

Aus der Klinik für Nuklearmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Carl-Martin Kirsch

**Verbesserung der Somatostatin-Rezeptor- und MIBG-Szintigraphie
durch die Schwächungskorrektur der Einzelphotonen-
Emissionstomographie (SPECT) mittels
Röntgen-Transmissionsmessungen (TET)**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2010

vorgelegt von

Franca Gatto

geboren am 20.05.1981 in Völklingen

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	9
Summary	11
1 Einleitung	13
1.1 Ziel der Arbeit	15
2 Neuroendokrine Tumore	
2.1 Definition	16
2.2 Einteilung	17
2.2.1 Neuroendokrine Tumore vom epithelialen Typ	18
2.2.2 Neuroendokrine Tumore vom neuralen Typ	20
2.3 Diagnostik	23
2.3.1 Laborchemische Untersuchungen	23
2.3.2 Bildgebende Diagnostik	24
2.4 Epidemiologie und Inzidenz	24
2.5 Therapie	25
2.6 Prognose	25
3 Material	
3.1 Radiopharmazeutika	26
3.1.1 Somatostatin	26
3.1.2 111-In-Octreotid	27
3.1.3 123-I-MIBG	28
4 Methodik	
4.1 Bildgebung	30
4.1.1 Indikation zum CT	30
4.1.2 Indikation zur Szintigraphie	30
4.1.2.1 Ablauf der Szintigraphie	32
4.1.2.2 Gamma-Kamera	32
4.1.2.3 Planare Bildgebung	33
4.1.2.4 SPECT	34
4.1.3 Grundlagen zum SPECT/CT-System	35
4.1.3.1 Aufbau des SPECT/CT-System	36
4.1.4 Bewertung von Untersuchungsergebnissen	40

4.2	Patientenkollektiv	41
4.2.1	Einteilung der Patienten	41
4.2.2	Untersuchungsablauf	42
4.2.2.1	123-J-MIBG-Szintigraphie	43
4.2.2.2	111-In-Oktreotid-Szintigraphie	43
4.3	Auswertung der Bilddaten	44
4.4	Ausschluss von Patienten	45
5	Ergebnisse	
5.1.	Richtig positive und richtig negative Ergebnisse	46
5.1.1	Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie und TET	46
5.1.2	Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie und TET	52
5.1.3	Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	53
5.1.4	Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	54
5.1.5	Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie und TET	55
5.1.6	Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie und TET	59
5.1.7	Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	61
5.1.8	Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	62
5.2	Falsch positive und falsch negative Ergebnisse	63
5.2.1	Falsch positive 123-J-MIBG-Szinti mit TET	63
5.2.2	Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET	63
5.2.3	Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET	64
5.2.4	Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET	64
5.2.5	Falsch positive 123- J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	64
5.2.6	Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	65
5.2.7	Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	65
5.2.8	Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	66
5.2.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	66
6	Diskussion	69
7	Literaturverzeichnis	73
8	Danksagung	83
9	Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
Abb	Abbildung
AD	Abschlussdiagnostik
AZ	Anatomische Zuordnung
BWK	Brustwirbelkörper
CT	Computertomographie
EPT	Endokrine Pankreastumore
FOV	Field of view
GIT	Gastrointestinaltrakt
In	Indium
J	Jod
keV	Kilo-Elektronenvolt
LM	Lebermetastasen
MIBG	Metajodbenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokrine Tumoren
NSE	Neuronen spezifische Enolase
OSEM	Ordered subset expectation maximation
Phä	Phäochromozytom
PT	Primärtumor
RP	Radiopharmazeutikum
SPECT	Single Photon Emission computed tomography
SS	Somatostatin
SSTR	Somatostatinrezeptor
SSE	Somatostatinexpression
Tab	Tabelle
Th	Therapie
The	Therapieentscheidung
TET	Transmissions-Emissions-Tomographien
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
VB	Vergleich mit Bildgebung

VK	Verlaufskontrolle
ZB	Zusatzbefund
Z.n.	Zustand nach
ZOB	Zusätzlicher ossärer Befund
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Einteilung neuroendokriner Tumore	17
Tab.2: Klassifikation gastro-entero-pankreatischer NET	19
Tab.3: Gliederung der Patientengruppe	42
Tab.4: Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET	47
Tab.5: Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET	53
Tab.6: Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	54
Tab.7: Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	55
Tab.8: Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET	56
Tab.9: Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET	59
Tab.10: Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	61
Tab.11: Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	62
Tab.12: Falsch positive 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET	63
Tab.13: Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET	63
Tab.14: Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET	64
Tab.15: Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET	64
Tab.16: Falsch positive 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	65
Tab.17: Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET	65
Tab.18: Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	65
Tab.19: Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET	66
Tab.20: Vierfeldertafel für Hauptgruppe mit 123-J-MIBG-Szintigraphie	67
Tab.21: Vierfeldertafel für Hauptgruppe mit 111-In-Oktreotid-Szintigraphie	67
Tab.22: Vierfeldertafel für Vergleichsgruppe mit 123-J-MIBG-Szintigraphie	68
Tab.23: Vierfeldertafel für Vergleichsgruppe mit 111-In-Oktreotid-Szintigraphie	68

Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Neuroendokrine Tumore: Funktionelle Aktivität	20
Abb.2:	Embryogenetische Entwicklung chromaffiner Tumore	21
Abb.3:	Strukturformel Noradrenalin und MIBG	28
Abb.4:	Schematischer Schnitt durch einen Gammakamerakopf	33
Abb.5:	Frontale Ansicht des SPECT/CT-Systems	37
Abb.6:	SPECT/CT-System	37
Abb.7A:	Planare Aufnahme bei Patient mit Neuroblastom	48
Abb.7B:	TET bei Patient mit Neuroblastom	49
Abb.8A:	Planare Aufnahme bei Patient mit Phäochromozytom	50
Abb.8B:	TET bei Patient mit Phäochromozytom	51
Abb.9A:	Planare Aufnahme bei Patient mit Karzinoid	57
Abb.9B:	TET bei Patient mit Karzinoid	58

Zusammenfassung

Einleitung

Neuroendokrine Tumore sind eine Gruppe von Neoplasien, die, aufgrund ihrer Heterogenität und ihrem seltenen Vorkommen, eine besondere diagnostische Herausforderung darstellen. Bevor es zu morphologischen Organveränderungen kommt, führen diese Tumore vorrangig zu Änderungen der Organfunktion. In ihrer Diagnostik steht daher die Szintigraphie, ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, an erster Stelle. Sie liefert Informationen über den Funktionszustand von Körperorganen und -geweben.

Ein entscheidender Nachteil dieser Untersuchung ist jedoch, dass Aussagen über die genaue anatomische Lokalisation detektierter pathologischer Herde nur eingeschränkt möglich sind. Daher ist zusätzlich der Einsatz morphologisch bildgebender Untersuchungsmodalitäten notwendig. Entwickelt wurden nun Hybridgeräte, die in der Lage sind, funktionelle und morphologische Informationen in einem Untersuchungsgang zu akquirieren und in einem Tomogramm zu fusionieren. Man erhält so genannte Transmissions-Emissions-Tomographien (TET). Durch Korrektur der internen Absorption wird zusätzlich eine bessere Bildqualität erreicht.

Ziel der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, herauszufinden, ob die diagnostische Aussagekraft der Szintigraphie durch solche Transmissions-Emissions-Tomographien (TET) verbessert werden kann.

Methodik

241 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Je nach vermutetem Tumor wurde die Szintigraphie mit ¹²³I-MIBG oder mit ¹¹¹In-Oktreotid durchgeführt. Bei 167 Patienten wurden TET-Aufnahmen, bei den restlichen 74 Patienten nur planare und

SPECT-Aufnahmen akquiriert. Als Referenz diente der Vergleich mit dem Befund der morphologischen Bildgebung, der histologische Befund oder, wenn beides nicht vorhanden war, der klinische Verlauf.

Ergebnisse

Die Fusion morphologischer und szintigraphischer Informationen ermöglicht eine genauere Befundinterpretation als die getrennte Befundung szintigraphischer und radiologischer Aufnahmen. In dieser Untersuchung konnte sowohl die 123-J-MIBG-Szintigraphie als auch die 111-In-Oktreotid-Untersuchung verbessert werden. Die Sensitivität in der Gruppe, die eine 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET-Aufnahmen erhielt, lag bei 94,7 %, die Spezifität bei 90,9 % und die Treffsicherheit bei 92,6 %. Die Gruppe umfasste 41 Patienten. In der Vergleichsgruppe, in der keine TET-Aufnahmen durchgeführt wurden, ergaben sich eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 90 % und eine Treffsicherheit von 86,6 % bei einer Anzahl von 30 Patienten. 126 Patienten erhielten eine Szintigraphie mit 111-In-Oktreotid. Die Sensitivität in dieser Gruppe lag bei 96 %, die Spezifität bei 98,6 % und die Treffsicherheit bei 97,6 %. In der Vergleichsgruppe ohne TET-Aufnahmen und mit 47 Patienten ergaben sich eine Sensitivität von 90 %, eine Spezifität von 96 % und eine Treffsicherheit von 93,6 %. Durch die TET-Aufnahmen wurden weiterhin zuvor nicht bekannte relevante Zusatzbefunde erhoben.

Schlussfolgerung

TET-Aufnahmen ermöglichen, im Vergleich zur getrennten Befundung morphologischer und nuklearmedizinischer Informationen, eine signifikante Verbesserung der Aussagekraft der Szintigraphie.

Summary

Background and aim

Neuroendocrine tumours represent a group of neoplasms, which are challenging to diagnose, because of their rarity and heterogeneity. Before morphologic changes occur they mostly cause alterations in organ function. Therefore the scintigraphy, a nuclearmedicine imaging modality, plays an important role in detecting neuroendocrine tumours. It provides status information on organ and tissue function. But it fails providing information about the precise anatomic localization of the detected lesions. Correlation with anatomic imaging techniques is necessary. Hybrid systems have been developed with the capability of acquiring functional and morphologic data simultaneously by only a single examination. This data is fused into one image and is called transmission and emission tomography (TET). Furthermore image quality is improved by attenuation correction.

The aim of this retrospective evaluation now was to evaluate whether diagnostic decision making by scintigraphy can be improved by these transmission and emission tomographies (TET).

Methods

241 patients were included in the evaluation. Scintigraphy was performed with ¹²³I-MIBG or ¹¹¹In-Octreotid according to the tumour type.

TET was performed in 167 patients, in the remaining 74 only planar and SPECT images were acquired. Standard of reference was the correlation with morphologic images, histology or, if both were not available, with the clinical follow-up.

Results

Fusion of morphologic and scintigraphic information improves image interpretation more than the separate analysis of scintigraphic and radiologic images. In this evaluation both 123-I-MIBG scintigraphy and 111-In-Octreotid scintigraphy could be improved by this image fusion. Sensitivity of 123-I-MIBG scintigraphy with image fusion in a group of 41 patients was 94.7 %, specificity 90.9 % and the accuracy 92.6 %. The group of comparison, which received scintigraphy without image fusion, included 30 patients. Sensitivity of this analysis was 80 %, specificity 90 % and the accuracy 86.6 %. 126 patients underwent scintigraphy with 111-In-Octreotid. A sensitivity of 96 %, a specificity of 98.6 % and an accuracy of 97.6 % resulted. The group of comparison with 47 patients achieved a sensitivity of 90 %, a specificity of 96 % and an accuracy of 93.6 %. Furthermore information before unknown was provided additionally by the help of fused images.

Conclusion

Image fusion improves significantly scintigraphic image interpretation in comparison to separate analysis of radiologic and scintigraphic images.

1. Einleitung

Neuroendokrine Tumore stellen eine Gruppe von Neoplasien dar, die aufgrund ihrer Heterogenität und ihrem seltenen Vorkommen oft nur schwer diagnostiziert werden können. Wegen ihres langsamen Wachstums und ihrer zunächst unspezifischen Klinik, bleiben sie meist lange unentdeckt. Für die Diagnostik sind daher Untersuchungsverfahren aus unterschiedlichen Fachdisziplinen der Medizin notwendig. Diese neuroendokrinen Tumore führen meist lange vor den morphologischen Veränderungen eines Gewebes zunächst zu funktionellen Organveränderungen. Daher stehen nuklearmedizinische Untersuchungsmodalitäten, die in der Lage sind, den Funktions- bzw. den Aktivitätszustand von Körperorganen und –geweben darzustellen, an erster Stelle in der Diagnostik. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Szintigraphie.

Aus den Befunden nuklearmedizinischer Untersuchungsmodalitäten ist es jedoch oft nicht möglich, die exakte anatomische Lokalisation eines als pathologisch detektierten Herdes zu erkennen bzw. das Ausmaß morphologischer Organveränderungen und Dichteunterschiede im Vergleich zum umgebenden Gewebe darzustellen. Hierfür benötigen sie die unterstützenden Informationen radiologischer Untersuchungsverfahren, wie z.B. das CT und das MRT. Umgekehrt sind radiologische Verfahren nicht in der Lage, Informationen über den Funktionszustand eines pathologisch veränderten Gewebes zu liefern und benötigen hierzu die nuklearmedizinischen Informationen. Da sowohl die Kenntnis über den Aktivitätszustand als auch die morphologische Veränderung eines Organs in der Diagnostik neuroendokriner Tumore notwendig ist, haben sich beide Verfahren in der Diagnostik dieser Tumore etabliert. Sie ergänzen sich jeweils in ihrer Aussagekraft und kompensieren das Defizit der anderen Untersuchungsmodalität [12, 26, 49]. Die Kombination radiologischer und nuklearmedizinischer Untersuchungsergebnisse liefert also im Vergleich zur getrennten Befundung wichtige Informationen, die auch für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen von großer Bedeutung sind. Trotzdem bestehen Einschränkungen in der Aussagekraft, die weiter unten erläutert werden. Seit Jahren besteht nun die Frage, wie man die Information der verschiedenen Untersuchungsverfahren so kombinieren kann, dass eine möglichst hohe Aussagekraft bei der Befunderstellung erreicht wird.

Die getrennte Befundung nuklearmedizinischer und radiologischer Bilddaten und der anschließende Vergleich der Ergebnisse ist, wenn auch mit Einschränkungen verbunden, eine Möglichkeit. Vorteilhaft bei dieser Vorgehensweise ist, dass weder zusätzliche Software, noch personeller oder zeitlicher Aufwand erforderlich werden. Nachteilig ist, dass die Untersuchungen an unterschiedlichen Geräten durchgeführt werden, so dass das Problem einer identischen Positionierung des Patienten besteht, zumal die verschiedenen Untersuchungen auch in unterschiedlichen Atemlagen durchgeführt werden. Daraus resultieren ungewollte Atem-, Organ- und Bewegungsartefakte, die eine exakte anatomische Zuordnung pathologischer Herde nicht zuverlässig ermöglichen [66].

Ein weiterer Arbeitsansatz ist der visuelle Vergleich der Bilder beider Untersuchungsmodalitäten [36]. Der Nachteil allerdings hierbei ist, dass die Untersuchungen meist in getrennten Einrichtungen erfolgen. Die Bilder liegen dem Befunder zunächst nicht gemeinsam vor. Hierfür muss z.B. ein frei zugängliches EDV-Netzwerk vorhanden sein, mit multimodalen Bildbetrachtungsstationen und entsprechender Software [1, 33]. Außerdem muss ein Team von Nuklearmedizinern und Radiologen zur gemeinsamen Befundung der Bilder zur Verfügung stehen, was einen hohen personellen Aufwand bedeutet. Des Weiteren wurde, oder wird auch immer noch, Fusionssoftware verwendet, die die Befunde beider Untersuchungsmodalitäten überlagert [17, 36, 52, 56], d.h. das Szintigramm wird z.B. mit dem Computertomogramm überlagert. Die Schwierigkeit, die hierbei auftritt ist, dass die morphologischen Informationen nicht so einfach mit den szintigraphischen Ergebnissen in einem Bild fusioniert werden können. Gründe hierfür sind, wie bereits erwähnt, dass die Daten von verschiedenen Untersuchungsgeräten geliefert und womöglich auch an unterschiedlichen Tagen aufgenommen werden. Somit befindet sich der Patient zwischen den einzelnen Untersuchungen nicht in der gleichen Position. Die identische Position zu erreichen ist, wie bereits erwähnt, nur bedingt möglich. Durch Artefakte, wie unterschiedliche Füllungsgrade der Blase und Luftüberlagerungen im Abdomen, ist es schwierig, neben den bereits genannten Artefakten, eine identische Lage des Patienten zu erreichen [13, 52, 64]. Nicht zu vernachlässigen ist die Durchführung der Untersuchungen in unterschiedlichen Atemlagen. So wird z.B. eine CT-Untersuchung des Thorax in maximaler Inspirationslage akquiriert, während die Szintigraphie, aufgrund der Untersuchungsdauer, in Atemmittellage erfolgt, was die Überlagerung der Bilddaten ebenfalls erschwert [39].

Eine gute Näherung zur Lösung dieser Probleme bieten Hybridgeräte, welche in der Lage sind beide Untersuchungsmodalitäten in einem Untersuchungsgang durchzuführen. Die Akquisition der Bilder unterschiedlicher Modalitäten erfolgt in kurzen Abständen, aufeinander folgend, sodass die möglichen, bereits weiter oben genannten Schwierigkeiten, dadurch reduziert werden könnten [2, 19, 43, 63].

1.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es zu ermitteln, ob und inwieweit die Aussagekraft der Somatostatin- und MIBG-Szintigraphie mittels schwächungskorrigierter Röntgen-Transmissionsmessungen in der Diagnostik neuroendokriner Tumore verbessert werden kann. Als Verbesserung wurden dabei folgende, durch die Transmissions-Emissions-Tomographien, (TET) gelieferten Informationen angesehen:

- eine genauere anatomische Zuordnung der in den SPECT-Aufnahmen ermittelten pathologischen Mehranreicherungen.
- Ermittlung weiterer betroffener Organe.
- Ausschluss eines klinisch vermuteten tumorösen Prozesses.
- Ermittlung von Läsionen, die durch konventionelle bildgebende Maßnahmen nicht entdeckt wurden.

2. Neuroendokrine Tumore

2.1 Definition: Neuroendokrine Tumore

Neuroendokrine Tumore stellen eine heterogene Gruppe seltener, benigner und maligner Neoplasien dar, die sich hinsichtlich ihrer Primärlokalisation in verschiedenen Organen, ihrer biochemischen Eigenschaften, ihres klinischen Erscheinungsbildes und ihres Wachstums- und Ausbreitungsverhalten sehr unterscheiden. Diese Tumore entwickeln sich aus Zellen des neuroendokrinen Systems. Da Zellen dieses Systems in verschiedenen Körperorganen vorkommen, können diese Neoplasien auch an verschiedenen Stellen im Körper entstehen, so z.B. in der Hypophyse, den Nebenschilddrüsen, Nebennieren, Magen-Darm-, Respirationstrakt und Pankreas [8].

Diese neuroendokrinen Tumore wurden bereits im 19. Jahrhundert entdeckt. 1907 wurden sie dann genauer in einer Arbeit des Arztes Siegfried Oberndorfer (1876-1944) aus München beschrieben. Er bezeichnete sie als gutartige Karzinome bzw. Karzinoide (karzinomähnlich). 22 Jahre später stellte sich neben der gutartigen Eigenschaft dieser Tumore zusätzlich auch ein malignes Potential heraus. Bereits damals hatte man erkannt, dass diese Tumore von der Gewebsdarstellung eigentlich Karzinome genannt werden müssten. Als Unterschied zu den Karzinomen bezeichnete man diese Karzinoide als eine homogene Gruppe von Tumoren, die durch ein langsames Wachstum und geringere Aggressivität charakterisiert sind [57].

Heute weiß man, dass es sich um eine heterogene Gruppe von Tumoren handelt. Daher war der Begriff des „Karzinoids“ nicht mehr ausreichend, um diese Heterogenität zu beschreiben und er wurde im Jahre 2000 in der WHO Klassifikation als „neuroendokrine Tumore“ (NET) neu definiert.

2.2 Einteilung neuroendokriner Tumore

Neuroendokrine Tumore lassen sich unabhängig von ihrer Lokalisation in 2 große Gruppen gliedern [27] (s.Tab.2):

1.) in die des epithelialen Typs.

2.) in die des neuralen Typs.

Zellendifferenzierung	Tumore
1.vom neuralen Typ: - Nebennierenmark - Paraganglien	Phäochromozytom, Neuroblastom Paragangliom
2. vom epithelialen Typ - Gastrointestinaltrakt - Pankreas - Bronchien und Lunge - neuroendokrine Zellen in verschiedenen Organen (z.B.Leber, Mamma)	Neuroendokrine Tumore

Tab.1: Einteilung neuroendokriner Tumore

Weiterhin kann man NET in funktionell aktive und nicht aktive Tumore unterscheiden [6]. Wie die Zellen des neuroendokrinen Systems, sind auch sie in der Lage, Katecholamine und Analoga in ihre Sekretgranula aufzunehmen, sowie verschiedene Peptidhormone und Amine zu bilden und in die Blutbahn auszuschütten. Diese Hormone verursachen durch ihre unkontrollierte Freisetzung klinische Symptome. Man spricht in diesem Fall von funktionell aktiven Tumoren. Sowohl benigne als auch maligne Tumore können funktionell aktiv sein. Diese Hormonproduktion ist jedoch nicht bei allen Tumoren nachzuweisen bzw. nicht alle Tumore schütten die gebildeten Hormone in die Blutbahn aus oder nur in so geringer Menge, dass sie keine Symptome hervorrufen [88]. Diese Tumore werden als funktionell nicht aktiv klassifiziert. Da diese Tumore oft sehr langsam wachsen, bleiben sie lange unerkant. Sie fallen dann meist erst zufällig im Rahmen von Rou-

tineuntersuchungen auf oder indem sie unspezifische Beschwerden wie Bauchschmerzen und Gewichtsabnahme hervorrufen. Oft werden sie auch erst entdeckt wenn sie metastasiert haben oder in ihrem Wachstum so weit fortgeschritten sind, dass sie zu Nachbarstrukturen verdrängendes Wachstum geführt haben. Dies weist bereits auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung hin [68, 74]. Diese funktionell inaktiven Tumore kommen häufiger vor als funktionell aktive und sind vor allem im Magen, in der Appendix, im Rektum und im Pankreas lokalisiert [6, 45].

Die Einteilung der Tumore anhand der Lokalisation des Primärtumors und der Metastasierung ist für das weitere diagnostische Vorgehen, die zu planende Therapie und für die Prognose von hoher Bedeutung [45, 94].

2.2.1 Neuroendokrine Tumore vom epithelialen Typ

Zu dieser Gruppe zählt man neuroendokrine Tumore des gastro-entero-pankreatischen Systems, der Bronchien und der Lunge. 85 % der Tumore sind dabei im Gastrointestinaltrakt lokalisiert, v.a. in der Appendix, im Ileum und Rektum, 10% im Bronchialsystem und 5 % in der Leber, Gallenblase, Pankreas, Thymus, Ovarien, Prostata, Larynx. [6, 46]. Gastro-entero-pankreatische Tumore machen ca. 70 % der neuroendokrinen Tumore aus. Sie entstehen aus serotoninproduzierenden enterochromaffinen Zellen [34]. Wie der Name bereits vermuten lässt, können sie im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen (Magen, Duodenum, Jejunum, Appendix, Kolon, Rectum und Pankreas) und machen ca. 2 % unter den gastrointestinalen Neoplasien aus [85]. Die Einteilung dieser Tumore ist in Tabelle 1 dargestellt.

Hormonelle Aktivität	Differenzierungsgrad	Dignität	Ursprungsort	Lokalisation
- funktionell aktiv - funktionell inaktiv	hoch differenzierter neuroendokriner Tumor	benigne oder niedrig maligne	Vorderdarm	- Respirationstrakt - Thymus - Ösophagus - Magen - Duodenum - Pankreas
	hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom	niedrig maligne		
	niedrig differenziertes Karzinom	hoch maligne		
			Mitteldarm	- Dünndarm - Appendix - bis Flexura coli sinistra
			Enddarm	- distal Flexura coli sinistra - Sigmoid - Rektum

Tab.2: Klassifikation gastro-entero-pankreatischer neuroendokriner Tumore (WHO 2000)

Klinik gastro-entero-pankreatischer Tumore

Funktionell aktive Tumore rufen, je nachdem, ob sie im Pankreas oder im Darm lokalisiert sind, bestimmte Symptome bzw. Krankheitsbilder hervor:

Die Tumore des Dünndarms produzieren und sezernieren Serotonin, wodurch sie das Karzinoidsyndrom hervorrufen. Dieses ist gekennzeichnet durch Flushepisoden und Durchfälle (bei ca. 90 % der Patienten). Treten diese Symptome auf, kann man bereits von einem metastasierten Tumor ausgehen.

Vorher treten nur unspezifische Symptome auf, wie z.B. unklare abdominelle Beschwerden [68]. In 6 % Prozent der Fälle findet man eine kardiale Beteiligung im Sinne einer Endokardfibrose, die zu einer Trikuspidal-, Pulmonalis- und Rechtsherzinsuffizienz führen kann. Zurückzuführen ist dies auf die Serotoninausschüttung [46, 68].

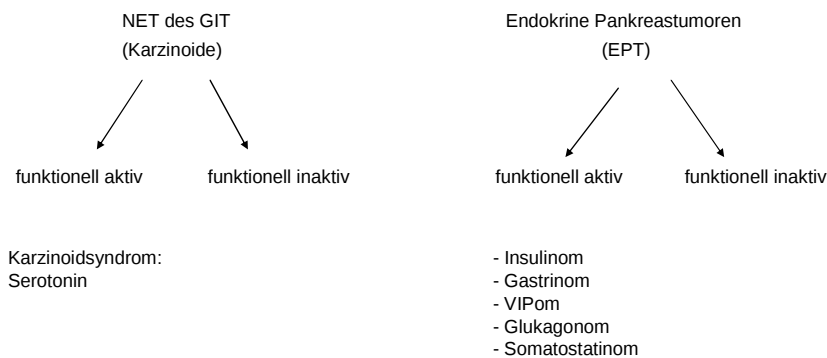


Abb.1: Neuroendokrine Tumore: Funktionelle Aktivität [25]

2.2.2 Neuroendokrine Tumore vom neuralen Typ

Hierzu gehören Neuroblastome, Phäochromozytome und Paragangliome.

Phäochromozytome/Paragangliome

Phäochromozytome entstehen aus chromaffinen Tumorzellen, die hauptsächlich im Nebennierenmark lokalisiert sind (90 %). In 10 % der Fälle findet man sie aber auch extraadrenal entlang der thorakalen oder abdominellen sympathischen Paraganglien, wo sie dann als Paragangliome bezeichnet werden. Diese chromaffinen Zellen gehören zum neuroendokrinen System, da sie embryologisch aus dem Neuroektoderm entstehen. Dies erklärt auch, weshalb Phäochromozytome gelegentlich mit Erkrankungen auftreten, die ihren Ursprung ebenfalls im Neuroektoderm haben. Handelt es sich um hormonell aktive Phäochromozytome, so kann man eine Überproduktion der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin nachweisen.

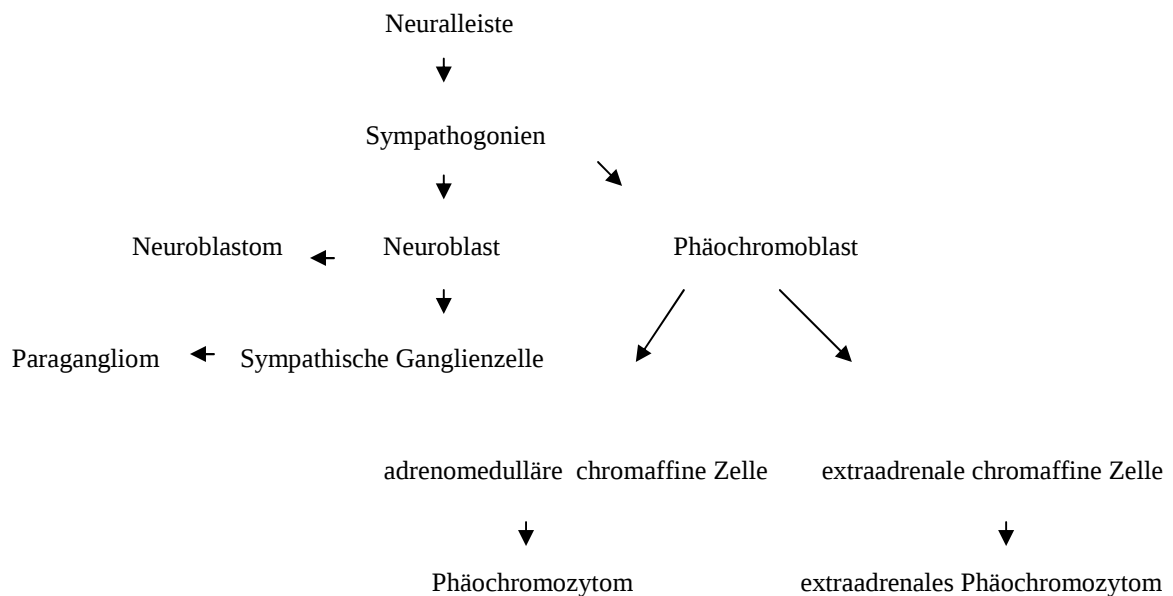


Abb.2: Embryogenetische Entwicklung chromaffiner Tumore

Phäochromozytome werden eingeteilt nach:

- dem Auftreten: sporadisch oder familiär (oft assoziiert mit Multiplen endokrinen Neoplasien, von Hippel-Lindau-Syndrom)
- der Lokalisation: intra- oder extraadrenal
- der Dignität: benigne oder maligne

Phäochromozytome sind in 90 % der Fälle benigne (Adenome) und in 10 % bösartig (Karzinom). Als maligne bezeichnet man sie, wenn sie Metastasen gesetzt haben. Die Metastasierung erfolgt meistens in das Skelettsystem, Leber, in das Retroperitoneum, ZNS, Pleura oder Niere.

Klinisch präsentieren sich Phäochromozytome wie folgt:

Leitsymptom ist der therapierefraktäre Hypertonus (Dauerhypertonus oder hypertone Krisen). Weitere häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Tachykardie, Schweißausbrü-

che und Schwindel. Zusätzlich können Nervosität, Tremor, Gewichtsverlust, Blässe, Übelkeit und Bauchschmerzen auftreten [34]. Verursacht werden diese Symptome dadurch, dass Adrenalin und Noradrenalin in erhöhter Konzentration vorliegen und somit eine gesteigerte Wirkung haben.

Neuroblastome

Bei dieser Tumorart handelt es sich um einen embryonalen, malignen Tumor, der aus dem sympathischen Nervensystem entsteht. Er ist der häufigste extrakranielle Tumor im Kindesalter und kommt vor allem bis zum 6. Lebensjahr vor. Die Inzidenz im 1. Lebensjahr beträgt ca. 40 % und sinkt mit zunehmendem Alter. Wie alle Tumoren mit Ursprung im sympathischen Nervensystem, produzieren auch diese Tumore Katecholamine.

Entstehen können Neuroblastome überall dort, wo sich sympathisches Nervengewebe befindet, in der Nebenniere mit einer Häufigkeit von 50 %, im cervikalen, thorakalen und abdominalen Grenzstrang sowie in den Paraganglien. Neuroblastome metastasieren früh, in 50 % der Fälle liegen bei Diagnosestellung bereits Metastasen vor [30]. Als besonderes Merkmal des Neuroblastoms bleibt aber noch zu nennen, dass es sich, trotz seiner Malignität, spontan zurückbilden kann. Unter den malignen Tumoren hat es die höchste Rate an Spontanremission [9, 28].

Die Klinik der Neuroblastome kann, aufgrund der variablen Lokalisationsmöglichkeiten des Primärtumors, sehr unterschiedlich sein. Bei cervikalen und zum Teil noch thorakalen Neuroblastomen kann es zum Horner-Syndrom kommen, bei intrathorakaler Lage entsteht Luftnot. Abdominelle Tumore können zu Harnabflussbehinderungen führen [31]. Bei Leberbeteiligung findet man oft ein aufgetriebenes Abdomen [47]. Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust sind meist Zeichen einer Metastasierung. Retrobulbäre Infiltrationen führen zu periorbitalen Ekchymosen (Brillenhämatomen)[47].

2.3 Diagnostik neuroendokriner Tumore

2.3.1 Laborchemische Untersuchungen bei

a) Gastro-entero-pankreatischen Tumoren

Enterochromaffine Zellen, die entartet und funktionell aktiv sind, produzieren große Mengen an Hormonen und deren Metabolite wie Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Gastrin.

Besteht nun der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor, werden zunächst Hormone, deren Metabolite und Tumormarker im Blut und im Urin bestimmt, die erste Hinweise auf das Vorhandensein eines neuroendokrinen Tumors liefern können.

Hierzu gehört die Bestimmung des Serotoninhauptmetaboliten 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Urin mit einer Spezifität von über 90 % und einer Sensitivität von ca. 70 % [68, 73, 92] sowie des spezifischen Peptidhormons (z.B. Insulin, Gastrin, Glukagon).

Falsch hohe oder falsch niedrige 5-HIES-Konzentrationen können aber auch durch den Genuss verschiedener Nahrungsmittel und Medikamente verursacht sein (Alkohol, Aspirin, Nikotin, Coffein, Kiwi, Melonen, Bananen, Avocado, MAO-Hemmer, Methyldopa etc.). Somit ist eine Erhöhung der 5-HIES allein nicht beweisend für das Vorliegen eines Tumors.

Ein weiterer wichtiger laborchemischer Parameter, der unbedingt untersucht werden sollte, ist der Tumormarker Chromogranin A. Er ist der wichtigste Tumormarker neuroendokriner Zellen, mit einer Sensitivität von 80-100 %. Es handelt sich beim Chromogranin A um ein Glykoprotein, das Bestandteil der Membran von Sekretgranula neuroendokriner Zellen ist [95]. Es wird zusammen mit anderen Tumorsekretionsprodukten von allen neuroendokrinen Zellen freigesetzt [95]. Die Höhe des Chromograninspiegels im Plasma korreliert mit der Tumormasse und dient somit auch zur Verlaufsbeobachtung. Er hat insbesondere bei Patienten mit funktionell inaktiven Tumoren eine große Bedeutung [59].

b) Phäochromozytomen/Paragangliomen, Neuroblastomen

Besteht aufgrund der Klinik der Verdacht auf das Vorliegen eines neuronalen Tumors, folgt eine Messung der Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin) im Plasma und im Urin sowie ihrer Abbauprodukte (Normetanephrine, Metanephrin und Vanillinmandelsäure) im Urin [50]. Weiterhin die Bestimmung des Tumormarkers Chromogranin A oder NSE [6]. Sie stellen sensitive Methoden für die Diagnose von Phäochromozytomen, Paragangliomen und Neuroblastomen dar.

2.3.2 Bildgebende Diagnostik

Nach der laborchemischen Diagnostik neuroendokriner Tumore, ist der nächste wichtige Schritt, den Sitz des neuroendokrinen Primarius sowie die Tumorausdehnung und Differenzierung mittels einer Bildgebung zu ermitteln.

Hierfür spielen besonders radiologische Verfahren, wie z.B. das CT, und nuklearmedizinische Verfahren (Szintigraphie) eine wichtige Rolle [12, 54, 87].

2.4 Epidemiologie und Inzidenz

Die Inzidenz neuroendokriner Tumore liegt bei ca. 1-2/100.000 Einwohner/ Jahr [53, 54]. Die Häufigkeit des Auftretens ist bei Männern und Frauen gleich. Sie treten vor allem zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr auf.

Neuroendokrine Tumore machen die meisten endokrin aktiven Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes aus, betreffen aber weniger als 2 % aller Malignome dieses Bereiches.

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass endokrine Tumore eher selten sind. Da sie aber aufgrund ihrer meist geringen Größe oder aufgrund fehlender Symptomatik, z.B. bei fehlender endokriner Aktivität, meist unentdeckt bleiben oder sehr spät diagnostiziert werden, vermutet man, dass ihre Inzidenz in Wirklichkeit viel höher ist [23, 29, 51].

2.5 Therapie neuroendokriner Tumore

Das Verfahren der Wahl bei der Therapie dieser Tumore, um ihre weitere Ausbreitung, Wachstum und Hormonausschüttung zu vermeiden, ist die komplette chirurgische Entfernung des Primärtumors. Hat jedoch bereits eine Metastasierung in die Leber und Lymphknoten stattgefunden, ist die chirurgische Therapie nicht mehr ausreichend. Der nächste Schritt besteht in der medikamentösen Behandlung mit z.B. Somatostatinanaloga oder Chemotherapeutika [6, 27, 32]. Die optimale Therapieplanung hängt von der Schwere des Krankheitsbildes und vom Vorhandensein von Metastasen ab. Hierfür ist ein aussagekräftiges präoperatives Staging von großer Bedeutung, das mittels bildgebender Verfahren erreicht wird [37, 41].

2.6 Prognose neuroendokriner Tumore

Die Prognose neuroendokriner Tumore ist abhängig von der Tumorlokalisation und deren Ausbreitung [55].

Die maligne Potenz ist abhängig von der Größe des Primärtumors, seiner Lokalisation, endokrinen Aktivität und der Art der endokrinen Zellen. Im Gegensatz zu benignen neuroendokrinen Tumoren werden maligne Tumore oft erst dann diagnostiziert, wenn sie Metastasen gebildet haben. Patienten, bei denen noch keine Metastasierung stattgefunden hat, haben eine bessere Prognose [32, 53].

Aber auch bereits metastasierte Tumore können noch eine gute Prognose haben, wenn sie gut differenziert sind und eine geringe Proliferationsaktivität zeigen, da sie dann auch ein langsames Wachstum vorweisen. Geringe Tumordifferenzierung und hohe Proliferation zeigen dagegen eine eher schlechtere Prognose. Somit kann der Erkrankungsverlauf bei malignen Tumoren variieren, von rasch, innerhalb weniger Monate progredienten Formen, bis hin zu Verläufen über Jahrzehnte [5].

3. Material

3.1 Radiopharmazeutika

Bei Radiopharmazeutika handelt es sich um radioaktiv markierte Arzneimittel. Für die radioaktive Markierung unterscheidet man 2 Arten von Nukliden: Halogene (wie z.B. J-123) oder Metalle (wie z.B. 111-Indium). Letztere können nur über einen Chelator (z.B. DTPA) in die gewünschte Verbindung (also z.B. mit einem Peptid) gebracht werden. Halogene dagegen können organische Verbindungen direkt markieren [7].

Radiopharmazeutika bestehen also aus einem gammastrahlenden Nuklid, einem radioaktiv markierten Arzneimittel und gegebenenfalls aus einem Chelator.

Die Auswahl der Isotope, die zur radioaktiven Markierung des Arzneimittels verwendet werden, ist von mehreren Faktoren abhängig: von deren physikalischen und biochemischen Eigenschaften sowie der Bindungsmöglichkeit mit der zu markierenden Substanz, einer niedrigen Strahlenbelastung für den Patienten und das Personal, kostengünstige, ausreichende Herstellungsmöglichkeiten und Emission von Gammastrahlung in einem für die Messgeräte günstigen Bereich.

Bei den für unsere Untersuchungen verwendeten Radiopharmazeutika handelte es sich um 111-In-Oktreotid und 123-J-MIBG.

3.1.1 Somatostatin

Somatostatin ist ein körpereigenes zyklisches Polypeptid, das aus 14 (ss14) oder 28 (ss28) Aminosäuren besteht. Seine Funktion besteht einerseits darin, die Sekretion anderer Hormone zu hemmen (u.a. Wachstumshormon, TSH, Insulin). Es ist somit als physiologischer Wachstumsinhibitor an der Regulation des Metabolismus beteiligt. Andererseits fungiert es aber auch als Neurotransmitter im ZNS, wo es die motorische Aktivität und kognitive Funktion steuert [62, 89].

Somatostatin kommt in fast jedem Gewebe in unterschiedlicher Konzentration vor: größere Mengen werden z.B. im zentralen und peripheren Nervensystem, im Pankreas und

im Darm nachgewiesen, eher kleinere Mengen sind dagegen in der Schilddrüse, den Nebennieren, Niere, Prostata und Plazenta zu finden [62].

Seine Wirkung vermittelt das Somatostatin über selektive, hochaffine 7-Trans-Membranrezeptoren (spezifische Bindungsstellen), die sich in der Zellmembran der Zielorgane befinden. Diese Somatostatinrezeptoren werden in 5 verschiedene Subrezeptortypen unterschieden (SSTR 1-5) [70]. Diese befinden sich in vielen Geweben u.a. im Nervensystem, gastro-entero-pankreatischen System und neuroendokrinen Gewebe [89]. Hierbei können verschiedene Rezeptorsubtypen in einem Gewebe vorkommen [62].

Tumore, die sich aus diesen Geweben bilden, exprimieren meistens auch zahlreiche solcher Somatostatinrezeptoren. Karzinoide exprimieren in 90 % der Fälle den SS-Rezeptor-Subtyp 2, endokrine pankreatische Tumore dagegen vor allem den Subtyp 5 [15, 48]. Zu allen Rezeptorsubtypen, bis auf den Subtyp 5, hat Somatostatin (ss 14 und ss 28) eine gleich hohe Affinität. Zum SS-Rezeptorsubtyp 5 zeigt dagegen das ss 28 eine höhere Affinität [61]. Die Szintigraphie mit Somatostatin macht sich die Eigenschaft dieser Tumore, SS-Rezeptoren zu exprimieren, zu nutze. Allerdings ist das physiologische Somatostatin als Tracer ungeeignet, da es eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt (< 3 min) und nur intravenös appliziert werden kann. Anstelle des Somatostatin werden daher Somatostatinanaloga mit längerer biologischer Halbwertszeit verwendet.

3.1.2 111-In-Octreotid

Bei Octreotid handelt es sich um ein Somatostatinanalogon längerer Halbwertszeit. Radioaktiv mit 111-Indium markiert und mit dem Chelator Diethylentriaminopentaacetat (DTPA) verestert, findet es als Radiopharmakon Anwendung in der Diagnostik neuroendokriner Tumore. Nach Veresterung mit Diethylentriaminopentaacetat (DTPA) bezeichnet man es als Pentetreotide, im Handel als OctreoScan® verfügbar.

Es zeigt eine hohe Affinität zum Rezeptorsubtyp 2 (SSTR 2), eine mittlere Affinität zum SSTR 5 und keine Affinität zu den anderen Subtypen [69]. Seine biologische Halbwertszeit beträgt 2 Stunden.

Das ^{111}In -Indium ist ein reiner Gammastrahler und ein Zyklotronprodukt. Seine physikalische Halbwertszeit beträgt 2,83 Tage. Unter Aussendung von Gammastrahlung zerfällt es zu stabilem Cadmium mit Energien von 172 keV und 247 keV und Röntgenstrahlung mit einer Energie von 23-26 keV [58].

Das ^{111}In -In-Pentetreotid bindet an Gewebe, an deren Zelloberfläche mehr als die physiologische Dichte an Somatostatin-Rezeptoren exprimiert wird, mit hoher Affinität an die Somatostatin-Rezeptoren 2 und 5. Es ermittelt also auch den Rezeptorstatus neuroendokriner Tumore und hilft somit bei Therapieentscheidungen, z.B. ob eine Oktreotidtherapie sinnvoll ist. Das intravenös injizierte ^{111}In -In-Pentetreotid wird zu 80-90 % innerhalb von 24 Stunden über die Harnwege ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit beträgt 6 Stunden [58].

3.1.3 ^{123}I -MIBG (Metajodbenzylguanidin)

Bei Metajodbenzylguanidin handelt es sich um ein Analogon des Neurotransmitters Noradrenalin (Abb. 3a) mit einer Guanidin-Seitenkette (Abb 3b). Somit ist es ein Derivat des Sympatholytikums Guanethidin und besitzt als solches dieselben Aufnahme- und Speichermechanismen wie Noradrenalin. Die Aufnahme in die chromaffinen Granula der postganglionären sympathischen Neurone und ins Nebennierenmark erfolgt über einen spezifischen und hochaffinen sowie ATP- und Natrium-abhängigen Typ-1-Carrier. Die Freisetzung erfolgt durch Exozytose in den synaptischen Spalt [11, 19]. Daneben gibt es noch einen unspezifischen nicht energieabhängigen Aufnahmeprozess über Diffusion.



Abb. 3: Strukturformel Noradrenalin (links) und MIBG (rechts)

Schwache Grundaktivität des MIBG findet sich in der Skelettmuskulatur. Knochen und Knochenmark kommen unter physiologischen Verhältnissen nie zur Darstellung. Dieses Kenntnis ist wichtig, um pathologische Befunde zu erkennen.

Das MIBG-Molekül entsteht durch Chlor-Methylierung von Nitrobenzol und anschließender Umsetzung mit Imino-Harnstoff. Die radioaktive Markierung durch z.B. Jod-123 erfolgt an der Ringstruktur in Meta-Stellung [20]

123-J-MIBG ist ein reiner Gammastrahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 13,3 Stunden.

Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften und Kinetik ist das MIBG der am meisten benutzte Radiotracer, um Tumore des sympathischen Nervensystems darzustellen. Besonders in der Diagnostik von Neuroblastomen und Phäochromozytomen zeigt es eine hohe Sensitivität und Spezifität. Außerdem ist es sehr hilfreich, um das Vorhandensein extraadrenal gelegener Tumore zu zeigen [47].

Aufgrund der nur mäßigen Anreicherung des MIBG in neuroendokrinen Zellen ist der Tumorkontrast gering und die Sensitivität bei der Darstellung kleinerer Herde sehr gering [21]. Im Vergleich zur Oktreotid-Szintigraphie ist die Sensitivität bei der MIBG-Szintigraphie in der Diagnostik von Lebermetastasen und gastro-entero-pankreatischen Tumoren deutlich geringer (< 70 % vs. 95 %).

4. Methodik

4. 1 Bildgebung

4.1.1 Indikation zum CT

Die Computertomographie stellt ein wichtiges, nicht invasives Verfahren in der präoperativen Diagnostik von Tumoren dar. Sie liefert Informationen zur Tumorlokalisation und Ausbreitung. Sie hilft aber auch bei der Therapieplanung und dient der Verlaufsbeobachtung unter Therapie.

Die Tumore des neuralen Typs (z.B. Phäochromozytome) werden mit einer Sensitivität zwischen 93-100 % erfasst, extraadrenale Phäochromozytome mit einer Sensitivität von ca. 90 %. [35]

Neuroendokrine Tumore des gastro-entero-pankreatischen Systems und ihre Metastasen werden mittels radiologischer Verfahren (CT, MRT) mit einer Sensitivität zwischen 50 - 85 % dargestellt [86, 87].

Der Nachteil der morphologisch bildgebenden Verfahren ist aber, dass diese nicht in der Lage sind, die Tumore in ihrer Funktion zu differenzieren [47]. Hierfür sind nuklearmedizinische Verfahren, wie die Szintigraphie notwendig [44,73].

4.1.2 Indikation zur Szintigraphie

Bei der Szintigraphie (aus dem Lateinischen von scintilla = der Funke) handelt es sich um eine bildgebende Untersuchungsart der Nuklearmedizin, die die Verteilung eines injizierten Radiopharmakons im Körper misst. Dadurch können Stoffwechselvorgänge und der Funktionszustand von Organen dargestellt werden. Sie macht sich dabei die Eigenschaft vieler neuroendokriner Tumore und deren Metastasen zu nutze, an ihrer Zellmembranoberfläche Somatostatinrezeptoren zu exprimieren oder bestimmte Stoffe in ihre Vesikel bzw. neurosekretorischen Granula des Zytoplasmas aufnehmen zu können.

Je nachdem welche Rezeptorsubtypen exprimiert werden [62] und je nach Lokalisation des Primärtumors kann die Somatostatinrezeptorszintigraphie in ihrer Aussagekraft, im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren, eine Sensitivität zwischen 80 und 97 %

erreichen [4, 24, 84]. Ihre Spezifität dagegen ist etwas geringer, da es auch in vielen anderen Tumoren oder bei Autoimmunerkrankungen zu Mehrspeicherungen in verschiedenen Geweben kommt [38].

Die Szintigraphie ermöglicht es, in einem Untersuchungsgang unterschiedliche Körperregionen darzustellen. Auch kleinere Primärtumoren und Metastasen, die mit radiologischen Verfahren wie CT, MRT und Sonographie nicht oder nur schwer nachweisbar sind, können bei hoher Rezeptorexpression szintigraphisch detektiert werden. Im Vergleich dazu, müssen bei der Diagnostik mit konventionellen bildgebenden Verfahren mehrere konventionelle Untersuchungsverfahren zum Einsatz kommen. Man kann mit der Szintigraphie also Zeit gewinnen und dem Patienten langwierige Untersuchungsabläufe ersparen [37].

Hauptindikationen zur Durchführung einer Somatostatinrezeptorszintigraphie ist die Lokalisierung von Primärtumoren oder zum Nachweis hepatischer oder mesenterialer Metastasen. Sie wird aber auch durchgeführt, um den Therapieerfolg mit Somatostatina-
naloge zu beurteilen bzw. um eine mögliche Therapie mit SS-Analoga zu ermitteln [10]. Die 123-MIBG-Szintigraphie hat eine Sensitivität von 90 % und eine hohe Spezifität in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren des Nebennierenmarks, aber nur eine Sensitivität von 25-70 % in der Diagnostik anderer neuroendokriner Tumore [38].

Die Indikation für eine 123-MIBG-Szintigraphie ist der Verdacht auf Nebennierenrindentumoren oder bei bekannter Raumforderung zur Differentialdiagnose Hyperplasie/Adenom.

Nachteil der Szintigraphie ist jedoch, wie bereits erwähnt, die, nur mangelhafte Möglichkeit, die genaue anatomische Lokalisation der pathologischen Mehranreicherung darzustellen. Hierfür wird dann letztendlich doch der Vergleich mit anatomisch bildgebenden Verfahren notwendig [43]. Ein weiterer Nachteil ist, dass Läsionen mit einer Größe < 1 cm kaum oder gar nicht dargestellt werden können [18].

4.1.2.1 Ablauf der Szintigraphie

Der Tracer wird in die Blutbahn injiziert. Nach Injektion verteilt sich dieser im ganzen Körper und reichert sich vor allem im zu untersuchenden Gewebe an. Die Gamma-Strahlen, die von den Tracern emittiert werden, verlassen als elektromagnetische Wellen den Körper und können dann mit einer Gamma-Kamera registriert werden.

4.1.2.2 Gamma- Kamera

Die Gamma-Kamera, auch Szintillationskamera genannt, ist ein Gerät, zur raschen bildmäßigen Aufzeichnung der Verteilung gammastrahlender Nuklide. Gamma-Strahlung ist eine elektromagnetische Strahlung, die beim Zerfall von Atomkernen radioaktiver Nuklide entsteht. Die räumliche Verteilung der aus dem Körper austretenden Gamma-Strahlung kann als Bild dargestellt werden und wird dann als Szintigramm bezeichnet.

Die Gamma-Kamera wurde 1958 von Anger entwickelt. Sie besteht aus einem Messkopf (Detektor) von ca. 40 x 60 cm Größe, der aus einem großflächigen Kristall besteht. Der Detektor befindet sich direkt über der Patientenliege. Die Strahlen des radioaktiven Nuklids, die aus dem Körper austreten, werden zunächst in diesem Kristall in ein Lichtsignal umgewandelt. Dieser Vorgang kann mit der Belichtung des Films eines klassischen Fotoapparates verglichen werden. Statt der Linse zur Fokussierung wird ein so genannter Kollimator (Sammler) verwendet. Dieser besteht aus wabenförmig angeordneten kleinen Öffnungen, ähnlich einem Lochbrett, und ist dem Kristall vorgeschaltet. Er sorgt dafür, dass den einzelnen Gamma-Quanten, die ungerichtet aus dem Untersuchungsgebiet ausgestrahlt werden, eine bestimmte Richtung vorgegeben wird, um eine Abbildung zu erhalten. Somit wird erreicht, dass nur Strahlung passieren kann, die unter genau definierter Richtung einfällt, sodass der Herkunftsort eines Gammaquants ortsgetreu lokalisiert werden kann. Diese Strahlung trifft dann auf das mit Thallium-dotierte Natrium-Iodid-Einkristall und löst dort Lichtblitze aus. Über Lichtleiter erreichen die Lichtblitze Photokathoden, von denen Elektronen freigesetzt werden. Diese werden nun durch einen Photomultiplier (Elektronenvervielfacher) zu einem Elektronenfluss verstärkt. Anschließend werden die emittierten Gammaquanten gemessen und berechnet, wo sich das Isotop zum

Zeitpunkt der Emission befand. Somit erhält man Informationen über den Ort und den Umsatz der Substrate. Die Detektoren detektieren Energien zwischen 80-400 keV, der ideale Energiebereich liegt bei 120-200 keV.

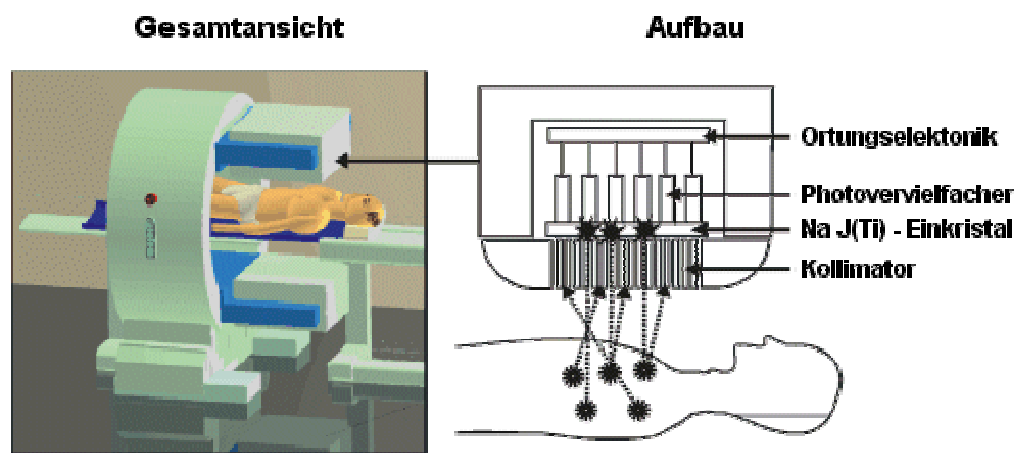


Abb.4: Schematischer Schnitt durch einen Gammakamerakopf (Uni Marburg)

4.1.2.3 Planare Bildgebung

Szintigraphische Untersuchungen mit Gammastrahlen emittierenden Radiotracern beginnen normalerweise mit planaren Ganzkörperaufnahmen. Bei der planaren Bildgebung wird die dreidimensionale Aktivitätsverteilung im Körper aus nur einer Blickrichtung gemessen und in ein zweidimensionales Bild projiziert. Je nach Intensität der Mehranreicherung des Radiopharmakon in pathologischem Gewebe hebt sich diese von der Umgebung ab, sodass krankhafte Prozesse ermittelt werden können.

Die zweidimensionalen planaren Aufnahmen liefern jedoch keine Informationen über die Aktivitätsverteilung in der Tiefe eines zu untersuchenden Organs. Weiterhin kommt es durch Anreicherungen vor und nach der Zielstruktur zu Überlagerungen, was den Kontrast der Aufnahme beeinflusst. Um Traceranreicherungen daher genauer zu lokalisieren

und überlagerungsfrei darzustellen, werden zusätzlich tomographische Aufnahmen durchgeführt.

4.1.2.4 Single Photon Emission computed tomography (SPECT)

Bei diesem Aufnahmeverfahren wird die Aktivitätsverteilung eines Körperabschnitts, der in den planaren Ganzkörperaufnahmen pathologische Mehranreicherungen gezeigt hat, in coronaren, sagittalen und axialen Schnittbildern dargestellt. Aus den gewonnenen Informationen werden dann dreidimensionale Funktionsbilder erstellt. Es kann als nuklearmedizinisches Analogon zum CT betrachtet werden, bei dem jedoch keine Röntgenstrahlen, sondern aus dem Patienten emittierte Einzelphotonen (Gammaquanten) gemessen werden. Hierfür müssen Bilder aus unterschiedlichen Aufnahmepositionen akquiriert werden.

Erreicht wird dies mittels rotierender Gammakamerasysteme, bestehend aus 2 oder 3 Kameraköpfen. In bestimmten Winkelschritten erfolgt die Rotation rechnergesteuert und gleichzeitig werden Einzelaufnahmen der Aktivitätsverteilung angefertigt. Je enger die rotierende Kamera dabei an dem zu untersuchenden Bereich vorbeigeführt wird, umso höher ist die erzielte Ortsauflösung. Der Radius der Rotation sollte also so klein wie möglich gehalten werden.

Aus den akquirierten Messdaten kann die räumliche Aktivitätsverteilung berechnet und als Schnittbild rekonstruiert werden. Hierfür kann man zwei verschiedene Verfahren anwenden: das Verfahren der gefilterten Rückprojektion oder die iterative Rekonstruktion.

Dieses Verfahren ermöglicht, dass pathologische Veränderungen bereits im Molekularbereich sichtbar werden, bevor es zur Änderung der morphologischen Struktur im Submillimeterbereich kommt, welche dann im CT dargestellt werden kann. So können z.B. kleine abdominelle Tumore oder Lebermetastasen, die auf planaren Aufnahmen aufgrund von Organüberlagerungen möglicherweise nicht erfasst werden, mittels SPECT dargestellt werden [79, 80, 82]. Die verwendeten Radiopharmaka sind jedoch meist so spezifisch für das zu untersuchende Gewebe oder Organ, dass die umliegenden Strukturen nur schwach dargestellt werden können. Dies hat zur Folge, dass auch bei dieser Untersuchung eine anatomische Zuordnung des Befundes kaum möglich ist. Zwar konnte mittels

der SPECT-Aufnahmen die Sensitivität der planaren Somatostatinrezeptorszintigraphie bereits wesentlich verbessert werden [79, 80, 82], es besteht aber weiterhin das Problem, dass aufgrund des eher geringen räumlichen Auflösungsvermögens der SPECT - Aufnahmen (ca. 1,5 cm) die anatomische Zuordnung der Mehrspeicherung nur eingeschränkt möglich ist. Ein Grund hierfür ist, dass die aus dem Körper freigesetzten Photonen auf dem Weg zwischen Entstehungs- und Detektionsort Absorptions- und Streuvorgängen unterliegen. Diese führen zu einer Schwächung der aus dem Patienten emittierten Einzelphotonen und daher zu einer Verminderung der rekonstruierten Aktivitätskonzentration, v.a. in der Tiefe des zu untersuchenden Objekts. Diese, durch die Photonenschwächung entstehenden Inhomogenitäten der Aktivitätsverteilung führen zu einem verminderten Bildkontrast (verstärktes Rauschen), wodurch es zu Fehlinterpretationen des Entstehungsortes kommen kann. Verantwortlich für diese Photonenschwächung während der Untersuchung einer Körperregion, also von biologischem Gewebe, sind der Compton- und der Photoeffekt.

Dies stellt z.B. ein Problem dar bei Foci mit intraabdomineller Lage. Wird z.B. ein Focus im Pankreas detektiert, ist es schwierig ihn umgebende Lymphknoten abzugrenzen oder z.B. einen hepatischen Herd einem Lebersegment zuzuordnen. Dies sind jedoch alles Informationen, die für das weitere diagnostische Vorgehen bzw. für chirurgische Eingriffe wichtig sind. Die Einführung eines Hybrid-Gerätes stellt möglicherweise einen Lösungsansatz für solche Probleme dar.

4.1.3 Grundlagen zum SPECT/CT-System

Das SPECT/CT-System (Millenium VG Hawkeye der Firma General Electric Medical Systems, Solingen Deutschland) ist ein Hybridsystem, das zwei Untersuchungsmodalitäten in einem Gerät vereint: ein Gammakamera-System (Emissionseinheit) und einen Computertomographen (Transmissionseinheit). Neben der Fusion morphologischer und funktioneller Informationen in einem Bild, kann dadurch eine Absorptionskorrektur für die Szintigraphie berechnet sowie die genaue anatomische Lokalisation eines pathologischen Herdes ermittelt werden.

Beide Untersuchungseinheiten werden in einem Untersuchungsgang auf derselben Patientenliege durchgeführt. Eine Repositionierung des Patienten zwischen den Messungen ist daher nicht mehr notwendig [10]. Lagerungsbedingte Artefakte werden dadurch minimiert. Weiterhin bestehen bleiben jedoch atmungsbedingte Artefakte, da die Akquisition der CT-Bilder nicht gleichzeitig mit der SPECT - Untersuchung möglich ist, sondern nur nacheinander.

Die Kombination von Transmission mit einem Emissionssystem wird mittels Röntgenröhrentechnik ermöglicht. Bei dieser Transmissionseinheit handelt es sich eigentlich nur um einen CT-Zusatz auf Röntgenbasis, der eine Schwächungskorrektur ermöglicht. Daher kann keine diagnostische CT-Qualität erreicht werden. Die Aufnahmen entsprechen denen eines niedrig auflösenden CTs. Diese werden aber mit Rekonstruktionsalgorithmen in der Form bearbeitet, dass qualitativ hochwertige Aufnahmen erhalten werden. Die Unterscheidung degenerativer Befunde von Metastasen ist damit z.B. gut möglich [91].

4.1.3.1 Aufbau des SPECT/CT System

In den anschließenden Abschnitten erfolgt die Beschreibung des SPECT/CT-Systems „Millenium VG Hawkeye“.

Die Anlage besteht aus einem flexiblen und stabilen, motorgetriebenen Schleifring-Stativ. Dies ermöglicht eine Positionsänderung der beiden Gammakameraköpfe, wodurch Aufnahmen aus verschiedenen Detektorpositionen erfolgen können. Daher die Abkürzung VG, die für **V**ariable **G**eometrie steht. So ist z.B. eine laterale Verschiebung der Detektoren möglich, um Aufnahmen am stehenden oder sitzenden Patienten durchzuführen.

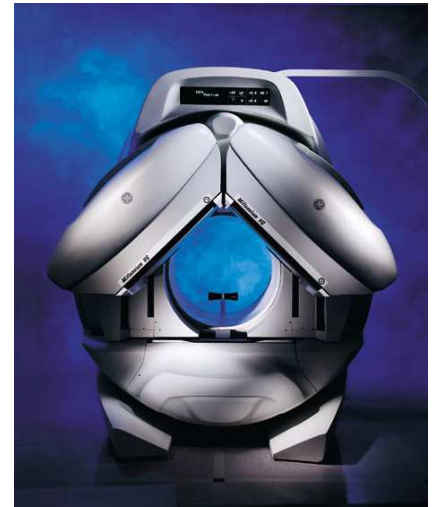


Abb.5: Frontale Ansicht des SPECT/CT-Systems

(Millenium VG Hawkeye von GE Medical Systems)

Schleifringkontakte ermöglichen eine schnelle gleichsinnige, kontinuierliche Rotation der Gammakameraköpfe und der Transmissionseinheit. Dadurch sind Ganzkörperuntersuchungen in planarer und tomographischer Aufnahmetechnik möglich sowie gezielte tomographische Aufnahmen einer Körperregion.

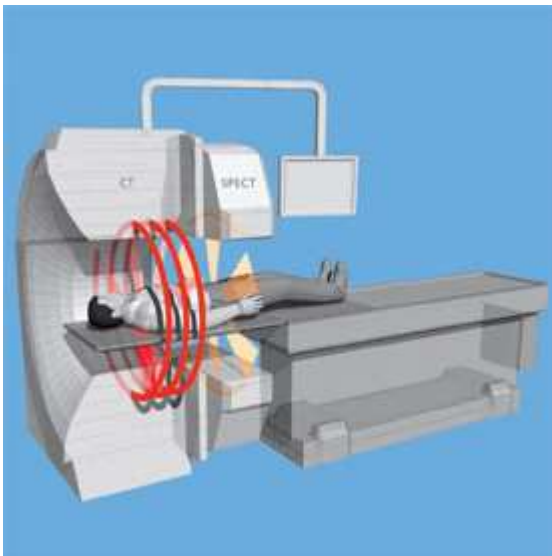


Abb.6: SPECT/CT-System (Siemens Deutschland)

Die Untersuchungsfläche ist extra breit und bis max. 200 kg belastbar. Sie kann in der Länge um 210 cm verschoben und bis 55 cm abgesenkt werden. Sie ist ausschwenkbar, wodurch auch Aufnahmen im Sitzen oder Stehen möglich sind.

Gammakamerasystem

Die Gammakamera-Einheit, die die Emissionsaufnahmen ermöglicht, besteht aus 2 digitalen Gammakameraköpfen, die 90° und 180° zueinander positioniert werden können. Die Detektoren dieser Gammakameraköpfe bestehen aus Natrium-Jod-Kristallen mit einer Dicke von ca. 15,9 mm (5/8 Zoll). Das Gesichtsfeld beträgt 540 x 400 mm, die Gesichtsfeldform ist rechteckig. Die Anzahl der Photomultiplier je Detektor beträgt 59.

Aufbau der Röntgenröhre

Die Röntgenröhre besteht aus einer Festenanodenröhre. Die Betriebsspannung beträgt 140 kV, der Anodenstrom 2,5 mA. Die Generatorleistung liegt bei max. 350 W, wodurch ein kontinuierlicher Betrieb möglich ist.

Die Transmissionseinheit ist direkt am rotierenden Teil des Stativs angebracht und erfasst die Verteilung des schwächenden Gewebes um die Anreicherung, wobei die räumliche Auflösung so gut ist, dass eine anatomische Zuordnung und eine klare Differenzierung verschieden dichter Gewebe möglich ist [39].

Röntgenmessung und -verarbeitung

Die Aufnahme der Röntgentransmissionstomogramme erfolgt vor oder nach der Emissionsmessung. Die Schichtdicke der einzelnen CT-Schnitte beträgt 10 mm. Sie werden ohne Überlappung in jeweils 13 s pro Schnitt aufgenommen. Zwischen den Schichten ist eine Verzögerung von ca. 1 s Dauer möglich. Die Anzahl der Schichten pro FOV (axial 40 cm) beträgt 40 mit einer gesamten Aufnahmedauer für ein FOV von 9,85 min.

Aufnahmetechnik

Die Szintigraphieuntersuchung wird mit der zuvor beschriebenen Doppelkopf-Gammakamera durchgeführt. Zunächst erfolgen planare Aufnahmen von ventral und dorsal 4-48 Stunden nach der Injektion. Von den Regionen mit verdächtigen pathologischen Mehranreicherungen auf den planaren Aufnahmen werden dann zusätzlich noch SPECT-

Aufnahmen akquiriert. Ob eine Schwächungskorrektur mittels CT erforderlich ist, wird nach einer SPECT-Aufnahme entschieden. Ist dies der Fall, wird ein Topogramm über den untersuchten Körperabschnitt gefahren. Um die zusätzliche niedrige Strahlenbelastung noch zu verringern, kann der CT-Bereich anschließend noch manuell eingegrenzt werden. Topogramm und CT sind innerhalb einer Minute beendet [42]. Die Transmissionsmessung kann vor oder nach der Emissionsmessung erfolgen, jedoch nicht alleine. Die Aufnahmetechnik wird als Transmissions-Emissionstomographie (TET) bezeichnet.

Auswertung der Aufnahmen

Die Transmissionsdaten werden mittels Rückprojektion in eine 128 x 128 oder 256 x 256 Matrix rekonstruiert und mit den Emissionsdatensätzen fusioniert. Der resultierende Datensatz kann an einer Workstation (eNtegra 2.5110, GE Medical Systems, Solingen Deutschland) in 3 Schichtebenen ausgewertet werden. Im Anschluss an das CT erfolgt eine automatische Überlagerung der Aufnahmen und eine gleichzeitige Darstellung der schwächungskorrigierten nuklearmedizinischen Bilddaten an der eNtegra Workstation.

Eine Rekonstruktion tomographischer Aufnahmen ist sowohl mit als auch ohne Schwächungskorrektur möglich. Die Schwächungskorrektur erfolgt mittels der CT-Schnitte. Hierfür werden die μ -Faktoren aus den Hounsfield-Werten der Hawkeye-CT-Schnitte auf die Energie des verwendeten Nuklids umgerechnet. Die CT-Schnitte werden mit einer Schichtdicke von 1cm angefertigt. Dieser Vorgang wird 40 x wiederholt, um die 40 cm des axialen Gesichtsfeldes der Gammakamera zu bekommen.

Die Hounsfield-Einheiten des Bildes werden in eine Attenuation Map, sozusagen eine Abschwächungskarte, umgerechnet. Je nachdem für welches Radionuklid die Schwächungskorrektur berechnet werden soll, werden den CT-Hounsfield-Units Abschwächungskoeffizienten zugeordnet. Diese Attenuation Map wird dann in einer Rückprojektion mit dem OSEM-Algorithmus (OSEM, ordered subset expectation maximization) pixelweise angewandt.

4.1.4 Bewertung von Untersuchungsergebnissen

Bei der Einführung einer neuen diagnostischen Untersuchungsmethode muss die Güte dieser neuen Methode zur Diagnose einer bestimmten Krankheit beurteilt werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Vorhersage mittels des neuen diagnostischen Verfahrens muss also überprüft werden.

Zur Definition dieser Wahrscheinlichkeiten sind 4 Konstellationen möglich [40]:

- „1. Der Patient ist krank ($k+$) und zeigt das im Test gemessene Symptom ($S+$); das Testergebnis ist richtig-positiv (RP).
2. Der Patient ist krank ($K+$) und zeigt im Test kein Symptom ($S-$); das Testergebnis ist falsch-negativ (FN).
3. Der Patient ist nicht krank ($K-$) und zeigt im Test das Symptom ($S+$); das Testergebnis ist falsch-positiv (FP).
4. Der Patient ist nicht krank ($K-$) und zeigt im Test kein Symptom ($S-$); das Testergebnis ist richtig-negativ (RN)[40].

Aus diesen 4 Kombinationen ergeben sich zwei Parameter bzw. Wahrscheinlichkeiten, die die Güte einer diagnostischen Maßnahme beschreiben, wobei RP, RN, FP, FN die Anzahl der entsprechenden Befunde darstellt:

- a) Die Sensitivität ($RP/(RP+FN)$), die Wahrscheinlichkeit, dass bei vorhandenem Symptom ($S+$) der Patient auch krank ist ($K+$) ist.
- b) Die Spezifität ($RN/(RN+FP)$), die Wahrscheinlichkeit, dass bei fehlendem Symptom ($S-$) der Patient gesund ist ($K-$).
- c) Die Treffsicherheit ($((RP+RN)/(RP+FN+RN+FP))$), die Wahrscheinlichkeit, dass ein richtiges Untersuchungsergebnis erhalten wird“ [40].

Die schematische Darstellung der oben beschriebenen möglichen Ergebnisse einer diagnostischen Untersuchungsmethode besteht in einer Vierfeldertafel.

4.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Juli 2002 bis September 2005 wurden 269 Patienten untersucht, bei denen sich aufgrund der Klinik oder pathologisch veränderter Laborwerte, der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor ergab, zur Verlaufskontrolle unter Therapie oder zum Staging eines bereits bestätigten neuroendokrinen Tumors.

Das Alter der Patienten lag zwischen 1 bis 95 Jahren, wovon 123 Patienten weiblich und 132 männlich waren.

4.2.1 Einteilung der Patienten

Bei den Patienten wurde entweder:

- 1.) eine 123-J-MIBG-Szintigraphie oder
- 2.) eine 111-Oktreotidszintigraphie durchgeführt.

Die Wahl des Radiopharmazeutikums richtete sich nach dem vermuteten Tumor: Bei Patienten mit Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor des gastro-entero-pankreatischen Systems wurde die Szintigraphie mit 111-In-Oktreotid durchgeführt, bei Verdacht auf adrenerge Tumore mit 123-Metajodbenzylguanidine.

Diesem entsprechend wurde das Patientenkollektiv in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt (s.a. Tab.3):

Gruppe 1: Patienten, bei denen eine 123-J-MIBG-Szintigraphie durchgeführt wurde.

Gruppe 2: Patienten bei denen eine 111-In-Oktreotid-Szintigraphie durchgeführt wurde.

Haupt- und Vergleichsgruppe:

In beiden oben genannten Gruppen wurden die Patienten wiederum anhand des Vorhandenseins von Transmissions-Emissions-Tomographien (TET) unterschieden:

- 1.) Hauptgruppe: Patienten mit TET-Aufnahmen.
- 2.) Vergleichsgruppe: Patienten ohne TET-Aufnahmen.

Ein weiteres Einteilungskriterium war das positive oder negative bzw. falsch positive oder negative Ergebnis in den einzelnen Gruppen.

Hauptgruppe	Vergleichsgruppe
(=Pat. mit TET)	(=Pat. ohne TET)
1.MIBG positiv	1.MIBG positiv
2.MIBG negativ	2.MIBG negativ
3.Oktreo positiv	3.Oktreo positiv
4.Oktreo negativ	4.Oktreo negativ

Tab.3: Gliederung der Patientengruppen

4.2.2 Untersuchungsablauf

Sowohl die ^{123}I -MIBG-, als auch die ^{111}In -Oktreotid-Szintigraphie wurden jeweils über 2 Tage durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten zunächst planare Aufnahmen von dorsal und ventral. Anschließend wurden SPECT-Aufnahmen von der Körperregion akquiriert, in der sich ein suspekter Befund befand, z.B. Aufnahmen von Abdomen oder Thorax. Zur genaueren Befundlokalisierung wurden dann, wenn nötig, zusätzlich Röntgentransmissionsaufnahmen durchgeführt. Diese Aufnahmen wurden mit der SPECT/CT-Anlage Hawkeye durchgeführt.

4.2.2.1 123-J-MIBG-Szintigraphie

Für die 123-J-MIBG-Szintigraphie wurden je nach Größe und Gewicht des Patienten, entsprechend den Richtlinien der EANM, 37-270 MBq 123-Jod-MIBG langsam intravenös injiziert und anschließend über circa 10 min der Blutdruck und die Herzfrequenz kontrolliert. Unmittelbar nach der i.v. Applikation des Radiopharmazeutikums und Gleichverteilung, nach 4-6 sowie nach 24 Stunden wurden planare Ganzkörperaufnahmen aus ventraler und dorsaler Sicht angefertigt. Fragliche fokale Mehrspeicherungen in einer Körperregion, z.B. im Thorax und/oder Abdomen, wurden dann weiter in SPECT-Technik untersucht, d.h. 4-6 und nach 24 Stunden wurden tomographische Aufnahmen des fraglichen Bereiches mit Rekonstruktion von Schnitten in drei verschiedenen Ebenen akquiriert. Je nach Fragestellung bzw. Schwierigkeiten bei der anatomischen Lokalisierung, wurden zusätzlich Röntgentransmissionsmessungen bei den 6 und 24 Stunden Aufnahmen durchgeführt.

Patientenvorbereitung:

Eine Woche vor der Untersuchung dürfen Medikamente wie z.B. Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika, Kalziumantagonisten nicht mehr eingenommen werden. Alpha- und Betarezeptorenblocker beeinflussen die MIBG-Speicherung nicht. Die Patienten müssen für die Untersuchung nicht nüchtern sein. Vor der Injektion des Radiopharmazeutikum muss die Jodaufnahme der Schilddrüse mit 50 Tropfen Perchlorat (Irenat®) blockiert werden, wobei im weiteren Verlauf 3 x 20 Tropfen über die nächsten 2 Tage zu verabreichen sind.

4.2.2.2 111-In-Oktreotid-Szintigraphie

Auch bei der 111-In-Oktreotidszintigraphie wurden je nach Größe und Gewicht des Patienten, entsprechend den EANM Richtlinien, 83-216 MBq 111-In-Octreoscan intravenös injiziert.

Nach Gleichverteilung wurden dann zunächst Ganzkörperaufnahmen von ventral und dorsal angefertigt und nach 4-6 bzw. nach 24 Stunden tomographische Aufnahmen der Körperregion mit suspekter Mehranreicherung. Wie bei der 123-J-MIBG-Szintigraphie

wurden auch hier je nach Fragestellung noch zusätzlich Röntgentransmissionsmessungen zur Bildfusion durchgeführt.

Patientenvorbereitung:

Das Pentetreotid wird renal ausgeschieden. Eine schnellere Ausscheidung wird durch gute Hydrierung des Patienten und häufige Miktion erreicht. Für die Spätaufnahmen (24 h p.i.), müssen die Patienten, die keine Diarrhöen haben, mit Abführmitteln oder hohen Einläufen vorbereitet werden.

4.3 Auswertung der Bilddaten

Die szintigraphischen Befunde einschließlich der TET-Aufnahmen wurden, wenn vorhanden, mit den Ergebnissen der morphologischen Bildgebung (Sonographie, CT oder MRT) und den histologischen Befunden verglichen. Falls solche Daten nicht vorhanden waren, diente der klinische Verlauf als Referenz.

Die Histologie wurde mittels operativer Entfernung des Primärtumors, durch eine Biopsie von Lymphknoten oder Metastasen erhalten.

Ein Patient wurde der Gruppe der positiven bzw. negativen Szintigraphie zugeordnet, wenn der szintigraphische Befund durch die Histologie bestätigt bzw. nicht bestätigt wurde oder wenn der weitere klinische Verlauf auffällig bzw. unauffällig war. Wurde ein Herd, der zwar mittels konventioneller Bildgebung detektiert wurde, szintigraphisch nicht bestätigt, so wurde zur Klassifizierung als positiv oder negativ der histologische Befund verwendet. War dieser nicht vorhanden, wurden alle Daten und Untersuchungen in Zusammenschau beurteilt und anhand des klinischen Verlaufs als negativ oder positiv eingestuft.

Ein Befund in der Szintigraphie bzw. in der SPECT/CT wurde als positiv bewertet, wenn er durch die Histologie oder den klinischen Verlauf bestätigt werden konnte. Als falsch positiv wurden die Fälle klassifiziert, bei denen zwar eine pathologische Mehranreicherung szintigraphisch ermittelt wurde, diese aber weder histologisch noch durch den klinischen Verlauf als pathologisch bestätigt werden konnten.

Dadurch ergaben sich folgende Gruppeneinteilungen:

- a) Positive und negative 123-J-MIBG-Szintigraphie
 - 1.) Hauptgruppe mit TET-Aufnahmen
 - 2.) Vergleichsgruppe ohne TET-Aufnahmen

- b) Falsch positive und falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie
 - 1.) Hauptgruppe mit TET-Aufnahmen
 - 2.) Vergleichsgruppe ohne TET-Aufnahmen

- c) Positive und negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie
 - 1.) Hauptgruppe mit TET-Aufnahmen
 - 2.) Vergleichsgruppe ohne TET-Aufnahmen

- d) Falsch positive und falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie
 - 1.) Hauptgruppe mit TET-Aufnahmen
 - 2.) Vergleichsgruppe ohne TET-Aufnahmen

4.4 Ausschluß von Patienten

Aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Krankheitsverlauf nicht zurückverfolgt werden konnte oder keine konventionelle Bildgebung oder histologische Untersuchung durchgeführt wurde.

5. Ergebnisse

Die Endgruppe dieser Untersuchung umfasste schließlich 244 Patienten. Von diesen 241 Patienten wurden bei 167 Patienten zusätzlich Transmissions-Emissions-Tomographien durchgeführt.

5. 1: Richtig positive und richtig negative Ergebnisse

5.1.1 Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie und TET

Bei 18 Patienten fiel die 123-J-MIBG-Untersuchung positiv aus. In 13 Fällen wurde die Untersuchung zur Suche des Primärtumors durchgeführt (n=15). Hierunter befanden sich Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Phäochromozytom (n=11), ein Phäochromozytomrezidiv (n=2) und ein Neuroblastom (n=1) bestand bzw. die Untersuchung zur Suche des Primärtumors bei bekannten Lebermetastasen durchgeführt (n=1, Tab.4 Nr.18) wurde. Weiterhin wurde die Untersuchung zum Staging (n=3) eines bereits bekannten Phäochromozytoms (n=2) und Neuroblastoms (n=1) durchgeführt. Bei 15 Patienten lag der histologische Befund vor, der den Tumor bestätigte. In 13 Fällen lag ebenfalls der morphologische Befund vor, der mit dem szintigraphischen Befund korrelierte. In 2 Fällen zeigte die morphologische Bildgebung keinen pathologischen Befund (Tab.4 Nr. 1& 12), der Tumor bei Nr.12 war von zu geringer Größe, um mittels CT dargestellt werden zu können. Bei Nr. 3, 14 und 18 war keine morphologische Bildgebung zum Vergleich vorhanden. Bei allen Patienten konnte durch die TET-Aufnahmen die anatomische Lage der Tumoren ermittelt sowie die Lage zu den umgebenden Geweben dargestellt werden. In 6 Fällen konnte sogar nur durch die SPECT/CT Aufnahmen eine eindeutige Befundung erzielt werden (Tab.4 Nr. 3, 4, 5, 9). In 5 Fällen konnten vorher unbekannte Läsionen detektiert werden (Nr. 4, 7, 9, 11, 17), davon eine ossäre Mitbeteiligung (Nr.7). Bei Nr.11 wurde jedoch noch zusätzlich der Vergleich zur morphologischen Bildgebung empfohlen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die SPECT/CT-Aufnahmen in 6 Fällen zur eindeutigen Verbesserung der Bildinterpretation beigetragen haben, da nur durch sie eine genaue anatomische Lokalisierung erfolgen konnte. In 5 Fällen wurden zuvor unerwartete Zusatzbefunde ermittelt. In 11 Fällen erbrachten die SPECT/CT-Aufnahmen jedoch keine zusätzlichen Befunde im Vergleich zu den SPECT-Aufnahmen.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	Positiv	positiv	positiv	positiv
2	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
3	MIBG	Phä	Primärtumor	-	Positiv	positiv	AZ	positiv
4	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZB	positiv
5	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZB	positiv
6	MIBG	Phä	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv	-
7	MIBG	Neuroblastom	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZOB	-
8	MIBG	Phä	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
9	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZB	positiv
10	MIBG	Phä	Primärtumor	-	Positiv	positiv	positiv	positiv
11	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	pos, ZB,VB	positiv
12	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	Positiv	positiv	positiv	positiv
					Tumor erbsgroß, im CT nicht sichtbar			
13	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
14	MIBG	Phä	Primärtumor	-	Positiv	positiv	AZ	positiv
15	MIBG	Neuroblastom	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
16	MIBG	Phä	Rezidiv	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
17	MIBG	Phä	Rezidiv	positiv	Positiv	positiv	positiv, ZB	positiv
18	MIBG	LM Carcinoid	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	-
			Staging		für Lebermetastasen, negativ für Primärtumor			

Tab.4: Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET

7 A)

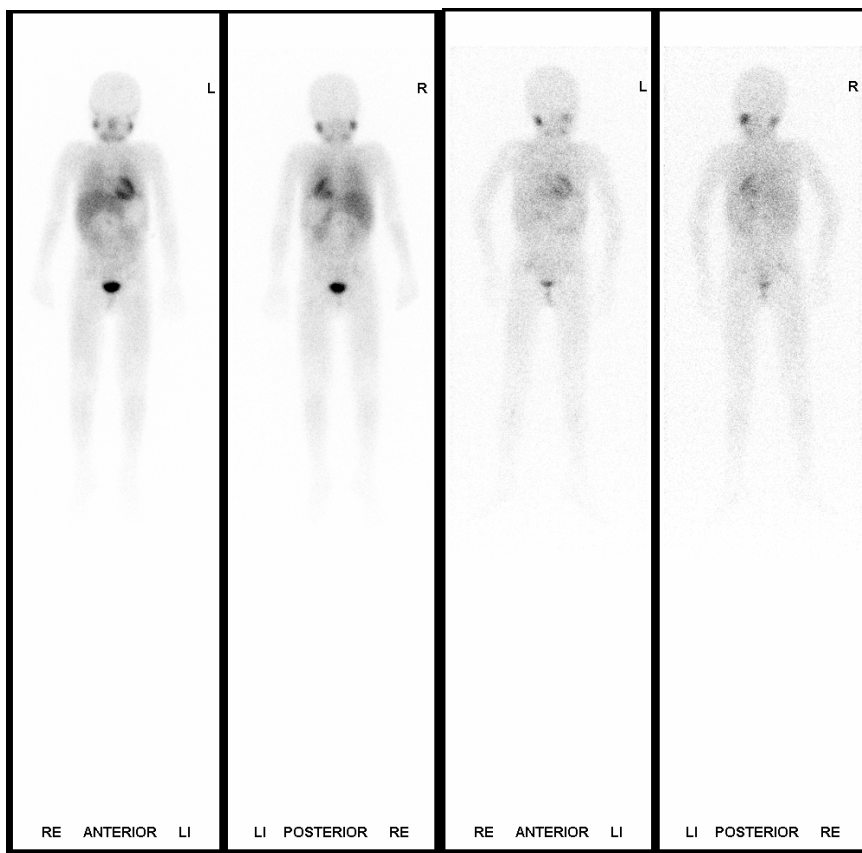


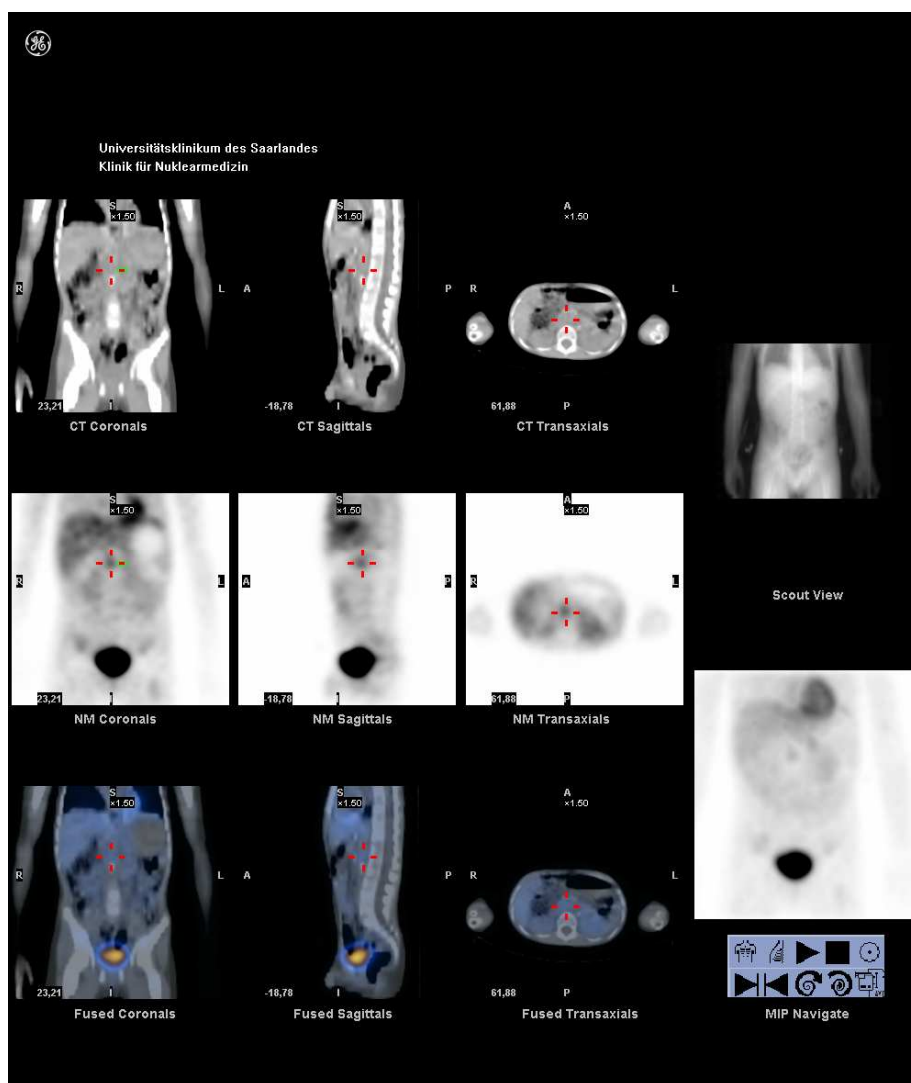
Abb.7: 6 Jahre alter Junge mit bekanntem Neuroblastom Stadium IV.

Durchführung der Szintigraphie zur Verlaufskontrolle bei Z.n. Polychemotherapie, subtotaler Tumorresektion retroperitoneal, MIBG-Therapie nach Tumorrezidiv.

(A) Ganzkörperszintigraphie 5 (links) und 24 Stunden (rechts) p.i. mit Darstellung der physiologischen Verteilung des Radiopharmazeutikums.

(B) Die Transmissions-Emissions-Tomographien des Abdomens 24 h p.i. zeigen eine prävertebrale Anreicherung im Bereich des Oberbauches, schemenhafte Anreicherung links paravertebral in Projektion auf die linke Nebennierenloge; kräftige Anreicherung in Projektion auf das rechte Os ilium und flauere Anreicherung in Projektion auf den linken proximalen Femur und das linke Acetabulum.

7 B)



8 A)

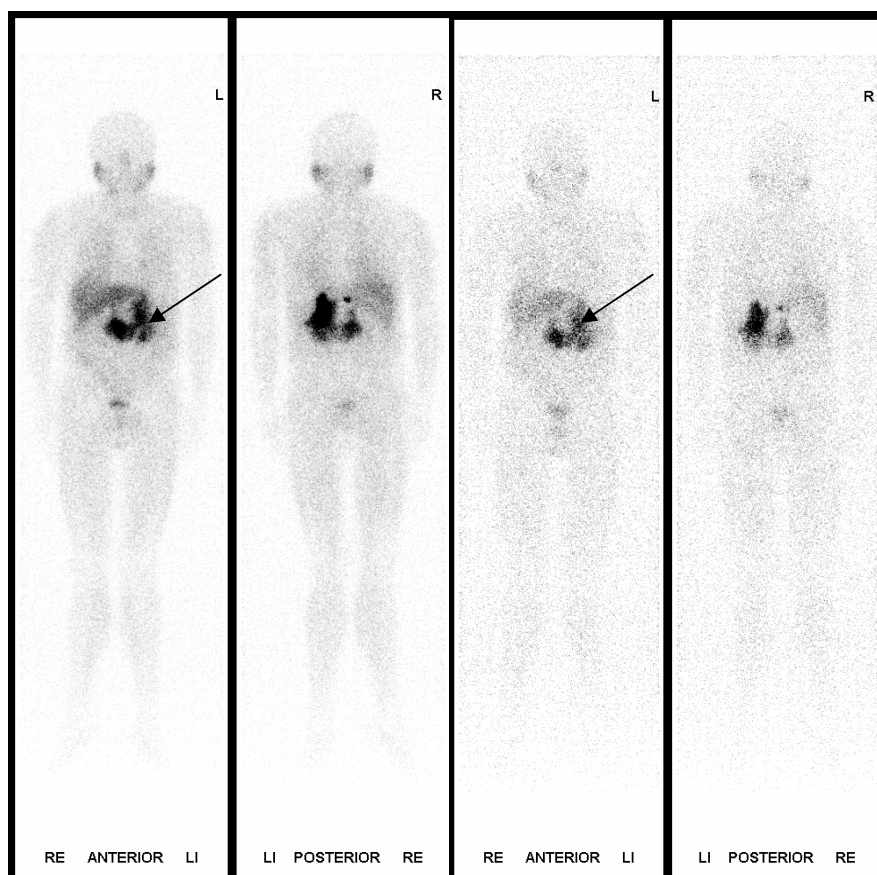
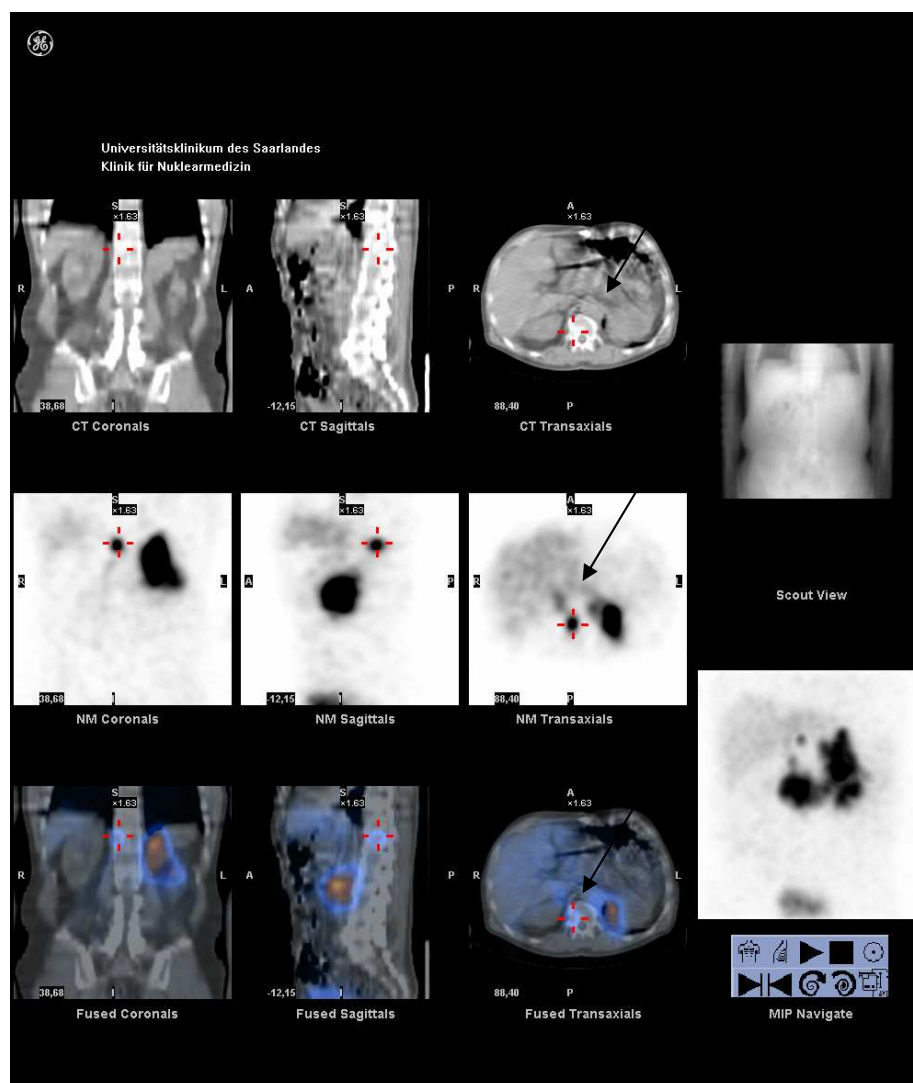


Abb.8: Verlaufskontrolle bei 54 jährigem Patient mit bekanntem metastasiertem Phäochromozytom und Z.n.Adrenalektomie links, Rezidiv-OP und MIBG-Therapie.

(A) Sowohl die Ganzkörperszintigraphie mit ^{123}I -MIBG nach 5 (links) und 24 h (rechts), als auch die TET-Aufnahmen (B) nach 24 h p.i zeigen eine kräftige MIBG-Speicherung prävertebral im Oberbauch sowie eine flaue Anreicherung in der rechten Bogenwurzel des BWK 11 (s. Pfeil)

8 B)



5.1.2 Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie und TET

Bei 20 Patienten fiel die 123-J-MIBG-Untersuchung negativ aus.

Hierunter befanden sich Patienten mit Verdacht auf ein Phäochromozytom (n=10), Neuroblastom (n=1), Paragangliom (n=1) und Paragangliomrezidiv (n=1); weiterhin Patienten bei denen die Untersuchung zum Staging durchgeführt wurde bei bereits bekanntem Phäochromozytom (n=2) und bekanntem Paragangliom (n=1) sowie zur Verlaufskontrolle einer Phäochromozytom- (n=1) und Neuroblastomtherapie (n=2). Bei Patient Nr. 20 (Tab.5) bestand der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor unklarer Lokalisation, sodass sowohl eine Szintigraphie mit 123-J-MIBG als auch mit 111-In-Oktreotid durchgeführt wurde, die jedoch beide keine auffälligen Befunde zeigten. In vier Fällen korrelierte der szintigraphische Befund mit der morphologischen Bildgebung. In 11 Fällen detektierten die morphologisch orientierten Verfahren pathologische Befunde im Sinne von unklaren Raumforderungen. In fünf Fällen lagen keine morphologischen Bilddaten vor.

Anhand der nuklearmedizinischen Untersuchungen konnte also ein tumoröser Prozess ausgeschlossen werden. Dadurch wurde vermieden, dass sich die Patienten unnötigerweise einer Therapie oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Bei Patient Nr.1 und 2 (Tab.5) konnte anhand der SPECT/CT-Aufnahmen ein zuvor unbekannter Zusatzbefund ermittelt und auch histologisch bestätigt werden.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	MIBG	Phä	Staging	negativ	Negativ	negativ	Negativ, ZB	-
								ZB: positiv
2	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Nur n.4h +	negativ	Negativ,ZB	-
3	MIBG	Phä	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
4	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
5	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	negativ
6	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	negativ
7	MIBG02	Neuroblastom	VK	positiv	Negativ	dezent pos.	-	
	MIBG 04		AD		Negativ	negativ	negativ	
8	MIBG	Paragangliom	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
9	MIBG	Neuroblastom	AD	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
10	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	negativ
11	MIBG	Neuroblastom	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	negativ
12	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
13	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	negativ
14	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	negativ
15	MIBG	Paragangliom	Rezidiv	-	Negativ	negativ	negativ	-
16	MIBG	Paragangliom	Staging	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
17	MIBG	Phä	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
18	MIBG	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
	Oktreo			-	Negativ	negativ	negativ	-
19	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
20	MIBG	Phä	VK	-	Negativ	negativ	negativ	-

Tab.5: Negative¹²³-J-MIBG-Szintigraphie mit TET

5.1.3 Positive ¹²³-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

Bei acht Patienten fiel die ¹²³-J-MIBG-Szintigraphie positiv aus, d.h. der klinisch vermutete Tumor wurde bestätigt.

Hierunter befanden sich Patienten mit Verdacht auf ein Phäochromozytom (n=3) und Patienten mit bereits bekanntem Neuroblastom (n=4), bei denen die Untersuchung zum Staging und zur Ermittlung der Therapieoption sowie zur Verlaufskontrolle unter Therapie durchgeführt wurde. In vier Fällen lag zum Vergleich der histologische Befund vor. In allen acht Fällen lagen morphologische Bilddaten vor, die mit der Szintigraphie übereinstimmten. In vier Fällen konnten Zusatzbefunde ermittelt werden, wobei jedoch bei zwei Patienten (Tab.5 Nr.2 & 8) der Vergleich mit der morphologischen Bildgebung

empfohlen wurde. In einem weiteren Fall (Nr.4) erfolgte eine Verlaufskontrolle unter Chemotherapie bei metastasiertem neuroendokrinem Pankreaskarzinom.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	Positiv
2	MIBG	Neuroblastom	Staging	positiv	positiv	positiv,VB	Positiv
3	MIBG	Neuroblastom	VK	positiv	positiv	positiv,ZB	-
4	MIBG	NET	VK	positiv	positiv	positiv	-
5	MIBG	Neuroblastom	Th.option	positiv	positiv	positiv	-
6	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	positiv	positiv,ZB	Positiv
7	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	Positiv
8	MIBG	Neuroblastom	VK	positiv	positiv	positiv,VB	-

Tab.6: Positive 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

5.1.4 Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

Bei 18 Patienten fiel die 123-J-MIBG-Szintigraphie negativ aus, d.h. eine tumoröse Erkrankung konnte ausgeschlossen werden.

Hierunter befanden sich Patienten mit Verdacht auf ein Phäochromozytom (n=12), Neuroblastom (n=1) und Paragangliom (n=1). In einem weiteren Fall wurde ein metastasiertes Paragangliom nachgewiesen. Die Untersuchung wurde zur Suche nach dem Primärtumor, was jedoch erfolglos blieb, und zur Ermittlung der Therapieoption durchgeführt. Bei 2 Patienten (Tab.7 Nr.8 & 16) (n=2) waren bereits metastasierte neuroendokrine Tumore bekannt. Die Untersuchung diente hier der Verlaufskontrolle, dem Staging und der Ermittlung der Therapieoption. Bei Patient Nr.15 (Tab.7) wurde die Untersuchung zum Staging bei bereits nachgewiesenem Phäochromozytom durchgeführt. In sieben Fällen lag der Vergleich mit der Bildgebung vor, die nur in drei Fällen den negativen Befund der Szintigraphie bestätigte. In vier Fällen wurde bildmorphologisch der Verdacht auf eine tumoröse Raumforderung geäußert, wovon zwei durch die Histologie und zwei durch den klinischen Verlauf ausgeschlossen werden konnten. Aufgrund der fehlenden Lokalisierungsmöglichkeit des Primärtumors wurde bei Patient Nr. 5 und 8 (Tab.7) zusätzlich eine 111-In-Oktreotid-Szintigraphie durchgeführt, die den Primärtumor ebenfalls nicht lokalisieren konnte, dafür aber eine vorher nicht bekannte Knochenbeteiligung darstellte.

Die Szintigraphie half in vier Fällen bei der Therapieentscheidung und lieferte in einem weiteren Fall einen unerwarteten Zusatzbefund (Nr.7), allerdings mit der Empfehlung eine Korrelation mit der morphologischen Bildgebung anzustreben.

Nr	RM	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	negativ
2	MIBG	Phä	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
3	MIBG	Paragangliom	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
4	MIBG	Neuroblastom	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
5	MIBG	Paragangliom	Primärtumor	positiv für	negativ	negativ, TE	positiv für
			Stg,Th.option	Metastasen			Metastasen
	Octreo		Primärtumor	negativ	negativ	negativ; TE	-
					positiv für Metastasen,ZOB		-
6	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	-
7	MIBG	Phä	Primärtumor	-	negativ	negativ,ZB,Vgl.	-
8	MIBG ´03	NET	VK	-	negativ	negativ	-
	Oktreo ´03		Th.option	-	negativ	negativ,TE	-
9	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
10	MIBG	Phä	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
11	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
12	MIBG	Phä	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
13	MIBG	Phä	Primärtumor	Positiv	negativ	negativ	negativ
14	MIBG	Phä	Primärtumor	Negativ	negativ	negativ	-
15	MIBG	Phä	Staging	-	negativ	negativ	-
16	MIBG	NET	Staging		negativ	negativ,TE	-
			Th.option				
17	MIBG	Phä	Primärtumor	Positiv	negativ	negativ	-
18	MIBG	Phä	Primärtumor	-	negativ	negativ	-

Tab.7: Negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

5.1.5 Positive 111-In-Oktretid-Szintigraphie und TET

Bei 48 Patienten bestätigte die Rezeptorszintigraphie den klinisch vermuteten neuroendokrinen Tumor des gastro-entero-pankreatischen Systems.

In 18 Fällen wurde die Untersuchung zum Staging durchgeführt. Bei den restlichen 30 Patienten wurde der szintigraphisch nachgewiesene Tumor histologisch bestätigt. Bei den restlichen Patienten konnten durch die TET-Aufnahmen keine zusätzlichen Informationen gewonnen werden. In 13 Fällen wurden anhand der TET-Aufnahmen relevante Zu-

satzinformationen detektiert, die auf den planaren oder den SPECT-Aufnahmen nicht zu sehen waren.

Insgesamt trugen die TET-Aufnahmen bei 21 Patienten wesentlich zur Verbesserung der Befundinterpretation bei. In zwei Fällen (Tab. 8 Nr.3 & 16) wurde nicht geahnte Knochenbeteiligung dargestellt. Der Primärtumor konnte, bei bekannter Metastasierung, nicht immer dargestellt werden. Anhand des Nachweises der Somatostatinexpression wurde entscheidende Hilfe bei der Therapieentscheidung geleistet.

Nr	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
2	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZB,VB	-
3	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZOB	positiv
4	OCTREO	NET	Staging	-	Positiv	positiv	positiv	-
5	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ	-
6	OCTREO	Z.n.Phä	RD	positiv	Positiv	positiv	Positiv	-
7	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ	-
			extrahepat.Manifestation		Ausschluss extrahepat.menif.			
8	OCTREO	Z.n.NET	Rezidiv	positiv	Positiv	positiv	AZ	positiv
				NB positiv	NB positiv		AZ	positiv
9	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ	positiv
10	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv, VB	-
11	OCTREO	NET	Re-Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZB,VB	-
12	OCTREO	Z.n. Phä	VK	-	Positiv	positiv	AZ,VB	-
13	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZB	positiv
			& Staging		negativ für Primärtumor			
14	OCTREO	Z.n. NET	Restaging	positiv	Positiv	positiv	positiv,VB	
15	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZB	
16	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZOB	
17	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ,ZB,VB	
18	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	
19	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Negativ	positiv	AZ	
20	OCTREO	NET	Rezidiv	positiv	Positiv	positiv	AZ	
21	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ, ZB,VB	
22	OCTREO	NET	Primärtumor		positiv			Positiv
23	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	
24	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Positiv	positiv	positiv	
25	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	
26	OCTREO	NET	VK	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZB	
27	OCTREO	NET	VK	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZB	
28	OCTREO	NET	VK	-	Positiv	positiv	positiv	
29	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	
30	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv		positiv	positiv
31	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv,ZB	-
32	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ	-
33	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv

							ZB,AZ, VB	-
34	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
35	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
36	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
37	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	positiv	-
38	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ	positiv
39	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Positiv	positiv	AZ	positiv
40	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	AZ	positiv
41	OCTREO	NET	VK	-	Positiv	positiv	positiv	positiv
42	OCTREO	NET	Staging	positiv	Positiv	positiv	AZ	-
43	OCTREO	NET	VK	negativ	Positiv	positiv	AZ	-
44	OCTREO	Z.n. NET	Rezidiv	positiv	Positiv	positiv	positiv	-
45	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
46	OCTREO	NET	Rezidiv	positiv	Positiv	positiv	positiv	-
							ZB,AZ, VB	-
47	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv
48	OCTREO	NET	VK	positiv	Positiv	positiv	positiv	positiv

Tab.8: Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET

9 A)

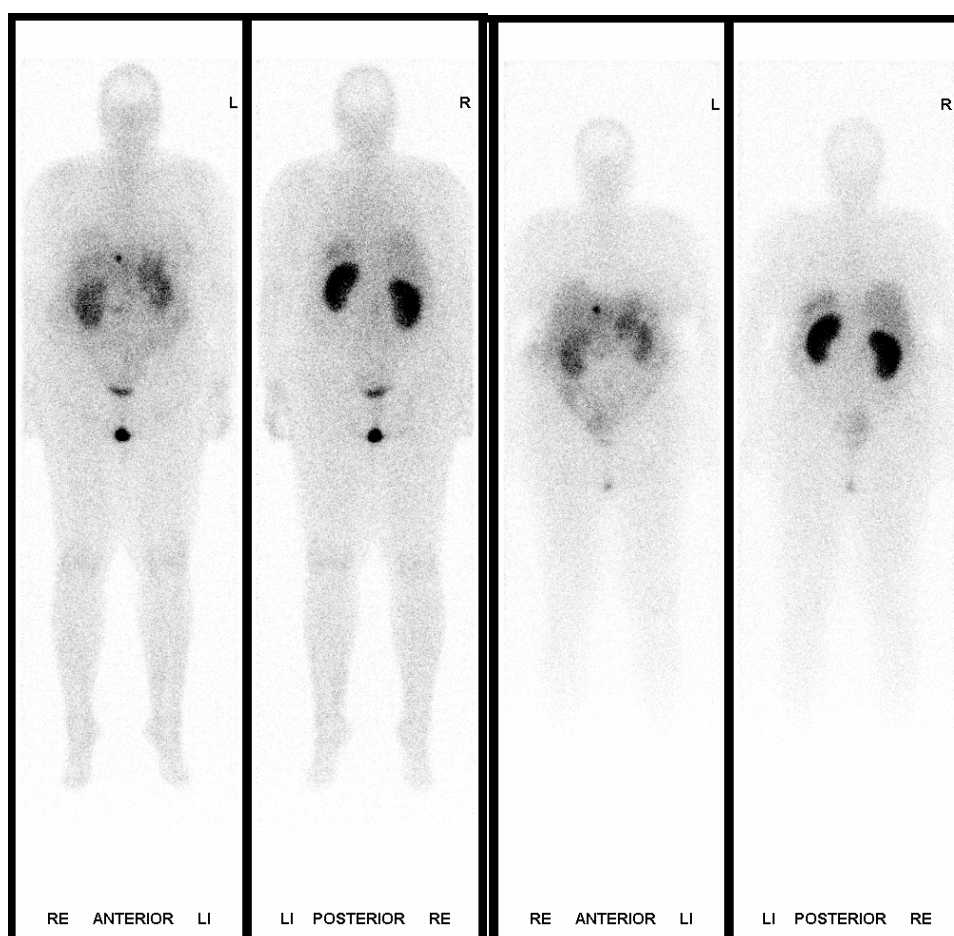
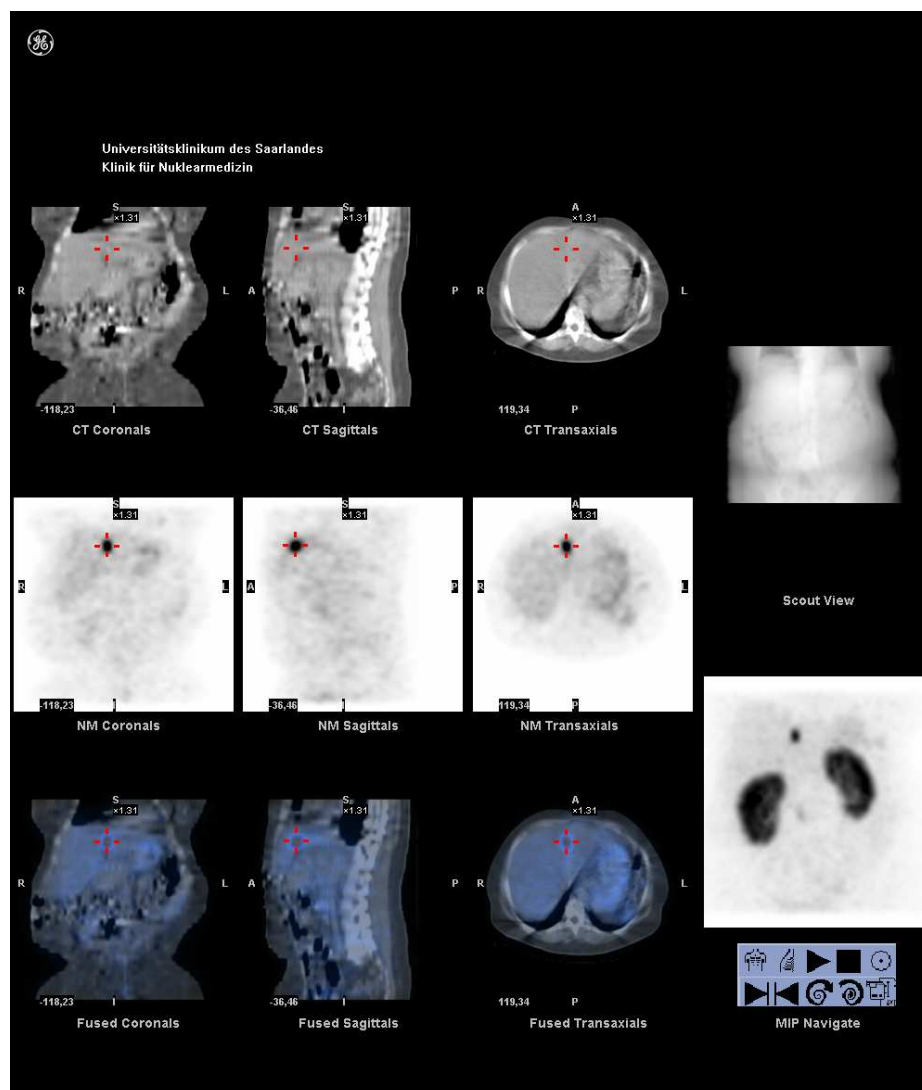


Abb.9: Verlaufskontrolle bei 50 Jahre alter Patientin mit bekannter multipler endokriner Neoplasie Typ I.

A) Die Ganzkörperaufnahmen von ventral und dorsal 5 (links) und 24 Stunden (rechts) nach Injektion zeigen eine fokale kräftige Mehranreicherung in Projektion auf den linken Leberlappen in der Medianlinie. Diese demarkiert sich deutlich besser in den Spätaufnahmen. Weiterhin findet sich eine flauere Mehranreicherung in Höhe des Mittelgeschosses der rechten Niere.

B) Die TET-Aufnahmen zeigen zudem vor dem oberen Drittel der linken Niere eine flauere Mehranreicherung der Nebenniere. Weitere flauere Mehranreicherungen finden sich in Projektion auf die Milzloge.

B)



5.1.6 Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie und TET

Bei 75 Patienten ergab die 111-In-Oktreotid-Szintigraphie einen negativen Befund, neuroendokrine Tumore konnten somit ausgeschlossen werden. Hierunter befanden sich 36 Patienten, bei denen die Untersuchung aufgrund des Verdachtes eines neuroendokrinen Primärtumors durchgeführt wurde. In zehn Fällen wurde dieses Ergebnis durch die Histologie bestätigt. Bei weiteren 18 Patienten wurde die Szintigraphie zum Staging eines bereits nachgewiesenen neuroendokrinen Tumors durchgeführt, in acht Fällen zur Ermittlung eines Tumorrezidivs. Bei sechs Patienten erfolgte die Untersuchung zur Verlaufskontrolle unter laufender Chemotherapie. Bei sechs weiteren waren bereits ein Tumor oder Metastasen bekannt. Hier erfolgte die Untersuchung, um den Rezeptorstatus dieser Tumore zu ermitteln und um das weitere therapeutische Vorgehen zu planen. In einem Fall diente die Untersuchung als Abschlussdiagnostik.

Unter den bereits beschriebenen Patienten erbrachte die Szintigraphie in sieben Fällen signifikante Nebenergebnisse. Hierunter lag in einem Fall (Tab.9 Nr.37) vergleichend der positive Befund der Histologie vor.

In 17 Fällen lag, korrelierend zum Szintigraphiebefund, der Befund der morphologischen Bildgebung, in 40 Fällen lagen keine morphologischen Bilddaten vor. In drei Fällen war der morphologische Befund unklar und in 15 Fällen stimmte dieser nicht mit dem szintigraphischen Befund überein.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	negativ
2	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
3	OCTREO	NET	Rezidiv	-	Negativ	negativ	negativ	-
4	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
5	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	negativ
6	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
7	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
8	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
9	OCTREO	NET	Staging	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
10	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
11	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
12	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
13	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
14	OCTREO	NET	Rezidiv	negativ	Negativ	negativ	negativ	negativ
15	OCTREO	NET	VK	-	Negativ	negativ	negativ, ZB	-
16	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	negativ
17	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
18	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-

19	OCTREO	NET	Primärtumor	unklar	Negativ	negativ	negativ	-
20	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
21	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
22	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
23	OCTREO	NET	Rezidiv	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
24	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
25	OCTREO	Z.n. NET	VK	-	Negativ	negativ	negativ	negativ
26	OCTREO	Z.n. NET	Staging	negativ	Negativ	negativ	negativ	negativ
27	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
28	OCTREO	NET	VK	-	Negativ	negativ	negativ	-
29	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
30	OCTREO	NET	Staging	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
31	OCTREO	NET	VK	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
32	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	negativ
33	OCTREO	Z.n. NET	Rezidiv	negativ	Negativ	negativ	negativ	negativ
34	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	negativ
35	OCTREO	NET	VK	-	Negativ	negativ	positiv	-
36	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ,ZB	negativ
37	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
				ZB:positiv			ZB positiv	positiv
38	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
39	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
40	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
41	OCTREO	NET	Staging	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
42	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
43	OCTREO	NET	Staging	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
44	OCTREO	NET	Rezidiv	-	Negativ	negativ	negativ	-
45	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ,ZB	-
46	OCTREO	NET	Staging	unklar	Negativ	negativ	negativ	-
47	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
48	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
	MIBG				Negativ	negativ	-	-
49	OCTREO	NET	Staging	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
50	OCTREO	NET	Rezidiv	unklar	Negativ	negativ	negativ	-
51	OCTREO	NET	Staging	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
52	OCTREO	NET	AD	-	Negativ	negativ	negativ	-
53	OCTREO	NET	SSE	-	Negativ	negativ	negativ	-
54	OCTREO	NET	SSE	-	Negativ	negativ	negativ	-
55	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
56	OCTREO	NET	SSE	-	Negativ	negativ	negativ	-
57	OCTREO	Z.n.	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
58	OCTREO	Z.n. NET	Staging	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
59	OCTREO	Z.n. NET	Rezidiv	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
60	OCTREO	Z.n. NET	Rezidiv	-	Negativ	negativ	negativ,ZB	-
61	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
62	OCTREO	NET	SSE	-	Negativ	negativ	negativ	-
63	OCTREO	NET	SSE	positiv	Negativ	negativ	negativ,ZB	-
64	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
65	OCTREO	Metastasen	Primärtumor	negativ.	Negativ	negativ	negativ	-
66	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	Negativ	negativ	negativ	-
67	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
68	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ,ZB	-

69	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
70	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	Negativ	negativ	negativ	-
71	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
72	OCTREO	NET	Staging	-	Negativ	negativ	negativ	-
73	OCTREO	NET	Primärtumor	-	Negativ	negativ	negativ	-
74	OCTREO	Z.n. NET	VK	-	Negativ	negativ	negativ	-
75	OCTREO	NET	SSE	positiv	Negativ	negativ	negativ	-

Tab.9: Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET

5.1.7 Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

In dieser Gruppe wurde die 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne die schwächungskorrigierten Transmissions-Emissions-Aufnahmen durchgeführt und ergab bei 18 Patienten einen positiven Befund.

Bei neun Patienten wurde die Untersuchung zur Suche des Primärtumors durchgeführt bzw. zur Rezidivdiagnostik (Tab.10 Nr.15), bei vier Patienten zum Staging.

In sieben Fällen lag der histologische Vergleich vor. Zur genauen Lokalisation wurde in fünf Fällen unterstützend der Vergleich zur konventionellen Bildgebung hinzugezogen. In einem weiteren Fall war eine Verlaufskontrolle unter laufender Chemotherapie notwendig (Nr.4).

Bei Patient Nr. 6, 8, 10 & 11 (Tab.10) war die Ermittlung des Rezeptorstatus der bereits bekannten Tumore notwendig, um das weitere therapeutische Vorgehen zu planen. Bei Patient Nr.16 mit bekanntem Insulinom konnten durch die Szintigraphie die metastatischen Herde ermittelt werden. Der Vergleich zur Bildgebung korrelierend zur Szintigraphie lag in 15 Fällen vor, bei 3 Patienten (Tab.10 Nr.4, 9 & 10) waren keine morphologischen Bilddaten vorhanden. Zusätzliche Befunden wurden nicht ermittelt.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	positiv
2	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	positiv
3	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	positiv
4	OCTREO	Metast. NET	VK	-	positiv	positiv	positiv
5	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	positiv
6	OCTREO	NET	SSE	positiv	positiv	positiv	positiv
7	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	positiv
8	OCTREO	Metast. NET	SSE	positiv	positiv	positiv	-
9	OCTREO	NET	Primärtumor	-	positiv	positiv	-
10	OCTREO	NET	SSE	-	positiv	positiv	-
11	OCTREO	NET	SSE	positiv	positiv	positiv	
12	OCTREO	NET	Restaging	positiv	positiv	positiv	

13	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	
14	OCTREO	NET	Staging	positiv	positiv	positiv	
15	OCTREO	NET	Rezidiv	positiv	positiv	positiv	
16	OCTREO	Insulinom	Staging	positiv	positiv	positiv	
17	OCTREO	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	positiv
18	OCTREO	NET	Staging	positiv	positiv	positiv	

Tab.10: Positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

5.1.8 Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

Die 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne zusätzlich durchgeführte TET-Aufnahmen bestätigte in 26 Fällen den klinisch vermuteten Tumor nicht. In 16 Fällen war die Indikation der Untersuchung die Suche nach dem Primärtumor, in fünf Fällen ein Staging. Bei drei Patienten erfolgte die Untersuchung zur Verlaufskontrolle unter laufender Chemotherapie. In zwei Fällen sollte der Rezeptorstatus ermittelt werden.

Vergleichend lag hierzu bei zehn Patienten korrelierend zur Szintigraphie der Befund der konventionellen Bildeggebung vor, in einem Fall (Tab.11 Nr.4) war er unklar, in drei Fällen (Tab.11 Nr.10, 13 & 20) stimmte er nicht mit dem szintigraphischen Befund überein und in 12 Fällen lag kein Befund zum Vergleich vor. In zwei Fällen lag der histologische Befund vor (Tab.11 Nr.7 & 14). Bei Patient Nr. 15 wurde der Vergleich mit der morphologischen Bildgebung empfohlen und bei Patient Nr.24 ein Zusatzbefund ermittelt.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	OCTREO	NET	VK	-	negativ	negativ	-
2	OCTREO	NET Dünn.	VK	-	negativ	negativ	-
3	OCTREO	NET	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
4	OCTREO	NET	Primärtumor	unklar	negativ	negativ	-
5	OCTREO	NET	Rezidiv	-	negativ	negativ	-
6	OCTREO	NET	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
7	OCTREO	NET	Primärtumor	-	negativ	negativ	neg.
8	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
9	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
10	OCTREO	metast.NET	SSE	positiv	negativ	negativ	-
11	OCTREO	NET	Primärtumor	-	negativ	negativ	-
12	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
13	OCTREO	metast.NET	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	-
14	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	neg.
15	OCTREO	NET	Primärtumor	-	negativ	Negativ,VB	-
16	OCTREO	Z.n NET	Staging	negativ	negativ	negativ	-
17	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
18	OCTREO	Z.n NET	Staging	-	negativ	negativ	-
19	OCTREO	NET	Staging	negativ	negativ	negativ	-

20	OCTREO	metas.NET	SSE	positiv	negativ	negativ	-
21	OCTREO	NET	VK	-	negativ	negativ	-
22	OCTREO	NET	Staging	-	negativ	negativ	-
23	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
24	OCTREO	NET	Primärtumor	-	negativ	negativ,ZB	-
25	OCTREO	NET	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	-
26	OCTREO	NET	Staging	negativ	negativ	negativ	

Tab.11: Negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

5.2 Falsch positive und falsche negative Ergebnisse

5.2.1. Falsch positive 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET

In zwei Fällen, in denen das klinisch vermutete Phäochromozytom szintigraphisch bestätigt wurde, stimmte das Ergebnis nicht mit der konventionellen Bildgebung und dem histologischen Befund bzw. dem klinischen Verlauf überein, sodass diese beiden Fälle als falsch positiv klassifiziert wurden.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	positiv	positiv	AZ	negativ
2	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	positiv	positiv	AZ	negativ

Tab.12: Falsch positive 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET

5.2.2 Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET

Bei einem Patienten wurde der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor szintigraphisch nicht bestätigt, wobei der Verdacht durch die konventionelle Bildgebung erhärtet und schließlich histologisch bestätigt werden konnte. Dieser Patient wurde als falsch negativ klassifiziert.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	AZ	positiv

Tab.13: Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET

5.2.3 Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET

Auch bei der 111-In-Oktreotid-Szintigraphie wurde in einem Fall der klinisch vermutete neuroendokrine Tumor szintigraphisch bestätigt, was nicht mit dem histologischen Befund korrelierte. Auch die konventionelle Bildgebung (CT) zeigte in diesem Fall eine unklare Raumforderung.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	Octreo	NET	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	AZ	negativ

Tab.14: Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET

5.2.4 Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET

Zwei Patienten wurden als falsch negativ klassifiziert, da sich der klinisch und in der morphologischen Bildgebung vermutete Tumor szintigraphisch nicht bestätigte, dafür aber histologisch. In einem Fall bestand der Verdacht auf ein Insulinom.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	SPECT/CT	Histo
1	Octreo	Insulinom	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	negativ	positiv
2	Octreo	NET	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	negativ	positiv

Tab.15: Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mit TET

5.2.5 Falsch positive 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

Bei zwei Patienten wurde der klinisch vermutete Tumor szintigraphisch bestätigt. Da dieser Befund jedoch nicht den Ergebnissen der Histologie entsprach, wurden diese Patienten als falsch positiv klassifiziert. In einem Fall korrelierte der szintigraphische Befund mit dem Befund der konventionellen Bildgebung.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	MIBG	Phä	Primärtumor	negativ	negativ	positiv	negativ
2	MIBG	Phä	Primärtumor	positiv	positiv	positiv	negativ

Tab.16: Falsch positive 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

5.2.6 Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

Als falsch negativ wurden durch die 123-J-MIBG-Untersuchung zwei Patienten eingestuft. Der szintigraphisch nicht ermittelte Tumor konnte in der konventionellen Bildgebung ermittelt und histologisch bestätigt werden. Hierbei handelte es sich bei dem gesuchten Tumor um ein Insulinom (Tab.17 Nr.2), das aufgrund seiner fehlenden Rezeptorexpression nicht mittels Szintigraphie ermittelt werden kann.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	MIBG	NET	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	positiv
2	MIBG	Insulinom	Primärtumor	negativ	negativ	negativ	positiv

Tab.17: Falsch negative 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

5.2.7 Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

Bei einem Patienten wurde szintigraphisch der Verdacht auf einen Tumor gestellt. Dieser ließ sich jedoch weder histologisch noch mit konventioneller Bildgebung darstellen.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	Octreo	NET	Primärtumor	negativ	positiv	positiv	negativ

Tab.18: Falsch positive 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

5.2.8 Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

Auch in dieser Gruppe fiel bei zwei Patienten die szintigraphische Untersuchung negativ aus. Mittels konventioneller Verfahren wurde jedoch ein Tumor dargestellt und dieser auch histologisch nachgewiesen.

Nr.	RP	Tumor	Indikation	Bildgebung	Planar	SPECT	Histo
1	Octreo	NET	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	positiv
2	Octreo	NET	Primärtumor	positiv	negativ	negativ	positiv

Tab.19: Falsch negative 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ohne TET

5.2.9 Zusammenfassung der Ergebnisse:

Hauptgruppe

Die Hauptgruppe bestand aus 167 Patienten.

Hiervon hatten 66 Patienten (40 %) ein positives Ergebnis in der Szintigraphie im Sinne von nachgewiesenen Läsionen. Darunter befanden sich 38 Patienten bei denen die Suche nach einem Primärtumor erfolgte. In 21 Fällen wurde die Untersuchung zum Staging, in sieben Fällen zur Verlaufskontrolle unter Therapie durchgeführt. In 27 Fällen (40 %) führten die Informationen der SPECT/CT-Daten zur besseren Befundinterpretation, in 18 Fällen (27 %) erbrachten die SPECT/CT-Daten relevante Zusatzinformationen, davon wurde in drei Fällen eine nicht erwartete ossäre Mitbeteiligung ermittelt. In 10 Fällen wurde der Vergleich mit der Bildgebung empfohlen.

In 95 Fällen (56 %) zeigte die Szintigraphie keine pathologischen Befunde. In 58 Fällen wurde ein Primärtumor ausgeschlossen, in 21 Fällen erfolgte die Untersuchung zum Staging, in 11 Fällen zur Verlaufskontrolle unter laufender bzw. nach Abschluss einer Chemotherapie. In sechs Fällen wurde die Untersuchung zu Hilfe für die Therapieentscheidung gezogen. Relevante Zusatzbefunde konnten in zehn Fällen ermittelt werden (10 %). In drei Fällen wurden falsch positive und in drei Fällen falsch negative Befunde ermittelt.

Szintigraphie 123-J-MIBG	Neuroendokriner Tumor		Summe
	vorhanden	nicht vorhanden	
positiv	(RP) 18	(FP) 2	20
negativ	(FN) 1	(RP) 20	21
Summe	19	22	41

Tab.20: Vierfeldertafel für Hauptgruppe mit 123-J-MIBG-Szintigraphie und TET

Anhand der Vierfeldertafel in Abb. 20 ergibt sich für die 123-J-MIBG-Szintigraphie eine Sensitivität von 0,947, d.h. die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor die 123-J-MIBG-Szintigraphie mit TET positiv ist, beträgt 94,7 %.

Die Spezifität beträgt 0,909, d.h. die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass bei einem nicht erkrankten Patienten die 123-J-MIBG-Szintigraphie wirklich negativ ist, beträgt 90,9 %.

Anhand dieser Daten ergibt sich eine Treffsicherheit von 92,6 %.

Szintigraphie 111-In-Oktreo	Neuroendokriner Tumor		Summe
	vorhanden	nicht vorhanden	
positiv	(RP) 48	(FP) 1	49
negativ	(FN) 2	(RN) 75	77
Summe	50	76	126

Tab.21: Vierfeldertafel für Hauptgruppe mit 111-In-Oktreotid-Szintigraphie und TET

Für die 111-In-Oktreotid-Szintigraphie ergibt sich eine Sensitivität von 96 %, eine Spezifität von 98,6 % und eine Treffsicherheit von 97,6 %.

Vergleichsgruppe:

Die Vergleichsgruppe bestand aus 77 Patienten.

In 26 Fällen (35 %) zeigte die Szintigraphie pathologische Läsionen. In 12 Fällen wurde der Primärtumor gesucht, in fünf Fällen wurde ein Staging durchgeführt. In fünf Fällen diente die Untersuchung der Verlaufskontrolle unter Therapie, in vier Fällen sollte der

Rezeptorbesatz zur weiteren Therapieplanung ermittelt werden. In acht Fällen (7 %) wurde der Vergleich mit der morphologischen Bildgebung empfohlen. In zwei Fällen wurden Zusatzbefunde ermittelt. In 11 Fällen lag vergleichend der histologische Befund vor.

In 44 Fällen (59 %) zeigte die Szintigraphie keine auffälligen Befunde. In 31 Fällen konnte der klinisch vermutete Tumor ausgeschlossen werden, in sieben Fällen diente die Untersuchung dem Staging. In vier Fällen wurde sie zur Verlaufskontrolle unter Therapie durchgeführt. In vier Fällen half sie bei der Therapieentscheidung. In drei Fällen lag vergleichend der histologische Befund vor.

In vier Fällen wurden falsch positive, in drei Fällen falsch negative Befunde ermittelt.

Szintigraphie 123-J-MIBG	Neuroendokriner Tumor		Summe
	vorhanden	nicht vorhanden	
positiv	(RP) 8	(FP) 2	10
negativ	(FN) 2	(RN) 18	20
Summe	10	20	30

Tab.22: Vierfeldertafel für Vergleichsgruppe mit 123-J-MIBG-Szintigraphie ohne TET

Hier ergeben sich eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 90 % und eine Treffsicherheit von 86,6 %.

Szintigraphie 111-In- Oktreo	Neuroendokriner Tumor		Summe
	vorhanden	nicht vorhanden	
positiv	(RP) 18	(FP) 1	19
negativ	(FN) 2	(RN) 26	28
Summe	20	27	47

Tab. 23: Vierfeldertafel für Vergleichsgruppe mit 111-In-Oktreo-Szintigraphie ohne TET

Hier ergeben sich eine Sensitivität von 90 %, eine Spezifität von 96 % und eine Treffsicherheit von 93,6 %.

6. Diskussion

Nuklearmedizinische Verfahren (Ganzkörperszintigraphie, SPECT) sind in der Diagnostik neuroendokriner Tumore von großer Bedeutung. Eine hohe Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie in der Diagnostik neuroendokriner Tumore wurde bereits in der Literatur beschrieben [44, 54, 71]. Dies lässt sich auch in unserer Untersuchung nachvollziehen. In der Vergleichsgruppe, in der keine SPECT/CT-Aufnahmen vorlagen, konnte für die Szintigraphie mit MIBG eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 90 % und eine Treffsicherheit von 86,6 % ermittelt werden. Die szintigraphischen Untersuchungen mit Oktreotid ergaben eine Sensitivität von 90 %, eine Spezifität von 96 % und eine Treffsicherheit von 93,6 %. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Daten. Dennoch ist die Szintigraphie in ihrer Aussagekraft begrenzt. Sie ermöglicht nur eingeschränkt die Darstellung der genauen anatomischen Lokalisation pathologisch detektierter Herde, was aus dem nur niedrigen räumlichen Auflösungsvermögen der Untersuchung resultiert [49]. Ohne die genaue anatomische Lage ist es jedoch schwierig, physiologische Mehranreicherungen von pathologischen zu unterscheiden [41, 43]. Die Aussagekraft wird dadurch erheblich negativ beeinflusst und es besteht die Gefahr einer Fehlinterpretation der Bilddaten. Eine wesentliche Verbesserung in der Lokalisationsdiagnostik der Somatostatinrezeptorszintigraphie konnte bereits durch den Einsatz von SPECT-Aufnahmen erzielt werden [82]. Jedoch bestand weiterhin das Problem der mangelnden Lokalisierungsmöglichkeit [2].

Daher ist für die anatomischen Informationen meistens zusätzlich der Einsatz morphologisch bildgebender Verfahren notwendig. Diese wiederum sind nicht in der Lage, Informationen über die Gewebsbeschaffenheit oder –funktion zu treffen. Metastasen können, wenn sie von so geringer Größe sind, dass sie noch nicht zu Veränderungen des betroffenen Organs geführt haben, nicht frühzeitig entdeckt werden [41, 43]. Dies zeigt, dass diese Untersuchungsmodalitäten allein betrachtet für eine präzise und effektive Diagnostik nicht ausreichend sind.

Diese zuvor beschriebenen Sachverhalte machen verständlich, welche Vorteile eine Kombination der funktionellen und morphologischen Informationen verschiedener Untersuchungsmodalitäten bringen könnte.

Das Ziel unserer Untersuchung bestand nun darin herauszufinden, ob die Aussagekraft der 123-J-MIBG- und 111-In-Oktreotid-Szintigraphie mittels eines Hybridgerätes, welches nicht nur eine kombinierte Bildgebung funktioneller und morphologischer Informationen ermöglicht, sondern auch eine Schwächungskorrektur der SPECT-Aufnahmen durch Röntgentransmissionsmessungen, was zu einer besseren Bildqualität führt, verbessert werden kann. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von SPECT und CT einen Fortschritt in der Diagnostik neuroendokriner Tumore bedeutet.

Das SPECT/CT führte in unserer Untersuchung in 40 % der Fälle zur besseren Befundinterpretation, entsprechend den Ergebnissen der Literatur [2, 43, 60, 81]. Die fusionierten Aufnahmen führten zu einer besseren anatomischen Lokalisierung der detektierten Herde sowie zur besseren Ermittlung der Lage zu den umgebenden Strukturen. In 27 % der Fälle konnten relevante Zusatzinformationen gewonnen werden, u.a. eine ossäre Mitbeteiligung. Läsionen die aufgrund ihrer geringen Größe mittels morphologischer Untersuchungsmodalitäten nicht detektiert werden konnten, wurden anhand des SPECT/CT-Gerätes ermittelt. Ähnliche Ergebnisse werden auch in der Arbeit von Delbeke [16] und Even-Sapir [19] beschrieben. Informationen über eine ossäre Beteiligung bei neuroendokrinen Tumoren sind daher von Bedeutung, da sie die Prognose wesentlich beeinflussen. Die Resektion einer ossären Metastase verfolgt kein kuratives Ziel, sodass dem Patient ein unnötiger chirurgischer Eingriff erspart werden kann.

Weiterhin konnte mit Hilfe der kombinierten Bildgebung bei 56 % der Patienten mit klinisch vermutetem Tumor, physiologische Mehranreicherungen von pathologisch veränderten Geweben differenziert, eine tumoröse Erkrankung somit ausgeschlossen werden. Dadurch wurde vermieden, dass sich Patienten unnötig einer Operation unterzogen.

Weiterhin demonstriert unsere Untersuchung, den positiven Einfluss des SPECT/CT-Systems bei der Therapieentscheidung bzw. beim therapeutischen Vorgehen, da eine Expression von SS-Rezeptoren detektierter pathologischer Herde ermittelt werden kann. Waren solche Rezeptoren vorhanden, lag gleichzeitig die anatomische Information über diese Herde vor. Zu ähnlichem Schluss kam auch Castaldi [11].

Das SPECT/CT-System führte in unserer Untersuchung jedoch auch zu falsch positiven und negativen Ergebnissen. Ein Grund hierfür war u.a., dass es sich bei dem gesuchten Tumor um ein Insulinom

handelte. Da diese Tumorart jedoch entweder keine oder nur den SS-Rezeptorsubtyp 3 (sstr 3) [44] oder 4 (sstr 4) exprimiert [67], das Somatostatinanalogon Oktreotid aber bevorzugt an sstr 2 und mit geringerer Affinität an sstr 5 bindet, jedoch nicht an sstr 4, können Insulinome auch meist mittels Somatostatinszintigraphie nicht dargestellt werden [6, 53]. Dies macht verständlich, warum die Sensitivität der Szintigraphie in der Insulinomdiagnostik nur 10-50 % beträgt [54]. In einem Fall der von uns untersuchten Patienten konnten jedoch Metastasen eines Insulinoms szintigraphisch erfasst werden, die wahrscheinlich sstr 2 oder 5 exprimierten.

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil der SPECT/CT ist, dass es sich beim CT nur um ein low-dose CT handelt. Sie beeinflusst zwar durch Röntgentransmissionsmessungen erheblich die Bildqualität, was, wie in unserer Untersuchung gezeigt wurde, in den meisten Fällen ausreichend ist, um anatomische Informationen zur Lokalisierung szintigraphisch detektierter Herde zu erhalten. Jedoch erreicht sie nicht das räumliche Auflösungsvermögen und die Bildqualität eines hochauflösenden CTs, wodurch eine diagnostische Interpretation nicht möglich ist. Da die Strahlenbelastung im Vergleich zu einem hochauflösenden CT [42] deutlich niedriger ist, kann daher in unklaren Fällen problemlos eine weitere Untersuchung mit einem hochauflösenden CT durchgeführt werden, wie es auch in einigen Fällen der von uns untersuchten Patienten empfohlen wurde.

In einigen Arbeiten wird postuliert, dass die höchste Aussagekraft mittels SPECT/CT-Aufnahmen und der Vergleich mit einem hochauflösenden CT erzielt werden kann [3, 11, 65].

Als Alternative zur Bildgebung mittels SPECT/CT steht die retrospektive Bildfusion zur Verfügung, die separat akquirierte Bilddatensätze anhand entsprechender Software in einem Bild fusionieren. Beide Verfahren erwiesen sich z.B. der „visuellen“ Fusion als deutlich überlegen. [3, 36]. Eine hohe Aussagekraft der retrospektiven Bildfusion wird v.a. für das Staging von NET des gastro-entero-pankreatischen Systems beschrieben. Man fand sogar eine fast gleichwertige Aussagekraft beider Methoden im Bezug auf die anatomische Zuordnung [2]. Trotzdem bestehen bei der retrospektiven Fusion technisch bedingte Limitationen. Durch die Akquisition der Bilder an verschiedenen Geräten mit unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen resultieren nicht vermeidbare Artefakte u.a. aus Bewegung, unterschiedlicher Positionierung und Atmung, welche die Qualität

der Bildüberlagerung beeinflussen. Durch die Einführung des Hybrid-SPECT/CT-Systems, welches in der Lage ist durch Schwächungskorrektur mittels Transmissionsmessungen Artefakte zu minimieren, konnten diese Nachteile, im Vergleich zu den vorhandenen Methoden, zumindest zum Teil beseitigt werden. Die Durchführung der verschiedenen Untersuchungen in einem Untersuchungsgang verkürzt außerdem den zeitlichen Aufwand für die Diagnostik [42]. Jedoch bedarf auch das SPECT/CT-System, trotz bereits erreichter erheblicher Fortschritte im Vergleich zu den bisherigen Untersuchungsverfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumore weiterer Entwicklung zur Perfektionierung.

Zu erwähnen ist hierbei die kombinierte PET/CT-Untersuchung. Im Vergleich zur SPECT/CT-Untersuchung stellt sie eine gute Alternative in der Diagnostik neuroendokriner Tumore dar. Es wird sogar eine Überlegenheit gegenüber der ¹¹¹In-Oktreotid SPECT/CT-Untersuchung beschrieben [22], v.a. bei Anwendung des Radiopharmazeutikums ⁶⁸Ga-DOTA-NOC [77].

Schlussfolgerung:

Die Entwicklung des SPECT/CT-Systems mit der Möglichkeit der Schwächungskorrektur stellt ein gutes Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumore dar, die zu einer besseren anatomischen Zuordnung der in den SPECT-Aufnahmen detektierten Läsionen sowie zur Ermittlung zusätzlich involvierter Organe führt. Weiterhin hilft es bei der Therapieentscheidung und beim Ausschluss tumoröser Prozesse.

7. Literaturverzeichnis

- 1.) Alyafei S, Inoue T, Zhang H, Ahmed H, Oriuchi N, Sato N, Suzuki H, Endo K: Image fusion system using PACS for MRI, CT and PET images. Clin Positron Imaging 1999;2:137-143.
- 2.) Amthauer H, Ruf J, Böhmig M, Lopez-Hänninen E, Rohlfing T, Wernecke K-D, Plöckinger U, Gutberlet M, Lemke A-J, Steinmüller T, Wiedenmann B, Felix R: Diagnosis of neuroendocrine tumours by retrospective image fusion: is there a benefit? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:342-348.
- 3.) Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T et al: Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. Eur Radiol 2005;15:1456-1462.
- 4.) Anthony LB, Martin W, Delbeke D, Sandler M: Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations. Digestion 1996;57:50-53.
- 5.) Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G: Neuroendokrine Tumoren: Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. Onkologe 2004;10:560-569.
- 6.) Barakat MT, Meeran K, Bloom SR: Neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer 2004;11:1-18.
- 7.) Behe M, Keil B, Alfke H, Böhm I, Kiessling A, Gotthardt M, Heverhagen J.T: Combination of Radiological and Nuclear Medical Imaging in Animals: An Overview About the Today's Possibilities. Fortschr Röntgenstr 2007;179:796-803.
- 8.) Bombardieri E, Maccauro M, de Deckere E et al: Nuclear Medicine imaging of neuroendocrine tumours. Ann Oncol 12:51-61.
- 9.) Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3:203-216.

-
- 10.) Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, Scheidhauer K, Wester HJ, Rummeny EJ, Schwaiger R, Drzezga A. SPECT/CT. *J Nucl Med* 2008;49:1305-1319.
- 11.) Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, Barbaro B, Giordano A: Impact of ¹¹¹In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol med* 2008;113:1056-1067.
- 12.) Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E: Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1396-1403.
- 13.) Cook GJR, Ott RJ: Dual-modality imaging. *Eur Radiol* 2001;11:1857-1858.
- 14.) de Herder WW: Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:33-41.
- 15.) de Herder WW, Lamberts SW: Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol* 2002;14:53-7.
- 16.) Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP: Value of iterative reconstruction, attenuation correction and image fusion in the interpretation of FDG-PET images with an integrated dual head coincidence camera and X-ray based attenuation maps. *Radiology* 2001;218:163-171.
- 17.) Dey D, Slomka PJ, Hahn LJ, Kloiber R: Automatic three-dimensional multimodality registration using radionuclide transmission CT attenuation maps: a phantom study. *J Nucl Med* 1999;40:448-455.
- 18.) Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al: Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23:70-78.
- 19.) Even-Sapir E, Keidar Z, Sachs J, Engel A, Bettman L, Gaitini D, Guralnik L, Werbin N, Iosilevsky G, Israel O: The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms. *J Nucl Med* 2001;42:998-1004.

-
- 20.) Farahati J, Reiners C: Nuklearmedizinische Diagnostik des Phäochromozytoms. Zentralbl Chir 1997;122:443-44.
- 21.) Franzius C, Herman K, Weckesser M, Kopka K, Juergens KU, Vormoor J, Schober O: Whole-Body PET/CT with ¹¹C-Meta-Hydroxyephedrine in Tumors of the sympathetic nervous system: Feasibility, study and comparison with ¹²³I-MIBG SPECT/CT. J of Nucl Medicine 200;10:1635-1642.
- 22.) Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky H, Heute D, Uprimny C, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr-octreotide PET in neuroendocrine tumours: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 2007;48:508-18.
- 23.) Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL et al: Somatostatinreceptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. Ann Intern Med 1996;125:26-34.
- 24.) Gibril F, Jensen RT: Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. Dig Liver Dis.2004;36:106-120.
- 25.) Glandula Net, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (Net) e.V. Heft 7-2006.
- 26.) Gotthard M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Behe MP, Schlieck A, Hoffken H, Alfke H, Joseph K, Klose KJ, Behr TM, Arnold R: Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. Digestion 2003;68:80-85.
- 27.) Göke B, Fürst H: Endokrine Tumoren, Manual des TZ München, 1. Auflage 2006, W. Zuckerschwerdt Verlag.
- 28.) Graventa A, Gambini C, Villavecchia G, Di Cataldo A, Bertolazzi L, Pizzitola MR, De Bernardi B, Haupt R: Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. Cancer 2003;97:1332-1338.
- 29.) Gregory A, Kaltsas G, Besser M, Grossmann Ashley B: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocrin Reviews 2004; 25:458-511.

-
- 30.) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, Stram DO, Matthay KK: Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:28-39.
- 31.) Hero B, Christiansen H: Neuroblastom. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR, Hrsg. *Die Onkologie, Teil 2*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York; 2004:1655-1675.
- 32.) Hofler H, Stier A, Schusdziarra V, Siewert JR: Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz. *Chirurg* 1997;68:107-115.
- 33.) Hutton BF, Braun M: Software for imaging registration: algorithms, accuracy, efficacy. *Semin Nucl Med* 2003;33:180-192.
- 34.) Ilias I, Pacak K: A clinical overview of Pheochromoytomas/ Paragangliomas and carcinoid tumours. *Nucl Med Biol* 2006;35:27-34.
- 35.) Ilias I, Pacak K: Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *The J of Clin Endocrin & Metabolism* 89:479-491.
- 36.) Israel O, Keidar Z, Iosilevsky G, Bettman L, Sachs J, Frenkel A: The fusion of anatomic and physiologic imaging in the management of patients with cancer. *Semin Nucl Med* 2001;31:191-205.
- 37.) Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S: Somatostatin Receptor Imaging with Indium-111-Pentetreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Safety, Efficacy and Impact on Patient Management. *The J of Nucl Med* 1995;36:542-549.
- 38.) Kaltsas G, Korbonits M, Heintz J, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, Reznick R, Monson JP, Besser GM, Foley R, Britton KE, Grossmann AB: Comparison of Somatostatin analog and Metajodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrin Metabol* 2001;86:895-902.

-
- 39.) Kirsch CM, Hellwig D, Schaefer A: Die Form folgt der Funktion: Molekulare und morphologische Information in der konventionellen Nuklearmedizin. *Der Nuklearmediziner* 2003;26:251-258.
- 40.) Kirsch CM, Moser E, Hoefling B, Knesewitsch P: Zur klinischen Einordnung der 201-Tl Myokardszintigraphie in SPECT-Technik mit Hilfe der Bayes'schen Analyse. *Der Nuklearmediziner* 1989;12:27.
- 41.) Kisker O, Weinel RJ, Geks J, Zacara F, Joseph K, Rothmund M: Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids. *World J Surg* 1996;20:162-167.
- 42.) Klemenz B: SPECT/CT-Stellenwert der Low-dose-CT im klinischen Alltag. *Der Nuklearmediziner* 2006;29:177-181.
- 43.) Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, engel A, et al: SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2003;30:835-43.
- 44.) Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1] -and [¹²³I-Tyr3] -octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-731.
- 45.) Kulke MH, Mayer J: Carcinoid tumors. *N Engl J Med*.1999;340:858-868.
- 46.) Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:433-455.
- 47.) Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004;45:1172-1188.
- 48.) Lamberts SWJ, Reubi JC, Krenning EP: Somatostatin and the concept of peptide receptor scintigraphy in oncology. *Semin oncol* 1994;21:1-5.

-
- 49.) Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al : Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Nucl Med* 1997;38:853-858.
- 50.) Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427-1434.
- 51.) Li S, Beheshti M: The radionuclide molecular imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2005;25:458-511.
- 52.) Maintz JB, Viergever Ma: A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 1998;2:1-36.
- 53.) Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-829.
- 54.) Modlin IM, Tang LH: Approaches to the diagnostic of gut neuroendocrine tumours: The last word (today). *Gastroenterology* 1997;112:583-590.
- 55.) Moreira AP, Duarte LH, Vieira F, Joao F, Pedroso de Lima J: Value of SPECT/ CT image fusion in the assessment of neuroendocrine tumours with 111-In-Pentetreotide scintigraphy. *Rev Esp Nucl* 2005;24:14-18.
- 56.) O'Connor MK, Kemp BJ: Single-photon emission computed tomography/computed tomography: basic instrumentation and innovations. *Semin Nucl Med* 2006;36:258-266.
- 57.) Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-429.
- 58.) OctreoScan ® Germany, Firma Covidien, Gebrauchs-und Fachinformation.
- 59.) Öberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;110:53-58.

-
- 60.) Özer S, Dobrozemsky G, Kienast O, Beheshti M, Becherer A, Niederle B, et al: Value of combined XCT/SPECT technology for avoiding false positive planar 123I-MIBG scintigraphy. *Nuklearmedizin* 2004;43:164-70.
- 61.) Panetta R, Greenwood MT, Warszynska A, Demchyshyn LL, Day R, Niznik HB, Srikant CB, Patel YC: Molecular cloning, functional characterization and chromosomal localization of a human somatostatin receptor (somatostatin receptor type 5) with preferential affinity for somatostatin 28. *Mol Pharmacol* 1994;45:417-27.
- 62.) Patel YC: Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:157-198.
- 63.) Patton JA, Delbeke D, Sandler MP: Image fusion using an integrated, dual-head coincidence camera with X-ray tube-based attenuation maps. *J Nucl Med* 2000;41:1364-1368.
- 64.) Pérault C, Schvartz C, Wampach H, Liehn JC, Delisle MJ: Thoracic and abdominal SPECT-CT image fusion without external markers in endocrine carcinomas. The Group of Thyroid Tumoral Pathology of Champagne-Ardenne. *J Nucl Med*.1997;38:1234-1242.
- 65.) Pfannenberger AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Claussen CD, Bares R: Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:835-43.
- 66.) Pfluger T, Schmied C, Porn U, et al: Integrated imaging using MRI and I-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *AJR*.2003;181:1115-1124.
- 67.) Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Rorstad O, Janson ET: Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas-predominance of receptor subtype 4. *Endocrin Pathol* 2007;18:79-85.
- 68.) Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW: Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 2006;43:383-450.

-
- 69.) Reubi JC, Kvois LK, Waser B, et al: Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 1990;50:5969-5977.
- 70.) Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Maecke H: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin tracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
- 71.) Ricke J, Klose KJ: Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62:39-44
- 72.) Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B: Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.
- 73.) Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB: Carcinoid tumors. *AM Fam Physician* 2006;24:429-434.
- 74.) Rubello D, Rufini V, de Carlo E et al: New perspectives in diagnosis and therapy of endocrine gastroenteropancreatic (GEP) tumors with somatostatin analogues. *Minerva Endocrinol* 2003;28:259-296.
- 75.) Ruf J, Steffen I, Mehl S, Rosner C, Denecke T, Pape U, Plotkin M, Amthauer H: Influence of attenuation correction by integrated low-dose CT on somatostatin receptor SPECT. *Nucl Med Commun* 2007;28:782-788.
- 76.) Rufini V, Calcagni ML, Baum RP: Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36:228-247.
- 77.) Savelli G, Lucignani G, Seregni E, Marchianó A, Serafini G, Aliberti G, et al. Feasibility of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of occult primary gastroentero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun* 2004;25:445-9.

- 78.) Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, et al: SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996;37:1452-1456.
- 79.) Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, Angeletti S, Tavolaro R, Annibale B, Cannas P, Marignani M, Colella AC, Delle Fave G: Single photon emission computerized tomography increases the sensitivity of indium-111-pentetreotide scintigraphy in detecting abdominal carcinoids. *Anticancer Res* 1997;17:1753-1756.
- 80.) Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P, Pisu N, Madeddu G: Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:359-368.
- 81.) Schillaci O, Danieli R, Manni C, Simonetti G: Is SPECT/CT with a hybrid camera useful to improve scintigraphic imaging interpretation? *Nucl Med Commun* 2004;25:705-710.
- 82.) Schillaci O: Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:521-524.
- 83.) Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM: Localization of neuroendocrine tumours with $[^{111}\text{In}]$ DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM* 1998;91:295-301.
- 84.) Slooter GD, Meradjii A; Breeman WA, Marquet RL, de Jong M, Krenning EP, van Ejick CH: Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2001;88:31-40.
- 85.) Solcia E, Capella C, Buffa R: Cytology of tumours in the gastroenteropancreatic and diffuse neuroendocrine system. In: Falkmer S, Akanson S, Sundler F, eds. *Cytology of tumours of the neuroendocrine system*. Amsterdam: Elsevier 1984:453-480.
- 86.) Sugimoto E, Lorelius LE, Eriksson B, Oberg K: Midgut carcinoid tumours. CT appearance. *Acta Radiol* 1995;36:367-371.

-
- 87.) Tamm EP, Kim EE, NG CS: Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:409-432.
- 88.) Taheri S & Meeran K: Gut hormones and gut hormone tumours. In *Endocrinology Specialist Handbook* 2002:259-310.
- 89.) Taniyama Y, Suzuki T, et al: Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human, an immunohistochemical study. *Endocr J* 2005;5:605-611.
- 90.) Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, et al: Value of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997;112:335-347.
- 91.) Utsonomiya D et al: Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and non fused scintigraphy and CT. *Radiology* 2006;238:264-271.
- 92.) van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, Links TP, Willemse PH, Machteld Wymenga AN, et al: Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumors. *Eur J Cancer* 2007;43:2651-2557.
- 93.) von Schulthess GK, Pelc NJ: Integrated-modality imaging: the best of both worlds. *Acad Radiol* 2002;9:1241-1244.
- 94.) Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Öberg K: Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: General recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998;3:309-318.
- 95.) Whitman HH 3rd, Fishman EK, Oberg K, Wildman JM, Long AL: Catecholamine secreting metastatic carcinoid as differential diagnosis in pheochromocytoma: clinical, *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:59-73.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Carl-Martin Kirsch für die Überlassung des Dissertationsthemas und der Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Abteilung für Nuklearmedizin danken.

Des Weiteren danke ich ihm für die gute Betreuung, hilfreichen Anmerkungen und konstruktive Kritik während der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung und Ermutigung meine Ziele zu verwirklichen.

9. Lebenslauf

Geburtsdatum: 20.05.1981

Geburtsort: Völklingen

Staatsangehörigkeit: Italienisch

Konfession: Römisch-Katholisch

Familienstand: ledig

Schulbildung

1987-1991: Grundschule Völklingen

1991-2000: Realgymnasium Völklingen

2000: Abitur

2000-2007: Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes

Juni 07: Approbation als Ärztin

Seit 01.10.07: Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Saarlouis