

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen**

**Abteilung Nuklearmedizin**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Bares**

**Evaluation der SPECT/CT-Bildfusion -  
ist eine Verbesserung der Diagnostik von  
neuroendokrinen Tumoren möglich?**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhardt Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Karin Freiberg**

**aus**

**Isny im Allgäu**

**2011**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Horger



Vielleicht ist ein schlauer Krebs,  
der vor- und rückwärts gehen kann.

[Wilhelm Busch]

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Prolog: Die Bildfusion . . . . .	1
1.2	Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren . . . . .	2
1.3	Bildgebung . . . . .	3
1.3.1	Ultraschall, Endosonographie . . . . .	3
1.3.2	Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)	4
1.3.3	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS), SPECT . . . . .	4
1.3.4	Szintigraphie mit Metajodobenzylguanidin (MIBG) . . . . .	6
1.3.5	Multimodale Bildgebung . . . . .	7
1.4	Neuroendokrine Tumore (NET) . . . . .	8
1.4.1	Definition und Klassifikation von NET . . . . .	8
1.4.2	Klassifikationskonzepte . . . . .	9
1.4.3	Epidemiologie neuroendokriner Tumoren . . . . .	11
1.4.4	Klinik neuroendokriner Tumoren . . . . .	12
1.4.5	Therapie neuroendokriner Tumore . . . . .	13
1.4.6	Radiorezeptorthherapie (RRT) bzw. peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) . . . . .	15
1.5	Zielsetzung der Arbeit . . . . .	17
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>18</b>
2.1	Studienrahmen und Patientenkollektiv . . . . .	18
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	18
2.1.2	Studienrahmen . . . . .	20
2.2	Patientendaten . . . . .	20
2.3	Die verschiedenen bildgebenden Methoden . . . . .	24
2.3.1	Szintigraphie und SPECT . . . . .	24
2.3.2	Bildfusion . . . . .	25
2.3.3	CT . . . . .	25
2.4	Beurteilung der Bilddaten . . . . .	26

---

2.4.1	Evaluation . . . . .	28
2.5	Statistische Analyse . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1	Befundung der Bilddaten . . . . .	31
3.1.1	Bestimmung der Lokalisation . . . . .	32
3.1.2	Größenbestimmung und Dignität der Läsionen (127 Tumorkläsionen) . . . . .	36
3.1.3	Einschätzung der Sicherheit der ermittelten Daten (127 Tumorkläsionen) . . . . .	37
3.2	Methodenvergleich . . . . .	38
3.2.1	Statistische Auswertung . . . . .	38
3.2.2	Zusätzliche Beschreibung der einzelnen Tumorherde . . . . .	41
3.2.3	A) Vergleich der Fusionsmethoden (Side-by-Side-Analyse und Hawkeye-Fusion) mit den einzelnen Bildgebungsmodalitäten (SPECT und CT) . . . . .	44
3.2.4	B) Vergleich beider Fusionsmethoden . . . . .	52
3.3	Ausgewählte Patienten . . . . .	54
3.3.1	Patient Nr. 9 (Untersuchungsnr. 11): Thymom . . . . .	54
3.3.2	Patient Nr. 19 (Untersuchungsnr. 23): Hochdifferenziertes neuroendokrines Pankreascarcinom . . . . .	57
3.3.3	Patient Nr. 4 (Untersuchungsnr. 4): Dünndarmcarcinoid . . . . .	60
3.3.4	Patient Nr. 25 (Untersuchungsnr. 29): Dünndarmcarcinoid . . . . .	63
3.3.5	Patienten mit <sup>123</sup> I-MIBG-Szintigraphie . . . . .	66
3.4	Tumorherde ausserhalb der Referenz . . . . .	69
3.4.1	Referenz= 0; falsch positive Tumorherde . . . . .	69
3.4.2	Weitere Tumorherde ausserhalb der Referenz . . . . .	70
3.4.3	Sonstige Läsionen . . . . .	71
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	72
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>84</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>86</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>88</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>89</b>

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>90</b>
<b>Danksagung</b>	<b>103</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>104</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Prolog: Die Bildfusion

#### **Die Bildfusion - eine bedeutsame diagnostische Technologie zu Beginn des 21. Jahrhunderts?**

Die Geschichte der Nuklearmedizin beginnt mit der Entdeckung der Radioaktivität von Uran durch Henri Becquerel im Jahr 1896, kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch den deutschen Physiker Wilhelm Conrad Röntgen. Im 20. Jahrhundert wurde die Bildgebung mittels Röntgenstrahlen weiterentwickelt und 1973 erfand Sir Godfrey Hounsfield die Computertomographie. Zu Beginn zeigte sich besonders bei neurochirurgischen und neurologischen Krankheitsbildern der Vorteil der Schnittbildgebung im Vergleich zum gewöhnlichen, planaren Röntgenbild, welches z.B. nur eine Ebene des Schädels zeigt [2].

Das Konzept der modernen nuklearmedizinischen Tomographie wurde in den frühen 60er Jahren entwickelt, als Kuhl und Edwards Schnittbilder der Radioaktivitätsverteilung im Körper nach Applikation radioaktiver Tracer rekonstruieren konnten [21]. Mit diesem Wissen war die Entwicklung der Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT) in den späten 60ern und frühen 70ern möglich. Die ersten Bilder wurden akquiriert, um Abnormalitäten der Bluthirn-Schranke mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetium festzustellen. Viele Läsionen, die in der konventionellen planaren Bildgebung nicht entdeckt worden sind, waren mittels SPECT zu erkennen [2]. So konnte sowohl in der Radiologie als auch in der Nuklearmedizin die Überlegenheit der tomographischen Techniken gegenüber der konventionellen planaren Bildgebung gezeigt werden. Die dynamische Entwicklung neuer Technologien in der Nuklearmedizin nahm mit der Einführung der Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) 1975 rasant zu. Zunächst auf eine reine Modalität für die Forschung beschränkt, ist

sie heute ein wichtiges Instrument der klinischen Bildgebung. Inzwischen gibt es eine Vielzahl von PET-Tracern, um biochemische oder pharmakologische Prozesse darzustellen.

Daneben gibt es die Magnetresonanztomographie (MRT), welches ein diagnostisches Verfahren ist, das im Gegensatz zur Computertomographie und Röntgenuntersuchung keine ionisierende Strahlung (Röntgenstrahlung) zur Bilderstellung verwendet, sondern mit Radiowellen und Magnetfeldern arbeitet. Die ersten MRT-Geräte wurden in den 80er Jahren in Deutschland installiert.

Durch Weiterentwicklung von Computertechnologie und Messtechnik mit effizienteren und präziseren Geräten gibt es nun die Möglichkeit, die verschiedenen morphologischen und funktionellen Methoden der Bildgebung zu kombinieren. Die Bildfusion ist eine relativ neue Darstellungsform. Das fusionierte Bild enthält im Hintergrund meist die Bildinformation einer Modalität mit hoher anatomischer Detailauflösung, wie zum Beispiel von computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahmen. Im Bildvordergrund wird eine Bildserie farbig überlagert oder eingeblendet, die funktionelle Bilddaten mit wenig anatomischen Informationen enthält. Es können dies zum Beispiel Positronen-Emissions-Tomographie-, SPECT- oder funktionelle MRT-Aufnahmen (fMRT) sein [79]. In dieser Studie wurde die kombinierte Bildgebung mittels Hybrid-Scanner (SPECT/CT) sowie die mentale Fusion von SPECT und CT (Side-by-Side-Analyse) anhand der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren (NET) untersucht.

## **1.2 Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren**

Die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors (NET) basiert bei einem Teil der Patienten auf die typische, durch die überschießende Hormonproduktion hervorgerufene Symptomatik. Bei einem anderen Teil basiert die Diagnose auf der durch progredientes Wachstum hervorgerufenen Symptomatik (z.B. Metastasierung in die Leber oder verdrängendem Wachstum z.B. im Darm) oder auch auf einen Zufallsbefund bei Bildgebung oder Operation aus einem anderen Anlass.

Mittels Probebiopsien oder Resektionsmaterial kann Gewebe für die Histologie und Immunhistologie gewonnen werden, welches die Diagnose „neuroendokriner Tumor“ erlaubt. Zusätzlich kann durch die Bestimmung der in NET vorkommender Proteine wie z.B. Synaptophysin, Chromogranin A und NSE (neuronenspezifische Enolase) im Serum die Diagnose weiter gestützt werden [86]. Bei allen gering differenzierten NET kommt die Bestimmung der 5-HIES-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin,

Calcitonin, hCG-alpha/-beta und die Serum-LDH als Verlaufsparemeter in Frage (modifiziert [55]). Zur weiteren Spezifizierung ist die Hormonbestimmung bei einigen Tumorentitäten möglich (z.B. Glucagon, VIP, Somatostatin, Insulin/Proinsulin).

## 1.3 Bildgebung

Ein Großteil der neuroendokrinen Tumore kann anhand des klinischen Bildes und der laborchemischen Parameter diagnostiziert werden. Aufgabe der bildgebenden Verfahren ist die Suche nach dem Primarius und die Festlegung der metastatischen Ausbreitung. In der Lokalisationsdiagnostik werden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt. So wird initial in der Regel zunächst der transabdominelle Ultraschall verwendet. Zur spezifischen Suche eines NET und zur Ausbreitungsdiagnostik spielt die CT- und MRT-Diagnostik sowie die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) eine weitere wichtige Rolle.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Verfahren weisen jedoch unterschiedliche Werte auf, je nach Größe, Proliferationsaktivität und Differenzierungsgrad des Tumors [46, 54, 93, 98, 126]. Fakultativ können auch die MIBG-Szintigraphie (bei negativer SRS) oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit FDG eingesetzt werden.

### 1.3.1 Ultraschall, Endosonographie

In der primären Diagnostik ist die abdominelle Sonographie ein wertvolles Routineverfahren, jedoch mit begrenzter Sensitivität vor allem bei sehr kleinen Tumoren. Die Sensitivität in der Lokalisation von pankreatischen NET liegt bei 43% bis ca. 60% [23, 58]. Insbesondere für NET des Vorderdarms spielt die endoskopische Ultraschall-diagnostik eine wesentliche Rolle [59]. So können nicht nur pankreatische, sondern auch duodenale NET mit einer Sensitivität bis zu 94% [136] lokalisiert werden. Jedoch geht mit dieser Methode eine relative Invasivität, eine hohe Untersucherabhängigkeit und aufgrund der geringen Eindringtiefe von nur etwa 6 cm eine lokal begrenzte Beurteilbarkeit einher.

### 1.3.2 Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)

Neben den konventionellen bildgebenden Verfahren spielen Schnittbildverfahren eine wesentliche Rolle vor allem zur genaueren Zuordnung zu Organstrukturen sowie zur Ergänzung der Ausbreitungsdiagnostik und Therapieplanung [71, 136]. Durch die technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahre hat sich der Stellenwert der CT und insbesondere der MRT, die besonders bei Lebermetastasen und kleinen Tumoren eine gute Detektion erreicht, deutlich verbessert [132]. Im Hinblick auf die Lokalisation von Mitteldarmtumoren liegt die Sensitivität der Schnittbildgebung auch nach Verlaufskontrollen über ca. 3 Jahre nur bei maximal 49%, während Lebermetastasierungen mit bis zu 78% deutlich besser dargestellt werden können [125]. Zur Lokalisationsdiagnostik von NET des Pankreas liegen die Zahlen für das Mehrzeilen-CT bei einer Sensitivität von 64-82% und für das Hochfeld-MRT bei 75-100% [10].

Tabelle 1.1: Ergebnisse der CT/MRT-Bildgebung für die Detektion pankreatischer neuroendokriner Tumoren:

Autoren	Modalität	Anzahl (Läsionen)	Größe(cm)	Sensitivität(%)
Semelka 2000 [121]	MRT	30	0,3-6,2	100
Thoeni 2000 [130]	MRT	20	<2	85
Ichikawa 2000 [47]	MRT	19	0,4-6,0	75
Van Hoe 1995 [131]	CT	11	>0,4	82
Ichikawa 2000 [47]	CT	26	0,4-0,6	72

### 1.3.3 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS), SPECT

Während die Darstellung von Tumoren oder Metastasen mittels radiologischer Verfahren überwiegend auf morphologischen Kriterien und Dichteunterschieden im Vergleich zum umgebenden Gewebe beruht, ist das Prinzip der szintigraphischen Diagnostik die spezifische Bindung des Radioisotop-markierten Peptids an den Rezeptor [82]. Da planare Untersuchungen im Vergleich zur SPECT-Technik eine geringere Sensitivität zeigen, sollte die SRS nicht mehr alleine eingesetzt werden [20]. Im klinischen Alltag stellt die SRS mit <sup>111</sup>Indium markiertem Pentetretotid das wichtigste Suchverfahren in der Diagnostik dar [7, 64, 78, 136]. Der hohe Stellenwert für die Lokalisation von NET bezieht sich vor allem auf eine Sensitivität von bis zu 97% bei Primärtumoren im Mitteldarm bzw. für mesenteriale und paraaortale Lymphknotenmetastasen [7, 116]. So lassen sich auch kleine Primärtumoren und Metastasen, die mit CT, MRT und Sonographie nicht oder nur schwer nachweisbar sind, bei hoher

Rezeptorexpression detektieren [1, 49, 66, 72].

Allerdings können NET < 1cm nur selten dargestellt werden [59]; der Wert der SRS liegt präoperativ v.a. in der Darstellung extrahepatischer und extraabdomineller Metastasen. In den Untersuchungen von Kisker et al. hat sie sich hier den konventionellen Verfahren überlegen gezeigt [59]. Für NET mit Lokalisation im Vorderdarmbereich liegt die Sensitivität bei ca. 47% [116, 136], so dass zusätzliche bildgebende Verfahren notwendig sind.

Die Sensitivität der SRS ist abhängig von der Somatostatinrezeptorexpression und vom Entdifferenzierungsgrad des NET. So lassen sich hochdifferenzierte neuroendokrine Tumore besser darstellen als hochdifferenzierte neuroendokrine Carcinome und niedrigdifferenzierte Carcinome. Gerade bei Insulinomen besitzt die SRS aufgrund der häufig nur geringen Somatostatinrezeptorexpression zwischen 10-50% eine nachgeordnete Rolle [82].

Die Indikationen für die SRS sind die Detektion vorher nicht bekannter Primärtumorlokalisationen und/oder Metastasen im Rahmen des präoperativen Stagings von NET-Patienten [71]; als Verlaufskontrolle nach Operation und Rezidivdiagnostik bei Anstieg spezifischer Tumormarker; als Therapiekontrolle unter Behandlung mit Somatostatinanaloga (Sandostatin) sowie Ansprechen auf eine Chemotherapie oder Biotherapie; zur Differentialdiagnose neuroendokriner Tumoren versus nicht-endokriner Tumoren (wenn eine bioptische Klärung nicht möglich ist) und zur Indikationsstellung zur Durchführung einer Radiorezeptorthherapie (Intensität der Rezeptorexpression und prätherapeutische Dosimetrie) und Verlaufskontrolle nach Behandlung [115].

Tabelle 1.2: Diagnostische Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie bei NET des gastroenteropankreatischen Systems [41, 52]

Tumorart	Nachweisrate
Gastrinom	91-100%
Carcinoid	73-97%
Insulinom	50-62%
Glucagonom	98-100%
Funktionell nicht aktive Tumore	64-80%

Anfang der neunziger Jahre etablierte sich die szintigraphische Diagnostik der Rezeptorexpression von NET mittels radioaktiv markierter Peptide [73]. Das mit <sup>111</sup>Indium markierte synthetische Somatostatinanalogon Pentetreotide (Octreoscan®) ist klinisch am weitesten etabliert. Es existieren insgesamt mindestens fünf Somatostatinsubrezeptoren (SSTR), die in der Mehrzahl der NET auf Protein- und mRNA-Ebene nachgewiesen werden können und als inhibierende G-Proteine eine Hemmung der

Adenylatzyklase bewirken [56, 92]. Somatostatin bindet relativ gleich an alle Subtypen, dagegen zeigt das  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Octreotid eine hohe Affinität zu den Subtypen Typ zwei und Typ fünf, weniger zu Typ drei [71]. Aufgrund der molekularen Veränderungen besitzt es keine Affinität zu den Subtypen eins und vier [107, 108].

Somatostatin selbst umfasst eine Gruppe von Polypeptidhormonen, deren wichtigste Vertreter aus 14 (SS-13) und 28 (SS-28) Aminosäuren bestehen. In seiner physiologischen Funktion hemmt es die Sekretion einer Vielzahl von Hormonen wie der Wachstumshormone, Gastrin, Sekretin, VIP, Insulin und Glucagon. Die Expression von Somatostatinrezeptoren kommt normalerweise z.B. in der Darmmukosa, Pankreas sowie auf aktivierten Granulozyten/Monozyten bei Infektionen oder chronisch-granulomatösen Entzündungen vor [105, 123]. Zellen maligner Tumoren können auch Somatostatinrezeptoren exprimieren, dies ist bei den meisten NET der Fall, aber auch bei Carcinomen der Lunge, der Brust, bei Meningeomen, gut differenzierten Astrozytomen, Hypophysentumoren und malignen Lymphomen [65, 102, 103, 104, 106, 114]. Da Somatostatin durch eine sehr schnelle enzymatische Degradation und einer Halbwertszeit von nur zwei bis drei Minuten gekennzeichnet ist, wurden für die Anwendung in vivo stabilere Somatostatinanaloga wie das Octreotid entwickelt. Das radioaktive  $^{111}\text{In}$  ist durch den Chelatbildner DTPA (Diethylen-Triamin-Pentaacetat) an Octreotid gebunden und wird nach intralysosomaler Degradation des Peptids in der Zelle angereichert [13]. Die Halbwertszeit des Indiums beträgt 2,8 Tage und es besteht die Möglichkeit von Spätaufnahmen nach 24h mit geringerer Hintergrundaktivität und damit höherer Sensitivität als bei Aufnahmen nach vier Stunden [50]. Die physiologische Aufnahme von  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Octreotid erfolgt in mehreren Organen: Niere, Leber, Milz, Schilddrüse und Hypophyse.  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Octreotid kann auch durch geringe biliäre Exkretion in den Gallengängen, in der Gallenblase, und in den Darm nachgewiesen werden. Die Elimination erfolgt durch renale Clearance, so dass nach Injektion die Aktivität in den Nieren in dem Maße abfällt, wie das Peptid aus dem Blut eliminiert wird [13, 65]. Durch die vorwiegend renale Ausscheidung wird die Lokalisation von Tumoren und Metastasen in der Oberbauchregion erleichtert [65, 71].

#### 1.3.4 Szintigraphie mit Metajodobenzylguanidin (MIBG)

Wichtig ist die Frage nach dem Rezeptorstatus der Tumoren, da z.B. somatostatinrezeptornegative Tumore mit niedriger Differenzierung sich mit schlechter Prognose aggressiv ausbreiten können [31]. Insbesondere bei somatostatinrezeptornegativen, sekretorischen NET stellt  $^{123}\text{I}$ -MIBG ein komplementäres Tracer dar.  $^{123}\text{I}$ -MIBG ist ein radioaktiv markiertes Peptid und wird zur szintigraphischen Darstellung von Tumo-

ren des APUD-Systems (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) genutzt. Die Zellen des APUD-Systems reichern Guanethidin an, MIBG stellt ein Guanethidinanalogon dar. Physiologisch wird sympathisch innerviertes Gewebe wie Herz, Speicheldrüsen und Milz dargestellt, die Ausscheidung erfolgt über Leber und Nieren. Es wurden für die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie Sensitivitäten für Carcinoide mit ca. 63% beschrieben, mit Abhängigkeit vom Tumortyp (bronchopulmonale NET ca. 11%, Mitteldarm-NET ca. 80% ) [62]. Bei nicht sekretorischen NET wurden geringere Sensitivitäten beschrieben. Bei szintigraphisch nachgewiesener Speicherung kann  $^{131}\text{I}$ -MIBG mit palliativem Ansatz therapeutisch angewendet werden.

### 1.3.5 Multimodale Bildgebung

Die exakte anatomische Zuordnung der Herdbefunde bei neuroendokrinen Tumoren ist nicht immer möglich, auch bei der Verwendung der Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT), bei der die Aktivitätsverteilung im Körper in Form von Schnittbildern, ähnlich wie bei der CT und MRT, dargestellt wird. Dagegen bietet das CT detaillierte anatomische Informationen über die zu untersuchende Region, die jedoch oft keine spezifische Diagnose zulassen. Nun könnte die Verwendung von mehr als einem bildgebenden Verfahren zu einem bedeutsamen Informationsgewinn führen. Dies ist z.B. durch die mentale Integration von der Bilddaten zweier Untersuchungsverfahren möglich (in dieser Studie als Beispiel SPECT und CT, genannt „Side-by-Side-Analyse“). Ein weiteres Beispiel ist die retrospektive Bildüberlagerung durch das SPECT/CT-Kombinationsgerät, wie die in der vorliegenden Studie eingesetzte Multifunktions-Gammakamera mit integriertem Low-Dose-CT (Hawkeye-Fusion). Durch Bildfusionstechniken sei es in retrospektiver Form oder mittels SPECT/CT-Kombinationsgeräten, konnte eine Verbesserung in der Lokalisationsspezifität erzielt werden [4, 96]. Bei der multimodalen Bildgebung werden unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten eingesetzt, häufig ein nuklearmedizinisches (SPECT, PET) und ein radiologisches (CT, MRT) Schnittbildverfahren. Dafür ist zum einen eine multimodale Bildbetrachtungsstation und eine entsprechende Software zur Bildkorrelation und Bildfusion nötig, zum anderen bedarf es für die Beurteilung der unterschiedlichen nuklearmedizinischen und radiologischen Bilddaten einer entsprechenden ärztlichen Kompetenz, die nur durch ein gemeinsames Expertenteam aus Nuklearmedizinern und Radiologen oder einer Doppelqualifikation eines Arztes gegeben ist. Bei der kombinierten multimodalen Bildanalyse orientiert man sich primär an der nuklearmedizinischen Modalität, da hiermit pathologische Prozesse anhand einer Mehranreicherung schneller zu erfassen sind. Daraus resultiert jedoch die Tendenz, Befunde zu übersehen, die nur in der zweiten Modalität (CT, MRT) erkennbar sind.

## 1.4 Neuroendokrine Tumore (NET)

Neuroendokrine Tumore (NET) stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die sich funktionell, morphologisch und in ihrem Verhalten unterscheiden. Die meisten NET sind endodermaler Herkunft und haben Prädilektionsstellen im Magen, Pankreas, Dünndarm und der Lunge. Ihre Diagnose ist abhängig von der Wiedererkennung bestimmter morphologischer Merkmale (Differenzierungsgrad) und der Präsenz neuroendokriner Marker-Moleküle. Die Heterogenität zusammen mit der niedrigen Inzidenz der NET wirken sich erschwerend auf die Erstellung evidenzbasierter standardisierter Vorgehensweisen gerade in der bildgebenden Diagnostik aus [90]. Ein möglicher Ansatz ist der Nachweis einer Expression von Somatostatinrezeptoren, die in der Mehrzahl der NET vorkommen. Dieser Sachverhalt wird für die Bildgebung mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS), der gängigsten nuklearmedizinischen Methode bei der Lokalisationsdiagnostik von NET, ausgenutzt. Viele Studien belegen eine überlegene Sensitivität und Spezifität der SRS (80%-95%, je nach Tumorentität [5], [53], [75]) verglichen mit konventionellen bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Angiographie [64, 78, 136, 138].

### 1.4.1 Definition und Klassifikation von NET

Durch die zunehmenden Erkenntnisse über NET in den letzten Jahren kann heute zwischen einer großen Anzahl morphologisch und biologisch gut differenzierter Tumorentitäten unterschieden werden. Der Begriff des Carcinoids reicht nicht aus, dem gesamten Spektrum unterschiedlicher Malignome gerecht zu werden. Nach der WHO-Klassifikation von 2000 werden diese Neoplasien allgemein als neuroendokrine Tumore bezeichnet. Nach heutigen Gesichtspunkten basiert ihre Einteilung auf einer Kombination von histologischen mit phänotypischen und funktionellen Merkmalen [25, 26, 120].

Neuroendokrine Tumore stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die vom disseminierten endokrinen Zellsystem ausgehen. Alle Zellen dieses Systems exprimieren neuroendokrine Marker wie neuronenspezifische Enolase (NSE), Chromogranin A und Synaptophysin und bilden regulatorische Neuropeptide bzw. Hormone, Proteine und Amine, die in membrangebundenen Sekretgranula gespeichert werden und nach Exozytose klassisch endokrin über Sekretion in die Blutbahn, parakrin auf umliegende Zellen, neuroendokrin (Neuron mit Peptidsekretion ins Blut) und schließlich ekkrin durch Freisetzung in das Darmlumen wirken [54, 61, 60, 82, 83, 98].

**Funktionalität**

Charakteristisch für neuroendokrine Tumore ist die Fähigkeit der Tumorzellen, Peptidhormone und biogene Amine zu sezernieren [68, 70]. Wenn diese Sekretionsprodukte ein sich klinisch manifestierendes Hypersekretionssyndrom hervorrufen, werden die Tumoren als funktionell aktiv bezeichnet und diese sind je nach Art des vom Tumor gebildeten Hormons für gut definierte Krankheitsbilder verantwortlich.

**Tumormetastasen**

Bei Erstdiagnose sowie im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung nimmt das Ausmaß der Metastasierung eine zentrale Rolle ein. So haben lokal begrenzte NET eine deutlich günstigere Prognose als regional oder fernmetastasierte NET [81, 84]. Neuroendokrine Tumore metastasieren bevorzugt in Leber und Lymphknoten; jedoch können Tochtergeschwülste fast überall im Körper vorkommen [93].

**1.4.2 Klassifikationskonzepte**

Die Einteilung (modifiziert [28, 93, 98]) erfolgt

- nach histopathologischen Gesichtspunkten wie der Dignität und dem Differenzierungsgrad
- entsprechend der Lokalisation z.B. nach ontogenetischen/embryologischen Gesichtspunkten
- je nach Vorliegen eines Hypersekretionssyndroms in funktionelle und nicht funktionelle Tumore

Neben den histomorphologischen Befunden ist nach der WHO-Klassifikation der immunhistologische Nachweis neuroendokriner Differenzierungsmerkmale für die Einordnung als (neuro)endokriner Tumor entscheidend [140]. Die WHO unterteilt neuroendokrine Tumore je nach Differenzierungsgrad und Wachstumsgrad in drei Klassen.

Tabelle 1.3: Geschichtlicher Überblick verschiedener Klassifikationen

Jahr	Beschreiber	Stichworte
1888	Lutenbarsch	gastrointestinale neuroendokrine Tumore
1907	Oberndorfer	Abgrenzung Carcinoide- Carcinome des Magen-Darm-Traktes
1938	Feyrter	diffuses neuroendokrines System „argentaffin“
1963	Williams und Sandler	embryogenetische Gesichtspunkte „foregut“, „midgut“, „hindgut“
1969	Pearse	„Apudome“ gemeinsame embryonale Herkunft aller NET
1980	WHO Klassifikation	EC-Zell-Carcinoide G-Zell-Carcinoide nicht näher spez. Carcinoide
2000	WHO Klassifikation	neuroendokriner Tumor neuroendokrines Carcinom

(modifiziert [61])

Tabelle 1.4: Kategorien endokriner Tumore, WHO-Klassifikation und Dignität

Kategorie	Dignität
1. Hoch differenzierter (neuro)endokriner Tumor = Carcinoide	benignes Verhalten, fragl. Dignität
2. Hoch differenziertes (neuro)endokrines Carcinom = maligne Carcinoide	niedrig malignes Verhalten
3. Niedrig differenziertes (neuro)endokrines (kleinzelliges) Carcinom	hohe Malignität
Weitere Kategorien	Dignität
Gemischt exokrin-(neuro)endokriner Tumor	maligne
Tumorähnliche Läsion	

(modifiziert [61], [54], [140])

Tabelle 1.5: Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (WHO 2002)= GEP-NET

1a	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor
1b	Hoch differenziertes neuroendokrines Carcinom
2	Niedrig differenziertes neuroendokrines Carcinom

Tabelle 1.6: Zuordnung der Tumorentitäten nach der Lokalisation bzw. embryologischen Ursprung

Endoderm	Kleinzelliges Bronchialcarcinoid; Lokalisation: Lunge Endokrine Pankreas- und Gastrointestinaltumore (GEP-NET) z.B: Carcinoide, Insulinom, Glucagonom, Gastrinom, Vipom, Somatostatinom, PPom; Lokalisation: Pankreas, Magen, Duodenum, Ileum, Appendix, Kolon/Rektum
Neuroektoderm	Medulläre Schilddrüsenkarzinome Phäochromozytome Paragangliome Merkel-Zell-Carcinom der Haut CUP-Syndrom mit neuroendokriner Differenzierung

### 1.4.3 Epidemiologie neuroendokriner Tumoren

**Inzidenz:** Mit einer geschätzten jährlichen Neuerkrankungsrate der NET von 0,1-1/100000 Einwohner und Jahr stellen diese eine seltene Tumorerkrankung dar [89].

**Häufigkeit:** NET einschließlich der Carcinoide sind mit 0,5-2% aller Neoplasien selten. Etwa 75% der NET sind im gastroenteropankreatischen System lokalisiert [70]. Von den funktionellen NET des GEP sind Gastrinome weitaus am häufigsten, zehnmal seltener sind Insulinome, sehr selten das VIPom (VIP= Vasoaktives Intestinales Polypeptid) und Glucagonom und extrem selten das Somatostatinom und das PPom (NET des Pankreas, ausgehend von den PP-Zellen mit erhöhter Sekretion von pankreatischem Polypeptid (PP)).

**Altersverteilung:** Carcinoide entstehen mit gleicher Häufigkeit in allen Erwachsenenaltersgruppen. Der Häufigkeitsgipfel für Gastrinome und Insulinome liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei nichtsporadischen MEN1-assoziierten Tumoren liegt das mediane Alter mit 49 Jahren etwas niedriger.

**Geschlechtsverteilung:** Bei den Carcinoiden sind Frauen 1,5 mal häufiger betroffen als Männer, für die anderen NET liegen hierzu keine eindeutigen Angaben vor.

**Ätiologie:** Für multiple gastrale Carcinoide stellt die Achlorhydrie mit begleitender Hypergastrinämie verschiedenster Ursache einen auch experimentell gut belegten ätiologischen Faktor dar. Weitere ätiologische Faktoren z.B. für die NET des GEP sind nicht bekannt.

**Prognose:** Als Kriterium zur Erfassung der Prognose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gilt die Kombination folgender Parameter: Primärtumorlokalisation, funktionelle Aktivität, Tumorgröße, lokale Ausdehnung, histologische Differenzierung, Angioinvasion, Metastasenstatus, mitotischer Index/Proliferationsaktivität [120]. Die Fünfjahresüberlebenszeit hängt von Primärlokalisation, Tumorgröße und Metastasierung ab. Sie liegt im Mittel bei ca. 50% [88], bei chirurgischer Intervention bis ca. 83% [122].

#### 1.4.4 Klinik neuroendokriner Tumoren

Da die meisten Tumoren in der Regel langsam wachsen und nur selten lokale Verdrängungserscheinungen verursachen, werden sie oft durch unkontrollierte Hormonproduktion symptomatisch. Die Klinik neuroendokriner Tumore kann sich verschiedenartig präsentieren, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius, dem Sekretions-, Wachstums- und Metastasierungsverhalten, der Größe und dem Differenzierungsgrad. Häufig werden unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen, B-Symptomatik, Obstruktion oder Diarrhö angegeben.

Nichtfunktionelle neuroendokrine Tumore zeigen meist subklinische Verläufe und werden deshalb oft durch einen Zufallsbefund erst erkannt. Im Gegensatz dazu rufen die funktionellen Tumore durch die Hypersekretion unterschiedlicher Hormone Syndrome wie das Carcinoid-, Zollinger-Ellison, Verner-Morrison- und Glucagonomsyndrom hervor. Es kann sogar zu potentiell lebensgefährlichen Krankheitsbildern wie der Hypoglykämie kommen, deshalb ist es wichtig, differentialdiagnostisch an diese Tumore zu denken [92, 98].

##### 1.4.4.1 Ausgewählte Krankheitsbilder

Mit 55% stellen die Carcinoide die größte Gruppe der neuroendokrinen Tumore im Gastrointestinaltrakt dar und sind zu 90% maligne [82]. Weniger als die Hälfte aller Carcinoide sind funktionell aktiv und produzieren vor allem Serotonin, aber auch Substanzen wie Corticotropin, Histamin, Dopamin, Substanz P, Neurotensin, Prostaglandine und Kallikrein [68]. Die typischen Beschwerden, die durch diese Substanzen hervorgerufen werden, werden als Carcinoidsyndrom bezeichnet, wobei die Symptome einzeln oder gemeinsam auftreten können. Charakteristisch sind die anfallsartige Gesichtsrötung (Flush), welche durch vasoaktive Mediatoren insbesondere im Bereich von Gesicht und Oberkörper verursacht wird, serotoninbedingte, wässrige Diarrhö und krampfartige Bauchschmerzen. Diese Bauchschmerzen können durch eine

desmoplastische Reaktion mit Raffung des Mesenteriums verursacht werden. Daneben kommen Ödeme im Hals- und Kopfbereich (v.a. bei bronchialem Carcinoid), Bronchospasmen, Teleangektasien sowie Endokardfibrose mit Zeichen der Herzinsuffizienz vor. Die Hormonausschüttung kann durch Stress, Alkohol und Nahrungsaufnahme provoziert werden (modifiziert [139]). Etwa 10% der Carcinoide kommen in anderen Organsystemen, z. B. in der Lunge und im Thymus (Thymom) vor.

Das Insulinom ist der häufigste endokrine Pankreastumor, welcher von den Beta-Zellen der Inselorgane abstammt und in über 90% gutartig ist [82]. Als Leitsymptome kommen durch die überschießende Insulinproduktion rezidivierende Nüchternhypoglykämien mit den typischen Hypoglykämie-Symptomen vor wie Schwitzen, Heißhunger, Zittern, Schwäche, Angst und Tachykardien; sowie neurologische Symptome wie Verwirrtheit und Krampfanfälle bis hin zum hypoglykämischen Koma.

Das Gastrinom - auch Zollinger-Ellison-Syndrom genannt - ist ein vorwiegend Gastrin produzierender NET und zu 55% bösartig [82]. Als zweithäufigster endokriner Pankreastumor kommt er bevorzugt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vor [60]. Etwa 60-70% der sporadischen Gastrinome liegen intrapankreatisch, mit leichter Bevorzugung des Pankreaskopfes [34]. Die sporadischen extrapankreatischen Gastrinome sind nahezu alle im proximalen Duodenum zu finden (ca. 20%). Häufig tritt der Tumor multipel auf. Die MEN-1-assoziierten Gastrinome liegen in über 90% im Duodenum [33, 99]. Die durch Gastrin stimulierte Magensäureproduktion ruft therapieresistente, atypisch lokalisierte Ulzera im Magen, Duodenum und Jejunum hervor. Weitere Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie und wässrige Durchfälle.

Das Glucagonom ist ein seltener NET des Pankreas, welcher von den Alpha-Zellen der Inselzellen abstammt und zu 80% maligne ist [82]. Zum klinischen Bild gehört eine Dermatose (paraneoplastisches nekrolytisches migratorisches Erythem), Glucoseintoleranz mit oder ohne manifesten Diabetes mellitus, normochrome, normozytäre Anämie und Gewichtsverlust [19].

### 1.4.5 Therapie neuroendokriner Tumore

Zu den therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung neuroendokriner Tumore zählen chirurgische Eingriffe, medikamentöse Therapie mit Somatostatinanaloga, Behandlung mit Interferon, Chemotherapie, interventionell-radiologische Therapie und die Radiorezeptortherapie. Oberstes Ziel jeder Therapie, sofern eine Heilung nicht

möglich ist, sollte die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sein.

#### **1.4.5.1 Chirurgische Therapie**

Eine kurative chirurgische Intervention sollte möglichst immer angestrebt werden und als interdisziplinäres Vorgehen gemeinsam festgelegt werden [135]. Das chirurgische Vorgehen richtet sich nach der Tumorlokalisierung, dem Zelltyp, der Tumorgroße, dem Vorhandensein von multiplen Manifestationen und dem Ausmaß der lokalen Invasion. Ist die kurative Resektion nicht möglich, kommen palliative Therapieoptionen zum Einsatz, z.B. Resektion eines potentiell obstruktiven Ileum-NET oder Resektion des Primärtumors oder der Metastasen bei relevanter funktioneller Symptomatik.

#### **1.4.5.2 Biotherapie mit Somatostatinanaloga (SSA) und Interferon-alpha**

##### **Somatostatinanaloga (SSA)**

Da der Somatostatinrezeptorbesatz vieler NET im Vergleich zu physiologischem Gewebe höher ist, stellen die SSA eine nahezu tumorspezifische Therapie dar. Aufgrund ihrer hemmenden Wirkung von Synthese und Ausschüttung gastrointestinaler Hormone und/oder Neurotransmitter sowie der Abschwächung der peripheren Hormonwirkung sind sie primär in der Therapie von NET des GEP geeignet [8, 74]. Ausserdem besteht ein antiproliferativer Effekt mit partieller Hemmung des Zellzyklus in der G1-Phase, jedoch ist dieser geringer ausgeprägt als der symptomatische Effekt.

Die Wirkung des Somatostatins wird durch fünf verschiedene Somatostatinrezeptor-subtypen (SSTR1-5) vermittelt, die jeweils unterschiedliche intrazelluläre Signaltransduktionswege aktivieren. Die zur Verfügung stehenden SSA binden bevorzugt an SSTR zwei und SSTR fünf.

An SSA gibt es z.B. Octreotid (Sandostatin) und Lanreotid (Somatuline), sowie „Long-Acting-Release“ (LAR)-Octreotid, die sich in ihrer Wirkdauer unterscheiden. Die geringen Nebenwirkungen bestehen in der Entwicklung von Gallensteinen und Gallenblasendysfunktion. Manche Patienten entwickeln bedeutsame Fettstühle, Hypocalcämien und zeitweise Glucoseintoleranzen.

##### **Interferon-alpha (IFNalpha)**

Seit etwa 20 Jahren werden alpha-Interferone auch bei der Therapie gastrointestinaler NET-Tumoren eingesetzt bzw. erprobt. Interferon-alpha (IFNalpha) ist ein natürlich auftretendes Glykoprotein, das aufgrund der beobachteten Tatsache, dass Patienten

mit NET eine eingeschränkte Funktion der natürlichen Killerzellen besitzen, eingesetzt wird. An Substanzen werden IFNalpha 2a (Roferon), IFNalpha 2b (Intron-A), lymphoblastisches IFNalpha (Welferon) wie auch IFNalpha (Hule-alpha) eingesetzt. IFNalpha wirkt durch eine Steigerung der Immunogenität, der Angiogenesehemmung, und antiproliferativ, hat jedoch eine geringere symptomatische Wirkung als SSA. Es sind zahlreiche Nebenwirkungen bekannt wie Müdigkeit und Muskelschmerzen, grippeähnliche Symptome, Diarrhö und Übelkeit.

#### **1.4.5.3 Systemische Chemotherapie**

In Abhängigkeit vom klinischen Verhalten und dem histopathologischen Differenzierungsgrad ergibt sich die Indikation zu systemischen Chemotherapien bei fortgeschrittener Erkrankung ohne Resektionsmöglichkeiten. Die Bewertung der Wirksamkeit systemischer Chemotherapie ist nur eingeschränkt möglich, da eine differenzierte Betrachtung für die einzelnen Tumorarten vonnöten ist. Beispielsweise ist bei bestimmten Carcinoiden des Magens, Dünndarms oder Dickdarms die systemische Chemotherapie wenig erfolgversprechend [135]. Verschiedene Untersuchungen mit einzelnen Zytostatika sowie Kombinationstherapien zeigten keine signifikanten therapeutischen Effekte [9, 113, 128].

#### **1.4.5.4 Interventionell-radiologische Therapie**

Bei dominierender Lebermetastasierung kann als regionäre Therapie die Chemoembolisation= perkutane Ethanol-Injektion eingesetzt werden [36], bei kleineren Lebermetastasen in geringerer Anzahl ist eine Radiofrequenzablation und laserinduzierte Thermoerapie möglich. Jedoch sollte die Indikation zur Chemoembolisation eng gestellt werden, da die Embolisierung von Leberarterien eine intraarterielle Chemotherapie ausschließt und spätere chirurgische Eingriffe erschwert [135].

#### **1.4.6 Radiorezeptortherapie (RRT) bzw. peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT)**

Insbesondere nach Ausschöpfen von Standardtherapieverfahren (SSA, Interferon-alpha, lokoregionäre Therapien) stellt die PRRT bei Patienten mit Metastasierung und langsamer Progression des Tumors sowie ausgeprägter tumorassoziierter klinischer Symptomatik eine Indikation dar.

Radionuklidmarkiertes Metajodobenzylguanidin (MIBG) als Guanethidinanalogon und

radionuklidmarkierte Somatostatinanaloga (SSA) wie  $^{111}\text{In}$ -Octreotide (Octreoscan) oder Technetium-99m-EDTA-HYNICTOC (TETOC) werden seit einigen Jahren erfolgreich in der Diagnostik von NET eingesetzt. Insbesondere die radionuklidmarkierten SSA eignen sich aufgrund günstiger biokinetischer Eigenschaften (rasche und hohe Anreicherung im Tumor, schnelle Blutclearance) und der Entwicklung stabiler Verfahren zur Markierung mit Betastrahlen-emittierenden Radionukliden für die Behandlung von NET, insbesondere der GEP. Mittels prätherapeutischer Diagnostik werden entscheidende Voraussetzungen wie eine hohe Rezeptorexpression sichergestellt, und es erfolgt der Ausschluß von Kontraindikationen der PRRT (höhergradige Niereninsuffizienz, Anämien sowie eine ausgedehnte ossäre Metastasierung) [12].

Als Beispiel sei  $^{90}\text{Y}$ -Yttrium genannt, welches gekoppelt an ein Somatostatinanalogon ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) eine Tumor-/Metastasengrößenreduktion ermöglicht, allerdings mit hoher Nierenbelastung.  $^{90}\text{Y}$ -Yttrium ist ein reiner Betastrahler, der Elektronen mit einer hohen maximalen Energie (2,27MeV) und einer maximalen Reichweite im Gewebe von über 10 mm emittiert. Dieses Nuklid kann an Peptide oder Antikörper mittels Chelatoren (sog. Linker) fest gebunden werden. Ein Chelator mit der höchsten Bindungskraft ist DOTA (1,4,7,10-Tetra-Azacyklodecan). In den vergangenen Jahren wurden verschiedene DOTA-markierte Peptide entwickelt, (Dota,Tyr3)-Octreotide (Dotatoc), DOTA-Lanreotide (DOTA-LAN) und (DOTA, Tyr3)-Octreotate (DOTA-TATE), mit unterschiedlicher Affinität zu den einzelnen Somatostatinrezeptorsubtypen (SSTR 1-5).

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl die Sensitivität der SRS und SPECT (SRS, MIBG-Szintigraphie und SPECT: im Folgenden zusammengefasst SPECT genannt) im Allgemeinen bei neuroendokrinen Tumoren (NET) hoch ist, und als Goldstandard angesehen wird (Stand 2005), gibt es doch immer wieder Patienten, deren Tumorlokalisationen nicht erfasst werden können. Daher wurden in dieser Studie Patienten im Rahmen der Diagnostik und/ oder Verlaufskontrolle von NET mit den bildgebenden Verfahren SPECT, Mehrzeilen-CT und SPECT/low-dose-CT (Hawkeye-Fusion) untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, die kombinierte anatomisch-funktionelle Bildgebung mittels SPECT/low-dose-CT Bildfusion im Vergleich zum Mehrzeilen-CT, vor allem aber zu dem nuklearmedizinischen Verfahren der SRS und SPECT am Beispiel bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zu evaluieren. Zusätzlich wurde diesem technischen Fusionsverfahren die mentale Integration von zwei bildgebenden Methoden (SPECT und CT) als „Side-by-Side-Analyse“ gegenübergestellt.

Um die diagnostische Aussagefähigkeit der einzelnen Methoden zu bewerten, sollen mit der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

Welche diagnostischen Informationen bezüglich Lokalisation und Dignität können die einzelnen Methoden liefern?

Lässt sich durch Bildfusion von low-dose-CT und SPECT die Lokalisationsgenauigkeit von Primärtumoren und Metastasen steigern?

Welche Schwierigkeiten treten bei der Befundung von Tumorerkrankungen in den einzelnen Methoden auf?

Inwieweit hat ein möglicher Informationsgewinn durch die Bildfusion im Einzelfall sogar Einfluss auf die Therapieplanung?

# Kapitel 2

## Material und Methodik

### 2.1 Studienrahmen und Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Goldstandard für die Diagnose NET diene bei rezeptorpositiven Patienten die Histologie. In die Auswertung eingeschlossen wurden ausschließlich Untersuchungen von Patienten mit histologisch erwiesenem NET (Resektionsmaterial n=17, Biopsie n=13). Ein externer Goldstandard für alle einzeln zu beurteilenden Tumorherde in Form einer histologischen Verifizierung konnte nicht erhoben werden. Aus diesem Grund wurden nur solche Tumorherde zur Auswertung zugelassen, bei denen eine Validierung nach bestimmten Kriterien erfolgen konnte: Die Validierung der einzelnen Tumorherde (Referenzdaten) erfolgte retrospektiv durch Histologie oder durch klinisches und radiologisches Follow-up > sechs Monate sowie durch einen Vergleich mit den Untersuchungsberichten und anderen bildgebenden Verfahren (siehe 2.1.1.1, Seite 19).

Ein weiteres Einschlusskriterium bestand in der Anwesenheit von positiven Tumorherdbefunden in der Bildgebung mittels SRS oder MIBG und/oder hochauflösende Mehrzeilenspiral-CT/MRT. Um vergleichbare Voraussetzungen für alle Methoden zu schaffen, wurden für den Vergleich der Tumorherde nur Untersuchungen von den Patienten ausgewählt, bei denen es möglich war, die Tumorherde in allen Methoden in der gleichen Körperregion (Thorax und Abdomen) zu beurteilen. So sind Tumorherde die z.B. an den Extremitäten lokalisiert waren und nur in einer Methode dargestellt wurden, nicht in den Vergleich miteinbezogen worden. Es wurde sichergestellt, dass nur Untersuchungen mit kompletten Bilddaten (Szintigraphie, SPECT und SPECT/low-dose-CT-Daten sowie eine hochauflösende CT bzw. MRT Aufnahme) ausgewertet wurden.

Eine Streubreite in der Qualität bei verschiedenen Befundungen und Befundern wurde durch das Einschlusskriterium „erfahrener“ Befunder, d.h. ein Befunder mindestens mit Facharztabschluss, eingegrenzt. Jedoch kann in dieser Studie keine Aussage getroffen werden, inwieweit die Qualität des einzelnen Befunders Einfluss auf die Ergebnisse hat, da diese Größe nicht gemessen worden ist.

In dieser Studie wurden nur Patienten im Alter zwischen 20 und 90 Jahren ausgewertet.

Von 68 Untersuchungen, welche positiv für die Diagnose eines NET waren, mussten 33 Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die unterschiedlichen Gründe waren z.B. keine vergleichbaren CT-Untersuchungen vorhanden (n=17), keine komplette Speicherung der SPECT- und Fusionsdaten (n=6), kein erhobener schriftlicher Befund (n=2), bei der Befundung bekannter Patient (n=4), kein Vergleich der Bildmodalitäten möglich (n=2), oder in keiner Methode wurde eine Läsion gesehen (n=1), siehe 3.4.3.2, Seite 71.

#### 2.1.1.1 Referenzdaten

Insgesamt wurden 108 Tumorherde als Referenzläsionen eingeschlossen. Als Referenz für die einzelnen Läsionen erfolgte ein Vergleich entweder mit der Histologie (n=21) (Rang 1: OP oder Biopsie), klinischem oder radiologischem Follow-up nach mindestens 6 Monaten (n=29) (Rang 2: Dieser Tumorherd wurde klinisch oder in einer Bildgebung wieder diagnostiziert (CT= 20, SPECT=3, MRT=6)), oder es erfolgte ein zeitgleicher Vergleich durch weitere bildgebende Untersuchungen n=25 (Rang 3: weitere bildgebende Untersuchungen (SPECT+CT=7, CT=11, SPECT=3, PET/CT=2). Bei n=33 Tumorherden ergaben sich die Referenzwerte aus dem Befund von SPECT und CT (Rang 4).

Bei multipler Metastasierung eines Organs (z.B. Leber, mehrere Lymphknoten) wurde der größte Herd ausgewählt. Bei einigen Patienten lag z.B. die disseminierte Metastasierung von Leber, Lunge oder des Skeletts vor, so dass die große Anzahl solcher Läsionen zu einem Bias (systematischen Fehler) der statistischen Analyse geführt hätte. Bei paarigen Organen wurde bei den Tumorkläsionen rechts und links unterschieden.

### 2.1.2 Studienrahmen

Die retrospektive Studie wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Bares und Frau Dr. S. M. Eschmann durchgeführt. Für die Auswertung wurden nach den oben genannten Kriterien Szintigraphien und SPECT/CT-Untersuchungen (Hawkeye-Fusion) ausgewählt, die zur Abklärung SRS-positiver Tumorherde im Zeitraum vom 13.03.2002 bis 09.11.2005 durchgeführt worden sind.

Es wurden nur Untersuchungen mit positivem Herdbefund zugelassen, weil eine mögliche Verbesserung der Diagnostik anhand von neuroendokrinen Tumoren als Beispiel und deren Anwesenheit untersucht werden sollte. Bei Untersuchungen ohne Herdbefund im Szintigramm und auch in der Bildfusion konnten keine ausreichend geeigneten Kriterien gefunden werden, um eine mögliche Verbesserung aufzuzeigen.

Bei den szintigraphischen Untersuchungen wurde als Radionuklid 200 MBq  $^{111}\text{In}$ -Octreotid (Octreoscan-111, Tyco Healthcare®: jetzt Covidien® Deutschland GmbH) für die SRS-Szintigraphie (n=32) oder  $^{123}\text{I}$ -MIBG (Amersham Healthcare®, Braunschweig, Germany) für die MIBG-Szintigraphie (n=3) verwendet, letzteres kommt bei Patienten z.B. mit Nebennierentumoren und SRS-negativen NET zum Einsatz.

Die Indikation für die 35 szintigraphischen Untersuchungen war die Feststellung des Rezeptorstatus (n=16), Staging (n=10), oder als Follow-up (n=9).

Zum morphologischen Bildvergleich diente entweder die CT nativ und primär mit Kontrastmittel (n=33) oder die MRT nativ und mit Kontrastmittel (n=2).

## 2.2 Patientendaten

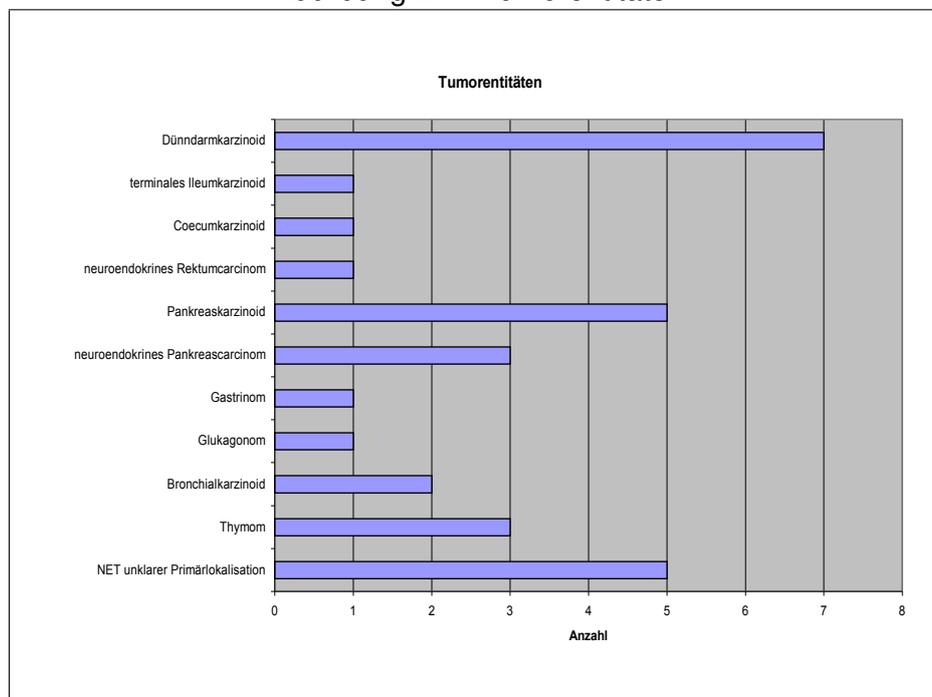
In dieser Studie wurden die Bilddaten von 30 verschiedenen Patienten ausgewertet, welche an neuroendokrinen Tumoren erkrankten (siehe Tabellen 2.1 und 2.2, Seite 22 und 23). Dabei handelt es sich um 35 Untersuchungen, bei 25 Patienten erfolgte jeweils eine Untersuchung, bei fünf Patienten erfolgten zwei Untersuchungen im Abstand > einem Jahr. Es lagen 11 unterschiedliche Entitäten eines NET vor, darunter 14 Carcinoide. (siehe Abb. 2.1, Seite 21).

Bei den 30 Patienten erfolgten die 35 vergleichenden Untersuchungen im Durchschnitt mit drei Wochen Abstand (Abstand min.= 1 Tag, Abstand max.= 87 Tage).

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 60,93 Jahren, der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 89 Jahre. Die Geschlechterverteilung lag bei 1 zu 0,6 (19 männliche und 11 weibliche Patienten).

Die Erstdiagnose eines neuroendokrinen Tumors wurde zwischen 1991 und 2004 gestellt. Die mittlere Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung und der Bildgebung betrug 2,2 Jahre (min. innerhalb des selben Monats, max. 12 Jahre). Bei 28 Patienten lag eine metastasierte Erkrankung vor; vier Patienten hatten keine Metastasen. Der neuroendokrine Tumor wurde bei 15 Patienten bei der Bildgebung neu diagnostiziert, bei 15 Patienten handelt es sich um eine Verlaufsuntersuchung. Zu einem Tumorprogreß kam es bei 19 Patienten. Nur zwei Patienten konnten durch eine Tumorresektion kurativ therapiert werden (zwei Patienten Resektion), bei 28 Patienten erfolgte eine palliative Behandlung.

Abbildung 2.1: Tumorentitäten



Die Art der Therapie sah folgendermaßen aus: Medikamentös (z.B. Sandostatin) (n=8), Operation (n=6), Chemotherapie (n=4), Radionuklidtherapie (n=3), supportive Therapie (n=3) oder mehrgleisige Therapie (n=6). Die mehrgleisige Therapie sah im einzelnen folgendermaßen aus: Sandostatin und Chemotherapie (Streptozotolin und 5 FU); Sandostatin, Interferon-alpha und Radionuklidtherapie (MIBG); Ixoten und Chemotherapie (CHOP); Chemotherapie (Carboplatin/Etoposid) und atypische Leberresektion; Chemotherapie (Carboplatin/Etoposid) und Radiatio Sternum und BWK; Sandostatin und Radionuklidtherapie (DOTATOC). Nach der Untersuchung durch bildgebende Verfahren erfolgte eine Therapieänderung bei 18 Patienten (entspricht 60%).

Tabelle 2.1: Einteilung der neuroendokrinen Tumore (30 Patienten)

	<b>Lokalisation/ Art</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Patienten</b>
GEP-NET	<b>Dünn-/Dickdarm</b> Carcinoide  neuronendokrines Ca  <b>Pankreas</b> Carcinoide neuroendokrines Ca		20
		Dünndarmcarcinoid	7
		terminales Ileumcarcinoid	1
		Coecumcarcinoid	1
		neuroendokrines Rectumcarcinom	1
			10
		Pankreascarcinoid	5
		neuroendokrines Pankreascarcinom	3
		Glucagonom	1
		Gastrinom	1
Non-GEP-NET	Carcinoid <b>Thymus</b>	Bronchialcarcinoid	5
			2
		Thymom	3
CUP-NET	unbekannt Metastase Hals Metastase Leber	NET CUP	5
			3
		NET CUP	1
	NET CUP	1	

GEP-NET: Gastroentereopankreatische neuroendokrine Tumore

Non-GEP-NET: Neuroendokrine Tumore außerhalb des gastroenteropankreatischen Trakts

CUP-NET: Cancer of Unknown Primary, Neuroendokriner Tumor unklarer Primärlokalisierung

Ca: Carcinom

Bei den fünf Patienten mit zwei Untersuchungen (Abstand >1 Jahr) handelte es sich um zwei männliche und drei weibliche Patienten mit metastasierter Erkrankung sowie palliativer Therapie, Diagnosesicherung: OP (n=4), Biopsie (n=1).

Tabelle 2.2: Daten der 30 Patienten

Pat Nr.	Alter (Jahre)	G	Zeit (Monate)	Primärtumor	Fernmetastasen
1	65	w	24	Pankreascarcinoid	disseminiert
2	74	w	12	NET CUP	Leber
3	43	w	1	Coecumcarcinoid	keine
4	69	w	0	Dünndarmcarcinoid	disseminiert
5	59	m	24	Pankreascarcinoid	Leber und Lk
6	47	w	144	Dünndarmcarcinoid	Leber, Lk, Peritoneum
7	63	m	12	Glukagonom	Leber
8	47	m	1	Thymom	keine
9	71	w	24	Thymom	Pleura und Lk
10	42	m	12	Thymom	disseminiert
11	67	m	1	NET CUP (Leber)	Leber und Lk
12	89	m	1	Dünndarmcarcinoid	Leber, Lk, ossär
13	83	w	1	Bronchialcarcinoid	Lk
14	68	m	24	NET CUP	Leber, Lk, ossär
15	75	m	1	Pankreascarcinoid	Leber und Lunge
16	72	m	132		Leber, Lk
17	71	w	1	NET CUP	Leber, Lunge
18	71	m	1	Pankreascarcinoid	Lk, ossär
19	45	w	12	Pankreas-Ca	Leber, Lk, ossär
20	64	m	1	Bronchialcarcinoid	keine
21	68	m	84	Dünndarmcarcinoid	Leber und Lk
22	45	w	0	Gastrinom	Leber und Lk
23	52	m	36	Dünndarmcarcinoid	Lk
24	44	m	1	neuroendokrines Rektum-Ca	Leber, Lk, ossär
25	60	m	72	Dünndarmcarcinoid	Leber, Lk, ossär
26	66	m	1	NET terminales Ileum	Lk, Lunge
27	71	m	1	neuroendokrines Pankreas-Ca	Leber
28	56	w	36	Pankreascarcinoid	keine
29	59	m	108	neuroendokrines Pankreas-Ca	Leber
30	22	m	44	neuroendokrin diff. Carcinom	Lk, Lunge

Alter: zum Zeitpunkt der Untersuchung

G: Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)

Zeit: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Untersuchung

NET-CUP: Neuroendokriner Tumor - Cancer of Unknown Primary

Ca: Carcinom

Lk: Lymphknoten

Fernmetastasen: zum Zeitpunkt der Untersuchung

## 2.3 Die verschiedenen bildgebenden Methoden

Bei allen Patienten wurden die Szintigraphie wie auch CT bzw. MRT als klinische Routineuntersuchung durchgeführt. Die zusätzliche Verwendung der low-dose-CT im Rahmen der Transmissions- und Emissionstomographie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen und vom Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) genehmigt.

### 2.3.1 Szintigraphie und SPECT

Die Szintigraphie zeichnet die räumliche und zeitliche Verteilung von Radiopharmaka im Körper auf und ist somit eine anschauliche Art, einen Funktionsprozess bildlich darzustellen [137].

Es erfolgte die Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch. Anschließend wurde den meisten Patienten (n=32) eine intravenöse Injektion von 88-200 MBq  $^{111}\text{In}$ -Octreotid (Pentetreotid) gegeben. Die Frühaufnahmen erfolgten 4h p.i., die Spätaufnahmen 24h p.i. bzw. teilweise 48h p.i.. Das radioaktiv markierte Peptid reichte sich im Gewebe mit hoher Rezeptordichte an. Physiologische Anreicherung erfolgte in der Leber, Milz und Gallenblase 4h p.i., sowie im Colon, Hypophyse und Schilddrüse 24h p.i.. Somatostatinrezeptorpositive Tumorzellen konnten somit lokalisiert werden. Die Datenakquisition geschah mittels einer SPECT-fähigen Doppelkopfkamera, die mit einem ME-Kollimator ausgestattet war, welcher Gammastrahlen registriert und farbkodierte Datensätze generiert. Die Aufnahmedauer einer Ganzkörperaufnahme betrug je nach dem zeitlichen Abstand nach der Injektion 20-30 Minuten (Matrix 256x1024), für die SPECT-Aufnahmen ca. 40 min (30 sec/Winkelschritt,  $3^\circ$ /Winkelschritt; Matrix 128x128). Dokumentiert wurden die planaren Ganzkörper oder Teilkörper-Szintigraphien, vom 1.+ 2., (3.) Tag in zwei Belichtungsstufen (von ventral und dorsal) 4h p.i. und 24h p.i., sowie die SPECT in transversaler, coronaler und sagittaler Ebene 24h p.i. an Stellen mit erhöhter Radionuklidaufnahme, die vorher durch die planaren Bilder entdeckt worden waren. Vor den Spätaufnahmen wurden die Patienten zum Teil besonders vorbereitet (Blasenentleerung vor den Aufnahmen, ggf. bei vorrausgegangener Therapie Absetzen von Sandostatin vor der Untersuchung, bei abdominalen Befunden Gabe von Laxantien und >3 l Flüssigkeitseinfuhr vor der 24h-Aufnahme). Die Datensätze wurden auf einem Speichermedium (OD) archiviert.

Bei drei Untersuchungen wurde als radioaktiv markiertes Peptid  $^{123}\text{I}$ -MIBG (Metaiodbenzylguanidin) verwendet. Die Patienten wurden gelagert und erhielten langsam und unter Blutdruckkontrolle (mögliche hypertensive Krise durch Verdrängungsreak-

tion von Noradrenalin durch MIBG) eine Injektion mit 229-240 MBq  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Auch hier wurden mittels SPECT-fähiger Doppelkopfkamera und HE-Kollimator die Bild-daten akquiriert (Einzelaufnahmen: Matrix 256x256, SPECT: Matrix 128x128, 30 sec/Winkelschritt,  $3^\circ$ /Winkelschritt). Die Einzelaufnahmen (4h und 24h p.i., je ca. 20 min) sowie die SPECT in transversaler, coronaler und sagittaler Ebene 24h p.i. (ca 40 min) wurden dokumentiert und auf einem Speichermedium (OD) archiviert. Die Patientenvorbereitung vor den Spätaufnahmen beinhaltete die Gabe von Irenat<sup>®</sup> (Natriumperchlorat) zur medikamentösen Schilddrüsenblockade.

### 2.3.2 Bildfusion

Bei der Bildfusion handelt es sich um ein Verfahren, bei dem Bildserien unterschiedlicher Bildmodalitäten in einer neuen Serie kombiniert werden, um die Informationen der jeweiligen Modalitäten miteinander zu verknüpfen. Das fusionierte Bild enthält dabei in der Regel im Hintergrund die Bildinformation einer Modalität mit hoher anatomischer Präzision, wie z.B. der CT oder MRT. Im Bildvordergrund wird die Bildserie farbig kodiert eingeblendet, die eine funktionelle Information enthält, wie z.B. SPECT oder PET. Die Bildfusion kann mittels retrospektiver Co-Registrierung der multimodalen Daten erhalten werden oder wie in unserem Fall durch ein Hybrid-Gerät, bei dem nacheinander beide Datensätze aufgezeichnet und überlagert werden. Planare wie auch tomographische Bildgebung erfolgte mittels einer Doppelkopf-Gammakamera (Millenium VG & Hawkeye<sup>®</sup>, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis.), ausgerüstet mit einem integrierten Röntgen-Transmissionssystem (low-dose-CT). Nach Akquisition der SPECT wurde sofort ein Transmissionsscan durchgeführt. Alle Bilder wurden iterativ rekonstruiert (OSEM) und mittels kommerzieller Software (Entegra<sup>®</sup>, GE Medical Systems) koregistriert. Die Bildanalyse der räumlich synchronisierten Bilddaten erfolgte ausschließlich an einer dedizierten Workstation (Entegra).

### 2.3.3 CT

Bei 33 Untersuchungen wurde in engem zeitlichem Zusammenhang zusätzlich ein hochauflösendes Mehrzeilenspiral-CT (SOMATOM Plus 4, Siemens, Erlangen, Germany) durchgeführt.

Die Untersuchungen erfolgten unter Anwendung von intravenös injiziertem Kontrastmittel (Ultravist 300/370, Schering, Berlin, Germany; Iomeron 250 mg/ml, Bracco Suisse SA Imeron) und unter Anwendung einer Doppelphasentechnik (Flussgeschwindigkeit 2.5-3.0 ml/s, totales Volumen 120-150 ml). Die arteriellen Scans wurden 25-30

Sekunden nach der Injektion begonnen, die Pfortaderphase begann 60-90 Sekunden p.i., das ganze Abdomen und das Becken abdeckend. Zwischen 30 und 45 min vor den CT-Scans erhielten einige Patienten 1000 - 1500 ml Wasser als Kontrastmittel, um das Intestinum adäquat abgrenzen zu können. In ausgewählten Fällen wurde ein Spasmolytikum (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Germany) i.v. gegeben, um Tumorerläsionen im Gastrointestinaltrakt besser zu visualisieren.

### 2.3.3.1 MRT

Bei zwei Patienten (Patientennummer 3 und 47) erfolgte eine morphologische Bildgebung mittels MRT-Aufnahme. Die Untersuchungen wurde am 1,5 Tesla Magnetom Sonata (Siemens) in Rückenlage unter Verwendung einer Body-Array-Spule durchgeführt. (Untersuchungssequenzen: 3:FLASH-2D T1 axial nativ sowie axial nativ in-phase und out of phase, TSE T2 axial FAT-SAT, HAST T2 koronar, nach KM-Gabe FLASH-3D T1 axial mit KM dynamisch sowie FAT-SAT.47: Axiale T1 nativ. Axiale T2 nativ sowie T2-FAT-SAT nativ. Koronare HASTE. Axiale T1-FLASH-3D dynamisch. Axiale-FLASH-2D post-KM FAT-SAT. MRCP-Sequenz Monitorbefundung.)

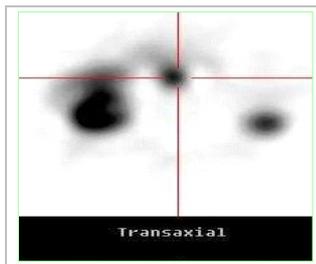
## 2.4 Beurteilung der Bilddaten

Die Beurteilung der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten erfolgte in drei Phasen: Die erste Phase entspricht der getrennten Analyse der multimodalen Daten in der Nuklearmedizin und der diagnostischen Radiologie mit anschließendem Vergleich der Befundberichte. Die Untersuchungen wurden hinsichtlich Tumorherdlokalisierung und Tumorherddignität jeweils durch einen erfahrenen Nuklearmediziner und einen erfahrenen Radiologen unabhängig voneinander ausgewertet. Die zweite Phase entspricht einer simultanen Befundung am gleichen Ort, d.h. es kann eine mentale Integration (hier genannt: Side-by-Side-Analyse) der Bilddaten durch einen Nuklearmediziner und einen Radiologen erfolgen. Die simultane Interpretation von Szintigraphie (planar und SPECT) und CT fand auf zwei Workstations mit PACS-Anschluß durch einen erfahrenen Nuklearmediziner und einen Radiologen gemeinsam statt. Mit dem Wissen der zweiten Phase wurde die dritte Phase der Bildfusion an der Entegra®-Workstation (ein Bildschirm) mit den gleichen Ärzten der zweiten Phase durchgeführt (Hawkeye-Fusion). Als Referenz für die erhobenen Daten wurden die Histologie, klinisches oder radiologisches Follow-up sowie etwa zeitgleich erhobene Befunde herangezogen (siehe 2.1.1.1, Seite 19).

Abbildung 2.2: Befundung der Bilddaten

1. Methode: Getrennte Befundung von SPECT und CT

SPECT

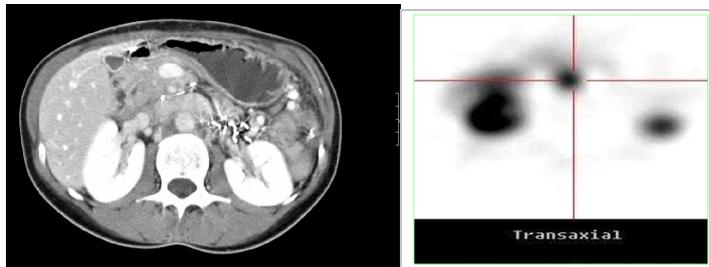


CT



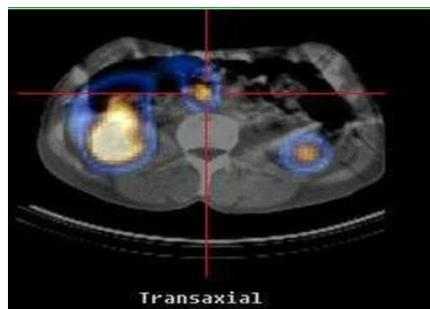
2. Methode: Gemeinsame Befundung von SPECT und CT nebeneinander an zwei Bildschirmen

„Side-by-Side-Analyse“



3. Methode: Gemeinsame Befundung mittels Bildfusion an einem Bildschirm

„Hawkeye-Fusion“



### 2.4.1 Evaluation

Begonnen wurde die Evaluation der Szintigraphie mit Hilfe eines Fragebogens. Vorgegeben wurden folgende Angaben der Patienten: Alter, Geschlecht, Diagnose und OP-Zeitpunkt. Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationsbezeichnungen der Radiologen und Nuklearmediziner wurde das Problem der Lokalisationszuordnung mit einem web-basierten Fragebogen (Webserver Apache, Apache Software Foundation) gelöst, welcher keine freien Lokalisationsbeschreibungen der Tumorherde zuließ (siehe Tabelle 2.4). Dagegen erfolgte eine Befundung in immer gleicher Reihenfolge durch Beantwortung geschlossener Fragen mit Vorgabe von Antwortkategorien: 1. Lokalisationsangabe (Körperregion, Unterscheidung Knochen-Weichteil, Organ und Organbereich), 2. detaillierte Angaben des befundeten Tumorherdes wie Größe und Dignität, sowie eine Einschätzung der Sicherheit des Befundes, der erhoben worden war. Diese subjektive Sicherheitseinschätzung erfolgte auf einer Skala mit Werten von 1-6 (siehe Tabelle 2.3). Die Größe konnte in den einzelnen Methoden folgendermaßen eingeschätzt werden: Die Orientierung geschah am größten Durchmesser des Tumorherdes. Zur interaktiven Messung von Abständen konnten zwei Bildpunkte ( $P_x$  und  $P_y$ ) markiert werden. Auf dem Bildschirm der jeweiligen Methode (SPECT, CT und Hawkeye-Fusion) wurden hierbei zur Unterstützung des Benutzers bei der Festlegung des zweiten Abstandpunktes eine Verbindungslinie zwischen diesen beiden Punkten dargestellt und je nach Software die Distanz berechnet (Lineal) und in cm dokumentiert. Bei dreidimensionalen Volumina war somit die Ausmessung in drei Ebenen möglich.

Zusätzlich erfolgte die Aufnahme von Zusatzinformationen als Notiz. Bei der Befundung durch zwei Ärzte (Methode „Side-by-Side-Analyse“ und „Hawkeye-Fusion“ erfolgten die Angaben im Konsens. Die Daten wurden in einem relationalen Datenbanksystem (MySQL) gespeichert und zum Methodenvergleich aufbereitet.

Tabelle 2.3: Skala für die Sicherheitseinschätzung der Beurteilung

Skala	Bedeutung
1	sehr sicher
2	ziemlich sicher
3	eher sicher
4	eher unsicher
5	ziemlich unsicher
6	sehr unsicher

Tabelle 2.4: Fragebogen

Abfrage	Erklärung/Beispiel
„Login“ „Untersuchungsnummer“	Eingabe des/der Befunder Eingabe der zu befundenden Untersuchungsnummer
„Lokalisation“  1. Körperregion 2. Knochen/Weichteil 3. Organ/Organgruppe 4. Organteil/Untergruppe	Einordnung in ein Lokalisations-Koordinatensystem mit 325 Möglichkeiten, z.B. Leber = 6.2.10 z.B. Thorax, Abdomen, Extremität Unterscheidung zwischen Knochen und Weichteil z.B. Leber, Lymphknoten z.B. Lebersegment 2, Lunge rechts
„Sicherheit der Lokalisation“	Einschätzung des Befunders, wie sicher er sich mit seiner Lokalisationsangabe ist. Skala von 1-6 (1=ganz sicher; 6 = ganz unsicher)
„Multiple Metastasen“  „Wieviele Metastasen?“	Abfrage, ob es mehrere Tumorherde mit gleicher Lokalisation gibt. Abfrage der Anzahl der Metastasen, wenn zählbar, ansonsten Angabe „unzählbar“
„Größe“  „Sicherheit der Größe“	Angabe der Größe des Tumorherdes bzw. des größten Herdes bei multiplen Metastasen. Einschätzung des Befunders, wie sicher er sich mit seiner Größenangabe ist. Skala von 1-6 (1=ganz sicher; 6 = ganz unsicher)
„Dignität“  „Sicherheit der Dignität“	Angabe der Dignität des Tumorherdes Skala von 1-4 (1=maligne, 4= benigne) Einschätzung des Befunders, wie sicher er sich mit seiner Dignitätsangabe ist. Skala von 1-6 (1=ganz sicher; 6 = ganz unsicher)
„Notiz“	Mögliche Eingabe von freiem Text

#### 2.4.1.1 Faktor Zeit

Für die Befundung der Untersuchungen wurde kein Zeitlimit gesetzt, so dass sich die Art und Dauer der Befundungen in den jeweiligen Methoden und bei den einzelnen Befundern unterschieden. Die Befundung der Szintigraphie- und SPECT-Untersuchungen erfolgte an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Befundung der CT/MRT-Untersuchungen fand in einem Zeitraum von eineinhalb Monaten statt. Die Methoden „Side-by-Side-Analyse“ und „Hawkeye-Fusion“ wurden in sechs Sitzungen im Laufe eines Jahres durchgeführt.

## 2.5 Statistische Analyse

Es wurde eine beschreibende Statistik für das Patientenkollektiv angewendet. Die Spezifität wurde nicht ermittelt, da es nicht möglich war, alle Tumor- und Metastasenlokalisationen histologisch zu verifizieren. Unter dem Gesichtspunkt der Lokalisationsdiagnostik lautet die 0-Hypothese: Die Wahrscheinlichkeit mittels 2 Methoden eine Läsion zu entdecken beträgt 0,5. Die Sensitivität aller Methoden zusammen beträgt 1, so dass es sich hier um eine relative und abhängige Sensitivität handelt. Die Sensitivität=1 ist durch die Festlegung, dass in mindestens einer Methode eine Tumorkläsion befundet werden musste, bestimmt und verifiziert worden. Der statistische Vergleich der Methoden untereinander erfolgte mit dem Binominaltest (Sign-Test, Vorzeichentest).

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Befundung der Bilddaten

Die bildgebenden Verfahren SPECT (sowie die planare Szintigraphie) und CT wurden unabhängig und blind voneinander von einem erfahrenen Nuklearmediziner bzw. Radiologen beurteilt (SPECT durch W.M.-S. und CT durch Ö.Ö.). Die Methode der mentalen Fusion oder Betrachtung von SPECT und CT nebeneinander (Side-by-Side-Analyse) wurde gemeinsam von einem Nuklearmediziner und Radiologen durchgeführt, wobei der Befund durch Einigung zustande kam. Mit dem Wissen der Side-by-Side-Analyse erfolgte die Befundung am Hawkeye-Fusionsgerät mit übereinander gelagerten SPECT/CT-Bilddaten durch das gleiche Ärztee Paar (Side-by-Side-Analyse: R.B., J.W., S.-M.E.; Hawkeye-Fusionsgerät: R.B., J.W., S.-M.E.).

127 Tumorherde wurden in mindestens einer Methode nachgewiesen. Diese Tumorherde wurden mit den Referenzdaten verglichen, die retrospektiv histologisch, durch Nachuntersuchungen (Follow-up) oder durch Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren validiert wurden.

In der Auswertung wurde zusätzlich die Dignität sowie die Sicherheit der Befunder bezüglich Lokalisation und Dignität beurteilt.

Tabelle 3.1: Befunder der einzelnen Methoden

Methode	Befunder (Anzahl Tumorerläsionen)	Befunder (Anzahl Tumorerläsionen)
SPECT	W.M.-S. (76)	
CT	Ö.Ö. (90)	
Side-by-Side-Analyse	S.-M.E.; J.W. (33)	R.B.; J.W. (64)
Hawkeye-Fusion	S.-M.E.; J.W. (32)	R.B.; J.W. (50)

### 3.1.1 Bestimmung der Lokalisation

Die Tabelle 3.2 sowie die Abbildung 3.1 zeigen die Ergebnisse der Methoden SPECT, CT, Side-by-Side-Analyse und Hawkeye-Fusion für die einzelnen Tumorerkrankungen der 35 Untersuchungen. Die meisten der insgesamt 127 Tumorerkrankungen sind in den abdominalen und thorakalen Lymphknoten, in der Leber, im Pankreas und Darm lokalisiert worden.

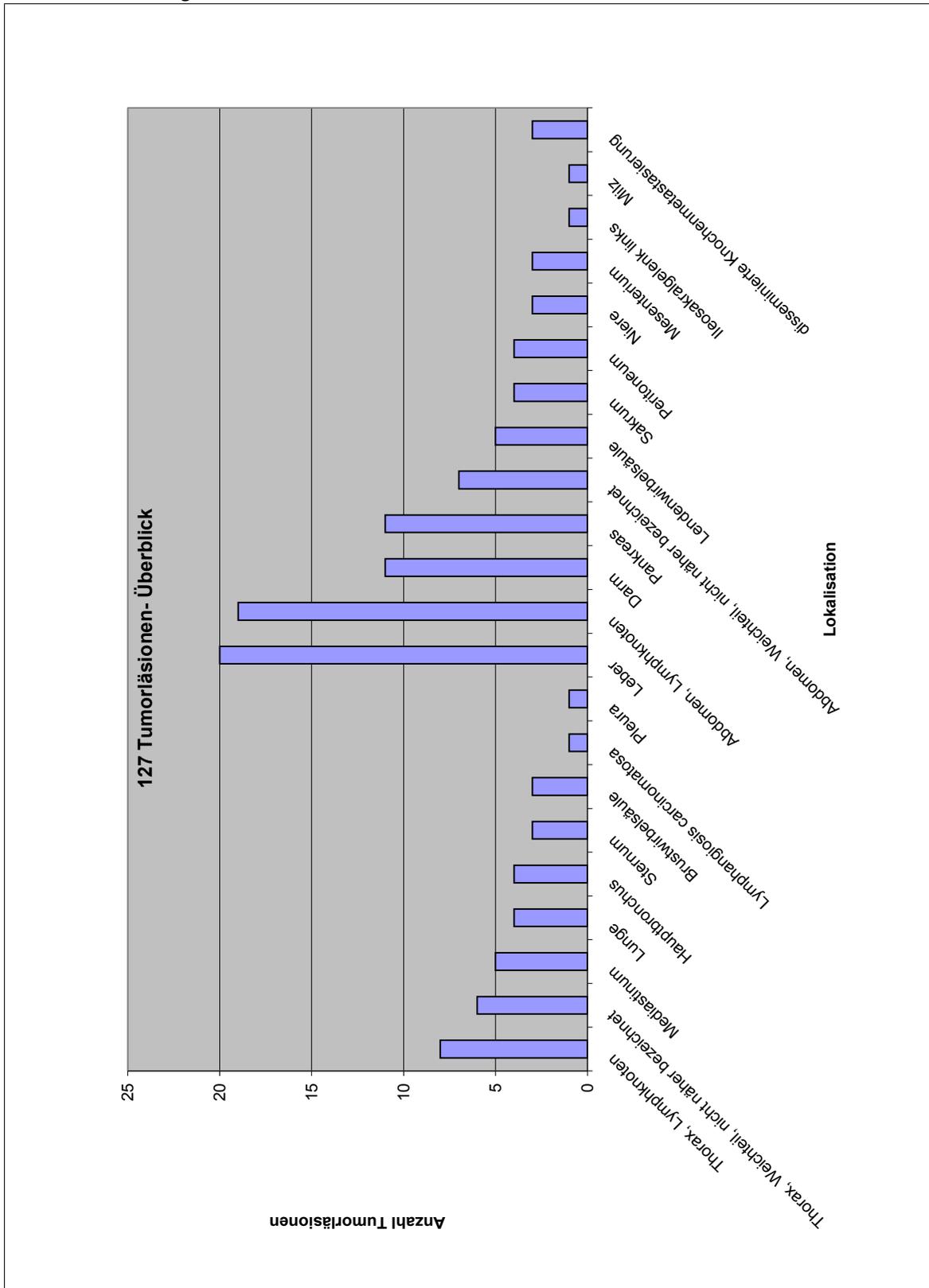
Tabelle 3.2: Lokalisation der Tumorerkrankungen (35 Untersuchungen)

U.-Nr	Lokalisation der Läsionen	SPECT	CT	SbS-Analyse	Hawkeye-Fusion
1	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
1	Lendenwirbelsäule	0	1	0	0
1	Leber	1	1	1	1
1	Pankreaskopf	0	1	1	1
1	Sakrum	1	1	0	0
2	Lendenwirbelkörper 3	0	0	1	0
2	Leber	1	1	1	1
3	Coecum	1	1	1	1
4	Brustwirbelsäule	1	1	0	0
4	Bauchwand links paramedian	1	0	0	0
4	Leberpforte, Lymphknoten	0	1	1	1
4	Peritoneum, 10. Rippe links lateral	1	1	1	1
4	Peritoneum, Ileocecalregion				
	Lymphknoten rechts	1	1	1	1
4	Peritoneum linker Leberlappen	1	1	1	1
4	Peritoneum Leber Segment 6, Pleura	0	0	1	1
4	Sternum	1	1	1	1
5	Abdomen, Lymphknoten paraaortal	0	1	1	1
5	Leber	1	1	1	1
5	Pankreasschwanz	1	1	1	1
6	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
6	Leber	1	1	1	0
6	Milz	1	0	0	0
6	Rechter Unterbauch Coecalpol, Darm	1	1	1	1
7	Weichteil, retrovesikal	0	0	1	1
7	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
7	Leber	1	1	1	1
7	Rechter Unterbauch Coecalpol, Darm	0	1	1	1
8	Leber	1	1	1	1
9	Darm	0	0	1	1
9	Leber	1	1	1	1
10	Brustwirbelsäule	0	0	0	1
10	Thymom, vorderes Mediastinum	1	1	1	1

Nr	Lokalisation der Läsionen	SPECT	CT	SbS-Analyse	Hawkeye-Fusion
11	Lunge rechts,Pleura	1	1	1	1
11	Raumforderung, Lymphknoten hilär rechts	0	1	1	1
11	Weichteil Manubrium sterni	0	1	1	1
11	Mediastinal, retrosternal	0	0	1	1
12	Thorax, Lymphknoten	0	0	1	0
12	Lymphangiosis carcinomatosa	0	1	0	0
12	Mediastinum Thymusloge	1	0	1	0
12	Pleura	0	1	0	0
12	Subcarinale Tumormassen	1	1	1	1
13	Leber Segment 3 und 4	1	1	1	1
14	Dünndarm, linker Unterbauch	1	1	1	0
14	Ileosakralgelenk links	1	0	1	1
14	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
14	Leber	1	1	1	1
14	Sakrum	1	0	0	1
15	Dickdarm	1	0	0	0
15	Hauptbronchus carina- nah	1	1	1	0
15	Hauptbronchus mediastinal rechts caudal	1	1	1	1
15	Thorax, Lymphknoten aortopulmonal	0	1	0	0
15	Leber Segment 8	1	0	1	1
15	Lunge rechts	1	1	1	1
16	Hauptbronchus mediastinal rechts caudal	1	1	0	0
16	Thorax, Lymphknoten hilär	0	1	1	1
16	Lunge rechts, Unterlappen	1	0	1	1
17	Leber Segment 7	1	1	1	0
17	Bauchdecke dorsal/ Coecum	0	1	0	0
17	Lymphknoten Plexus coeliacus	1	1	1	1
17	Lendenwirbelkörper 2	1	1	1	1
17	Mesenterium	1	1	1	1
18	Lymphknoten retroperitoneal	0	1	1	1
18	Leber	1	1	1	1
18	Mesenterium	1	1	1	1
18	Pankreas	1	0	0	0
18	Weichteil rechts inguinal	1	0	1	0
19	Lymphknoten Duodenum	1	1	1	1
19	Lymphknoten Mediastinum	1	1	1	1
19	Leber Segment 4	1	1	1	1
19	Mesenterium	1	1	0	0
19	Sakrum	1	0	0	0
19	Thorax, supraclavikulär links	1	0	1	0
20	Lendenwirbelkörper 3	0	1	0	0
20	Leber	1	1	1	1

Nr	Lokalisation der Läsionen	SPECT	CT	SbS-Analyse	Hawkeye-Fusion
21	Lymphknoten Pankreaskopfgegend	0	0	1	0
21	Pankreaskopf	1	1	1	1
22	Abdomen, Knochen	0	1	0	0
22	Darm	1	0	0	0
22	Niere links	0	0	1	0
22	Niere rechts	0	0	1	0
22	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
22	Leber Segment 6	1	0	1	1
22	Pankreaskopf	1	1	1	1
23	Abdomen, Knochen	0	1	0	0
23	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
23	Pankreaskopf	0	1	1	1
24	Lymphknoten hilär	0	1	0	0
24	Thorax, Weichteil paravertebral,dorsal	0	0	1	1
24	Linker Hauptbronchus	1	1	1	1
25	Dünndarm, rechter Unterbauch	1	1	1	1
25	Ileum	0	0	1	0
25	Leber	1	1	1	1
25	Abdomen, Lymphknoten	1	1	1	1
26	Leberpforte, Gastric triangle	1	1	1	1
26	Linker Oberbauch	1	0	0	0
26	Mehrere Raumforderungen Leberpforte, Pankreas	0	1	1	1
26	Lymphknoten retroperitoneal, paraaortal	1	1	1	1
27	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
28	Abdomen, Lymphknoten	0	1	0	0
28	Lendenwirbelkörper 3	0	1	0	0
28	Leber Segment 4	0	1	1	1
28	Rektum	0	1	0	0
28	Sternum	1	1	1	1
29	Brustwirbelkörper 5	1	0	1	1
29	Darm	1	0	0	0
29	Abdomen, Lymphknoten	1	1	1	1
29	Leber	1	1	1	1
29	Pankreas	0	0	1	0
29	Sakrum	1	0	1	0
29	Sternoklavikulargelenk	1	0	1	0
29	Sternum	1	0	1	1
29	Thoraxwand links, Rippen	1	0	1	1
30	Abdomen, Lymphknoten	0	1	1	1
30	Pankreas	0	0	1	1

Abbildung 3.1: Überblick über die Lokalisation der 127 Tumorkläsionen



Fortsetzung der Tabelle 3.2 : Lokalisation der Tumorkläsionen (35 Untersuchungen)

Nr	Lokalisation der Läsionen	SPECT	CT	SbS-Analyse	Hawkeye-Fusion
31	Abdomen, Lymphknoten	0	1	0	0
31	Leber	1	1	1	1
31	Pankreas	1	1	1	1
32	Lymphknoten mesenterial	0	1	0	0
32	Niere rechts	1	0	0	0
32	Pankreaskopf	1	1	1	1
33	Pankreaskopf	1	1	1	1
34	Leber	1	1	1	1
35	Lymphknoten supraklavikulär	0	1	1	0
35	Lunge rechts	0	1	0	0
35	Weichteil mediastinal vorne oben	1	1	1	1
35	Mittleres Mediastinum	0	0	1	1
35	Osteplastische Metastasen	0	1	1	1

1= Befundung einer Läsion, 0= keine entsprechende Läsion, U.-Nr= Untersuchungsnummer des Patienten, SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

### 3.1.2 Größenbestimmung und Dignität der Läsionen (127 Tumorkläsionen)

Einige Tumorkläsionen wurden vorwiegend in einer Ebene ausgemessen, mit Orientierung am größten Tumordurchmesser. Dies diente der genaueren Bestimmung der einzelnen Tumorkläsionen. Ein Vergleich der Methoden auf Ebene der einzelnen Tumorkläsionen wurde nicht vorgenommen, da keine gleichwertige Methode der Größenbestimmung gegeben war. Auch sind nicht mit allen Methoden die gleichen Tumorkläsionen befundet und ausgemessen worden. Da die Bedeutung der Größenbestimmung besonders in den funktionsorientierten Methoden untergeordnet ist, wurde die vorgenommene Größenbestimmung nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Tabelle 3.3: Dignität der Tumorkläsionen

Methode	Anzahl maligner Läsionen	Anzahl eher maligner Läsionen	Anzahl eher benigner Läsionen	Anzahl benigner Läsionen
Referenz	89	2	1	4
SPECT	67	7	0	2
CT	61	22	5	2
Side-by-Side	96	0	0	1
Hawkeye-Fusion	81	0	0	1

Die Dignitätsabfrage erfolgte für jede Tumorläsion einzeln, wobei nur eine Abschätzung erfolgte, da keine histologische Sicherung jedes einzelnen Tumorherdes möglich ist. Da es sich ausschließlich um Patienten mit gesichertem NET handelt, sind auch die meisten Lokalisationsangaben als maligne eingestuft worden.

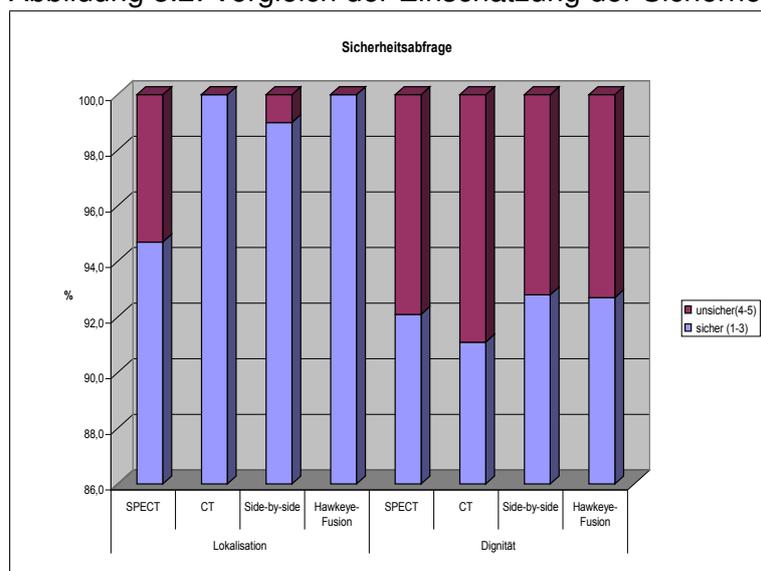
### 3.1.3 Einschätzung der Sicherheit der ermittelten Daten (127 Tumorläsionen)

Die Sicherheitsabfrage erfolgte für jede Tumorläsion einzeln bezüglich Lokalisation und Dignität in Skalen von 1-6, siehe Tabelle 3.4. Die Sicherheit bezüglich der Größenmessung wurde aus o.g. Gründen nicht ausgewertet.

Tabelle 3.4: Abfrage der Sicherheit

Sicherheit bezüglich	Skala	SPECT (Anzahl)	CT (Anzahl)	Side-by-Side (Anzahl)	Hawkeye-Fusion (Anzahl)
<b>Lokalisation</b>					
Sicher	1-3	72	90	96	82
Unsicher	4-6	4	0	1	0
<b>Dignität</b>					
Sicher	1-3	70	82	90	76
Unsicher	4-6	6	8	7	6
Tumorherde befundet		76	90	97	82

Abbildung 3.2: Vergleich der Einschätzung der Sicherheit



## 3.2 Methodenvergleich

Um einen Vergleich der verschiedenen Methoden zu ermöglichen, wurden alle Tumorherde herangezogen, die prinzipiell mit jeder Methode zu befunden sind. Diese wurden dann mit den Angaben der Referenz (siehe 2.1.1.1, Seite 19) verglichen (nachgewiesene Tumorherde). Insgesamt wurden 127 Tumorherde in mindestens einer Methode erkannt, 108 Tumorherde waren in Übereinstimmung mit den Daten der Referenz und bildeten die Grundlage des Methodenvergleichs. Die meisten Tumorkläsionen (97/108) wurde durch die Side-by-Side-Analyse festgestellt, jedoch ist hier die Anzahl der falsch positiven, d.h. nicht validierten Kläsionen ( $n=10$ ) auch am höchsten. Mit der Computertomographie wurden 90 Kläsionen, von denen 3 Kläsionen falsch positiv waren, diagnostiziert. Mittels SPECT konnten nur 76 Tumorkläsionen gesehen werden - sechs davon waren falsch positiv. Am Hawkeye-Fusionsgerät konnten 82 Kläsionen, von denen fünf falsch positiv waren, erkannt werden.

### 3.2.1 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte für die Fragestellung, mit welcher Methode die meisten validierten Tumorkläsionen diagnostiziert wurden. Eine Abhängigkeit zwischen den Tumorkläsionen der Referenz und den befundeten Kläsionen der einzelnen Methoden wurde mittels Kontingenztafeln ausgeschlossen. Das Auftreten eines signifikanten Unterschieds zwischen zwei Methoden bezüglich der Lokalisationsdiagnostik wurde für die validierten und nicht validierten Tumorkläsionen getrennt untersucht durch die Darstellung von Kontingenztafeln und der statistischen Auswertung mittels Binominaltest (signtest). Die 0-Hypothese lautet: Die Wahrscheinlichkeit mittels 2 Methoden eine Kläsion zu entdecken beträgt 0,5.

Tabelle 3.5 zeigt die Summe der richtig positiven Befunde in den einzelnen Methoden. Die folgende Tabelle 3.6 gibt einen Überblick über die einzelnen Methoden im Vergleich.

Ein Beispiel des Vergleichs von zwei Methoden mittels Kontingenztafeln wird in Abbildung 3.3 veranschaulicht und im Folgenden erläutert: Im Vergleich der Side-by-Side-Analyse und der SPECT (Vergleich A) wurden 61 Tumorherde der Referenz in beiden Methoden festgestellt, jedoch wurden mit der Side-by-Side-Analyse 26 weitere Tumorherde der Referenz erkannt, die mittels SPECT nicht identifiziert worden sind, umgekehrt wurden im SPECT 9 weitere validierte Herde ermittelt, die mit der Side-by-Side-Analyse nicht erkannt worden sind. Über die Berechnung des Binominaltestes entspricht dies einem signifikanten Unterschied ( $p=0,006$ ).

Der Vergleich der Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse (Vergleich C) zeigte folgende Ergebnisse: 76 Läsionen der Referenz wurden in beiden Methoden nachgewiesen; 11 weitere validierte Herde nur mittels Side-by-Side-Analyse und 1 weiterer Herd der Referenz mittels Hawkeye-Fusion. Somit unterschied sich die Side-by-Side-Analyse signifikant in der Befundung von 11 weiteren, validierten Tumorkläsionen ( $p=0,0063$ ).

Tabelle 3.5: Anzahl der in den einzelnen Methoden festgestellten Tumorkläsionen im Vergleich zur Referenz

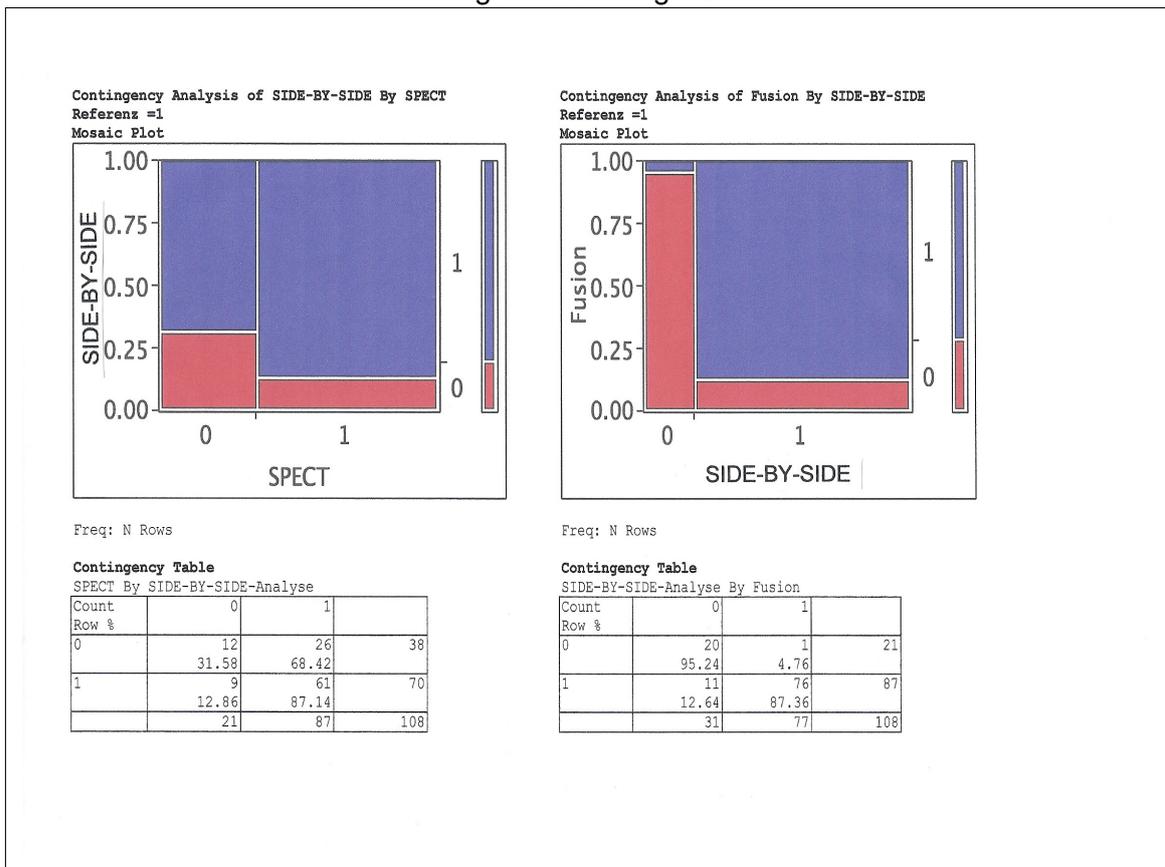
Methode	Tumorkläsion ?	n	%
Referenz	ja	108	100,00
SPECT	nein	38	35,19
SPECT	ja	70	64,81
CT	nein	21	19,44
CT	ja	87	80,56
Side-by-Side-Analyse	nein	21	19,44
Side-by-Side-Analyse	ja	87	80,56
Hawkeye-Fusion	nein	31	28,70
Hawkeye-Fusion	ja	77	71,30

n= Anzahl, %= Anteil von insgesamt 108 gesicherten Tumorkläsionen

Tabelle 3.6: Vergleich der Methoden im Hinblick auf 108 validierte Tumorkläsionen und der zugehörigen Signifikanzwerte (Anzahl der richtig positiven Tumorkläsionen, die nur in einer Methode detektiert wurden)

Vergleich	Bessere Methode	Methode im Vergleich	Signifikanz	p-Wert
A	Side-by-Side-Analyse (26 Tumorkläsionen)	SPECT (9 Tumorkläsionen)	ja	( $p=0,006$ )
B	Side-by-Side-Analyse (16 Tumorkläsionen)	CT (16 Tumorkläsionen)	nein	( $p= \text{ca.}0,5$ )
C	Side-by-Side-Analyse (11 Tumorkläsionen)	Hawkeye-Fusion (1 Tumorkläsionen)	ja	( $p=0,0063$ )
D	Hawkeye-Fusion (23 Tumorkläsionen)	SPECT (16 Tumorkläsionen)	nein	( $p=0,337$ )
E	CT (21 Tumorkläsionen)	Hawkeye-Fusion (11 Tumorkläsionen)	Trend?	( $p=0,1102$ )

Abbildung 3.3: Kontingenztafeln



Links: Side-by-Side-Analyse (= bessere Methode) im Vergleich zur SPECT (entspricht Vergleich A).

Rechts: Fusion im Vergleich zur Side-by-Side-Analyse (= bessere Methode) (entspricht Vergleich C).

### 3.2.2 Zusätzliche Beschreibung der einzelnen Tumorherde

Bei jedem einzelnen Tumorherd konnte neben der Lokalisationsangabe die Größe und die Dignität sowie subjektive Sicherheit bezüglich Lokalisation, Größe und Dignität (Skala von 1-6) eingeschätzt werden. Mehrere Läsionen innerhalb eines Organs wurden durch die Abfrage „Multiple Metastasen“ festgehalten.

Es erfolgte ein Vergleich bei den Tumorerläsionen, die in allen Methoden erkannt worden sind (47 gleiche Tumorerläsionen bei 31 verschiedenen Untersuchungen). Jede Angabe wurde mit Punkten ausgezeichnet, die als Summe einen „Score“ für die jeweilige Methode bildeten. Höchste erreichbare Punktzahl je Angabe: 2 Punkte; insgesamt je Methode: 94 Punkte.

Lokalisation: Die jeweiligen Angaben der vier Methoden bezüglich einer Tumorerläsion wurden miteinander verglichen. Diejenige/n Methode/n, die die eine exakte Übereinstimmung mit der validierten Tumorerherdangabe lieferte/n, wurde/n mit dem Punktwert „2“ ausgezeichnet. Punktwert „1“ wurde für ungefähr übereinstimmende Beschreibung vergeben, Punktwert „0“, wenn es keine Übereinstimmung gab. Die Summe ergibt sich mittels Addition bei 47 Tumorerläsionen.

Dignität: Vergleich der Angaben bezüglich Dignität: „1“ Punkt wenn die Dignität auf einer Skala von 1-4 (siehe Abbildung 2.4) um einen Wert abgewichen ist und „2“ Punkte bei exakter Übereinstimmung. „0“ Punkte bei falscher Einschätzung.

Multiple Metastasen: Hier erfolgte die Punktvergabe bei Übereinstimmung mit den validierten Daten mit 2 Punkten und bei Nicht-Übereinstimmung mit 0 Punkten.

Subjektive Sicherheit bezüglich Lokalisation und Dignität: Die Einschätzung erfolgte hier auf einer Skala von 1-6 (siehe Abbildung 2.3). Die Punktvergabe erfolgte diemtral der Skala wie z.B. mit der höchsten Punktzahl (2 Punkte) bei Skalawert 1= „sehr sicher“ und 0 Punkten bei Skalawert 6= „sehr unsicher“ (siehe Abbildung 3.7).

In den Punktescore wurden Größenangaben und subjektive Sicherheit bezüglich Größe nicht aufgenommen.

Tabelle 3.7: Skala für die Sicherheitseinschätzung und entsprechender Score

Skala	Bedeutung	„Score“
1	sehr sicher	2
2	ziemlich sicher	1,6
3	eher sicher	1,2
4	eher unsicher	0,8
5	ziemlich unsicher	0,4
6	sehr unsicher	0

Tabelle 3.8: „Score“- Darstellung der verschiedenen Qualitäten

Auswertung	SPECT (Score)	CT (Score)	SbS (Score)	Hawkeye-Fusion (Score)
Lokalisation	50	71	72	66
Dignität	83	76	91	91
Multiple Metastasen	70	78	72	70
Gesamt	203	225	235	227

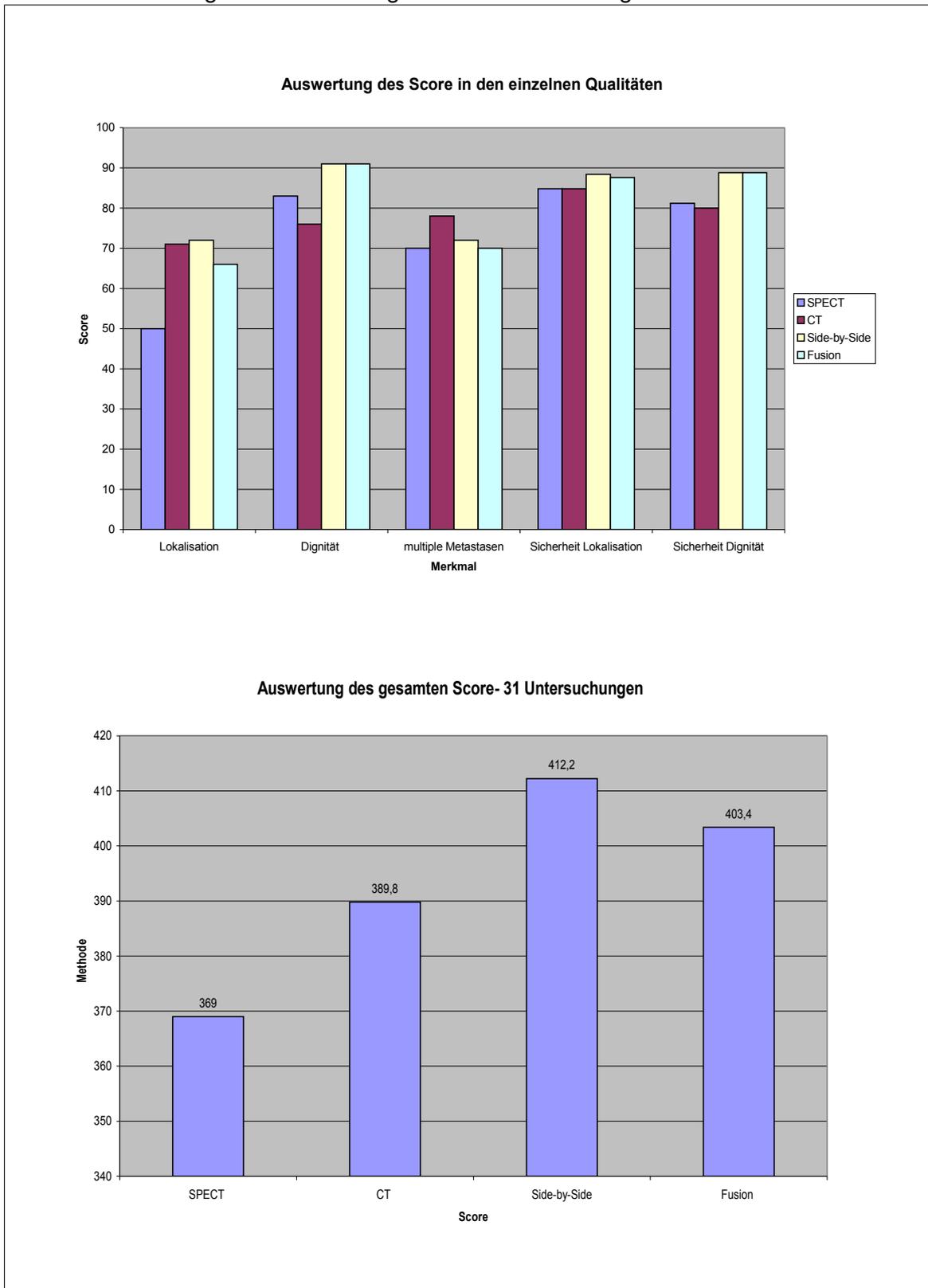
SbS= Side-by-Side-Analyse

Tabelle 3.9: „Score“- Darstellung der subjektiven Sicherheit zu verschiedenen Qualitäten

Auswertung	SPECT (Score)	CT (Score)	SbS (Score)	Hawkeye-Fusion (Score)
Sicherheit Lokalisation	84,8	84,8	88,4	87,6
Sicherheit Dignität	81,2	80	88,8	88,8
Gesamt	166	164,8	177,2	176,4

SbS= Side-by-Side-Analyse

Abbildung 3.4: Auswertung der 35 Untersuchungen mittels Score



### **3.2.3 A) Vergleich der Fusionsmethoden (Side-by-Side-Analyse und Hawkeye-Fusion) mit den einzelnen Bildgebungsmodalitäten (SPECT und CT)**

#### **3.2.3.1 Vergleich der Methode Hawkeye-Fusion zur Methode SPECT**

Bezüglich der Lokalisationsdiagnostik unterschied sich die Methode Hawkeye-Fusion im Vergleich zur Methode SPECT nicht ( $p=0,3368$ ), d.h. es konnten nur wenig mehr Tumorherde der Referenz mit der Methode Hawkeye-Fusion allein (Fusion  $n=23$ , SPECT  $n=16$ ) gesehen werden. Beim Vergleich der Tumorherde, die mit beiden Methoden Hawkeye-Fusion und SPECT gesehen worden sind, ergab sich ein unterschiedliches Ergebnis bei 35 Lokalisationen. Als kongruentes Ergebnis wird gewertet, wenn in beiden Methoden der gleiche/ kein Tumorherd gesehen worden ist. (Siehe Tabelle 3.10). Bei zwei Lokalisationen konnten validierte Herde im Knochen, die im SPECT als Weichteil bewertet worden sind, mittels der Methode Hawkeye-Fusion gesichert werden. 13 Tumorherde unterschieden sich in der Lokalisationsbezeichnung, bei 9 Tumorherden gab es einen Unterschied in der genauen Organbezeichnung. (siehe Tabellen 3.11, 3.12 und 3.13). 11 weitere Tumorkläsionen wurden unterschiedlich bezeichnet, jedoch sind die Lokalisationsangaben in beiden Methoden gleichwertig. Die Angabe der Sicherheit bezüglich der Lokalisation erfolgte für die Methode Fusion bei  $n=77$  (100%) Tumorherden, für die Methode SPECT bei  $n=70$  (100%) Tumorherden. Einen Unterschied in der subjektiven Einschätzung der Sicherheit gab es bei 25 Tumorherden. (Hawkeye-Fusion/SPECT: sehr sicher/eher sicher  $n=12$ , sehr sicher/eher unsicher  $n=2$ ; SPECT/Hawkeye-Fusion: sehr sicher/ziemlich sicher  $n=7$ , sehr sicher/eher sicher  $n=1$ , ziemlich sicher/eher sicher  $n=3$ ).

Die Bestimmung der Dignität sowie der subjektiven Sicherheit bezüglich der Dignität erfolgte für die Methode Hawkeye-Fusion bei  $n=77$  (100%) Tumorkläsionen, ebenso für die Methode SPECT bei  $n=70$  (100%) Tumorkläsionen. Ein Unterschied ergab sich für die Dignitätsabfrage für  $n=8$  Tumorkläsionen (Hawkeye-Fusion/SPECT: maligne/eher maligne  $n=7$ , maligne/benigne  $n=1$ ) und für die Sicherheit bezüglich Dignität für  $n=18$  Tumorkläsionen (bei  $n=13$  Lokalisationen mehr Sicherheit mittels Methode Hawkeye-Fusion, bei  $n=5$  mehr Sicherheit mittels SPECT).

Tabelle 3.10: Vergleich der Lokalisationsdiagnostik (Hawkeye-Fusion und SPECT)

Hawkeye-Fusion und SPECT	Kongruentes Ergebnis (Tumorläsionen)	Unterschiedliches Ergebnis (Tumorläsionen)
In beiden Methoden detektiert	19	35
In keiner Methode detektiert	15	0
Nur in einer Methode detektiert	0	39 (16 nur SPECT, 23 nur Hawkeye-Fusion)

Tabelle 3.11: Unterscheidung Knochen und Weichteil (Hawkeye-Fusion und SPECT)

Bessere Methode?	Hawkeye-Fusion (Lokalisation)	SPECT (Lokalisation)	PatNr
Hawkeye-Fusion	Sternum	Mediastinum Weichteil	9
Hawkeye-Fusion	Brustwirbelkörper	Weichteil paravertebral dorsal	42

Tabelle 3.12: Unterschiedliche Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und SPECT)

Bessere Methode?	Hawkeye-Fusion (Lokalisation)	SPECT (Lokalisation)	PatNr
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten	Darm	26
Hawkeye-Fusion	Mesenterium	Darm	26
Hawkeye-Fusion	Mesenterium	Mittelbauch	30
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten	Darm	31
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten	Mediastinum	31
Hawkeye-Fusion	Pankreas	Darm	33
Hawkeye-Fusion	Ileum	Mittelbauch	37
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten	Weichteil paravertebral	37
Hawkeye-Fusion	Pankreas	Weichteil vor d. linken Niere	45
Hawkeye-Fusion	Pankreas	Darm	46
Hawkeye-Fusion	Pankreas	Darm	47
SPECT	Psoas	Darm	11
SPECT	Thoraxwand	Lunge	22

Tabelle 3.13: Genauere Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und SPECT)

Bessere Methode?	Hawkeye-Fusion (Lokalisation)	SPECT (Lokalisation)	PatNr
Hawkeye-Fusion	Leber, Segment 8	Leber	15
Hawkeye-Fusion	Leber, linker Lappen	Leber	20
Hawkeye-Fusion	Pankreaskopf	Pankreas	34
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten	Weichteil	42
SPECT	Weichteil	Pankreas	10
SPECT	Weichteil	Lunge	18
SPECT	Lendenwirbelsäule	Lendenwirbelkörper 2	26
SPECT	Leber	Leber rechter Lappen	34
SPECT	Lymphknoten	Weichteil	36

### 3.2.3.2 Vergleich der Methode Hawkeye-Fusion zur Methode CT

Eine signifikante Steigerung der Anzahl der Tumorherde der Referenz, die nur mit einer Methode gesehen worden sind, konnte nicht festgestellt werden. Im Vergleich der absoluten Zahl der Tumorkläsionen, die nur mit einer Methode ermittelt worden sind, war die CT der Hawkeye-Fusion sogar überlegen (Hawkeye-Fusion n=11, CT n=21), ( siehe Tabelle 3.14).

Beim Vergleich der gemeinsamen Lokalisationsangaben der Methode Hawkeye-Fusion zur CT ergab sich ein Unterschied an 33 Lokalisationen. Bei 9 Tumorherden konnte ein Unterschied in der Zuordnung der Lokalisation festgestellt werden, sowie bei 9 weiteren Tumorkläsionen ein detailliertere Organbezeichnung (siehe Tabellen 3.15, 3.16). Bei 15 unterschiedlichen Lokalisationsangaben sind beide Methoden gleichwertig (z.B. Lokalisation „Sternum“(Patnr. 18): Angabe mittels Methode CT: „Thoraxwand vorne“; Angabe mittels Methode Hawkeye-Fusion: „Weichteil retrosternal“).

Die Angabe der subjektiven Sicherheit bezüglich der Lokalisation erfolgte für die Methode Hawkeye-Fusion in n=77 (100%) Fällen, für die Methode CT in n= 87 (100%) Fällen. Differenzen zeigten sich in 26 Fällen (Hawkeye-Fusion/CT sehr sicher/ziemlich sicher n=17, und CT/Hawkeye-Fusion sehr sicher/ziemlich sicher n=5, sehr sicher/eher sicher n=1, ziemlich sicher/eher sicher n=3.)

Die Angabe der Dignität sowie die entsprechende Sicherheitsangabe erfolgte für die Hawkeye-Fusion n=77 (100%), für die CT n=87 (100%). Einen Unterschied gab es in 17 Fällen in der Dignitätsangabe (Hawkeye-Fusion/CT: maligne/eher maligne n=13, maligne/eher benigne n=2, maligne/benigne n=1; CT/Hawkeye-CT: maligne/benigne n=1). Bezüglich der subjektiven Sicherheit der Dignitätsangabe liegt bei n=5 Lokalisationen der Vorteil bei der CT, bei n= 23 Lokalisationen bei der Hawkeye-Fusion.

Tabelle 3.14: Vergleich Lokalisationsdiagnostik (Hawkeye-Fusion und CT)

Hawkeye-Fusion und CT	Kongruentes Ergebnis (Tumorkläsionen)	Unterschiedliches Ergebnis (Tumorkläsionen)
In beiden Methoden detektiert	33	33
In keiner Methode detektiert	10	0
Nur in einer Methode detektiert	0	32 (21 nur CT, 11 nur Fusion)

Tabelle 3.15: Unterschiedliche Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und CT)

Bessere Methode?	Hawkeye-Fusion (Lokalisation)	CT (Lokalisation)	PatNr
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten	Mesenterium	31
Hawkeye-Fusion	Pankreas	Mesenterium	33
Hawkeye-Fusion	Ileum	Mesenterium	37
Hawkeye-Fusion	Gastric triangle	Pankreaskopf	38
CT	Weichteil paramedian intraspinal links	Peritoneum	9
CT	Mediastinum vorne	Peritoneum	9
CT	Abdomen, Weichteil	Pankreas	10
CT	Paravertebral rechts vom Psoas	Ileum	11
CT	Lymphknoten	Hauptbronchus	36

Tabelle 3.16: Genauere Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und CT)

Bessere Methode?	Hawkeye-Fusion (Lokalisation)	CT (Lokalisation)	PatNr
Hawkeye-Fusion	Leber, linker Lappen	Leber	2
Hawkeye-Fusion	Leber, Segment 8	Leber	15
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten interaortocaval	Lymphknoten	21
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten A. Mesenterica sup.	Lymphknoten	34
Hawkeye-Fusion	Lymphknoten rechts hilär	Lymphknoten	23
CT	Leber	Leber, Segment 6	37
CT	Abdomen, Weichteil	Lymphknoten	10
CT	Lendenwirbelsäule	Lendenwirbelkörper 2	26
CT	Pankreaskörper	Pankreaskopf	35

### 3.2.3.3 Vergleich der Methode Side-by-Side-Analyse zur Methode SPECT

Im Vergleich der Methoden Side-by-Side-Analyse und SPECT konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,006$ ) festgestellt werden. Mit der Methode Side-by-Side-Analyse ließen sich mehr Tumorherde der Referenz feststellen als mit der SPECT allein (Side-by-Side-Analyse:  $n=26$ , SPECT  $n=9$ ). Dies betraf zu einem großen Teil Tumorherde, die in den thorakalen und abdominellen Lymphknoten lokalisiert waren ( $n=16$ ), (siehe Tabelle 3.17).

In der Betrachtung der Tumorherde, die mit beiden Methoden gesehen wurden, ergab sich ein Unterschied an 40 Lokalisationen zwischen den Methoden Side-by-Side-Analyse und SPECT. In der Unterscheidung von Knochen und Weichteil wurde mittels Side-by-Side-Analyse bei 2 Tumorerläsionen zutreffend die knöchernen Struktur angegeben. Von 15 Tumorerläsionen wurden 12 mittels Methode Side-by-Side-Analyse dem richtigen Organ(-system) zugeordnet. Innerhalb eines Organ(-systems) wurde mittels

Side-by-Side-Analyse bei 8 von 12 Tumorerläsionen genauer bezeichnet. Bei 11 Tumorerläsionen konnte keine definitiv bessere Methode festgestellt werden. (Siehe Tabellen 3.18, 3.19 und 3.20).

Die Angabe der subjektiven Sicherheit bezüglich der Lokalisation erfolgte bei der Methode Side-by-Side-Analyse: n=86 (98,9%) und bei der Methode SPECT: n=70 (100%). Bei n=28 Tumorerläsionen gab es einen Unterschied, wobei dies zu keinem relevanten Unterschied für die Methoden führt (Side-by-Side-Analyse besser: n=15, SPECT besser: n=13).

Die Bestimmung der Dignität sowie der Angabe der subjektiven Sicherheit bezüglich der Dignität erfolgte bei der Methode Side-by-Side-Analyse: n=86 (98,9%) und für SPECT: n=70 (100%). Einen Unterschied der Methoden gab es bei 8 Lokalisationen: Side-by-Side-Analyse/SPECT maligne/eher maligne n=7 und maligne/benigne n=1. Die Angabe der subjektiven Sicherheit bezüglich der Dignität unterschied sich bei 19 Lokalisationsangaben, wobei insgesamt keine Methode einen Vorteil zeigt (mehr Sicherheit bei der SPECT: n=10, mehr Sicherheit bei der Side-by-Side-Analyse: n=9).

Tabelle 3.17: Vergleich Side-by-Side-Analyse und SPECT

Side-by-Side-Analyse und SPECT	Konruentes Ergebnis (Tumorerläsionen)	Unterschiedliches Ergebnis (Tumorerläsionen)
In beiden Methoden detektiert	21	40
In keiner Methode detektiert	12	0
Nur in einer Methode detektiert	0	35 (9 nur SPECT, 26 nur SbS-Analyse)

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

Tabelle 3.18: Unterscheidung Knochen und Weichteil (SbS-Analyse und SPECT)

Bessere Methode?	Side-by-Side-Analyse (Lokalisation)	SPECT (Lokalisation)	PatNr
Side-by-Side-Analyse	Sternum	Weichteil Thorax	9
Side-by-Side-Analyse	Brustwirbelkörper	Weichteil paravertebral	42

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

Tabelle 3.19: Unterschiedliche Organbezeichnung (SbS-Analyse und SPECT)

Bessere Methode?	Side-by-Side-Analyse (Lokalisation)	SPECT (Lokalisation)	PatNr
Side-by-Side-Analyse	Hauptbronchus	Mediastinum	22
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten	Darm	26
Side-by-Side-Analyse	Mesenterium	Darm	26
Side-by-Side-Analyse	Mesenterium	Mittelbauch	30
Side-by-Side-Analyse	Pankreas	Darm	33
Side-by-Side-Analyse	Ileum	Mittelbauch	37
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten	Weichteil paravertebral	37
Side-by-Side-Analyse	Gastric triangle	Leber	38
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten	Weichteil Abdomen	42
Side-by-Side-Analyse	Pankreas	Weichteil vor der linken Niere	45
Side-by-Side-Analyse	Pankreas	Darm	46
Side-by-Side-Analyse	Pankreas	Darm	47
SPECT	Oberbauch links	Pankreas	10
SPECT	Lymphknoten	Darm	21
SPECT	Thoraxwand	Lunge	22

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

Tabelle 3.20: Genauere Organbezeichnung (SbS-Analyse und SPECT)

Bessere Methode?	Side-by-Side-Analyse (Lokalisation)	SPECT (Lokalisation)	PatNr
Side-by-Side-Analyse	Leber linker Lappen	Leber	2
Side-by-Side-Analyse	Leber linker Lappen	Leber	20
Side-by-Side-Analyse	Lunge rechts Unterlappen	Lunge rechts	23
Side-by-Side-Analyse	Leber Segment 7	Leber	26
Side-by-Side-Analyse	Leber Segment 4	Leber linker Lappen	30
Side-by-Side-Analyse	Leber linker Lappen	Leber	31
Side-by-Side-Analyse	Pankreaskopf	Pankreas	34
Side-by-Side-Analyse	Leber Segment 6	Leber	48
SPECT	Mediastinum	Thymus	19
SPECT	Lendenwirbelsäule	Lendenwirbelkörper 2	26
SPECT	Leber	Leber rechter Lappen	34
SPECT	Sternum	Sternum, Corpus sterni	40

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

### 3.2.3.4 Vergleich der Methode Side-by-Side-Analyse zur Methode CT

Die absolute Anzahl der Tumorherde mit Übereinstimmung der Referenz, die nur mit einer Methode gesehen worden ist, ist bei beiden Methoden fast gleich, d.h. auch hier unterscheidet sich keine Methode signifikant in der Lokalisationsdiagnostik (siehe Tabelle 3.21).

Mit beiden Methoden wurden 70 gleiche Tumorkläsionen detektiert, jedoch 37 Tumorherde mit unterschiedlicher Bezeichnung in der jeweiligen Methode. Bei sechs von 10 Tumorkläsionen wurde mittels Methode CT das Organ treffender beschrieben, und sieben von 11 Lokalisationen wurden mittels Side-by-Side-Analyse genauer beschrieben. (Siehe 3.22 und 3.23).

Die Angabe der Sicherheit bezüglich der Lokalisation erfolgte für die Methode Side-by-Side-Analyse sowie für die CT für 87 (100%) Lokalisationen. Die subjektive Sicherheit unterschied sich nur in 22 Fällen (Side-by-Side-Analyse/CT: sehr sicher/ziemlich sicher n=16; CT/Side-by-Side-Analyse: sehr sicher/ziemlich sicher n=4; ziemlich sicher/eher sicher n=2).

Die Angabe der Dignität sowie die Angabe der subjektiven Sicherheit bezüglich der Dignität erfolgte für die Methode Side-by-Side-Analyse an 86 (98,9%) Lokalisationen, für die Methode CT an 87 (100%) Lokalisationen. Die Dignitätsangabe unterschied sich an 17 Lokalisationen (Side-by-Side-Analyse/CT: maligne/eher maligne n=13, maligne/eher benigne n=2, maligne/benigne n=1, benigne/maligne n=1). In der Betrachtung der Sicherheit bezüglich der Dignität gab es 28 Unterschiede: n=21 mehr Sicherheit für Side-by-Side-Analyse, n=7 mehr Sicherheit für die CT.

Tabelle 3.21: Vergleich Side-by-Side-Analyse und CT

Side-by-Side-Analyse und CT	Konruentes Ergebnis (Tumorkläsionen)	Unterschiedliches Ergebnis (Tumorkläsionen)
In beiden Methoden detektiert	33	37
In keiner Methode detektiert	5	0
Nur in einer Methode detektiert	0	33 (16 nur CT, 17 nur Side-by-Side-Analyse)

Tabelle 3.22: Unterschiedliche Organbezeichnung (Side-by-Side-Analyse und CT)

Bessere Methode ?	Side-by-Side-Analyse (Lokalisation)	CT (Lokalisation)	Patnr
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten	Mesenterium	31
Side-by-Side-Analyse	Pankreaskopf	Mesenterium	33
Side-by-Side-Analyse	Ileum	Mesenterium	37
Side-by-Side-Analyse	Gastric triangle	Pankreaskopf	38
CT	Vorderes Mediastinum	Peritoneum	9
CT	Oberbauch links	Pankreaskörper	10
CT	Weichteil retroperitoneal	Lymphknoten	10
CT	Ventral der Iliacalgefäße	Ileum	11
CT	Zwischen Herz und Leber	Pleura rechts	18
CT	Lymphknoten hilär	Linker Hauptbronchus	36

Tabelle 3.23: Genauere Organbezeichnung (Side-by-Side-Analyse und CT)

Bessere Methode?	Side-by-Side-Analyse (Lokalisation)	CT (Lokalisation)	PatNr
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten, praeaortal	Lymphknoten	21
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten, rechts hilär	Lymphknoten, mediastinal	23
Side-by-Side-Analyse	Leber, Segment 7	Leber	26
Side-by-Side-Analyse	Leber, linker Lappen	Leber	31
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten, A. mes. sup.	Lymphknoten	34
Side-by-Side-Analyse	Lymphknoten, aortocaval	Lymphknoten	37
Side-by-Side-Analyse	Leber, Segment 6	Leber, rechter Lappen	48
CT	Lendenwirbelsäule	Lendenwirbelkörper 2	26
CT	Leber	Leber, linker Lappen	32
CT	Pankreaskörper	Pankreaskopf	35
CT	Leber	Leber, rechter Lappen	37

### 3.2.4 B) Vergleich beider Fusionsmethoden

#### 3.2.4.1 Vergleich der Methode Hawkeye-Fusion und der Methode Side-by-Side-Analyse

Die Side-by-Side-Analyse unterschied sich signifikant ( $p=0,0063$ ) im Vergleich zur Hawkeye-Fusion: Es wurden 12 Tumorherde nur mit einer Methode gesehen, 11 davon mit der Methode Side-by-Side-Analyse. Ein einziger Tumorherd wurde mittels Fusion im Ileosakralgelenk lokalisiert, welcher nicht in der Zusammenschau von CT und SPECT gefunden werden konnte.

An 15 Lokalisationen der Tumorherde ergab sich ein Unterschied zwischen den Methoden Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse. Bei diesem Vergleich gab es keine Differenzen bezüglich der Unterscheidung von Weichteil und Knochen, auch keine wesentlichen Unterschiede in der Diagnose der Organe. Im Vergleich zu den validierten Angaben konnte in 9 der 15 Lokalisationen eine Verbesserung in einer Methode in Hinblick auf eine genauere Organbeschreibung festgestellt werden (Hawkeye-Fusion:  $n=2$ , Side-by-Side-Analyse:  $n=7$ ); bei 6 Lokalisationen wurde die gleiche Region unterschiedlich beschrieben (unterschiedliche Wortwahl), oder in der Validierung erfolgte keine definitive Festlegung der Region. (Siehe Tabelle 3.24).

Die Bestimmung der Sicherheit bezüglich der Lokalisation erfolgte bei der Methode Fusion bei  $n=77$  (100%) und mittels Methode Side-by-Side-Analyse bei  $n=86$  (98,9%). Bei 61 Tumorerläsionen waren die Angaben gleich, bei 15 gab es einen Unterschied (Hawkeye-Fusion/Side-by-Side-Analyse: sehr sicher/ziemlich sicher  $n=7$ , ziemlich sicher/eher sicher  $n=1$ ; Side-by-Side-Analyse/Hawkeye-Fusion: sehr sicher/ziemlich sicher  $n=4$ , sehr sicher/eher sicher  $n=1$ , ziemlich sicher/eher sicher  $n=1$ ).

Die Bestimmung der Dignität erfolgte bei der Methode Hawkeye-Fusion bei  $n=77$  (100%) und mittels Methode Side-by-Side-Analyse  $n=86$  (98,9%). Im Vergleich wurden in beiden Methoden die gleichen Dignitätsangaben gemacht. Unterschiede in der Einschätzung der subjektiven Sicherheit bezüglich Dignität gab es nur in vier Fällen (Hawkeye-Fusion/Side-by-Side-Analyse: sehr sicher/ziemlich sicher  $n=1$ , sehr sicher/sehr unsicher  $n=1$ , ziemlich sicher/eher sicher  $n=1$ ; Side-by-Side-Analyse/Hawkeye-Fusion: sehr sicher/eher sicher  $n=1$ ).

Tabelle 3.24: Vergleich Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse

Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse	Kongruentes Ergebnis (Tumorläsionen)	Unterschiedliches Ergebnis (Tumorläsionen)
In beiden Methoden detektiert	61	15
In keiner Methode detektiert	21	0
Nur in einer Methode detektiert	0	12 (1 nur Hawkeye-Fusion, 11 nur Side-by-Side-Analyse)

Tabelle 3.25: Genauere Organbezeichnung Hawkeye-Fusion und SbS-Analyse

Bessere Methode?	Hawkeye-Fusion (Lokalisation)	Side-by-Side-Analyse (Lokalisation)	PatNr
Hawkeye-Fusion	Sakrum	Lendenwirbelsäule	21
Hawkeye-Fusion	Leber, Segment 8	Leber	15
Side-by-Side-Analyse	Abdomen, Weichteil	Oberbauch, links	10
Side-by-Side-Analyse	Abdomen, Weichteil	Weichteil retroperitoneal	10
Side-by-Side-Analyse	Lunge rechts, Mittellappen (Seg 4-5)	Lunge rechts, Unterlappen (Seg 6-10)	23
Side-by-Side-Analyse	Leber	Leber, Segment 4	30
Side-by-Side-Analyse	Leber	Leber, linker Lappen	31
Side-by-Side-Analyse	Abdomen, Lymphknoten	Abdomen, Lymphknoten rechts aortocaval	37
Side-by-Side-Analyse	Pankreas	Pankreaskopf	46

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse, Seg= Segment

### 3.3 Ausgewählte Patienten

#### 3.3.1 Patient Nr. 9 (Untersuchungsnr. 11): Thymom

Der Vergleich der Methoden Side-by-Side-Analyse und SPECT bei der Untersuchung des Patienten Nr. 9 führte zu einer Bewertungsänderung mit klinischen Auswirkungen. Die Erstdiagnose eines neuroendokrinen Tumors wurde histologisch im März 2001 durch eine Probeexcision einer mediastinalen Raumforderung gestellt. Anschließend erfolgte eine Tumorexstirpation mit Resektionsrand in sano, sowie eine zytostatische und analgetische Therapie. Die Bildgebung ( SRS, SPECT am 20.08.2003; CT am 07.10.2003) erfolgte als Staging-Untersuchung, auch um eine Somatostatinanalogon-Therapie zu erwägen. Obwohl die Lokalisationsangabe „Lunge rechts“ mit der Methode SPECT genauer ist als „Weichteil paramedian rechts“ und auch in der Methode Side-by-Side-Analyse keine ossäre Metastasierung im Sternum festgestellt worden ist, so wurden mit der Methode Side-by-Side-Analyse drei weitere validierte Läsionen und somit eine metastatische Erkrankung befundet. Eine erneute operative Therapie kam somit nicht in Betracht, es wurde weiterhin chemotherapeutisch behandelt, eine Umstellung des Therapieregimes erfolgte ein Jahr später.

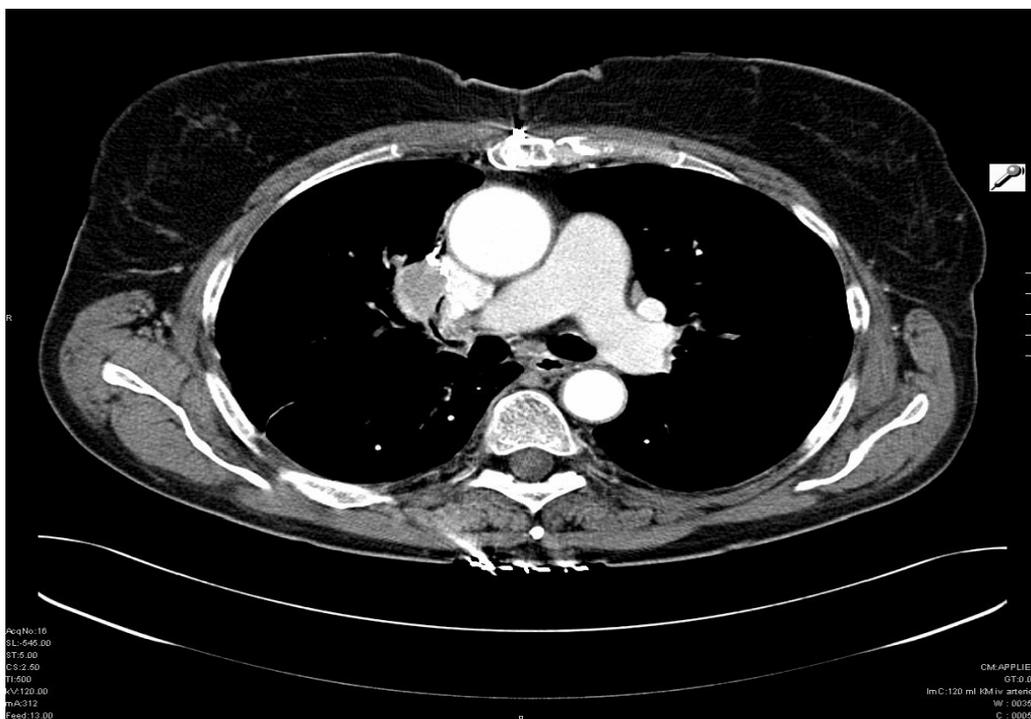
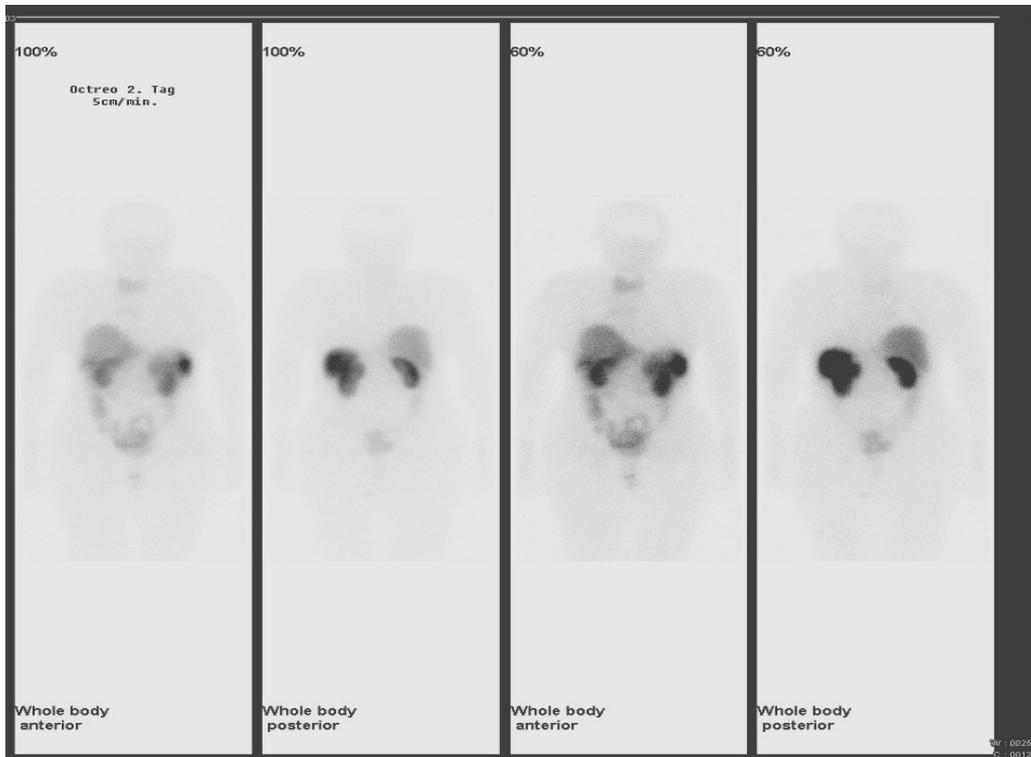
Tabelle 3.26: Patient 9- Ausgewählte Tumorkläsionen

Tumor-läsionen	Methode	Lokalisation	Größe (cm)	Dignität
1	Referenz	Lunge rechts	3,8	maligne
1	SPECT	Lunge rechts	2,5	maligne
1	SbS-Analyse	Weichteil, paramedian ventral vorne;	k A	
2	Referenz	Sternum, Manubrium	4	maligne
2	SbS-Analyse	Thorax, Weichteil, retrosternal	3,6	maligne
3	Referenz	Raumforderung rechts hilär	4,5	maligne
3	SbS-Analyse	Lunge rechts hilär	3	maligne
4	Referenz	Weichteil, retrosternal rechts	3,5	maligne
4	SbS-Analyse	Pleura, rechts	3	maligne

k A = keine Angabe, SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

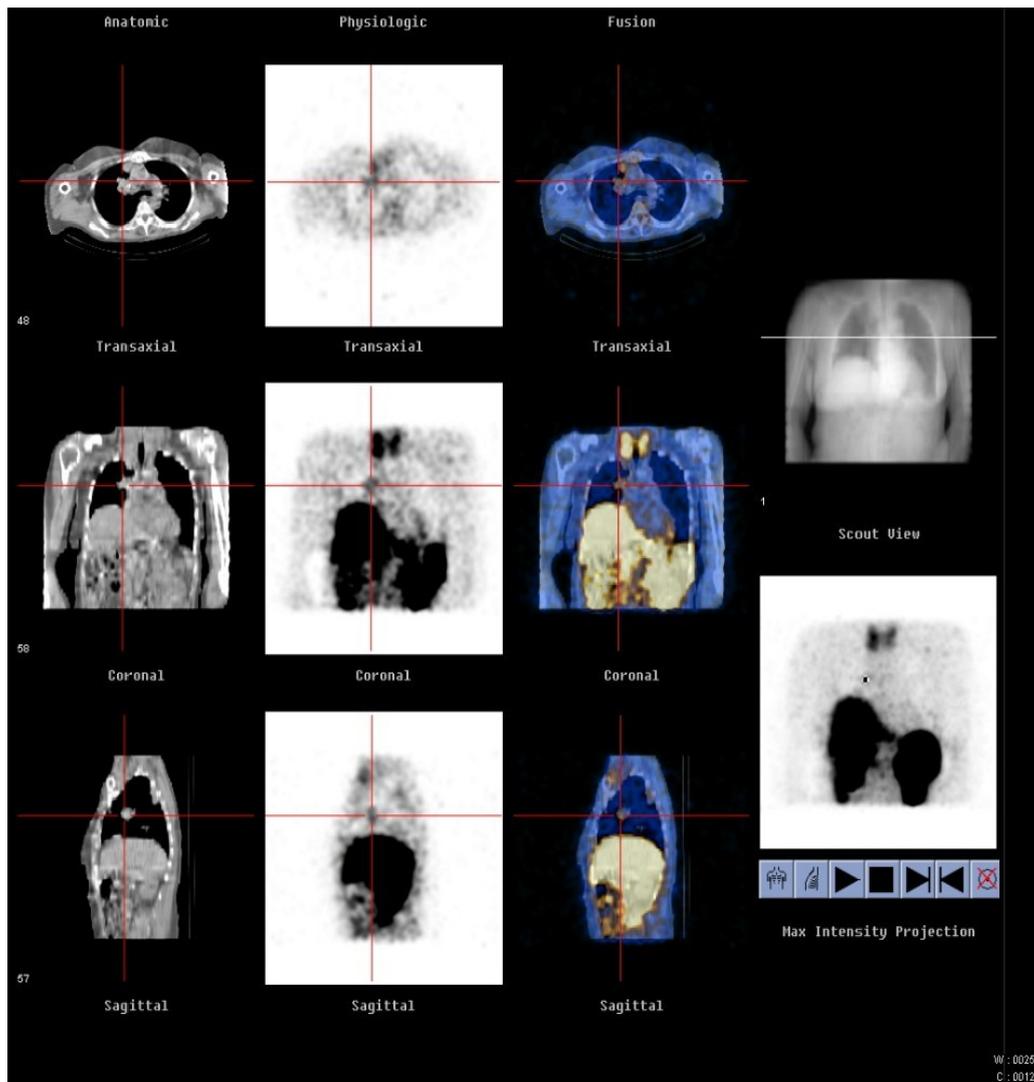
3.3.1.1 Patient Nr.9, Teil 1

Abbildung 3.5: Pat.Nr 9- Szintigraphie und CT des Tumorherds rechts hilär



## 3.3.1.2 Patient Nr. 9, Teil 2

Abbildung 3.6: Pat.Nr 9- Bildfusion des Tumorherds rechts hilär



### 3.3.2 Patient Nr. 19 (Untersuchungsnr. 23): Hochdifferenziertes neuroendokrines Pankreascarcinom

Auch in diesem Fall führte der Vergleich der Methoden Side-by-Side-Analyse und SPECT zu einer Bewertungsänderung mit klinischen Auswirkungen, da nur in der Methode Side-by-Side-Analyse Tumorläsionen der Referenz ermittelt wurden, welche dem Staging vor einer sich anschließenden operativen Therapie dienen. Die Erstdiagnose wurde im März 2003 gestellt, der Patient litt seit vier Monaten an zunehmenden Rückenschmerzen zwischen den Schulterblättern mit Ausstrahlung in den linken Arm. Zunächst wurde die Diagnose einer osteolytischen Fraktur des siebten Halswirbelkörpers gestellt. Bei der Durchführung eines Wirbelkörperersatzes wurde nach histologischer Untersuchung die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors, ausgehend vom Pankreas, gestellt; und welche durch eine anschließende Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie bestätigt werden konnte. Eine zytostatische Therapie wurde Anfang 2004 eingeleitet, anschließend konnte ein Tumorregress festgestellt werden. Die Untersuchung Nr. 35 ( SRS, SPECT am 26.05.2004; CT am 03.05.2004) diente dem Staging. Aufgrund einer Nierenfunktionseinschränkung konnte die Chemotherapie nicht fortgeführt werden, so dass die Empfehlung zur operativen Therapie erfolgte. Im August 2004 erfolgte eine Pankreaslinksresektion mit Entfernung einer Metastase in der Leber.

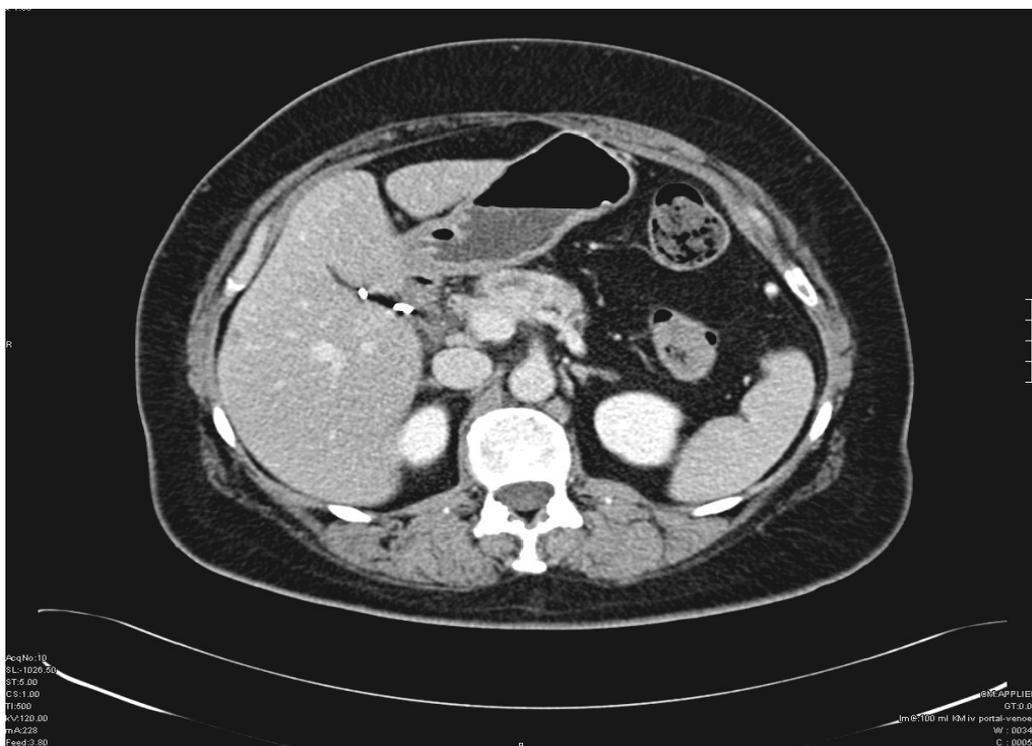
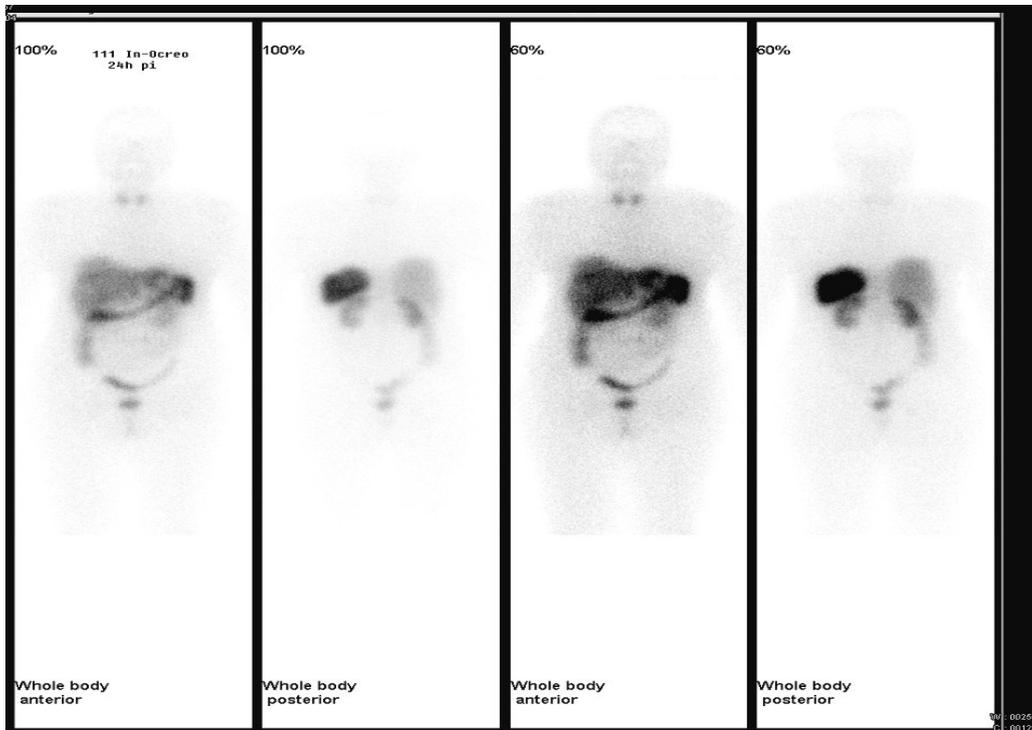
Tabelle 3.27: Patient Nr. 19- Ausgewählte Tumorläsionen

Tumorläsionen	Methode	Lokalisation	Größe (cm)	Dignität
1	Referenz	Pankreaskopf	1,8	maligne
1	SbS-Analyse	Pankreaskörper	1,8	maligne
2	Referenz	Lymphknoten paraaortal	1	maligne
2	SbS-Analyse	Lymphknoten, Abdomen rechts	k A	maligne
3	Referenz	Leber Segment 6	k A	maligne

k A = keine Angabe, SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

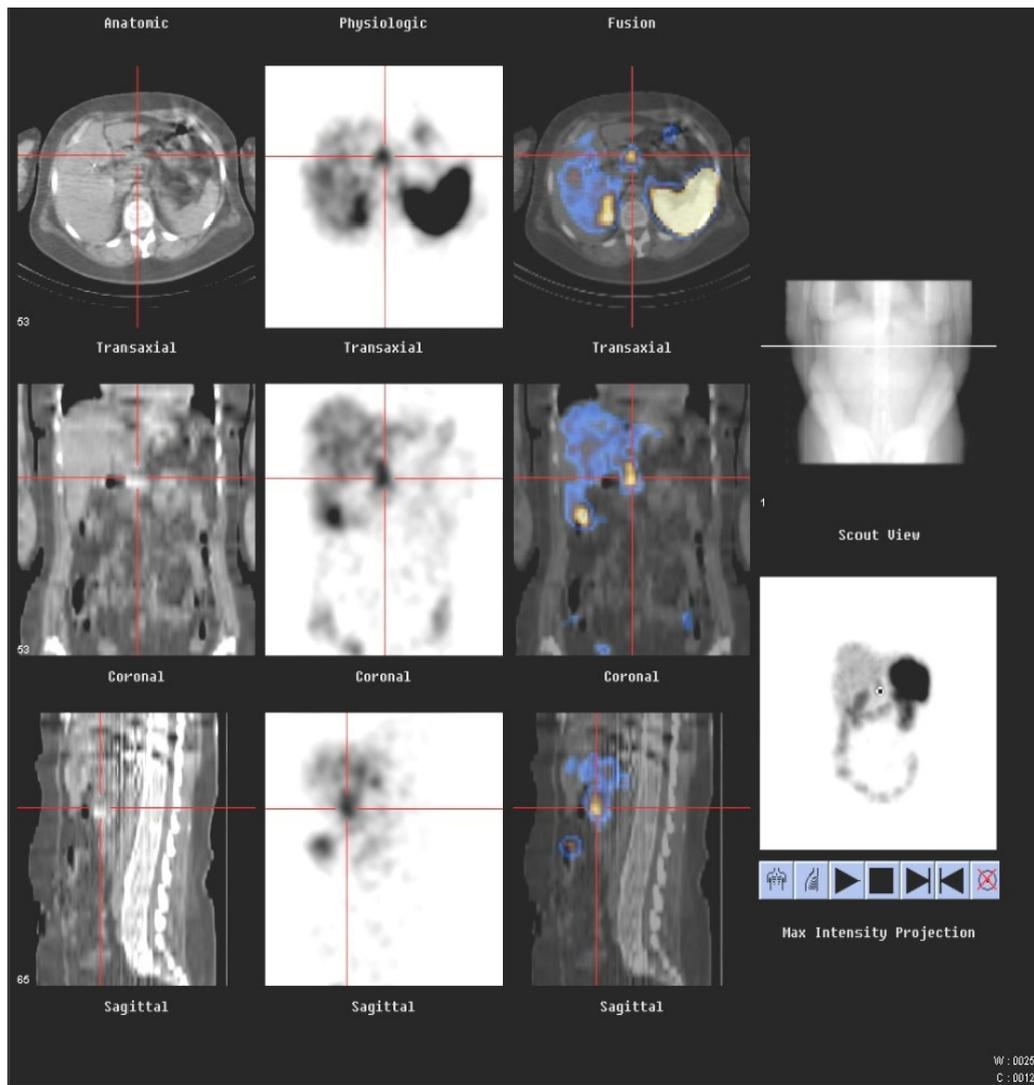
## 3.3.2.1 Patient Nr. 19, Teil 1

Abbildung 3.7: Patient Nr. 19- Szintigraphie und CT Leber und Pankreasregion



## 3.3.2.2 Patient Nr. 19, Teil 2

Abbildung 3.8: Patient Nr. 19- Bildfusion Leber und Pankreasregion



### 3.3.3 Patient Nr. 4 (Untersuchungsnr. 4): Dünndarmcarcinoid

Im Vergleich der Methoden Side-by-Side-Analyse mit SPECT konnte bei dieser Untersuchung die Differenzierung in einer Lokalisationsangabe mit der Methode Side-by-Side-Analyse verbessert werden. Der Tumorherd, der im Sternum lokalisiert ist, konnte treffend mit den Methoden Side-by-Side-Analyse und Fusion befundet werden, in der Methode SPECT wird dieser Herd außerhalb des Knochens im vorderen Mediastinum vermutet. Jedoch wurde nur mittels Methode SPECT ein Herd in der Brustwirbelsäule lokalisiert, auch wenn die subjektive Sicherheit diesbezüglich als ziemlich unsicher (Skala: 5) angegeben wurde.

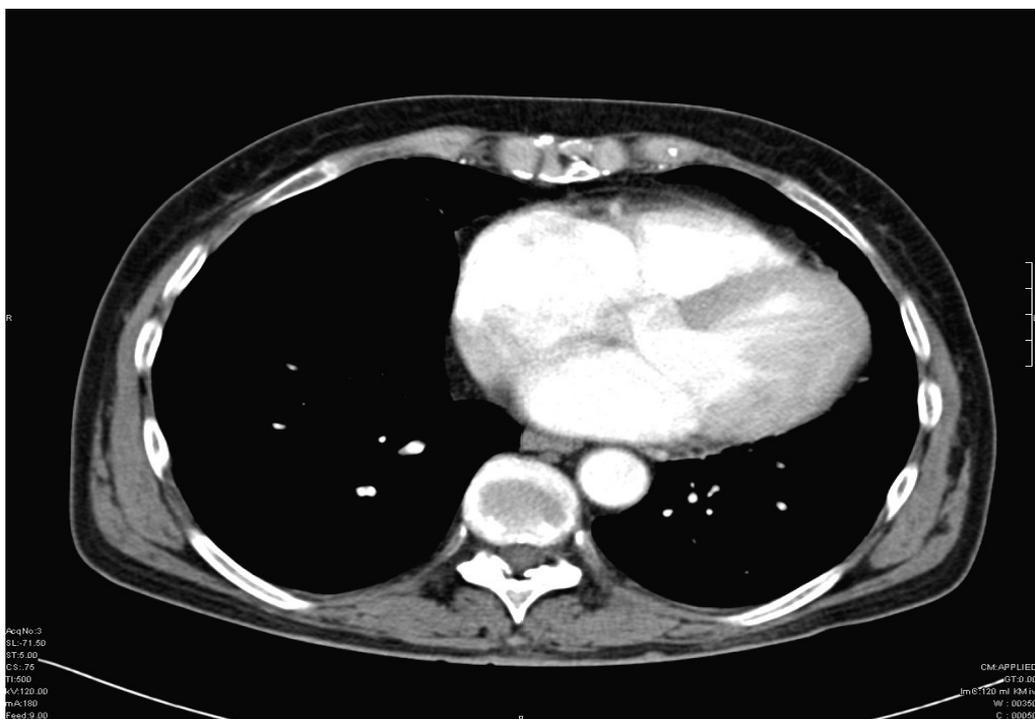
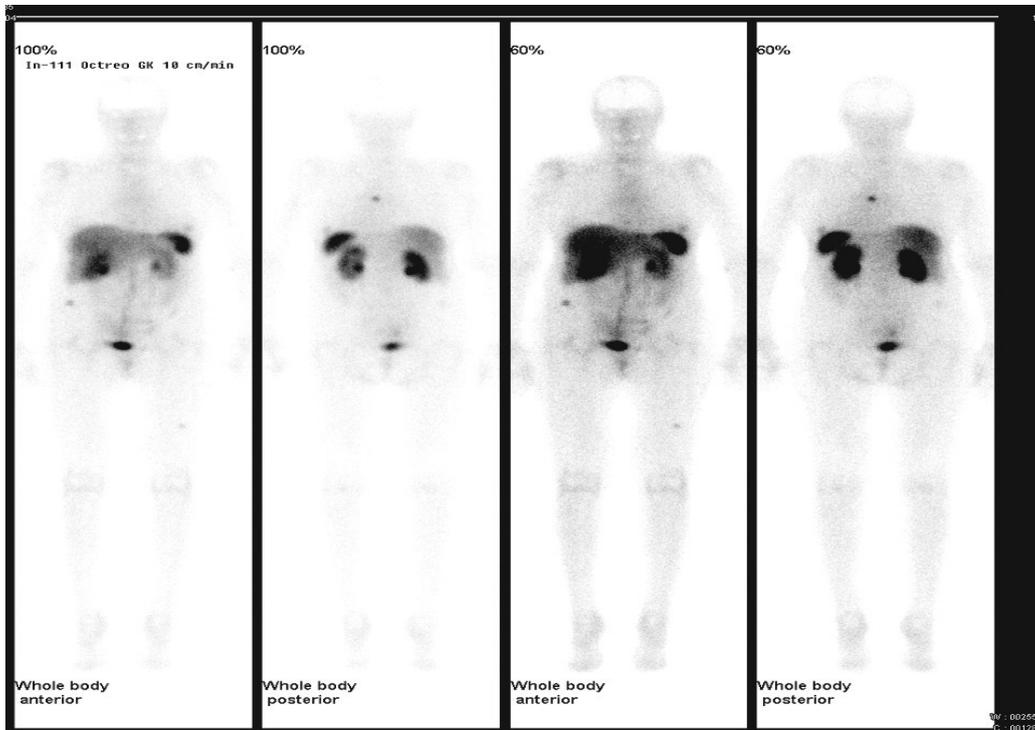
Tabelle 3.28: Patient Nr. 4- Ausgewählte Tumorkläsionen

Tumorkläsion	Methode	Lokalisation	Größe (cm)	Dignität
1	Referenz	Sternum	keine Angabe	maligne
1	SPECT	Vorderes Mediastinum, Weichteil	1	maligne
1	SbS-Analyse	Sternum	keine Angabe	maligne
1	Fusion	Sternum	keine Angabe	maligne
2	Referenz	Brustwirbelsäule	keine Angabe	maligne
2	SPECT	Brustwirbelkörper 1	1,5	maligne

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

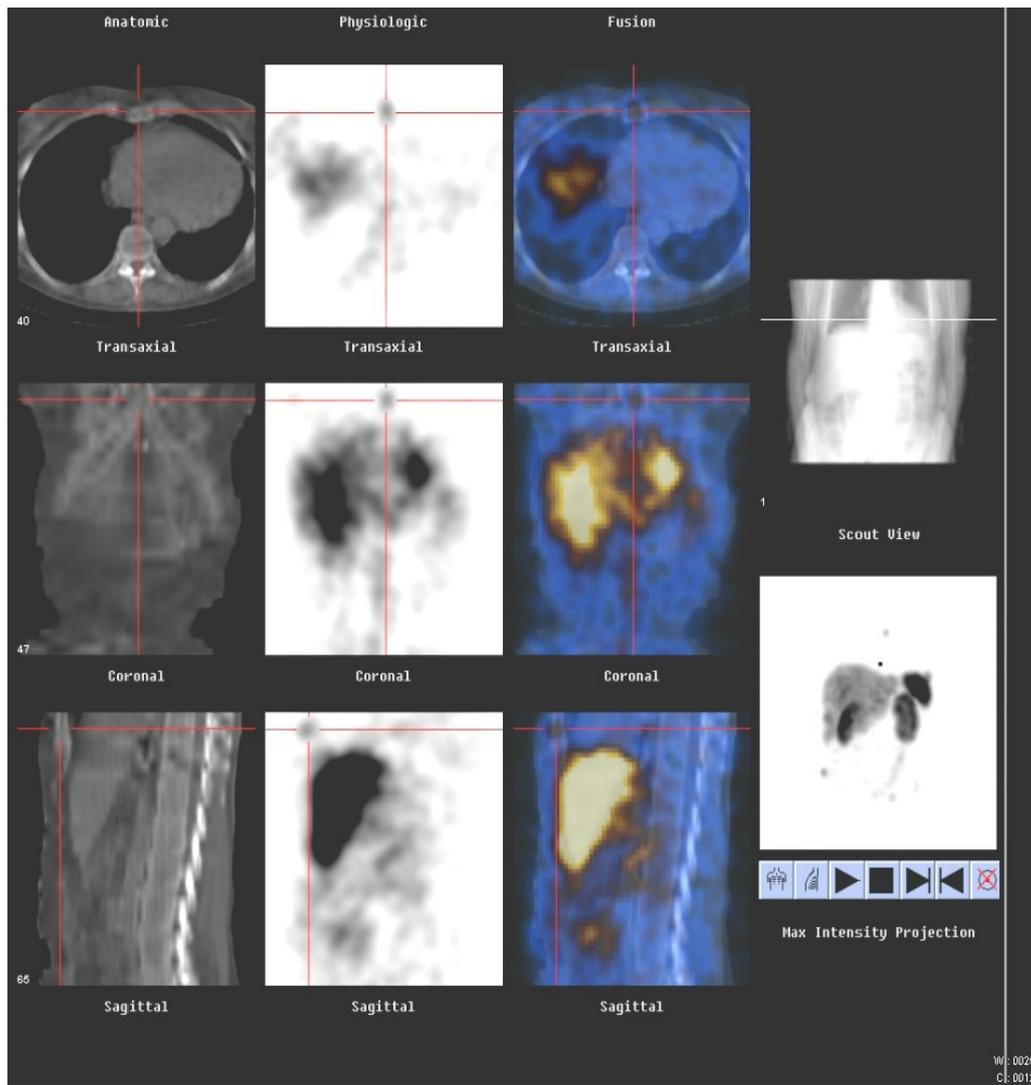
## 3.3.3.1 Patient Nr. 4, Teil 1

Abbildung 3.9: Patient Nr. 4- Szintigraphie und CT des sternalen Tumorherds



## 3.3.3.2 Patient Nr. 4, Teil 2

Abbildung 3.10: Patient Nr. 4- Bildfusion des sternalen Tumorherds



### 3.3.4 Patient Nr. 25 (Untersuchungsnr. 29): Dünndarmcarcinoid

Auch bei dieser Untersuchung konnte im Vergleich der Methoden Side-by-Side-Analyse mit SPECT die Differenzierung in einer Lokalisationsangabe mit der Methode Side-by-Side-Analyse verbessert werden. Eine Läsion in der Brustwirbelsäule wurde mit dieser Methode im Knochengewebe, mit der Methode SPECT im Weichteil paravertebral festgestellt. Eine weitere Tumorkläsion in der Leber wurde von beiden Methoden gleichwertig angegeben.

Tabelle 3.29: Patient Nr. 25- Ausgewählte Tumorkläsionen

Tumorkläsion	Methode	Lokalisation	Größe (cm)	Dignität
1	Referenz	Brustwirbelkörper 5	kA	maligne
1	SPECT	Thorax, Weichteil paravertebral dorsal,	2	eher maligne
1	SbS-Analyse	Brustwirbelkörper 5	kA	maligne
1	Hawkeye-Fusion	Brustwirbelkörper 5	kA	maligne
2	Referenz	Lebersegment 6	6,75	maligne
2	SPECT	Leber	kA	maligne
2	SbS-Analyse	Leber	kA	maligne
2	Hawkeye-Fusion	Leber	kA	maligne

SbS-Analyse= Side-by-Side-Analyse

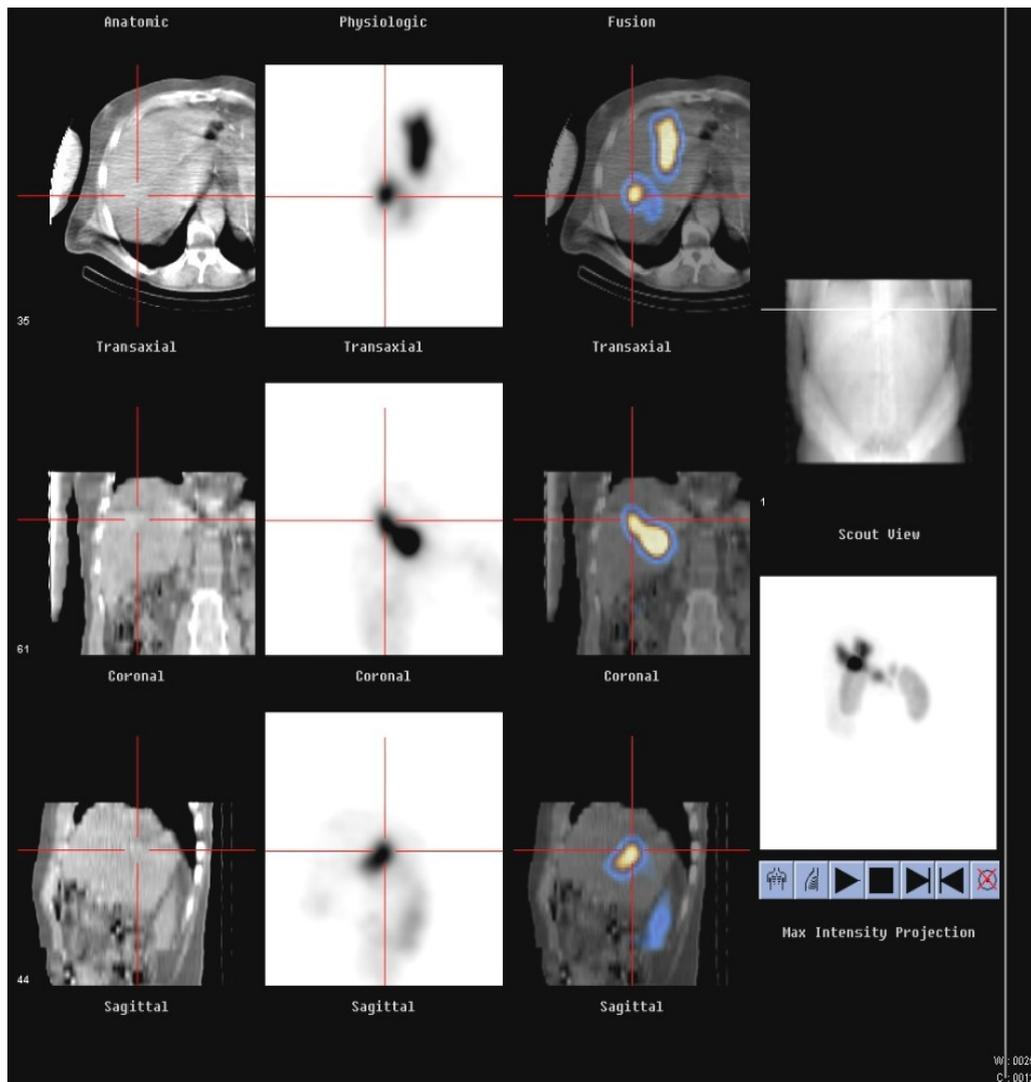
## 3.3.4.1 Patient Nr. 25, Teil 1

Abbildung 3.11: Patient Nr. 25- Szintigraphie und CT der Leber



## 3.3.4.2 Patient Nr. 25, Teil 2

Abbildung 3.12: Patient Nr. 25- Bildfusion der Leber



### 3.3.5 Patienten mit $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie

Unter den szintigraphischen Untersuchungen waren drei Untersuchungen, die mit dem Radiopharmakon  $^{123}\text{I}$ -MIBG (Amersham Healthcare®, Braunschweig, Germany) durchgeführt worden sind. Untersuchungsgrund war jeweils die Abklärung des Rezeptorstatus. Bei erfolgversprechendem Speicherverhalten kam eine palliative Therapie mit  $^{131}\text{I}$  Jod markiertem Metajodobenzylguanidin ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) in Frage.

Patient 1 (Untersuchungnr.1): Es handelt sich um eine zum Zeitpunkt der Untersuchung 65-jährige Patientin mit neuroendokrinen Tumor des Pankreaskopfes, Erstdiagnose 09/2002. Zunächst erfolgte eine Therapie mit Sandostatin, 2003 Beginn einer Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-FU. Danach lag eine erheblich eingeschränkte glomeruläre Nierenfunktion nach Chemotherapie vor. Bei geplanter Umstellung auf eine MIBG-Therapie erfolgte die Untersuchung mit  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

Diese Untersuchung wurde in dieser Studie in den Vergleich der verschiedenen Methoden eingeschlossen. Hierbei zeigte sich, dass eine Tumorerde in der Leber mit allen Methoden erkannt worden ist. Zwei Tumorerde im Pankreas und in den abdominalen Lymphknoten wurden jedoch mit der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie nicht erkannt. Bei ossären Metastasen wurde ein Herd im Sakrum mit der SPECT und der CT befundet.

Nach dieser Untersuchung erfolgte bei nur geringer Speicherung keine MIBG-Therapie, ein halbes Jahr später wurde ein PET/CT mit Ga-68 DOTA-NOC durchgeführt, welches auch für die Radiorezeptortherapie Verwendung findet.

Patient 6 (Untersuchungnr.7): 49-jährige Patientin, welche an einem Carcinoid des terminalen Ileums mit hepatischer und peritonealer Metastasierung erkrankte, Erstdiagnose 12/1991. Z.n. Ileozökalresektion und Tumorexzision im rechten Leberlappen 12/1991. Anschließend erfolgte eine Sandostatintherapie (1991-1995). 1995 wurde die Patientin bei peritonealer Metastasierung operiert: Netzteilresektion und ausgedehnte Adhäsiolyse. 1995-2001 wurde eine Interferon-alpha-Therapie durchgeführt. Bei Progression der hepatischen Filialisierung unter intensivierter Interferon-Therapie erhielt die Patientin 2001 und 2002 eine  $^{131}\text{I}$ -MIBG-Therapie. Anfang 2004 Anlage einer Gastroenterostomie bei Konglomerattumor und Ileussyptomatik im rechten Unterbauch. Dann zeigte sich eine zunehmende Flush-Symptomatik. Die folgende  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie wurde mit der Frage nach der Möglichkeit einer dritten MIBG-Therapie durchgeführt.

Im Vergleich der Methoden wurde nur die Läsion der Leber in allen Methoden erkannt. Zwei Tumorerde im Darm und in den abdominalen Lymphknoten wurden jedoch

mit der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie nicht erkannt. Von der Intensität der Speicherung der Tumorherde kam eine MIBG-Therapie in Frage, eine anschließende RFA (Radiofrequenzablation) der Leberfilla führte zu einer dauerhaften Besserung der Symptome.

Patient 28 (Untersuchungnr.33): Es handelt sich um eine 57-jährige Patientin mit neuroendokrinem Tumor des Pankreaskopfes, ED 06/2000. Nach explorativer Laparotomie bei nicht möglicher Tumorresektion erhielt die Patientin eine palliative Chemotherapie mit Streptozotozin und 5-FU. Im Verlauf zeigte sich eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion. Die vorliegende Untersuchung diente zur Abklärung der MIBG-Speicherung als alternative therapeutische Option.

Der Tumor wurde mit allen Methoden erkannt, jedoch in der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie der Leber und nicht dem Pankreas zugeordnet.

Der Tumor wurde als lokal progredient infiltrierender Prozess angesehen. Bei Inoperabilität und Tumorprogression erfolgte ein halbes Jahr später eine MIBG-Therapie. Eine im Folgejahr durchgeführte PET/CT zeigte neben dem abdominellen Tumor auch Lebermetastasen zentral, bzw. wäre eine invasives Wachstum per conituitatem möglich.

### 3.3.5.1 Patient Nr. 1, $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie

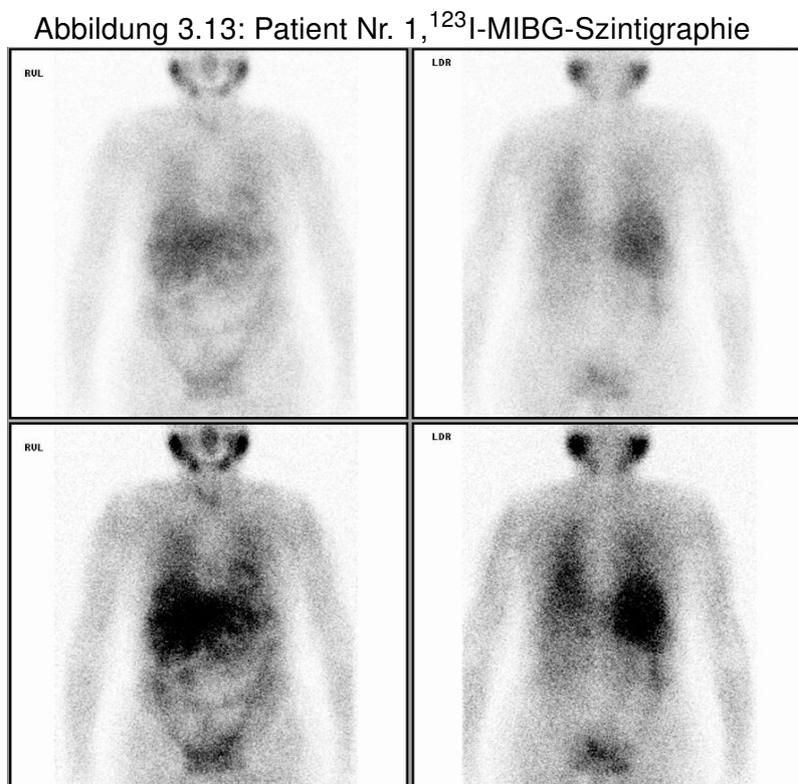


Tabelle 3.30: Untersuchungen mit  $^{123}\text{I}$ -MIBG

Patnr	Tumorkläsionen	Methode	Lokalisation	Größe(cm)
1	1	Referenz	Leber, linker Lappen	10,5
1	1	SPECT	Leber	kA
1	1	CT	Leber	7
1	1	SbS-Analyse	Leber, linker Lappen	9,4
1	1	Fusion	Leber, linker Lappen	9,4
1	2	Referenz	Pankreaskopf	1,5
1	2	CT	Pankreaskopf	3,2
1	2	SbS-Analyse	Pankreaskopf	3,1
1	2	Fusion	Pankreaskopf	3,1
1	3	Referenz	Abdomen, Lymphknoten	1,5
1	3	CT	Abdomen, Lymphknoten	2,6
1	3	SbS-Analyse	Abdomen, Lymphknoten	3,3
1	3	Fusion	Abdomen, Lymphknoten	3,3
1	4	Referenz	Knochen	kA
1	4	SPECT	Sakrum	1
1	4	CT	Sakrum	1,1
6	1	Referenz	Leber, Segment 7	10
6	1	SPECT	Leber	kA
6	1	CT	Leber	10,3
6	1	SbS-Analyse	Leber	15
6	1	Fusion	Leber	kA
6	2	Referenz	Abdomen, Lymphknoten	1,6
6	2	CT	Abdomen, Lymphknoten	2,4
6	2	SbS-Analyse	Abdomen, Lymphknoten	1,5
6	2	Fusion	Abdomen, Lymphknoten	kA
6	3	Referenz	Darm	kA
6	3	CT	Ileum	2,3
6	3	SbS-Analyse	Ileum	2,2
6	3	Fusion	Ileum	kA
28	1	Referenz	Pankreaskopf	7,5
28	1	SPECT	Leber	8
28	1	CT	Pankreaskopf	6,6
28	1	SbS-Analyse	Pankreaskopf	6,9
28	1	Fusion	Pankreaskopf	5,3

kA= keine Angabe

## 3.4 Tumorherde ausserhalb der Referenz

### 3.4.1 Referenz= 0; falsch positive Tumorherde

In den einzelnen Methoden wurden Tumorherde erkannt, die nicht den Referenzdaten zugeordnet werden konnten, d.h. falsch positive Tumorherdangaben. Es wurden insgesamt 19 falsch positive Tumorherde befundet. Die meisten Läsionen wurden nur in einer Methode ermittelt (n=14), es erfolgte aber auch die Feststellung in zwei Methoden (n=5). (Siehe Tabelle 3.31).

Abbildung 3.14: Falsch positive Lokalisationsangaben

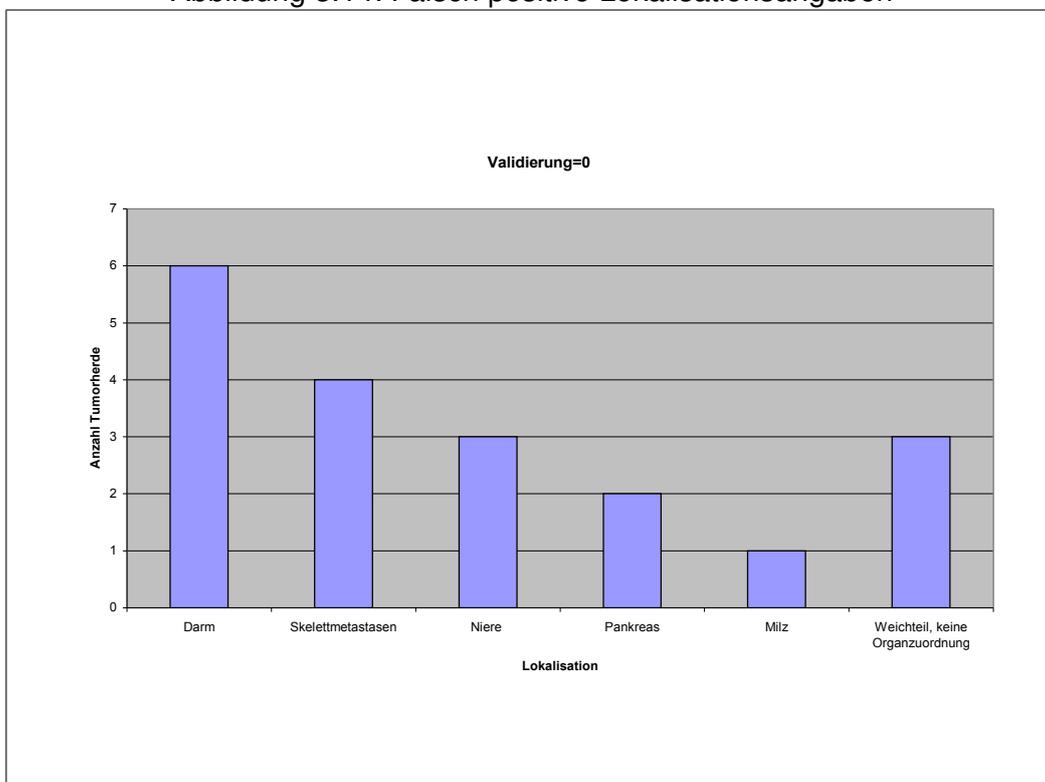


Tabelle 3.31: Falsch positive Lokalisationsangaben

Methode	Lokalisation	Slok	Größe (cm)	Dignität	Sdig	Patnr
SPECT	Milz	2	k A	1	6	11
SPECT	Dickdarm	2	15	1	1	22
SPECT	Darm	1	3,5	1	2	34
SPECT	Darm	1	2	1	1	42
SPECT	Niere rechts	1	8	1	1	46
CT	Knochen	1	0,6	3	3	34
CT	Knochen	1	0,6	3	3	35
CT	Dickdarm	1	2,5	1	2	40
SbS	Lendenwirbelkörper 3	2	0,8	1	1	3
SbS	Niere rechts	2	k A	1	1	34
SbS	Niere links	1	k A	1	1	34
SbS	Dünndarm	2	1,3	1	1	37
SbS	Pankreasschwanz	1	k A	1	1	42
Fusion	Brustwirbelsäule	3	k A	1	6	16
SPECT + SbS	Weichteil rechts inguinal	2(3)	1,5(2)	1	1(6)	30
SbS + Fusion	Weichteil retrovesikal	1	1(k A)	1	3	12
SbS + Fusion	Weichteil Darm	3	k A	1	4	15
SbS + Fusion	Thorax paravertebral	4(3)	k A	1	3	36
SbS + Fusion	Pankreaskopf	2(1)	k A(2)	1	2(1)	44

k A= keine Angabe, Slok= Sicherheit bezüglich Lokalisation, Sdig= Sicherheit bezüglich Dignität, Patnr= Patientenummer, SbS= Side-by-Side-Analyse

### 3.4.2 Weitere Tumorherde ausserhalb der Referenz

#### 3.4.2.1 Tumorherde eines Organs mit mehreren Metastasen

Mehrfache Herde eines Organs (= multiple Metastasierung) wurden nicht in die Referenz aufgenommen. Es wurden 34 Tumorherde von Organen erkannt, die mit mehreren Metastasen (1-5 Metastasen im gleichen Organ) betroffen waren. Im Vergleich der Methoden wurde nur der größte Tumorherd ausgewählt. Folgende Organe waren betroffen: Leber (n=19), abdominelle Lymphknoten (n=9), thorakale Lymphknoten (n=4), nicht näher bestimmtes Weichteil im Abdomen (n=1), und die Brustwirbelsäule (n=1).

20 Tumorherde wurden nur in einer Methode befundet (Side-by-Side-Analyse: n= 10, CT: n= 5, SPECT: n= 5, in mindestens 2 Methoden wurden 14 Tumorherde befundet (Side-by-Side-Analyse+Fusion: n= 10, SPECT+CT: n= 2, CT+Side-by-Side-Analyse+Fusion: n= 2).

### 3.4.3 Sonstige Läsionen

#### 3.4.3.1 Benigne Läsionen

Bei der Befundung wurden bei 8 Patienten 11 Läsionen ( siehe Tabelle 3.32) genannt, die nicht dem NET zugeordnet werden konnten und nicht in den Vergleich der Methoden aufgenommen wurden.

Tabelle 3.32: Lokalisationsangaben-kein NET

Methode	Lokalisation	Größe	Dignität	Referenz ?	Art
SPECT	Leber	3cm	maligne	ja	Zyste
SPECT	Leber	1,5cm	maligne	ja	Zyste
CT	Leber	0,8cm	benigne	ja	Zyste
CT	Leber	0,9cm	eher benigne	ja	Zyste
CT	Leber	1,6cm	eher maligne	ja	Zyste
CT	Lunge	0,3cm	eher maligne	ja	benigne Läsion
CT	Milz	1,7cm	eher benigne	ja	Zyste
CT	Niere links	3,8cm	eher benigne	ja	Zyste
CT	Niere rechts	1,2cm	eher benigne	ja	Zyste
CT	Mamma rechts	1,2cm	maligne	ja	Mamma-Ca
CT	Uterus	5,2cm	benigne	ja	Uterusmyom
SbS	Leber	1cm	maligne	ja	Zyste
SbS	Nebenniere rechts		maligne	ja	V.a. Inzidentalom
Fusion	Leber	1cm	maligne	ja	Zyste

81 % der Läsionen wurden im CT befundet.

SbS= Side-by-Side-Analyse, V.a.= Verdacht auf

#### 3.4.3.2 Validierter Tumorherd, in keiner Methode befundet:

Ein Patient wurde am 13.01.2004 mit V.a. auf eine neuroendokrine Neoplasie im Magen (12/2003) untersucht. Die histologische Sicherung erfolgte durch endoskopische Biopsie im distalen Magen-Corpus. Hier handelt es sich um ein Mikrocarcinoid <1cm, welches in der Bildgebung nicht sicher nachgewiesen werden konnte.

## 3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

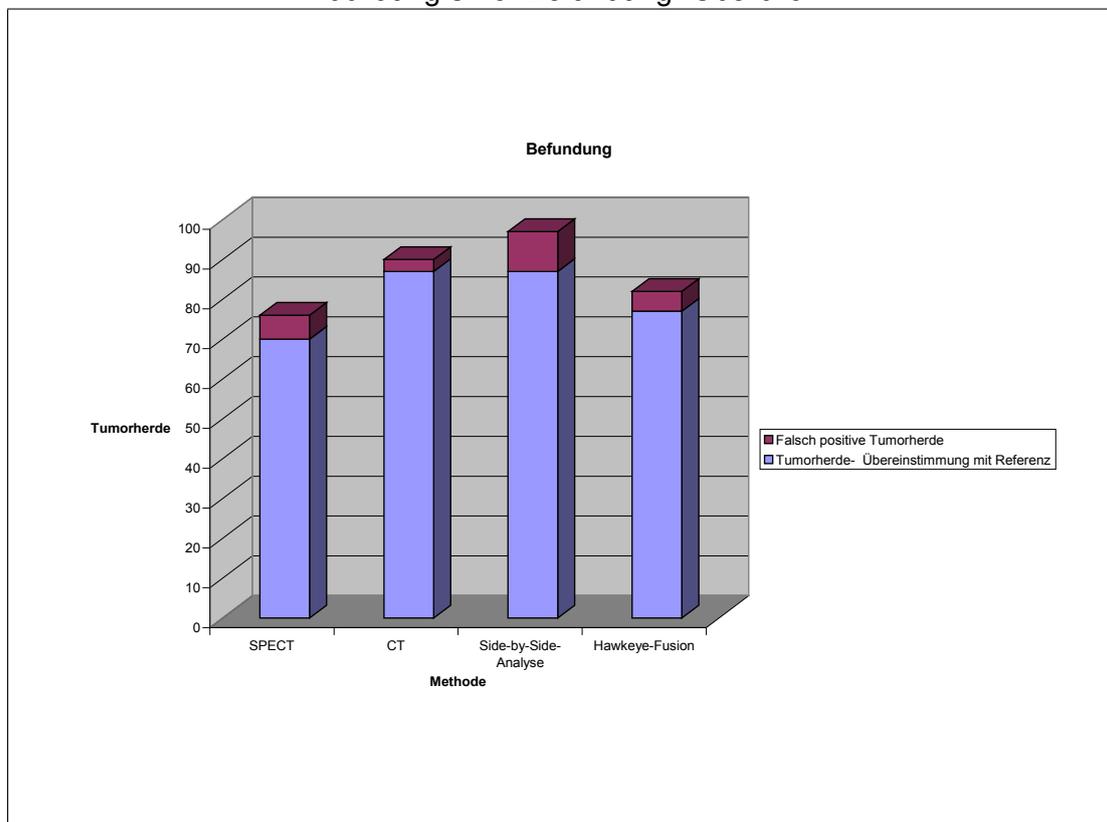
Die meisten Tumorherde in Übereinstimmung der Referenz sind mit den Methoden Side-by-Side-Analyse und CT befundet worden, mittels CT sind die wenigsten falsch positiven Tumorherde erhoben worden. Die häufigsten Lokalisationsangaben waren Leber, abdominelle Lymphknoten, Pankreas und Darm, sowie thorakale Lymphknoten.

Der Vergleich der Methoden in der Lokalisationsdiagnostik zeigte für die Methode Side-by-Side-Analyse einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Methoden SPECT sowie Hawkeye-Fusion.

Der Punktescore zeigte eine Stärke der Methode CT bei der Angabe von multiplen Metastasen. Die Methoden Side-by-Side-Analyse und CT zeigten Vorteile bei Angaben bezüglich Lokalisation, und bei den Methoden Side-by-Side-Analyse und Hawkeye-Fusion wurde die Dignitätseinschätzung exakter angegeben, und es ließ sich hier eine Steigerung der Sicherheit bezüglich den Qualitäten Lokalisation und Dignität feststellen.

Auswirkungen auf therapeutische Entscheidungen gab es in einzelnen Fällen.

Abbildung 3.15: Befundung- Überblick



# Kapitel 4

## Diskussion

Neuroendokrine Tumore werden nicht nur nach ihrer Funktionalität (z.B. Hormon- oder Neuropeptidüberproduktion) klassifiziert, sondern auch nach der Lokalisation des Primarius. Zusätzlich relevant ist das Ausmaß der Metastasierung für weitere diagnostische Verfahren, die Therapie und Prognose der Erkrankung [68, 135].

Die Lokalisationsdiagnostik der neuroendokrinen Tumore (NET) ist trotz einer großen Auswahl an bildgebenden Verfahren herausfordernd, da diese Tumore sehr selten und oft sehr klein sind. Die von Lamberts et al. zum ersten Mal eingesetzte Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) nach Injektion spezifischer Radiopharmaka (z.B.<sup>111</sup>In-Octreotide) oder die <sup>123</sup>I-MIBG-Szintigraphie wird allgemein als Standardkomponente in der Diagnostik von NET akzeptiert. Abhängig vom Rezeptorstatus und der Primärlokalisierung bietet sie den Vorteil einer hohen Sensitivität und Spezifität. Obwohl sich bei dieser Methode Tumore, die kleiner als 1 cm sind, aufgrund der geringen Ortsauflösung der Szintigraphie kaum darstellen lassen, bietet sie dennoch den Vorteil einer Ganzkörperdarstellung im Gegensatz zur Abbildung einzelner Körperregionen durch andere Verfahren [65, 67, 73, 82, 111]. Der klinische Einsatz der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie wird durch das Fehlen anatomischer Informationen bei der Lokalisation der einzelnen Tumorherde und Metastasen eingeschränkt. Andere bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zeichnen sich gerade durch eine gute morphologische Darstellung mit hoher Ortsauflösung aus, wobei Strukturveränderungen nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung sind, z.B. ist die Differenzierung zwischen einer postinterventionellen Fibrose und dem Neuauftreten eines Tumors schwierig. Da keine Methode allein die Anforderungen einer optimalen Planung neuer interventioneller Techniken oder multimodaler Therapiekonzepte erfüllt, wurde diesem Problem mit der Entwicklung von kombinierten Technologien der Bildfusion begegnet. Die Bildfusion ist somit ein Verfahren, bei dem Bildserien zweier Bildmodalitäten (eine Modalität mit

hoher anatomischer Präzision und eine mit funktioneller Information) übereinander gelagert werden. Möglich ist die Kombination computertomographischer oder magnetresonanztomographischer Aufnahmen mit PET- (Positron-Emissions-Tomographie), SPECT- (Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie) oder fMRT- (funktionelle MRT) Aufnahmen.

Die Art der Fusion mehrerer bildgebender Methoden ist unterschiedlich. Bei guter Zusammenarbeit radiologischer und nuklearmedizinischer Abteilungen kann mittels „menschlicher Ressource“ (d.h. die Korrelation der unterschiedlichen Bilddaten durch das menschliche Gehirn des Befunders) eine mentale Bildfusion erzielt werden. Separat erstellte szintigraphische (SRS und SPECT, im folgenden SPECT genannt) sowie radiologische Bilddaten (CT) werden gemeinsam befundet (Side-by-Side-Analyse). Jedoch ist die Genauigkeit abhängig von der ärztlichen Kompetenz und Zusammenarbeit.

Eine weitere Methode ist die rechnergestützte Bildfusion, bei der korrespondierende Sets von bildgebenden Daten, die separat aufgenommen wurden, registriert werden [95, 133]. Es treten Fehler auf bei der Aufbereitung funktioneller und morphologischer Bilddaten, die mit unterschiedlichen Methoden und an verschiedenen Tagen generiert wurden, als Resultat unterschiedlicher Patientenlagerung und unwillkürlicher Patientenbewegung, wie z.B. Bewegung der Organe (Atmung) und unterschiedlicher Füllung von Magen, Darm oder Harnblase. Interne oder externe Markierungen verbessern die Kongruenz der Bilddaten sowie die Reliabilität, jedoch ist die Vorbereitung des Patienten auf die bildgebende Untersuchung oft zeitraubend und manchmal bedarf es sogar invasiver Maßnahmen (stereotaktische Rahmensysteme, Knochenimplantate als Markierung). Ausserdem benötigt diese Methode eine komplizierte Software und zeitraubende mathematische Algorithmen, so dass sich dieses Verfahren bislang nicht allgemein durchgesetzt hat, und am ehesten eine Option für Patienten mit individuellem Lokalbefund (z.B. Gehirntumore) darstellt, bei denen das Rahmensystem für diagnostische und therapeutische Zwecke (z.B. als Bestrahlungsplan) verwendet wird. Im Vergleich zu dem relativ starren Schädel-/ Gehirnsystem ist die thorakale und abdominelle Region anfälliger für Bewegungsartefakte.

Als vielversprechende Alternative ergibt sich die sukzessive Registrierung von zwei bildgebenden Verfahren mittels einem Gerät. Eines der ersten Geräte mit zwei Modalitäten war ein SPECT/CT-Scanner, welcher mit einem hochreinen Germanium-Kristall als Detektor für beide Methoden ausgestattet war [44, 76]. Die Daten, welche mittels CT generiert wurden, dienten durch Berechnung der Strahlungsabschwächung zusätzlich der Korrektur der SPECT-Daten. Dieses Konzept, in einem Gerät funktionelle

und anatomische Bildgebung zu vereinen, führte zur Entwicklung neuartiger kombinierter bildgebender Verfahren, die sich durch verbesserte Genauigkeit der Schwächungskorrektur und Co-Registrierung auszeichnen. Da diese Systeme nicht zur klinischen Standardausrüstung gehören, spielen die anderen erwähnten Methoden weiterhin eine wichtige Rolle in der klinischen Routine, zudem gibt es zurzeit nur wenige Publikationen, die den klinischen Wert dieser Methoden zeigen [37, 85, 94, 96].

Eines dieser Verfahren, die Dual-Head-Gammakamera mit integriertem „low-dose CT“ (Millenium VG & Hawkeye, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis.), wurde im Rahmen der hier vorgestellten Studie (Hawkeye-Fusion) bewertet. Gleichzeitig mit der SPECT wurde ein „low-dose CT“ mit einer umkreisenden Röntgenröhre akquiriert. Als weitere Art der Bildfusion wurde die gemeinsame Befundung der separat erstellten Bilddaten (SPECT und CT) durch einen Nuklearmediziner und einen Radiologen verwendet (Side-by-Side-Analyse). Zusätzlich wurden hochwertige SPECT- und CT-Aufnahmen separat befundet, die CT-Bilder wurden mit einem 4-Zeilen-Scanner aufgenommen.

Die Befundung dieser Aufnahmen (SPECT, CT und Fusionsbilder) erfolgte durch erfahrene Nuklearmediziner bzw. Radiologen. Jedoch ist die Interpretation von medizinischen Bilddaten eine schwierige Aufgabe und beinhaltet eine Streubreite der Angaben bei verschiedenen Beobachtungen und Beobachtern. Die Bilddaten müssen vom Befunder wahrgenommen werden und anschließend eine Diagnose aufgrund der Bildmerkmale und aufgrund des Fachwissens gestellt werden. Ursachen für ein Übersehen von pathologischen Befunden liegen laut Berlin in ungeeigneter bildgebender Technik, perzeptiven Fehlern, Mangel an Wissen und Fehlern in der Interpretation begründet [14, 15, 16, 17]. Bekannt sind abweichende Ergebnisse bei der Befundung durch zwei verschiedenen Befunder ( v.a. bei Befundern mit unterschiedlicher Erfahrung), aber auch bei der Befundung der gleichen Bilddaten durch einen Befunder zu verschiedenen Zeitpunkten. So zeigte Garland L.H. in einer der ersten und schockierenden Studien 1959 eine diagnostische Streubreite auf: Bei einer Studie zur Erkennung von pulmonaler Tuberkulose mittels Röntgenbildern konnten sich die Experten im Durchschnitt bei 30% nicht auf die Diagnose einigen, bei 21% kam es zu einer unterschiedlichen Meinung bei einem Befunder zu einem späterem Zeitpunkt [40]. Zahlreiche andere Studien weisen ähnliche Streubreiten für andere bildgebende Techniken auf, wie z.B. Sonographie oder MRT [45], [51], [117]. Im klinischen Alltag jedoch ließen sich geringere Fehlerquoten ( 3%- 4,4%) feststellen, da es sich nicht um eine ausgewählte Menge von pathologischen, radiologischen Studien handelt, sondern einer Mischung von vielen gewöhnlichen und wenigen pathologischen Fällen

[22], [124]. Das Ausmaß der Irrtumswahrscheinlichkeit oder der diagnostischen Variabilität ist schwer einzuschätzen, da die Interpretation der Bilddaten, welche Teile des biologischen Systems abbilden, nicht immer eine absolute Unterscheidung zwischen pathologischen Befunden und Normalbefunden zulässt, sondern „Graubereiche“, d.h. fließende Übergänge oder Überschneidungen möglich sind. In dieser Studie wurde diesem Problem mit der Möglichkeit der Angabe der subjektiven Sicherheit bezüglich der Angabe von Lokalisation und Dignität begegnet. Im Vergleich v.a. von unterschiedlichen bildgebenden Methoden stellt eine unterschiedliche Ausdrucksweise, mit der Befundungsergebnisse vorgestellt und diskutiert werden, ein weiteres Problem dar. Um den Vergleich zu erleichtern, wurde mittels web-basiertem Fragebogen ein Schema vorgegeben, um die einzelnen Tumorkläsionen zu beschreiben. Somit wurden nicht nur die verschiedenen bildgebenden Techniken geprüft, sondern indirekt auch die einzelnen Befunder. Um diesen Effekt möglichst gering zu halten, kamen für die Befundung nur Fachärzte, die vermutlich in ihrer Einschätzung vergleichbar sind, in Betracht. Zusätzlich wird durch Bereitstellung relevanter, klinischer Informationen die Wahrnehmung und die Interpretation optimiert. Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass Unterschiede, welche in der Auswertung der verschiedenen bildgebenden Methoden auftraten, den verschiedenen bildgebenden Techniken zugeschrieben werden können, wenn der Effekt der Streubreite bei verschiedenen Befundungen und Befundern ignoriert wird.

Für die Auswertung der Befundungsergebnisse wird ein externer Goldstandard benötigt, in einzelnen Fällen läßt sich die Diagnose histologisch durch Biopsie oder operative Resektion verifizieren, jedoch sind diese invasiven Eingriffe nicht immer möglich (z.B. palliative Situation oder grenzwertige Befunde). In bildgebenden Studien ist es heutzutage weitverbreitet, den Konsensus eines Expertenteams als Referenzstandard zu verwenden. Referenzdaten, die durch Einigung von verschiedenen Experten erhoben wurden, bieten eine größere Sicherheit in der korrekten Befundung, als eine einzige Meinung, wenn keine histologische Abklärung möglich ist [112]. Jedoch ist ein Irrtum auch bei Experten mit der gleichen Meinung nicht ausgeschlossen. Die beiden bildgebenden Fusionsmethoden wurden in dieser Studie durch ein sogenanntes Expertenteam (ein Nuklearmediziner und ein Radiologe) befundet, als Referenzstandard wurde eine Kombination aus histologischen Befunden, „Follow-up“-Befunden (Folgeuntersuchungen) und Befunde aus weiteren Untersuchungen (z.B. Magnetresonanztomographie) verwendet.

Uns interessierte die Frage, inwieweit Methoden der Bildfusion im Vergleich zu einzelnen Methoden der funktionellen oder anatomischen Bildgebung zu einer Verbesserung der Diagnostik von NET führen. Da die SPECT zu einem festen Bestandteil der Diagnostik von NET geworden ist und sich bei einigen gastrointestinalen NET zum Goldstandard entwickelt hat [82, 111], soll der Schwerpunkt im Vergleich mit dieser nuklearmedizinischen Methode liegen. Außerdem wurden die beiden Methoden der Bildfusion dieser Studie (Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse) miteinander verglichen. Um einen möglichen Informationszugewinn einer Methode zu ermitteln, wurde nach einem quantitativen Unterschied bezüglich der Befundung von Tumorlokalisation geprüft, d.h. die Anzahl der als richtig befundenen Tumorkläsionen wurde miteinander verglichen (Sensitivität). Des weiteren erfolgte ein qualitativer Vergleich der weiteren Beschreibung der Tumorkläsionen, z.B. Angabe der exakten Lokalisation und Dignität. Auch wurde die Einschätzung der subjektiven Sicherheit des Befunders betrachtet. Da die vier Methoden hinsichtlich drei unterschiedlicher Bewertungskriterien (Lokalisation, Dignitätsbestimmung sowie Angabe von multiplen Metastasen) verglichen wurden, war eine Ranglistenbildung nur über die Bildung eines Punkte-Scores möglich, bei dem in jeder Methode ein Listenplatz von 1-4 vergeben wurde. Neben den o.g. Bewertungskriterien floßen in die Summe des Punkte-Scores zusätzlich zwei weitere Bewertungskriterien zur Einschätzung der subjektiven Sicherheit (subjektive Sicherheit bezüglich Lokalisation und Dignität) mit ein. Die Summe der erreichten Punkte diente der Ermittlung des vorteilhafteren Untersuchungsverfahrens. Auch wenn in dieser Studie teilweise Tumorgrößen gemessen wurden, ist diese Angabe nicht in die vergleichende Auswertung mit aufgenommen worden. Die Größenskalen der verschiedenen Methoden sind nicht direkt vergleichbar, und die Relevanz der Größenmessung gerade in den funktionellen, bildgebenden Methoden ist gering. Im Vergleich der beiden Fusionsmethoden mit der SPECT zeigte die Befundung mittels Hawkeye-Fusion, sowie die Betrachtung der zwei Modalitäten nebeneinander (Side-by-Side-Analyse), eine Verbesserung in der Lokalisationsdiagnostik; jedoch wurde nur mittels Side-by-Side-Analyse ein signifikanter diagnostischer Zugewinn erzielt ( $p=0,006$ ). Unabhängig von den einzelnen Tumorentitäten konnte im Vergleich einiger veröffentlichter Studien zwar eine Verbesserung der Diagnostik allgemein durch Bildfusion gezeigt werden, jedoch fiel die Überlegenheit der Methode Side-by-Side-Analyse in dieser Studie auf [6, 96]. Verglichen wurden nur die Tumorkläsionen in den Körperregionen, die mit allen Methoden untersucht wurden, d.h. der Vorteil von Ganzkörperdarstellungen bei der SRS wurde nicht berücksichtigt, der sonst zur herausragenden Rolle der SRS- und MIBG-Szintigraphie in der Erkennung und Einschätzung von NET beiträgt [42]. So beschränkt sich die Auswertung der Tumorlokalisationen

auf den thorakalen und abdominellen Bereich, mögliche Metastasen im Bereich von Kopf, Hals und Extremitäten wurden nicht gewertet. Ohne anatomische Informationen ist gerade im Bereich des Darms oder der Leber aufgrund der biliären Exkretion des metabolisierten Octreotids in den Darm oder der physiologischen Aufnahme des Tracers in normalen Leberzellen die Lokalisationsdiagnostik schwierig. Dadurch können kleine Lebermetastasen oder kleine abdominelle Tumore oder befallene Lymphknoten maskiert werden [20, 65]. Die Lokalisation falsch positiver Befunde ergab eine Häufung im Bereich des Darms (über 30%), die Hälfte davon wurde mittels SPECT gesehen. Die SPECT erreichte in dieser Studie nur eine Sensitivität von 64,81%, welche im Vergleich zu anderen Studien im unteren Bereich liegt. Ein Grund dafür könnte die Mehrzahl der nicht-funktionellen Tumore (über 60%) sein sowie der Einschluß aller Tumorentitäten und Lokalisationen [119]. Betrachtet man die einzelnen Lokalisationen, die mit den Referenzdaten übereinstimmen (= richtig positive Befunde), so läßt sich für die SPECT kein Nachteil im Bereich von Leber und Darm feststellen, jedoch wurden abdominelle Lymphknoten mittels SPECT übersehen (SPECT: ca. 20% der Lymphknoten detektiert, Fusion: fast 80% der Lymphknoten detektiert). Hinsichtlich therapeutischer Entscheidungen spielt der Lymphknotenbefall (Metastasierung) eine wichtige Rolle und wird in der morphologischen Diagnostik durch eine Größenzunahme festgestellt. Vorteil der funktionellen Diagnostik ist die Darstellung befallener, aber nicht vergrößerter Lymphknoten. So kann in der Bildfusion einerseits mittels CT eine eindeutige Zuordnung der Lymphknoten erfolgen, andererseits mittels SPECT eine Überprüfung vergrößerter Lymphknoten, die im CT erkannt worden sind [110].

Als Ausblick wird diesbezüglich an dieser Stelle auf die Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingegangen: Gerade kleinere Läsionen können mit dieser Methode bei geringer Tracer-Konzentration detektiert werden [3, 80]. Der häufigste angewendete PET-Tracer in der Onkologie ist die Fluorodeoxyglucose (FDG), deren Anreicherung im Tumorgewebe auf einer gesteigerten Glucoseaufnahme maligner Zellen beruht. Jedoch besitzt die FDG-PET bei hoch und mäßig differenzierten Tumoren nur eine geringe Sensitivität. Mittels radioaktiv markierter Somatostatinanaloge wie z.B.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ist die Diagnostik neuroendokriner Tumore auch mittels PET bzw. PET-CT-Hybridscannern möglich. Aufgrund der höheren Auflösung der PET und des besseren Tumorkontrasts lassen sich somatostatinrezeptorpositive Tumorklassifikationen mit einer sehr hohen Sensitivität nachweisen [63, 91, 115].

Bezüglich der Aussagefähigkeit der einzelnen Methoden hinsichtlich der Dignität wurde mittels beider Fusionsmethoden eine größere Anzahl von Tumorlokalisationen (ca. 99%) als richtig maligne eingestuft. Die genauere Dignitätseinschätzung wäre durch gegenseitige Bestätigung zweier Methoden durch zwei korrespondierende Läsionen,

die folglich eine größere Sicherheit gewährleisten, erklärbar. Betrachtet man die Einschätzung der Sicherheit bezüglich der Lokalisationsdiagnostik durch die Befunder, so lässt sich sagen, dass die Befundung von Tumorerkrankungen bei SPECT-Bilddaten mit mehr Unsicherheit behaftet war als mit den anderen Methoden (SPECT: 94,73% versus CT: 100%, Side-by-Side-Analyse: 98,97%, Hawkeye-Fusion: 100%). Dies stimmt mit der vorliegenden Literatur überein [4, 6, 96]. Die Einschätzung der Sicherheit des Befunders bezüglich Dignität ergab allgemein keine nennenswerten Unterschiede. Lediglich in der Auswertung eines Punkte-Scores, d.h. der Summe der Punkte für jede Methode im unmittelbaren Vergleich jeder einzelnen vergleichbaren Tumorerkrankung zeigte sich eine Zunahme der subjektiven Sicherheit bezüglich Lokalisation und Dignität bei Verwendung beider Fusionsmethoden.

Werden die szintigraphischen Untersuchungen mittels  $^{123}\text{MIBG}$  gesondert betrachtet, so zeigt sich kein Unterschied in der Lokalisationsdiagnostik mittels beider Fusionsmethoden. Jedoch wurde nur die Hälfte der gewerteten Läsionen mittels SPECT befundet. Bei zwei Patienten lag ein postoperativer Zustand vor, welches die Befundung gerade bei den Bilddaten der SPECT erschweren kann. Die  $^{123}\text{MIBG}$ -Szintigraphie ist bei NET nicht das Staging-Verfahren der Wahl, da sie eine schlechtere Ortsauflösung zeigt. Bei Lebermetastasen und Carcinoiden zeigt die MIBG-Szintigraphie im Vergleich zur Octreotidszintigraphie eine deutlich geringere Sensitivität (< 70% vs. 95%) [129]. Sie wird bei negativem Somatostatinrezeptorstatus, oder wie in dieser Studie beschrieben, z.B. zur Therapieplanung bei palliativem Krankheitsverlauf verwendet.

In Betrachtung der bildgebenden Methoden Hawkeye-Fusion und SPECT ließen sich mehr richtig positive Tumorerkrankungen mittels Hawkeye-Fusion feststellen. Jedoch ließ sich nicht, wie erwartet eine signifikante Verbesserung bezüglich der Sensitivität bei der Lokalisationsdiagnostik für die Hawkeye-Fusion erzielen. Mögliche Gründe könnten zum Beispiel in einer Informationsüberflutung (engl. Information overload) liegen. Das heißt durch die erweiterten Funktionen und zusätzlichen Informationen bei Betrachtung der Fusionbilder an der Hawkeye-Auswertungsstation (Workstation (Entegra)) erhält der Befunder zu viele Informationen (wichtige und unwichtige), um eine Entscheidung treffen zu können. Ein hohes Rauschen (im übertragenen Sinne), macht es schwierig, Informationen zu filtern, die für eine Entscheidung relevant sein könnten. Vergleicht man weiter die Darstellung der Bilddaten der Hawkeyefusion und der SPECT so fällt in dieser Studie auf, dass zwar die Möglichkeit der Vergrößerung der einzelnen Körperpartien mit tumorherdverdächtigen Arealen besteht, diese aber bei der Hawkeye-Fusion wenig genutzt wurde. Bei kleiner Darstellung der Bilddaten kann es eher vorkommen, dass Tumorherde übersehen werden. Gründe hierfür könn-

ten im zeitlichen Mehraufwand liegen und desweiteren gilt es zu bedenken, dass die Befundung der Bilddaten der Methode Hawkeye-Fusion mit dem Wissen der Side-by-Side-Analyse (SPECT und CT nebeneinander) erfolgte. Auf diese Weise erfolgt auch die Befundung im klinischen Alltag. Jedoch liegt nun bei der Befundung der Hawkeye-Fusions-Bilddaten keine Unvoreingenommenheit vor, sondern man konzentriert sich auf die verdächtigen Körperregionen und so ist zu verstehen, dass ein Informationsgewinn nicht unbedingt in einer höheren Anzahl von Tumorerkrankungen erzielt werden kann, sondern eher in einer genaueren Differenzierung, Beschreibung und erhöhter Sicherheit bei der einzelnen Läsion. In Einzelfällen zeigte die Methode Hawkeye-Fusion in dieser Studie den Vorteil, Tumorerkrankungen, entsprechend der Referenz, im Knochen statt im Weichteil zu lokalisieren. Somit diente sie der spezifischeren Zuordnung der Tumorerkrankung. Bei unterschiedlichen Organbezeichnungen zeigt die Hawkeye-Fusion eine genauere Beschreibung der Tumorerkrankungen.

Der Vergleich der Methoden Hawkeye-Fusion und CT zeigte keinen signifikanten Unterschied auf Ebene der Sensitivität und auf Ebene qualitativer Angaben. So ließen sich mittels CT sogar mehr Tumorerkrankungen befunden, die nicht mit der Hawkeye-Fusion beschrieben wurden.

Die Methode Side-by-Side-Analyse unterschied sich statistisch signifikant zur Methode SPECT: Im Vergleich zur Methode SPECT ließen sich mittels Methode Side-by-Side-Analyse im Vergleich mehr Tumorerkrankungen ermitteln, die mit der alleinigen nuklearmedizinischen Methode nicht detektiert worden sind. Dies betraf zu 60% thorakale und abdominale Lymphknoten. Qualitativ wurde in Einzelfällen durch die Side-by-Side-Analyse, genauso wie mittels Methode Hawkeye-Fusion treffender die Lokalisation im Knochen (Sternum, Brustwirbelkörper) im Vergleich zur SPECT die Lokalisation im Weichteilgewebe (thorakal und paravertebral) genannt. Eine genauere Organbeschreibung ließ sich in der Mehrzahl mittels Methode Side-by-Side-Analyse erzielen. Als Beispiel sei genannt Patientnr. 22: In einer palliativen Situation bei einem metastasierendem, hochdifferenziertem neuroendokrinen Carcinom wurde mittels Side-by-Side-Analyse eine Tumorerkrankung im Hauptbronchus befunden, bei der Befundung der SPECT-Bilder allein ein Tumorerkrankung im Mediastinum festgestellt. Zum einen konnte eine Tumorerkrankung im Hauptbronchus die Klinik (Dyspnoe) erklären, des Weiteren hatte die genaue Lokalisationsangabe in diesem Fall therapeutische Konsequenzen, da palliativ die Stenteinlage in den Hauptbronchus erfolgte. Vor allem im Bereich der Leber wurde mittels Side-by-Side-Analyse das Organ an sich genauer beschrieben (z.B. Angabe des Segments, des linken oder rechten Lappens), die SPECT ist diesbezüglich durch die relativ intensive physiologische Speicherung in der Leber weniger geeignet. Dadurch können z.B. Metastasen in der Leber schwieriger zu erkennen

sein. Einige Metastasen speichern im Vergleich zum Primärtumor schlechter, welches an einer geringeren Dichte an Somatostatinrezeptoren oder anderen Subtypen von Rezeptoren liegen könnte. [6, 41, 118]. Die Leber wird bei NET vorzugsweise von Metastasen befallen und die Überlebensrate sinkt im Vergleich zur Erkrankung ohne Lebermetastasierung beträchtlich [35, 127]. Auch die Anzahl der Metastasen beeinflusst das Überleben, so konnte bei Patienten mit einer großen Anzahl von Lebermetastasen eine signifikant schlechtere 10-Jahresüberlebensrate (16%) im Vergleich zu Patienten mit begrenzter Lebermetastasierung (79%) [134] gezeigt werden. Aus diesem Grund bedarf es einer sehr sensitiven Bildgebung, um Lebermetastasen bei NET zu erkennen. Außerdem sollte eine hohe Auflösung gegeben sein, um eine genaue Schätzung der Metastasen und eine genaue Lokalisierung innerhalb der Leber zu erreichen, welche für die Einschätzung der Prognose und der Therapieplanung eine wichtige Rolle spielt. Eine frühe Diagnose ist äußerst wichtig aufgrund der Möglichkeit einer kurativen chirurgischen Therapie, wenn Metastasen noch resektabel sind [100] und zu einer Symptomkontrolle bei Hormonüberproduktion führen. Die chirurgische Therapie ist oft wirkungslos bei diffuser hepatischer Metastasierung, so dass die Entscheidung für andere therapeutische Strategien gefällt werden muß [27, 30, 78, 87]. Beim Vergleich der Side-by-Side-Analyse und CT konnte keine Verbesserung der Diagnostik bei NET mittels einer Methode festgestellt werden. Es wurden in beiden Methoden gleich viel richtig positive Tumorkläsionen befundet, und meist die identischen Tumorkläsionen. Im qualitativen Vergleich waren die CT und Side-by-Side-Analyse bezüglich Lokalisationsbeschreibung vergleichbar. Lediglich in der Beschreibung der Organe (v.a. Leber und Lymphknotenstationen) fällt auf, dass mittels Side-by-Side-Analyse in einigen Fällen eine größere Genauigkeit erzielt werden kann. Vergleicht man die Angaben der Dignität sowie der subjektiven Sicherheit, zeichnet sich ein Vorteil bei zwei kombinierten bildgebenden Methoden ab. So war die subjektive Sicherheit bei der Side-by-Side-Analyse größer als bei der CT. Abhängig vom Differenzierungsgrad wurde in der Literatur bei einer fortgeschrittenen, metastasierten NET-Erkrankung eine bessere Sensitivität mittels Spiral-CT als mittels SPECT in der Diagnostik von Metastasen festgestellt ( $p=0,0312$ ) [69], die Lokalisationsdiagnostik für den Primärtumor erbrachte ähnliche Sensitivitäten für beide Methoden [29]. Die für die CT vorteilhaften Ergebnisse in dieser Studie könnten darin begründet liegen, dass bei einem Großteil der Patienten eine metastasierte Erkrankung vorlag (80%). Mittels Side-by-Side-Analyse konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in einer genaueren Lokalisationsdiagnostik festgestellt werden im Vergleich zur Hawkeye-Fusion. Dadurch, dass man die Hawkeye-Fusion mit dem Wissen der Side-by-Side-Analyse befundet hat und eine Abhängigkeit zwischen beiden Methoden besteht, ist

dieses Ergebnis jedoch kritisch zu hinterfragen. Die Bilddaten, die mittels Fusions-Gerät (Hawkeye-Fusion) akquiriert wurden, sind durch das gleiche Ärzteteam mit dem Wissen der Methode Side-by-Side-Analyse befundet worden. 70% der validierten Tumorherde wurden jeweils mit beiden Methoden gesehen. Ca. 10% der Tumorerläsionen an unterschiedlichsten Lokalisationen bei Patienten mit fortgeschrittenem NET (Metastasen) wurden mittels Side-by-Side-Analyse erkannt, die in den Bilddaten der Methode Hawkeye-Fusion nicht feststellbar waren. Umgekehrt wurde nur ein Tumorherd im Ileosakralgelenk mittels Methode Hawkeye-Fusion erkannt, welcher mittels Methode Side-by-Side-Analyse nicht befundet worden ist. Die genauere Organbeschreibung war unter den Bedingungen der Side-by-Side-Analyse deutlich besser möglich als mittels Hawkeye-Fusion. Nach den Kriterien einer Ranglistenordnung mit Bildung eines Punktescores (s.o.) zeigte die Methode Side-by-Side-Analyse das beste Ergebnis, gefolgt von der Methode CT. Die Methode Hawkeye-Fusion steht erst an dritter Stelle. Jedoch ist die low-dose-CT der Hawkeye-Fusion der diagnostischen Mehrzeilen-CT als Teil der Side-by-Side-Analyse grundsätzlich deutlich unterlegen. Im Vergleich der Literatur zeigen z.B. die Ergebnisse von Amthauer et al. oder Ingui et al. eine größere Genauigkeit mittels SPECT/CT-Fusionsgerät im Vergleich zu einer „Side-by-side“-Analyse (94% versus 92% [6]), [48].

Die Vorteile eines kombinierten Geräts liegen in der Beinhaltung aller essentieller Komponenten der multimodalen Bildgebung (mitgelieferte Auswertekonzole, Software zur Bildbetrachtung, Bildsynchronisation und Bildfusion), die kurze Zeitspanne zwischen den beiden Untersuchungen SPECT und CT (weniger Bewegungsartefakte im abdominalen Bereich wie z.B. Darm, Harnblase), sowie die Möglichkeit einer Schwächungskorrektur der CT-Bilddaten [57]. Durch die Zusammenführung von SPECT und CT kann die Gesamtuntersuchungszeit für den Patienten verkürzt werden und es wird eine schnellere Diagnosestellung möglich. Im Vergleich zur rechnergestützten Bildfusion entfällt durch die kurz nacheinander folgende Bildakquisition und integrierte Fusion meist ein interaktiver oder automatischer Algorithmus zur räumlichen Bildanpassung. Das Problem der unterschiedlichen Patientenlagerung spielt eine weniger große Rolle. Im Hinblick auf die Befunder wird der logistische Aufwand minimiert, jedoch kann man nicht auf eine Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizin und Radiologie verzichten. Ein wichtiger Nachteil des Fusionsgeräts ist die begrenzte räumliche Auflösung und die durch das „low-dose“-CT bedingte Einschränkung des Gewebekontrasts [18]. Es sind inzwischen verschiedene SPECT/CT-Geräte verfügbar. Die CT-Komponente kann aus einem „single-slice low-dose CT“, „multislice low-dose CT“, „reduced-dose diagnostic CT“, oder einem „full-dose diagnostic CT“ bestehen [38]. 2005 kam das erste SPECT/CT mit „full-dose diagnostic CT“ auf den Markt (Pre-

cedence Philipps). Hier können auch feinste Strukturen dargestellt werden. In dieser Studie wurde jedoch ein „low-dose CT“ verwendet. Auch wenn die mittels Hawkeye generierten CT-Bilddaten weit besser sind als frühere radionuklid-basierte Transmissionsscans, sind die Daten dieses „low-dose-CT“ von minderer Qualität als die Daten, die mittels „full-dose CT“ akquiriert werden [43]. Ähnlich wie bei Amthauer et al. machen sich diese Probleme bei Tumorläsionen mit Lokalisation in den abdominalen Lymphknoten bemerkbar. Diese fallen oft nur durch geringe Größenzunahme auf und diese Größenänderung wird durch intraluminale Luft oder anderen Kontrast verdeckt. Dennoch kann das Hawkeye-„low-dose CT“ bei der Lokalisation von Tumorherden zu einem diagnostischen Zugewinn führen. Sind die Infrastruktur (Netzwerk/PACS) und andere logistische Voraussetzungen (Zusammenarbeit Nuklearmedizin/diagnostische Radiologie, Zeitaufwand) gegeben, so lassen sich bei der multimodalen Bildgebung mit getrennten Geräten viele Nachteile der kombinierten Scanner bei erheblicher Kostenersparnis kompensieren [97]. So wäre eine nahezu freie Wahl der Untersuchungsmodalitäten möglich (PET, MRT) und auf die Bildgebung mit getrennten Geräten wird, realistisch betrachtet, ohnehin nicht verzichtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass grundsätzlich durch Bildfusion mittels kombiniertem Gerät (Dual-Head-Gammakamera mit integriertem low-dose-CT, „Hawkeye-Fusion“) im Vergleich zur Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-Octreotid eine größere Genauigkeit in der Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren erzielt werden kann. In dieser Studie wurde dies allerdings durch die mentale Bildfusion mittels separat aufgenommenen Bilddaten (Side-by-Side-Analyse) noch übertroffen. So konnten mehr Tumorläsionen mittels Bildfusion (Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse) im Vergleich zur Methode SRS/SPECT festgestellt werden (Sensitivitäten: 71,30% und 80,65% versus 64,81%). Obwohl die Ergebnisse der CT der Methode Side-by-Side-Analyse größtenteils vergleichbar sind, wurde der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Vergleich zur SPECT gelegt, da sich diese Methode durch die funktionelle Art der Darstellung auszeichnet und einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik von NET besitzt [82, 111]. Durch zwei Bildmodalitäten ließ sich zudem in vielen Fällen ein Informationszugewinn erzielen, so konnten Tumorläsionen besser charakterisiert werden (genauere Lokalisationsbeschreibung und Dignität) und die subjektive Sicherheit der gemachten Angaben konnte gesteigert werden. Die Bildfusion erlaubt eine Kombination der Vorteile beider Verfahren SPECT und CT und kann daher die Therapieplanung erleichtern. Sie ist auch in der Tumornachsorge und Rezidivdiagnostik einsetzbar.

# Kapitel 5

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden 35 Patienten im Rahmen der Diagnostik oder Verlaufsuntersuchung eines neuroendokrinen Tumors sowohl einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-Octreotid (SRS) und  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit der zugehörigen Schnittbildgebung SPECT (Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie), der kombinierten Bildgebung SPECT/CT (Untersuchung mittels Dual-Head-Gammakamera mit integriertem low-dose-CT) (Millenium VG & Hawkeye, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis.), als auch einer einer hochauflösenden Computertomographie (CT) unterzogen.

Es wurden 27 Karzinoide, 1 Gastrinom, 2 Glukagonome und 5 neuroendokrine Tumore unklarer Primärlokalisierung konsekutiv untersucht.

Die Befundung von Szintigraphie (SRS, MIBG und SPECT: zusammengefasst SPECT genannt), CT und zwei verschiedenen Arten der Bildfusion, zum einen durch das Bildfusionsgerät („Hawkeye-Fusion“), zum anderen durch mentale Integration der separat aufgenommenen Bilddaten SPECT und CT (Side-by-Side-Analyse), erfolgte durch fünf erfahrene Nuklearmediziner und Radiologen.

Bei der Befundung von Tumorerläsionen von NET zeigten die analysierten Methoden eine Sensitivität von 64,81% (SPECT), 80,56% (CT und Side-by-Side-Analyse), und 71,30% (Hawkeye-Fusion). Eine Steigerung des Informationsgehalts ließ sich durch die Kombination von zwei Bildmodalitäten erzielen. Die Befundung mittels Methode Side-by-Side-Analyse im Vergleich zur Methode SPECT hatte eine statistisch signifikant größere Genauigkeit ( $p=0,006$ ), erstaunlicherweise auch im Vergleich zur Methode Hawkeye-Fusion ( $p=0,0063$ ). Auch wenn eine Anwendung des Fusionsgeräts aufgrund des geringeren zeitlichen und technischen Aufwands im klinischen Routinebetrieb eher möglich ist, wäre bei guter Zusammenarbeit der nuklearmedizinischen und radiologischen Klinik die mentale Bildfusion separater Bildgebungsmethoden eine vielversprechende Option.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass beide Methoden der Bildfusion eine hohe diagnostische Präzision besitzen und im Fall der Methode Side-by-Side-Analyse zu einer signifikanten Verbesserung der Lokalisationsdiagnostik und Charakterisierung von NET führen. Die Kombination von SPECT und CT ist besser als SPECT oder CT allein, kann aber nicht die hochauflösende CT ersetzen. Als weitere Entwicklung finden inzwischen Kombinationsgeräte mit SPECT und diagnostischer CT Verwendung.

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Tumorentitäten . . . . .	21
2.2	Befundung der Bilddaten . . . . .	27
3.1	Überblick über die Lokalisation der 127 Tumorerläsionen . . . . .	35
3.2	Vergleich der Einschätzung der Sicherheit . . . . .	37
3.3	Kontingenztafeln . . . . .	40
3.4	Auswertung der 35 Untersuchungen mittels Score . . . . .	43
3.5	Pat.Nr 9- Szintigraphie und CT des Tumorherds rechts hilär . . . . .	55
3.6	Pat.Nr 9- Bildfusion des Tumorherds rechts hilär . . . . .	56
3.7	Patient Nr. 19- Szintigraphie und CT Leber und Pankreasregion . . . . .	58
3.8	Patient Nr. 19- Bildfusion Leber und Pankreasregion . . . . .	59
3.9	Patient Nr. 4- Szintigraphie und CT des sternalen Tumorherds . . . . .	61
3.10	Patient Nr. 4- Bildfusion des sternalen Tumorherds . . . . .	62
3.11	Patient Nr. 25- Szintigraphie und CT der Leber . . . . .	64
3.12	Patient Nr. 25- Bildfusion der Leber . . . . .	65
3.13	Patient Nr. 1, <sup>123</sup> I-MIBG-Szintigraphie . . . . .	67
3.14	Falsch positive Lokalisationsangaben . . . . .	69
3.15	Befundung- Überblick . . . . .	72

# Tabellenverzeichnis

1.1	Ergebnisse der CT/MRT-Bildgebung für die Detektion pankreatischer neuroendokriner Tumoren: . . . . .	4
1.2	Diagnostische Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie bei NET des gastroenteropankreatischen Systems [41, 52] . . . . .	5
1.3	Geschichtlicher Überblick verschiedener Klassifikationen . . . . .	10
1.4	Kategorien endokriner Tumore, WHO-Klassifikation und Dignität . . . . .	10
1.5	Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (WHO 2002)= GEP-NET . . . . .	10
1.6	Zuordnung der Tumorentitäten nach der Lokalisation bzw. embryologischen Ursprung . . . . .	11
2.1	Einteilung der neuroendokrinen Tumore (30 Patienten) . . . . .	22
2.2	Daten der 30 Patienten . . . . .	23
2.3	Skala für die Sicherheitseinschätzung der Beurteilung . . . . .	28
2.4	Fragebogen . . . . .	29
3.1	Befunder der einzelnen Methoden . . . . .	31
3.2	Lokalisation der Tumorläsionen (35 Untersuchungen) . . . . .	32
3.3	Dignität der Tumorläsionen . . . . .	36
3.4	Abfrage der Sicherheit . . . . .	37
3.5	Anzahl der in den einzelnen Methoden festgestellten Tumorläsionen im Vergleich zur Referenz . . . . .	39
3.6	Vergleich der Methoden im Hinblick auf 108 validierte Tumorherde und der zugehörigen Signifikanzwerte (Anzahl der richtig positiven Tumorläsionen, die nur in einer Methode detektiert wurden) . . . . .	39
3.7	Skala für die Sicherheitseinschätzung und entsprechender Score . . . . .	41
3.8	„Score“- Darstellung der verschiedenen Qualitäten . . . . .	42
3.9	„Score“- Darstellung der subjektiven Sicherheit zu verschiedenen Qualitäten . . . . .	42
3.10	Vergleich der Lokalisationsdiagnostik (Hawkeye-Fusion und SPECT) . . . . .	45

3.11 Unterscheidung Knochen und Weichteil (Hawkeye-Fusion und SPECT)	45
3.12 Unterschiedliche Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und SPECT) . .	45
3.13 Genauere Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und SPECT) . . . . .	45
3.14 Vergleich Lokalisationsdiagnostik (Hawkeye-Fusion und CT) . . . . .	46
3.15 Unterschiedliche Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und CT) . . . . .	47
3.16 Genauere Organbezeichnung (Hawkeye-Fusion und CT) . . . . .	47
3.17 Vergleich Side-by-Side-Analyse und SPECT . . . . .	48
3.18 Unterscheidung Knochen und Weichteil (SbS-Analyse und SPECT) . .	48
3.19 Unterschiedliche Organbezeichnung (SbS-Analyse und SPECT) . . . .	49
3.20 Genauere Organbezeichnung (SbS-Analyse und SPECT) . . . . .	49
3.21 Vergleich Side-by-Side-Analyse und CT . . . . .	50
3.22 Unterschiedliche Organbezeichnung (Side-by-Side-Analyse und CT) .	51
3.23 Genauere Organbezeichnung (Side-by-Side-Analyse und CT) . . . . .	51
3.24 Vergleich Hawkeye-Fusion und Side-by-Side-Analyse . . . . .	53
3.25 Genauere Organbezeichnung Hawkeye-Fusion und SbS-Analyse . . .	53
3.26 Patient 9- Ausgewählte Tumorerläsionen . . . . .	54
3.27 Patient Nr. 19- Ausgewählte Tumorerläsionen . . . . .	57
3.28 Patient Nr. 4- Ausgewählte Tumorerläsionen . . . . .	60
3.29 Patient Nr. 25- Ausgewählte Tumorerläsionen . . . . .	63
3.30 Untersuchungen mit $^{123}\text{I}$ -MIBG . . . . .	68
3.31 Falsch positive Lokalisationsangaben . . . . .	70
3.32 Lokalisationsangaben-kein NET . . . . .	71

# Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DOTATOC	DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid
DTPA	Diethylen-Triamin-Pentaacetat
FDG	Fluorodeoxyglucose
GEP	Gastroenteropankreatisches System
Hawkeye-Fusion	Bildfusion mittels Hawkeye-Fusionsgerät
HIES	Hydroxyindolessigsäure
i.v.	intravenös
kA	keine Angabe
KM	Kontrastmittel
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIBG	Metajodobenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokrine Tumor/e
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.	post injectionem
PPom	NET des Pankreas ausgehend von den PP-Zellen
RNA	Ribonucleinsäure
RRT	Radiorezeptortherapie
PRRT	Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie
SbS-Analyse	Side-by-Side-Analyse
SSA	Somatostatinanaloga
SPECT	Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
TL	Tumorläsion
WHO	World Health Organization

# Literaturverzeichnis

- [1] Adams, S., R. P. Baum, et al. (1997), „Clinical value of somatostatin receptor scintigraphy. Studies of pre- and intraoperative localization of gastrointestinal and pancreatic tumors.“ *Med Klin (Munich)* 92(3):138-43.
- [2] Alavi, A., Basu S., Torigian D., Gefter W. (2008), „Is planar imaging in radiology and nuclear medicine a viable option for the 21st century?“ *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52(4):319-22.
- [3] Alavi, A., Basu, S. (2008) „Planar and SPECT imaging in the era of PET and PET-CT: can it survive the test of time?“ *Eur j Nucl med mol Imaging* 35(8):1554-9.
- [4] Amthauer, H., J. Ruf, et al. (2004), „Diagnosis of neuroendocrine tumours by retrospective image fusion: is there a benefit?“ *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31(3): 342-8.
- [5] Amthauer, H., J.Ruf, et al. (2004), „Bildgebung bei neuroenokrinen Tumoren.“ *Onkologe* 10:588-597.
- [6] Amthauer, H., T. Denecke, et al. (2005), „Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours.“ *Eur Radiol* 15(7): 1456-62.
- [7] Anthony, L. B., W. Martin, et al. (1996), „Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations.“ *Digestion* 57 Suppl 1: 50-3.
- [8] Arnold, R. and M. Frank (1996). „Gastrointestinal endocrine tumours: medical management.“ *Baillieres Clin Gastroenterol* 10(4): 737-59.
- [9] Arnold, R., M. E. Trautmann, et al. (1996). „Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours.“ *Gut* 38(3): 430-8.

- [10] Auernhammer, C. J., D. Engelhardt, et al. (2003), „Primary hyperparathyroidism, adrenal tumors and neuroendocrine tumors of the pancreas—clinical diagnosis and imaging requirements.“ *Radiologe* 43(4): 265-74.
- [11] Auernhammer C.J., Becker K., Göke B., Gross M., Grosu A. L., Helmberger T., Höfler H., Hoffmann J., Pigorsch, St. U., Scheidhauer K., Sptizweg C., Weiß W., Zimmermann F., Vogelsang H. (2006), „Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes“ *Manual Endokrine Tumoren, Tumorzentrum München* 112:153
- [12] Baum, R. P., Söldner, J., et al. (2004), „Radionuclide treatment (peptide receptor radiotherapy) of neuroendocrine tumors.“ *Onkologie* 10: 1098-1110.
- [13] Behr, T. M., M. Gotthardt, et al. (2001), „Imaging tumors with peptide-based radioligands.“ *Q J Nucl Med* 45(2): 189-200.
- [14] Berlin, L., (1996), „Malpractice Issues in Radiology. The importance of proper radiographic positioning and technique.“ *AJR* 166: 769-771.
- [15] Berlin, L., (1996) „Malpractice Issues in Radiology. Perceptual errors.“ *AJR* 167: 587-590.
- [16] Berlin, L., (1996) „Malpractice Issues in Radiology. Errors in judgement.“ *AJR* 166: 1259-1261
- [17] Berlin, L., (1996) „Malpractice Issues in Radiology. Processing ordinary knowledge.“ *AJR* 166: 1027-1029.
- [18] Bocher, M., A. Balan, et al. (2000) „Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images.“ *Eur J Nucl Med* 27(6): 619-27.
- [19] Bohmig, M., B. Wiedenmann, et al. (1999), „Therapy of pancreatic adenocarcinoma.“ *Med Klin (Munich)* 94(11): 614-25.
- [20] Bombardieri, E., C. Aktolun, et al. (2003), „<sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.“ *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(12): BP140-7.
- [21] Bonte, F.J. „Nuclear Medicine Pioneer Citation, 1976: David E. Kuhl, M.D.“ *J Nucl Med* 1976 (17): 518-519.
- [22] Borgstede JP, Lewis RS, Bhargavan M, Sunshine JH (2004), „RADPEER quality assurance program: a multifacility study of interpretive disagreement rates.“ *J Am Coll Radiol* 1: 59-65.

- [23] Bottger TC, Weber W, Beyer J, Jungingiger T (1990), „ Value of tumor localization in patients with insolinoma.“ *World J Surg* 14:107-112.
- [24] Buchanan, R. B. and V. J. Lewington (1999), „Radionuclide therapy.“ *Nucl Med Commun* 20(8): 687.
- [25] Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia e, Klöppel G (1995), „Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut.“ *Virchows Arch* 425(6): 547-60.
- [26] Capella, C., S. Uccella, et al. (2001), „Diagnostic criteria and classification of gastro-intestinal pancreatic endocrine tumors.“ *Minerva Endocrinol* 26(3): 103-10.
- [27] Carty, S. E., R. T. Jensen, et al. (1992), „Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors.“ *Surgery* 112(6): 1024-31; discussion 1031-2.
- [28] Creutzfeldt, W. (1994), „Historical background and natural history of carcinoids.“ *Digestion* 55 Suppl 3: 3-10.
- [29] Cwikla, J. B., A. Nasierowska-Guttmejer, et al. (2007), „Diagnostic imaging approach to gastro-entero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin - single NET center experience in Poland.“ *Neuro Endocrinol Lett* 28(6): 789-800.
- [30] Debray, M. P., O. Geoffroy, et al. (2001), „Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas.“ *Br J Radiol* 74(887): 1065-70.
- [31] de Jong, M., Breeman, W.A., Kwkkeboom, D.J., Valkema, R., Krenning, E.P. (2009), „Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues.“ *Acc Chem Res*. 42(7):873-80.
- [32] Dimitouloupoulos, D., Xynopolos, et al. (2004), „Scintigraphic detection of carcinoid tumors with a cost effectiveness analysis.“ *World J gastroenterol* 10(24):3628-3633.
- [33] Donow, C., M. Pipeleers-Marichal, et al. (1990), „The pathology of insulinoma and gastrinoma. The location, size, multicentricity, association with multiple endocrine type-I neoplasms and malignancy.“ *Dtsch Med Wochenschr* 115(37): 1386-91.

- [34] Donow, C., M. Pipeleers-Marichal, et al. (1991), „Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy.“ *Cancer* 68(6): 1329-34.
- [35] Eriksson, B., K. Oberg, et al. (1989), „Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients.“ *Acta Oncol* 28(3): 373-7.
- [36] Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, Löfberg AM, Lörelius LE, Öberg K (1998), „Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors.“ *Cancer* 83:22932301.
- [37] Even-Sapir, E., Z. Keidar, et al. (2001). „The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms.“ *J Nucl Med* 42(7): 998-1004.
- [38] Even-Sapir, E., G. Flusser, et al. (2006). „ SPECT/Multislice Low-Dose CT: A Clinically Relevant Constituent in the Imaging Algorithm of Nononcologic Patients Referred for Bone Scintigraphy“ *J Nucl Med* 48: 319-324.
- [39] Fanti, S., M. Farsad, et al. (2003), „Somatostatin receptor scintigraphy for bronchial carcinoid follow-up.“ *Clin Nucl Med* 28(7): 548-52.
- [40] Garland, L.H. (1959), „Studies on accuracy of diagnostic procedures.“ *AJR* 1959 82: 25-38.
- [41] Gerasimou, G. P., T. Aggelopoulou, et al. (2007), „Indium-111-DTPA-phenylpentetate somatostatin receptors' scintigraphy in the evaluation of patients with suspected gastro-entero-pancreatic tumors. Comparison with computerized tomography.“ *Hell J Nucl Med* 10(3): 209-14.
- [42] Gibril, F., J. C. Reynolds, et al. (1996). „Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study.“ *Ann Intern Med* 125(1): 26-34.
- [43] Hamann, M., M. Aldrige, et al. (2008), „Evaluation of a low-dose/slow-rotating SPECT-CT system.“ *Phys.Med.Biol.* 53 (2008) 2495-2508.
- [44] Hasegawa, B. H., B. Stebler, et al. (1991), „A prototype high-purity germanium detector system with fast photon-counting circuitry for medical imaging.“ *Med Phys* 18(5): 900-9.

- [45] Hertzberg BS, Kliever MA, Paulson EK, et al. (1999), „PACS in sonography: accuracy of interpretation using film compared with monitor display.“ *AJR* 173:1175-1179.
- [46] Höring, E. and U. von Gaisberg (1991), „Neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract.“ *Dtsch Med Wochenschr* 116(31-32): 1197-202.
- [47] Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, Nawano S, Araki T (2000), „Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection.“ *Radiology* 216:163-171.
- [48] Ingui, C. J., N. P. Shah, et al. (2006), „Endocrine neoplasm scintigraphy: added value of fusing SPECT/CT images compared with traditional side-by-side analysis.“ *Clin Nucl Med* 31(11): 665-72.
- [49] Ivacevic V, Nauck C, Sandrock D et al. (1992), „Somatostatinreceptor scintigraphy with 111 In-pentatretotide in gastroenteropancreatic endocrine tumors (GEP).“ *Eur J Nucl Med* 19:736.
- [50] Jamar, F., R. Fiasse, et al. (1995). „Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetretotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management.“ *J Nucl Med* 36(4): 542-9.
- [51] James, AE, Fleische AC, Sacks GA, Greeson T (1986). „Ectopic pregnancy: a malpractice paradigm.“ *Radiology* 160: 411-413.
- [52] Joseph, K., J. Stapp, et al. (1993), „Receptor scintigraphy with 111In-pentetretotide for endocrine gastroenteropancreatic tumors.“ *Horm Metab Res Suppl* 27: 28-35.
- [53] Joseph, K., Stapp, J., et al. (1993) „Receptor scintigraphy with 111In-pentetretotide for endocrine gastroentero-pancreatic tumors.“ *Horm. Metab. Res. Suppl.* 27:28.
- [54] Kaltsas, G. A., G. M. Besser, et al. (2004), „The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors.“ *Endocr Rev* 25(3): 458-511.
- [55] Kegel T., Dralle H., Schmoll H.-J. (2000), „Neuroendokrine Tumoren (NET).“ *Kompodium Internistische Onkologie* 2000 S.4101-4163.
- [56] Kimura N, Pilichowsky M, Date F, Kimura I, Schindler M (1999), „Immunohistochemical expression of somatostatin type 2A receptor in neuroendocrine tumors.“ *Clin Cancer Res* 11:3483-3487.

- [57] Kinahan, P. E., B. H. Hasegawa, et al. (2003), „X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners.“ *Semin Nucl Med* 33(3): 166-79.
- [58] King CM, Reznek RH, Dacie JE, Wass JA (1994), „Imaging islet cell tumours.“ *Clin Radiol* 49:295-303.
- [59] Kisker O, Weinel RJ, Geks J, Zacara F, Joseph K, Rothmund M (1996), „Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids.“ *Worlds J Surg* 20 162-167.
- [60] Kloppel, G. (1997), „Classification of neuroendocrine tumors.“ *Verh Dtsch Ges Pathol* 81: 111-7.
- [61] Kloppel, G. (2003), „Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract.“ *Pathologe* 24(4): 287-96.
- [62] Koopmans, K.P., Neels, O.N., Kema, I.P., et al. (2009), „Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results.“ *Crit Rev Oncol Hematol.* 71(3):199-213.
- [63] Kowalski, J., Henze, M., et al. (2003), „Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors.“ *Mol Imaging Biol.* 5(19):42-8.
- [64] Krenning, E. P., D. J. Kwekkeboom, et al. (1993), „111In-octreotide scintigraphy in oncology.“ *Digestion* 54 Suppl 1: 84-7.
- [65] Krenning, E. P., D. J. Kwekkeboom, et al. (1993). „Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients.“ *Eur J Nucl Med* 20(8): 716-31.
- [66] Krenning, E. P., D. J. Kwekkeboom, et al. (1994), „Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results.“ *Ann N Y Acad Sci* 733:416-424.
- [67] Krenning, E. P., M. de Jong, et al. (1999), „Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy.“ *Ann Oncol* 10 Suppl 2: S23-9.
- [68] Kulke MH, Mayer RJ (1999), „Carcinoid tumors.“ *N Engl J Med* 340:858-868.

- [69] Kumbasar, B., I. R. Kamel, et al. (2004), „Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS.“ *Abdom Imaging* 29(6): 696-702.
- [70] Kvols (1994), „Medical oncology considerations in patients with metastatic neuroendocrine carcinoma.“ *Semin Oncol* 21 (Suppl 13):56-60.
- [71] Kwekkeboom, D. J. and E. P. Krenning (1996), „Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors.“ *World J Surg* 20(2): 157-61.
- [72] Kwekkeboom, D. J. and E. P. Krenning (2002), „Somatostatin receptor imaging.“ *Semin Nucl Med* 32(2): 84-91.
- [73] Lamberts, S. W., W. H. Bakker, et al. (1990), „Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors.“ *N Engl J Med* 323(18): 1246-9.
- [74] Lamberts, S. W., A. J. van der Lely, et al. (1996), „Octreotide.“ *N Engl J Med* 334(4): 246-54.
- [75] Lamberts, S. W., Cahyiviale, J-A., Krenning, E.P. (1992), „The visualization of gastroenteropancreatic endocrine tumors.“ *Metabolism* 41: 111.
- [76] Lang, T. F., B. H. Hasegawa, et al. (1992), „Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system.“ *J Nucl Med* 33(10): 1881-7.
- [77] Lastoria, S., E. Vergara, et al. (1998), „In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide scintigraphy.“ *J Nucl Med* 39(4): 634-9.
- [78] Lebtahi, R., G. Cadiot, et al. (1997), „Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.“ *J Nucl Med* 38(6): 853-8.
- [79] Lemke, A.-J., Niehues, S.M., Amthauer, H., Rohlfing, T., Hosten N., Felix R. (2004), „Clinical Use of Digital Retrospective Image Fusion of CT, MRI, FDG-PET and SPECT- Fields of Indications and Results“ *Fortschr Röntgenstr* (176): 1813-1818.
- [80] Martin, W.H., Delbeke, D., Patton, J., Sandler, M. (1996), „Detection of Malignancies with SPECT versus PET, with 2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.“ *Radiology* 198:225-231.

- [81] Modlin I.M., Sandor A (1997), „An Analysis of 8305 cases of carcinoid tumors.“ *Cancer* 79:813-829.
- [82] Modlin, I. M. and L. H. Tang (1997), „Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today).“ *Gastroenterology* 112(2): 583-90.
- [83] Moertel, C. G., L. H. Weiland, et al. (1987), „Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis.“ *N Engl J Med* 317(27): 1699-701.
- [84] Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J (1991), „ An odyssey in the land of small tumors.“ *J Clin Oncol* 5:1503-1522.
- [85] Moreira, A. P., L. H. Duarte, et al. (2005). „Value of SPET/CT image fusion in the assessment of neuroendocrine tumours with 111In-pentetreotide scintigraphy.“ *Rev Esp Med Nucl* 24(1): 14-8.
- [86] Nobels, F. R., D. J. Kwekkeboom, et al. (1997), „Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones.“ *J Clin Endocrinol Metab* 82(8): 2622-8.
- [87] Norton, J. A. (1994). „Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum.“ *Curr Probl Surg* 31(2): 77-156
- [88] Öberg K (1994), „Expression of growth factors and their receptors in neuroendocrine gut and pancreas tumors, and prognostic factors for survival.“ *Ann N Y Acad Sci* 733:46-55.
- [89] Öberg K (1996), „Neuroendocrine gastrointestinal tumours.“ *Ann Oncol* 7:453-463.
- [90] Öberg, K. (1999), „Neuroendocrine gastrointestinal tumors - a condensed overview of diagnosis and treatment.“ *Ann Oncol* 10 Suppl 2: S3-8.
- [91] Orlefors, H., Sundin, A., Garske, U., Juhlin, C., Oberg, K., Skogseid, B., Langstrom, B., Bergstrom, M., Eriksson, B. (2005), „Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography.“ *J Clin Endocrinol Metab.* 90(6):3392-400.
- [92] Pape UF, Hocker M, Seuess U, Wiedemann B (2000), „ New molecular aspects in the diagnosis and therapie of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system Recent Results.“ *Cancer Res* 153:45-60.

- [93] Pape, U. F., M. Bohmig, et al. (2004), „Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center.“ *Ann N Y Acad Sci* 1014: 222-33.
- [94] Patton, J. A., D. Delbeke, et al. (2000). „Image fusion using an integrated, dual-head coincidence camera with X-ray tube-based attenuation maps.“ *J Nucl Med* 41(8): 1364-8.
- [95] Perault, C., C. Schvartz, et al. (1997). „Thoracic and abdominal SPECT-CT image fusion without external markers in endocrine carcinomas. The Group of Thyroid Tumoral Pathology of Champagne-Ardenne.“ *J Nucl Med* 38(8): 1234-42.
- [96] Pfannenbergl, A. C., S. M. Eschmann, et al. (2003). „Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms.“ *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(6): 835-43.
- [97] Pfluger, T., C. la Fougere, et al. (2004), „Combined Scanners (PET/CT, SPECT/CT) Versus Multimodality Imaging with Separated Systems.“ *Radiologie* 44(11): 1105-12.
- [98] Plockinger, U., G. Rindi, et al. (2004), „Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS).“ *Neuroendocrinology* 80(6): 394-424.
- [99] Pipeleers-Marichal, M., G. Somers, et al. (1990), „Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome.“ *N Engl J Med* 322(11): 723-7.
- [100] Que, F. G., D. M. Nagorney, et al. (1995), „Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas.“ *Am J Surg* 169(1): 36-42; discussion 42-3.
- [101] Ramage, J. K., A. H. Davies, et al. (2005). „Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours.“ *Gut* 54 Suppl 4: iv1-16.
- [102] Reubi, J. C., W. Lang, et al. (1987), „Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system.“ *Cancer Res* 47(21): 5758-64.

- [103] Reubi, J. C., B. Waser, et al. (1990), „Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: relationship to EGF receptors.“ *Int J Cancer* 46(3): 416-20.
- [104] Reubi, J. C., B. Waser, et al. (1990), „Somatostatin receptors are present in small-cell but not in non-small-cell primary lung carcinomas: relationship to EGF-receptors.“ *Int J Cancer* 45(2): 269-74.
- [105] Reubi, J. C., U. Horisberger, et al. (1992). „Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue.“ *Gastroenterology* 103(4): 1207-14.
- [106] Reubi, J. C., B. Waser, et al. (1992), „In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant lymphomas.“ *Int J Cancer* 50(6): 895-900.
- [107] Reubi, J. C. (1997), „Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy.“ *Q J Nucl Med* 41(2): 63-70.
- [108] Reubi, J. C., J. C. Schar, et al. (2000), „Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use.“ *Eur J Nucl Med* 27(3): 273-82.
- [109] Reubi, J. C. and B. Waser (2003), „Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting.“ *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(5): 781-93.
- [110] Reuland, P., W.J. Brauer (2007), „Fusion von PET mit MRT und CT. Neue diagnostische Möglichkeiten der Lymphologie.“ *LymphForsch* 11(1): 25-28.
- [111] Ricke, J. and K. J. Klose (2000), „Imaging procedures in neuroendocrine tumours.“ *Digestion* 62 Suppl 1: 39-44.
- [112] Robinson, PJ, (1997), „Radiology's Achilles'heel: error and variation in the interpretation of the Rontgen image.“ *Br J Radiol* 70: 1058-1098.
- [113] Rougier, P. and E. Mitry (2000). „Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors.“ *Digestion* 62 Suppl 1: 73-8.
- [114] Schaer, J. C., B. Waser, et al. (1997). „Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography.“ *Int J Cancer* 70(5): 530-7.

- [115] Scheidhauer, K., Miederer, M., Gaertner, F.C. (2009) „PET-CT for neuroendocrine tumors and nuclear medicine therapy options“ *Radiologe* 49(3):217-23.
- [116] Scherübl H, Bäder M, Fett U, Hamm B, Schnidt-Gayk H, Koppenhagen K, Dop FJ, Riecken EO, Wiedemann B (1993), „Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.“ *Gastroenterology* 105:1705-1709.
- [117] Schiebler ML, Yankaskas BC, Tempany BC, et al. (1992). „MR imaging in adenocarcinoma of the prostate: interobserver variation and efficacy for determining stage C disease.“ *AJR* 158: 559-562.
- [118] Schillaci, O., A. Spanu, et al. (2003), „Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.“ *J Nucl Med* 44(3): 359-68.
- [119] Schillaci, O., A. Spanu, et al. (2003), „Somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.“ *Int J Oncol* 23(6): 1687-95.
- [120] Schmitt-Gräff A., Hezel J, Wiedemann B 2000, „Pathologisch-diagnostische Aspekte neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts.“ *Onkologie* 2000 6:613-623.
- [121] Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, Woosley JT (2000), „Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI.“ *Magn Reson Imaging* 11:141-148.
- [122] Shebani, K.O., Souba, W.W., et al. (1999), „Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors.“ *Ann. Surg* 229(6): 815-823.
- [123] Sreedharan, S. P., K. T. Kodama, et al. (1989), „Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes.“ *J Biol Chem* 264(2): 949-52.
- [124] Soffa DJ, Lewis RS, Sunshine JH, Bhargavan M. (2004), „Disagreement in interpretation: a method for the development of benchmarks for quality assurance in imaging.“ *J Am Coll Radiol* 1: 212-217.
- [125] Sugimoto E, Löreljus LE, Eriksson B, Öber K (1995), „Midgut carcinoid tumors: CT appearance.“ *Acta Radiologica* 36:367-371.
- [126] Sundin, A., B. Eriksson, et al. (2004), „PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors.“ *Ann N Y Acad Sci* 1014: 246-57.

- [127] Sutliff, V. E., J. L. Doppman, et al. (1997), „Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns.“ *J Clin Oncol* 15(6): 2420-31.
- [128] Syrigos, K. N., D. Sitara, et al. (2002). „Cytotoxic therapy of gastroenteropancreatic (GEP) tumors.“ *Anticancer Res* 22(2B): 1311-4.
- [129] Taal, B.G., Hoefnagel, C.A., et al. (1996), „Combined diagnostic imaging with <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine and <sup>111</sup>In-pentetreotide in carcinoid tumours.“ *Eur J Cancer* 32A(11):1924-32.
- [130] Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB (2000), „Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity.“ *Radiology* 214:438-490
- [131] Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L (1995), „ Helical CT for preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images.“ *AJR AM J Roentgenol* 165:1437-1439.
- [132] Vick, C., C. J. Zech, et al. (2003), „Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas.“ *Radiologe* 43(4): 293-300.
- [133] Weber, D. A. and M. Ivanovic (1994). „Correlative image registration.“ *Semin Nucl Med* 24(4): 311-23.
- [134] Weber, H. C., D. J. Venzon, et al. (1995) „Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study.“ *Gastroenterology* 108(6): 1637-49.
- [135] Wiedenmann, B., R. T. Jensen, et al. (1998), „Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop.“ *World J Surg* 22(3): 309-18.
- [136] Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedemann B (1994), „ Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract.“ *Gut* 35:471-475.

**Bücher**

- [137] Schicha, Harald Schober, Otmar, "Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung", Verlag: Schattauer 2007, 6., überarb. u. aktualis. Aufl. 2007.
- [138] Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Lantz PE, Stemmermann GM, Listrom MB, Rilke FO (1998), „Gastrointestinal Pathology“, an atlas and text 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- [139] Renz-Polster, Krautzig, Braun (2004), „Karzinoid.“ Basislehrbuch Innere Medizin 3. Aufl. Elsevier GmbH, München S.587.
- [140] Solcia E, Klöppel G, Sobin LH in collaboration with 9 pathologists from 4 countries. World Health Organization Pathology Panel: World Health Organization. „Histological typing of endocrine tumors. International Classification of Tumours (2000).“, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York.

# Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Roland Bares, für die Möglichkeit, in seiner nuklearmedizinischen Abteilung die vorliegende Arbeit durchführen zu können, sowie Frau Dr. med. Susanne Eschmann für die Überlassung und Betreuung dieses Forschungsthemas sowie für die Geduld und Hilfsbereitschaft, die sie mir trotz ihrer Belastung in der Klinik entgegenbrachte.

Herrn Prof. Müller-Schauenburg und Herrn Dr. Öksüz sei herzlich gedankt, die ihre Zeit und Kompetenz zur Verfügung stellten und durch wertvolle Gedankenanstöße während den Sitzungen beitrugen.

Die Zusammenarbeit mit der Radiologie vor allem mit Herrn PD Dr. Wiskirchen macht den interdisziplinären Charakter dieser Arbeit aus.

Herrn Prof. Dr. Dietz (Institut für medizinische Biometrie) für die wertvolle Unterstützung und Geduld bei statistischen Fragestellungen.

Ebenso gilt mein Dank Gabriel Lieser und Sebastian Knittel, die mit der Entwicklung eines web-basierten Fragebogens einen wichtigen Beitrag geleistet haben.

Meiner Familie und Manfred Krauß danke ich für die Unterstützung und für die orthographische Korrektur dieser Arbeit.

# Lebenslauf

## PERSÖNLICHE ANGABEN

---

Name	Karin Freiberg
Geburtsdatum	01. Januar 1981
Geburtsort	Isny/Allgäu (Baden-Württemberg)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

## SCHULAUSSBILDUNG

---

1987-1992	Grundschule Isny
1992-1997	Gymnasium Isny
1997-2000	Wirtschaftsgymnasium Wangen (Allgäu)
Abschluss	Allgemeine Hochschulreife

## STUDIUM

---

2001-2007	Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
28.03.2003	Physikum, Ärztliche Vorprüfung
2006-2007	Praktisches Jahr, Kreiskrankenhaus Böblingen
23.11.2007	Staatsexamen, Ärztliche Prüfung

## FACHARZTAUSBILDUNG

---

04/2008-03/2009	Innere Abteilung Krankenhaus Leutkirch, Oberschwabenklinik Ravensburg
seit 04/2009	Innere Abteilung Krankenhaus Bad Waldsee, Oberschwabenklinik Ravensburg