

Primäre ZNS-Lymphome

Autoren: Uwe Schlegel (DGN), Eckhard Thiel (Korr.)

Expertengruppe: Martina Deckert, Köln; Jürgen Finke, Freiburg; Bonn; Gerald Illerhaus, Freiburg; Agnieszka Korfel, Berlin; Henning Grosse-Wilde, Essen; Gabriele Schackert, Dresden; Ingo Schmidt-Wolf, Bonn; Martin Grosse-Wilde, Essen; Monika Warmuth-Metz, Würzburg und Michael Weller, Tübingen.

1. Definition und Basisinformation

Primäre Lymphome des ZNS (PZNSL) sind extranodale Lymphome, die bei Diagnosestellung auf das Gehirnparenchym, die Meningen und/oder das Rückenmark beschränkt sind. In zirka 10–20% der Fälle sind initial die Augen in Form einer Glaskörper- oder Uveainfiltration betroffen. PZNSL sind in mehr als 95% Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, die nach der WHO-Klassifikation überwiegend den hochmalignen Lymphomen vom diffusen großzelligen Typ zugeordnet werden. Es besteht häufig eine Assoziation mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt. Eine Zunahme der Inzidenz wurde sowohl bei immunkompetenten als auch bei immunsupprimierten Personen beschrieben. PZNSL machen zirka 2–5% aller primären intrakraniellen Tumoren aus mit einem Häufigkeitsgipfel im 5.–7. Lebensjahrzehnt. Bei Patienten mit AIDS treten sie bei 0,4–1% aller Erkrankten auf. Die mediane Überlebenszeit ohne Therapie beträgt ein bis zwei Monate, mit der Gabe von Kortikosteroiden allein zwei bis drei Monate. Mehr als 50% der Patienten zeigen ein hirnorganisches Psychosyndrom; seltener sind fokale neurologische Symptome, Anfälle und Hirnnervensymptome. Die Kernspintomographie ist die sensitivste Nachweismethode der in der Regel intensiv Kontrastmittel aufnehmenden, oft periventrikulär lokalisierten unilokulären oder multiokulären Raumforderungen. Der Liquor zeigt nur in etwa 20 % einen pathologischen Befund, wobei ein sicherer zytomorphologischer, immunzytochemischer oder molekulargenetischer Nachweis meist nicht gelingt, häufig in Folge der Vorbehandlung mit Steroiden (5).

2. Untersuchungen bei Verdacht auf ein PZNSL

- Klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks
- Magnetresonanztomographie des Gehirns ohne und mit Gadolinium
- Liquordiagnostik inklusive einer immunzytochemischen Färbung des Zellzentrifugates mit Markern gegen B-Zell- und T-Zell-Oberflächenantigene und gegen membran-ständige Kappa/Lambda-Leichtketten, sofern die Zellzahl erhöht ist
- Augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- CT des Thorax und des Abdomens
- Knochenmarkzytologie und -histologie
- HIV-Test

Nach Ausschluss eines systemischen Lymphoms muss eine histologische Diagnose-sicherung mittels stereotaktischer Biopsie angestrebt werden. Vor der Stereotaxie

muss die Gabe von Steroiden, wenn möglich, vermieden werden, da diese die histologische Diagnose eines Lymphoms erschwert oder verhindert. Die Biopsie ist nach Rückbildung zerebraler Läsionen unter Steroiden nicht aussichtsreich und sollte dann erst bei erneuter Progredienz nach Möglichkeit ohne Steroide durchgeführt werden (5). Steroide vor Diagnosesicherung sind nur zulässig, wenn mit einer Osmotherapie allein eine Hirndrucksymptomatik nicht beherrscht werden kann. Nur in Ausnahmefällen kann die Diagnose aus dem Glaskörperaspirat oder aus dem Liquorzellsediment allein gestellt werden. Erst bei Ausschluss eines systemischen Lymphoms durch dieses Staging wird die Diagnose eines PZNSL gestellt (4).

3. Therapie

Typisch, aber nicht spezifisch für PZNSL ist eine Remission der zerebralen Läsionen nach Gabe von Steroiden in ca. 40% der Fälle. Diese Remissionen dauern in der Regel nur wenige Wochen oder Monate, können aber in Ausnahmen mehrere Jahre anhalten.

Die neurochirurgische Exstirpation eines zerebralen Lymphoms ist nicht indiziert (Empfehlungsgrad B).

3.1 Strahlentherapie

Bei ca. 80% der Patienten lässt sich durch eine alleinige Strahlenbehandlung mit 40 bis 60 Gy eine komplette Tumorremission erreichen. Die Strahlentherapie ist jedoch nicht kurativ, da Rezidive bei mehr als 90% der Patienten auftreten, die in ca. 80% der Fälle lokoregional die bestrahlte Region betreffen (6). Die mediane Überlebenszeit nach alleiniger Strahlentherapie beträgt 12 bis 18 Monate und ist für über 60-jährige Patienten noch kürzer. Diese Ergebnisse können weder durch eine Modifikation der Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung mit lokalem „boost“, Bestrahlung der gesamten Neuroachse) noch durch eine Dosiserhöhung über 50 Gy Ganzhirnbestrahlung verbessert werden. Die Ganzhirnbestrahlung eines PZNSL wird in Form eines Helmfelds unter Einschluss der Schädelbasis und der Halswirbelkörper 1 und 2 durchgeführt. Neurotoxische Folgeschäden betreffen mindestens 10% aller Patienten (6). Obwohl die alleinige Strahlentherapie nicht randomisiert mit einer alleinigen Chemotherapie oder mit einer Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie verglichen wurde, ist sie heute nicht mehr als Therapie der ersten Wahl nach Diagnose eines PZNSL bei immunkompetenten Patienten anzusehen (Empfehlungsgrad B). Die Stellung der Strahlentherapie im kombinierten Behandlungsansatz ist noch unklar. Die primär kombinierte Radiotherapie sollte daher prospektiven Studien vorbehalten bleiben (siehe unten).

3.2 Chemotherapie

Zahlreiche unizentrische und oligozentrische Serien belegen die Wirksamkeit einer alleinigen Chemotherapie bei PZNSL. In der NOA-03-Studie wurde die Wirksamkeit einer systemischen Monotherapie mit Methotrexat in einer Einzeldosis von 8 g/m² KOF über mehrere Zyklen untersucht. Die Gesamtremissionsrate lag bei 35%. Deshalb wurde die Studie nach 37 evaluierbaren Patienten vorzeitig abgebrochen. Die 2-Jahres-Überlebensfraktion lag bei 51% (7). Eine weitere deutsche oligozentrische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer kombinierten systemischen und intraventrikulären Polychemotherapie unter Einschluss von hoch dosiertem Methotrexat und Cytarabin ergab nach 65 evaluierbaren Patienten eine Gesamtremissionsrate von 71% und eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten, wobei für Patienten bis 60 Jahren die 5-Jahres-Überlebensfraktion bei > 75% lag (8).

Diese vielversprechenden Daten ließen sich in einer Folgestudie ohne intraventrikuläre Therapie nicht bestätigen (3) Aus der Gesamtheit der Daten zur alleinigen Chemotherapie der PZNSL können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Chemotherapieprotokolle, die bei hochmalignen systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen wirksam sind, sind bei PZNSL ineffektiv (Empfehlungsgrad A).
- Das wirksamste Chemotherapeutikum bei PZNSL ist Hochdosis Methotrexat, mindestens $1,5 \text{ g/m}^2$ KOF pro Einzeldosis (Empfehlungsgrad B).
- Nach den deutschen Erfahrungen (7) führt Methotrexat allein jedoch nur bei ca. 35% der Patienten zu einer Remission.
- Die Kombination von Methotrexat mit anderen Zytostatika ist wahrscheinlich wirkungsvoller als die Monotherapie mit Methotrexat (8,9), wobei die optimalen Kombinationspartner bisher nicht etabliert sind (Empfehlungsgrad C).

3.3 Chemotherapie und Strahlentherapie

Um die Behandlungsergebnisse alleiniger Strahlentherapie zu verbessern, wurde in zahlreichen, teils unizentrisch, teils multizentrisch untersuchten Behandlungskonzepten eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie geprüft. Die Kombination einer systemischen und intraventrikulären Methotrexat-Therapie, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung unter Dexamethasongabe, mit einer anschließenden systemischen Hochdosis-Cytarabin-Therapie führte bei über 60-Jährigen ausnahmslos zu Spätneurotoxizität (10) und wird deshalb heute nicht mehr durchgeführt. Ob andere Protokolle, die sich auf systemische Methotrexatgabe plus Ganzhirnbestrahlung beschränken und eine mediane Überlebenszeit von 30 bis 45 Monaten erzielen, späte Neurotoxizität weitgehend vermeiden, ist ungeklärt, da systematische Untersuchungen zur Neurotoxizität fehlen. Auf jeden Fall wird eine Chemotherapie **nach** Ganzhirnbestrahlung in den neuen Protokollen vermieden. In einer multizentrischen Studie (Studienleitung Charite Berlin und Universität Tübingen) wird in Deutschland prospektiv und randomisiert bei Vollremission nach einer systemischen Methotrexattherapie 4 g/m^2 Tag 1 – ursprünglich als Monotherapie, seit November 2006 kombiniert mit Ifosfamid $1,5 \text{ g/m}^2$ Tag 3 – 5, über 6 Zyklen eine sofortige adjuvante Schädelbestrahlung mit 45 Gy (in 30 Fraktionen à 1,5 Gy) versus Schädelbestrahlung im Rezidiv verglichen (G-PCNSL-SG1-Studie). Eine weitere prospektive Studie unter Leitung der Medizinischen Klinik I der Universität Freiburg kombinierte für 30 Patienten bis zum 65. Lebensjahr eine sequentielle Chemotherapie mit Methotrexat, dann Cytarabin / Thiotepa, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Thiotepa- und BCNU und autologer Stammzell-Transplantation mit einer abschließenden Ganzhirnbestrahlung. Von diesen 30 Patienten durchliefen 21 die gesamte Therapie. Diese 21 zeigten alle eine komplette Remission, die 5-Jahres-Überlebensfraktion betrug für die intent-to-treat Patienten 69%. (1) In einer Nachfolgestudie („Freiburger Protokoll“) erfolgt eine im Vergleich zur vorausgegangenen Studie eskalierte Chemotherapie; die anschließende Ganzhirnbestrahlung erfolgt ausschließlich im Falle eines ungenügenden Ansprechens auf die Chemotherapie.

4. Praktisches Vorgehen

Bei klinischem und radiologischem Verdacht auf ein PZNSL ist das Vorgehen weitgehend standardisiert:

- Vermeiden einer Steroidgabe, sofern möglich
- Diagnosesicherung durch stereotaktische Biopsie, nur in Ausnahmefällen durch Liquorzytologie oder Vitrektomie/Glaskörperaspiration (s.o.)
- Augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- Liquoruntersuchung
- HIV-Test
- Danach, wenn erforderlich, Steroidgabe
- Ausschluss eines systemischen Lymphoms mit ZNS-Beteiligung mit Hilfe von CT Thorax, Abdomen und einer Knochenmarkpunktion (s.o.) (4) sowie Ultraschall des Hodens
- Einleitung der Therapie ohne Verzögerung, da ein PZNSL sehr rasch wachsen kann
- Ein durch die Tumorerkrankung niedriger Karnofsky-Index (< 50) ist kein Grund zur Therapiezurückhaltung, wenn keine anderen Einschränkungen vorliegen.
- Da die Frage, welche Therapie bei PZNSL am wirksamsten und gleichzeitig am wenigsten toxisch ist, zur Zeit nicht beantwortet werden kann, wird in Deutschland der Einschluss von Patienten in eine der unten angeführten Therapiestudien empfohlen.
- Können oder wollen Patienten nicht in Studien eingeschlossen werden, ist der Einschluss von systemisch appliziertem Methotrexat (in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m² KOF über 6 Zyklen alle 2 Wochen) und von Dexamethason (z.B. 3 X 8mg pro Tag über 10 Tage während des 1. Therapiezyklus) in den Therapieplan sinnvoll (Empfehlungsgrad B).

5. Besondere Behandlungssituationen

5.1 HIV-Infektion

Eine verbindliche Therapieempfehlung kann nicht gegeben werden. Die Spontanprognose und die therapeutischen Erfolge sind bei PZNSL im Rahmen der HIV-Infektion schlechter als bei immunkompetenten Patienten. Bei Patienten mit AIDS ist in der Regel die Ganzhirnbestrahlung (z.B. mit 10 X 3 Gy) die Therapie der Wahl. Bei schwer immundefizienten Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen muss damit gerechnet werden, dass ein Teil bereits unter dieser Therapie verstirbt. Ist noch keine oder nur eine unzureichende antiretrovirale Therapie eingeleitet, wird die Initiierung bzw. die Optimierung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) empfohlen (11) (Empfehlungsgrad B) Bei HIV-positiven Patienten ohne opportunistische Infektion, in gutem klinischem Zustand und mit einer CD4-Zellzahl von > 200/mm³ ist eine Hochdosis-Methotrexat-Therapie zu erwägen. Nur einzelne Patienten profitieren von dieser Therapie. Bei Schwerstkranken ist die Beschränkung auf rein palliative Maßnahmen vertretbar.

5.2 PZNSL über 75 Jahre

Mit Ausnahme der G-PCNSL-SG1-Studie ist ein Lebensalter über 75 Jahre ein Ausschlusskriterium für die deutschen Therapiestudien. Eine Strahlentherapie ist möglich, wird in der Regel jedoch nur wenige Monate überlebt und führt möglicherweise bei langem Überleben in dieser Patientengruppe zu relevanter Neurotoxizität. Bei normaler Nierenfunktion ist eine Therapie mit Hochdosis-Methotrexat (in einer Einzeldosis von mindestens 1,5g/m² KOF über 6

Zyklen alle 2 Wochen) gut durchführbar (12). Andere Chemotherapieprotokolle (z. B. Procarbazin, CCNU und Vincristin) oder Temozolomid allein können im Einzelfall versucht werden. Allgemeingültige Therapieempfehlungen sind nicht möglich.

5.3 Okulärer Befall

Bei Vorliegen einer gleichzeitigen zerebralen und intraokulären Erkrankung wird eine auf Hochdosis Methotrexat basierende systemische Chemotherapie empfohlen. Daten aus einer prospektiven unizentrischen Serie sprechen für eine sehr gute Wirksamkeit von Ifosfamid und Trofosfamid (13). Ist durch eine Chemotherapie keine komplette Remission zu erzielen, wird eine Bestrahlung der Orbita beidseits mit einer Gesamtdosis von 30 (bis 45 Gy) in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion empfohlen, wobei das Zielvolumen Glaskörper, Retina und Uvea umfasst. Zur Schonung von Linse und Schlemm'schem Kanal wird nach Applikation von 30 Gy die Ausblockung der vorderen Augenkammer empfohlen. Bei einem isolierten okulären Befall kann eine lokale Therapie wie okuläre Bestrahlung oder intraokuläre Chemotherapie mit Methotrexat erwogen werden.

5.4 Therapie im Rezidiv

Eine verbindliche Empfehlung zur Rezidivtherapie ist nicht möglich. Sicher ist, dass Patienten insgesamt von einer Rezidivtherapie profitieren. Die Wahl der Strategie hängt wesentlich von der Primärtherapie ab. Ein langes Zeitintervall bis zum Eintritt des Rezidivs ist prognostisch günstig. Eine erneute Hochdosis MTX-Therapie ist insbesondere nach einem langen Rezidiv-freien Intervall häufig effektiv (14). Bei ausschließlich chemotherapierten Patienten ist in der Rezidivsituation eine Ganzhirnbestrahlung mit z. B. 24 X 1,5 Gy möglich (15). Bei jungen Patienten (< 65) mit gutem Allgemeinzustand ist eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Transfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen zu erwägen (16). Remissionsraten von 25 bis 50% wurden mit einer Temozolomid-Monotherapie (17), mit Temozolomid in Kombination mit dem humanisierten Anti-CD20-Antikörper Rituximab (18) oder mit einer Topotecan-Monotherapie (19) mitgeteilt.

6. Nachsorge

Bei Beurteilung des Kernspintomogramms nach Abschluss der Therapie sprechen Läsionen in der Primärtumorlokalisierung oder in einer Region chirurgischer Manipulation, die wenige Millimeter groß sind und fakultativ Kontrastmittel aufnehmen, **nicht** gegen eine komplette Remission (4). Kernspintomogramm des Schädels und neurologische Untersuchung sollen nach Expertenkonsens in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie alle 3 Monate, dann 3 Jahre lang alle 6 Monate und schließlich jährlich durchgeführt werden. Liquordiagnostik, augenärztliche Untersuchung sowie andere Untersuchungen sollten nur abhängig vom klinischen Verdacht durchgeführt werden. Zur Einschätzung potenzieller neurotoxischer Spätfolgen sollte die neurologische Untersuchung jeweils auch einen Mini-Mental State Test oder besser ausführliche standardisierte neuropsychologische Testungen umfassen (4).

7. Literatur

1. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al (2006) High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 3865-3870
2. Correa DD, Maron L, Harder H, et al (2007) Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 18:1145-1151
3. Pels H, Jürgens A, Glasmacher A et al (2007) Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol*, eingereicht
4. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM et al (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 5034-5043
5. Pels H, Schlegel U (2006) Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Treatment Opt Neurol* 8: 346-357
6. Nelson DF (1999) Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neuro-Oncol* 43: 241–247
7. Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al. (2005) NOA-03 multicenter trial of high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma: final report. *Ann Neurol* 57: 843-847
8. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al (2003) Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 21: 4489-4495
9. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al (2002) A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58: 1513–1520
10. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 859–863
11. Deutsche Neuro-Aids Arbeitsgemeinschaft (DNAA) (2002) Aktuelle Diagnostik und Therapie opportunistischer Hirnerkrankungen bei AIDS. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1479–1485
12. Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al (2005) High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 16: 445-449
13. Jahnke K, Wagner T, Bechrakis NE, et al (2005) Pharmacokinetics and efficacy of ifosfamide or trofosfamide in patients with intraocular lymphoma. *Ann Oncol* 16: 1974-1978
14. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. (2004) Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 10: 5643-5646
15. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al (2005) Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 1507-1513
16. Soussain C, Hoang-Xuan K, Levy V (2004) Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *Bull Cancer* 91:189-92
17. Reni M, Zaja F, Mason W, et al (2007) Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 26: 864-867
18. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al (2004) Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 63: 901-903
19. Fischer L, Thiel E, Klasen HA et al (2004) Response of relapsed or refractory primary CNS lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 62: 1885-1887

8. Aktuelle Therapiestudien in Deutschland

“Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat” (German PCNSL Study Group I Studie)

E-Mail: agnieszka.korfel@charite.de

“Multizentrische Phase II Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Toxizität einer alleinigen Polychemotherapie bei immunkompetenten Patienten mit primärem ZNS Lymphom” (Bonner Protokoll)

E-Mail: hendrik.pels@kk-bochum.de, Ingo.Schmidt-Wolf@ukb.uni-bonn.de

Multizentrische Phase II Studie: “Therapie für Patienten mit primärem Non-Hodgkin Lymphom des ZNS – Sequentielle Hochdosis-Chemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation” (Freiburger Protokoll)

E-Mail: Gerald.Illerhaus@uniklinik-freiburg.de

9. Expertengruppe

Frau Prof. Dr. M. Deckert, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Köln,
Prof. Dr. J. Finke, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Hämatologie Onkologie
Prof. Dr. med. U. Herrlinger, Neurologische Universitätsklinik Bonn
Dr. G. Illerhaus Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Hämatologie Onkologie
Frau Priv.-Doz. Dr. A. Korfel, Charite Berlin, CBF, Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin
Prof. Dr. med. R. Kortmann., Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Leipzig
Priv.-Doz. Dr. med. H. Pels, Neurologische Universitätsklinik Bochum-Langendreer
Frau Prof. Dr. med. G. Schackert, Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Dresden
Prof. Dr. med. I. G. H. Schmidt-Wolf, Medizinische Universitätsklinik I Bonn
Prof. Dr. E. Thiel, Charite Berlin, CBF, Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin
Frau Prof. Dr. Warmuth-Metz, Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinik Würzburg
Prof. Dr. med. M. Weller, Neurologische Universitätsklinik Tübingen
Österreich: Prof. Dr. Günther Stockhammer, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck
Schweiz: Prof. Dr. Ulrich Roelcke, Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau

Federführend für die DGN und für die NOA:

Prof. Dr. med. U. Schlegel, Ruhr Universität Bochum, Knappschafts Krankenhaus, In der Schornau 23 – 25, 44892 Bochum, Tel. 49 234 2993700, Fax 49 234 2993719 E-Mail: uwe.schlegel@kk-bochum.de

Federführend für die AIO und für die DGHO:

Prof. Dr. med. Eckhard Thiel, Medizinische Klinik III, FU Berlin, Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin, Tel.: 49 30 84452337, Fax: 49 30 84454468 E-Mail: eckhard.thiel@charite.de

10. Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. U. Schlegel
Ruhr Universität Bochum
Knappschafts Krankenhaus
In der Schornau 23 – 25
44892 Bochum
Tel. 49 234 2993700
Fax 49 234 2993719
E-Mail: uwe.schlegel@kk-bochum.de

Prof. Dr. med. Eckhard Thiel (Korr.)
Medizinische Klinik III
FU Berlin
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin
Tel.: 49 30 84452337
Fax: 49 30 84454468
E-Mail: eckhard.thiel@charite.de