

G. Layer¹ · W. Sander¹ · F. Träber¹ · W. Block¹ · Y. Ko² · C.G. Ziske³ · R. König¹ · M. Vahlensieck¹
H.H. Schild¹

¹Radiologische Universitätsklinik, Bonn · ²Medizinische Poliklinik, Universitätsklinik Bonn

³Medizinische Universitätsklinik, Bonn

Diagnostische Probleme der Magnetresonanztomographie des Knochenmarks bei Patienten mit Malignomen unter G-CSF-Therapie

Zusammenfassung

Ziel. Ziel dieser Studie war die Beschreibung der Auswirkungen einer G-CSF-Medikation auf Magnetresonanztomographie (MRT) und -spektroskopie (MRS) des lumbalen und femoralen Knochenmarks unter besonderer Berücksichtigung potenzieller Probleme in der Differenzialdiagnose zwischen malignen Knochenmarkinfiltrationen (KMI) und Rekonversionsphänomenen im Rahmen der Knochenmarkstimulation.

Methode. Vor und während der G-CSF-Therapie wurden 13 Patienten untersucht, nur während der Therapie 6 weitere. Die Ergebnisse der Bildanalyse T1-gewichteter und fettunterdrückter gegenphasierter Aufnahmen und der spektroskopischen Daten (T2-Zeiten, Wasseranteil) wurden vor und während der Therapie verglichen und im Vergleich zu Patienten mit bekannter Knochenmarkinfiltration im Rahmen maligner Grunderkrankungen analysiert.

Ergebnisse. Nach G-CSF-Medikation wurde bei 8/13 (lumbal) bzw. 11/13 (femoral) Patienten in T1w- und opGE-Bildgebung ein pathologischer Knochenmarkbefund erhoben. Die Veränderungen waren in der Mehrzahl diffus (6 bzw. 8), seltener fokal (2 bzw. 3). Bei den erfolgreich stimulierten Patienten wurde ein signifikanter Anstieg der Wasserfraktion nachgewiesen (+17 bzw. +24%). Die T2-Zeiten änderten sich nicht signifikant und korrelierten nicht mit dem Stimulationserfolg.

Diskussion. Die MRT und MRS der LWS sind geeignet, die zentrale Knochenmarkstimulation nach G-CSF-Medikation qualitativ und (semi)quantitativ zu erfassen. Der G-CSF-Effekt kann das Bild einer malignen KMI simulieren. Die Beurteilung einer möglichen malignen KMI ist daher ohne Ausgangsbefund nach G-CSF-Therapie nicht möglich.

Schlüsselwörter

Magnetresonanz (MR) · MR-Tomographie · MR-Spektroskopie · Relaxometrie · Fett-/Wasser-Analyse · Knochenmarkmetastasen · Knochenmarkinfiltration · Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (G-CSF)

Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) induzieren die Proliferation sowie die Differenzierung hämatologischer Stammzellen und verlängern deren Überlebenszeit. Außerdem beeinflussen sie deren Funktion [13]. G-CSF werden in den letzten Jahren im Rahmen der Behandlung hämatopoeischer Erkrankungen verstärkt eingesetzt, v. a. im Rahmen der zytotoxischen Chemotherapie bei malignen tumo-

rösen Veränderungen. Hierbei kann durch den Einsatz gentechnisch hergestellter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren die Gefahr einer Infektion der Patienten unter myelo- und immunsuppressiver Chemotherapie verringert werden [7].

Der Erfolg einer Knochenmarkstimulation mit G-CSF wird anhand der sich erhöhenden Anzahl der Leukozyten im Blut kontrolliert [5].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und -spektroskopie (MRS) sind technisch in der Lage, die Knochenmarksräume nichtinvasiv in vivo zu untersuchen. Sie werden regelmäßig zur Abklärung vorher unsicherer Infiltrationen des Skeletts bei Patienten mit Malignomen eingesetzt. Unter G-CSF-Therapie kommt es jedoch zu einer Knochenmarkstimulation, die u. U. im Knochenmark sichtbar werden könnte.

Ziel der vorgestellten Studie war es, zu untersuchen,

- inwieweit die Gabe von G-CSF im mehr zentralen (LWK 4) sowie dem peripher gelegenen Knochenmark (Femurschaft) zu Veränderungen im

Priv.-Doz. Dr. G. Layer
Radiologische Klinik, Universität Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn,
E-Mail: layer@mail.meb.uni-bonn.de

G. Layer · W. Sander · F. Träber · W. Block
Y. Ko · C. G. Ziske · R. König · M. Vahlensieck
H. H. Schild

Diagnostic problems of MRI in studying the effect of G-CSF therapy in bone marrow of patients with malignoma

Abstract

Aim. To study the effect of G-CSF therapy directly by MRI and ¹H MRS in the lumbar and femoral bone marrow and differentiate between malignant bone marrow infiltration (MBMI) and reconversion of red marrow **Methods.** Thirteen patients could be examined twice, before and during G-CSF medication and another six only during treatment. T1 weighted spin-echo and opposed-phase gradient-echo images as well as the spectroscopic data (T2 values, water content) were analysed.

Results. After G-CSF a pathologic bone marrow signal intensity was seen in 8/13 (lumbar) and 11/13 (femoral) patients respectively. The majority of the signal alterations were diffuse (6 and 8), the minority focal (2 and 3). If a patient was successfully stimulated, a significant increase in water content occurred (21% lumbar, 34% femoral). T2 values did not change significantly, nor did they correlate with the stimulation success.

Conclusions. MR tomography and -spectroscopy are suitable to detect lumbar and femoral bone marrow stimulation by G-CSF quantitatively and qualitatively. The changes may simulate MBMI. The adequate judgement of G-CSF treated bone marrow without pretherapeutic images is not possible.

Keywords

Magnetic resonance (MR) · MR-tomography · MR-spectroscopy · Relaxometry · Fat-/water-analysis · Bone marrow metastasis · Bone marrow infiltration · Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)

Magnetresonanzbild und -spektrum führt,

- welcher Art diese Veränderungen sind und
- inwieweit die gefunden Veränderungen zu differenzialdiagnostischen Problemen Anlass geben.

Material und Methoden

Patienten

In die Studie wurden 19 Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen unter G-CSF-Therapie eingeschlossen. Im Einzelnen handelte es sich um 13 Männer und 6 Frauen mit einem Alter zwischen 33 und 63 Jahren (mittleres Lebensalter 53 Jahre). Die Grunderkrankungen waren

- akute myeloische Leukämien (*n*=3),
- Non-Hodgkin-Lymphome (*n*=3),
- Bronchialkarzinome (*n*=6),
- Plasmozytome (*n*=3),
- malignes fibröses Histiozytom (*n*=1),
- Kopf-Hals-Tumor (*n*=1) und
- Mammakarzinome (*n*=2).

Die Indikation zur G-CSF-Therapie bestand bei 12 der Patienten darin, die Dauer der Leukopenie unter Immunsuppression im Verlauf einer Chemotherapie zu verkürzen, bei 3 Patienten in der nach Therapieprotokoll obligaten G-CSF-Gabe bei Hochdosischemotherapie und bei 4 in der Medikation vor Stammzellapharese.

Alle Patienten waren über den experimentellen Charakter der nichtinvasiven Magnetresonanztomographie aufgeklärt und hatten schriftlich ihr Einverständnis zu den Untersuchungen gegeben.

Alle Patienten erhielten das Medikament Neupogen (Fa. Amgen). Die verabreichte Tagesdosis variierte zwischen

300 und 1020 µg/Tag. Die Dauer der Applikation richtete sich nach dem gewünschten Effekt und lag zwischen 6 und 14 Tagen.

Magnetresonanztomographische und -spektroskopische Untersuchungen

Die magnetresonanztomographischen und -spektroskopischen Untersuchungen wurden bei 13 der Patienten vor und während der Therapie, bei 6 Patienten ausschließlich nach bereits begonnener Therapie durchgeführt. Der Zeitpunkt der 2. Messung unter G-CSF-Therapie wurde nach klinischen Gesichtspunkten (Leukozytenzahl im peripheren Blut) gewählt. Sie wurde zum Zeitpunkt der maximalen Stimulation angestrebt. Die Messungen variierten daher zwischen Tag 5 und Tag 10 nach Beginn der G-CSF-Therapie.

MR-Untersuchungen

Die MR-Untersuchungen wurden an einem supraleitenden 1,5-T-Ganzkörper-system (Gyrosan ACS II, Fa. Philips Medizinsysteme, Hamburg) in Rückenlage durchgeführt. Im Bereich der LWS kam eine zirkuläre Oberflächenspule mit einem Durchmesser von 17 cm als Empfänger zum Einsatz, im Bereich des Femurs wurde ausschließlich mit der Ganzkörperspule gearbeitet.

Die magnetresonanztomographische Untersuchung beinhaltete sagittale 4 mm dicke Schichten der LWS und ebenso dicke Schnitte in der Region des Femurschafts in koronarer Akquisition. Ausgewertet wurden Bildveränderungen in T1-gewichteten Spinecho(T1wSE)-Sequenzen und in gegenphasierter Gradientenechotechnik (opGE). Diese Sequenzen wurden gewählt, da sie sich in vorangegangenen Studien als besonders

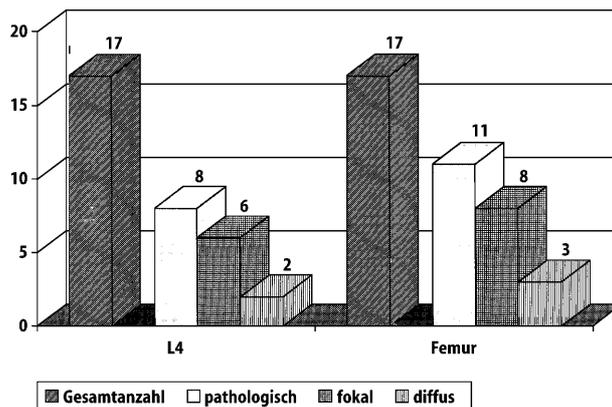


Abb. 1 Ergebnisse der Bildbeurteilung während G-CSF-Therapie durch 2 Untersucher im Konsens

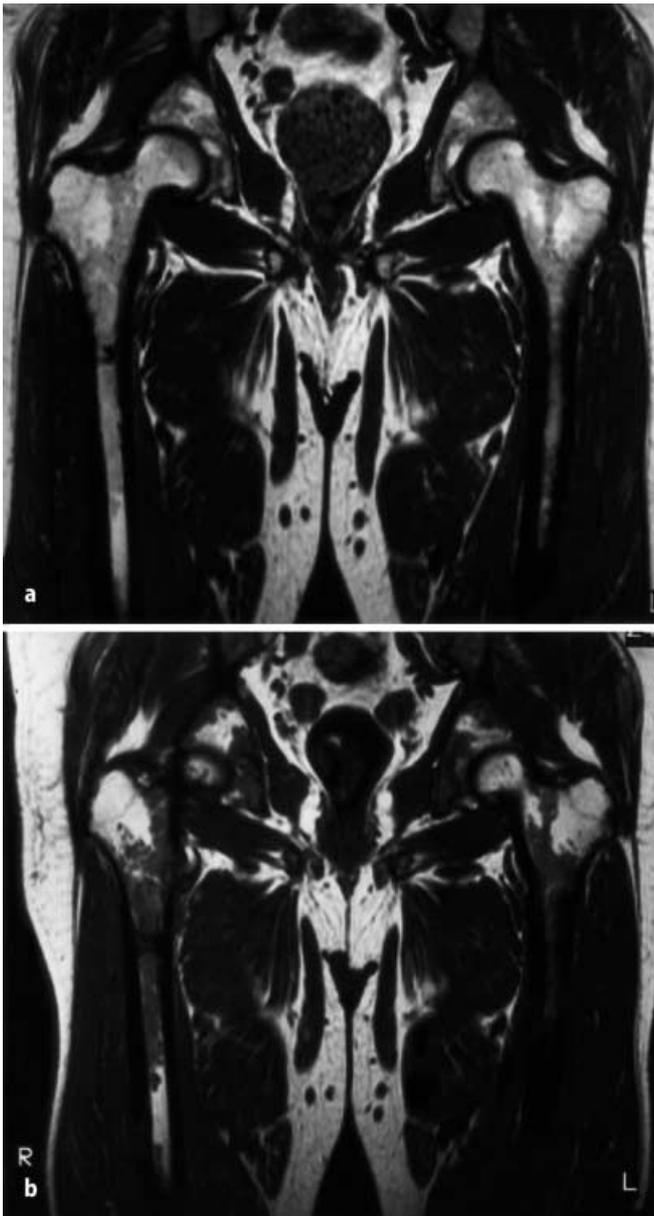


Abb. 2 ▲ a,b T1w-Bild des Beckens in koronarer Schnittführung bei einem Patienten mit Bronchialkarzinom unter Chemotherapie, a vor G-CSF-Medikation. Auffällig ist bei ansonsten homogenem Knochenmarksignal mittlerer Signalintensität lediglich eine unspezifische kleine hypodense Läsion im Femurschaft, b während G-CSF-Therapie (Tag 7). Diffuse Signalintensitätsabsenkung aller einsehbaren Skelettabschnitte unter Aussparung des Femurkopfs, des Schenkelhalses und der Trochanteren

sensitiv für den Nachweis fokaler pathologischer Veränderungen des Knochenmarks erwiesen hatten [10].

Auf eine Kontrastmittelgabe musste verzichtet werden, da zum einem der nichtinvasive Charakter der Studie nicht gefährdet werden sollte, zum anderen die Untersuchung in 2 Untersuchungsregionen erfolgte. Eine exakte Repositionierung des Patienten nach Untersuchung der 2. Untersuchungsregion zur Kontrastuntersuchung wäre nur einge-

schränkt möglich gewesen. Fehlerhafte Messungen und Beurteilungen aufgrund unterschiedlicher Patientenpositionierung wären unvermeidlich gewesen.

Bildauswertung. Die Auswertung der MR-Bilder erfolgte durch 2 erfahrene Radiologen im Konsens. Eingeteilt wurde nach den Kriterien pathologisch/nicht-pathologisch sowie im Fall von pathologischer Signalgebung nach diffus pathologischer Signalintensität vs. fokal, inho-

mogen pathologischer Signalintensität. Eine Gradierung nach dem Schweregrad der pathologischen Veränderungen wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht vorgenommen.

Protonenspektroskopische Untersuchungen

Die protonenspektroskopischen Untersuchungen erfolgten aus einem Volumenelement von etwa 8 cm³ aus LWK 4 und etwa 5 cm³ im Bereich des Femurschafts. Die lokalisierten Protonenspektren wurde mit Hilfe einer 90°/180°/180°-Doppelspinechoanregung (PRESS) aufgenommen. Die lokale Magnetfeldhomogenität im VOI betrug <0,5 ppm. Die T₂-Wertberechnung und Bestimmung des Fett- und Wasseranteils erfolgten aus Berechnungen der linearen Regression der logarithmierten Signale aus einer Serie von 7 Spinechospektren mit einer variablen Echozeit zwischen 40 und 200 ms. Die Akquisitionszeit betrug bei 8 Signalmittelungen etwa 3 min. Die verwendete Methode wurde bereits im Detail beschrieben [11, 15].

Analyse und Statistik

Analysiert wurden die Relaxationszeiten T₁ und T₂ von Fett- und Wasserkomponente des Knochenmarks sowie der gemessene Wasseranteil. Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung des Programms SPSS vorgenommen. Dabei wurde ein Test für gepaarte Stichproben auf dem Signifikanzniveau <0,01 verwendet.

Ergebnisse

MR-Bildgebung

In allen untersuchten Fällen ergaben sich korrespondierende Befunde in T₁wSE- und opGE-Sequenzen. Signalveränderungen, die im T₁w-Bild als Signalabsenkung imponierten, wurden im opGE-Bild als pathologische Signalerhöhung registriert.

Insgesamt wurden im Bereich des lumbalen Knochenmarks 8 von 17 Untersuchungen unter G-CSF als verändert gegenüber der Voruntersuchung bewertet, im Bereich des Femurschafts sogar 11/17 (Abb. 1). Überwiegend wurden diffuse Signalintensitätsveränderungen beobachtet (Abb. 2), in Einzelfällen ($n=3$)

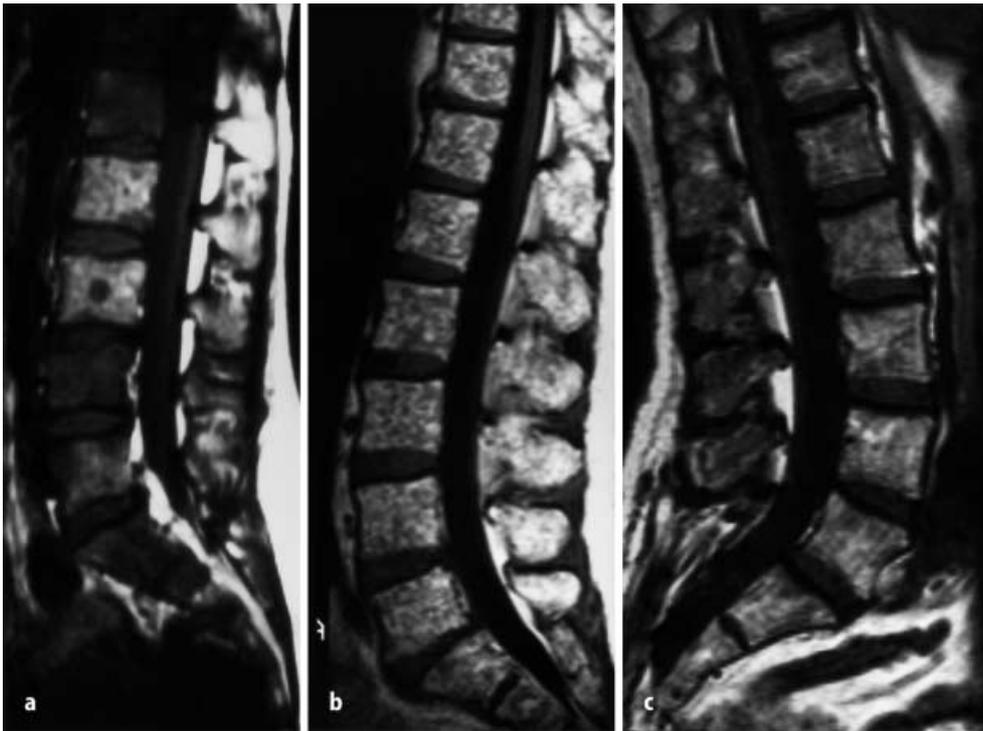


Abb. 3 ▲ a–c Vergleichende Bildgebung (T1w-Bild) der LWS bei einer Patientin mit multiplen Metastasen bei Mammakarzinom (a), bei einem Patienten mit Knochenmarkinfiltraten bei Multiplem Myelom (b) und bei einem Patienten mit Bronchialkarzinom unter G-CSF-Therapie ohne vorbekannte Metastasierung im Skelett (c). Die Metastasen des Mammakarzinoms sind teils fokal, teils diffus, jedoch relativ scharf begrenzt und deutlich signalabgesenkt. Die Bildcharakteristika bei Knochenmarkinfiltraten bei Multiplem Myelom und unter G-CSF-Therapie ohne vorbekannte Metastasierung sind sehr ähnlich mit fleckigen Inhomogenitäten und im Mittel abgesenkter Signalintensität (Pfeffer- und-Salz-Muster)

aber auch fokale Pathologien, die sehr an das so genannte Salz-und-Pfeffer-Muster beim Multiplen Myelom erinnern (Abb. 3). In allen Fällen handelte es sich um Signalabsenkungen im T1w-Bild und korrespondierende SI-Anhebungen in den GE-Aufnahmen bei erfolgreich stimulierten Patienten. In 2 von 3 nicht erfolgreich stimulierten Fällen konnte keine Veränderung in den Magnetresonanzbildern erfasst werden.

Ohne Kenntnis der Anamnese und ohne Ausgangsbefund hätten die beobachteten Bilder z. T. zu erheblichen differenzialdiagnostischen Problemen geführt, da sie morphologisch von malignen Knochenmarkinfiltrationen im Rahmen der Grunderkrankung nicht zu differenzieren waren.

MR-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie bestätigte quantitativ die Befunde der Bildgebung. Innerhalb der Spektren zeigten sich bei 7

der mehrfach untersuchten Patienten unter der Therapie deutliche Verschiebungen zu einem höheren Wassergehalt (Abb. 4). Bei diesen vergleichend untersuchten 13 Patienten stieg der Wassergehalt im Bereich des lumbalen Markraums in 8 Fällen statistisch signifikant, im femoralen Mark nur in 6 Fällen. Korrespondierend zum klinischen Bild ergab sich bei den 3 Patienten, die keinen Leukozytenanstieg im peripheren Blut nach G-CSF-Stimulation aufwiesen, ein sinkender Wassergehalt der untersuchten Markräume. Im Durchschnitt nahm der Wassergehalt im Femur unter G-CSF-Gabe mit 24% stärker zu als in der LWS mit 17%.

Die relaxometrischen Messungen der Knochenmarkräume wiesen eine große Streubreite auf. Signifikante Unterschiede der gemessenen T₂-Werte von Fett und Wasser im femoralen und lumbalen Knochenmark vor und während der G-CSF-Therapie waren nicht nachweisbar (Tabelle 1).

Diskussion

Der Einsatz gentechnisch hergestellter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bei Patienten unter myelo- und immunsuppressiver Chemotherapie ist mittlerweile zunehmend häufig. Die dadurch bewirkte Knochenmarkstimulation führt zu einer partiellen Rekonversion von Fettmark zu myeloproliferativem Mark.

Mit den vorliegenden Untersuchungen wurde gezeigt, dass der Effekt einer G-CSF-Therapie auf die Knochenmarkräume auch bei Patienten mit Malignom nach/unter myelosuppressiver Chemotherapie oder Radiatio in vivo MR-tomographisch und -spektroskopisch dokumentiert werden kann. Die MR-Spektroskopie war in der Lage, den eher subjektiven Bildeindruck quantitativ durch die Bestimmung des Wasseranteils zu objektivieren.

MRT nach G-CSF-Therapie

Nach G-CSF-Therapie konnten 2 verschiedene Bildcharakteristika nachgewiesen werden. In der Mehrzahl der Fälle kam es zu inhomogenen diffusen Signalintensitätsabsenkungen im T1w-Bild bzw. korrespondierenden Signalanhebungen im opGE-Bild. Seltener waren die beobachteten Veränderungen fokaler Natur. Dabei imponierten die Verän-

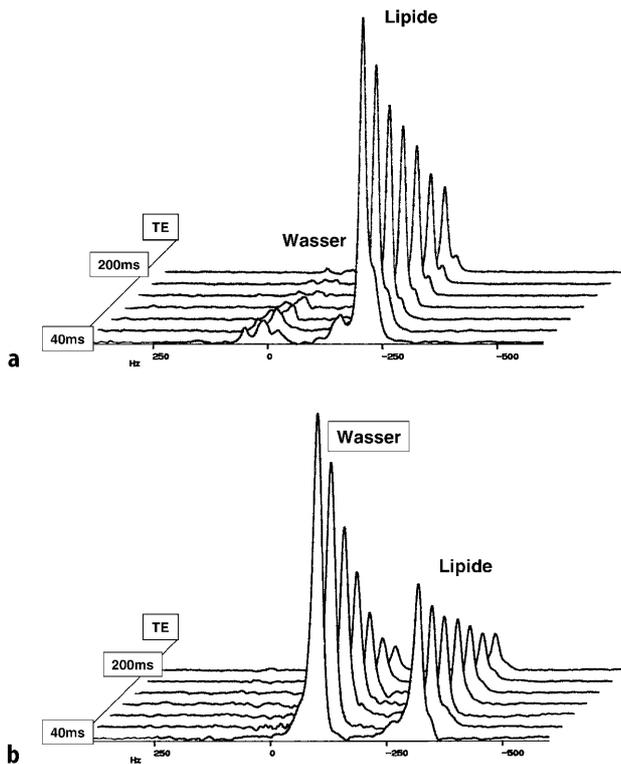


Abb. 4 ▲ a,b Stacked Plot der erhobenen Protonenspektren bei einem Patienten vor (a) und nach (b) G-CSF-Therapie. Bereits visuell ist der deutliche Anstieg der Wasserfraktion unter Therapie zu erkennen

derungen z. T. wie das so genannte Pfeffer-und-Salz-Muster, wie es insbesondere für Multiple Myelome als charakteristisch beschrieben wird [9, 14].

Für die Interpretation von Knochenmarkveränderungen von Patienten mit Malignomen unter G-CSF-Substitution sind die Kenntnis der Medikation und das Wissen um die zu erwartenden Veränderungen sehr wichtig. Differenzialdiagnose

stische Probleme ergeben sich insbesondere dann, wenn keine magnetresonanztomographische Bildgebung vor der Therapie erfolgt ist, sodass die beobachteten Veränderungen als Knochenmarkinfiltration im Sinn der malignen Grunderkrankung gewertet werden könnten.

Bekanntlicherweise sind bei einigen soliden Tumoren Metastasen des Knochenmarks viel häufiger als manifeste

Knochenmetastasen und können mit Hilfe der MRT auch frühzeitig nachgewiesen werden [12]. Allerdings konnten von uns in keinem Fall singuläre metastasentypische Befunde beobachtet werden. Die dafür typischen scharf demarktierten hypointensen Läsionen im T1w-Bild traten bei keinem Patienten auf, wohl aber inhomogen flächenhafte Veränderungen, wie sie nach den Kriterien von Carroll et al. in seltenen Fällen ebenfalls vorzufinden sind [4]. Noch schwieriger als bei soliden Tumoren ist die Differenzialdiagnose im Fall systemischer Malignome, sei es beim Multiplen Myelom, fraglichem Lymphombefall oder bei Leukämien. Bei diesen Erkrankungen sind zahlreiche Signalalterationen im Fall von Knochenmarkinfiltrationen beschrieben [1, 9, 14, 16], sodass ohne unmittelbare prätherapeutische Voraufnahmen die Beurteilung des Knochenmarks unmöglich wird.

MRS nach G-CSF-Therapie

Spektroskopische Untersuchungen sind in der Lage, den subjektiven Bildeindruck zu objektivieren. Während relaxometrische Messungen nach den vorliegenden Untersuchungen den Effekt einer G-CSF-Therapie nicht erfassen, ist die spektroskopische Bestimmung des Wasseranteils des Knochenmarks sinnvoll. Erfolgreich knochenmarkstimulierte Patienten wiesen in allen Fällen außer einem einen deutlichen Anstieg der wässrigen Komponenten im Markraum auf. Dabei war der Effekt im weiter peripher gelegenen femoralen Mark ausgeprägter als im lumbalen Markraum. Dies lässt darauf schließen, dass die Reservekapazität in der Peripherie stärker ausgeprägt ist und/oder besser mobilisiert werden kann. Möglicherweise ist auch die Reservekapazität der zentraleren Markräume bereits weitgehend ausgeschöpft.

Bei den nicht erfolgreich stimulierbaren Patienten waren trotz G-CSF-Medikation erniedrigte Wasseranteile gemessen worden. Dies liegt u. E. daran, dass diese Patienten länger als leicht stimulierbare Patienten mit G-CSF behandelt worden waren, um eine verlangsamt Reaktion des Organismus auf das Medikament nicht zu übersehen. Es resultierte dann jedoch eine relative Leukopenie, deren Effekte sich in den spektroskopischen Messergebnissen widerspiegeln.

Tabelle 1

Veränderung des Wasseranteils und der T2-Werte von Fett und Wasser mit Angabe von Mittelwert, Standardabweichung und prozentualer Veränderung unter der G-CSF-Medikation bei Patienten mit erfolgreicher Stimulation

| Fett- und Wasserwerte | | LWS | Femur |
|-----------------------|-----------------------|------|-------|
| Wasseranteil | Mittelwert [%] | 61,7 | 45,2 |
| | STD [%] | 18 | 15 |
| | Relative Änderung [%] | 17 | 24 |
| T2 Fett | Mittelwert [ms] | 74 | 76 |
| | STD [ms] | 14 | 9 |
| | Relative Änderung [%] | 1 | 6 |
| T2 Wasser | Mittelwert [ms] | 36 | 37 |
| | STD [ms] | 7 | 7 |
| | Relative Änderung [%] | 4 | 0 |

Differenzialdiagnostische Probleme

Während die Spektroskopie für den Nachweis der Knochenmarkstimulation durch G-CSF wichtige objektive Parameter liefert, werden die differenzialdiagnostischen Probleme nicht gelöst. Wahrscheinlich beruht der in MRT und MRS sichtbare Effekt der Therapie auf einer Rekonversion von gelbem zu rotem Mark und dokumentiert die intakte Reservekapazität des Knochenmarks auch bei Karzinompatienten. Eine solche Interpretation ist jedoch nach gerade jüngst publizierten Ergebnissen nicht unumstritten [3]. Althoefer et al. [3] beschreiben, dass durch G-CSF verursachte Signalintensitätsverschiebungen im Knochenmark über bis zu 6 Wochen persistieren, wenn der Effekt im peripheren Blut längst abgeklungen ist. Dies würde darauf hindeuten, dass möglicherweise auch eine extrazelluläre Wasserkomponente, z. B. bei Knochenmarködem, zu den beobachteten Phänomenen beiträgt.

Vergleich mit publizierten Ergebnissen

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die bisher vorliegenden spärlichen Untersuchungen zu dieser Thematik [2, 6, 8, 17]. Hansen et al. [8] sind die Einzigen, die ebenfalls quantitative spektroskopische Untersuchungen bei Patienten unter G-CSF-Therapie vorgenommen haben. Sie berichteten eine Zunahme des relativen Wassergehalts unter Therapie von 48,5% auf 79%. Fletcher et al. [6] wiesen bei Kindern unter Chemotherapie ebenfalls auf die differenzialdiagnostischen Probleme hin, die sich im MR-tomographischen Bild nach G-CSF-Therapie ergeben. Die Anzahl der als pathologisch beschriebenen Markräume bewegte sich dabei mit 7 von 11 Patienten im gleichen Bereich wie bei unserem Untersuchungskollektiv: 8 von 13 Patienten zeigten in der lumbalen Markregion und 11 von 13 in der femoralen Markregion im Verlauf Signalveränderungen.

Resümee

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Effekt einer G-CSF-Therapie auch im Knochenmark von Tumorpatienten nach und während myelosuppressiver Therapie durch die MR-Tomographie und -Spektroskopie nachweisbar ist. Die sichtbaren Signalveränderungen und -verschiebungen der Fett- und Wasserkomponenten sind unspezifisch und führen durch Simulation maligner Knochenmarkinfiltrationen zu differenzialdiagnostischen Problemen. Ein Therapiemonitoring über MRT und MRS wäre besser möglich, wenn die bisher offene Frage der Differenzierung intra- und extrazellulärer Wasseranteile geklärt wäre.

Literatur

1. Althoefer C, Blum U, Bathmann J et al. (1997) Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 15:1754–1760
2. Althoefer C, Laubenberger J, Lange W, Kraus A, Uhrmeister P, Mertelmann R, Langer M (1997) Signalveränderungen des normalen Knochenmarks in der Magnetresonanztomographie unter Hochdosischemotherapie und peripherer Stammzelltransplantation bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 166:5127
3. Althoefer C, Ghanem N, Bertz H, Langer M (1999) Effect of stimulated hematopoiesis on red bone marrow signal in magnetic resonance imaging after short-term application of granulocyte-colony stimulating factor in healthy blood stem cell donors at low field strength. *Proceedings of the Seventh Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance In Medicine*, 22–28 May 1999, Philadelphia, USA, p 1041
4. Carroll KW, Feller JF, Tirman PF (1997) Useful internal standards for distinguishing infiltrative marrow pathology from hematopoietic marrow at MRI. *J Magn Reson Imaging* 7:394–398
5. DeLuca E, Sheridan WP, Watson D, Szer J, Begley CG (1992) Prior chemotherapy does not prevent effective mobilisation by G-CSF of peripheral blood progenitor cells. *Br J Cancer* 66:893–899
6. Fletcher BD, Wall JE, Hanna SL (1993) Effect of hematopoietic growth factors on MR images of bone marrow in children undergoing chemotherapy. *Radiology* 746:745–752
7. Groopman JE, Molina JM, Scadden DT (1989) Hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 321:1449–1459
8. Hansen B, Jensen KE, Larsen VA, Johnsen HE, Nielsen H, Karle H, Henriksen O (1995) Short-term stimulation with myeloid growth factors expands bone marrow hematopoiesis. A magnetic resonance spectroscopy study. *Ugeskr Laeger* 157:6265–6269
9. Kusumoto S, Jinnai I, Itoh K, Kawai N, Sakata T, Matsuda A, Tominaga K, Murohashi I, Bessho M, Heshiki A (1997) Magnetic resonance imaging patterns in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 99:649–655
10. Layer G, Sommer T, Busch M, Schüller H, Schild HH (1998) Quantitative Evaluierung der Eignung von Magnetresonanzensequenzen zum Nachweis von Wirbelsäulenmetastasen solider Tumoren. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 168:20–26
11. Layer G, Träber F, Block W, Bräucker G, Kretzer S, Flacke S, Schild HH (1998) 1H MR-Spektroskopie der Lendenwirbelsäule bei diffuser Osteopenie infolge von Plasmozytom oder Osteoporose. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 169:596–600
12. Layer G, Stuedel A, Schüller H, Kaick G van, Grünwald F, Reiser M, Schild HH (1999) Magnetic resonance imaging to detect bone marrow metastases in the initial staging of small cell lung carcinoma and breast carcinoma. *Cancer* 85:1004–1009
13. Lieschke GJ, Burgess AW (1992) Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 327:28–35
14. Mouloupoulos LA, Varma DGK, Dimopoulos MA, Leeds NE, Kim EE, Johnston DA, Alexanian R, Libshitz HI (1992) Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology* 185:833–840
15. Träber F, Block W, Layer G, Braucker G, Gieseke J, Kretzer S, Hasan I, Schild HH (1996) Determination of 1H relaxation times of water in human bone marrow by fat-suppressed turbo spin echo in comparison to MR spectroscopic methods. *J Magn Reson Imaging* 6:541–548
16. Van de Berg BC, Lecouvert FE, Michaux L, Ferrant A, Maldague BE, Malghem J (1998) Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol* 8:1335–1344
17. Vanel D, Missenard G, Le Cesne A, Guinebretière JM (1997) Red marrow recolonization induced by growth factors mimicking an increase in tumor volume during preoperative chemotherapy: MR study. *J Comput Assist Tomogr* 21:529–531