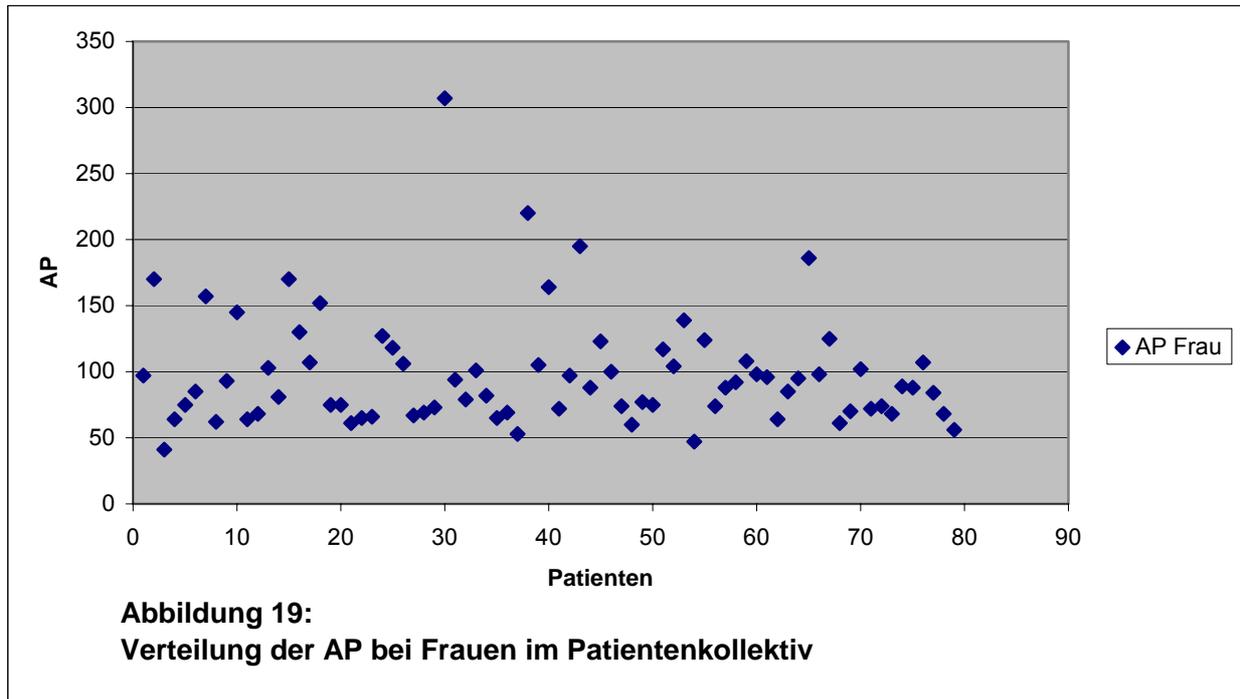


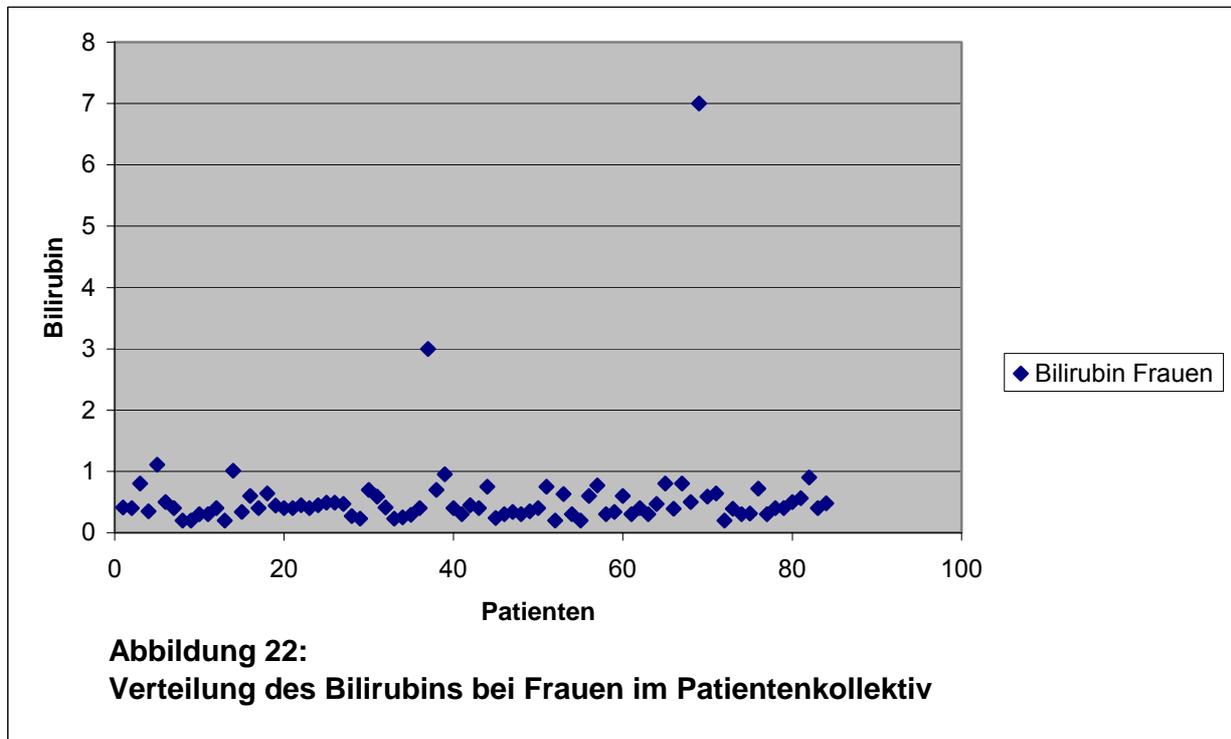
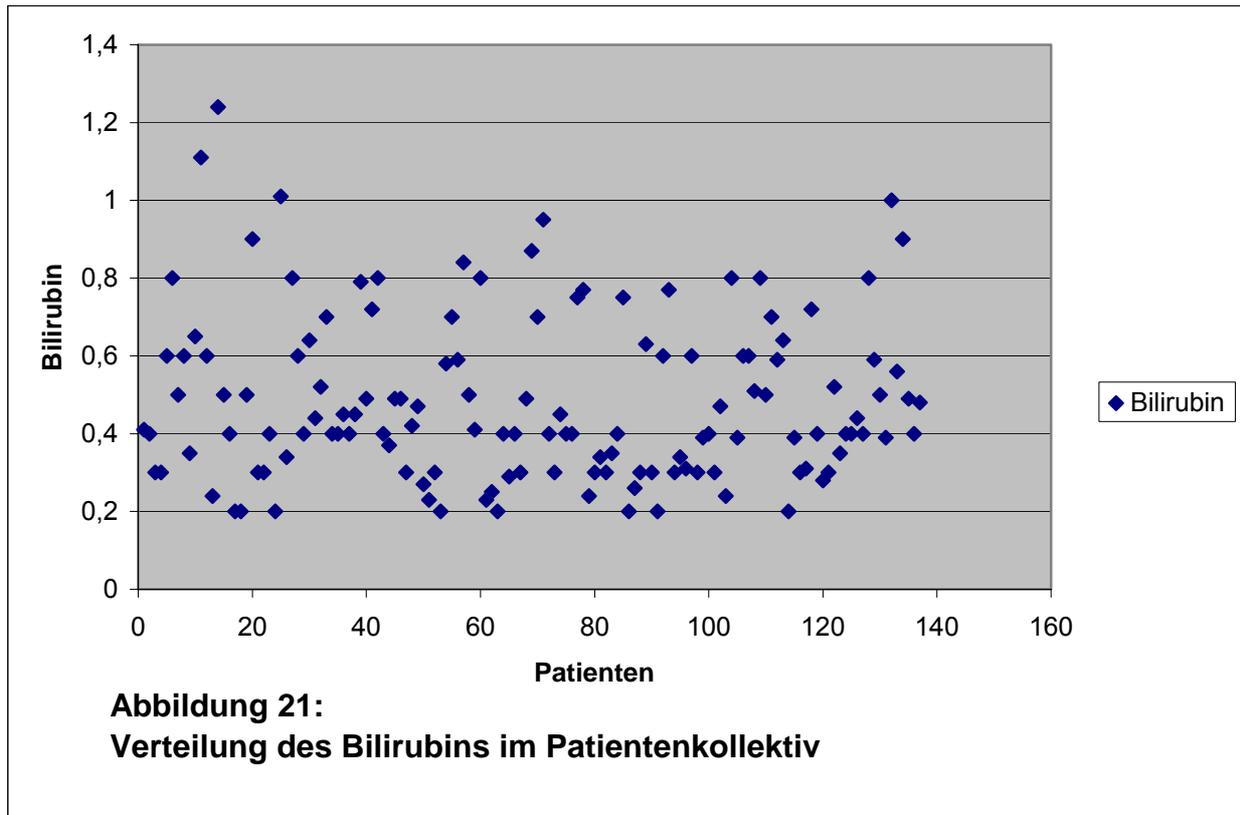


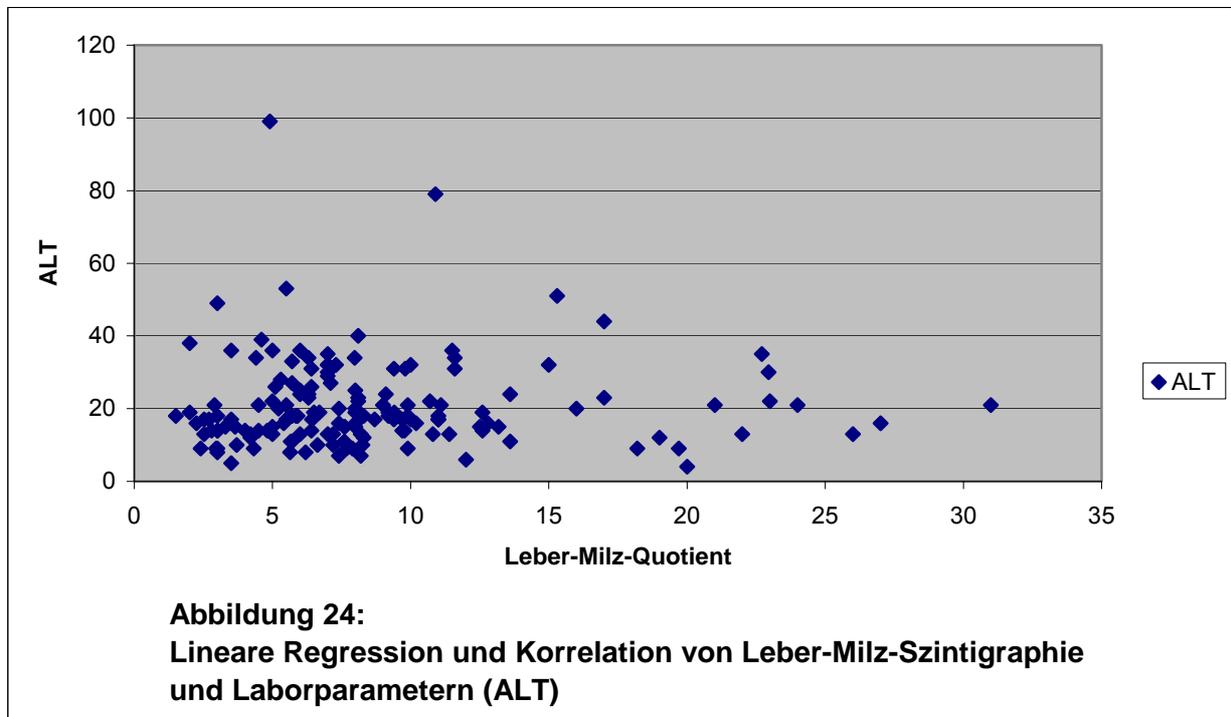
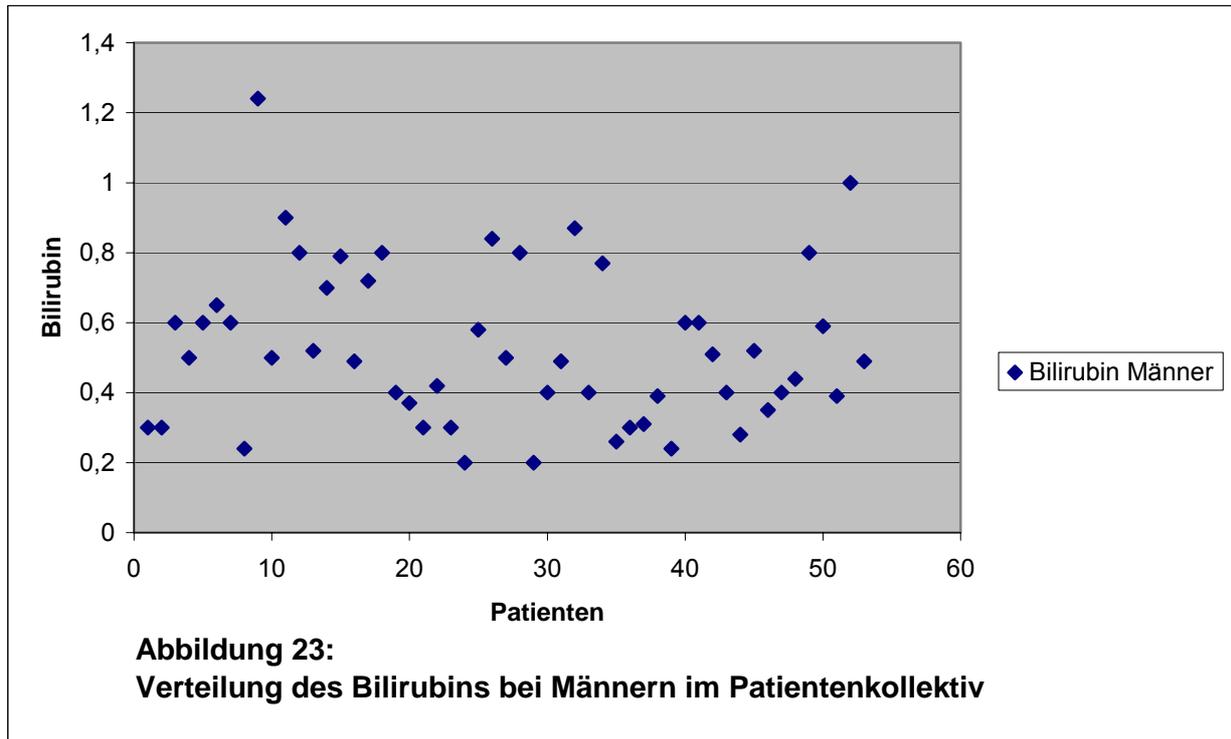


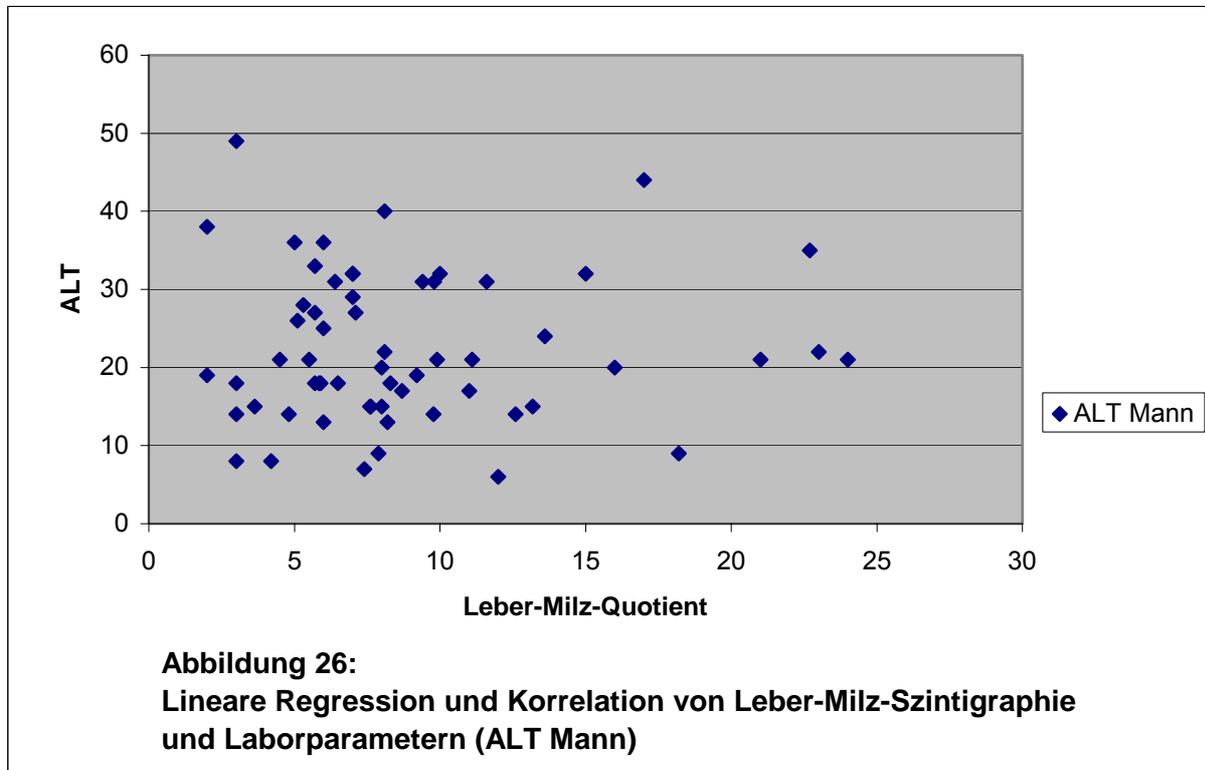
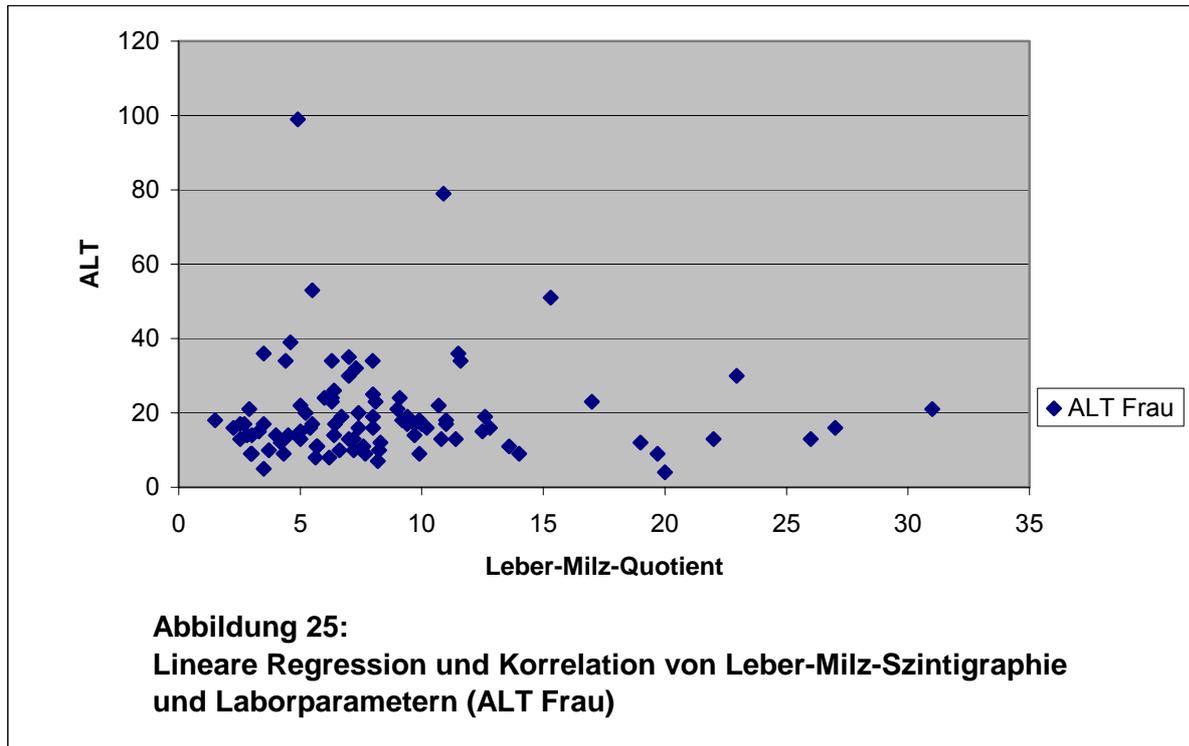


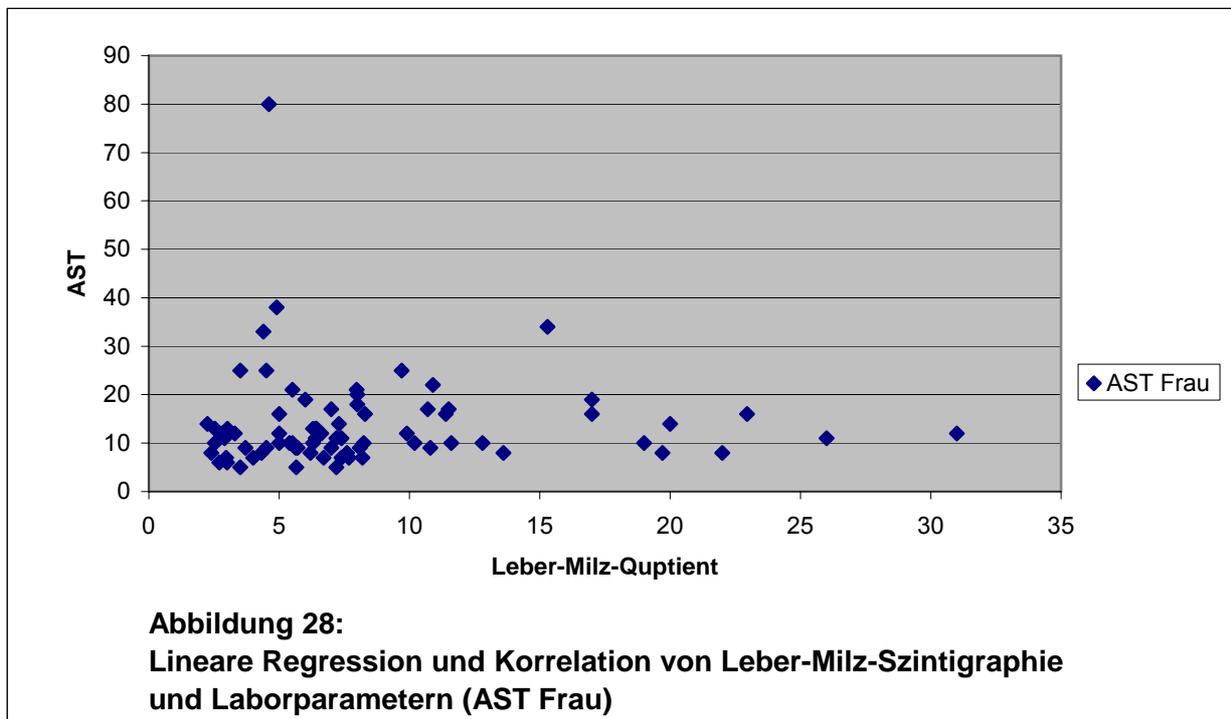
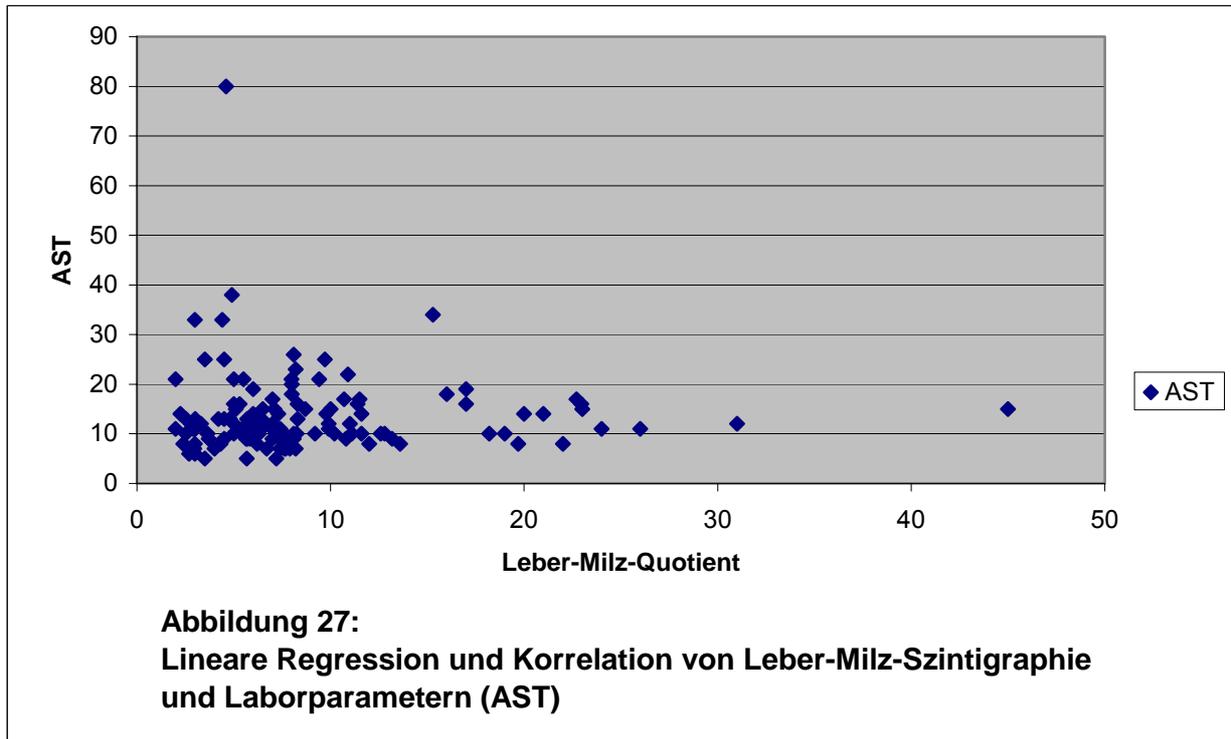


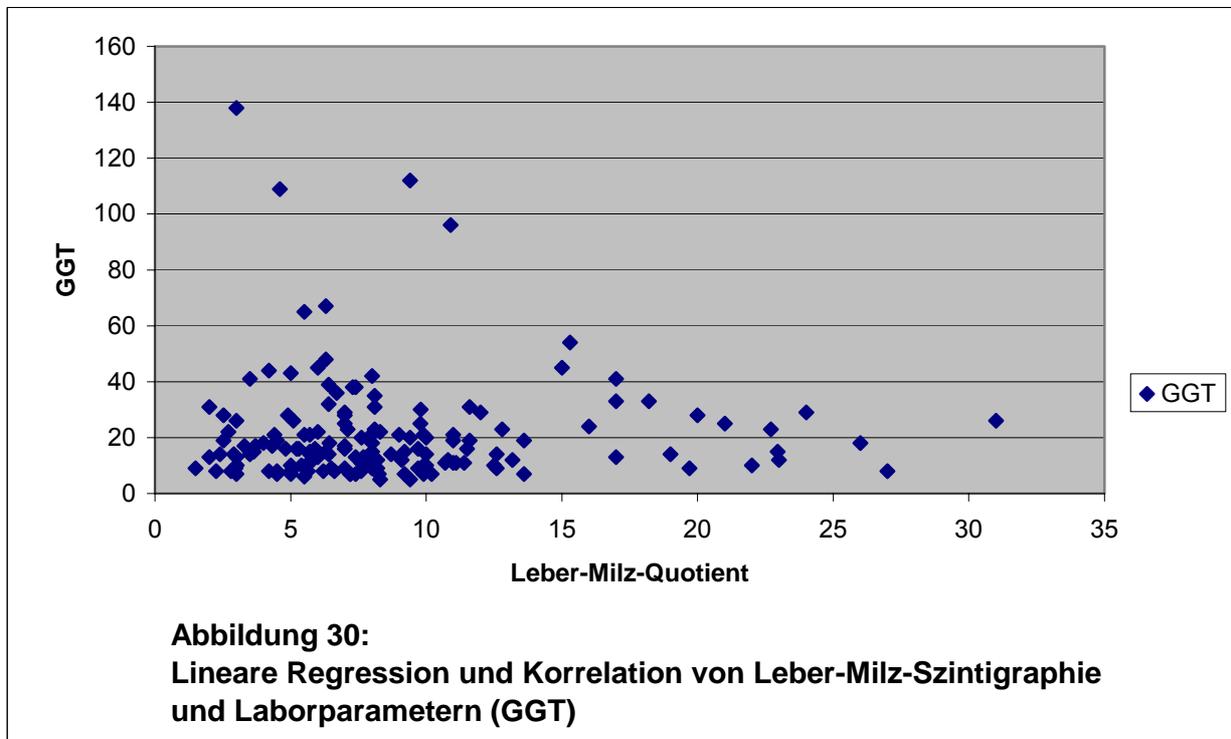
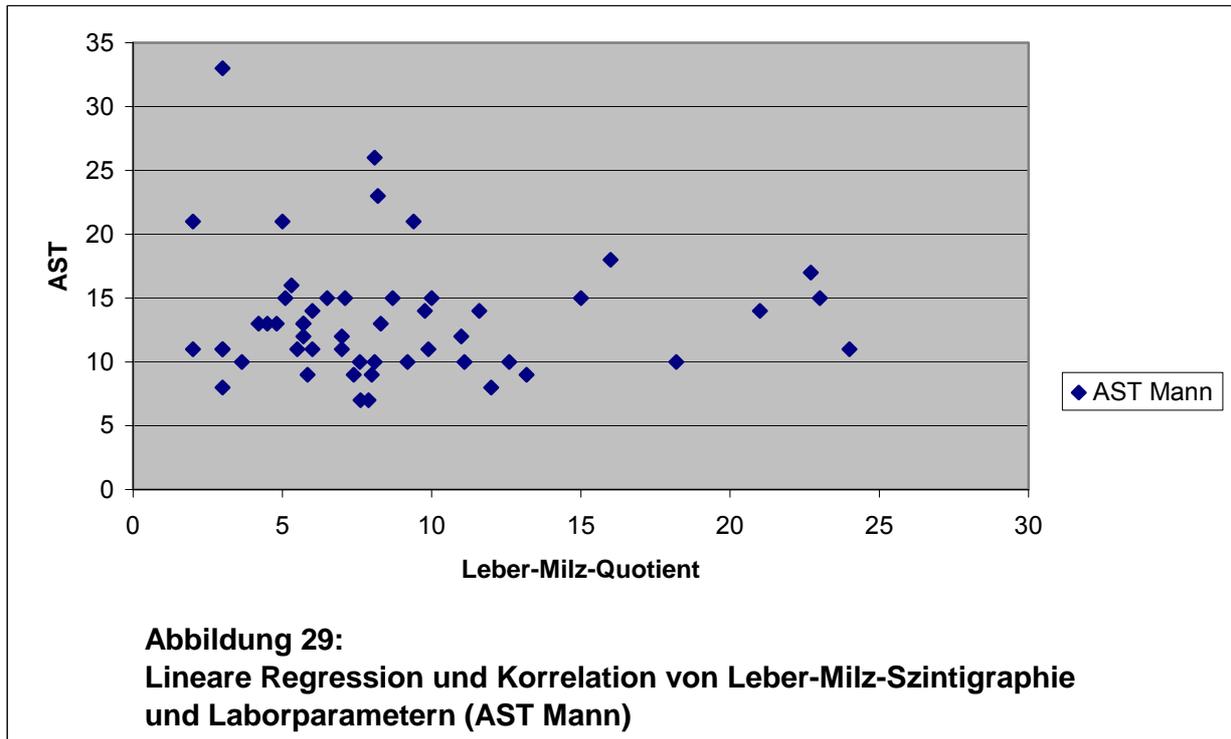


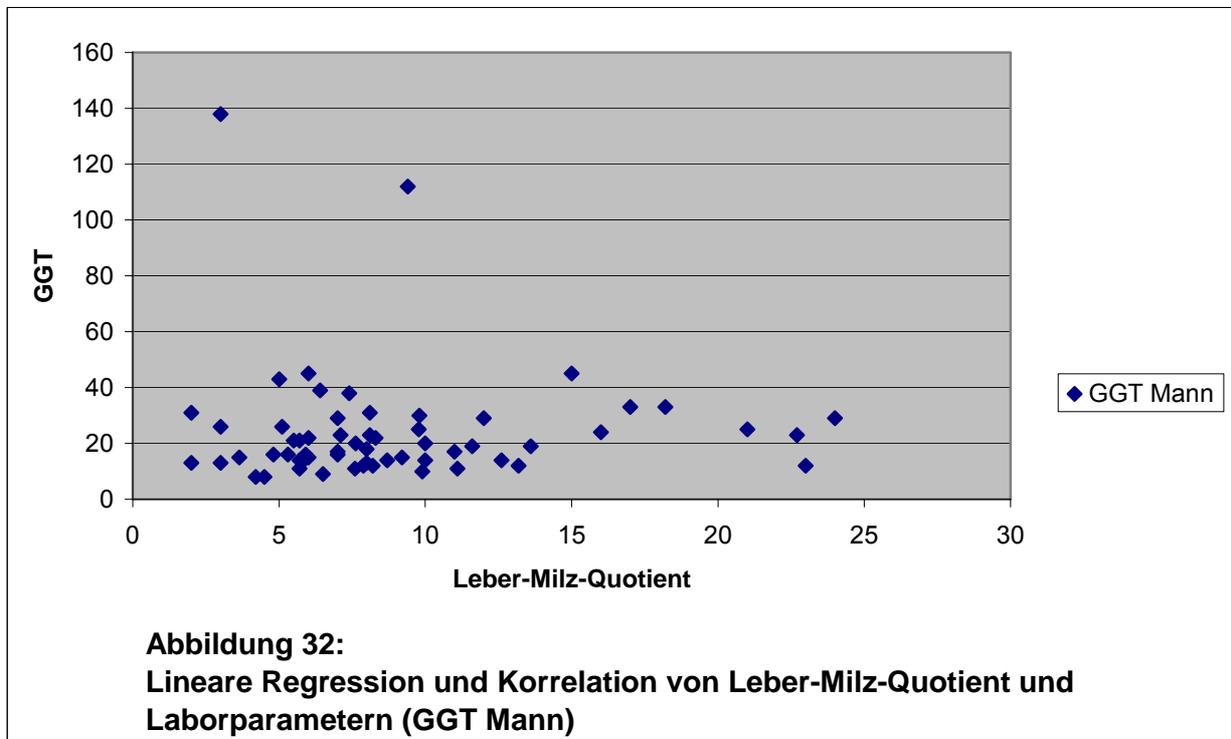
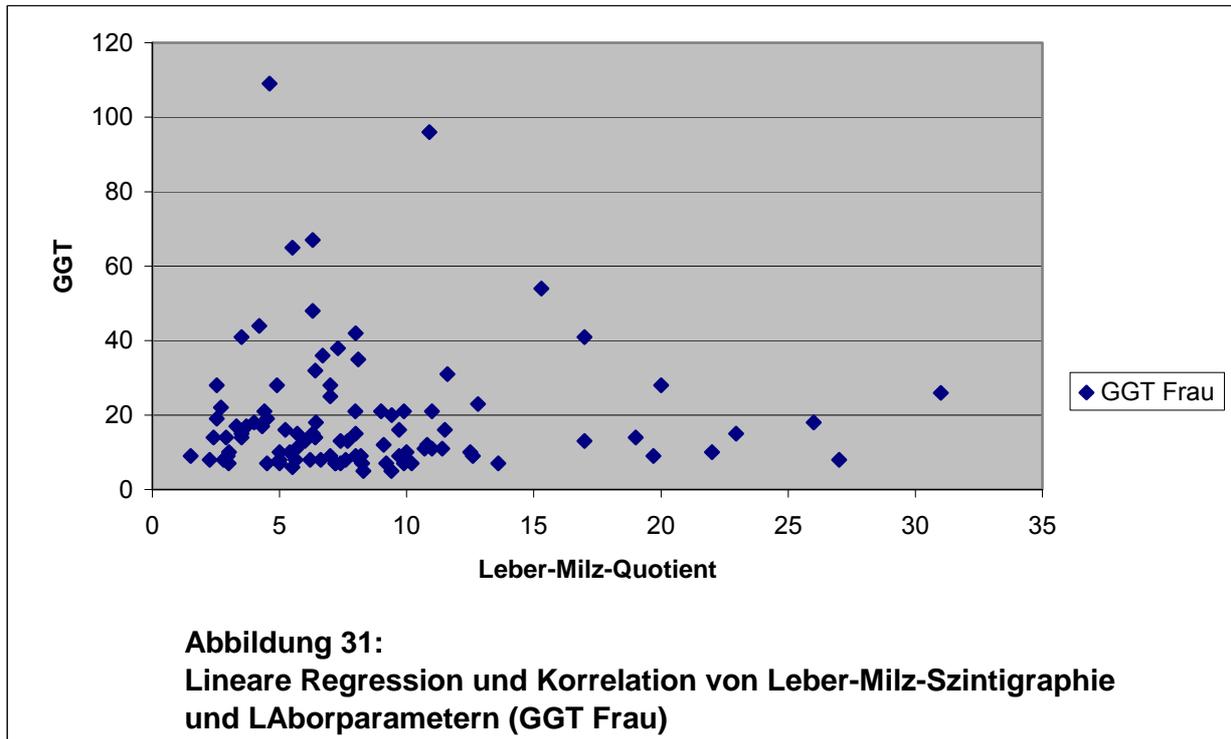


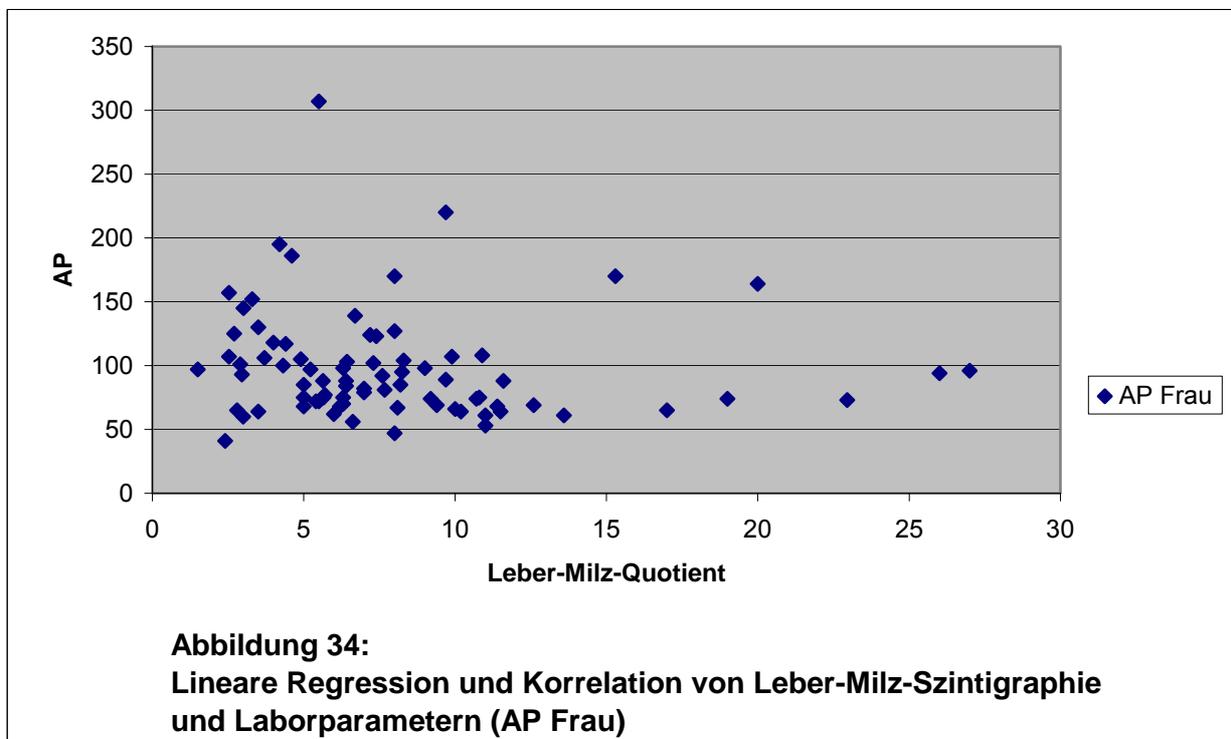
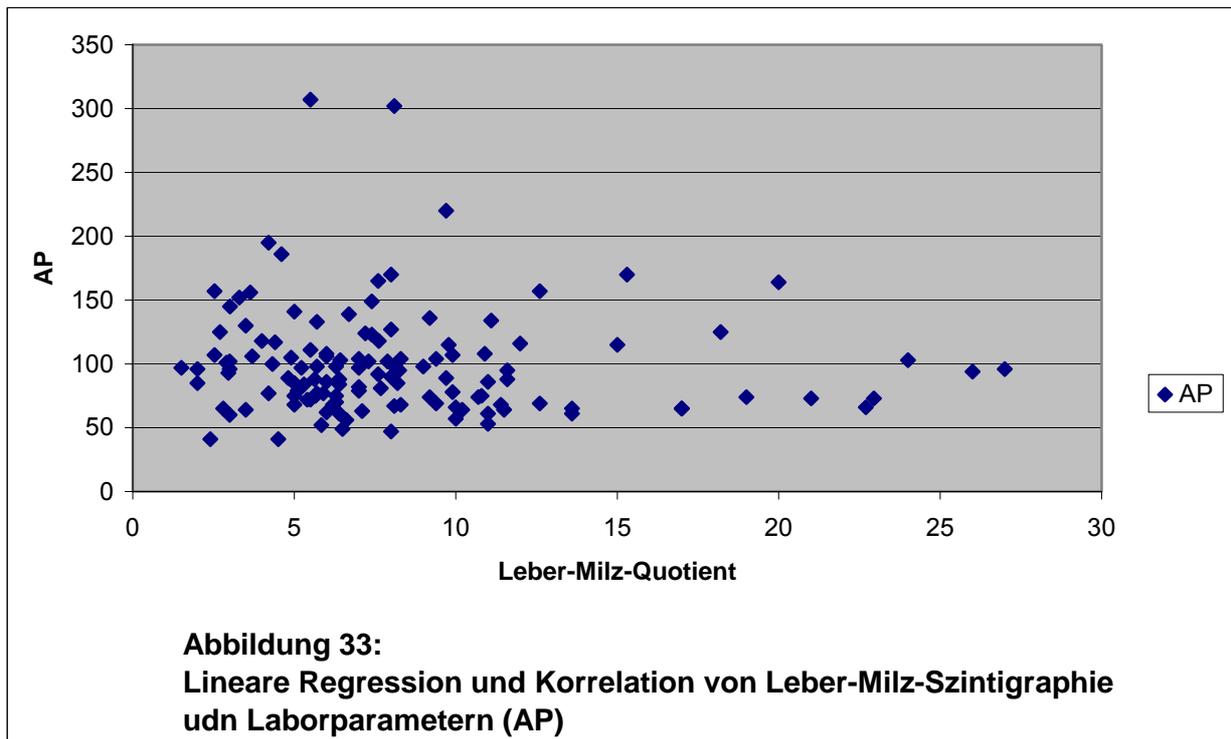


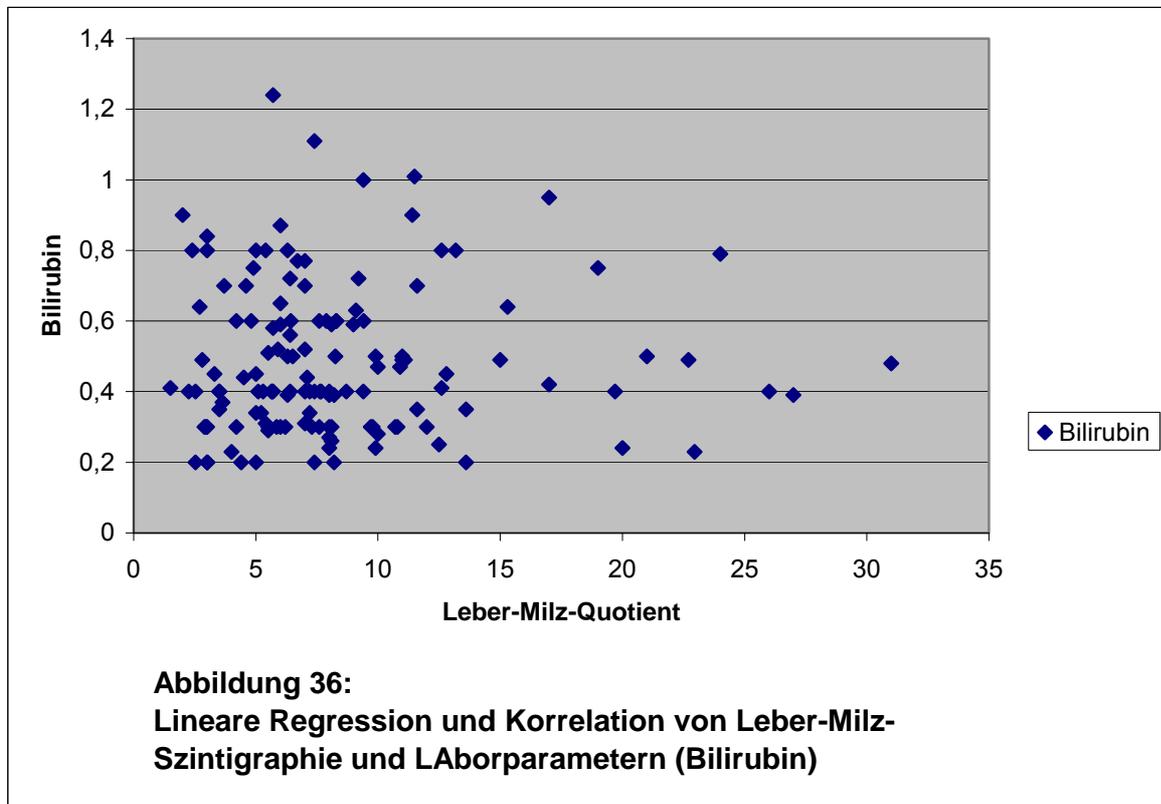
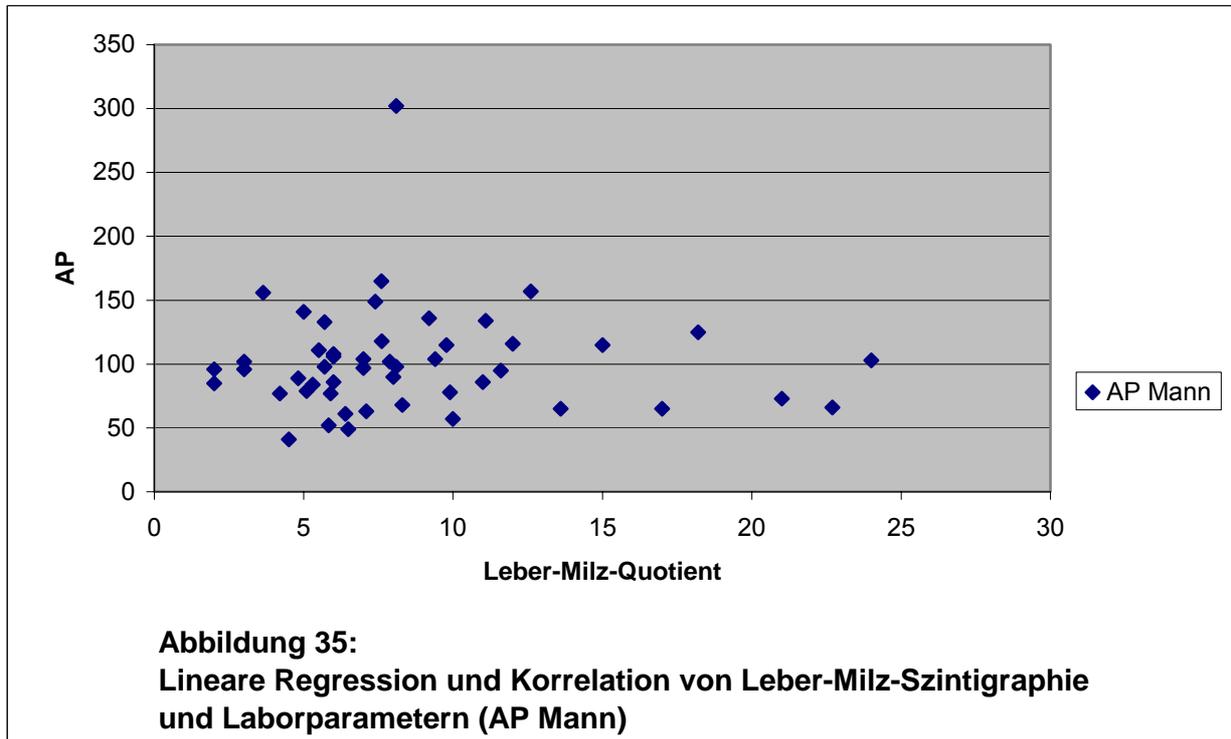


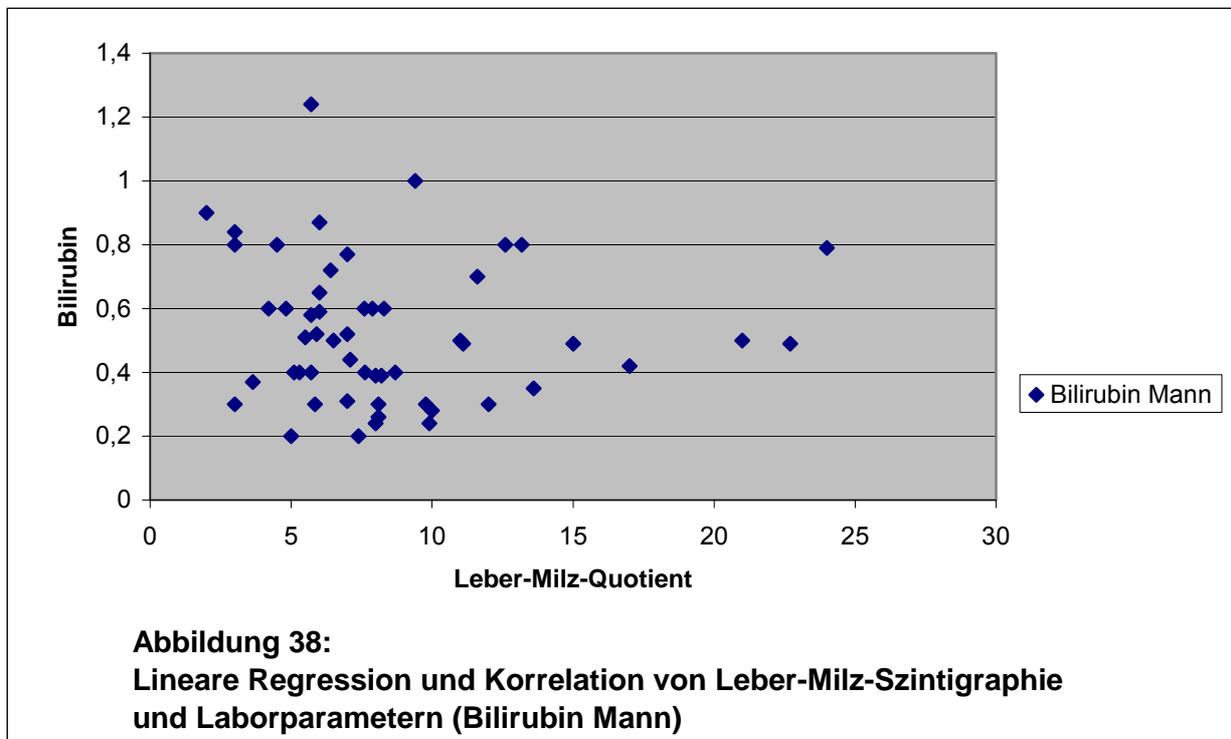
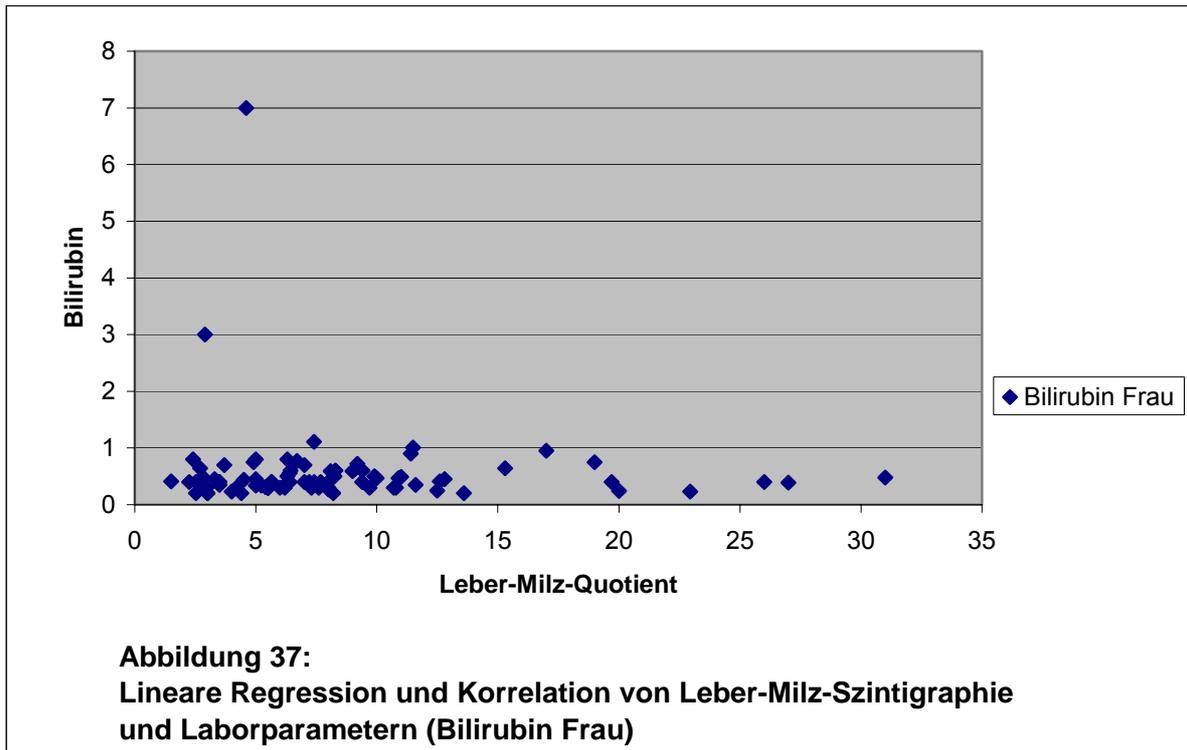


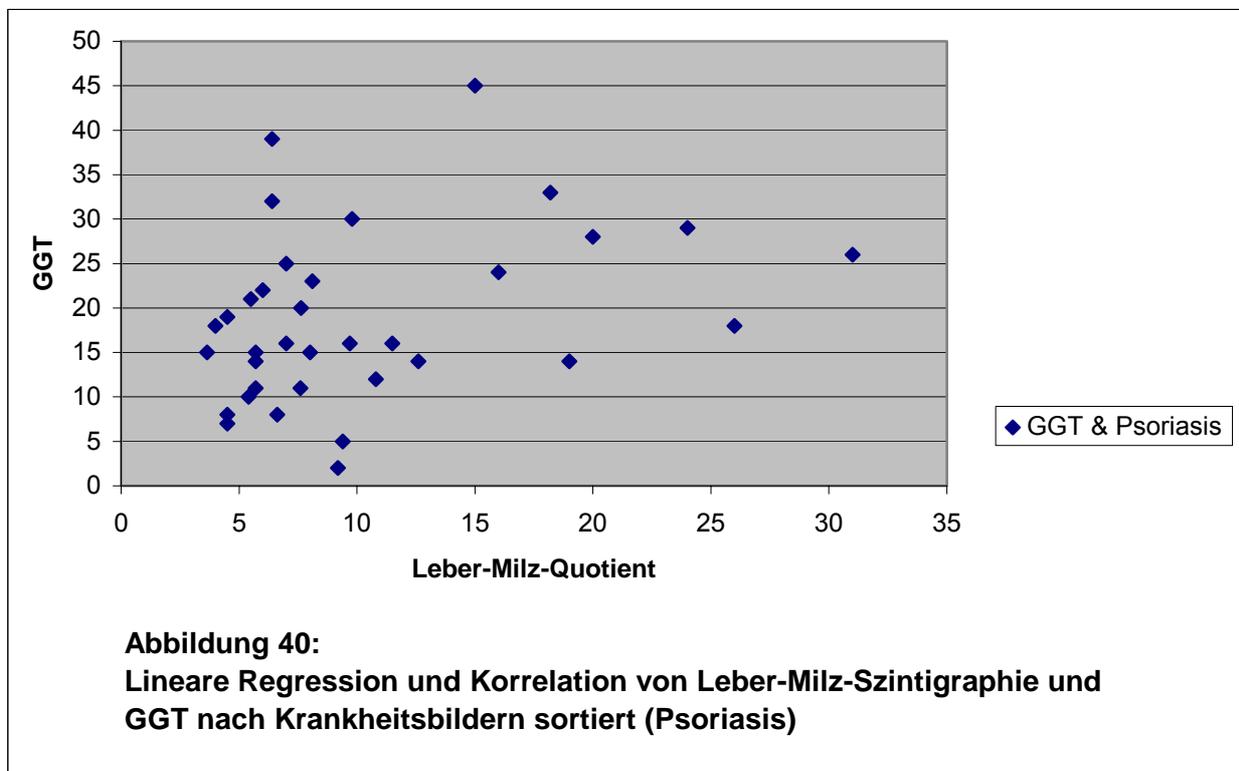
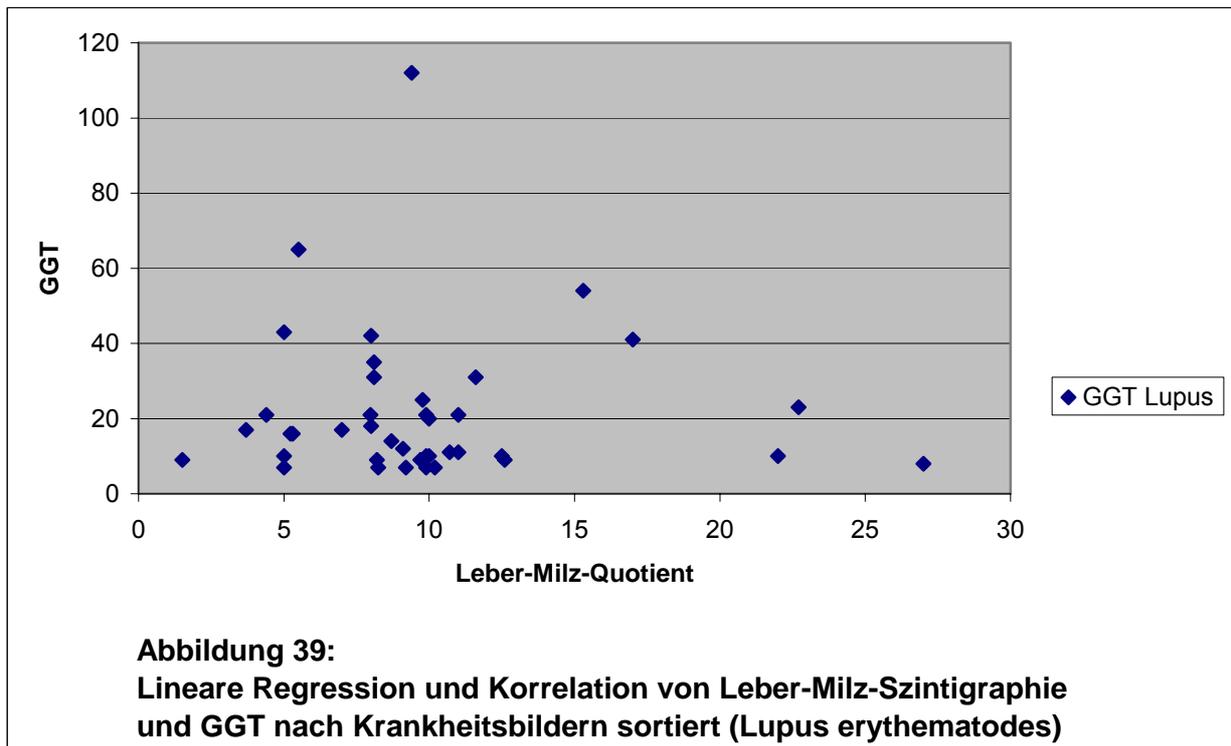












Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bili	Bilirubin
ca.	cirka
cm	Zentimeter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECT	Emmissions-Computertomogramm
etc.	et cetera
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyrovat-Aminotransferase
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
klmp	Kiloimpuls
LAO	links anterior oblique
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LMQ	Leber-Milz-Ouotient
LMS	Leber-Milz-Szintigraphie
LPO	links posterior oblique
m ²	Quadratmeter
MBq	Megabequerel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mSv	Millisievert
MTX	Methotrexat

nm	Nanometer
NSAID	Non-steroidal-anti-inflammatory-drugs
r	Korrelationskoeffizient
r^2	Güte
RA	Rheumatoide Arthritis
RAO	rechts anterior oblique
RES	retikuloendotheliales System
RHS	retikulohistiozytäres System
RNS	Ribonukleinsäure
ROI	Region-of-interest
RPO	rechts posterior oblique
SPECT	Single-Photon-Emissionstomographie
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Biersack danke ich herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Untersuchung an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität zu Bonn durchführen zu können. Er begleitete mich mit fachlicher Kompetenz und konstruktiver Kritik insbesondere bei der Veröffentlichung der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. med. R. Bauer danke ich für die Bereitschaft, die erforderlichen dermatologischen und laborchemischen Befunde zur Verfügung zu stellen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. L. Siekmann danke ich für die Bereitstellung der laborchemischen Befunde. Seine Mitarbeiter im Archiv hatten mit ihrem Engagement großen Anteil an der raschen Beschaffung der laborchemischen Befunde.

Herrn Dr. med. D. von Mallek danke ich sehr für die gute und kompetente Betreuung der Arbeit sowie die Durchsicht meiner ersten Fassungen. Die Arbeit profitierte wesentlich von seinen fachlichen und sprachlichen Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt meinem guten Freund André Betzer, der maßgeblichen Anteil an der Auswertung der Ergebnisse hatte und mir stets als kompetenter Ratgeber zur Seite stand.

Wichtigen Anteil am Gelingen der Arbeit trägt auch mein Bruder Nandor Christopher Gondolatsch. Ich danke ihm für die unzähligen Male, die er meine Arbeit gelesen hat und für die wertvollen Anregungen zur Didaktik, zur Struktur sowie zur sprachlichen Gestaltung.