

Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Abteilung für Nuklearmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)  
am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
der Universität Hamburg

---

**BEEINFLUSSUNG DER BILDQUALITÄT DER FLUOR-18-  
FDG POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE  
DURCH DIE INTRAVENÖSE APPLIKATION VON N-  
BUTYLSCOPOLAMIN UND FUROSEMID**

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt

von

SOUMELA CHAITIDOU

aus München

Hamburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 24. April 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg

Dekan: Frau Prof. Dr. med. Beisiegel

Referent: Prof. Dr. med. M. Clausen

Koreferent: Prof. J. Mester

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1</b>	<b>Einleitung..... 1</b>
1.1	Positronen-Emissions-Tomographie..... 1
1.1.1.	Physikalische Grundlagen und Auswerteverfahren ..... 2
1.1.2.	Stoffwechsel und Transport von Glukose und F-18-FDG ..... 3
1.1.3.	Physiologische Verteilung und Ausscheidung der F-18-FDG..... 5
1.1.4.	Minderung der physiologischen F-18-FDG-Anreicherung ..... 6
1.2	Zielsetzung und Aufgabenstellung ..... 6
<b>2</b>	<b>Material und Methoden..... 7</b>
2.1	Patientenkollektiv..... 7
2.2	Untersuchungsablauf F-18-FDG Positronen-Emissions-Tomographie..... 10
2.3	Indikation und Kontraindikation zur Gabe von N-Butylscopolamin und Furosemid ..... 10
2.4	Auswertung..... 12
2.4.1.	Visuelle Auswertung..... 12
2.4.2.	Statistische Auswertung ..... 15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse..... 15</b>
3.1	Gegenüberstellung der Patienten-Gruppen..... 15
3.2	PET im Verlauf ..... 21
<b>4</b>	<b>Diskussion ..... 22</b>
4.1.	Schlussfolgerungen ..... 25
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung ..... 26</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis..... 27</b>

<b>Danksagung</b> .....	<b>31</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>32</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>33</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Bereits seit den 70er Jahren wird die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) an einigen großen internationalen Zentren angewendet. Ihr Einsatz erfolgte jedoch initial im wesentlichen zu rein wissenschaftlichen Zwecken und häufig tierexperimentell. Erst die zunehmende Miniaturisierung und Automatisierung der benötigten Apparaturen in den letzten 10 Jahren ermöglichten einen breiten klinischen Einsatz der Methode. Die ständige Entwicklung und Verbesserung der Hard- und der Software, die kostengünstigere Produktion der benötigten Radionuklide im Zyklotron und die Vereinfachung der dazugehörigen Logistik führen zu einer ständigen Verbesserung des Stellenwertes der PET innerhalb der diagnostischen Verfahren.

Ursprünglich betraf die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie überwiegend neurologische und kardiologische Fragestellungen. In den letzten Jahren hat sich das Bild der Indikationen für die PET jedoch deutlich gewandelt. Heute bilden onkologische Fragestellungen weltweit etwa 70 % der klinischen Anwendungen der PET. Einen hohen Stellenwert erlangte die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Glucoseanalogon Fluor-18-Deoxyglukose (F-18-FDG) als nicht invasives diagnostisches Verfahren beim Staging und Restaging des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und des Malignen Melanoms, beim Restaging des Kolorektalen Karzinoms, zur Rezidivdiagnostik von jodnegativen differenzierten Schilddrüsen-Karzinomen und high-grade Gliomen sowie zur Erkennung einer malignen Entdifferenzierung des Gliomrezidivs, zur Differenzialdiagnose von Pankreaskarzinomen versus chronische Pankreatitis sowie zur Primärtumorsuche im Kopf-Hals-Bereich [35,36,37]. Diese bilden die sogenannte Indikationsklasse Ia (Nutzen der PET ist ohne Einschränkung erwiesen) der Indikationsliste für den klinischen Einsatz der PET in der Onkologie, welche im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), zuletzt im September 2000, zwischen Nuklearmedizinern und Onkologen erarbeitet wurde. Zunehmende Bedeutung gewinnt das Verfahren der PET darüber hinaus auf dem Gebiet der Neurologie, weil es einerseits Rückschlüsse auf das biologische Verhalten und die Aggressivität von primären Hirntumoren erlaubt und andererseits hilfreich bei der Differential- und Frühdiagnose von Demenzen ist, sowie in der Kardiologie, da es die Möglichkeit des Nachweises von noch vitalem, jedoch nicht perfundiertem Gewebe bietet [1,2,3,19,44].

Die besondere Bedeutung der F-18-FDG für die onkologische Diagnostik mit der PET beruht auf dem, gegenüber gesunden Körperzellen, deutlich verstärkten Glukosemetabolismus von Tumoren. Dadurch kommt es nach Applikation der F-18-FDG zunehmend zu einer deutli-

chen Kontrastierung von malignen Zellen im Vergleich zu physiologischen Zellen. Obwohl die Glukoseanreicherung in verschiedenen Tumoren unterschiedlich stark ausgeprägt ist, ermöglicht sie jedoch in den meisten Fällen mit hoher Sensitivität die Unterscheidung zwischen benignem und malignem Gewebe.

### 1.1.1. Physikalische Grundlagen und Auswerteverfahren

Beim radioaktiven  $\beta^+$  Zerfall der im Zyklotron produzierten Radionuklide Fluor (F-18), Kohlenstoff (C-11), Sauerstoff (O-15) und Stickstoff (N-13) entstehen freie Positronen. Diese werden dann durch Streuprozesse an den Atomhüllen der umgebenden Materie, z. B. im Gewebe des Patienten, abgebremst. Sobald ein Positron zur Ruhe gekommen ist, fängt es sich ein Elektron und bildet mit diesem für den Bruchteil einer Sekunde ein Positronium. Danach wandeln sich die Massen des Positrons und des Elektrons im Annihilation genannten Prozess in Energie um. Dabei entstehen pro Positron je 2 Gammaquanten von jeweils 511 keV Energie (Vernichtungsstrahlung), die in einem Winkel von 180 Grad auseinanderfliegen. Der Positronen-Emissions-Tomograph besteht aus mehreren Ringdetektoren, welche das Szintillationslicht, das durch die zwei gleichzeitig einfallenden Gammaquanten an den gegenüberliegenden Detektoren erzeugt wird, messen (Koinzidenzmessung). Ein Teil der Gammastrahlung wird durch das Gewebe des Patienten absorbiert [39].

Eine Möglichkeit, entzündliche Veränderungen von malignen Erkrankungen abzugrenzen, bietet die quantitative bzw. semiquantitative Bestimmung der regionalen F-18-FDG-Aufnahme im fraglichen Bereich. Häufig werden dazu die Transmissionsmessung und der sogenannte "standardized uptake value" (SUV) bestimmt. Durch die Transmissionsmessung kann der punktuelle Effekt der Absorption im Patienten ermittelt werden. Dabei rotieren bis zu drei axial ausgerichtete Stabquellen um den Patienten. Aus den Messungen kann dann die lokale Schwächung und der Korrekturfaktor berechnet werden [33]. Zusätzlich ist es nach den Transmissionsmessungen möglich, regionale Tracerkonzentrationen zu einem bestimmten Aufnahmezeitpunkt - standardisiert nach applizierter Aktivität und Patientengewicht, "standardized uptake value" (SUV) - nach der folgenden Formel zu errechnen [34]:

$$\text{SUV} = \frac{\text{gemessene Aktivität (kBq)/Gewebe(ml)}}{\text{applizierte Aktivität (kBq)/Körpergewicht (g)}}.$$

SUV-normierte Darstellungen der F-18-FDG-Verteilung haben einen hohen Stellenwert in der PET-Bildgebung, denn sie können wesentlich zu einer Erhöhung der Sensitivität (organabhängig, bis zu über 90 %) beitragen. Bei der Gradeinteilung zum Beispiel von Hirntumoren kann die regionale F-18-FDG-Aufnahme (SUV-Wert) in ROI-Technik (region of interest) ermittelt und dem dazugehörigen Tumorgrad zugeteilt werden [28]. Obwohl die SUV-

Methode vom Konzept her einfach erscheint, hat sich in der Praxis gezeigt, dass sie mit Schwierigkeiten verbunden ist, da sie vieler Korrekturen bedarf [10,11,23,24,30]. Zusätzlich ist sie wenig standardisierbar, weil viele variable Faktoren wie die Glucosekonzentration im Blut zum Zeitpunkt der Untersuchung, Körpergewicht, Zeitpunkt der Aufnahmen nach der F-18-FDG-Injektion, ROI-Umfang und Auflösungsvermögen des PET-Gerätes eine wesentliche Rolle spielen [15,29,38]. Bei F-18-FDG-Akkumulationen, die einen Durchmesser von weniger als 2 cm haben, kann aufgrund von Partialvolumeneffekten ein zu niedriger SUV-Wert bestimmt werden. Mit Hilfe von Phantommessungen werden Korrekturfaktoren ermittelt, die eine Partialvolumenkorrektur ermöglichen, z. B. der Recovery-Koeffizient [6,32,46]. Dadurch kann der SUV-Wert nicht selten bei der Fragestellung nach Grading und Verlauf von Tumoren große Hilfestellung leisten und sollte dann auch benutzt werden [28].

Es entstehen sehr hohe Datensätze (bis zu 140 MB pro Bettposition), die durch die modernen Tomographen erfasst werden müssen. Um dann in der klinischen Routine bestehen zu können, werden entsprechend ausgefeilte und schnelle Rekonstruktionsverfahren benötigt. Hier haben sich die iterativen Verfahren aufgrund ihrer geringeren Fehlerquelle gegenüber jenen der gefilterten Rückprojektion durchgesetzt [34].

Durch die genannten Techniken haben die heutigen Tomographen eine Auflösung von 4-6 mm erreicht, wobei die maximale Auflösung, die physikalisch aufgrund der Natur der Gammastrahlung überhaupt möglich ist, bei einer Grenzauflösung von 2-3 mm liegt [39].

### 1.1.2. Stoffwechsel und Transport von Glukose und F-18-FDG

Zur Energiegewinnung in der Zelle mittels Glykolyse befördert der Na-Glukose-Co-Transporter der Zellmembran Glukosemoleküle entgegen den Konzentrationsgradienten in die Zelle. Im ersten Schritt wird durch das Hexokinaseenzym Glukose zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. In der nächsten Reaktion erfolgt durch die Phosphohexoisomerase eine Isomerisierung des Moleküls zu Fruktose-6-Phosphat. Es folgen mehrere Reaktionen, die zur Energieproduktion in Form von Adenosintriphosphat (ATP) führen. Das radioaktiv markierte Zuckermolekül Fluor-18-Deoxyglukose wird über dieselben Glukose-Transporter in die Zelle aufgenommen. Dort wird es ebenfalls durch die Hexokinase zu F-18-FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Danach ist die weitere Metabolisierung jedoch unterbrochen, da die OH-Gruppe am C2-Atom durch Fluor ersetzt wurde und das F-18-FDG-6-Phosphat kein optimales Substrat für den nächsten Schritt der Glykolyse ist. In der phosphorylierten Form kann es die Zelle nicht mehr verlassen und akkumuliert dort (Trapping-Mechanismus). Im Gegensatz dazu kann das F-18-FDG, das in der Zelle nicht phosphoryliert wird, diese wieder verlassen und wird nahezu unverändert über den Urin ausgeschieden, wobei es im Vergleich zu Glukose relativ gering rückresorbiert wird. Das "metabolic trapping" und die überwie-

gend glomeruläre Filtration führen zu einer guten Kontrastierung in der PET-Bildgebung. [39]

Eine physiologisch erhöhte F-18-FDG-Aufnahme, welche für die PET-Bildgebung typisch ist, findet sich in Geweben mit hohem Glukoseumsatz bzw. Glukosebedarf wie dem Nervensystem (144 g Glukose pro 24 h) und den Erythrozyten (36 g Glukose pro 24 h). Der limitierende Faktor für die Glukosekonzentration in der Zelle ist in vielen menschlichen Geweben bei physiologischen Blutzuckerkonzentrationen, wenn die Insulinkonzentration im Gewebe niedrig ist, der Transport durch die Zellmembran. Bei erhöhter Insulinkonzentration im Blut nach Injektion oder als Folge einer erneuten Nahrungsaufnahme nach langen Fastenperioden steigt in den insulinabhängigen Herz- und Skelettmuskelzellen die Glukoseaufnahme stark an. Wenn in solchen Fällen F-18-FDG injiziert wird, kommt es zu einem erhöhten Einbau in Herz- und Skelettmuskelzellen [39].

Lymphatisches Gewebe besitzt ebenfalls die Fähigkeit, F-18-FDG verstärkt aufzunehmen, und führt zu einer Mehrbelegung, z. B. im Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings oder des Zökums. Muskelkontraktionen, wie sie typischerweise bei Sprechaktivität stattfinden, sind für die in der PET-Bildgebung häufig auftretende Mehraufnahme im Bereich der Kehlkopfmuskulatur verantwortlich [16].

Eine pathologisch erhöhte F-18-FDG-Aufnahme im Vergleich zu physiologischem Gewebe kann darüber hinaus auch durch entzündliche Prozesse hervorgerufen werden. Ursache dafür ist ein erhöhter Energieverbrauch und damit auch Glukoseumsatz im inflammatorischen Gewebe. In diesem Zusammenhang haben mehrere Studien [4,5,12,20] gezeigt, dass bei benignen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, M. Crohn, Pseudomembranöse Colitis sowie bei künstlichen Darmausgängen die F-18-FDG-Anreicherung im befallenen Bereich stark erhöht sein kann und die Abdomen-Belegung dementsprechend stark variieren kann. Die Tracerakkumulation kann dabei 20- bis 30-fach erhöht sein und findet in solchen Fällen, wie Studien belegten, in den neutrophilen Granulozyten und Makrophagen statt [14,18,27]. Im Bereich der Lungen können sich granulomatös-entzündliche Prozesse wie Sarkoidose und Tuberkulose als fokale F-18-FDG-Mehrbelegungen darstellen [48].

Im malignen Gewebe sind bis heute viele enzymatische Veränderungen beschrieben worden. Durch eine Überexpression von Genen werden in Krebszellen übermäßig viele Glukosetransporter für die Zellmembran produziert. Abhängig von der Gewebeart enthält die Membran der transformierten Zelle Glukosetransporter, die eine höhere Affinität für das Glukosemolekül besitzen. Erhöhte Raten von Glukosephosphorylierungen und allgemein sehr geringe Raten von Glukose-6-Phosphat-Dephosphorylierungen unterstützen bei dem hier erhöhten Energiebedarf die ausreichende Bereitstellung des Energiemoleküls. Das Resultat dieser Me-



chanismen bei der Positronen-Emissions-Tomographie ist eine besonders ausgeprägte F-18-FDG-Akkumulation im malignem Gewebe im Vergleich zum gesunden Gewebe.

Eine erhöhte F-18-FDG-Anreicherung bei der Positronen-Emissions-Tomographie kann verschiedene Ursachen haben. Sie kann in bestimmten Geweben physiologisch, bei entzündlicher Genese benigne oder bei transformierten Zellen maligne sein. Das bedeutet, dass Erkrankungen unterschiedlicher Genese über eine Erhöhung des Glukoseumsatzes im Gewebe zu sehr ähnlichen Befunden in der PET-Bildgebung führen können. Es resultieren eine sehr hohe Sensitivität bei allerdings niedriger Spezifität, welche für die Positronen-Emissions-Tomographie typisch sind. Daher gestaltet sich in manchen Fällen selbst für den erfahrenen Untersucher die Befundung der Positronen-Emissions-Tomographie schwierig.

### 1.1.3. Physiologische Verteilung und Ausscheidung der F-18-FDG

In der unmittelbaren Umgebung von Regionen massiver F-18-FDG-Akkumulationen (sehr heiße Strukturen), wie zum Beispiel der Harnblase oder den Nierenbecken, können Bildartefakte die Befundung erschweren und verfälschen. Diese Artefakte können, abhängig vom benutzten Rekonstruktionsverfahren, eine sogenannte Auslöschung (“cold shadow”) oder einen Sterneffekt (“star effect”) verursachen. Im ersten Fall kommt es zu einer Auslöschung von eventuell detektierten Impulsen in der Umgebung des hot spot und folglich zu einer eventuell falsch-negativen Beurteilung der Region. Im zweiten Fall kommt es zu einer Verwischung der heißen Struktur mit sternförmiger Mehrbelegung bis über die Organgrenzen hinaus. Die Folgen können eine falsch-positive Befundung oder ein zu hoch errechneter SUV-Wert im interessierenden Bereich sein [34].

Ein häufig beobachtetes Phänomen bei der PET-Untersuchung ist die physiologische F-18-FDG-Anreicherung im Darmtrakt. Sie stellt sich eher lokal als diffus und meist im Bereich des Colonrahmens dar, wobei das Maximum am häufigsten im Colon ascendens beobachtet wird [6]. Meist werden hier SUV-Werte bis zu 4 angetroffen – bei einem mittleren SUV-Wert der Leber von 3 –, obwohl Werte größer als 10 – vor allem im Colon ascendens – nicht selten vorkommen [45]. Dabei muss beachtet werden, dass die genannten SUV-Werte institutsabhängig sind, deshalb nicht als Absolutwerte verwendet und sie somit nur bedingt miteinander verglichen werden können. Aus den in diesem Zusammenhang durchgeführten bisherigen Studien geht hervor, dass die SUV-Werte im Bereich des Dickdarms sehr variabel sein können [7,20,34,50,51]. Die hohe F-18-FDG-Anreicherung im Bereich des Colon erschwert oft die korrekte Bildauswertung der onkologischen PET und kann die Erkennung von malignen Tumoren in diesen Bereichen beeinträchtigen.

Im Gegensatz zur Glukose wird F-18-FDG in der Niere tubulär sezerniert. Dadurch kommt es zu einer physiologischen Tracerakkumulation im Nierenbecken – insbesondere in den

Nierenbecken-Kelch-Systemen –, den ableitenden Harnwegen und der Harnblase. Die Beurteilbarkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in dieser Körperregion ist folglich eingeschränkt. Falsch positive Befunde können die Folge sein.

#### 1.1.4. Minderung der physiologischen F-18-FDG-Anreicherung

Die Ursache für die erhöhte F-18-FDG-Akkumulation im Bereich des Darmes könnte eine durch peristaltische Bewegungen gesteigerte Glykolyserate in der glatten Muskulatur sein. N-Butylscopolamin ist für seine antiperistaltische Wirkung, unter anderem auf den Gastro-Intestinal-Trakt, bekannt. Es erscheint daher sinnvoll, den Einsatz von N-Butylscopolamin (Handelsname: Buscopan<sup>®</sup>) zu überprüfen, um eine Verminderung der abdominellen F-18-FDG-Belegung und damit auch eine Verbesserung der Beurteilbarkeit in diesem Bereich zu erzielen [43].

Die schnelle und starke diuretische Wirkung von Furosemid (Handelsname: Lasix<sup>®</sup>) kann dazu benutzt werden, das überschüssige F-18-FDG aus dem Körper zu eliminieren [43]. Dadurch könnte eine Reduktion der F-18-FDG-Anreicherung im Bereich der Nierenbecken und der ableitenden Harnwege erzielt werden. Die Folge wäre eventuell eine Verbesserung der Bildqualität in diesen Regionen.

## 1.2 Zielsetzung und Aufgabenstellung

Die vorliegende Studie untersucht daher, ob durch den Einsatz der beiden Medikamente Buscopan<sup>®</sup> und Lasix<sup>®</sup> eine Verminderung der störenden F-18-FDG-Akkumulation bei der Positronen-Emissions-Tomographie bewirkt wird und dadurch eine Verbesserung der Beurteilbarkeit im Bereich des Dickdarms und der Nieren erreicht werden kann.

Da mit zunehmendem Alter von einer Beeinträchtigung und Verminderung der Darmmotilität ausgegangen werden kann, stellt sich zusätzlich die Frage, ob dadurch nicht auch eine Erhöhung der F-18-FDG-Anreicherung im Darmbereich verursacht wird. Deshalb wurde ebenfalls das Verhältnis zwischen Darmanreicherung und Patientenalter und -geschlecht behandelt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv insgesamt 329 Ganzkörper- oder Teilkörper-PET-Untersuchungen von Patienten analysiert, welche in der Zeit vom Juni 1998 bis Mai 2001 mittels F-18-FDG-PET in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untersucht wurden.

Das Patienten-Kollektiv setzt sich aus insgesamt 231 Patienten (124 Frauen und 107 Männer) zusammen. Das durchschnittliche Lebensalter betrug 61 Jahre mit einer Standardabweichung von 14 Jahren (Patientenalter: 16-90 Jahre). Der durchschnittliche Blutglukose-Spiegel zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde bei etwa 106 mg/dl mit einer Standardabweichung von 14 mg/dl gemessen (Blutzucker-Spiegel: 85-124 mg/dl).

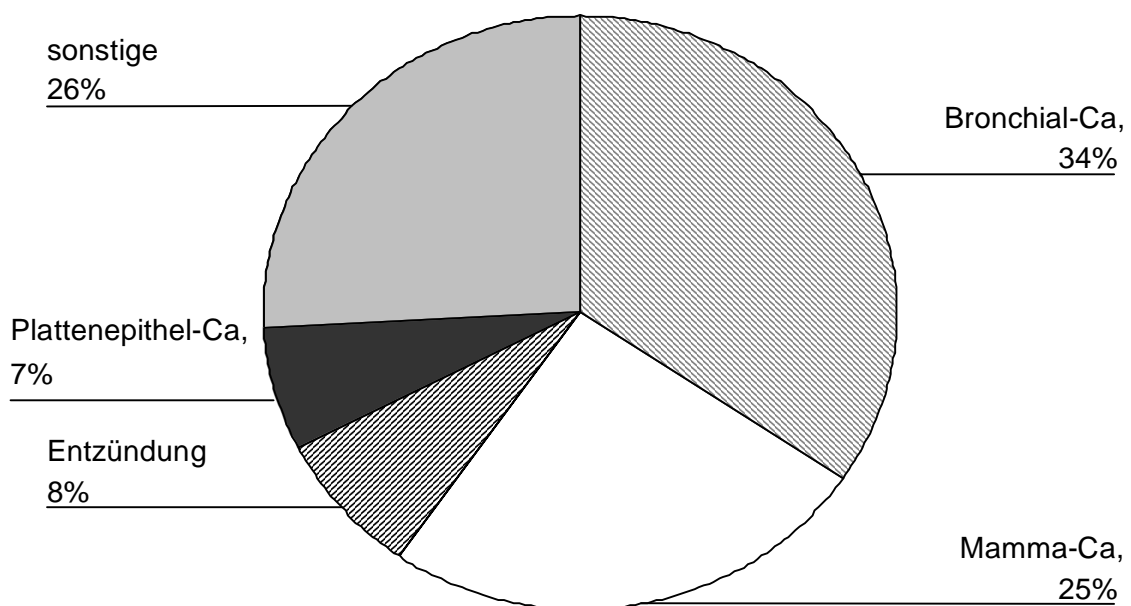
#### **Ausschlusskriterien und Patientengruppen**

Voraussetzung für den Einschluss in die retrospektive Untersuchung war eine sicher ausgeschlossene pathologische Anreicherung im Abdomen. Es sollte dadurch gewährleistet sein, dass weder eine entzündliche noch eine metastasenbedingte Anreicherung im Abdomen die Beurteilung der PET-Bilder verfälschen könnte. Um eine falsch positive Traceranreicherung im Retroperitoneum zu vermeiden, wurden Patienten mit bekannten entzündlichen, malignen oder benignen obstruktiven Nierenerkrankungen, oder mit Erkrankungen, die zu einer fokalen Tracer-Mehrbelegung im Bereich von Harnblase, Harnleiter oder dem kleinen Becken geführt hatten, sowie mit bekannten Lymphomen im Bereich des Abdomens oder der Nieren aus der Studie ausgeschlossen.

Für die Studie wurden zwei Patientengruppen gebildet und gegenübergestellt. Die Medikamenten-Gruppe bestand aus 108 Patienten, die vor der F-18-FDG-Injektion Buscopan<sup>®</sup> und Lasix<sup>®</sup> verabreicht bekamen. Die Kontrollgruppe bestand aus 100 Patienten, welchen keines der beiden Medikamente injiziert wurde. Zusätzlich wurden im Anschluss zwei weitere Patienten-Gruppen untersucht. Die erste dieser Gruppen (Paare-1) bestand aus 16 Patienten, die innerhalb dieser Zeit zwei PET-Untersuchungen, eine ohne Prämedikation und eine unter Buscopan<sup>®</sup> und Lasix<sup>®</sup>, bekommen hatten, wobei die Reihenfolge und der zeitliche Abstand zwischen den beiden Tomographien von Patient zu Patient unterschiedlich war und zwischen 6 Monaten und 2 Jahren variierte. Die andere Gruppe (Paare-2) bestand aus 7 Patienten, von welchen 4 Patienten jeweils 2 PET-Untersuchungen ohne und 1 PET-Untersuchung mit Medikamenten, 1 Patient 2 Tomographien ohne und 4 mit Medikamenten, 1 Patient 3 Untersuchungen ohne und 2 unter Medikation sowie 1 Patient 1 PET-Untersuchung ohne und 2 mit Medikamenten erhalten hatten.

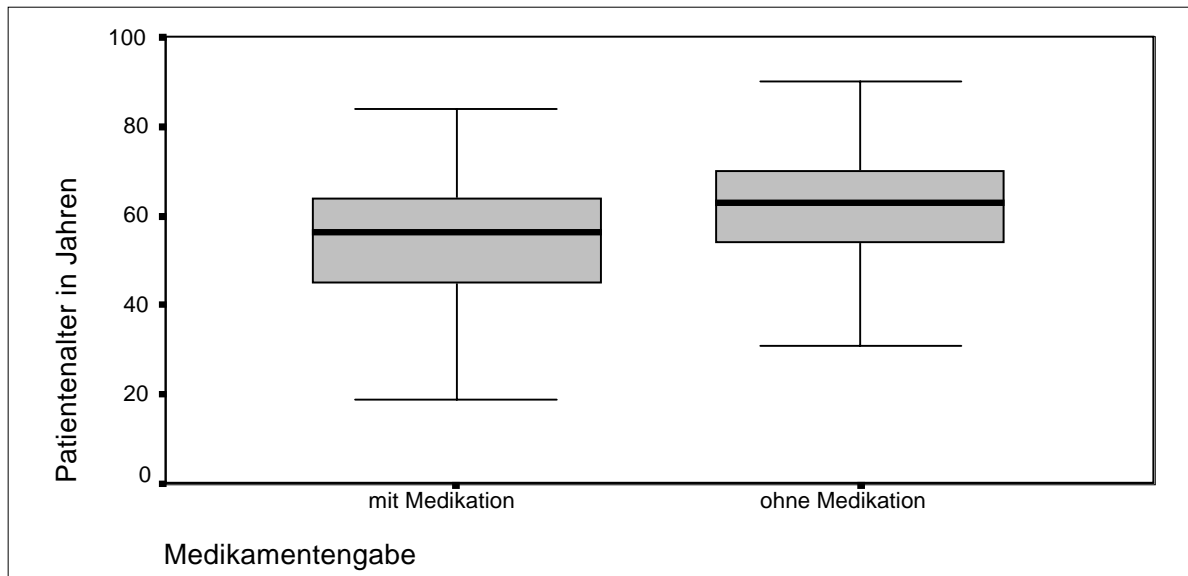
### Charakterisierung des Patientenkollektivs

Der überwiegende Teil der Patienten wurde mit der Fragestellung nach dem Staging oder Restaging bei einem malignen Tumorleiden untersucht. Abbildung 1 stellt den prozentualen Anteil der verschiedenen Indikations-Gruppen im untersuchten Patientenkollektiv dar. Es lässt sich feststellen, dass unter den Fragestellungen das Bronchial- und das Mammakarzinom am häufigsten vorkamen. Die Rubrik „sonstige Fragestellungen“ beinhaltet das differenzierte Schilddrüsenkarzinom, Osteosarkome, Hoden-Tumore, Maligne Melanome, Lymphome ohne abdominelle Metastasen, Magen-Karzinome, Neurofibromatose sowie die Primärtumor-Suche.



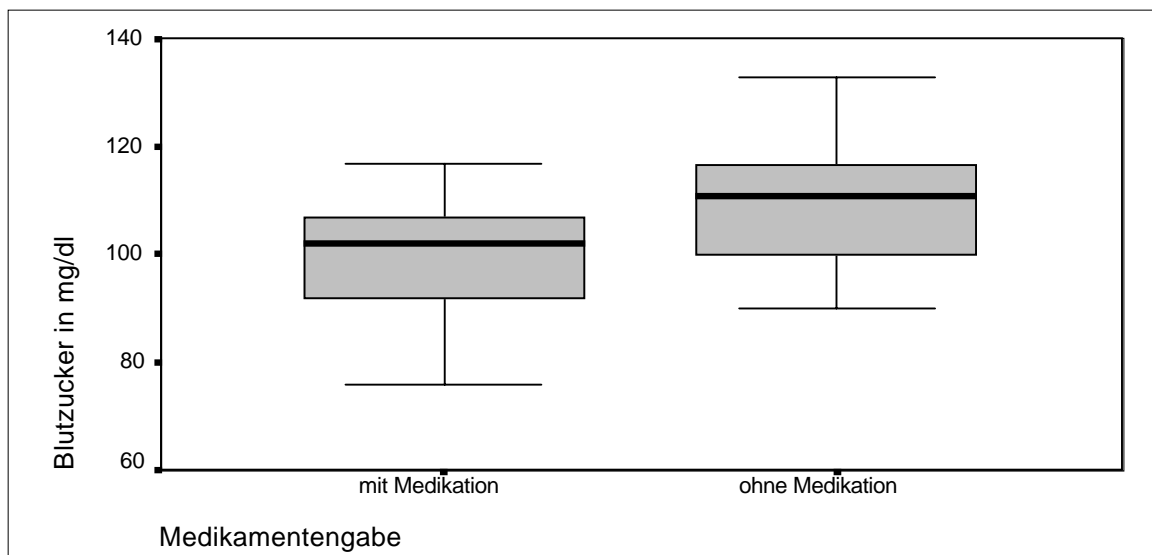
**Abbildung 1:** Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der verschiedenen onkologischen Grunderkrankungen in dem gesamten Patientenkollektiv von 231 Patienten.

Zur genaueren Analyse des gesamten Patientenkollektivs wurden die einzelnen Patienten-Gruppen mit und ohne Medikation untersucht und auf den folgenden Abbildungen gegenübergestellt. Abbildung 2 zeigt mittels Boxplots, dass das Patienten-Alter in beiden Gruppen im selben Bereich liegt, da die beiden Mediane als Lageparameter sehr nahe zusammenliegen.



**Abbildung 2:** Vergleich von Medikament- und Kontroll-Gruppe bezogen auf das Patientenalter. Der linke Boxplot stellt das Patientenalter in der Gruppe mit Medikamenten und der rechte das Patientenalter in der Gruppe ohne Medikamente dar.

Werden nun Medikament- und Kontrollgruppe, bezogen auf den Blutglukose-Spiegel, mittels Boxplots gegenübergestellt, ergibt sich, wie Abbildung 3 zu entnehmen ist, ebenfalls eine deutliche Übereinstimmung, da die Mediane auch hier etwa gleich groß sind.



**Abbildung 3:** Vergleich von Medikament- und Kontrollgruppe bezogen auf den Blutzucker-Spiegel. Der linke Boxplot stellt den Blutzuckerspiegel in der Patienten-Gruppe mit Medikamenten und rechts ohne Medikamente dar.

## 2.2 Untersuchungsablauf F-18-FDG Positronen-Emissions-Tomographie

Die Patienten hatten vor der Untersuchung eine Nahrungskarenz von etwa 8 Stunden einzuhalten. Den Leitlinien der DGN entsprechend wurde vor der Verabreichung der F-18-FDG bei allen Patienten mit einem Schnelltest der Blutzuckerspiegel gemessen und dokumentiert. Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus und einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von mehr als 130 mg/dl wurde vor der F-18-FDG-Injektion Insulin s. c. verabreicht. Den Patienten der Medikamenten-Gruppe wurde unmittelbar vor der F-18-FDG-Injektion je 20 mg Lasix<sup>®</sup> und Buscopan<sup>®</sup> intravenös appliziert. Patienten der Kontrollgruppe erhielten keines der beiden Medikamente. Nach der intravenösen Injektion von etwa 350 MBq F-18-FDG wurden die Patienten gebeten, mindestens einen Liter Mineralwasser zu trinken und sich körperlich nicht zu betätigen. Nach einer Einwirkzeit von ca. 60 Minuten sollten die Patienten die Blase vollständig entleeren. Direkt im Anschluss wurde mit der Akquisition an einem ECAT EXACT PET-Scanner 47 (Siemens 925) (Wienhard K, Eriksson L, Grootoink S et al, Performance Evaluation of the Positron Scanner ECAT EXACT, JCAT 1992, 16: 804-813) begonnen. Das axiale Gesichtsfeld betrug dabei 16.2 cm, das transaxiale Gesichtsfeld 56.2 cm. Die Auflösung im Zentrum des transaxialen Gesichtsfeldes liegt bei etwa 5 mm in alle Richtungen und nimmt zum Rand hin auf etwa 8 mm ab. Die Emissionszeit betrug 7 min pro Bettposition sowie zusätzlich 5 min Transmissionszeit je nach Fragestellung. Für die Rekonstruktion der Bilder wurden die iterativen Rekonstruktionsalgorithmen des OS/EM benutzt [41]. Die Aufnahmen wurden mit der Referenzregion in der Lunge graustufennormiert und von einem Trockenlaser (HELIOS-Printer) erstellt.

## 2.3 Indikation und Kontraindikation zur Gabe von N-Butylscopolamin und Furosemid

**N-Butylscopolamin (Buscopan<sup>®</sup>)** gehört in die Stoff- und Indikationsgruppe der Spasmolytika. Über eine kompetitive Hemmung der muskarinartigen Cholinozeptoren verursacht es eine Verminderung des Parasympathotonus und führt somit zur Beseitigung von Spasmen im Bereich von Magen, Darm, Gallenwegen, den ableitenden Harnwegen sowie dem weiblichen Genitale.

**Anwendungsgebiete:** Zur Lösung von Spasmen in den o. g. Organen, zur Erleichterung von endoskopischen Untersuchungen und Funktionsdiagnostik bei Untersuchungen des Gastrointestinaltraktes.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel, mechanische Stenosen im Magen-Darm-Trakt, Megakolon, Harnverhaltung bei Prostataadenom, Engwinkelglaukom, tachykarde Herzrhythmusstörungen und Myasthenia gravis.

**Nebenwirkungen:** Es kann zu anticholinergen Effekten wie z. B. Hemmung der Schweiß- und Speichelsekretion, Akkomodations-, Miktiosstörungen, Darmatonie und Steigerung der Herzfrequenz kommen. Überempfindlichkeitsreaktionen sind sehr selten [8,43].

Erwachsene erhalten bei akuten spastischen Schmerzzuständen zwischen 20 und 100 mg Buscopan am Tag. Vor diagnostischen Eingriffen und endoskopischen Untersuchungen beträgt die intravenöse Einzeldosis 20-40 mg Buscopan®. Nach intravenöser Gabe verteilt sich das Pharmakon (Plasma-Halbwertszeit = 4 min) sehr rasch. Die totale Clearance liegt bei 1,2 ml/min und die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 5 Stunden. Die höchste Konzentration wird im Gewebe des Magen-Darm-Trakts und in den Ausscheidungsorganen Leber und Nieren erreicht [8].

**Furosemid (Lasix®)** gehört zu den Schleifendiuretika und bewirkt als solches eine schnelle, kurze und starke Diurese. Durch eine reversible Hemmung des  $\text{Na}^+ - 2 \text{Cl}^- - \text{K}^+$ -Carriers im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife kann es eine Diurese von maximal 30-40 % des glomerulären Filtrates hervorrufen.

**Anwendungsgebiete:** Der Einsatz erfolgt zur Behandlung von Ödemen und/oder Aszites infolge Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Nieren oder nach Verbrennungen. In Akutsituationen wie dem Lungenödem bei akuter Links-Herzinsuffizienz, zur Entlastung eines Hirnödems, in der hypertensiven Krise (neben anderen therapeutischen Maßnahmen) und bei Oligurie wird Lasix® verabreicht.

**Nebenwirkungen:** Die verursachten Elektrolytstörungen (Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, Magnesium) können Herzrhythmusstörungen, Kreislaufstörungen, verminderte Harnsäureausscheidung, Dehydratation, Hörschäden sowie gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall hervorrufen. Bei Herz- und Kreislaufgesunden kann es durch eine eventuelle Blutdrucksenkung Schwindel und Konzentrationsstörungen verursachen. Allergische Reaktionen sind selten beschrieben worden.

**Kontraindikationen:** Furosemid darf bei Nierenversagen mit Anurie und Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide nicht verabreicht werden [9,43].

Nach intravenöser Applikation kann ein Wirkungseintritt innerhalb von 2 Minuten erwartet werden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 1 Stunde. Die Elimination erfolgt nicht-metabolisiert zu etwa 70 % renal und zu 30 % über Galle und Faeces. Die Einzeldosis für Erwachsene beträgt 20-40 mg Furosemid-Injektionslösung [9].

Da keine Wechselwirkung zwischen diesen beiden Medikamenten bekannt ist, wurden für die Studie Patienten ausgesucht, die beide Medikamente verabreicht bekommen hatten.

## 2.4 Auswertung

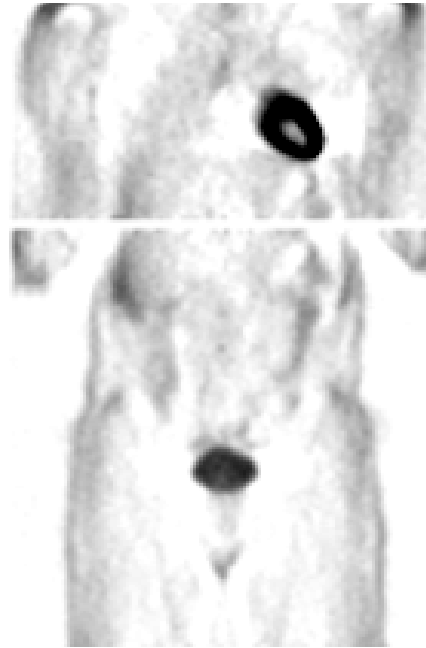
### 2.4.1. Visuelle Auswertung

Ganzkörper- bzw. Teilkörper-PET-Aufnahmen wurden von einem Untersucher nach einem Score System visuell ausgewertet. Dabei bestand von Seiten des Untersuchers zum Zeitpunkt der Score-Vergabe keine Kenntnis über eine eventuell erfolgte Prämedikation (Buscopan<sup>®</sup>, Lasix<sup>®</sup>) des Patienten. Für die Beurteilung der F-18-FDG-Anreicherung im Abdomen wurden die Regionen des Colon ascendens, transversum, descendens sowie einzeln die rechte und die linke Niere festgelegt. Diese Regionen wurden anhand einer ordinalen Bewertungsskala mit einem Score von 1-4 beurteilt. Dabei bedeutete Score 1 keine bis sehr flauere Anreicherung (wenig grau), 2 eine geringe (viel grau, ohne schwarze Bereiche), 3 eine deutliche (viel grau und wenig schwarz) und 4 eine massive (viel schwarz und etwas grau) Belegung im interessierenden Bereich. Die folgenden Abbildungen (Abbildung 1 bis 8) dienen der Veranschaulichung der Score-Bewertung.





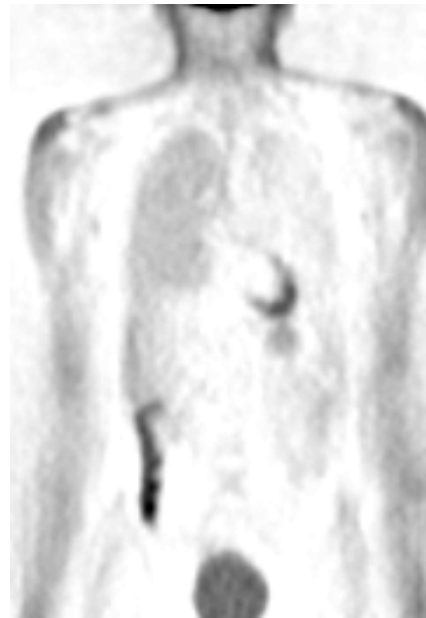
**Abbildung 4:**  
Score 1 im Colon ascendens und transversum.



**Abbildung 5:**  
Score 2 im Colon ascendens und descendens.



**Abbildung 6:**  
Score 3 im Colon ascendens.

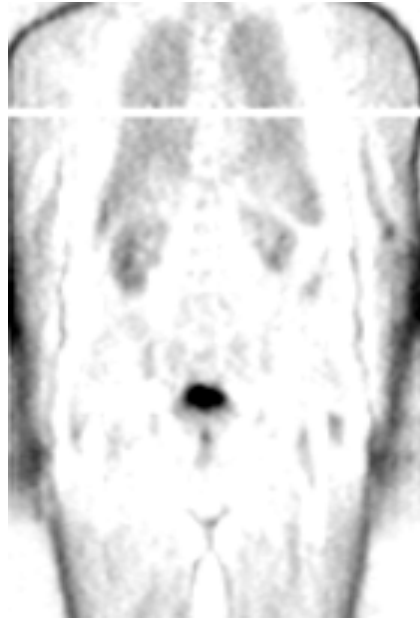


**Abbildung 7:**  
Score 4 im Colon ascendens.

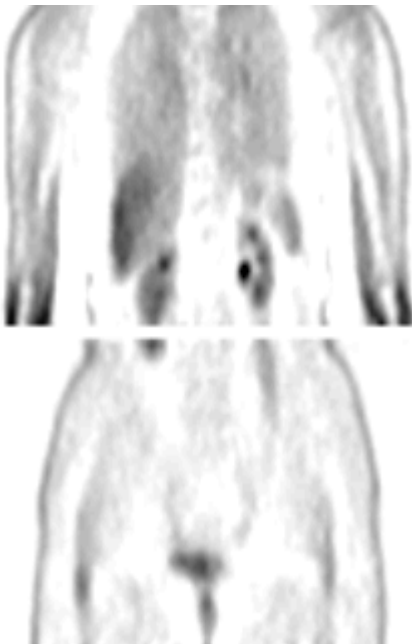
**Abbildung 4-7:** Score-Beispiele im Bereich des Dickdarms.



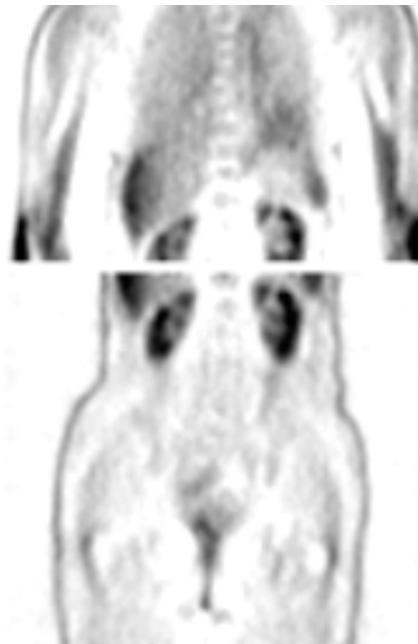
**Abbildung 8:**  
Score 1 in den Nieren beidseits.



**Abbildung 9:**  
Score 2 in den Nieren beidseits.



**Abbildung 10:**  
Score 3 in den Nieren beidseits.



**Abbildung 11:**  
Score 4 in den Nieren beidseits.

**Abbildung 8-11:** Score-Beispiele im Bereich der Nieren.

### 2.4.2. Statistische Auswertung

Für die Aufbereitung und Beschreibung der Gruppen wurden deskriptive statistische Methoden verwendet. Die Gegenüberstellung der beiden Hauptgruppen Medikament- und Kontrollgruppe erfolgte durch Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests und Berechnung des Korrelationskoeffizienten. Die Gruppen Paare-1 und -2 wurden mit Hilfe des Wilcoxon-N-Test (zweiseitig) für gepaarte Merkmale untersucht.

## 3 Ergebnisse

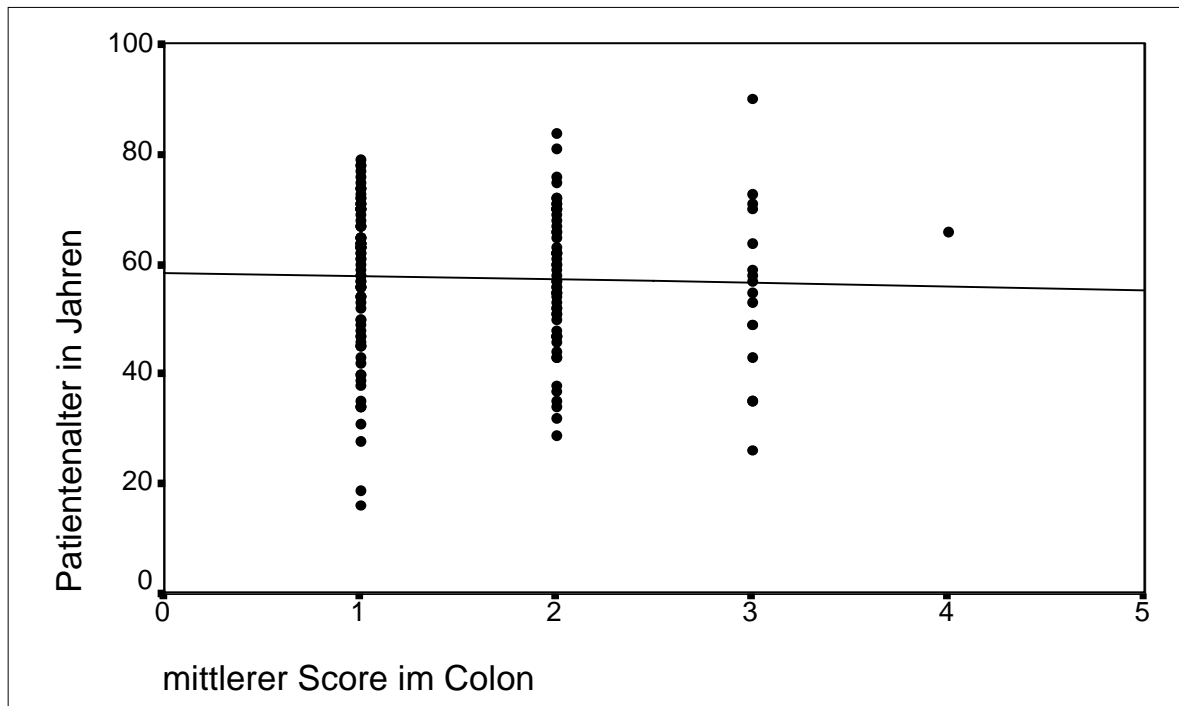
### 3.1 Gegenüberstellung der Patienten-Gruppen

Um zu überprüfen, ob eine statistisch signifikante Differenz zwischen Medikament- und Kontroll-Gruppe, bezogen auf die Score-Verteilung, in den Regionen von Colon ascendens, transversum, descendens, Nierenbecken rechts und links vorhanden ist, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Tabelle 1 beinhaltet die zweiseitigen Überschreitungswahrscheinlichkeiten  $p$  für die untersuchten Regionen. Es ist ersichtlich, dass alle Werte größer als der Wert 0.05 sind. Es besteht folglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen.

	<b>Colon ascendens</b>	<b>Colon transversum</b>	<b>Colon descendens</b>	<b>Niere rechts</b>	<b>Niere links</b>
<b><math>p</math>-Wert: Medikament- und Kontrollgruppe</b>	0.89	0.34	0.22	0.25	0.46

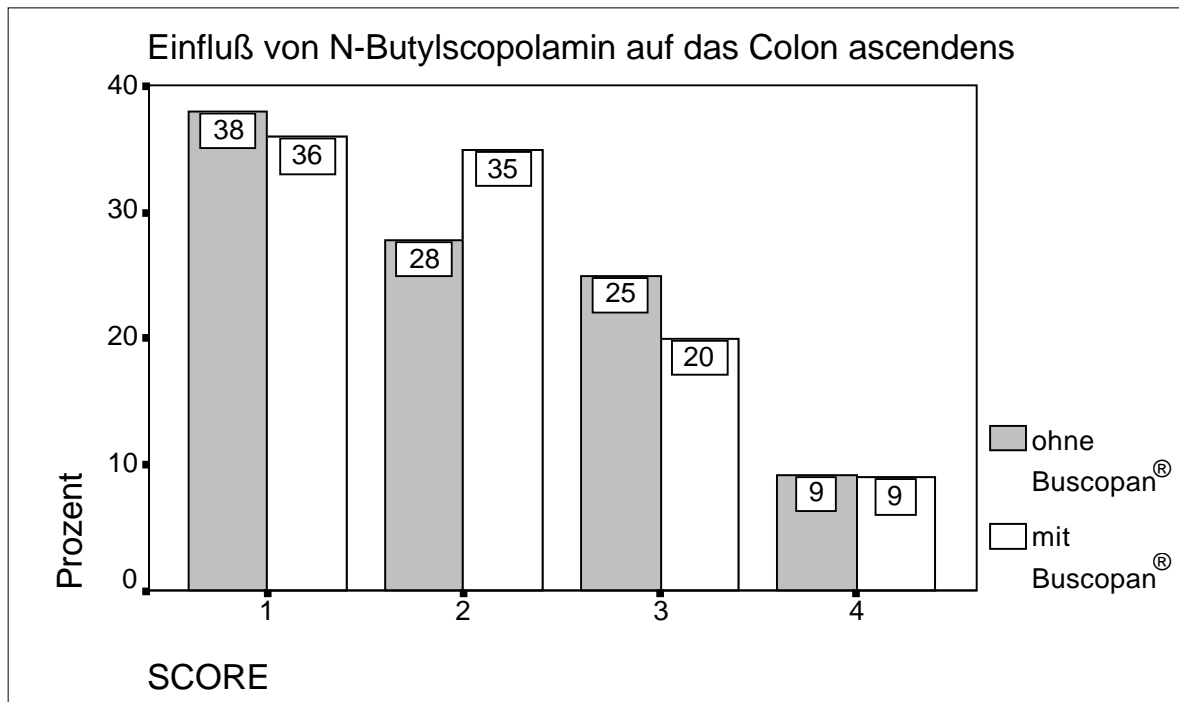
**Tabelle 1:** Zweiseitige Überschreitungswahrscheinlichkeiten  $p$  für Medikament- und Kontrollgruppe in den untersuchten Darmregionen Colon ascendens, transversum und descendens sowie in der rechten und linken Niere.

Um feststellen zu können, ob ein Verhältnis zwischen Patienten-Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung und der beobachteten F-18-FDG-Anreicherung in der Colon-Region vorliegt, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, wobei als Maß für die Traceranreicherung der mittlere Score benutzt wurde. Die graphische Darstellung dieser Datenanalyse ist auf Abbildung 12 zu sehen und verdeutlicht, dass keine Korrelation besteht, da die Regressionsgerade parallel zur x-Achse verläuft. Zwischen Geschlecht des Patienten und mittlerem Score besteht ebenso keine Korrelation, da die Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p$  im Colon 0.35 und in den Nieren 0.59 betragen.



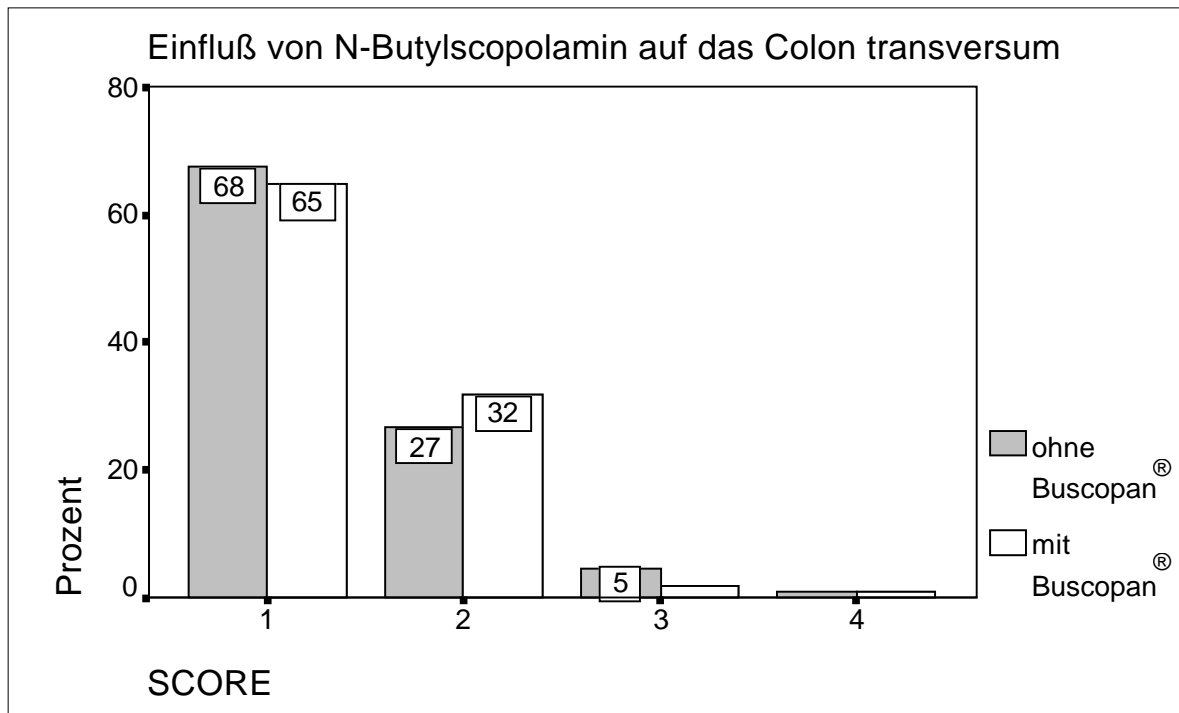
**Abbildung 12:** Beziehung zwischen Patientenalter im Gesamt-Kollektiv und mittlerem Score im Colon. Auf der x-Achse ist der Score und auf der y-Achse das Patientenalter in Jahren aufgetragen.

Um den Einfluss der beiden Medikamente genauer studieren und die Auswirkung auf den Score detaillierter beschreiben zu können, wurde für jede untersuchte Region ein Balkendiagramm angefertigt. Jeder Score wurde einzeln, mit dem entsprechenden prozentualen Anteil an der Gruppe, abgebildet. Abbildung 13 zeigt die Score-Verteilung mit und ohne Buscopan<sup>®</sup> im Colon ascendens. Es lässt sich beobachten, dass in beiden Gruppen eine ähnliche Score-Verteilung stattfindet, wobei die kleineren Scores deutlich überwiegen. In der Medikamenten- sowie in der Kontroll-Gruppe kommen Score 1 und 2 mit jeweils etwa 35 % der Patienten am häufigsten vor. In beiden Gruppen ist Score 3 mit 20 % und 25 % etwa gleich häufig. Score 4 kommt in nur 9 % der Fälle vor und ist damit in beiden Gruppen gleich selten.



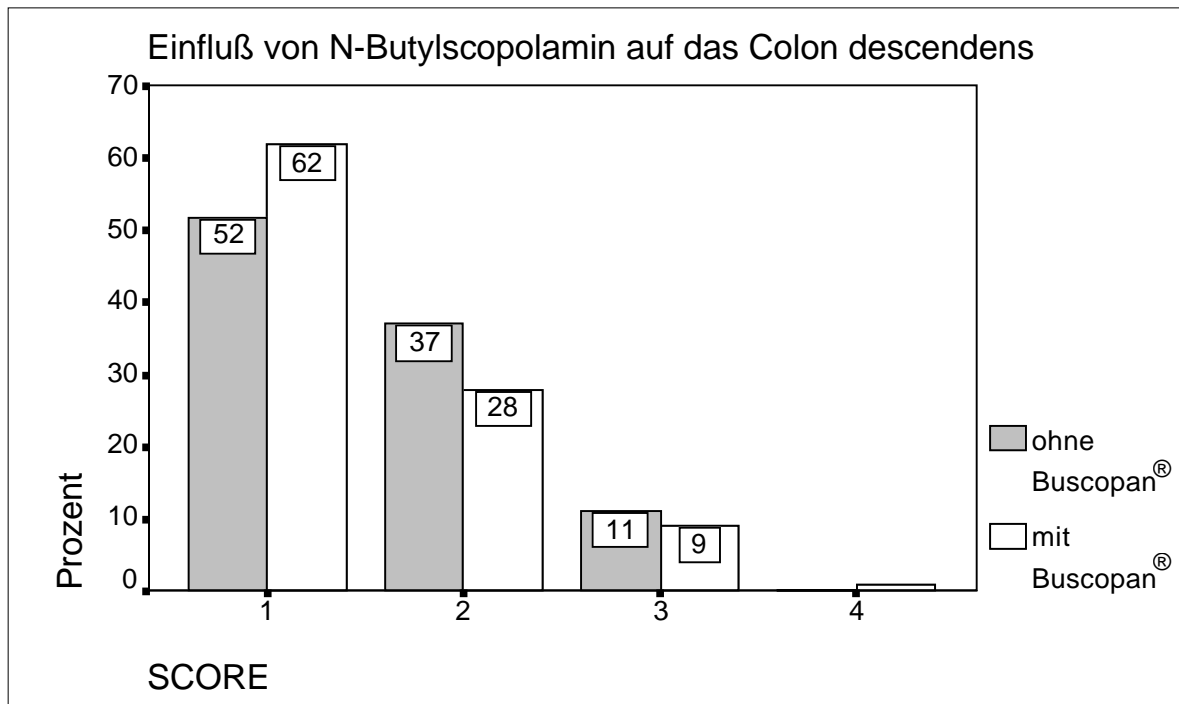
**Abbildung 13:** Score-Verteilung in Kontroll- und Buscopangruppe im Colon ascendens. Auf der x-Achse ist der einzelne Score von 1 bis 4 und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten in Prozent der Medikament- oder Kontroll-Gruppe aufgetragen. Die dunklen Balken stellen den prozentualen Anteil der Patienten ohne eine Buscopan®-Medikation dar. Die hellen Balken entsprechen dem prozentualen Anteil der Patienten mit Buscopan®-Medikation.

Die Patienten mit und ohne Medikament zeigten im Colon transversum, wie Abbildung 14 verdeutlicht, hauptsächlich eine flauere Traceraufnahme (Score 1), mit einem Anteil von über 60 %. Nur in etwa 30 % der Fälle wurde eine geringe Aufnahme (Score 2) beobachtet. Äußerst selten kam eine deutliche (Score 3) und nur einmalig eine massive (Score 4) Belegung in diesem Darmabschnitt vor.



**Abbildung 14:** Score-Verteilung in Kontroll- und Buscopangruppe im Colon transversum. Auf der x-Achse ist der einzelne Score von 1 bis 4 und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten in Prozent der Medikament- oder Kontroll-Gruppe aufgestellt. Für den jeweiligen Score entsprechen die dunklen Balken den Patienten ohne Buscopan<sup>®</sup>-Medikation und die hellen jenen mit Buscopan<sup>®</sup>-Medikation.

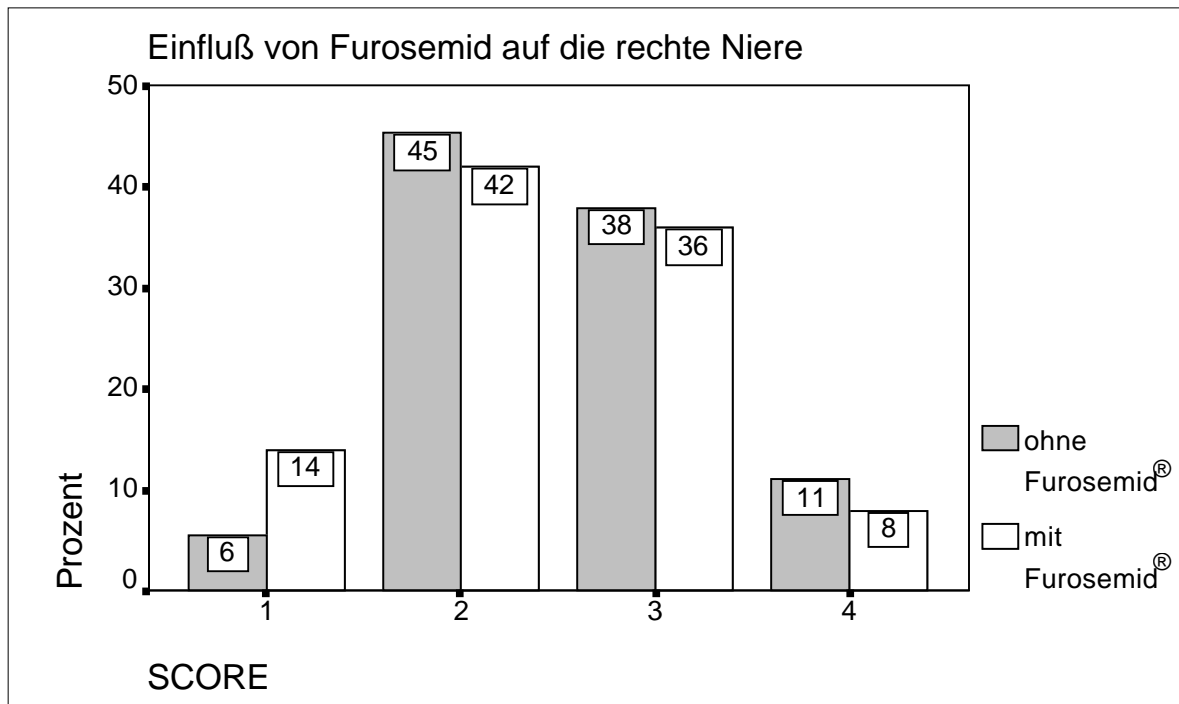
Im Colon descendens, wie Abbildung 15 zeigt, verteilt sich der Score in beiden Gruppen weitgehend identisch. Wie im Colon transversum ist auch hier bei mehr als der Hälfte der Patienten eine flauere Tracermehrbelegung (Score 1) beobachtet worden. Score 2 kam dagegen in der Medikamentengruppe um etwa 10 % häufiger als in der Kontrollgruppe vor. Eher selten kam in beiden Gruppen Score 3 mit etwa 10 % der Patienten vor.



**Abbildung 15:** Score-Verteilung in Kontroll- und Buscopangruppe im Colon descendens. Auf der x-Achse ist der einzelne Score von 1 bis 4 und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten in Prozent der Medikament- oder Kontroll-Gruppe aufgetragen. Die dunklen Balken entsprechen dem prozentualen Anteil der Patienten ohne Buscopan®-Medikation, während die hellen Balken den prozentualen Anteil der Patienten mit Buscopan®-Medikation darstellen.

Werden die drei Balkendiagramme für das gesamte Colon gegenübergestellt und verglichen, fällt auf, dass die Score 3 und 4, welche für eine deutlichere Belegung stehen, im ascendierenden Colonabschnitt am häufigsten vorgekommen sind. Hier ist, wie Abbildung 13 zeigt, eine deutliche Belegung (Score 3) mit 20 % in der Buscopan-Gruppe und 25 % in der Kontrollgruppe durchaus häufig. Betrachtet man die Differenz zwischen den Häufigkeiten der beiden Gruppen, lässt sich feststellen, dass sie mit 5 % nur unwesentlich ist. Weiterhin kann festgestellt werden, dass im Colon ascendens eine massive Anreicherung, entsprechend einem Score von 4 mit 9 % in Medikament- und Kontroll-Gruppe gleich hoch ist und verglichen mit den anderen Darmabschnitten hier am häufigsten zu beobachten war.

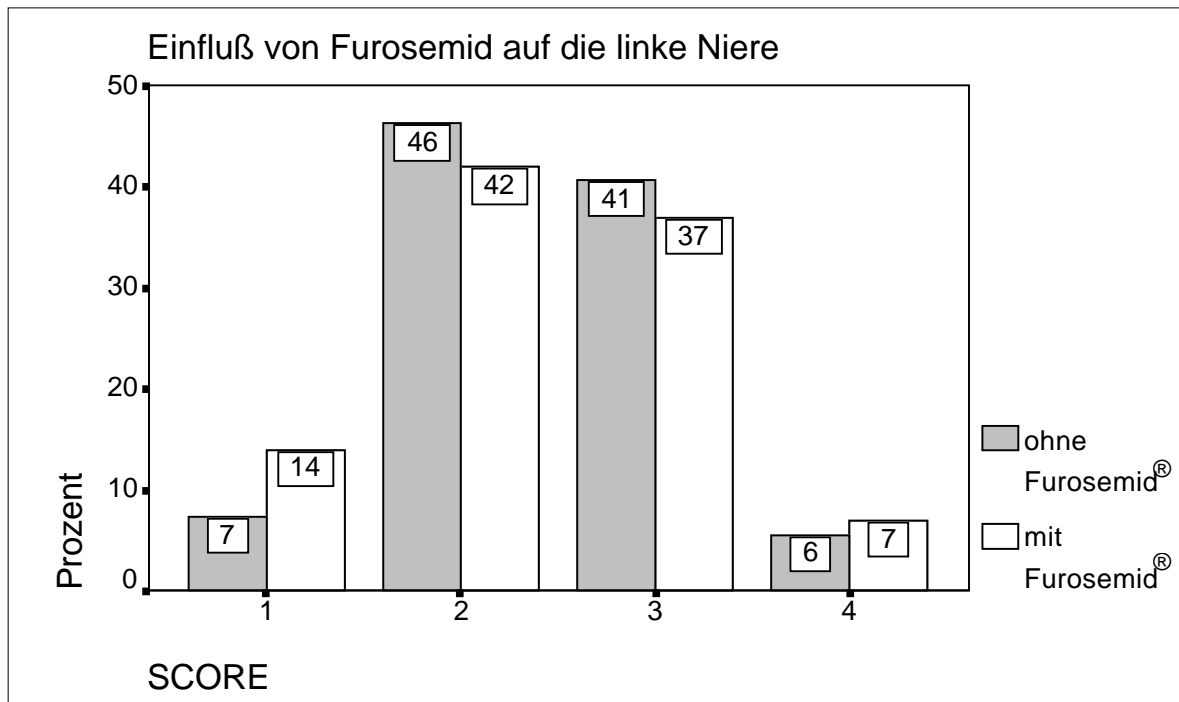
Abbildung 16 stellt die Score-Verteilung in der rechten Niere für die Furosemid- und die Kontrollgruppe dar. Es kann beobachtet werden, dass in beiden Gruppen Score 2 und 3 am häufigsten vorkamen. Score 1 und 4 sind als Grenzwerte in Medikament- und Kontroll-Gruppe mit etwa 10 % der Fälle selten vorgekommen.



**Abbildung 16:** Score-Verteilung in Kontroll- und Medikamentgruppe in der rechten Nierenregion. Auf der x-Achse ist der einzelne Score von 1 bis 4 und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten in Prozent der Medikament- und Kontroll-Gruppe dargestellt. Die dunklen Balken sind den Patienten ohne Furosemid<sup>®</sup>-Medikation und die hellen Balken jenen mit Furosemid<sup>®</sup>-Medikation zugeteilt.

Die linke Niere zeigt in Abbildung 17 eine weitgehend identische Score-Verteilung mit der rechten Niere. Etwa 40 % der Patienten in beiden Gruppen wurden jeweils mit Score 2 und 3 bewertet. Sehr geringe F-18-FDG-Aufnahmen (Score 1) sowie massive Anreicherungen (Score 4) waren in beiden Gruppen gleich selten.





**Abbildung 17:** Score-Verteilung in Kontroll- und Medikamentengruppe in der linken Nieren. Auf der x-Achse ist der einzelne Score von 1 bis 4 und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten in Prozent der Medikament- und Kontroll-Gruppe angeordnet. Die dunklen Balken stellen den prozentualen Anteil der Patienten ohne eine Furosemid<sup>®</sup>-Medikation für den jeweiligen Score dar. Die hellen Balken entsprechen dem prozentualen Anteil der Patienten mit Furosemid<sup>®</sup>-Medikation.

### 3.2 PET im Verlauf

Um die Schlussfolgerung, dass keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Patienten-Gruppen zu existieren scheint, auch auf einem anderen Wege zu untersuchen, wurden die Patientengruppen mit mehrfachen PET-Untersuchungen ebenfalls statistisch untersucht. Auch hier nach Anwendung des Wilcoxon-N-Tests für gepaarte Merkmale auf die Gruppe Paare-1 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verfahren. Der Score in den 5 festgelegten Regionen mit den genannten Medikamenten stimmte mit dem Score ohne Medikament überein. Die statistische Bearbeitung der Gruppe Paare-2 ergab ebenfalls eine sehr starke Übereinstimmung des Scores in den PET-Untersuchungen des jeweiligen Patienten in den genannten Regionen.

## 4 Diskussion

Das bei der Positronen-Emissions-Tomographie beobachtete Phänomen der variablen F-18-FDG-Anreicherung im Darm und den Nieren stellt ein häufiges Problem in der onkologischen PET wie auch bei der Suche nach einem Entzündungsherd dar. Eine lokal erhöhte F-18-FDG-Aufnahme kann positive Befunde vortäuschen, während eine diffuse Tracermehrbelegung zu falschnegativen Befunden führen kann. Das Ziel der hier vorgelegten Studie war es daher, zu untersuchen, ob durch eine Medikation des Patienten mit N-Butylscopolamin und Furosemid die F-18-FDG-Akkumulation im Darm und den Nieren reduziert werden kann. Da durch diese Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Prämedikation festgestellt werden konnte, stellt sich die Frage nach den möglichen Ursachen für dieses Ergebnis.

Am wahrscheinlichsten erscheint, dass Buscopan<sup>®</sup> nicht in der Lage ist, die F-18-FDG-Akkumulation im Darm zu verhindern oder zu vermindern, da nicht die Darmperistaltik als solche für die lokal erhöhte F-18-FDG-Aufnahme verantwortlich ist. Lang et al. haben gezeigt, dass sich – bezogen auf die verschiedenen Darmschichten – das F-18-FDG zu gleichen Anteilen in der Mucosa und der Muscularis anreichert [20]. Es ist daher anzunehmen, dass, wenn die F-18-FDG-Anreicherung allein durch die Kontraktionen der glatten Muskulatur verursacht wäre, es nach intravenöser Injektion die Kapillarwand mittels passiver oder erleichterter Diffusion passieren, in die Muscularis gelangen und dort akkumulieren würde. Mit einer Akkumulation in der Mucosa wäre dann eher nicht zu rechnen. Außerdem sollte bei einer kontraktionsbedingten F-18-FDG-Akkumulation zu erwarten sein, dass die höchste F-18-FDG-Anreicherung dort anzutreffen ist, wo zur Beförderung der Faeces die stärksten Kontraktionen stattfinden, nämlich im Colon descendens. Im Gegensatz dazu wurden die höchsten F-18-FDG-Anreicherungen in dieser Studie im Colon ascendens beobachtet. Eine intraluminale Anreicherung wurde von Miraldi et al. [31] als Erklärung vorgeschlagen, nachdem sich in einer Studie gezeigt hatte, dass eine gute Darmentleerung durch salzhaltige Lösungen zu einer deutlichen Reduzierung des Tracers im Darm führt. Die hohe Turnover- und Sekretionsrate der Mucosa-Zellen würde dann die hoch relevante intraluminale Konzentration des F-18-FDG erklären.

In früheren Studien wurden ähnlich wirkende Medikamente mit derselben Fragestellung untersucht. Jadvar et al. haben durch eine im Jahr 1999 durchgeführte Studie gezeigt, dass durch eine Prämedikation mit Atropin zur Darmrelaxation oder mit Cholezystokinin zur Beschleunigung der Magen-Darm-Passage ebenfalls keine signifikante Reduktion des intestinalen F-18-FDG-Uptakes erreicht werden konnte [13]. Ähnlich erfolglos auf eine Verminde-

zung des abdominalen F-18-FDG-Uptake wurde Glukagon – als Hormon, das die Magenentleerung beschleunigt und die Darm-Transit-Zeit verkürzt – erprobt [31].

Für diese Studie wurden die für diagnostische Verfahren üblichen Dosen an Buscopan<sup>®</sup> und Lasix<sup>®</sup> eingesetzt [8,9]. Es erscheint daher sehr unwahrscheinlich, sollte jedoch bedacht und erwähnt werden, dass die eingesetzte Dosis eventuell doch zu gering war, um eine ausreichend schnelle und starke Darmrelaxation bzw. Diurese zu erzielen und eine signifikante F-18-FDG-Reduktion zu verzeichnen.

Nach intravenöser Injektion von F-18-FDG wird das nicht metabolisierte Radiopharmakon nach glomerulärer Filtration und unvollständiger Rückresorption über den Harn ausgeschieden. Bei normaler Nierenfunktion werden nach 60 min etwa 16 % und nach 135 min etwa 50 % der applizierten Glukose mit dem Harn ausgeschieden [39]. Berücksichtigt man zudem die relativ kurze physikalische Halbwertszeit des Fluor-18 von 110 min und die im Vergleich dazu längere Eliminationshalbwertszeit des Furosemid (1 h), kann man mit Sicherheit davon ausgehen, dass unabhängig davon, ob man die PET nach einer oder 1,5 Stunden durchführt, eine massive Belegung in den Nieren und dem ableitenden Harnsystem vorzufinden sein wird. Im Tierexperiment konnte der Medikation mit Furosemid ebenso kein Effekt auf den F-18-FDG-Uptake nachgewiesen werden [17]. Nach einer Furosemidmedikation, bei ausreichender intravenöser Hydrierung des Patienten, konnte erst durch die Anwendung einer retrograden Blasenspülung oder einer Saug-Spül-Drainage eine deutliche Minderung der renalen Aktivität, wie Vesselle et al. und Leisure et al. zeigten, gemessen werden [22,49]. Eine deutliche Verminderung der Akkumulation in den Nieren und damit eine deutlich bessere Beurteilbarkeit des Retroperitoneums konnte bei Patienten mit Colon-Karzinom durch eine Saug-Spül-Drainage der Harnblase nach vorheriger intravenöser Injektion von Furosemid erzielt werden [31].

Das Ergebnis dieser Studie steht sicher nicht im Widerspruch zu jenem der an der Tokai University School of Medicine [52] durchgeführten Untersuchung, die gezeigt hat, dass eine Obstipationsneigung zu einer signifikanten Erhöhung der Traceranreicherung im Abdomen führt. Es ist verständlich, dass, wenn eine F-18-FDG-Anreicherung unter physiologischen Bedingungen bereits vorhanden ist, diese bei zusätzlich erschwerenden Bedingungen noch ausgeprägter ausfallen wird. Höheres Lebensalter und das weibliche Geschlecht zeigten ebenso eine Signifikanz in der Gruppe mit höheren Darmanreicherungen. Dieses konnte durch unsere Studie jedoch nicht bestätigt werden.

Die Wiederholbarkeit der F-18-FDG-Verteilung in den untersuchten Regionen bei den Patienten (Paare-1 und Paare-2), die mehrere PET in Folge bekommen hatten, spricht dafür, dass die Anreicherung von individuellen Faktoren abhängig ist, die nicht durch die von uns zu-

sätzlich applizierten Medikamente beeinflussbar sind. Möglich wäre ein Zusammenspiel mehrerer individueller Faktoren wie Darmmotilität, Glukoseverwertung und –stoffwechsel im Nüchternzustand sowie der Glomerulären Filtrationsrate. Die Geschwindigkeit und Ausprägung dieser Faktoren ist schwer beurteilbar und standardisierbar, so dass auch ihre Wirkung auf die F-18-FDG-Verteilung nicht exakt ermittelt werden kann.

Abhängig vom Rekonstruktionsverfahren, das benutzt wurde, zeigte eine an der Campinas State University Brazil durchgeführte Studie [34], dass sich eine Variabilität des SUV-Wertes von Patient zu Patient von etwa 17,9 % im Jejunum bis zu 80 % im Nierenbereich ergibt. Das – bei Anwendung der Gefilterten Rückprojektion (FBP) – häufig anzutreffende Auslöschungsphänomen des “cold shadow“ führt am ehesten zu einer Unterschätzung, während das Phänomen des “star effect“ zu überhöht gemessenen SUV-Werten in den betrachteten ROIs führt. Die genannten Phänomene sind typische Fehlerquellen im Bereich der Nieren und können sowohl pathologische Anreicherungen kaschieren wie auch vortäuschen. Bei Anwendung von iterativen Rekonstruktionsverfahren sinkt die Wahrscheinlichkeit für solche Fehlerquellen deutlich ab, jedoch ist sie immer noch reell vorhanden. Bei ausreichender Indikationsstellung wäre eine Korrelation der PET-Bildgebung mit der Computertomographie wünschenswert, um falsch positive Befunde zu vermeiden [45]. Bei der Beurteilung der F-18-FDG-Anreicherung wurde bewusst auf die ROI-gestützte Bewertung verzichtet. Die Gründe dafür liegen erstens darin, dass in der klinischen Routine die visuelle PET-Befundung eine schnelle und einfache Methode ist, die aus diesem Grund auch die üblich angewandte ist. Dagegen ist die ROI-Technik kompliziert und eher störanfällig und wird daher auch nur bei speziellen Fragestellungen und in Sonderfällen angewandt. Es konnte in der von Celsio D. Ramos geführten Studie [34] gezeigt werden, dass abhängig vom benutzten Rekonstruktionsverfahren der F-18-FDG-Uptake in einer vorgegebenen ROI unterschiedlich gemessen wird und demzufolge zu hoch oder zu niedrig ausfallen kann. Außerdem hat die Gegenüberstellung der visuellen und der ROI-gestützten Gradeinteilung von benignen und malignen Hirntumoren mittels PET [28] gezeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren besteht und folglich beide Methoden zum Staging von Hirntumoren gleich gut sind.

Im Gegensatz zu dem Ergebnis der hier vorliegenden Studie, dass N-Butyscopolamin nicht zu einer Verminderung der F-18-FDG-Aufnahme im Darm führt, hat die von Stahl A. in München durchgeführte Studie [47] eine deutliche visuelle Tracer-Reduktion gezeigt. Der Widerspruch lässt sich eventuell dadurch erklären, dass die Gruppen in der vorgenannten Studie aus je 20 Patienten bestanden und deswegen unter Umständen zu klein waren. Ferner wurden in der Münchner Studie fünf Abdomenregionen festgelegt (rechter oberer und unte-

rer Quadrant, linker oberer und unterer Quadrant, Beckenregion) und untersucht, die sich nicht exakt mit jenen unserer Studie deckten.

Es wäre natürlich auch möglich, dass beide angewandten Medikamente einen Effekt auf die F-18-FDG-Anreicherung im Darm bzw. in den Nieren haben, jedoch dieser in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden konnte, weil eventuell die Score-Skala zu klein oder zu grob war. Wenn die Wirkung der beiden Medikamente auf die F-18-FDG-Akkumulation nicht sehr stark ausgeprägt ist, besteht die Wahrscheinlichkeit, dass derart kleine Unterschiede durch die angewandte Bewertungsskala nicht erfasst werden können. Denkbar wäre eine Skala mit mehreren Scores für eine deutliche bis massive Belegung in den untersuchten Regionen. Auch wenn dann ein Effekt auf die Traceranreicherung nachzuweisen wäre, hätte dieser keine klinische Relevanz, denn er wäre zu gering, um einen Einfluss auf die PET-Befundung zu haben.

Auf eine Ausweitung der Studie mit Patienten-Gruppen, welchen nur eines der Medikamente verabreicht worden wäre, wurde ebenso verzichtet wie auf deren Vergleich mit der Kontrollgruppe, da es nach Anwendung der statistischen Tests offensichtlich war, dass keine statistisch signifikante Differenz zu erwarten war.

#### 4.1. Schlussfolgerungen

Da die intravenöse Applikation von Furosemid und N-Butylscopolamin nach den vorliegenden Ergebnissen keinen Einfluss auf die Bildqualität der F-18-FDG-PET zu haben scheint, sollte auf die prädiagnostische Injektion verzichtet werden. Aufgrund der außerordentlichen Wichtigkeit eines Positiv- oder Negativ-Befundes der Positronen-Emissions-Tomographie für das weitere therapeutische Vorgehen, besonders bei onkologischen Fragestellungen, sollte für eine ausreichende, eventuell auch intravenöse Hydrierung des Patienten gesorgt werden. Bei vermuteten Prozessen im kleinen Becken scheint die Methode der Darm- und Blaspfaltung, wenn sie ordnungsgemäß wie bei anderen diagnostischen Verfahren durchgeführt wird, nach Auswertung der Literatur, am aussichtsreichsten.

## 5 Zusammenfassung

Bei der PET-Untersuchung ist eine lokal erhöhte Anreicherung von F-18-FDG im Bereich des Dickdarms und der Nieren ein häufig anzutreffender Befund, der eine korrekte Bildinterpretation häufig erschwert. Mögliche Folgen können sein, dass solche heißen Bereiche als falsch positiv oder falsch negativ befundet werden. Das Ziel dieser Studie lag darin herauszufinden, ob durch den Einsatz der beiden Medikamente N-Butylscopolamin und Furosemid die F-18-FDG-Akkumulation in diesen Regionen vermindert und somit die Bildqualität verbessert werden kann.

Es wurden retrospektiv PET-Aufnahmen von insgesamt 231 Patienten, die überwiegend mit onkologischen Fragestellungen in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf untersucht worden waren, analysiert. 108 dieser Patienten erhielten mit der F-18-FDG-Injektion je 20 mg N-Butylscopolamin und Furosemid intravenös und bildeten die Medikament-Gruppe. Die Kontrollgruppe bestand aus 100 Patienten ohne eine Prämedikation. Zusätzlich untersucht wurden zwei Gruppen mit jeweils 16 und 7 Patienten mit PET-Mehrfachuntersuchungen mit bzw. ohne Prämedikation. Alle PET-Bilder wurden nach Ausprägung der F-18-FDG-Anreicherung in den Regionen Colon ascendens, transversum, descendens, rechte und linke Niere betrachtet und auf einer 4-Punkte-Skala (1= keine bis 4= massive Anreicherung) visuell beurteilt.

Nach Anwendung des statistischen Mann-Whitney-U-Test, für jeden Dickdarmabschnitt separat und für jede Niere einzeln, hat sich gezeigt, dass die Score-Verteilung keinen signifikanten Unterschied aufweist, da  $p$  in allen Regionen größer als der Wert 0.05 ist. Zudem zeigte sich keine Korrelation zwischen der Intensität der F-18-FDG-Anreicherung in der untersuchten Region und dem Patientenalter bzw. -geschlecht. Es ergaben sich nur unwesentliche Unterschiede zwischen der jeweiligen Medikament- und der Kontrollgruppe bezogen auf den prozentualen Anteil des jeweiligen Scores. Die Untersuchung der Patienten mit den Mehrfachuntersuchungen durch den Wilcoxon-N-Test für gepaarte Merkmale ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied, da  $p$  größer als 0.05 war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die häufig bei der PET-Bildgebung beobachtete F-18-FDG-Mehrbelegung in der Dickdarmregion hauptsächlich im Colon ascendens deutlich bis massiv erhöht ist und dass in den übrigen Dickdarmabschnitten bedeutend geringere Belegungen stattfinden. Eine Beeinflussung der Bildqualität der PET durch die Gabe von N-Butylscopolamin und Furosemid konnte in dieser Studie nicht belegt werden. Da durch die Verabreichung dieser Medikamente keine Reduktion der F-18-FDG-Anreicherung in der Darm- bzw. Nierenregion erreicht werden kann, sollte diese Medikation unterbunden werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bartenstein P et al. (1997). Konsensus-Neuro-PET. *Nuklearmedizin* 36: 46-47.
2. Bartenstein P, Grünwald F, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Benkert O, Fahlbusch R, Gründer G, Herholz K, Weiller C (2000). Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin: Clinical applications of single photon emission tomography in neuromedicine. Part 1: Neuro-oncology, epilepsy, movement disorders, cerebrovascular disease. *Nuklearmedizin* 39 (7): 180-195.
3. Bartenstein P, Grünwald F, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Benkert O, Fahlbusch R, Gründer G, Herholz K, Weiller C (2000). Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin: Clinical applications of single photon emission tomography in neuromedicine. Part 2: Dementia, psychotic disorders, inflammation, trauma. *Nuklearmedizin* 39 (8): 218-232.
4. Bicik I, Bauerfeind P, Breitbach T, Schulthess GK (1997). Fried M. Inflammatory bowel disease activity measured by positron-emission-tomography. *Lancet* 350: 262.
5. Cook Gary JR, Maisey MN, Fogelman I (1996). Normal Physiological and Benign Patho-logical Variants of 18-Fluoro-2-Deoxyglucose for Error in interpretation. *Seminars in Nuclear Medicine* 26: 308-314.
6. Cook Gary JR, Maisey MN, Fogelman I (1999). Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11-methionine. *Eur J Nucl Med* 26: 1363-1378.
7. Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Böni RA, von Schulthess GK (1996). Whole-Body PET: Physiological and Artifactual Fluorodeoxyglucose Accumulations. *J Nucl Med* 37: 441-446.
8. Fachinformation Buscopan<sup>®</sup>-Ampullen/Injektionsflasche (Stand Januar 1999). Boehringer Ingelheim Pharma KG.
9. Fachinformation Lasix<sup>®</sup> 20-/40-Injektionslösung (Stand Oktober 1999). Hoechst Marion Roussel.
10. Fishmann AJ, Alpert NM, (1993). F-18-FDG-PET in oncology: there's more to it than looking at pictures. *J Nucl Med* 34: 6-11.
11. Gatenby RA (1995). Potential role of F-18-FDG-PET imaging in understanding tumor-host interaction. *J Nucl Med* 36: 839-899.
12. Hannah A, Scott AM, Akhurst T, Berlangieri S, Bishop J, McKay WJ (1996). Abnormal Colonic Accumulation of Fluorine-18-FDG in Pseudomembranous Colitis. *J Nucl Med* 37: 1683-1685.

13. Jadvar H, Schambye RB, Segall GM (1999). Effect of Atropine and Singalide on the intestinal Uptake of F-18 Fluorodeoxyglucose. *Clin Nucl Med* 24: 965-967.
14. Jones HA, Clark RJ, Rhodes CG, Schofield JB, Krausz T, Haslett C (1994). In vivo measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1635-1639.
15. Keys JW Jr (1995). SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 36: 1836-1839.
16. Kletter K, Becherer A (1999). F-18-FDG-PET in der Onkologie. *Der Radiologe* 39: 600-609.
17. Kosuda S, Fischer S, Wahl RL (1997). Animal studies on the reduction and/or dilution of 2-deoxy-2-(18 F)fluoro-D-glucose (F-18-FDG) activity in the urinary system. *Ann Nucl Med* 22: 213-218.
18. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T (1992). Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33: 1972-1980.
19. Kuwert T et al. (1998). Klinische Wertigkeit der Positron-Emission-Tomographie in der Neutomedizin. *Nervenarzt* 69: 1045-1060.
20. Lang CH, Obih J-CA, Bagby GJ, Begwell JN, Spitzer JJ (1991). Increased glucose uptake by intestinal mucosa and muscularis in hypermetabolic sepsis. *Am J Physiol* 261: G 287-294.
21. Larson SM (1994). Cancer or inflammation? A holy grail for nuclear medicine (Editorial). *J Nucl Med* 35: 1635-1655.
22. Leisure GP, Vesselle HJ, Faulhaber PF, O' Donnell JK, Adler LP, Miraldi F (1997). Technical improvements in fluorine-18-FDG PET imaging of the abdomen and pelvis. *J Nucl Med Technol* 25: 115-119.
23. Linholm P, Leskinen-Kallio S, Kirvela O et al. (1994). Head and neck cancer: effect of food ingestion on uptake of C-11-methionine. *Radiology* 193: 863-867.
24. Lowe VJ, Hoffmann JM, DeLong DM et al. (1994). Semiquantitative and visual analysis of F-18-FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 35: 1771-1776.
25. Lynch RM, Paul RJ (1985). Energy metabolism and transduction in smooth muscle. *Experientia* 41: 970-977.
26. Marti-Bonmati L, Graells M, Ronchera-Oms CL (1996). Reduction of peristaltic artifacts on magnetic resonance imaging of the abdomen: a comparative evaluation of the three drugs. *Abdominal Imaging* 21: 309-313.



27. Meyer MA (1995). Diffusely Increased Colonic F-18-FDG Uptake in Acute Enterocolitis. *Clin Nucl Med* 20: 434-5.
28. Meyer PT, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Sabri O, Setani KS, Zeggel T, Buell U (2001). Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using F-18-FDG-PET: ROC analyses. *Eur J Nucl Med* 28: 165-174.
29. Minn H, Nuutila P, Lindholm P et al. (1994). In vivo effect of insulin on tumor and skeletal muscle glucose metabolism in patients with lymphoma. *Cancer* 73: 1490-1498.
30. Minn H, Zasadny KR, Quint LE et al. (1995). Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology* 196: 167-173.
31. Miraldi F, Vesselle H, Faulhaber P, Adler LP, Leisure GP (1998). Elimination of Artifactual Accumulation of F-18-FDG in PET Imaging of Colorectal Cancer. *Clin Nucl Med* 23: 3-7.
32. Patlak CS, Blasberg RG (1985). Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalisations. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 584-590.
33. Pichler R, Maschek W, Hatzl-Griesenhofer M, Huber H, Wimmer G, Wahl G (2000). Clinical value of F-18-FDG Hybrid-PET in staging and restaging of malignant lymphoma-compared with conventional diagnostic methods. *Nuklearmedizin* 6: 166-173.
34. Ramos CD, Erdi YE, Gonen M, Riedel E, Yeung HWD, Macapinlac HA, Chisin R, Larson SM (2001). F-18-FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. *Eur J Nucl Med* 28: 155-164.
35. Reske SN, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF (1996). Clinical value of positron emission tomography (PET) in oncologic questions: results of an Interdisciplinary Consensus Conference. *Nuklearmedizin* 35: 42-52.
36. Reske SN (1998). Positron emission tomography in oncology. *Deutsches Ärzteblatt* 95: B 1495-1497.
37. Reske SN et al. (2000). F-18-FDG-PET for clinical use. Results of the 3<sup>rd</sup> German Interdisziplinäre Consensus Conference, „Onko-PET III“. *Eur J Nucl Med* 21. July and 19. September 2000.
38. Römer W, Avril N, Schwaiger M (1997). Einsatzmöglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie beim Mammakarzinom. *Acta Med Austriaca* 24: 60-62.
39. Ruhlmann J, Biersack H-J (1998). PET in der Onkologie, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin, New York.

40. Sachs L (1996). *Angewandte Statistik*, 8. Auflage, Springer Verlag Berlin, New York.
41. Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, Alexander C, Kirsch C-M (2000). Influence of single-photon-transmission scan duration measured with the ECAT ART PET-scanner. *Nuklearmedizin* 39: 156-65.
42. Schicha H, Schober O (2000). *Nuklearmedizin*, 4. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York.
43. Scholz H, Schwabe U (1997). *Taschenbuch der Arzneibehandlung. Angewandte Pharmakologie*, 11. Auflage, Gustav Fischer Verlag Lübeck, Jena.
44. Schwaiger M et al (1995). Indikationen für die klinische Anwendung der Positron-Emission-Tomographie in der Kardiologie. *Z. Kardiol.* 85: 453-468.
45. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL (1999). Pitfalls in Oncologic Diagnosis with F-18-FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants. *Scientific Exhibit* 19: 62-77.
46. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C et al. (1997). The C-14-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28: 897-916.
47. Stahl A, Weber WA, Schwaiger M (2000). Effect of N-Butylscopolamine on intestinal uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET imaging of the abdomen. *Nuklearmedizin* 39: 241-245.
48. Strauss GL (1996). Fluorine-18-deoxyglucose and false positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 23: 1409-1415.
49. Vesselle HJ, Miraldi FD (1998). F-18-FDG PET of the retroperitoneum: normal anatomy, variants, pathologic conditions and strategies to avoid diagnostic pitfalls. *Radio-graphics* 18: 805-823.
50. Yasuda S, Ide M, Takagi S, Shohtsu A, Mitomi T, Kobayashi S, Suzuki Y (1996). Cancer detection with whole-body F-18-FDG-PET images without attenuation correction. *KAKU IGAKU. Jpn J Nucl Med* 33: 367-373.
51. Yasuda S, Shohtsu A (1997). Cancer screening with whole-body F-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Lancet* 350: 1819.
52. Yasuda S, Takahashi W, Takagi S, Fuji H, Ide M, Shohtsu A (1998). Factors Influencing Physiological F-18-FDG Uptake in the intestine. Tokai. *J Exp Clin Med* 23: 241-244.

## Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. M. Clausen und Herrn Prof. Dr. K. H. Bohuslavizki.

Ferner danke ich Frau Dr. S. Klutmann für die freundliche und fördernde Unterstützung dieser Arbeit.

Für das Entgegenkommen bei organisatorischen Fragen bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern – insbesondere des PET-Teams – der Abteilung für Nuklearmedizin sowie ganz besonders bei Frau Dr. V. Müller.

## Lebenslauf

Am 7. November 1969 wurde ich als Tochter von Kyriaki und Anastassios Chaitidis in München geboren. Von 1975 bis 1982 besuchte ich die Grundschule, anfangs in Griechenland und später in München. Anschließend, von 1982 bis 1985, war ich Schülerin des I. Griechischen Gymnasiums in München. Von 1985 bis 1988 wurde ich am I. Griechischen Lyzeum in München ausgebildet, an dem ich im Mai 1988 das griechische Abitur (Apolyteion) bestand.

Zur Erlangung der deutschen allgemeinen Hochschulreife besuchte ich zwischen 1990 und 1991 das Studienkolleg in Hamburg. Zum Sommersemester 1991 immatrikulierte ich mich an der Universität Hamburg für den Studiengang Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im Oktober 1994, den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand ich im September 1996, den Zweiten im September 1998 und den Dritten im Winter 1999. Von November 1999 bis Mai 2001 war ich in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf als Ärztin im Praktikum tätig. Im Juni 2001 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.

Hamburg, im April 2002.

## Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Soumela Chatidou