

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. E. Henze)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian - Albrechts - Universität zu Kiel

**DOPPEL-ISOTOPEN-TECHNIK ZUR DARSTELLUNG  
GASTRO-ENTERO-PANKREATISCHER  
NEUROENDOKRINER TUMORE:  
SOMATOSTATIN-REZEPTOR-SZINTIGRAPHIE MIT  
ANATOMICAL LANDMARKING**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**SANDRA HAGEN**  
aus Essen

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Kampen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Biederer

Tag der mündlichen Prüfung: 07. März 2011

Zum Druck genehmigt: 07. März 2011

gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

**Meiner Oma**

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Neuroendokrine Tumoren	1
1.2 Diagnostik neuroendokriner Tumoren	2
1.3 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS)	3
1.4 Skelettszintigraphie	5
1.5 Bildgebungsverfahren, verwendetes Kamerasystem	6
1.6 Zielsetzung	9
<b>2 Methode</b>	<b>10</b>
2.1 Phantomstudien	10
2.1.1 Studie 1 (Tc-Wasser) / Vorversuch Messung Tc-99m- befüllte Kugeln gegen Wasser	13
2.1.2 Studie 2 (Tc-Tc) Messung Tc-99m- befüllte Kugeln gegen Tc-99m Hintergrund	14
2.1.3 Studie 3 (Tc-In) Messung Tc-99m- befüllte Kugeln gegen In-111 Hintergrund	14
2.1.4 Studie 4 (Tc-In+) Messung Tc-99m- befüllte Kugeln gegen In-111 Hintergrund mit erhöhter Aktivität	15
2.2 Patientenstudien	17
2.2.1 Patientenkollektiv	17
2.2.2 Akquisitionsprotokoll	18
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1 Phantomstudien	19
3.1.1 Messergebnisse planare Aufnahmen	19
3.1.2 Messergebnisse SPECT	23
3.1.3 Zusammenfassung	24

3.2	Patientenstudien	25
3.2.1	Ergebnisse Patientenstudien	25
3.2.2	Beispielhafte Befunde	27
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>41</b>
6.1	Grundannahmen und Berechnungen	41
6.2	Patientendaten	45
6.3	Tabellen und Abbildungen	47
6.4	Abkürzungsverzeichnis	48
<b>7</b>	<b>Literatur</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Veröffentlichungen</b>	<b>55</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Neuroendokrine Tumoren

Mit einer Inzidenz von 1-4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr stellen neuroendokrine Tumore (NET) eine seltene Tumorentität dar. Sie treten bei Männern und Frauen etwa gleich häufig und überwiegend im höheren Lebensalter auf (Modlin et al. 2003). Neuroendokrine Tumore sind benigne oder langsam wachsende Karzinome, sie metastasieren je nach Lokalisation, zunächst lymphogen, dann hämatogen (Heitz und Klöppel 2001).

Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe von Tumoren (Tab. 1). Sie entwickeln sich aus Zellen eines endokrinen Zellsystems, welche nicht zu einem Organ zusammen gelagert, sondern vereinzelt im Organismus verstreut sind (Kwekkeboom et al. 1993). Die Bezeichnung dieses peripheren endokrinen Zellsystems als APUD-System (amine precursor uptake and decarboxylation) wurde durch den Begriff des „diffusen neuroendokrinen Systems“ (DNES) ersetzt (Kaltsas et al. 2005). Alle Zellen dieses Systems exprimieren neuroendokrine Marker wie Chromogranin A und Synaptophysin und sezernieren regulatorische Neuropeptide bzw. Hormone. Entscheidend für die Einordnung als neuroendokriner Tumor ist der immunhistologische Nachweis dieser neuroendokrinen Differenzierungsmerkmale in entsprechend suspekten Läsionen (Jensen et al. 1998, Solcia et al. 2000).

Die Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren erfolgt zum einen nach histopathologischen Gesichtspunkten wie der Dignität und des Differenzierungsgrades. Weiterhin unterscheidet man entsprechend der Lokalisation in NET des Vorder-, Mittel- und Enddarms, sowie je nach Vorliegen eines Hypersekretionssyndroms in funktionelle und nicht funktionelle Tumoren (Plöckinger et al. 2004, Pape et al. 2004).

Etwa 75% aller Fälle manifestieren sich als gastro-entero-pankreatische Tumoren (GEP) (Pape et al. 2004). Mit etwa 55% ist das Karzinoid der häufigste neuroendokrine Tumor des Gastrointestinaltrakts (Modlin und Tang 1997). Metastasen neuroendokriner Neoplasien finden sich zu 90 % in der Leber, weiterhin in regionären Lymphknoten, im Mesenterium und im Omentum (Pape et al. 2004). Die Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Patienten mit GEP Tumoren liegt bei 8-13% (Lebtahi et al. 1999).

## 1.2 Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Liegt ein Hypersekretionssyndrom vor, führt die ausführliche Anamnese zur Verdachtsdiagnose eines neuroendokrinen Tumors. So ist z.B. eine Flushsymptomatik ein Hinweis auf ein Karzinoidsyndrom.

Tab. 1: Hypersekretionssyndrome NET (nach Jensen et al. 1998, Ahlman et al. 2007)

<b>Syndrom/Tumor</b>	<b>Peptid</b>	<b>Klinische Symptomatik</b>
Karzinoid	Serotonin	Bronchokonstriktion, Diarrhoe, Endokardfibrose, Flush
Insulinom	Insulin	Hyperinsulinämische Nüchternhypoglykämien, Neuroglykopenie
VIPom/ Verner-Morrison-Syndrom	VIP (vasoaktives intestinales Peptid)	Achlorhydrie, Diarrhoe, Hypokalämie
Glukagonom	Glukagon	Diabetes mellitus, Anämie, nekrolytisches migratorisches Erythem
Somatostatinom	Somatostatin	Cholelithiasis, Diabetes mellitus, Diarrhoe, Steatorrhoe
Gastrinom / Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Diarrhoe, Maldigestion, rezidivierende peptische Ulzera

Die entsprechenden Peptide (Tab. 1) sind laborchemisch im Serum des Patienten nachweisbar. Schwieriger gestaltet sich die Ausbreitungsdiagnostik mit Lokalisation des Primarius und Suche nach eventuellen Metastasen. Die transabdominelle Sonographie ist hierbei wegen der oft geringen Tumorgöße nur eingeschränkt einsetzbar. Bei erhärtetem Verdacht ist die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) ein etabliertes Verfahren für Lokalisation und Metastasensuche (Ricke und Klose 2000, Gabriel et al. 2005).

Bei Patienten ohne Hypersekretionssyndrom wird der Tumor entweder zufällig im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung oder als Zufallsbefund in einem OP-Präparat (z.B. Karzinoid der Appendix) entdeckt oder er führt durch sein verdrängendes Wachstum zu Beschwerden. In diesem Fall wird die Diagnose über die Histologie gestellt. Die Messung des Plasma-Chromogranin-A-Spiegels, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, sowie Lokalisation und Metastasensuche finden analog der Vorgehensweise bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren statt.

### 1.3 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS)

Bei der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren (NET) und deren Metastasen verwendet wird (Kwekkeboom et al. 1993).

Das Hormon Somatostatin, auch Growth-Hormone-Inhibiting-Hormon (GHIH), ist ein Peptidhormon und wird hauptsächlich in den D-Zellen des endokrinen Pankreas, aber auch in einzelnen Zellen des Hypothalamus und des Gastrointestinaltrakts gebildet. Es sind zwei aktive Formen, SS-14 und SS-28, bekannt (Reubi et al. 2000). Somatostatin hat unter anderem eine hemmende Wirkung auf die Sekretion vieler gastrointestinaler Hormone, wie Gastrin, oder Sekretin, und auf Hormone des Pankreas, wie Glukagon oder Insulin (Bertherat et al. 2003). Dementsprechend weisen die Zielorgane Somatostatinrezeptoren auf. Bei vielen Tumoren dieser Organe (neuroendokrine Tumore) ist die Dichte dieser Rezeptoren erhöht (Behr et al. 2001). Mindestens 5 verschiedene Somatostatin-Rezeptoren (sstr1 -sstr5) mit deutlich unterschiedlichen Bindungsaffinitäten für natürliches und synthetisches Somatostatin (Analoge) sind bekannt (Patel et al. 1995). Die Rezeptortypen sstr2 und sstr5 sind die bei neuroendokrinen Tumoren am häufigsten vorkommenden Rezeptoren (Bertherat et al. 2003, Kaltsas et al. 2005). Ein Radiopharmakon mit der Eigenschaft, an diese Rezeptoren zu binden, ermöglicht die in vivo Darstellung gastro-entero-pankreatischer (GEP) neuroendokriner Tumoren.

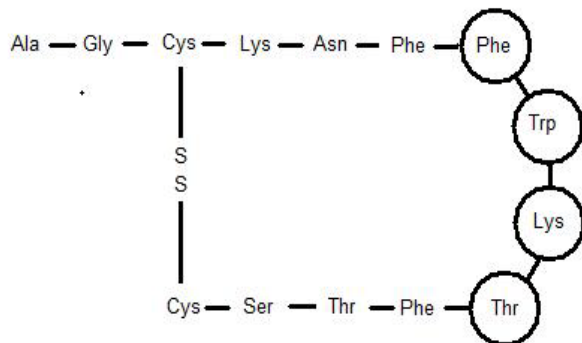
Das Somatostatin unterliegt einem schnellen enzymatischen Abbau und hat eine Halbwertszeit von etwa 2-3 Minuten. Aus diesem Grund wird für diagnostische Zwecke ein stabileres Somatostatin-Analogon verwendet (Behr et al. 2001). Das mit [<sup>111</sup>In] Indium markierte Octreotid (OctreoScan®, Covidien, Neustadt/Donau) hat sich hierbei bewährt. Das Radiopharmakon besteht aus drei Komponenten: einem starken Komplexbildner, dem DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure), dem Somatostatin-Analogon (Octreotid) und einem kurzlebigen, Gammastrahlung emittierenden Radioisotop (In-111).

Das zyklische Peptidhormon Somatostatin bildet mit seinen Aminosäureestern Phe7, Trp8, Lys9 und Thr10 eine  $\beta$ -Schleife, die für die Ligand-Rezeptor-Interaktion entscheidend ist. Entsprechend stellt sie den Kern aller Somatostatinanaloga dar, um die sich dann die unterschiedlichen Reste gruppieren (Lamberts et al. 1996).

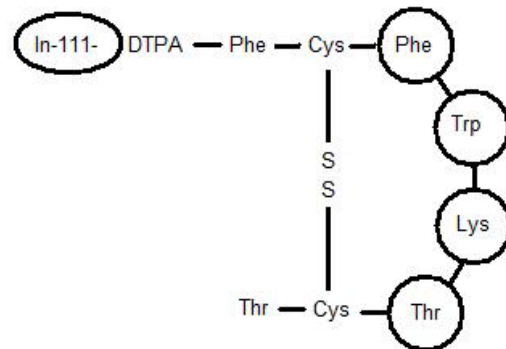


Abb. 1: Strukturen des humanen Somatostatin (SS-14) in a) und des In-111-Octreotid (Octreo Scan) in b) (nach Reubi 2003)

a)



b)



In-111-Octreotid besteht im Gegensatz zum humanen Somatostatin aus nur 8 Aminosäuren (Abb. 1), zeigt eine hohe Affinität zu dem Somatostatinrezeptortyp sstr2, welcher von neuroendokrinen GEP Tumoren vermehrt exprimiert wird, und ist daher gut zur szintigraphischen Darstellung dieser Tumoren geeignet (Béhé et al. 2007, Krenning et al. 1992).

An den Zielorganen, bzw. den neuroendokrinen Tumoren bindet das Analogon an die entsprechenden Somatostatin-Rezeptoren und wird in die Zellen aufgenommen (van der Hiel et al. 2003). Die physiologische Aufnahme von In-111-Octreotid erfolgt in mehrere Organe: Niere, Leber, Milz, Schilddrüse und Hypophyse. Der Uptake in den Nieren ist durch die renale Clearance des Radiopeptids bedingt. Die Aktivität in den Nieren fällt p.i. im Vergleich zu den aufnehmenden Organen oder Tumoren in dem Maße ab, wie das Peptid aus dem Blut eliminiert wird (Krenning et al. 1992, Behr et al. 2001).

Die physikalische Halbwertszeit des In-111 liegt bei 67,4 Stunden und bietet damit ausreichend Zeit für die Diagnostik. Der Abbau über die Leber ist sehr gering, was für die hohe Bildqualität, gerade im oberen Abdomen, von Vorteil ist. Etwa 80% des i.v. verabreichten In-111-Octreotid werden in den ersten 24 Stunden über die Nieren ausgeschieden (Jamar et al. 1995, Krenning et al. 1999).

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie weist bei GEP NET eine hohe diagnostische Sensitivität auf. Die Nachweisraten für das Gastrinom liegen bei 91-100%, für das Karzinoid bei 73-97% und für das Glucagonom bei 98-100% (Baum und Hoffmann 2004). Ein Nachteil

der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie liegt darin, dass fokale Traceranreicherungen nur schwer anatomisch genau einzuordnen sind. Im Falle eines SRS-positiven Befundes dienen lediglich Weichteilstrukturen, wie Leber, Milz oder Colon, als Referenzstrukturen. Die Tatsache, dass diese Organe in Größe und Lokalisation variieren, macht eine exakte Lokalisation SRS-positiver Befunde gelegentlich kaum möglich (Rambaldi et al. 2005).

### **Untersuchungsablauf:**

Da Somatostatin-haltige Medikamente, wie Sandostatin®, die Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durch Kompetition an den Rezeptorbindungsstellen mindern können, werden diese 24h vor Behandlungsbeginn abgesetzt.

Dem Patienten werden 100-200 MBq In-111-Octreotid i.v. injiziert. Im Regelfall werden planare Ganzkörperaufnahmen und tomographische Aufnahmen der Zielregion (sog. SPECT) 4, 24 und ggf. auch 48 Stunden nach Injektion des Radiopharmakons angefertigt. Akquiriert werden die Bilder mittels einer Gammakamera unter Verwendung eines mittelenenergetischen Kollimators, im Energiefenster für In-111 bei einer Photopeakeinstellung bei 247 keV und 173 keV (siehe Tab. 2). Während der Wartezeiten wird der Patient angehalten, reichlich zu trinken (1-2 Liter) und häufig die Blase zu entleeren. Eine gute Hydrierung führt zu einem schnelleren Ausscheiden der nicht gebundenen Aktivität und damit zu einer Verbesserung der Bildqualität durch die Erhöhung des Target-Weichteil-Kontrastes (Hach und Freyschmidt 2005).

## **1.4 Skelettszintigraphie**

Die Skelettszintigraphie ist ein diagnostisches bildgebendes Verfahren zur Erkennung ossärer Läsionen. Sie erlaubt eine Beurteilung metabolischer Veränderungen im Knochen. Diese Veränderungen zeigen sich durch erhöhte oder verminderte Anreicherungen und damit als positiver, bzw. negativer Kontrast (Debray et al. 2001, Moser 2006). Anwendung findet die Skelettszintigraphie zum Beispiel bei der Diagnostik maligner Knochentumoren oder Knochenmetastasen, aber auch bei der Frage nach Osteomyelitis, Knocheninfarkten und unerkannten Frakturen (Drzezga et al. 2005, Ryan und Fogelman 1997).

Als Tracer werden mit [<sup>99m</sup>Tc] Technetium markierte Diphosphonate verwendet. Diese Phosphatverbindungen binden über unspezifische Adhäsionsmechanismen am Hydroxylapatit des Knochens. Das Maß der Anreicherung ist dabei im Wesentlichen von der Osteoblastenaktivität abhängig, das heißt bei erhöhter Umbauaktivität ist eine erhöhte Aufnahme des Tracers nachweisbar. Die Intensität der Aktivitätsaufnahme nimmt in erster Linie mit der Osteoblastentätigkeit, maximal um den Faktor 20, in zweiter Linie mit der

Durchblutung, maximal um den Faktor 2, zu (Drzezga et al. 2005). Mittels einer Gammakamera kann die Verteilung sichtbar gemacht werden (Karger und Jäkel 2006).

Die Mehrphasen-Skelettszintigraphie setzt sich aus Perfusions-, Blutpool- und Spätaufnahmen zusammen. Mit der Perfusionsaufnahme lässt sich unmittelbar nach Injektion des Tracers die Durchblutung des fokussierten Körperabschnitts darstellen. Die Blutpoolaufnahme, etwa 2-5 Min. p.i., zeigt die Verteilung des Tracers im gesamten Blutvolumen und in den Weichteilen. Die Spätaufnahmen werden 2-5 Stunden, bei Bedarf auch 24 Stunden p.i. angefertigt. Dabei können nur bestimmte Körperabschnitte (Teilkörper-Szintigraphie) oder auch das gesamte Skelett (Ganzkörper-Szintigraphie) dargestellt werden. Die Szintigraphie wird dabei als planare Aufnahme und als SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) in tomographischer Technik durchgeführt. Die Ganzkörper-Skelettszintigraphie mittels Tc-99m markierten Radiopharmaka ist die am häufigsten durchgeführte Untersuchung in der Nuklearmedizin (Buckley et al. 2007).

#### **Untersuchungsablauf:**

Erwachsene erhalten in der Regel eine i.v. Injektion mit einer Aktivität von 500 – 700 MBq Tc-99m-Hydroxymethylendiphosphonat (Tc-99m-HDP). Im Regelfall werden planare Ganzkörperaufnahmen und eine SPECT 4 Stunden nach Injektion des Radiopharmakons angefertigt. Akquiriert werden die Bilder mittels einer Gammakamera unter Verwendung eines niederenergetischen Kollimators, im Energiefenster für Tc-99m bei einer Photopeakeinstellung bei 140 keV (siehe Tab. 2). Auch hier wird der Patient angehalten, während der Wartezeiten reichlich zu trinken (1-2 Liter) und häufig die Blase zu entleeren.

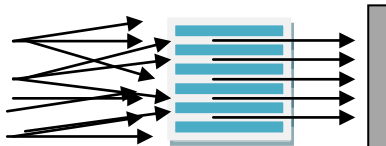
### **1.5 Bildgebungsverfahren, verwendetes Kamerasystem**

Die zur Bildgebung verwendete Gammakamera misst die aus dem Körper des Patienten austretende  $\gamma$ -Strahlung. Durch die Energie der im Natrium-Iodid-Kristall absorbierten Gammaquanten werden Szintillationen erzeugt, deren Intensität proportional zur eingestrahlten Gammaenergie ist. Sie treffen auf eine Photokathode und setzen dort Elektronen frei. Diese Primärelektronen werden vervielfacht, so dass die nachgeschaltete Messelektronik einen Impuls registrieren kann. Im Messbereich besteht eine weitgehend lineare Beziehung zwischen der Energie des einfallenden Gammaquants und der Impulshöhe (Karger und Jäkel 2006).

Zur örtlichen Auflösung des Signals ist vor dem Szintillationsdetektor ein wabenartiges System aus Bleilamellen (Kollimator) angebracht. Nur die senkrecht auf den Detektor zulaufenden Photonen gelangen zum NaI-Kristall und tragen zur Signalgebung bei. Alle

schräg zulaufenden Photonen werden absorbiert. Dadurch wird die Bestimmung des Ausgangspunktes eines  $\gamma$ -Quanten, und damit seine räumliche Zuordnung ermöglicht. Die Kollimation erlaubt eine begrenzte flächenhafte Darstellung einer Aktivitätsverteilung und ist damit Grundvoraussetzung für die szintigraphische Darstellung von Organen (Hünerbein et al. 2006).

Abb. 2: Schema Kollimation



Gammastrahlen    Kollimator    Nal-Kristall

Die Lamellen- oder Septenlänge und –breite bestimmen die Eignung für eine bestimmte Photonenenergie (nieder-, mittel-, hochenergetisch). Der erlaubte Eintrittswinkel und damit das räumliche Auflösungsvermögen sind abhängig vom Verhältnis Septenlänge zu Lochbreite (Schachtverhältnis). Vom Verhältnis Septenbreite zu Lochbreite hängt die Empfindlichkeit (Messausbeute) ab. Sind die Löcher des Kollimators kleiner und länger, bedeutet dies eine gute Auflösung bei geringer Empfindlichkeit und umgekehrt. Bei Kollimatoren ist ein Kompromiss zwischen Empfindlichkeit einerseits und Auflösungsvermögen andererseits nötig. Daher werden je nach Fragestellung und verwendetem Radionuklid unterschiedliche Kollimatoren angewendet: eine geringe Photonenenergie (z.B. bei Tc-99m) erfordert eine hohe Empfindlichkeit, also eine größere Lochbreite, mit dem Kompromiss der geringeren Auflösung. Bei hoher Photonenenergie hingegen können Septen größerer Länge und Dicke gewählt werden, was eine geringere Empfindlichkeit, aber auch ein höheres Auflösungsvermögen bedeutet.

Tab. 2: Physikalische Grundlagen von Tc-99m und In-111 (nach Dössel, 2000)

	Tc-99m	In-111
physikalische Halbwertszeit	6,0 h	2,8 d
Haupt-Gammalinien	140 keV	173 keV und 247 keV
Kollimator	Low-energy high-resolution (LEHR)	Medium-energy all-purpose (MEAP)

Bei der planaren Szintigraphie wird die Aktivitätsverteilung über einem bestimmten Areal in zwei Ebenen gemessen. Zur Erstellung eines Ganzkörperszintigramms bewegt sich der Detektor über den liegenden Patienten oder der Patient wird auf einer Liege unter dem Detektor durchgeföhren. Bei einer Kamera mit zwei opponierenden Köpfen ist eine simultane Abbildung in anteriorer und posteriorer Sicht möglich. Als Ergänzung zu diesen planaren Aufnahmen ermöglicht die SPECT-Technik eine dreidimensionale, überlagerungsfreie Darstellung. Bei der „Single Photon Emission Computed Tomography“ werden die von Radionukliden ausgesandten Gammaquanten mittels einem oder mehreren rotierenden Detektorköpfen registriert. Aus den Messwerten der unterschiedlichen Projektionen werden transversale, sagittale und koronare Schnittbilder rekonstruiert (Drzezga et al. 2005).

Bei den hier durchgeföhrenen Messungen wurde eine konventionelle Doppelkopf-Gammakamera, Modell e-cam 180° fixed angle der Firma SIEMENS/Erlangen verwendet.

Verwendete Tracer:

- Tc-99m-HDP, Covidien, Neustadt/Donau, Germany
- OctreoScan, In-111-Octreotid, Covidien, Neustadt/Donau, Germany

## 1.6 Zielsetzung

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mittels OctreoScan wird zur Detektion und Lokalisationsdiagnostik neuroendokriner, gastro-entero-pankreatischer Tumoren verwendet (Reubi et al. 2000, Forrer et al. 2007). Bei der Skelettszintigraphie werden nicht nur maligne Knochenherde, sondern das gesamte Skelett markiert und dargestellt, wobei sich hier das Maß der Anreicherung jeweils unterscheidet (Karger und Jäkel 2006).

Daraus entwickelte sich die Idee, beide Techniken für die Diagnostik neuroendokriner Tumore zu kombinieren und die jeweiligen Vorteile zu nutzen. Es wurde eine Doppel-Isotopen-Technik entwickelt, bei welcher zusätzlich zur SRS ein so genanntes „Anatomical Landmarking“ mittels Tc-99m-HDP durchgeführt wird (Hornauer und Bohuslavizki 2006). Zum einen wird damit die genauere Lokalisation der Foci im Octreotidscan ermöglicht, da das dargestellte Skelett als Referenzstruktur genutzt werden kann. Des Weiteren liegt ein Vorteil darin, dass in der gleichen Untersuchung zusätzlich Skelettmetastasen detektiert werden können, welche bei 8-13% aller Patienten mit gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren vorliegen (Lebtahi et al. 1999).

Vor den Patientenuntersuchungen soll in einer Phantomstudie festgestellt werden, ob es durch den simultanen Hintergrund von In-111 zu einer unerwünschten Reduktion der Sensitivität für die Lokalisation von Knochenmetastasen mit Tc-99m-HDP kommt. Aufgrund des gleichzeitig vorhandenen In-111 muss, bedingt durch die Energie der  $\gamma$ -Strahlung, der MEAP-Kollimator verwendet werden. Eine auch dadurch potentiell reduzierte Sensitivität der Skelettszintigraphie soll ausgeschlossen werden.

## 2 Methode

### 2.1 Phantomstudien

Für die Messungen wurde ein Jaszczak-Phantom mit Hohlkugeleinsätzen verwendet. Das Phantom selbst hat ein Volumen von 6,8 Litern, die einzelnen Kugeln messen:

Nr.	Durchmesser (mm)	Volumen (ml)
1	38,0	20,0
2	31,5	11,2
3	25,5	5,3
4	18,5	2,0
5	13,0	0,5

Abb. 3: Jaszczak-Phantom



Abb. 4: Kugeleinsätze



Mit dem Phantom soll die simultane Anreicherung verschiedener Nuklide und deren Überlagerung bei der Bildgebung simuliert werden. In einem Vorversuch wird die Messanordnung getestet und die Methode verdeutlicht (Kapitel 2.1.1).

Das Phantom ermöglicht es, zeitgleich den Weichteilhintergrund des In-111 und die Aktivität des Tc-99m in potentiellen Knochenmetastasen zu einem Untersuchungszeitpunkt zu simulieren. Dazu werden das Phantom mit In-111 („Hintergrund“) und die Kugeln mit Tc-99m („Metastasen“) befüllt.

Alle Aktivitäten wurden der physiologischen Aktivität 4 Std. p.i. so genau wie möglich nachempfunden. (Die genauen Aktivitätsberechnungen der im Folgenden für die Phantomstudien verwendeten Tracer sind im Anhang, Kapitel 6, aufgeführt.)

Mit dem Phantom soll die Hintergrundaktivität in einer üblichen Patientenstudie simuliert werden, sowohl mit In-111, entsprechend einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, als auch mit Tc-99m, entsprechend einer konventionellen Skelettszintigraphie. Als Grundannahme gehen wir von einem Körpergewicht von 75 kg aus, was etwa dem Volumen von 75 Litern entspricht. Das Skelett eines Erwachsenen entspricht etwa 10-15 % des Körpergewichts, bei 75 kg Körpergewicht also 7-9 kg. Das spezifische Gewicht des Knochens beträgt etwa 1,1 kg/dm<sup>3</sup>. Bei 8 kg entspricht das gesamte Skelett somit einem Volumen von etwa 7,3 Ltr.

Bei der Befüllung der Kugeln mit Tc-99m soll die Aktivität der Anreicherung in einer typischen osteoblastischen Metastase entsprechen. Eine Injektion von 700 MBq Tc-99m zum Zeitpunkt  $t_0$  entspricht unter Berücksichtigung des Zerfalls 4 Stunden p.i. einer Aktivität von 441 MBq.

Der Knochen-uptake in der Skelettszintigraphie 3-4 Stunden p.i. beträgt etwa 35% der injizierten Aktivität (Brenner et al. 1997). In diesem Fall also etwa 154 MBq im gesamten Skelett (8 kg). Daraus ergibt sich für den gesunden Knochen eine Aktivität von 21,1 MBq/Ltr. Die Anreicherung in einer typischen osteoblastischen Metastase ist im Mittel etwa neunmal stärker im Vergleich zum gesunden Knochen (Brenner et al. 1997). Für die Phantom-Kugeln wird dem entsprechend eine Aktivität von 190 MBq/Ltr Tc-99m verwendet.

Zunächst soll die Hintergrundaktivität des Tc-99m bei einer konventionellen Skelettszintigraphie simuliert werden. Da die Weichteilretention etwa 29% der injizierten Aktivität beträgt, entspricht eine Injektion von 700 MBq Tc-99m dort einer Aktivität von 203 MBq zum Zeitpunkt  $t_0$ . Unter Berücksichtigung des Zerfalls liegt die Aktivität des Tc-99m nach 4 Stunden p.i. noch bei 128 MBq. Das entspricht einer Aktivität von 1,9 MBq/Ltr, für das Phantom mit einem Volumen von 6,8 Ltr werden dementsprechend 13 MBq Tc-99m verwendet.

Bei den Messungen zur Doppelisotopentechnik wird der Weichteilhintergrund des In-111 mit dem Phantom imitiert. Bei einer Injektion von 185 MBq In-111 liegt die zerfallskorrigierte Aktivität nach 4 Stunden bei 177,5 MBq; ausgehend von 75 kg Körpergewicht ergibt das eine Aktivität von 2,37 MBq/Ltr. Bei einem Volumen von 6,8 Ltr. werden somit für die Befüllung des Phantoms 16,1 MBq In-111 verwendet.



In einer weiteren Messung wird eine erhöhte Background-Aktivität verwendet, um bei enger topographischer Nähe zum Beispiel der Rippen oder der Brustwirbelsäule zu Leber, Niere oder Milz eine vermehrte Aktivitätseinlagerung der parenchymatösen Organe und damit eine mögliche Überdeckung einer ossären Metastase zu simulieren.

Hierzu wurden an Patientendaten mittels Region-of-Interest Technik (ROI) die Verhältnisse der Aktivitätsanreicherung entsprechender Organe gegen den Hintergrund im Ganzkörper-Scintiscan ermittelt. Sie betragen: Leber/Hintergrund 2,5/1, Niere/Hintergrund 3,6/1 und Milz/Hintergrund 2,8/1.

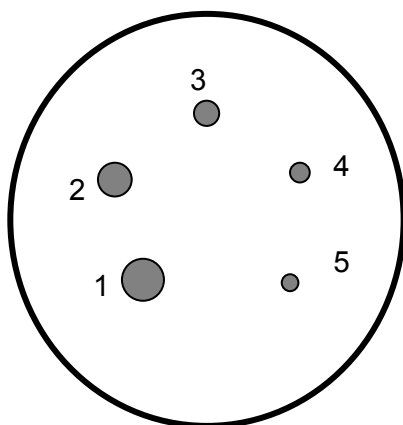
Daraus ergibt sich bezogen auf das Phantom (16,14 MBq) für die Simulation der Leber eine Gesamtaktivität von 39,9 MBq, für die Niere 58,3 MBq und für die Milz 45,6 MBq. Für die Messung wählten wir eine mittlere Aktivität von 48 MBq.

Während der Studien muss die Versuchsdauer inklusiv des Versuchsaufbaus und die damit verbundene Abnahme der Aktivität berücksichtigt werden. Vor der Entnahme des Tc-99m und des In-111, sowie nach Befüllen des Phantoms und der Kugeln müssen die Leerspritzen gemessen und deren Werte in die Berechnungen mit einbezogen werden. Bei aufeinanderfolgenden Messungen (Studien 3 und 4) werden die Kugeln aus Gründen der Kontamination nicht erneut mit Tc-99m gefüllt.

Die Befüllung der Kugeln erfolgt mittels einer Injektionsspritze. Sie werden anschließend mit einem Kunststoffstab mit Gewinden verschlossen und dann in den Boden des Phantoms eingeschraubt. Das Einsetzen erfolgt im Uhrzeigersinn, beginnend mit der größten Kugel.

Abb. 5: Jaszczak-Phantom mit 5 Kugeleinsätzen, a) Schema im Querschnitt und b) Bild

a)



b)



Tab. 3: Zusammenfassung der im Folgenden verwendeten Aktivitäten

		Studie 1 (Vorversuch)	Studie 2	Studie 3	Studie 4
<b>Hintergrund</b>	Tc-99m	---	13,0 MBq	---	---
	In-111	---	---	17,3 MBq	41,8 MBq

<b>Kugeln</b>	Tc-99m Aktivität/ml	0,21 kBq/ml	0,22 kBq/ml	0,22 kBq/ml	0,17 kBq/ml
<b>Kugel 1</b>	20,0 ml	4,2 kBq	4,4 kBq	4,4 kBq	3,4 kBq
<b>Kugel 2</b>	11,2 ml	2,4 kBq	2,5 kBq	2,5 kBq	1,9 kBq
<b>Kugel 3</b>	5,3 ml	1,1 kBq	1,2 kBq	1,2 kBq	0,9 kBq
<b>Kugel 4</b>	2,0 ml	0,4 kBq	0,4 kBq	0,4 kBq	0,3 kBq
<b>Kugel 5</b>	0,5 ml	0,1 kBq	0,1 kBq	0,1 kBq	0,09 kBq

Die planaren Szintigramme des Phantoms wurden im Sinne einer Ganzkörperaufnahme in anteriorer und posteriorer Sicht aufgenommen, die Aufnahmezeit lag bei 10 Minuten, die Matrixgröße betrug 256x256 Bildpunkte. Für die Untersuchungen in SPECT-Technik mit der Doppelkopfkamera lag der Rotationsgrad der Detektoren bei 180°. Über einen Vollkreis wurden Daten aus 64 Projektionen in anteriorer und posteriorer Sicht aufgenommen. Die Zeit pro Ansicht betrug 20 sec., die Matrixgröße 128x128 Bildpunkte.

### 2.1.1 Studie 1 (Tc-Wasser) / Vorversuch

#### Messung Tc-99m - befüllte Kugeln gegen Wasser

Diese erste Studie gilt als Vorversuch und dient der Verifizierung der Messmethode. Mittels einer Spritze wurden die Kugeln mit je 0,21 kBq/ml Tc-99m befüllt. Anschließend wurden die Kugeln mit einem Kunststoffstab verschlossen und in das Phantom eingesetzt. Das Phantom selbst wurde vollständig mit Wasser gefüllt.

Es wurden drei Messungen durchgeführt: eine planare Aufnahme jeweils mit einem niedrigerenergetischen und mit einem mittelergetischen Kollimator. Aufgrund der ersten Ergebnisse und der klinischen Praxis wurde die SPECT nur mit dem mittelergetischen Kollimator durchgeführt.

### **2.1.2 Studie 2 (Tc-Tc)**

#### **Messung Tc-99m - befüllte Kugeln gegen Tc-99m Hintergrund**

Die Situation während einer konventionellen Skelettszintigraphie soll hier imitiert werden. Dazu wurden die Kugeln entsprechend der Aktivität von Knochenmetastasen und das Phantom entsprechend der Verteilung auf den Hintergrund mit Tc-99m gefüllt.

Die Aktivität für die Kugeln lag bei 0,22 kBq/ml.

Dem mit Wasser gefüllten Phantom wurden 13 MBq Tc-99m-HDP zugegeben. Um eine gleichmäßige Verteilung des Tc-99m zu dokumentieren, wurden einige Tropfen Tinte injiziert und das Phantom mehrfach geschwenkt.

Es wurden drei Messungen durchgeführt: eine planare Aufnahme jeweils mit einem niedrigenergetischen und mit einem mittlereenergetischen Kollimator. Aufgrund der ersten Ergebnisse und der klinischen Praxis wurde die SPECT nur mit dem mittlereenergetischen Kollimator durchgeführt.

### **2.1.3 Studie 3 (Tc-In)**

#### **Messung Tc-99m- befüllte Kugeln gegen In-111 Hintergrund**

Hier soll die Situation bei der Szintigraphie mittels der Doppelisotopentechnik imitiert werden. Die Kugeln wurden entsprechend der Aktivität von Knochenmetastasen mit Tc-99m-HDP gefüllt, die Aktivität des In-111 im Phantom entsprach der des Weichteilhintergrunds.

Zu Beginn wurde eine kleine Menge Tc-99m-HDP mittels NaCl gestreckt, so dass sich eine Aktivität von 0,22 kBq/ml ergab. Hiermit wurden dann die Kugeln des Phantoms befüllt, mit dem Kunststoffstab verschlossen und in das Phantom eingeschraubt. Das Phantom selbst wurde mit Wasser aufgefüllt und anschließend mittels einer Spritze 17,3 MBq In-111-Octreotid injiziert. Um eine gleichmäßige Durchmischung im Phantom kontrollieren zu können, wurden einige Tropfen roter Tinte zugegeben und das Phantom dann mehrmals geschwenkt.

Es wurden drei Messungen durchgeführt: eine planare Aufnahme jeweils mit einem niedrigenergetischen und mit einem mittlereenergetischen Kollimator. Aufgrund der ersten Ergebnisse und der klinischen Praxis wurde die SPECT nur mit dem mittlereenergetischen Kollimator durchgeführt.

#### **2.1.4 Studie 4 (Tc-In+)**

##### **Messung Tc-99m- befüllte Kugeln gegen In-111 Hintergrund mit erhöhter Aktivität**

Dieser Aufbau entspricht der Situation einer Szintigraphie mittels Doppelisotopentechnik mit erhöhter Hintergrundaktivität. Die Kugeln waren wieder der Aktivität einer Knochenmetastase entsprechend mit Tc-99m-HDP gefüllt. Die Aktivität im Phantom entsprach der einer erhöhten Aktivität des Weichteilhintergrundes, wie beispielsweise bei Leber, Niere oder Milz. Da diese Messung im Anschluss an die von 2.1.3 durchgeführt wurde, wurde die vorhandene Aktivität im Phantom erhöht. Da die Halbwertszeit des Tc-99m bei nur 6 Stunden liegt, war eine Zerfallskorrektur notwendig. Dabei war zu beachten, dass aus Gründen der Kontamination die Kugeln nicht erneut mit Tc-99m befüllt werden konnten. Dementsprechend musste die Aktivität des In-111 um den gleichen Faktor korrigiert werden. Dies wurde bei der Erhöhung der In-111 -Aktivität berücksichtigt.

Angestrebt war eine Aktivität des In-111 von 48 MBq, bei einer Tc-99m -Aktivität von 0,2 kBq/ml. Nach der Korrekturberechnung lag die Aktivität des Tc-99m-HDP in den Kugeln bei 0,17 kBq/ml und die des In-111 im Phantom bei 41,8 MBq.

Das In-111 wurde wieder über ein Ventil, zusammen mit einigen Tropfen Tinte, in das Phantom gegeben und erneut gründlich durchmischt.

Es wurden drei Messungen durchgeführt: eine planare Aufnahme jeweils mit einem niedrigenergetischen und mit einem mittlereenergetischen Kollimator. Aufgrund der ersten Ergebnisse und der klinischen Praxis wurde die SPECT nur mit dem mittlereenergetischen Kollimator durchgeführt.



Abb. 6:  
Injektion des In-111-Octreotid  
über ein Ventil in das Phantom  
zur Erhöhung der Aktivität  
in Studie 4.



Abb. 7:  
Rote Tinte zur Kontrolle;  
hier noch vor gleichmäßiger  
Verteilung.



Abb. 8:  
Jaszczak -Phantom an der  
Doppelkopf-Gammakamera.

## **2.2 Patientenstudien**

Im Anschluss an die Phantomstudie wurden die Ergebnisse in ersten Patientenstudien umgesetzt. Basierend auf den Ergebnissen der Phantommessungen wurden die Szintigramme mit einer Doppelkopf-Gammakamera, Modell e-cam 180° fixed angle der Firma SIEMENS/Erlangen unter Verwendung eines mittlereenergetischen Kollimators akquiriert. Die Kameraeinstellung erfolgte dabei analog: die Ganzkörperaufnahmen wurden in anteriorer und posteriorer Sicht aufgenommen, die Aufnahmezeit lag bei 10 Minuten, die Matrixgröße betrug 256x256 Bildpunkte. Für die Untersuchungen in SPECT-Technik mit der Doppelkopfkamera lag der Rotationsgrad der Detektoren bei 180°. Über einen Vollkreis wurden Daten aus 64 Projektionen in anteriorer und posteriorer Sicht aufgenommen. Die Zeit pro Ansicht betrug 20 sec., die Matrixgröße 128x128 Bildpunkte.

Verwendete Tracer:

- OctreoScan®, Covidien, Neustadt/Donau, Germany
- Tc-99m-HDP, Covidien, Neustadt/Donau, Germany

### **2.2.1 Patientenkollektiv**

Die Grundlage dieser Untersuchung bildet ein Patientenkollektiv von 43 Patienten, die im Jahr 2007 in der Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und in der Praxis Nuklearmedizin Spitalerhof, Hamburg, zur SRS und Knochenszintigraphie bei neuroendokrinen Tumoren vorgestellt wurden (Kapitel 6.2). Die Patienten kamen zum präoperativen Staging, mit Lokalisation und Metastasensuche oder zur Verlaufskontrolle und Nachsorge. Alle Patienten wurden über die simultane Durchführung beider Szintigraphien aufgeklärt und willigten in die Untersuchung ein. Bei den Untersuchungen wurden 185 MBq In-111-Octreotid und 700 MBq Tc-99m-HDP simultan injiziert. Nach 5 Minuten (Blutpool) wurde ein Ganzkörper-Scan angefertigt, in der Frühphase (nach 4-6 Stunden) und in der Spätphase (nach 24 Stunden) sowohl ein Ganzkörper-Scan, als auch eine SPECT des Abdomen.

In der Zwischenzeit wird der Patient aufgefordert reichlich zu trinken (1-2 Liter) und häufig die Blase zu entleeren.

## 2.2.2 Akquisitionsprotokoll

### Injektion

185 MBq In-111-Octreotid und  
700 MBq Tc-99m-HDP



### Akquisition (Blutpool; 5 Min p.i.)

Photopeak: 172+247 keV (In-111),  
140 keV (Tc-99m)

Schneller Ganzkörperscan



### Akquisition (Frühphase; 4-6 Std. p.i.)

Photopeak: 172+247 keV (In-111),  
140 keV (Tc-99m)

Ganzkörperscan + SPECT



### Akquisition (Spätphase; 24 Std. p.i.)

Photopeak: 172+247 keV (In-111),  
140 keV (Tc-99m)

Ganzkörperscan + SPECT

**Bildfusion**

Im Rahmen der Untersuchung werden die Daten in allen Energiefenstern in einem Schritt akquiriert; dadurch wird es möglich, die Bilder genau übereinander zu projizieren.

Die Bildfusion ermöglicht es, am Auswertungsrechner stufenlos zwischen den Bildern zu wechseln. Das Überblenden zwischen den Bildern der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und denen der Knochenszintigraphie ermöglicht eine anatomische Zuordnung der dargestellten Foci (z.B. Abb. 21, Kapitel 3.2.2).

Die Befunde der untersuchten Patienten wurden durch weitere diagnostische Mittel, wie CT, MRT, Sonographie oder histologisch im Rahmen einer OP oder Probeexzision gesichert. In den Fällen ohne SRS-positiven Befund wurde der weitere klinische Verlauf im folgenden Jahr beurteilt (Kapitel 6.2).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Phantomstudien

Zur Auswertung der Aufnahmen wurden die Aktivitätskonzentrationen als counts/pixel ausgewertet. Dazu wurde über jede Kugel eine ROI (region of interest) festgelegt, als Referenz diente eine ROI über dem Hintergrund. Anschließend wurden die counts/pixel jeder einzelnen Kugel zum Referenzwert ins Verhältnis gesetzt.

##### 3.1.1 Messergebnisse planare Aufnahmen

Tab. 4: Auswertung der Aufnahmen, counts/pixel

Messung	Hintergrund	Kugel 1	Kugel 2	Kugel 3	Kugel 4	Kugel 5
Tc-Wasser LEHR	0,6	19,0	14,3	9,6	5,7	2,9
Tc-Wasser MEAP	0,5	22,3	17,5	10,7	6,4	2,1
Tc-Tc LEHR	13,9	22,3	19,7	15,7	15,0	---
Tc-Tc MEAP	39,7	62,5	53,4	46,2	43,1	---
Tc-In LEHR	93,5	124,4	120,8	107,3	104,1	---
Tc-In MEAP	42,8	72,2	67,0	53,4	49,6	45,2
Tc-In+ LEHR	205,4	246,2	243,3	231,0	---	---
Tc-In+ MEAP	100,8	139,1	132,2	120,4	116,9	---

--- = Kugel nicht abgrenzbar

Kollimator: LEHR (Low-Energy High-Resolution), MEAP (Medium-Energy All-Purpose)

Die folgenden Abbildungen (Abb. 9 – Abb. 12) zeigen die durchgeführten planaren Aufnahmen der Phantomstudien. Aufgrund der besseren Ergebnisse in den Messreihen und der Relevanz für die später folgende Patientenstudie werden Abbildungen der mit dem MEAP Kollimator durchgeführte Messungen gezeigt. Im Verlauf der Messreihen ist zu erkennen, dass der Kontrast zwischen Kugeln und Hintergrund abnimmt, bedingt durch die zunehmende Hintergrundaktivität. Die Markierungen dienen der Auswertung und stellen die festgelegten ROI dar.



### Studie 1 (Tc-Wasser) / Vorversuch

Bei den Versuchen mit Tc-99m gefüllten Kugeln und Wasser als Hintergrund, zeigen sich erwartungsgemäß sehr hohe Verhältniszahlen. Die Auswertung der Counts/Pixel zeigen mit dem LEHR Kollimator bei Kugel 1 einen 32fachen, bei Kugel 5 ein etwa 5faches der Hintergrundwertes. Bei dem MEAP Kollimator lagen die Ergebnisse bei dem 45fachen bei Kugel 1 und bei dem 4fachen bei Kugel 5.

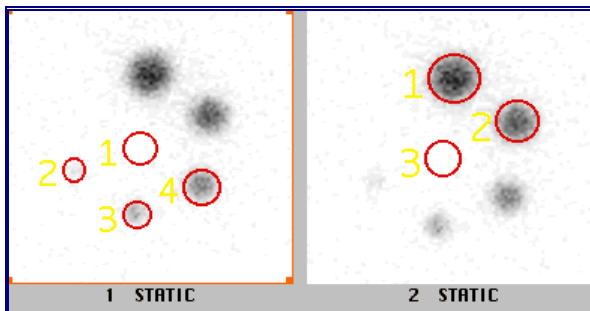


Abb. 9:  
In der planaren Aufnahme sind alle 5 Kugeln dargestellt. In der linken Darstellung liegt die ROI 1, in der rechten Darstellung die ROI 3 als Referenz über dem Hintergrund.

Diese Versuche dienen der Verdeutlichung der Methode. In der Praxis ist diese Anordnung nicht möglich, da nach einer Injektion von Tc-99m-HDP das Radionuklid sich nicht nur in den Metastasen anlagert, sondern sich auch im restlichen Körper (Hintergrund) verteilt.

### Studie 2 (Tc-Tc)

Die Messungen mit Tc-99m gefüllten Kugeln und einem Hintergrund mit Tc-99m entsprechen der Situation einer Skelettszintigraphie. Die Werte lagen bei dem LEHR Kollimator für Kugel 1 bei einem Verhältnis von 1,6:1 und bei Kugel 4 bei 1,1:1. Kugel 5 konnte bei dieser Messung nicht nachgewiesen werden. Für den MEAP Kollimator lagen die Werte ebenfalls bei 1,6:1 für Kugel 1 und bei 1,1:1 für Kugel 4, auch hier war Kugel 5 nicht nachweisbar.

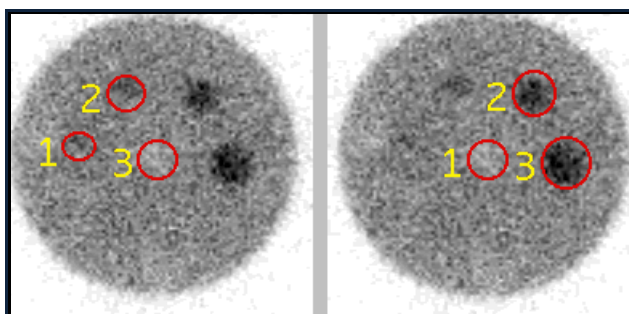


Abb. 10:  
In dieser Messreihe sind die Kugeln 1-4 dargestellt. In der linken Darstellung liegt die ROI 3, in der rechten Darstellung die ROI 1 als Referenz über dem Hintergrund.

### Studie 3 (Tc-In)

Mit Tc-99m gefüllten Kugeln vor einem In-111 Hintergrund wird die Situation bei der Doppelisotopentechnik imitiert. Bei einem Wert von 1,0 für den Hintergrund liegen die Ergebnisse bei dem LEHR Kollimator für Kugel 1 bei 1,3 und für Kugel 4 bei 1,1. Für den MEAP Kollimator lagen die Werte für Kugel 1 bei 1,7 und für Kugel 5 bei 1,1. Die 5. Kugel konnte in dieser Messreihe nur mit dem MEAP Kollimator nachgewiesen werden.

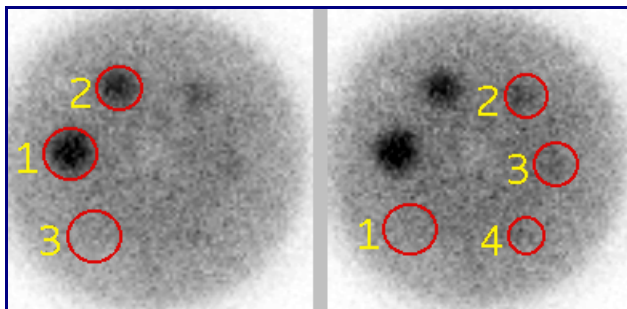


Abb. 11:  
In der dritten Messreihe konnten alle Kugeln (1-5) dargestellt werden. In der linken Darstellung liegt die ROI 3, in der rechten Darstellung die ROI 1 als Referenz über dem Hintergrund.

### Studie 4 (Tc-In+)

In der vierten Messreihe wird eine erhöhte Aktivität des In-111 für den Hintergrund angenommen, wie sie dem Weichteilhintergrund bei zum Beispiel Leber oder Milz entspricht. Die Kugeln sind der Aktivität von Knochenmetastasen entsprechend mit Tc-99m gefüllt. Bei dem LEHR Kollimator lagen die Werte von Kugel 1 bei 1,2 für Kugel 3 bei 1,1 bei einem Hintergrund von 1,0. Die Kugeln 4 und 5 waren nicht nachweisbar. Für den MEAP Kollimator lagen bei einem Hintergrund von 1,0 die Werte der Kugel 1 bei 1,4 und der Kugel 4 bei 1,2. Kugel 5 konnte hier nicht nachgewiesen werden.

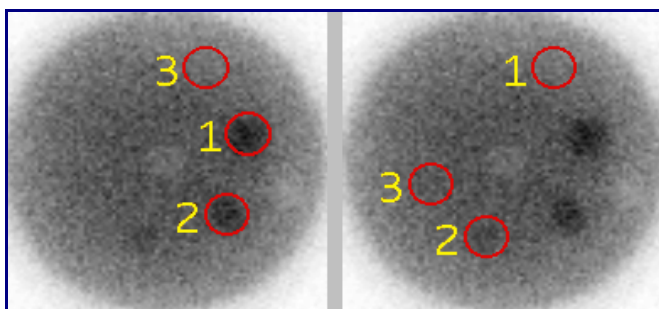


Abb. 12:  
In der vierten Messreihe konnten mit dem MEAP Kollimator die Kugeln 1-4 nachgewiesen werden. In der linken Darstellung liegt die ROI 3, in der rechten Darstellung die ROI 1 als Referenz über dem Hintergrund.

Zum besseren Vergleich aller Studien wird das Verhältnis der Kugeln zum Hintergrund tabellarisch zusammengefasst (Tab. 5).

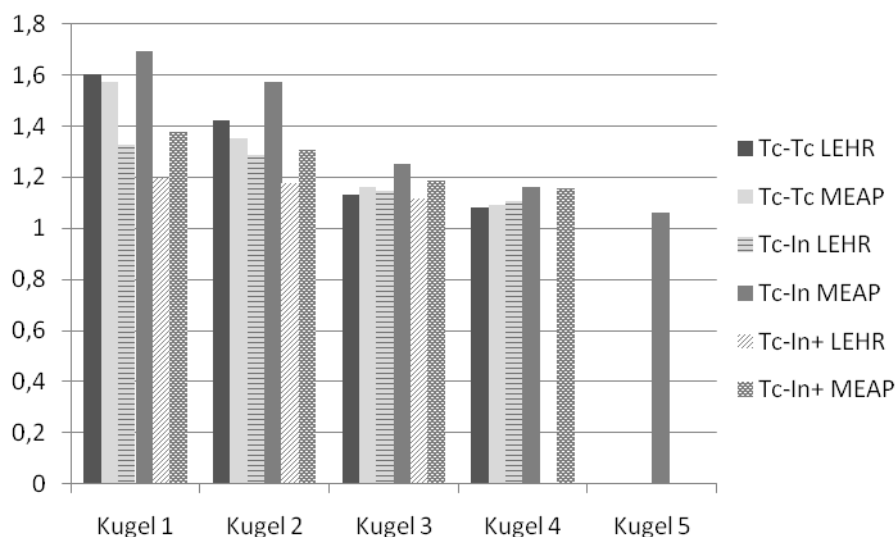
Tab. 5: Verhältnis Kugel zum Hintergrund  
(Hintergrund = 1,0)

Messung	Kugel 1	Kugel 2	Kugel 3	Kugel 4	Kugel 5
Tc-Wasser LEHR	31,7	23,8	16,0	9,5	4,8
Tc-Wasser MEAP	44,6	35,0	21,4	12,8	4,2
Tc-Tc LEHR	1,6	1,4	1,1	1,1	--
Tc-Tc MEAP	1,6	1,4	1,2	1,1	--
Tc-In LEHR	1,3	1,3	1,2	1,1	--
Tc-In MEAP	1,7	1,6	1,3	1,2	1,1
Tc-In+ LEHR	1,2	1,2	1,1	--	--
Tc-In+ MEAP	1,4	1,31	1,2	1,2	--

--- = Kugel nicht abgrenzbar

Kollimator: LEHR (Low-Energy High-Resolution), MEAP (Medium-Energy All-Purpose)

Abb. 13: planare Aufnahmen: Verhältnis Kugel zum Hintergrund  
Messreihen (Studie 2-4) im Vergleich



Die Grafik in Abbildung 13 verdeutlicht, dass im Vergleich Kugeln/Hintergrund die Werte der Messreihe Tc-In mit dem MEAP Kollimator durchschnittlich die besseren Ergebnisse zeigte.

### 3.1.2 Messergebnisse SPECT

Aufgrund der ersten Ergebnisse und der klinischen Praxis wurde die SPECT nur mit dem mittelenenergetischen Kollimator durchgeführt.

Tab. 6: Auswertung der Aufnahmen, counts/pixel

Messung	Hintergrund	Kugel 1	Kugel 2	Kugel 3	Kugel 4	Kugel 5
Tc-Wasser	0,1	2,5	1,5	0,9	0,4	--
Tc-Tc	4,8	8,6	7,7	7,0	5,9	--
Tc-In	5,6	10,1	8,6	6,7	5,8	--
Tc-In+	14,0	18,0	18,0	16,3	15,6	--

--- = Kugel nicht abgrenzbar

In der ersten Messreihe, mit Tc-99m gefüllten Kugeln und Wasser als Hintergrund, zeigen sich auch bei der SPECT erwartungsgemäß hohe Vergleichswerte. Ebenso wie bei den statischen Messungen wurde diese Reihe nur zur Verdeutlichung durchgeführt. Der Vergleich der Kugeln zum Hintergrund zeigt bei Kugel 1 ein 24faches, bei Kugel 4 ein 4faches des Hintergrundwertes. Kugel 5 war nicht nachweisbar.

Die Messungen mit Tc-99m gefüllten Kugeln und einem Hintergrund mit Tc-99m, entsprechend einer konventionellen Skelettszintigraphie, zeigten für Kugel 1 einen Wert von 8,6 cts/pixel und für Kugel 4 einen Wert von 5,9 cts/pixel bei einem Hintergrund von 4,8 cts/pixel. Kugel 5 war nicht nachweisbar.

In der dritten Messreihe mit Tc-99m gefüllten Kugeln vor einem In-111 Hintergrund, entsprechend der Doppelisotopentechnik, zeigte die erste Kugel einen Wert von 10,1 cts/pixel und die vierte Kugel einen Wert von 5,8 cts/pixel bei einem Hintergrunde von 5,6 cts/pixel. Die 5. Kugel konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der vierten Messreihe mit Tc-99m gefüllten Kugeln und einer erhöhten In-111 Hintergrundaktivität, entsprechend der Doppelisotopentechnik bei einem erhöhten Weichteilhintergrund, lagen die Werte für Kugel 1 bei 18,0 cts/pixel und für Kugel 4 bei 15,6 cts/pixel bei einem Hintergrund von 14,0 cts/pixel. Die 5. Kugel war auch hier nicht nachweisbar.

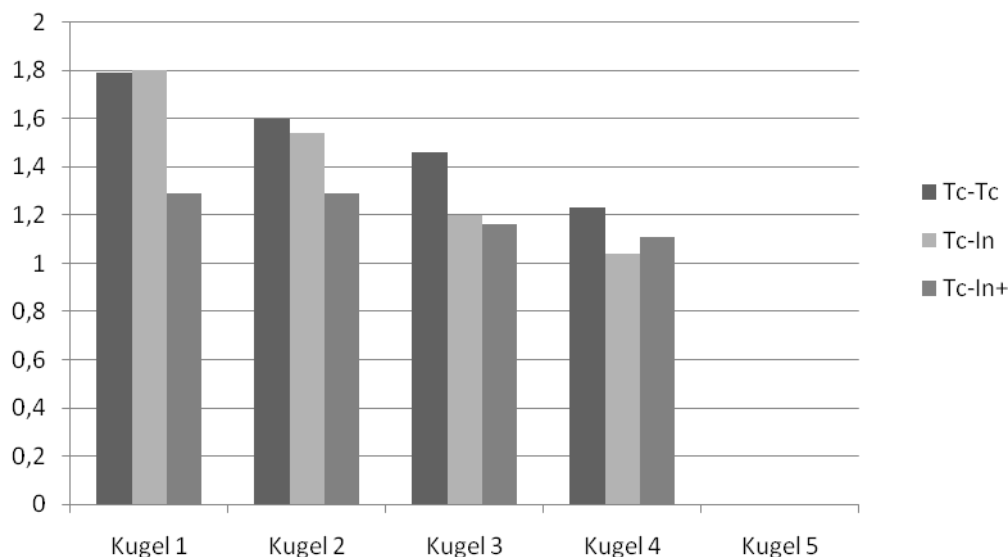
Auch hier wird zusammenfassend zum besseren Vergleich bei allen Messungen für den Hintergrund der Wert 1,0 cts/pixel angenommen. Die Daten zeigen das Verhältnis der Kugeln zum Hintergrund (Tab. 7). Wie oben bereits beschrieben, wurde bei den SPECT auf die Messungen mit dem LEHR Kollimator verzichtet.

Tab. 7: Verhältnis Kugel zum Hintergrund  
(Hintergrund = 1,0)

Messung	Kugel 1	Kugel 2	Kugel 3	Kugel 4	Kugel 5
Tc-Wasser	24,3	14,4	10,0	4,3	--
Tc-Tc	1,8	1,6	1,5	1,2	--
Tc-In	1,8	1,5	1,2	1,1	--
Tc-In+	1,3	1,3	1,2	1,1	--

--- = Kugel nicht  
abgrenzbar

Abb. 14: SPECT: Verhältnis Kugeln zum Hintergrund  
Messreihen (Studie 2-4) im Vergleich



### 3.1.3 Zusammenfassung

Bei den planaren Aufnahmen konnten in den Messreihen 1(Tc-Wasser) und 2 (Tc-Tc) die Kugeln 1 – 4 nachgewiesen werden, das heißt bis zu einem Volumen von 2 ml. In der dritten

Messreihe (Tc-In) konnten mit dem LEHR Kollimator die Kugeln 1-4 und mit dem MEAP Kollimator alle fünf Kugeln nachgewiesen werden. In der vierten Messreihe (Tc-In+) konnten mit dem LEHR Kollimator nur die Kugeln 1-3, also bis zu einem Volumen von 5,3 ml, mit dem MEAP Kollimator die Kugeln 1-4 dargestellt werden.

Die Messungen mit dem LEHR Kollimator wiesen in jeder Messreihe die schlechteren Ergebnisse auf. Die 5. Kugel mit einem Volumen von 0,5 ml konnte lediglich in der 3. Messreihe (Tc-In) mit dem MEAP Kollimator dargestellt werden.

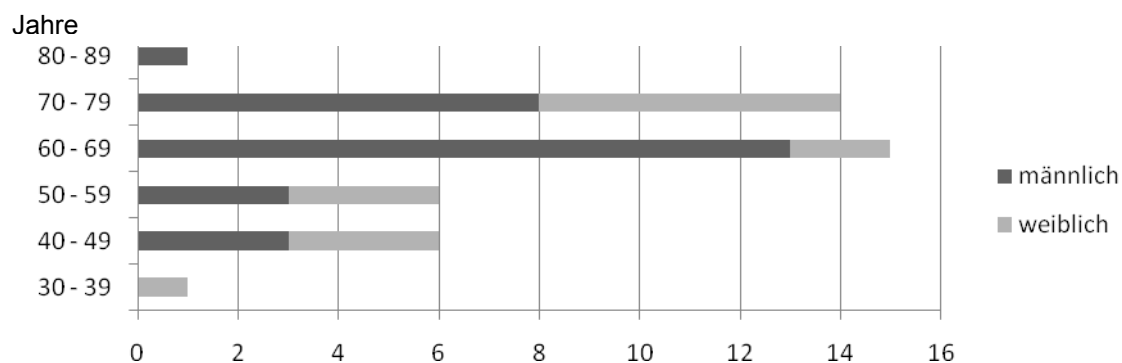
Aufgrund der Ergebnisse der statischen Aufnahmen wurde bei den SPECT auf Messungen mit dem LEHR Kollimator verzichtet.

Bei den SPECT konnten in allen vier Messreihen die Kugeln 1-4 nachgewiesen werden, also bis zu einem Volumen von 2 ml. Die 5. Kugel konnte in keiner Aufnahme nachgewiesen werden.

### 3.2 Patientenstudien

Das Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus 28 Patienten und 15 Patientinnen. Die Altersspanne der untersuchten Patienten liegt zwischen 30 und 83 Jahren, der Altersdurchschnitt liegt bei 64,7 Jahren.

Abb. 15: Altersverteilung der Patienten



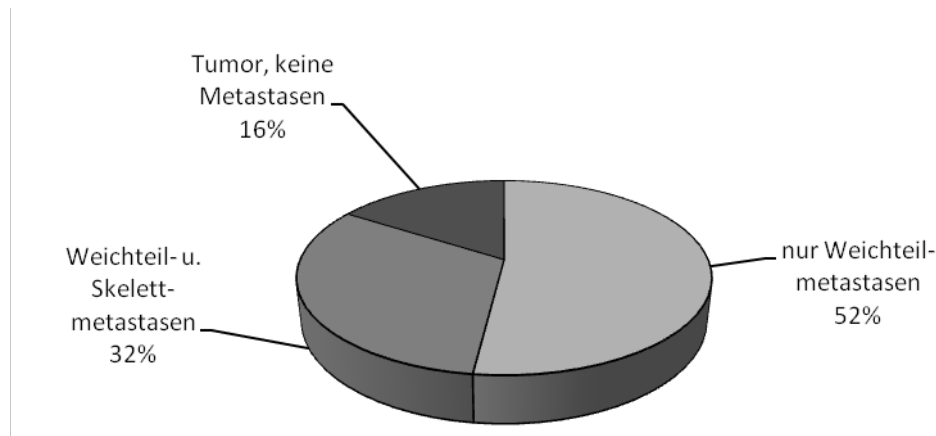
#### 3.2.1 Ergebnisse Patientenstudien

Von den 43 Patienten kamen 21 mit Frage nach der Lokalisation des Primärtumors und zur Metastasensuche, 22 Patienten stellten sich im Rahmen einer Kontrolle und Nachsorge vor. Die Untersuchungen ergaben in 18/43 Fällen keinen SRS-positiven Befund, bei 25/43 Patienten lag ein SRS-positiver Befund vor, davon konnte bei 2 Patienten der Primarius nicht festgestellt werden.

Bei den 25 Patienten mit SRS-positivem Befund liegen in 13/25 Fällen Weichteilmetastasen vor, bei 8/25 Patienten sind Weichteil- und Skelettmastasen nachgewiesen, bei 3 Patienten

wird der Primarius, jedoch keine Metastasen festgestellt. Daraus ergibt sich, dass bei 32% der Patienten Skelettmetastasen nachgewiesen werden können (Kapitel 6.2). Das Ergebnis liegt damit prozentual über den in der Literatur aufgeführten Zahlen.

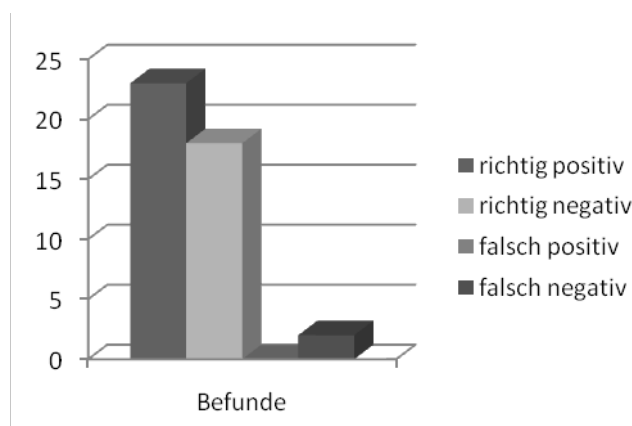
Abb. 16: prozentuale Verteilung der SRS-positiven Befunde



Wie schon beschrieben, wurden die Befunde der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten durch weitere diagnostische Mittel gesichert. In den Fällen ohne SRS-positiven Befund wurde der weitere klinische Verlauf im folgenden Jahr beurteilt und bei unauffälligem Verlauf (Klinik, Tumormarker) als richtig negativ bewertet (Kapitel 6.2).

Im Vergleich zeigt sich, dass 23 der mittels Doppel-Isotopen-Technik durchgeführten Untersuchungen richtig positive Ergebnisse brachten, das entspricht 53,5%. 18 Ergebnisse, also 41,9%, erwiesen sich als richtig negativ. In 2 Fällen waren die Ergebnisse falsch negativ, das entspricht 4,6%. Falsch positive Ergebnisse lagen nicht vor. Insgesamt können also 95,4% der mittels Doppel-Isotopen-Technik ermittelten Ergebnisse als richtig gewertet werden (Abb. 17).

Abb. 17: Bewertung der Befunde



Eine Zusammenstellung aller Ergebnisse der Patientenstudie ist tabellarisch im Anhang aufgeführt.

### 3.2.2 Beispielhafte Befunde

#### Beispiel 1 (Abb. 18 - 20)

Anamnese:

Männlicher Patient, 62 Jahre alt.

4-5 peripankreatische Lymphknotenfiliae mit Durchmessern von etwa 4-5 cm. Metastasen eines neuroendokrinen Karzinoms (histologisch gesichert, PAP-Klasse V), mit Pylorusverziehung (ED 07/2006); Z.n. Whipple-OP (08/2006).

Jetzt suspekter Lymphknoten paraaortal, als kräftige Octreotidanreicherung; keine Skelettmetastasen.

Abb. 18:

Ganzkörperaufnahmen 5 Min. und 4 Std. p.i.  
jeweils in der Ansicht von ventral und dorsal.

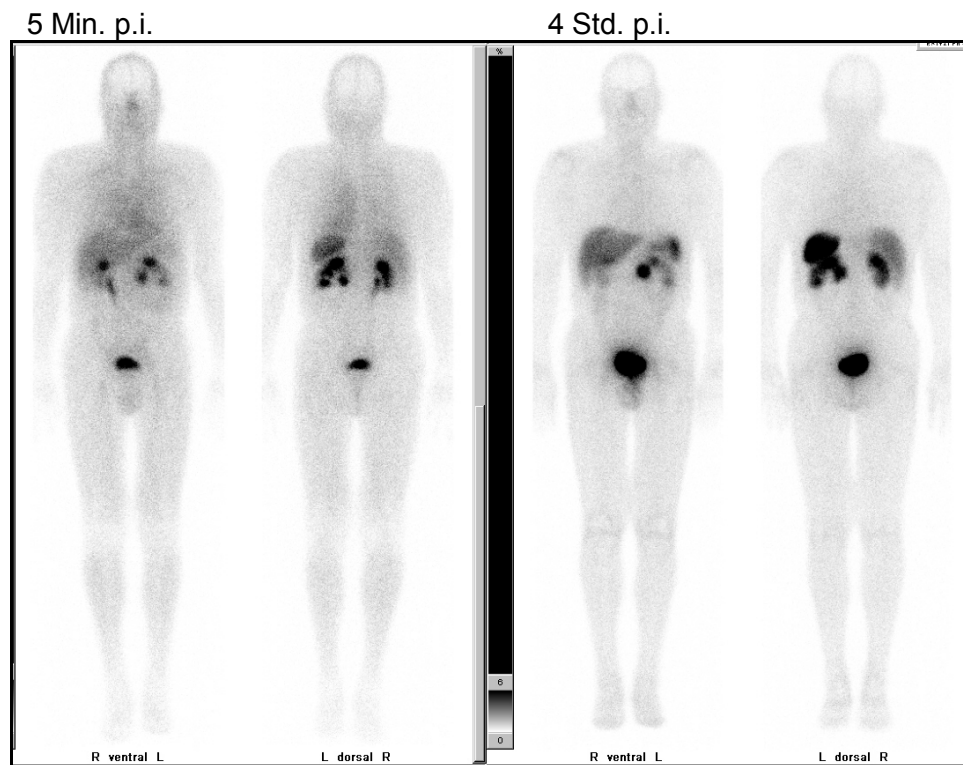




Abb. 19:  
 Ganzkörperaufnahme 24 Std. p.i. (links) und Bildfusion von SRS und  
 Skelettszintigraphie 4 Std. p.i. (rechts), jeweils in der Ansicht von ventral und dorsal.

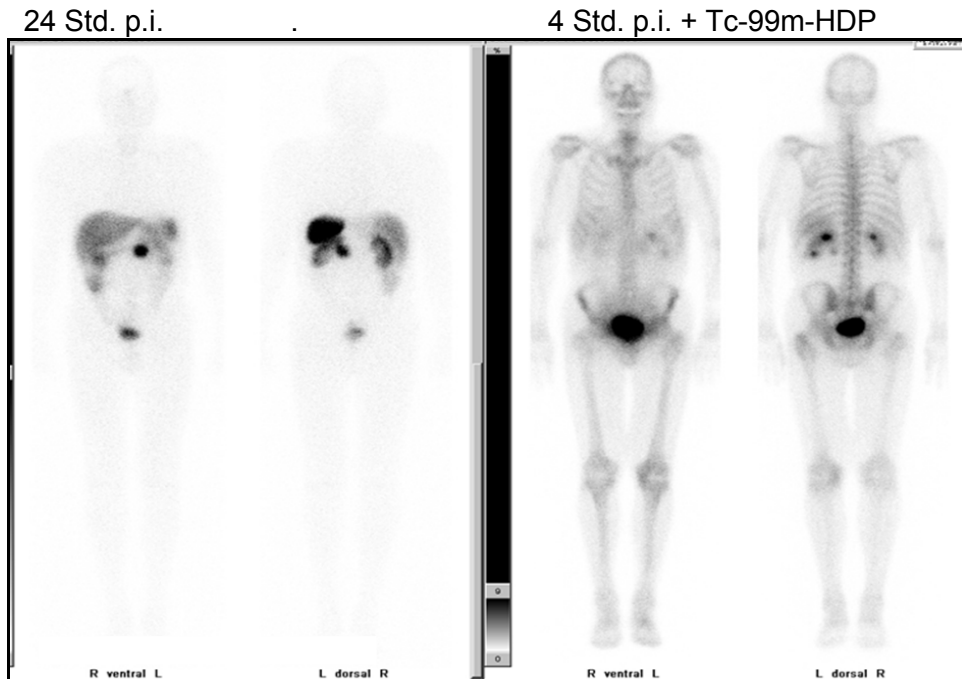
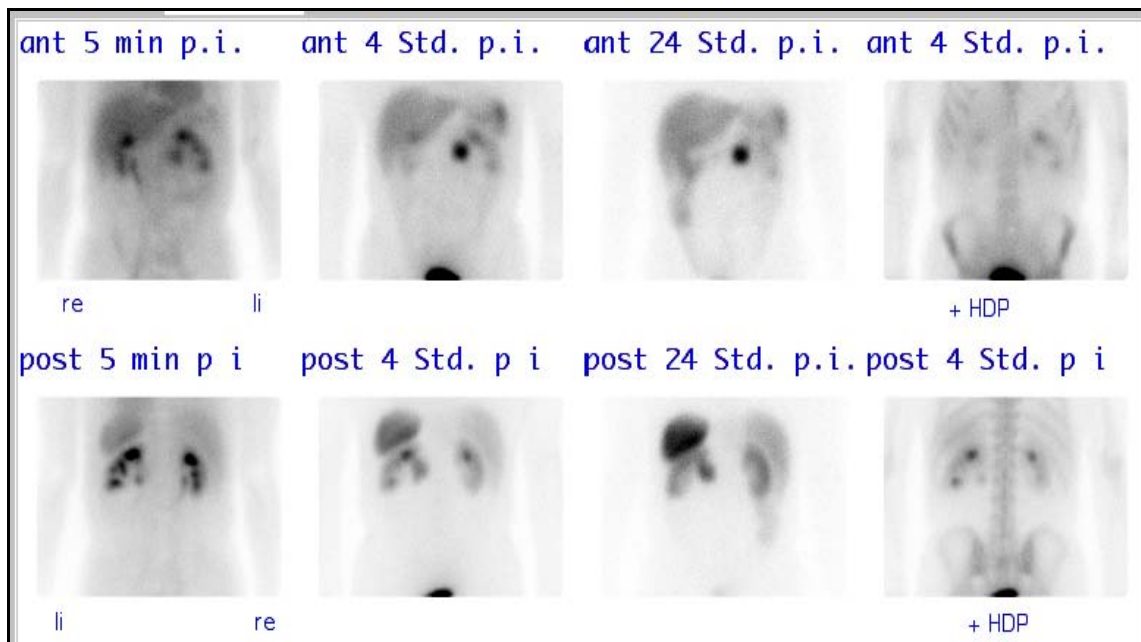


Abb. 20:  
 Detailszintigramme des in Abb. 19 und 20 gezeigten Patienten



## Beispiel 2 (Abb. 21)

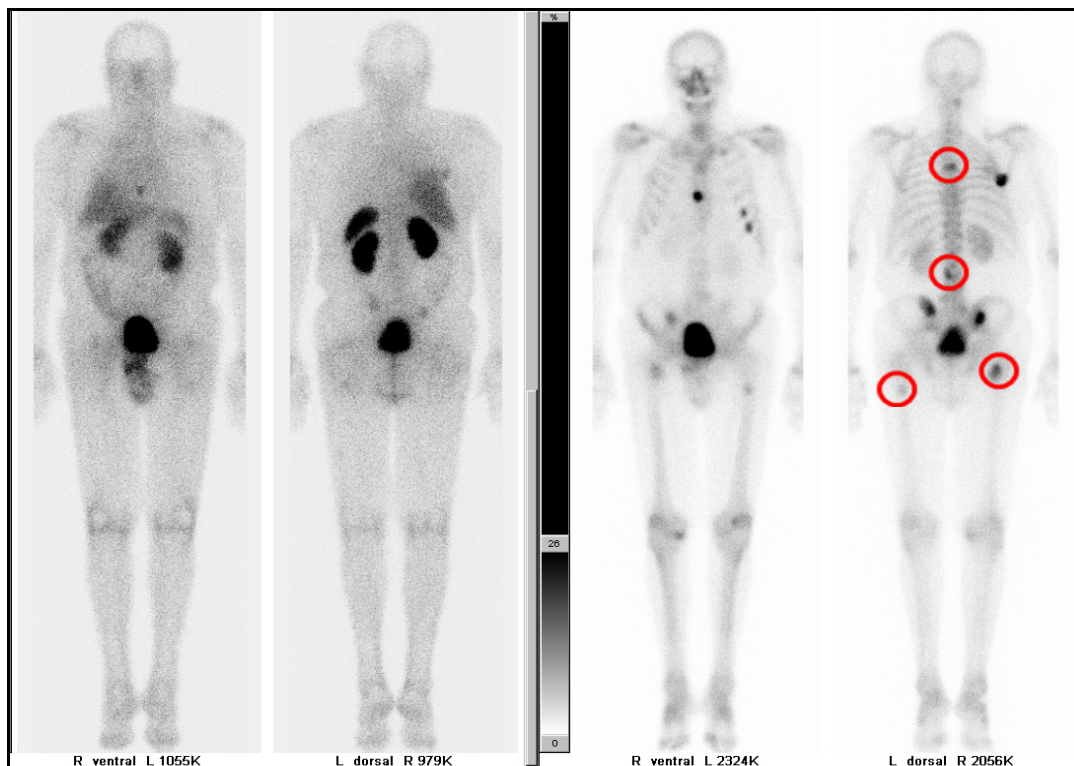
Anamnese:

Männlicher Patient, 64 Jahre alt.

08/1999 OP eines pulmonalen Karzinoids mit pulmonalen und ossären Filiae. Z.n. externer 3D-geplanter Strahlentherapie BWK 3-7, proximale Spina iliaca posterior superior links und beide proximale Oberschenkel bis zu einer Gesamtdosis von jeweils 40 Gy (bei Einzeldosen von jeweils 2,5 Gy) 05/2005 – 06/2005. Strahlentherapie Sternum und Scapula 03/2006. Seit Anfang 07/2006 rezidierte Flush-Symptomatik, seitdem monatliche Sandostatin- und Bisphosphonatgaben. Jetzt subjektive Zunahme der Schmerzen ISG links und thorakal.

Abb. 21:

Ganzkörperaufnahme, SRS (links) und Skelettszintigraphie (rechts), jeweils 4 Std. p.i.



In der rechten Aufnahme mit Tc-99m-HDP werden mehr Knochenmetastasen nachgewiesen, als in den Aufnahmen mit OctreoScan. Kein Hinweis auf SRS-positive Organ- oder Lymphknotenfiliae.

## 4. Diskussion

In unserer Studie wurde untersucht, ob eine simultane Durchführung von Knochenszintigraphie und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ohne nennenswerten Qualitätsverlust bei der Darstellung von gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren und deren Metastasen möglich ist. Es konnte gezeigt werden, dass diese Kombination Vorteile bei der bildgebenden Diagnostik o.g. Tumoren hat. Die hier beschriebene Doppelisotopentechnik ermöglicht sowohl die Darstellung von SRS-positiven Foci, als auch ihre bessere anatomische Zuordnung, mittels dem so genannten „Anatomical Landmarking“. Die Phantomstudie hat die Durchführbarkeit dieser Messmethode bestätigt, indem die durch Kugeln simulierte Metastasen bis zu einem Volumen von 0,5 ml dargestellt werden konnten. Auch die Untersuchungen in der Patientenstudie haben eine hinreichende Sensitivität bewiesen.

Die Diagnostik neuroendokriner Tumoren stützt sich neben den klinischen Symptomen des Patienten auf drei Säulen: die laborchemische Untersuchung, die Histologie und die Bildgebung.

Für die laborchemische Untersuchung ist bei funktionell aktiven Tumoren die klinische Symptomatik wegweisend für die Bestimmung der entsprechend erhöhten Hormonspiegel im Serum (Nobels et al. 1997). Darüber hinaus eignen sich auch die von den neuroendokrinen Tumoren exprimierten Proteine wie Chromogranin A (CgA) und Synaptophysin als allgemeine diagnostische Marker (Gregory et al. 2004).

In der WHO-Klassifikation finden sich folgende Kategorien endokriner Tumoren (Solcia et al. 2000):

- Hoch differenzierter endokriner Tumor (Karzinoid)
- Hoch differenziertes endokrines Karzinom (malignes Karzinoid)
- Niedrig differenziertes endokrines Karzinom
- Gemischt exokrin-endokrines Karzinom.

Entscheidend für Prognose und Therapie der GEP Tumoren sind nicht nur das histologische Grading und der Grad der Metastasierung, sondern auch die Lokalisation des Primärtumors. Eine Besonderheit der neuroendokrinen Tumoren ist, dass sie oft multilokal sind. Diese Tatsache macht die genaue Lokalisation von Tumor und Metastasen oft schwierig.

Für die bildgebende Diagnostik neuroendokriner gastro-entero-pankreatischer Tumoren kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Hierzu zählen Sonographie, Computertomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) (Klose 2007). All diese Verfahren weisen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität auf, jeweils abhängig von Größe, Aktivität und Differenzierungsgrad des Tumors.

Im Folgenden sollen die verschiedenen bildgebenden diagnostischen Verfahren bezüglich ihrer Anwendbarkeit und Sensitivität verglichen werden.

Tab. 8: Ergebnisse der im Folgenden genannten bildgebenden Verfahren

Studie	Sensitivität MRT	Sensitivität CT	Sensitivität Sonographie	Sensitivität SRS
Vick et al. 2003	75-100%	64-82%	60%	-
Böttger et al. 1990	-	73%	62%	-
Owen et al. 2001	94%	-	-	-
Albrecht et al. 2001	-	-	45-92%	-
Gibril et al. 1997	71%	42%	46%	92%
Béhe et al. 2007	-	-	-	71%
Krenning et al. 1993	-	-	-	96-100%
Kwekkeboom et al. 1996	-	-	-	92-96%
Jamar et al. 1995	-	-	-	96%

Die MRT dient vor allem der Darstellung von parenchymatösen Organen, während sich Gewebe mit weniger Wasserstoffgehalt (z.B. Knochen) schlechter darstellen lassen (Spitzer und Müller-Richter 2007). Die Sensitivität der MRT für die Darstellung neuroendokriner Tumore und deren Metastasen wird in der Literatur mit Werten von 75-94% angegeben (Vick et al. 2003, Thoeni und Blankenberg 1993, Owen et al. 2001).

Die CT ermöglicht über ein rotierendes Röntgenquellen-Detektor-System Schnittbilder mit einer Dicke von 1-5 mm. Durch gezielte Kontrastverschiebung können wahlweise Hart- oder Weichgewebe („Knochen“- bzw. „Weichteilfenster“) besser dargestellt werden (Spitzer und Müller-Richter 2007). Die Sensitivität der CT für gastro-entero-pankreatische neuroendokrine Tumore und deren Metastasen wird in der Literatur mit 64-92% beschrieben

(Legmann et al. 1998, Shets et al. 2002, Vick et al. 2003), die der Sonographie mit 45-72% (Albrecht et al. 2001, Vick et al. 2003, Böttger et al. 1990).

Die Einführung der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie als nuklearmedizinisches diagnostisches Verfahren gegen Ende der 1980er Jahre war ein großer Fortschritt für die Diagnostik neuroendokriner Tumore, insbesondere auch der GEP Tumore. Sie ermöglicht als Ganzkörperdarstellung einen guten Gesamtüberblick und eine ausgedehnte Darstellung nahezu aller Foci (Lamberts et al. 1990).

Die Ganzkörper-Skelettszintigraphie mittels Tc-99m markierten Radiopharmaka ist die am häufigsten durchgeführte Untersuchung in der Nuklearmedizin (Buckley et al. 2007). Sie ermöglicht einen guten Überblick und die Darstellung kleiner, im Frühstadium befindlicher Foci und wird auch bei Patienten mit NET zur Abklärung von Knochenfiliae verwandt. Die Sensitivität der Skelettszintigraphie zum Nachweis von Knochenmetastasen liegt bei etwa 95%. Sie ist dem konventionellen Röntgen überlegen, da die Änderung des Stoffwechsels der morphologischen Veränderung vorausgeht (Drzezga et al. 2005). Brown beschreibt, dass gerade im frühen Stadium röntgenologische Verfahren, wie die CT, weniger sensitiv für die Darstellung von Knochenmetastasen sind (Brown et al. 1993). Moser beschreibt ebenfalls eine Sensitivität der Skelettszintigraphie von über 90%. Sie ist am höchsten bei einer osteoblastischen Metastasierung, bei rein osteolytischen Knochenmetastasen ist die Sensitivität deutlich geringer (Moser 2006). Skelettmetastasen zeigen in den meisten Fällen einen osteoblastischen oder gemischt osteoblastisch-osteolytischen Aufbau, lediglich 10% sind rein osteolytisch (Debray et al. 2001).

Die Idee, die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit der Skelettszintigraphie zu kombinieren, begründet sich auf mehreren Überlegungen. Zum einen sollten die Verfahren mit der höchsten Sensitivität für die Darstellung gastro-entero-pankreatischer neuroendokriner Tumore genutzt werden. Dabei sollte nicht nur der therapeutischen und prognostischen Bedeutung der Weichteilmetastasen, sondern auch der der Knochenmetastasen Rechnung getragen werden. Des Weiteren sollte die Lokalisation der SRS-positiven Befunde durch ein „Anatomical Landmarking“ vereinfacht werden. Die Doppel-Tracer-Technik mit In-111-Octreotide und Tc-99m-HDP soll alle Vorteile in sich vereinen. Der Vorteil der simultanen Akquisition von In-111-Octreotide und Tc-99m-HDP liegt in der Möglichkeit der exakten Bildfusion beider Messungen. Bei einzeln akquirierten Messreihen ergäbe sich das Problem der exakt reproduzierbaren Lagerung des Patienten, um später die Bilder genau übereinander projizieren zu können.

Die in der Literatur publizierten Studien belegen den Wert der reinen Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie als ein zuverlässiges und sensitives Verfahren zur Darstellung neuroendokriner GEP Tumoren.

Béhé et al. verglichen in ihrer Übersichtsarbeit verschiedene Studien zur Darstellung von Gastrinomen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie in 5 von 7 Studien eine bessere Sensitivität aufweist als andere konventionelle bildgebende Verfahren, wie Ultraschall, CT oder MRT (Béhé et al. 2007). Jensen et al. untersuchten in ihrer Studie 122 Patienten mit nachgewiesenem Zollinger-Ellison-Syndrom. Nach Untersuchungen mit konventionellen bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Angiographie und Ultraschall) wurde ein Behandlungskonzept erstellt. Anschließend wurde eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durchgeführt. Die daraus folgenden Ergebnisse führten in 47% aller untersuchten Patienten zu einer Änderung des Therapiekonzepts.

In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass bei 93% der Patienten Lebermetastasen korrekt dargestellt werden konnten und es auffallend wenig falsch positive oder falsch negative Ergebnisse im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren gab. Jensen et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie das erste bildgebende Verfahren zur Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren, mit Ausnahme des Insulinoms, sein sollte. Sie beschreiben weiterhin, dass ihre Ergebnisse aus den Studien zum Gastrinom auch auf andere gastro-entero-pankreatische NET angewendet werden können, da sich die Dichte der Somatostatinrezeptoren, mit Ausnahme des Insulinoms, ähneln (Jensen et al. 1998).

Jamar et al. untersuchten in ihrer Studie 47 Patienten mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, bei welchen ein nachgewiesener gastro-entero-pankreatischer neuroendokriner Tumor vorlag, oder der klinische Verdacht auf einen solchen bestand. Als Referenz dienten die Ergebnisse mittels konventioneller bildgebender Verfahren, wie CT, MRT oder Sonographie. In 96% der Untersuchungen konnte der Tumor mittels SRS dargestellt werden. Bei fünf Patienten führten die Ergebnisse der SRS zu einer Änderung der Therapie (Jamar et al. 1995).

Gibril et al. zeigten in einer Studie mit 80 Patienten, dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie im Vergleich zu anderen bildgebenden Techniken (CT, MRT, konventionelles Röntgen, Sonographie) eine höhere Sensitivität aufwies, teilweise sogar höher als eine Kombination der konventionellen Techniken. So lag die Sensitivität für die CT bei 42%, für die MRT bei 71%, für die Sonographie bei 46% und für die Kombination mehrerer dieser Verfahren bei 59%. In der gleichen Studie konnte für die SRS eine Sensitivität von 92% nachgewiesen werden (Gibril et al. 1997). Bei Kwekkeboom et al. konnten 92-96% der GEP

neuroendokrinen Tumoren dargestellt werden und in 25% der Untersuchungen führten die Ergebnisse zu einer Änderung des Therapiekonzepts (Kwekkeboom et al. 1996).

Krenning et al. untersuchten in ihrer Studie mehr als 1000 Patienten mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Bei ihren Messungen mit In-111-Octreotid liegt die Sensitivität für das Karzinoid bei 96%. Sie schildern an dem Beispiel eines Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas, dass Metastasen außerhalb dieser Region nicht diagnostiziert werden, da sich die konventionelle Diagnostik zunächst auf die Sonographie und die CT des Abdomens beschränkt. Krenning et al. kommen zu dem Schluss, dass die Ganzkörper-Szintigraphie mittels In-111-Octreotid einen guten Gesamtüberblick gibt und sie daher die erste bildgebende Diagnostik zur Lokalisation von Tumor und möglichen Metastasen sein sollte (Krenning et al. 1993).

Der Vergleich der Ergebnisse zur Sensitivität der konventionellen bildgebenden Verfahren (Tab. 8) mit denen der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie in o.g. Studien zeigt die durchschnittlich besseren Ergebnisse für die SRS. Lediglich die MRT weist in zwei von drei Studien eine ähnlich hohe Sensitivität wie die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie auf. Dieses Ergebnis relativiert sich dadurch, dass die MRT wie oben beschrieben vor allem zur Darstellung der Weichgewebe geeignet ist, weniger für Hartgewebe, wie z.B. Knochen.

Die geringere Sensitivität der CT in den o.g. Studien lässt sich auch durch die auf bestimmte Regionen eingeschränkte Anwendung erklären. Wie in der Studie von Krenning et al. (1993) beschrieben beschränkte sich die untersuchte Region auf das Abdomen mit dem Effekt, dass Metastasen außerhalb dieser Region nicht dargestellt wurden.

Diese auf bestimmte Regionen begrenzte Diagnostik mittels CT ist mit der zu berücksichtigenden Strahlenexposition zu erklären. Die effektive Dosis für die CT des Abdomens liegt bei etwa 10 mSv und für die CT des Thorax bei etwa 8 mSv (Wall und Hart 1997). Würde die oben beschriebene bildgebende Diagnostik (CT Abdomen) mittels einer CT auf den Thorax ausgedehnt, erhöht sich die Strahlenexposition etwa auf das Doppelte (insgesamt 18mSv). Für den Ganzkörper-Scan mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Schäfer et al. 2008) beträgt die effektive Dosis 8,1 mSv. Eine Ergänzung der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durch die Skelettszintigraphie hat auch in der Kombination noch eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten, als die Kombination von CT Abdomen und CT Thorax. Für die Skelettszintigraphie liegt die effektive Dosis bei etwa 2,85 mSv (Schäfer et al. 2008). Der Vergleich zwischen der Doppelisotopentechnik mit einer effektiven Dosis von etwa 11 mSv und der Kombination von CT Thorax und CT Abdomen mit einer effektiven Dosis von 18 mSv zeigt, dass die Strahlenexposition bei der Doppelisotopentechnik etwa um 35% geringer ist.

Lebtahi et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei etwa 8-13% aller Patienten mit neuroendokrinen GEP Tumoren Knochenmetastasen vorliegen, oft auch multipel. Die Darstellung möglichst aller Metastasen ist entscheidend für die Prognose und Therapie der GEP Tumoren. In ihrer Studie zeigten sie, dass das Auffinden der Knochenmetastasen einen erheblichen Einfluss auf die Überlebensrate hat (Lebtahi et al. 1999).

Diese Studie zeigt, wie wichtig die Darstellung prognostisch relevanter Knochenmetastasen ist. Die Doppel-Isotopen-Technik ermöglicht also bei einer geringeren Strahlenbelastung eine ausgedehntere Diagnostik und berücksichtigt dabei nicht nur Weichteilmetastasen, sondern auch prognostisch wichtige Knochenmetastasen.

Le Duc-Pennec et al. untersuchten in ihrer Studie an 18 Patienten eine Kombination aus Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und Knochenszintigraphie. Für ihre Messungen wurde den Patienten zunächst das In-111-Octreotid injiziert, das Tc-99m-HDP 21 Stunden später. Die Szintigramme wurden simultan unter Verwendung eines MEAP Kollimators akquiriert. Ihre Ergebnisse zeigen, dass sich mit Hilfe der „Anatomical Landmarks“ In-111-positive Foci gut lokalisieren lassen, insbesondere Läsionen, welche sowohl einen In-111-Octreotid, als auch einen Tc-99m-HDP Uptake zeigen. Es wird beschrieben, dass die SPECT zum einen eine bessere Lokalisation ermöglicht, zum anderen allerdings weniger sensitiv ist als die planaren Aufnahmen. Insgesamt kommen Le Duc-Pennec et al. zu dem Ergebnis, dass sich die Doppel-Isotopen-Technik gut zur genauen Lokalisation eignet, jedoch nicht für die Darstellung sehr kleiner Läsionen mit geringem In-111-Octreotid Uptake (Le Duc-Pennec et al. 2003). Bei dieser Arbeit fällt auf, dass es keine Studien am Phantom gibt, in welchen die Messmethode der Doppel-Isotopen-Technik mit In-111-Octreotid und Tc-99m-HDP getestet und verifiziert wird. Weiterhin wird nicht beschrieben, bis zu welcher Größe die SRS-positiven Foci dargestellt werden konnten. Ebenso fehlen die genauen Angaben zum Volumen oder zur Anzahl der dargestellten Foci. Es wird nicht gezeigt, durch welche weiteren diagnostischen Mittel die Befunde gesichert wurden.

In der von uns durchgeführten Phantomstudie sollte der Vergleich verschiedener Messungen ermöglicht werden. Durch die Verwendung des Jaszczak-Phantoms mit Kugeleinsätzen können Volumen und Größe der simulierten Tumoren oder Metastasen genau beschrieben und verglichen werden.

Die mit dem für die Bildgebung mit In-111 notwendigen MEAP Kollimator durchgeführten Messungen in unserer Studie brachten sehr gute Ergebnisse. Die Versuche mit dem Phantom haben gezeigt, dass die Tc-99m gefüllten Kugeln, als Imitation einer Knochenmetastase, in allen Messreihen bis zu einem Volumen von 2 ml dargestellt werden



konnten. Auch eine erhöhte Aktivität des Hintergrunds zur Imitation eines erhöhten Weichteilhintergrunds durch In-111 hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Sensitivität. Bei den Messungen mit regulärem In-111-Hintergrund konnte auch die kleinste mit Tc-99m gefüllte Kugel mit einem Volumen von 0,5 ml dargestellt werden.

Der Vergleich von planaren Aufnahmen und SPECT in der Phantomstudie entspricht den Ergebnissen der o.g. Studie von Le Duc-Pennec et al. (2003), in welcher beschrieben wurde, dass die SPECT zum einen eine bessere Lokalisation ermöglicht, zum anderen allerdings weniger sensitiv ist als die planaren Aufnahmen. In unserer Phantomstudie konnte die kleinste Kugel mit einem Volumen von 0,5 ml in der Messreihe Tc-In in den planaren Aufnahmen dargestellt werden, nicht jedoch in der SPECT (Kapitel 3, Tab. 5+7).

In der Patientenstudie konnten 41 von 43 durchgeführten Messungen mit „richtig“ bewertet werden. Lediglich 2 von 43 Patientenergebnissen mussten als „falsch negativ“ gewertet werden, das entspricht 4,6% (Kapitel 6.2). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Jensen et al., welche in ihrer Studie feststellten, dass es bei der Darstellung der Lebermetastasen mittels SRS auffallend wenig falsch positive oder falsch negative Ergebnisse im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren gab (Jensen et al. 1998).

#### **Betrachtung der falsch negativ gewerteten Patientenergebnisse:**

Bei der Erkrankung von Patient Nr. 27 handelt es sich um ein neuroendokrin differenziertes Prostata-Karzinom mit bekannten pulmonalen und hepatischen Metastasen. Die Lebermetastasen sind mittels der Doppel-Isotopen-Technik vollständig dargestellt, die pulmonalen Metastasen konnten nicht nachgewiesen werden. In einer Probeexzision, welche während einer Thorakotomie durchgeführt wurde, zeigte sich histologisch nur noch mäßig differenziertes Gewebe. Reubi et. al. zeigten, dass die Rezeptordichte der Somatostatinrezeptoren abnimmt, je undifferenzierter das Tumorgewebe ist (Reubi et al. 1990). Das bedeutet, je höher differenziert die Tumorzellen sind, desto mehr Rezeptoren befinden sich an der Zelloberfläche. Insbesondere der Rezeptortyp sstr2, welcher neben sstr5 einer der bei neuroendokrinen Tumoren am häufigsten vorkommenden Rezeptoren ist (Kaltsas et al. 2005), ist auf der Oberfläche von höher differenzierten Tumorzellen häufiger exprimiert als bei nur mäßig oder schlecht differenzierten Tumorzellen (Reubi 2003).

Diese Tatsache erklärt, dass in o.g. Fall die pulmonalen Metastasen, welche histologisch nur noch mäßig differenziert und damit mit einer geringeren Somatostatin-Rezeptor-Dichte auf der Oberfläche waren, mittels der Doppel-Isotopen-Technik nicht nachgewiesen werden konnten.

Bei der Erkrankung von Patient Nr. 33 handelt es sich um bekannte, nicht jodavide Knochenmetastasen der 3. und 6. Rippe links mit Verdacht auf einen neuroendokrinen

Primarius der Schilddrüse. Mittels der Doppel-Isotopen-Technik zeigten sich multifokale Nukleotidmehranreicherungen pulmonal beidseits, im proximalen Femur rechts, sowie eine der beiden durch eine CT dargestellten Knochenmetastasen. Der Grund für die fehlende Darstellung der zweiten Knochenmetastase der Rippen könnte in diesem Fall bei der Größe der Metastase liegen, welche laut CT einen Durchmesser von  $<1$  cm zeigte. Bei einem erhöhten In-111-Hintergrund konnten in unserer Phantomstudie Kugeln bis zu einem Volumen von 2ml nachgewiesen werden, bei normalem In-111-Hintergrund bis zu einem Volumen von 0,5 ml. Mit einem Durchmesser von etwa 1 cm liegt hier das Volumen der mittels Doppel-Isotopen-Technik nicht dargestellten Knochenmetastase bei  $< 0,52$  ml und somit vermutlich unter der Nachweisgrenze.

Insgesamt wurden bei den mittels Doppel-Isotopen-Technik untersuchten Patienten in 32% der Fälle Knochenmetastasen festgestellt. Dieser Wert liegt über den in der Literatur genannten Zahlen von 8-13% und ist damit vergleichbar gut. Die Sensitivität der Doppel-Isotopen-Technik in der Patientenstudie lag insgesamt bei 95,4% (Kapitel 6.2). Damit sind auch diese Ergebnisse der Studie mit denen in der Literatur vergleichbar, welche je nach bildgebendem Verfahren bei durchschnittlich 61-92% liegen (Tab. 8), und als gut zu bewerten.

Gibril et al. kamen in ihrer Arbeit bereits 1998 zu dem Schluss, dass eine Kombination von Skelettszintigraphie und Octreoscan die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik erheblich verbessern könnte (Gibril et al. 1998).

Zanotti-Fregonara et al. entwickelten 2008 eine simultane Doppelisotopen Akquisition von In-111-Octreotid und Tc-99m-HDP, sowie ein Protokoll zur Bildfusion. In einer Studie mit 10 Patienten kommen sie zu dem Ergebnis, dass die Skelettszintigraphie alleine eine geringere Spezifität und Sensitivität, auffallend durch eine höhere Anzahl von falsch-negativen Ergebnissen, aufweist, als die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. So schließen sie, dass die simultane Akquisition von Skelettszintigraphie und In-111-Octreotid eine Verbesserung der Diagnostik ist, als dass es eine durch die Bildfusion einfache und akkurate Methode zur genaueren anatomischen Lokalisation von SRS-positiven Foci darstellt (Zanotti-Fregonara et al. 2008).

Das Ergebnis der geringeren Sensitivität der Knochenszintigraphie entspricht nicht denen unserer Messungen. Bei den Patientenstudien zeigte sich, dass nicht nur das „Anatomical Landmarking“ über die Bildfusion den gewünschten Erfolg brachte. Es konnten in einigen Fällen durch die zusätzliche Untersuchung mit Tc-99m-HDP sogar mehr Knochenmetastasen dargestellt werden, als durch die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie allein (Kapitel 3.2.2, Abb.21).

Lebtahi et al. wiesen auf die unterschiedlichen Mechanismen des Tracer-Uptake hin. In der reinen Skelettszintigraphie werden ausschließlich Bereiche mit osteoblastischer Tätigkeit dargestellt. In der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie wird die Anwesenheit von Somatostatinrezeptoren innerhalb der Knochenläsionen zur Bildgebung genutzt (Lebtahi et al. 1999). Im Falle von nur mäßig oder schlecht differenzierten Tumorzellen werden mittels Skelettszintigraphie dementsprechend mehr Knochenmetastasen dargestellt, als durch die SRS allein. Andererseits ist aber auch die Darstellung osteolytischer Herde bei positivem Rezeptorbesatz im Octreoscan deutlicher, die in der reinen Skelettszintigraphie falsch negativ sein könnten. Somit ist durch die Kombination beider Verfahren eine insgesamt bessere Genauigkeit in der bildgebenden Diagnostik zu erwarten.

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist heute ein etabliertes Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren, bei der Darstellung von gastro-entero-pankreatischer neuroendokriner Tumoren hat sie sich zum Goldstandard entwickelt (Reubi et al. 2000, Forrer et al. 2007). Die klinische Relevanz der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, insbesondere bei GEP Tumoren, wird durch die geringe Spezifität der alternativen diagnostischen Mittel (Ultraschall, CT, MRT) beim Auffinden von Primärtumoren, beim Staging und Follow-up, gestützt (Rambaldi et al. 2005).

Die Ergebnisse von Phantom- und Patientenstudie führen zu dem Schluss, dass die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie zur Diagnostik von gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren und deren Metastasen gut mit der Knochenszintigraphie mittels Tc-99m-HDP kombiniert werden kann. Die Doppel-Isotopen-Technik ist einfach anzuwenden und benötigt nur minimalen zusätzlichen Aufwand. Das so genannte „Anatomical Landmarking“ ermöglicht eine genauere Lokalisation der SRS-positiven Befunde. Weiterhin können zeitgleich mehr Knochenmetastasen in einem Untersuchungsschritt dargestellt werden. Dabei kommt es durch die gleichzeitige Anwendung beider Nuklide und der Verwendung des MEAP Kollimators zu keinem signifikanten Verlust der Sensitivität.

## 5. Zusammenfassung

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) mittels In-111-Octreotid ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung und Lokalisation neuroendokriner gastro-entero-pankreatischer Tumoren. Im Falle SRS-positiver Foci dienen lediglich Weichteilstrukturen (z.B. Leber, Milz oder Colon) als Referenz. Diese Strukturen sind in Größe und Lokalisation variabel und machen es daher schwer, SRS-positive Foci genau zu lokalisieren.

Es wurde daher eine Doppel-Isotopen-Technik entwickelt, bei der zusätzlich zur SRS ein so genanntes „anatomical landmarking“ mittels Tc-99m-HDP durchgeführt wird. Der weitere Nutzen liegt darin, dass bei 8-13% aller Patienten mit GEP Tumoren Knochenmetastasen vorliegen. Diese Metastasen können somit in derselben Untersuchung mit abgeklärt werden, ohne dass der Patient einen weiteren Untersuchungstermin wahrnehmen muss. In einer Phantomstudie soll gezeigt werden, dass ein simultaner Hintergrund des In-111-Octreotid die Sensitivität zur Lokalisation von Knochenmetastasen nicht negativ beeinträchtigt. Eine Verschlechterung der Bildqualität bei der Doppel-Isotopen-Technik durch Verwenden des MEAP-Kollimators bei unterschiedlichen Gammapeaks soll ausgeschlossen werden.

Für die Phantomstudie wurde ein Jaszczak-Phantom mit 5 Hohlkugeln verwendet. Die Kugeln hatten ein Volumen von 20,0 ml, 11,2 ml, 5,3 ml, 2,0 ml und 0,5 ml. Um eine osteoblastische Metastase zu simulieren, wurden die Hohlkugeln mit Tc-99m-HDP (etwa 0,2 kBq/ml in allen Versuchen) gefüllt. In der ersten Studie wurde das Phantom mit Wasser aufgefüllt, um die Methode zu testen und zu verdeutlichen, in der zweiten Studie wurde mit einem Tc-99m-Hintergrund (1,9 MBq/Ltr) die konventionelle Knochenszintigraphie simuliert. In der dritten und vierten Messreihe wurde die Doppel-Isotopen-Technik simuliert, mit einfacher (2,37MBq/Ltr) und erhöhter (7,0 MBq/Ltr) In-111-Aktivität. Alle Aktivitäten wurden der physiologischen Aktivität 4 Std p.i. so genau wie möglich nachempfunden.

Ergänzend zu den Phantomstudien, wurden 43 Patienten, welche sich zur SRS und Knochenszintigraphie bei neuroendokrinem Tumor vorstellten, untersucht. Bei diesen Patienten wurden 185 MBq In-111-Octreotid und 700 MBq Tc-99m-HDP simultan injiziert. Nach 4 und 24 Std wurden ein Ganzkörper-Szintigramm und eine SPECT akquiriert.

In den Phantomstudien konnte die kleinste Hohlkugel (0,5 ml) in der Messreihe der Doppel-Isotopen-Technik mit einfachem In-111-Hintergrund nachgewiesen werden. Die Kugeln 1-4 (20-2 ml) konnten in den ersten drei Versuchsreihen dargestellt werden. Lediglich bei der

vierten Messreihe (erhöhte In-111-Octreotid Hintergrundaktivität) konnte die Kugel mit einem Volumen von 2 ml nicht nachgewiesen werden.

In der Patientenstudie konnten Knochenmetastasen bei 32% aller Patienten mit SRS-positivem Befund (8/25) nachgewiesen werden. Dieser Anteil liegt über den prozentualen Angaben in der Literatur. Alle Patienten mit Knochenmetastasen hatten weitere SRS-positive Metastasen, besonders in der Leber und den Lymphknoten.

Die SRS mittels der Doppel-Isotopen-Technik ist einfach durchzuführen und benötigt nur minimalen zusätzlichen Aufwand. Die Bildqualität der Knochenszintigraphien wird durch die Verwendung des MEAP Kollimators nicht elementar beeinflusst. SRS mit „Anatomical Landmarking“ ermöglicht eine genauere Lokalisation SRS-positiver Foci und das Auffinden von Knochenmetastasen in einem Schritt.

## 6. Anhang

### 6.1 Grundannahmen und Berechnungen

Skelett eines Erwachsenen entspricht etwa 10-15 % des Körpergewichts	10-15% von 75 kg = 7-9 kg (Mittelwert 8kg)
Knochenvolumen, spezif. Gewicht (1,1 kg/dm <sup>3</sup> )	8 kg / 1,1 = 7,3 kg
Injektion Tc-99m-HDP	700 MBq
Aktivität Tc-99m, 700 MBq nach 4 Std	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 700 \text{ MBq} \times \frac{1}{2}^{4/6}$ $= 441 \text{ MBq}$
35% der injizierten Aktivität, entsprechend Knochen-uptake nach 4 Std.	441 MBq x 35% = 154,35 MBq
Aktivität Tc-99m / Ltr im gesunden Knochen 4 Std p.i.	154,35 MBq / 7,3 Ltr = 21,144 MBq/Ltr
Anreicherung von Tc-99m in osteobl. Metastase 4 Std p.i. (Verhältnis zu gesundem Knochen 9:1)	21,144 MBq / Ltr x 9 = 190,296 MBq/Ltr
Weichteilretention von Tc-99m, etwa 29% der injizierten Aktivität	29% von 700 MBq = 203 MBq
Weichteilretention des Tc-99m 4 Std p.i	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 203 \text{ MBq} \times \frac{1}{2}^{4/6}$ $= 128 \text{ MBq}$
Verteilung des Tc-99m im Körper (1 kg ~ 1 Ltr)	75 kg KG – 8 kg Skelett = 67kg entsprechend 67 Ltr  128 MBq / 67Ltr = 1,91 MBq / Ltr
Aktivität des Tc-99m für das Phantom (6,81Ltr)	6,81 Ltr x 1,91 MBq / Ltr = 13 MBq

Injektion In-111-Octreotid	185 MBq
Aktivität In-111-Octreotid, 185 MBq, nach 4 Std	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 185 \text{ MBq} \times \frac{1}{2}^{4/67,4}$ $= 177,54 \text{ MBq}$
Aktivität / Ltr bei 75kg (1 kg ~ 1 Ltr)	177,54 MBq / 75 Ltr = 2,37 MBq / Ltr
Aktivität In-111 für das Phantom (6,81 Ltr)	6,81 Ltr x 2,37 MBq / Ltr =16,1 MBq

### Tc gegen Wasser

Entnahme Tc-99m-HDP	252,8 MBq
Hintergrundaktivität	0,014 MBq
Leerspritze	20,8 MBq
Hintergrund Leerspritze	0,014 MBq
Verdünnen auf berechnete Aktivität für die Kugeln (~ 0,1903 kBq)	0,212 kBq

### Tc gegen Tc

Aktivität nach 3,5 Std.	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 232 \text{ MBq} \times \frac{1}{2}^{3,5/6}$ $= 154,84 \text{ MBq}$
Verdünnen auf berechnete Aktivität für die Kugeln (~ 0,1903 kBq)	0,2168 kBq /ml
Entnahme Tc-99m-HDP für Phantom	18,83 MBq Spritze auf 1ml mit Wasser gefüllt
Hintergrund	0,014 MBq

Leerspritze	0,31 MBq
Hintergrund Leerspritze	0,014 MBq
Verdünnen auf berechnete Aktivität für Phantom (~ 13 MBq)	12,96 MBq

### Tc gegen In-111

Entnahme Tc-99m	15,37 MBq
Hintergrund	0,048 MBq
Leerspritze	0,496 MBq
Hintergrund Leerspritze	0,051 MBq
Tc-99m-HDP in Erlenmeyerkolben mit 1Ltr Wasser	14,8 MBq/Ltr
Aktivität nach 2,5 Std (eingeplante Vorbereitungszeit)	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 14,8 \text{ MBq} \times \frac{1}{2}^{2,5/6}$ $= 11,1 \text{ MBq/Ltr}$
davon 1ml auf 50ml verdünnt	0,222 kBq/ml

Entnahme In-111-Octreotid	17,89 MBq
Hintergrund	0,023 MBq
Leerspritze	0,616 MBq
Hintergrund Leerspritze	0,019 MBq
Aktivität In-111-Octreotid im Phantom	17,27 MBq



## Tc gegen In-111 mit erhöhter Aktivität

Aktivität des Tc-99m-HDP in den Kugeln in Kapitel 2.1.3	0,222 kBq/ml
Aktivität des Tc-99m-HDP in den Kugeln; 2,5 Std nach Messung in Kapitel 2.1.3	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 0,222 \text{ kBq} \times \frac{1}{2}^{5/6}$ $= 0,1663 \text{ kBq/ml}$
Korrekturfaktor zum errechneten Wert (Kapitel 2.1)	$0,1903 \text{ kBq/ml} / 0,1663 \text{ kBq/ml}$ $= 1,1443$

Aktivität In-111 , angestrebt (siehe Kapitel 2.1)	48 MBq, Korrektur $48 \text{ MBq} / 1,1443$ $= 42 \text{ MBq}$
Aktivität In-111 im Phantom (5 Stunden nach Entnahme)	$N_{(t)} = N_0 \times \frac{1}{2}^{t/T_{1/2}}$ $= 17,27 \text{ MBq} \times \frac{1}{2}^{5/67,4}$ $= 16,41 \text{ MBq}$
Neue Entnahme In-111-Octreotid	29,29 MBq
Hintergrund	0,018 MBq
Leerspritze	3,858 MBq
Hintergrund	0,014 MBq
Aktivität In-111 im Phantom, erhöht	$\begin{array}{r} 16,41 \text{ MBq (alt)} \\ + 25,43 \text{ MBq (neu)} \\ \hline 41,84 \text{ MBq} \end{array}$

## 6.2 Patientendaten

Nr.	Geschlecht	Alter	Kontrolle/ Nachsorge	Lokalisation/ Metastasensuche	Metastasen		SRS-pos. Befund	kein SRS-pos. Befund	Sicherung des Befundes*		Bewertung eigener Befund**
					Skelett	Weichteil			weitere Diagnostik	klin. Verlauf	
1	m	70		X			X		X		RP
2	m	45		X			X			X	RN
3	f	70		X			X			X	RN
4	f	65		X			X			X	RN
5	m	45	X	X			X			X	RN
6	f	74		X	X		X		X		RP
7	f	76		X			X		X		RP
8	f	59	X	X			X			X	RN
9	m	63	X	X	X		X		X		RP
10	m	50		X			X			X	RN
11	f	30		X			X			X	RN
12	m	65	X	X			X			X	RN
13	m	73	X				X			X	RN
14	m	54	X				X			X	RN
15	m	75	X		X	X	X		X		RP
16	m	65	X	X	X	X	X		X		RP
17	f	48		X	X	X	X		X		RP
18	m	64		X			X			X	RN
19	m	62		X			X			X	RN
20	f	70	X	X			X			X	RN
21	f	49		X			X			X	RN
22	f	44		X			X			X	RN
23	m	65		X	X	X	X		X		RP
24	f	59		X			X			X	RN
25	m	70		X	X	X	X		X		RP

Nr.	Geschlecht	Alter	Kontrolle/ Nachsorge	Lokalisation/ Metastasensuche	Metastasen		SRS-pos. Befund	kein SRS-pos. Befund	Sicherung des Befundes*		Bewertung eigener Befund**
					Skelett	Weichteil			weitere Diagnostik	klin. Verlauf	
26	m	74	X	X			X			X	RP
27	m	76	X	X				X	X		FN
28	m	40		X				X	X		RN
29	m	69		X			X		X		RP
30	m	60	X	X	X	X	X		X		RP
31	f	66	X	X	X	X	X		X		RP
32	f	71		X		X	X		X		RP
33	f	59	X	X	X	X	X		X		FN
34	m	83	X	X		X	X		X		RP
35	m	68		X		X	X		X		RP
36	m	65	X	X		X	X		X		RP
37	f	72	X	X		X	X		X		RP
38	m	59	X		X	X	X		X		RP
39	m	71		X		X	X		X		RP
40	m	68	X			X	X		X		RP
41	m	74	X		X	X	X		X		RP
42	m	63	X	X		X	X		X		RP
43	m	65	X	X	X	X	X		X	X	RP

\* weitere Diagnostik, wie Sonographie, MRT, CT, OP/Histologie, klinischer Verlauf  
\*\* richtig positiv (RP), falsch positiv (FP), richtig negativ (RN), falsch negativ (FN)

## 6.3 Tabellen und Abbildungen

<b>Tabelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1	Hypersekretionssyndrome NET	2
2	Physikalische Grundlagen von Tc-99m und In-111	8
3	Zusammenfassung der im Folgenden verwendeten Aktivitäten	13
4	Planare Aufnahmen: Auswertung der Aufnahmen in counts/pixel	19
5	Planare Aufnahmen: Verhältnis Kugel zum Hintergrund	22
6	SPECT: Auswertung der Aufnahmen in counts/pixel	23
7	SPECT: Verhältnis Kugel zum Hintergrund	24
8	Ergebnisse der im Folgenden genannten bildgebenden Verfahren	31

<b>Abbildung</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1	Strukturen des humanen Somatostatin (SS-14) und des 111-In-Pentetreotide (Octreo Scan)	4
2	Schema Kollimation	7
3	Jaszczak-Phantom	10
4	Kugeleinsätze	10
5	Jaszczak-Phantom mit 5 Kugeleinsätzen, Schema und Bild	12
6-8	Versuchsaufbau Phantomstudie	16
9-12	Planare Aufnahmen	20-21
13	Planare Aufnahmen: Verhältnis Kugel zum Hintergrund, Messreihen (Studie 2-4) im Vergleich	22
14	SPECT: Verhältnis Kugel zum Hintergrund, Messreihen (Studie 2-4) im Vergleich	24
15	Altersverteilung der Patienten	25
16	Prozentuale Verteilung der SRS-positiven Befunde	26
17	Bewertung der Befunde	26
18	Ganzkörperaufnahmen 5 Min p.i., 4 Std. p.i.	27
19	Ganzkörperaufnahme 24 Std. p.i. (links) und Bildfusion von SRS und Skelettszintigraphie 4 Std. p.i.(rechts)	28
20	Planare Detailszintigramme	28
21	Ganzkörperaufnahmen 4 Std. p.i., SRS und Skelettszintigraphie	29

## 6.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ala	Alanin, nicht-essentielle Aminosäure
ant.	anterior
APUD	Amine precursor uptake and decarboxylation
Asn	Asparagin, nicht-essentielle Aminosäure
BWK	Brustwirbelkörper
CT	Computertomographie
cts	counts (engl.), Zähler
Cys	Cystein, nicht-essentielle Aminosäure
d	Tag
DNES	diffuses neuroendokrines System
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure, chelatisierender Komplexbildner
et al.	et alii (lat.), und andere
GEP	gastro-entero-pankreatisch
GK	Ganzkörper-Szintigramm
Gly	Glycin, nicht-essentielle Aminosäure
Gy	Energiedosis, 1 Gray= 1 J/kg
h	Stunde
HDP	Hydroxymethylen-Diphosphonat
i.v.	intravenös
In	Indium
In+	Indium, erhöhte Aktivität
ISG	Iliosakralgelenk
kBq	Kilo-Becquerel
keV	Kilo-Elektronenvolt
LEHR	Low-Energy-High-Resolution, niederenergetisch-hochauflösend
Ltr.	Liter
Lys	Lysin, essentielle Aminosäure

MBq	Mega-Becquerel
MDP	Methylen-Diphosphonat
MEAP	Medium-Energy-All-Purpose, mittelenergetisch-multifunktional
Min.	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
p.i.	post injectionem (lat.), nach Injektion
Phe	Phenylalanin, essentielle Aminosäure
post.	Posterior
ROI	Region-of-interest, interessierender Bereich
S	Schwefel, chemisches Element
sec.	Sekunde
Ser	Serin, nicht-essentielle Aminosäure
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (engl.), Single Photon Emissionscomputertomographie
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
sstr	Somatostatinrezeptor
Tab.	Tabelle
Tc	Technetium
Thr	Threonin, essentielle Aminosäure
Trp	Tryptophan, essentielle Aminosäure
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach

## 7. Literatur

**Ahlman H, Arnold R, Bartsch DK, Fendrich V, Kann PH, Klöppel G, Klose KJ, Langer P, Rothmund M, Schaefer S, Simon B, Stinner B, Wagner HJ, Wiedenmann B:** Endokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.): Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007, S.378-481

**Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz S, Schettler S, Overberg A, Germer CT, Wolf, KJ:** Phase-Inversion Sonography During the Liver-Specific Late Phase of Contrast Enhancement: Improved Detection of Liver Metastases. *Am J Roentgenol* 2001; 176:1191-1198

**Baum RP, Hoffmann M:** Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe* 2004;10: 598-610

**Béhé M, Gotthardt M, Behr TM:** Imaging of gastrinomas by nuclear medicine methods. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119/19-20: 593-596

**Behr TM, Gotthardt M, Barth A, Béhé M:** Imaging tumors with peptide-based radioligands. *Q J Nucl Med*, 2001; 45 (2):189-200

**Bertherat J, Tenenbaum K, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, Dousset B, Bertagna X, Epelbaum J:** Somatostatin Receptors 2 and 5 Are the Major Somatostatin Receptors in Insulinomas: An in Vivo and in Vitro Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(11): 5353-5360

**Böttger TC, Weber W, Beyer J, Junginger T:** Value of tumor localization in patients with insulinoma. *World J Surg* 1990; 14(1): 107-114

**Brenner W, Bohuslavizki KH, Sieweke N, Tinnemeyer S, Clausen M, Henze E:** Quantification of diphosphonate uptake based on conventional bone scanning. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24(10):1284-90

**Brown ML, Collier BD Jr, Fogelman I:** Bone Scintigraphy: Part 1. Oncology and Infection. *JNM* 1993; 34(12): 2236-2240

**Buckley O, O’Keeffe S, Geoghegan T, Lyburn ID, Munk PL, Worsley D, Torreggiani WC:** 99m-Tc bone scintigraphy superscans: a review. *Nucl Med Commun*, 2007; 28(7):521-7

**Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP, Lebtahi R, Silbermann-Hoffmann O, Henry-Feugeas MC, Cadiot G, Mignon M, Schouman-Claeys E:** Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *B J Radiol* 2001; 74, 1065-1070

**Dössel O,** Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung. Berlin, Springer Verlag, 2000

**Drzeuga A, Stahl A, Wieder H, Meisetschläger G, Souvatzoglou M, Scheidhauer K, Schwaiger M:** Szintigraphische Verfahren in der Inneren Medizin – Indikationen, Grenzen, Möglichkeiten. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2833-2842

**Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP:** Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism* 2007; 21: 111-129

**Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I:** 99mTc-EDDS YNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 237-44

**Gibril F, Doppmann JL, Reynolds JC, Chen CC, Sutliff VE, Yu F, Serrano J, Venzon DJ, Jensen RT:** Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3):1040-53

**Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT:** Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1997;126(9): 741-2

**Gregory A. Kaltsas, G. Michael Besser, and Ashley B. Grossman:** The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 458 - 511

**Hach A, Freyschmidt J:** Nuklearmedizinische Bildgebung. In: Freyschmidt J, Stähler A (Hrsg.): Handbuch diagnostische Radiologie Muskuloskelettales System 2005, Springer, S.12-30

**Heitz PhU, Klöppel G:** Disseminiertes neuroendokrines System In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U. (Hrsg.): Pathologie. *München - Jena, Urban&Fischer 2001; S. 419-424*

**Hornauer A, Bohuslavizki KH:** Doppel-Isotopen-Technik, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit anatomical landmarking. *Broschüre Covidien, ISBN 905639 RA 11/2006*

**Hünerbein R, Jäkel O, Karger C, Schulz-Ertner D:** Nuklearmedizin In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J(Hrsg.): Duale Reihe, Radiologie, 2. Aufl., Stuttgart, Thieme 2006, S.140-147

**Jamar F, Fiase R, Leners N, Pauwels S:** Somatostatin Receptor Imaging with Indium-111-Pentetreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Safety, Efficacy and Impact on Patient Management. *JNM* 1995; 36: 542-549

**Jensen RT:** Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol.* 1999, 10 Suppl 4: 170-176

**Jensen RT, Gibril F, Termanini B:** Definition of the Role of Somatostatin Receptor Scintigraphy in Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Lokalisation. *J Biol Med* 1998; 70: 481-500

**Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB:** Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12 S. 683-699

**Karger C, Jäkel O:** Physikalische Grundlagen In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J(Hrsg.): Duale Reihe, Radiologie, 2. Aufl. Stuttgart, Thieme 2006, S.2-24

**Klose KJ:** Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Traktes (Karzinoidtumoren). In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.): Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie. *Berlin, Heidelberg: Springer, 2007, S.443*

**Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijts AE, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SW:** 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(8): 716-31

**Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, van Eijck CHJ, Oei HY, Lamberts SWJ:** 111-In-Octreotide Scintigraphy in Oncology. *Metabolism.* 1992; 41; 9 Suppl 2: 83-86

**Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, de Herder WW, van Eijck CH, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Pauwels S:** Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyltriamine penta-acetic acid-D-Phe1]-octreotid. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (Suppl 2): 219-223.

**Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PM, Lamberts SWJ:** Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumors. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 283-292

**Kwekkeboom DJ, Lamberts SWJ, Habbema JDF, Krenning EP:** Cost-Effectiveness Analysis of Somatostatin Receptor Scintigraphy. *JNM* 1996; 37(6): 886-892



- Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP:** Somatostatin-receptor imaging in the localisation of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323: 1246-1249
- Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ:** Octreotide. *N Engl J Med.* 1996; 334(4): 246-54.
- Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, Chosidow D, Faraggi M, Mignon M, Le Guludec D:** Detection of Bone Metastasis in Patients with Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors: Bone Scintigraphy Compared with Somatostatin Receptor Scintigraphy. *JNM* 1999; 40: 1602-1608
- Le Duc-Pennec A, Thol C, Cavarec M, Le Rest C, Turzo A, Guillo P, Bizais Y:** Octreotide Imaging Plus Bone Scintigrams To Optimally Localize Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2003; 28(1): 5-8
- Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A:** Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1315-1322
- Modlin IM, Lye KD, Kidd MA:** 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97 (4): 934-959
- Modlin IM, Tang LH:** Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: The last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583-590
- Moser E:** Nuklearmedizin. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R (Hrsg.): *Radiologie. München - Jena, Urban&Fischer* 2006; S. 287-327
- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW:** Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(8): 2622-8
- Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznik RH:** MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74(866): 968-73
- Pape UF, Böhmig M, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U:** Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 222-33
- Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshyn L, Niznik H, Srikant CB:** The somatostatin receptor family. *Life Sci.* 1995; 57(13): 1249-65
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle FG, Ruzsniwski P, Ahlman H, and Wiedenmann B:** Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424
- Rambaldi P, Cuccurullo V, Briganti V, Mansi L:** The present and future role of 111In Pentetreotide in the PET era. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 225-235
- Reubi JC:** Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy. *Endocrine Reviews* 2003; 24 (4): 389-427
- Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, Reading CC, and Moertel C:** Detection of Somatostatin Receptors in Surgical and Percutaneous Needle Biopsy Samples of Carcinoids and Islet Cell Carcinomas. *Cancer Research* 1990; 50: 5969-5977

**Reubi JC, Schär J-C, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR:** Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273-282

**Ricke J, Klose KJ:** Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 39-44

**Ryan PJ, Fogelman I:** Bone scintigraphy in metabolic bone disease. *Semin Nucl Med.* 1997; 27(3): 291-305

**Schäfer A, Hellwig D, Müller WU:** Dosimetrie und biologische Strahlenwirkung. In: Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T (Hrsg.): Nuklearmedizin. *Thieme Verlag* 2008, S. 32-44

**Shets S, Hruban RK, Fishman EK:** Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 725-730

**Solcia E, Klöppel G, and Sobin LH:** Histological Typing of Endocrine Tumors, 2nd ed. *World Health Organization* (2000)

**Spitzer WJ, Müller-Richter U:** Diagnostik durch aktuelle bildgebende Verfahren. In: Horch H-H (Hrsg.): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 2007 München-Jena, Urban&Fischer, S. 2-17

**Thoeni RF, Blankenberg F:** Pancreatic Imaging: Computed tomography and magnetic resonance imaging. *Radiol Clin North Am* 1993; 31(5): 1085-113

**van der Hiel B, Stokkel MPM, Chiti A, Lucignani G, Bajetta E, Pauwels EKJ, Bombardieri E:** Effective treatment of bone metastasis from a neuroendocrine tumour of the pancreas with high activities of In-111-pentetreotide. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 479-483

**Vick C, Zech CJ, Höpfner S, Wagnershauser T, Reiser M:** Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Radiologe* 2003; 43(4): 293-300

**Wall BF, Hart D:** Revised radiation doses for typical x-ray examinations. *BJR* 1997; 70: 437-439

**Zanotti-Fregonara P, Keller I, Devaux J-Y, Massaro A, Rubello D, Hindié E:** A simultaneous dual-isotope acquisition and imaging fusion protocol in nuclear medicine: <sup>111</sup>In-Octreotide SPECT and <sup>99m</sup>Tc-HMDP bone SPECT. *Minerva Biotec* 2008; 20: 133-5

## 8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Dipl.-Biol. Willm Uwe Kampen für die Überlassung des Themas, für die freundliche und stets hilfsbereite Betreuung während der gesamten Zeit.

Weiterhin möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützten:

- Herrn Dr. Maaz Zuhayra für die fachkundige Mitbetreuung und Frau Antje Hornauer für die hilfreiche Unterstützung während der praktischen Phase der Arbeit.
- der Firma Covidien, Neustadt/Donau, insbesondere Herrn Dr. H.-J. Gosink, für die Bereitstellung der verwendeten Tracer.
- der Klinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München für das zur Verfügung stellen des Jaszczak-Phantoms.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Ausbildung stets unterstützten, und ohne die mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

## 9. Lebenslauf

Sandra Hagen, geb. Vinner

Ich wurde am 27. August 1977 in Essen geboren, habe von 1984 bis 1988 die Grundschule (Fischlaker Grundschule, Essen) und anschließend bis 1997 das Gymnasium (Goetheschule, Essen) besucht. Nach meinem Abitur am 03.06.1997 begann ich bei der Deutschen Bank AG, Essen eine Ausbildung zur Bankkauffrau, welche ich 1999 erfolgreich abschloss. Im Wintersemester 1999 studierte ich ein Semester Mathematik und Biologie an der Universität Essen. Im Sommersemester 2000 begann ich mein Studium der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, an der ich am 10.04.2001 das Vorphysikum (Naturwissenschaftliche Vorprüfung) sowie am 28.03.2003 das Physikikum (Zahnärztliche Vorprüfung) absolvierte. Am 29.06.2007 schloss ich mein Studium der Zahnmedizin mit dem Staatsexamen (Zahnärztliche Prüfung) ab und erhielt am 27. August 2007 die Approbation als Zahnärztin. Nach einem Jahr Erziehungsurlaub arbeite ich seit dem 01. November 2008 in einer Praxis in Essen.

## 10. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Studien wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

*Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35 (Suppl. 2): S. 268*

Double tracer imaging using In-111-Octreotide and Tc-99m-HDP:  
Phantom studies and first clinical experiences

W.U. Kampen<sup>1</sup>, A. Hornauer<sup>1</sup>, S.Hagen<sup>2</sup>, M. Zuhayra<sup>2</sup>, E. Henze<sup>2</sup>, C. Bleckmann<sup>1</sup>, K.H. Bohuslavizki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nuclear Medicine Spitalerhof, Hamburg, Germany

<sup>2</sup>Clinic of Nuclear Medicine, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany