

Vorträge / Abstracts der Referenten

Medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms (NCC) Dr. Viktor Grünwald, Hannover

Das Nierenzellkarzinom zählt mit ca. 14.000 Neuerkrankungen im Jahr zu einem der häufigsten Tumore. Neben der kurativ orientierten chirurgischen Therapie stehen mit Strahlen- und Systemtherapie im Wesentlichen palliative Therapieansätze zur Verfügung. Die bisherige Systemtherapie basiert auf Immuntherapien, die entweder unter dem Einsatz von Einzel- oder Kombinationsregimen durchgeführt werden. Interferon-alpha ist ein akzeptierter Standard zur Palliativbehandlung und konnte in Metaanalysen einen moderaten Überlebensvorteil von 3,8 Monaten nachweisen.

Ein verbessertes Verständnis des genetischen Hintergrunds der Erkrankung führte in den letzten Jahren zur raschen klinischen Entwicklung neuer Therapieansätze, mit dem Einsatz von Angiogeneseinhibitoren in klinischen Studien. Seit Juli 2006 gibt es aufgrund von bemerkenswerten Studienergebnissen zugelassene Alternativen für Patienten mit einem Therapieversagen unter einer Immuntherapie. Sunitinib und Sorafenib sind die ersten Vertreter einer neuen Substanzgeneration, die zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt werden. Die Zulassung basiert auf Daten aus Phase II und III Studien zur Behandlung von Patienten mit zytokinrefraktärem Nierenzellkarzinom. Aufgrund des neuen Wirkmechanismus und des damit verbundenen deutlichen Zugewinns der Therapie erfolgte in den USA die Zulassung unabhängig von einer Zytokinvorbehandlung, wohingegen in Europa beide Substanzen erst nach Zytokinversagen zur Zweitlinientherapie zugelassen sind.

Sunitinib wurde in zwei Phase II Studien nach Zytokinversagen eingesetzt und erzielte bei insgesamt 168 auswertbaren Patienten ein Tumoransprechen in 42% sowie eine Stabilisierung über mehr als 3 Monate in 24% der Patienten. Insgesamt konnte ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,2 Monaten erreicht werden. In der aktuellen Studie zur Erstlinientherapie wurden 750 Patienten zwischen der Therapie mit Sunitinib und Interferon-alpha randomisiert. Das Tumoransprechen war mit 31% der Therapie mit Interferon deutlich überlegen (6%) und führte zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens unter Sunitinib (11 vs. 5 Monate).

Sorafenib konnte bei 451 behandelten zytokinrefraktären Patienten eine Ansprechrate von 10% sowie Stabilisierungsrate von 74% erreichen. In der Placebo-kontrollierten Phase III Studie konnte die klinische Relevanz dieses Tumoransprechens anhand des verdoppelten progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden (5,5 vs. 2,8 Monate). Studienergebnisse zur Erstlinientherapie werden demnächst erwartet. Eine geplante Interimsanalyse konnte bisher aufgrund des Mangels von Ereignissen nicht durchgeführt werden. Erste Ergebnisse werden spätestens zum ASCO 2007 erwartet.

Neben Sunitinib und Sorafenib befinden sich eine Vielzahl von neuen Substanzen in der klinischen Entwicklung mit viel versprechenden Ergebnissen. Nach Jahren des Stillstands hat sich die Therapie des NCC gewandelt, neben den altbewährten Immuntherapien stehen nun aktive Zweitlinientherapien zur Verfügung.

Update Lungenkarzinom 2006
Dr. med. Martin Sebastian
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
III. Med. Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium der Limited Disease ergeben sich keine neuen Therapieoptionen, Standard bleibt die kombinierte Radio-Chemotherapie wobei sich die Hinweise mehrten dass sich ein früher Beginn der Strahlentherapie in ein Verlängern des Überlebens übersetzt (1).

Im Stadium der Extensive Disease bleibt die Rolle des Irinotecans unklar: Während in japanischen Studien ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination Cisplatin-Irinotecan vs. Cisplatin-Etoposid nachgewiesen wurde, konnte dies in europäischen und amerikanischen Studien nicht belegt werden (2) (3). Zugelassen für die 2nd-line Therapie ist nun der Topoisomerase I Inhibitor Topotecan.

Die adjuvante Chemotherapie in den Stadien II und IIIa des NSCLC scheint nun durch viele positive Studien belegt, der Überlebensvorteil beträgt in einer Metaanalyse etwa 5%, dies sind geschätzt etwa 7000 Patienten weltweit/Jahr (4). Eine adjuvante Chemotherapie im Stadium IB scheint keine signifikante Überlebensverlängerung zu zeigen und sollte nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden (5).

Aktuell untersuchen mehrere große Studien den Wert der multimodalen Therapie im Stadium III des NSCLC. In 2 mit vorläufigen Effektivitätsdaten Studien zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil für die operative Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie verglichen mit der Sequenz Chemo-Radiotherapie. Beim Langzeitüberleben (5 Jahre) zeichnet sich jedoch ein Trend zugunsten der operierten Gruppe ab. Prognostisch ungünstig sind die Persistenz einer N2-Situation nach Induktionschemotherapie und die Notwendigkeit einer Pneumektomie.

Im metastasierten Stadium IV (und IIIB wet) ergibt die Addition von Bevacizumab zu Carboplatin-Taxol einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom und fehlender Hirnmetastasierung (6).

Die Rezidivtherapie mit Erlotinib als 2nd- oder 3rd-line-Therapie ist mittlerweile etabliert (7), in der klinischen Erprobung befinden sich derzeit Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren die ihre Wirksamkeit beim NSCLC erst noch beweisen müssen.

Interessant bleibt die Vakzinierung, eine Phase 2b Studie ergab ermutigende Überlebensdaten für Patienten im Stadium III (ohne malignen Erguss) die mit einer liposomalen MUC1-Vakzine therapiert wurden, eine Phase 3 Studie verifiziert diese Daten derzeit (8).

Reference List

- (1) De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM et al. Time Between the First Day of Chemotherapy and the Last Day of Chest Radiation Is the Most Important Predictor of Survival in Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(7):1057-1063.
- (2) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):85-91.
- (3) Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C et al. Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2038-2043.

- (4) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24(18_suppl):7008.
- (5) Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24(18_suppl):7007.
- (6) Sandler AB, Gray R, Brahmer J et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23(16_suppl):LBA4.
- (7) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2):123-132.
- (8) Butts C, Murray N, Maksymiuk A et al. Randomized Phase IIB Trial of BLP25 Liposome Vaccine in Stage IIIB and IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6674-6681.

**Kurze Zusammenfassung des Vortrages „Interventionelle Bronchologie“
im Rahmen der Pfälzer Tage für Hämatologie / Onkologie
Dr. Karl Michael Essig, Kaiserslautern**

Die Bronchoskopie wurde um 1895 von Kilian in Freiburg das erste Mal beschrieben. In starrer Technik fanden die ersten Untersuchungen statt. Möglich waren diese Eingriffe erst durch die Entwicklung der ersten Oberflächen-Anästetika. Schon in den Entwicklungstagen der Bronchoskopie wurden interventionelle Maßnahmen durchgeführt. So wurden auch erste Behandlungen mit einer Brachytherapie durchgeführt.

Interventionelle bronchologische Maßnahmen sind bei folgenden Krankheitsbildern in Erwägung zu ziehen: Therapie intraluminärer Atemwegserkrankungen, mechanische Tumorentfernung, Fremdkörperentfernung, Tumorblutung sowie bei Trachealstenosen.

Heutzutage stehen als Techniken die starre Bronchoskopie sowie die flexible Bronchoskopie zur Verfügung.

Bei dem starren Bronchoskop handelt es sich um ein Metallrohr mit einer zulaufenden Spitze. Über das Gerät lässt sich eine Beatmung durchführen. Weiter lassen sich Optiken und verschiedene Instrumente einführen. Die Anwendung des Instrumentes geschieht unter Vollnarkose. Der Untersucher führt das Gerät über die Larynx in die Trachea ein. Im weiteren ist die Beatmung des Patienten über das starre Bronchoskop möglich. Da zu jedem Zeitpunkt die Ventilation der Lunge sicher gestellt ist, stellt die starre Bronchoskopie eine Untersuchung mit hoher Sicherheit für den Patienten dar.

Das starre Bronchoskop selbst kann ebenfalls als Instrument, z. B. zur Dilatation oder zur Tumorabtragung benutzt werden.

Verbreitet ist die flexible Bronchoskopie. Diese wurde Ende der 60-iger Jahre von Ikeda erstbeschrieben. Hier liegt das Prinzip der fiberoptischen Endoskopie zugrunde. Im Vergleich zu gastroenterologischen Endoskopen ist das flexible Bronchoskop jedoch dünner im Durchmesser. Es bestehen lediglich ein Arbeitskanal sowie nur eine eindimensionale Hebelbeweglichkeit. Über den Arbeitskanal können Proben gewonnen werden, Instrumente und insbesondere Laserkatheter eingeführt werden. Diese Untersuchung bedarf keiner Vollnarkose, daher wird sie in der Regel ambulant durchgeführt.

Bei den interventionellen Maßnahmen hat sich die Anwendung der Lasertechnik am weitesten verbreitet. Der Nd:YAG-Laser hat sich durchgesetzt, da er ein günstiges Verhältnis von Absorption zu Streuung zeigt. Weiter bietet er für die Bronchologie ein günstiges Verhältnis zwischen Schneideeffekt und Koagulation. Typischerweise finden damit Freilegung der Atemwegen von Tumorgewebe statt. Dies kann in Form einer Vaporisation also einer vollständigen Verbrennung des Tumors geschehen. Weiter kann auch eine Carbonisation mit sekundärer scharfer Tumorabtragung angewendet werden. Durch diese Laservorbehandlung werden Blutungen weitgehend vermieden.

Der Argon Plasma Beamer bietet sehr gute koagulative Effekte. Über eine Hochfrequenzelektrode wird erhitztes Argon-Gas geleitet. Es kommt zur Ausbildung eines hochenergetischen Plasmajets. In Abhängigkeit der verwendeten Sonde sind damit auch Koagulationen „um die Ecke“ möglich.

Bei der Kryotherapie kommen durch Stickstoff gekühlte Kryosonden zum Einsatz. Mit diesen lassen sich elegant Tumorentfernungen wie aber auch Fremdkörperentfernungen durchführen.

Etabliert hat sich das endobronchiale Afterloading (Brachytherapie). Durch das Einbringen eines Strahlenkörpers lassen sich endobronchial hohe lokale Strahlendosen erzielen. Die Strahlenbelastung des Körpers ist demgegenüber zu vernachlässigen. Unter Röntgenkontrolle wird ein Kathetersystem eingeführt, über das nach Sicherstellung der richtigen Lage der Strahlenkörper maschinell ohne Strahlenbelastung des Personals eingeführt wird.

Die Kosten für interventionelle Maßnahmen halten sich in Grenzen. Im Vergleich zu anderen operativen Maßnahmen bestehen kürzere Liegezeiten und eine geringere Belastung des Patienten.

Indikationen und Grenzen der transoralen Laser-Mikrochirurgie
Horst-J. Schmidt
Hals-Nasen-Ohren-KlinikWestpfalz-Klinikum Kaiserslautern
CA PD Dr. N. Stasche

Bei der Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren des Larynx und Hypopharynx war die Laryngektomie über viele Jahre ein häufig angewandtes Verfahren. Mit der Einführung des CO₂-Lasers in die HNO-Heilkunde entwickelte sich die transorale Laserchirurgie seit den 80-iger Jahren zu einer minimal invasiven Operationsmethode, die durch die Vorzüge einer berührungsfreien Op-Technik und einer optimierten Gewebewirkung für viele Indikationen eine Therapiealternative darstellt. Insbesondere die klassischen chirurgischen Teilresektionen des Kehlkopfes sind, bis auf wenige Ausnahmen, durch das lasermikrochirurgische Behandlungskonzept abgelöst worden. Die transorale Lasermikrochirurgie folgt der intraoperativ erkennbaren tatsächlichen Tumorausdehnung im Sinne einer „Chirurgie nach Maß“. Während in der radikalen Tumorchirurgie oft unabhängig von Tumorgöße und Lokalisation immer ein definiertes en bloc – Areal entfernt wird, kann durch die Laserresektion entlang der Tumorgrenzen die chirurgische Radikalität ohne Verlust an onkologischer Radikalität zurückgenommen werden.

Das Prinzip lasermikrochirurgischer Präparation besteht in einer Teilung des Tumors, um unter mikroskopischer Sicht die Tumorgrenzen, seine Tiefenausdehnung und topographischen Beziehungen beurteilen zu können. Der Laser führt zu einer „Versiegelung“ der Lymphgefäße, sodass der Schnitt durch den Tumor zu keiner Absiedelung von Tumorzellen führt. Auch große Tumordefekte bedürfen keiner plastischen Deckung, sondern werden einer spontanen Granulation überlassen. Dies reduziert den operativen Aufwand und verbessert die postoperative Nachsorge, da Rezidive leichter und schneller erkennbar sind. Im Fall eines Rezidives bleiben alle möglichen therapeutischen Optionen, einschließlich eines zweiten Lasereingriffes erhalten. Der transorale Zugangsweg führt bei der endoskopischen Laserresektion von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes im Vergleich zu den klassischen offenen chirurgischen Therapieformen zu einer deutlich geringeren Gewebetraumatisierung und damit zu einer signifikant reduzierten Morbidität.

Klassische Indikation stellen die kleineren glottischen und supraglottischen Tumoren (Tis (Sin) – T2) des Kehlkopfes dar. Für die isolierten Karzinome einer Stimmlippe werden lokale 5-Jahres-Kontrollraten um 90% erreicht. Für Glottiskarzinom mit Beteiligung der vorderen Kommissur und T2-Larynxkarzinome liegen die Tumorkontrollraten um 75%. Bei den supraglottischen Karzinomen werden lokale Tumorkontrollraten von bis zu 100% für T1 und 89% für T2-Tumoren beschrieben. Deutlich schlechter sind die Ergebnisse für Tumore des Hypopharynx, der Mundhöhle und des Oropharynx. Die Prognose dieser Patienten ist jedoch weniger von der lokalen Tumorkontrolle als vielmehr vom Lymphknotenstatus abhängig. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen ohne Halslymphknotenfiliae bei 74%, mit Halslymphknotenbefall sinkt sie drastisch auf 34%. Diese Verläufe sind unabhängig von der OP-Methode.

Die HNO-Klinik in Kaiserslautern führt ca. 60 Lasereingriffe pro Jahr durch.

Insgesamt stellt die endoskopische Lasermikrochirurgie immer dann eine Therapiealternative dar, wenn ein Eingriff unter Erhalt der Organfunktion, d.h. vor allem Schlucken und Sprechen durchgeführt werden kann.

Die Therapie des Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinoms – multimodale Aspekte einer komplexen Erkrankung

Prof. Dr. Andreas Dietz

Klinik und Poliklinik für HNO-Krankheiten, Plastische Operationen der Universität Leipzig

Die moderne Therapie des Larynx- und Hypopharynxkarzinoms stellt sich heute sehr komplex dar und berücksichtigt in zunehmender Weise die Prinzipien des Organerhalts bei guter Funktion der Atem-, Schluckfunktion und Stimme. Die chirurgische Therapie beinhaltet heute neben den konventionellen Techniken der Larynxteilresektionen, der ablativen Larynx-Hypopharynxchirurgie mit rekonstruktivem Aufwand, die Gewebe sparende transorale Laserchirurgie mit sehr guten funktionellen und onkologischen Ergebnissen. Zur Rekonstruktion steht heute eine Vielzahl von Möglichkeiten des Gewebetransfers zur Verfügung (gestielte und freie Lappen, Magenhochzug), die für viele Situationen gute Lösungen ermöglichen. Für ausgewählte Larynx- und Hypopharynxkarzinome kann alternativ zur Laryngektomie eine multimodale organerhaltende Therapie angeboten werden, die im Falle mangelnden Ansprechens eine sekundäre, also Salvagechirurgie nach sich zieht. Diese Radiochemotherapie, die in verschiedenen Modifikationen erprobt wurde, bietet neben der Alternative zur Laryngektomie auch eine mittlerweile kurative Option für nicht mehr sinnvoll resektable Karzinome. Insbesondere die cytostatische Chemotherapie findet in der modernen multimodalen Sichtweise der Kopf-Hals-Onkologie in den folgenden Konstellationen Anwendung:

- ▶ Chirurgie mit anschließender Radiochemotherapie
- ▶ Primäre Radiochemotherapie (Organerhaltungsprotokolle, Protokolle bei nicht sinnvoll resektablen Tumoren) ggf. anschließende Rettungschirurgie (Salvage)
- ▶ Induktionschemotherapie, gefolgt von Lokalthherapie wie Chirurgie, Radiochemotherapie
- ▶ Intraarterielle Chemotherapie
- ▶ Alleinige Chemotherapie mit palliativer Indikation
- ▶ Primäre Radiochemotherapie mit adjuvanter Hemmung von tumorspezifischen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (z.B. gegen Epidermal growth factor receptor: EGFR, „targeted therapy“)

Unter der zuletzt erwähnte „targeted“ Therapie versteht man die adjuvante tumorspezifische Therapie, die auf molekulare Faktoren abzielt, die gegenüber dem Normalgewebe im Tumor eine hohe natürliche Anreicherung erfahren. Hierbei kommen aktive und passive immuntherapeutische Ansätze zur Anwendung, wobei die passiven Ansätze mit monoklonalen Antikörpern in den letzten Jahren eine hohe klinische Reife erfahren haben. Hiermit etabliert sich derzeit eine vierte Säule neben Chirurgie, Radio- und Chemotherapie in der Kopf-Hals-Onkologie.

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und sein prinzipieller Ligand TGF- α werden in über 80% der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs exprimiert und spielen somit eine wichtige Rolle in der Biologie dieser Erkrankung. Immunologische Ansätze, welche monoklonale Antikörper gegen tumor-assoziierte Zielmoleküle verwenden, wurden in den letzten Jahren forciert entwickelt. Unter den derzeit studierten Ansätzen hat die Hemmung von EGFR die bislang größte klinische Bedeutung erlangt. Cetuximab®, HuMax EGFR® oder Nimotuzumab® sind Beispiele für monoklonale Antikörper für die Blockade des EGFR in klinischer Entwicklung. Es besteht eine Phase-III gesicherte Evidenz, dass die Kombination von Hochdosis Bestrahlung und Cetuximab® einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit lokoregional fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region gegenüber alleiniger Bestrahlung bewirken kann. Dieser Effekt konnte mit akzeptabler Erhöhung der Toxizität (hauptsächlich Dermatotoxizität) erreicht werden. Alternativ zu immuntherapeutischen Ansätzen werden derzeit sog. „small molecules“ (Throsinkinase Inhibitoren) in der Hemmung von EGFR erfolgreich erprobt (Lapatinib®).

Die beschriebenen „targeted“ Therapieansätze sollten derzeit nur innerhalb von Studien Anwendung finden, werden aber aufgrund der hohen Effektivität und der hierdurch möglichen Dosisreduktion der hoch toxischen Chemotherapie im Rahmen zukünftiger multimodaler Protokolle empfohlen.

**Moderne Diagnostik mit Computertomographen der neuen
Generation
U. Meyer
Abt. für Radiologie I - Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern**

Die aktuellen Mehrschicht Spiralscanner bieten mit ihrer Möglichkeit der simultanen Erfassung vieler Schichten (bis zu 64 in der klinischen Routine) erhebliche Vorteile gegenüber den Geräten der Vorgenerationen. Die Mehrzeilenscanner bieten eine hohe Scangeschwindigkeit mit Reduktion der Bewegungsartefakte, insbesondere bei wenig kooperativen Patienten. Gleichzeitig kann das Untersuchungsvolumen mit sehr dünnen Schnitten erfasst werden, im Sinne einer hohen räumlichen Auflösung. Im Ergebnis wird im optimalen Falle ein isotroper Datensatz erzeugt, der die Möglichkeiten der 2D und 3D Nachverarbeitung bietet.

Die Bildbearbeitung mittels MIP, MPR und weiterer Verfahren erfolgt an entsprechenden Bildbearbeitungskonsolen. Komplexe Programme unterstützen die Nachverarbeitung von Untersuchungsmethoden, wie die CT-Kolonographie. Eine weitere Entwicklung die ein hohes Entwicklungspotential hat, besteht in der Einbindung von Computer assistierter Bildbearbeitung, als Beispiel kann hier die automatische Suche von Lungenmetastasen genannt werden. In sämtlichen Bereichen der diagnostischen Bildgebung ist damit eine höhere Aussagekraft erreichbar. Es lassen sich Perfusionsdefizite beim akuten Hirninfarkt genauso nachweisen wie die Stenosen in den zuführenden Gefäßen.

Im Bereich der Thoraxdiagnostik sind aufgrund der hohen Auflösung auch kleinste Herde erkennbar, Embolien sind auch in kleinen Segmentarterien darstellbar. Mediastinale Lymphknoten sind durch multiplanare Rekonstruktionen eindeutig darstellbar.

Es können bei Tumorpatienten der gesamte Körperstamm mit Darstellung der Halsregion in einem Untersuchungsvorgang durchgeführt werden, ohne Qualitätsverlust. Der Patient wird nicht durch mehrfache Kontrastmittelgaben belastet.

Auch knöcherne Strukturen sind entsprechend darstellbar im Falle therapeutischer Eingriffe bei osteolytischen Veränderungen.

Abdominelle Diagnostik, wie z.B. Leber und Pankreas, werden durch die höhere räumliche und zeitliche Auflösung verbessert, mit zusätzlicher Darstellung der Gefäße.

In der Gesamtbetrachtung bieten die modernen CT-Scanner in fast allen Bereichen eine höhere diagnostische Aussagekraft mit zusätzlicher Verbesserung der Patientenakzeptanz durch kürzere Untersuchungszeiten und größerer Volumenabdeckung.