

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Malte Clausen

Vertretung d. Klinikdirektors, nichtärztlicher Bereich: Prof. Dr. Janos Mester

Vertretung d. Klinikdirektors, ärztlicher Bereich: Prof. Dr. med. Susanne Klutmann

Verbesserung der Inter-Befunder-Übereinstimmung bei der Interpretation der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie durch die Anwendung von SPECT/CT – eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Swantje Riethdorf
aus Beeskow

Hamburg 2012

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.02.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. J. Mester

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. med. S. Klutmann

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. med. C. Habermann

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung

2. Einleitung

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

3.2 Beschreibung der Apparate

3.3 Durchführung der Untersuchung am Patienten

3.4 Auswertung der Untersuchungsergebnisse

3.5 Statistische Analyse

4. Ergebnisse

4.1 Läsionen-basierte Analyse

4.2 Patienten-basierte Analyse

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Danksagung

9. Eidesstattliche Erklärung

1. Fragestellung

Seit Anfang 2007 nutzt die Klinik für Nuklearmedizin im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf ein SPECT/CT- (Single Photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography) Hybridgerät (Abb. 1), das u. a. für die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) zum Einsatz gelangt. Es wird angenommen, dass durch die Kombination aus einem Single-Photon-Emission-Computertomogramm (SPECT), das die funktionellen Informationen liefert, und einem Low-Dose-Computertomogramm (CT), das die anatomischen Strukturen darstellt, die Befundung gegenüber dem bisherigen Vorgehen deutlich vereinfacht und die diagnostische Genauigkeit verbessert werden kann. Dies könnte insbesondere für Tracer zutreffen, die aufgrund ihrer hohen spezifischen Anreicherung sowohl auf planaren Szintigraphien als auch auf SPECT-Bildern keine oder nur wenige anatomische Landmarken bzw. Markierungen erkennen lassen. Es wird davon ausgegangen, dass sich mithilfe der CT-Bilder Läsionen besser lokalisieren und unklare Befunde der planaren Ganzkörper- (GK-) und SPECT-Aufnahmen eindeutiger zuordnen lassen [Krausz et al., 2003]. Neben einer deutlichen Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit mit geringerem Anteil falsch-positiver Befunde könnte außerdem eine beträchtliche Verkürzung des diagnostischen Prozesses möglich werden, da radiologische Zusatzaufnahmen oftmals nicht mehr erforderlich wären.

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, zu untersuchen, ob durch Korrelation von CT und SPECT die Befundung tatsächlich weniger Variabilität zeigt und sich dadurch die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Befundern erhöhen kann.

Dazu wurden retrospektiv 25 Patienten mit Verdacht auf einen oder bereits histologisch gesichertem neuroendokrinen Tumor (NET) einbezogen, bei denen im Zeitraum 2007/ 2008 eine SRS mit planaren Ganzkörperaufnahmen und darauf folgender SPECT/CT nach Injektion von 200 MBq In-111-Octreotid durchgeführt wurde. Die Aufnahmen wurden durch zwei in der Befundung dieser Untersuchung unterschiedlich erfahrene Nuklearmedizinerinnen interpretiert. Zunächst wurden die planaren GK-Aufnahmen ausgewertet, anschließend die SPECT- und schließlich die SPECT/CT-Aufnahmen hinzugefügt und befundet. Läsionen, die eine pathologisch vermehrte Tracer-Anreicherung zeigten, wurden nach einem 3-Punkt-Scoresystem in unterschiedliche Kategorien eingeteilt:

- 1 = fraglich pathologisch,
- 2 = wahrscheinlich pathologisch sowie
- 3 = sicher pathologisch.

Cohens linear-gewichteter Kappa-Koeffizienzwert κ wurde zur Quantifizierung der Übereinstimmung zwischen beiden Befundern eingesetzt.



Abbildung 1: SPECT/CT-Hybridgerät (Symbia T)

2. Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NET) stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die ihren Ursprung in endokrinen Zellen, z. B. der Drüsen der Nebennieren, der Hypophyse, der Nebenschilddrüsen und der Inseln der Schilddrüse oder des Pankreas, haben. Einige Tumoren stammen von verstreuten endokrinen Zellen des Respirations- und Verdauungstraktes ab.

Die Bezeichnung ‚neuroendokriner Tumor‘ ergibt sich aus den Eigenschaften der Tumorzellen, sowohl Ähnlichkeiten mit Neuronen als auch mit endokrinen Zellen aufzuweisen [www.net-register.org, 2011].

Funktionelle NET haben die Fähigkeit, biogene Amine und Polypeptidhormone zu produzieren und zu sezernieren. Abhängig von den jeweiligen Sekretionsprodukten werden NET, beispielsweise des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems, als Gastrinome, Insulinome usw. bezeichnet.

Werden hingegen keine Hormone oder Neurotransmitter ausgeschüttet, liegen nicht-funktionelle bzw. funktionslose NET vor. Fast 2/3 aller NET sind nicht-funktionell. Sie verursachen über längere Zeit kaum Beschwerden. Erst bei fortgeschrittenem Wachstum können sie aufgrund der Verdrängung benachbarter Organe und Gewebestrukturen zu Symptomen bei den Patienten führen [www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Ein weiteres entscheidendes Charakteristikum der Tumoren ist das Wachstumsverhalten. Langsam wachsende, nicht invasive Tumoren werden als hoch differenzierte NET bezeichnet und sind in der Regel benigne. Zeigen Tumoren ein invasives, jedoch langsames Wachstum, werden sie als niedrig maligne eingestuft und als hoch differenzierte neuroendokrine Karzinome bezeichnet. Bei schnellem Wachstum und hoch malignem Verhalten werden die Tumoren als niedrig differenzierte Karzinome klassifiziert.

Solide, benigne NET kommen wesentlich häufiger vor als Tumoren mit hoch malignem, aggressiven Verhalten [www.net-register.org, 2011].

NET des gastroenteropankreatischen Systems (GEP) treten sehr selten auf. Pro Jahr werden etwa 5 bis 10 Neuerkrankungen pro 1.000.000 Einwohner registriert [www.net-register.org, 2011].

NET des GEP werden in Tumoren des Vorderdarms (bestehend aus Respirationstrakt, Thymus, Magen, Duodenum und Pankreas), Tumoren des Mitteldarms (einschließlich Jejunum, Ileum, Appendix und rechtes Kolon) und Tumoren des Hinterdarms (bestehend aus Kolon transversum, Sigmoid und Rektum) eingeteilt. Die Häufigkeitsverteilung der Tumoren

nimmt vom Duodenum zum Rektum hin deutlich zu. Zu den funktionellen Tumoren des Vorderdarms zählen Gastrinome und Insulinome, und zu den neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms gehört u. a. das funktionelle Karzinoid-Syndrom. Hinterdarmtumoren sind ausschließlich nicht-funktionell [www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Im Folgenden werden die häufigsten NET des gastroenteropankreatischen Systems beschrieben.

Das Gastrinom, auch Zollinger-Ellison-Syndrom genannt, gehört zu den funktionellen NET des Pankreas (80% der Gastrinome sind dort lokalisiert). Gastrinome können aber ebenso im Duodenum (15%) und in anderen Organen (10%) entstehen [www.net-shg.de, 2006]. Die Inzidenz beträgt 1 – 5/ 1.000.000/ Jahr, und der Manifestationszeitraum liegt zwischen der 2. bis 5. Lebensdekade. Sechzig bis siebzig % der Gastrinome sind maligne, jedoch hoch differenziert und langsam wachsend. In 50% der Fälle sind sie bei Diagnosestellung bereits metastasiert. Während 75% der Gastrinome sporadisch auftreten, liegen sie dagegen in 25% im Rahmen eines MEN-I-Syndroms vor. Sie produzieren vor allem Gastrin, das die Sekretion der Magensäure anregt. Die Patienten klagen unter anderem über Sodbrennen und Diarrhöen, und darüber hinaus bestehen bei 90 – 95% aller Patienten ausgeprägte Magen- und Duodenalulzera [Herold et al., 2006; www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Der häufigste endokrine Pankreas-(B-Zell-)Tumor ist das funktionelle Insulinom, bei dem die Tumorzellen vermehrt Insulin, aber auch andere gastrointestinale Hormone, sezernieren. Die Inzidenz beträgt ca. 0,1 – 0,4/ 100.000/ Jahr, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. Etwa 90% der Insulinome sind klein (< 2 cm) und benigne. In ca. 10% der Fälle treten multiple Adenome auf, und in 4% findet man Insulinome im Rahmen eines MEN-I-Syndroms. Zu den typischen Beschwerden zählen rezidivierende Hypoglykämien, die durch Nahrungskarenz ausgelöst werden, autonome Symptome, wie Hyperhidrosis, Palpitationen, Tachykardien, Heißhunger und Übelkeit sowie neuroglukopenische Störungen, wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrungszustände, Störungen der Bewegungskoordination, Schwindel, Tremor, Parästhesien, Aphasie, Krämpfe, komatöse Zustände und Persönlichkeitsveränderungen [Herold et al., 2006; www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Das Karzinoid ist hauptsächlich im Ileum und in der Appendix lokalisiert. Etwa die Hälfte der Karzinoide ist nicht-funktionell. Tumorzellen funktioneller Karzinoide produzieren vor allem

Serotonin, Kallikrein und Prostaglandine. Die Inzidenz für diesen Tumor beträgt 1/100.000 Einwohner/Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. bis 70. Lebensjahr. Intestinale Lokalisationen finden sich zu ca. 90%, extraintestinale zu etwa 10%, wobei meist Bronchuskarzinoide vorliegen. In 25% treten multiple Lokalisationen im Ileum auf. Das solitäre Karzinoid der Appendix ist meist ein benigner Zufallsbefund. Die übrigen Karzinoide metastasieren in die regionalen Lymphknoten und die Leber. Mit Ausnahme einiger Bronchialkarzinoide rufen sie erst durch ihre Lebermetastasen Symptome hervor, so dass man dann vom sogenannten Karzinoid-Syndrom spricht. Solange keine Lebermetastasen vorhanden sind, wird das von den Tumorzellen des Karzinoids ausgeschüttete Serotonin durch Leberenzyme abgebaut, und der Patient ist weitestgehend beschwerdefrei. Wird Serotonin hingegen bei gestörter Leberfunktion nicht mehr metabolisiert, entstehen Symptome wie Diarrhöen und Endokardfibrose [Herold et al., 2006; www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Kallikrein, ebenfalls ein von den Tumorzellen des Karzinoids sezerniertes Hormon, führt bei den Patienten nach Umwandlung zu Bradykinin zum Flushsyndrom mit anfallsartiger Hitzewallung, Rötung von Gesicht und Hals, Herzrasen und Schwitzen [Herold et al., 2006; www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Prostaglandine bedingen unter anderem Asthmaanfälle. In 50% der Fälle kommt es aufgrund von Darmstenosen und Sklerosierungsprozessen in den Mesenterialgefäßen zu intermittierendem schmerzhaften Subileus [Herold et al., 2006; www.net-shg.de, 2006; www.net-register.org, 2011].

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren weisen auch bei disseminierter Erkrankung häufig eine gute Prognose auf, da die Tumoren bei Diagnosestellung oftmals noch relativ klein und hoch differenziert sind. Dennoch ist ein multimodales Herangehen für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich.

Bei Metastasierung und fortgeschrittener Erkrankung stehen Chemotherapien oder invasive Embolisationsverfahren zur Verkleinerung des tumorösen Gewebes zur Verfügung. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei Metastasierung stellt die Radio-Rezeptor-Therapie dar, wobei ein Radiopharmakon an ein Somatostatinanalogon gekoppelt wird. Nach intravenöser Injektion bindet das Medikament an Somatostatin-Rezeptoren von Tumorzellen. Medikamentöse Somatostatinanaloga wie Octreotid (Sandostatin®) und Lanreotid hemmen, ebenso wie das körpereigene Somatostatin, die Hormonsekretion und reduzieren somit klinische Beschwerden neuroendokriner Tumoren wie Ulzera oder Diarrhöen. Zusätzlich

kommt es oftmals zu einer Hemmung des Tumorwachstums [Herold et al., 2006; www.net-register.org, 2011].

Therapie der Wahl bei nicht metastasierten, langsam wachsenden neuroendokrinen Tumoren ist jedoch die Totalresektion des Tumors [Henne-Bruns et al., 2003; Herold et al., 2006; Müller et al., 2006/2007; Krausz et al., 2011].

Verschiedene bildgebende Verfahren werden zur Lokalisation neuroendokriner Tumoren, ihrer Metastasen oder befallener Lymphknoten eingesetzt. So stehen die Oberbauchsonographie, Endosonographie, Angiographie sowie die Computertomographie (CT) als Standardverfahren für die Darstellung neuroendokriner Tumoren des GEP zur Verfügung. Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) kann als weitere diagnostische Maßnahme vor allem zur Differenzierung zwischen Primärtumor und Metastasen erforderlich sein. Die CT, MRT und Sonographie als bildgebende Verfahren sind vor allem bei kleinen Tumoren, die noch nicht zu ausgeprägten morphologischen Veränderungen geführt haben oder in der Wand von Hohlorganen lokalisiert sind bzw. auf Grund struktureller Umbauvorgänge durch chirurgische Eingriffe verborgen bleiben, in ihrer Sensitivität begrenzt [Balon et al., 2001; Gotthardt et al., 2003; Schillaci et al., 2003; Krausz et al., 2003, Krausz et Israel, 2006; Mariani et al., 2010; Krausz et al., 2011].

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) als nuklearmedizinisches Verfahren ist wegen der hohen Dichte von Somatostatin-Rezeptoren in den Zellen neuroendokriner Tumoren in solchen Fällen häufig hilfreich und Untersuchung der Wahl. Die Somatostatin-Rezeptoren als Bindungsstellen für Somatostatin bzw. Somatostatinanaloga stellen dabei die Grundlage für die SRS dar. Durch Ganzkörper- und ergänzende Schichtaufnahmen des Patienten mithilfe der SPECT lassen sich die Somatostatin-Rezeptoren bei Vorliegen tumorösen Gewebes nachweisen [Rufini et al., 2006; Mariani et al., 2010; Krausz et al., 2011; www.net-register.org, 2011].

Die Beurteilbarkeit hochqualitativer SPECT-Bilder bleibt jedoch aufgrund fehlender anatomischer Detailinformationen eingeschränkt. Hier bietet sich die Anwendung der in den letzten Jahren entwickelten modernen SPECT/CT-Geräte an [Klemenz, 2006].

In einer 2006 von Krausz und Israel veröffentlichten Arbeit wurde der Vorteil der Anwendung der SPECT/CT bei MIBG- (Metaiodbenzylguanidin-) Szintigraphie in Patienten mit Neuroblastom oder Phäochromozytom diskutiert. Dazu wurden 11 Patienten (3 Erwachsene mit Phäochromozytom, 8 Kinder mit Neuroblastom), die jeweils sowohl eine MIBG-Szintigraphie (planares GK-Imaging sowie MIBG-SPECT/CT in einer Sitzung) als auch anschließend, innerhalb von 30 Tagen, eine separate Kontrastmittel-CT erhielten,

retrospektiv einbezogen. Es wurde der Einfluss der SPECT/CT-Fusion auf die Zuordnung der Läsionen und auf die Bildanalyse beider Techniken evaluiert. Es konnte eine Klärung fraglicher Befunde aus der diagnostischen CT durch die SPECT/CT (in 89% diskordanter Befunde) und somit eine Erhöhung der diagnostischen Sicherheit erzielt werden [Krausz et Israel, 2006].

Durch die Kombination aus einem CT, das die strukturellen Veränderungen bei Anwesenheit tumorösen Gewebes aufzeigt, und einem SPECT, das die Funktionalität des Tumors berücksichtigt, werden die Analyse sowie Interpretation der Traceraufnahme deutlich verbessert und die Sicherheit bei der Identifizierung von pathologischen versus physiologischen Traceranreicherungen erhöht. Desweiteren leistet die SPECT/CT einen signifikanten Beitrag zum weiteren therapeutischen Management, im Hinblick von verbesserten OP-Strategien, Vermeidung unnötiger Eingriffe oder Änderung des Therapieansatzes [Krausz et al., 2003, Mariani, Bruselli et al., 2010].

Im Folgenden werden die SPECT als bildgebendes Verfahren sowie die Weiterentwicklung zur fusionierten SPECT/CT näher beschrieben.

Die SPECT ist ein seit Jahrzehnten eingesetztes etabliertes Verfahren der nuklearmedizinischen Diagnostik, wodurch die Verteilung der radioaktiven Substanz im Körper dreidimensional erfasst und in Querschnittsbildern dargestellt werden kann. Diese Bilder vermitteln diagnostisch relevante Informationen über die Funktionsstörungen des menschlichen Organismus.

Im klinischen Alltag ist es oftmals notwendig, die erkannten Störungen in Zusammenschau mit morphologischen Bildern der Röntgendiagnostik anatomisch zu lokalisieren. Diese Lokalisation ist besonders relevant, wenn die lokale Anreicherung der radioaktiven Substanz auf erkranktes Gewebe, wie Tumor oder Entzündung, hinweist.

Diese Zusammenführung der anatomischen und funktionellen Information erfordert in der Regel große Erfahrung und ist aufgrund der oftmals schwierigen anatomischen Orientierung in den Bildern der Nuklearmedizin nur annäherungsweise möglich.

Auf diese Problematik hat die Geräteindustrie zunächst im Rahmen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) reagiert und kombinierte PET/CT-Geräte entwickelt. Der Erfolg dieser Technik war innerhalb von wenigen Jahren überzeugend und hat dazu geführt, dass heute kaum noch PET-Scanner ohne CT verkauft werden.

Aufbauend auf diese Erfahrung werden seit einigen Jahren SPECT-Kameras mit zur Lokalisationsdiagnostik verwendbaren CT's kombiniert angeboten. Anfangs waren diese Geräte nur mit leistungsschwachen Röntgenröhren ausgestattet, so dass mit den damit möglichen computertomographischen Aufnahmen lediglich eine Schwächungskorrektur von SPECT-Daten und eine grobe anatomische Zuordnung fokaler Tracermehranreicherungen möglich waren. Im Jahre 2004 wurden dann die ersten SPECT/CT-Hybridgeräte mit modernen Mehrzeilen-Spiral-Computertomographen auf den Markt gebracht, die SPECT und Spiral-CT kombinieren [Römer et al., 2006].

Bei sehr geringer Strahlenexposition von nur 1 - 2 mSv im so genannten Low-dose-CT-Betrieb ist die SPECT/CT im klinischen Alltag von großem Nutzen. Im Gegensatz zur PET/CT besteht bei der SPECT/Spiral-CT die Möglichkeit, den Untersuchungsbereich im CT anhand der Befunde im SPECT einzugrenzen und somit die zusätzliche Strahlenexposition deutlich zu reduzieren (SPECT-geführtes CT). Dabei wird das Gesichtsfeld der CT in kranio-kaudaler Ausdehnung entsprechend dem unklaren stoffwechselaktiven Herd im planaren Ganzkörperszintigramm bzw. in der SPECT-Untersuchung angepasst. Es muss im Rahmen der SPECT-geführten CT jedoch darauf geachtet werden, dass der Patient seine Position nicht verändert, da lediglich geringe Lageunterschiede zwischen den beiden Untersuchungen durch die Auswertesoftware korrigiert werden können [Mariani et al., 2010].

Eine der Hauptindikationen für die SPECT/CT ist die Skelettszintigraphie, wobei ihr Einsatz jedoch nicht auf diese beschränkt ist. Alle nuklearmedizinischen Untersuchungen mit Gammastrahlern, bei denen zusätzliche morphologische Informationen von Interesse sind, wie beispielsweise bei der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, können durch die SPECT/CT sinnvoll ergänzt werden.

Die SRS ist, wie oben beschrieben, ein mittlerweile häufig genutztes, anerkanntes bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Tumoren, wie beispielsweise NET, bei denen eine erhöhte Dichte von Somatostatin-Rezeptoren vorhanden ist.

Die SRS weist im Gegensatz zu anderen konventionellen bildgebenden Verfahren, wie Sonographie, CT, MRT oder Angiographie, sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität für die Auffindung von NET und Metastasen auf. Aus diesem Grund ist die SRS bei verschiedenen klinischen Fragestellungen indiziert, u. a. zur Lokalisation eines Primärtumors und dessen Ausdehnung, zur Prüfung von Therapie-Optionen (z. B. zur Selektion von Patienten, die sich für eine Radionuklid-Therapie eignen) und zur Therapie- und Verlaufskontrolle [Balon et al., 2001].

Mit dem Einsatz eines mit Gammastrahlern markierten tumoraffinen Tracers, so genannten Radiopharmakons wie z. B. In-111-Octreotid, auch unter dem Handelsnamen Octreoscan® bekannt, sowie durch Ganzkörper- und Schichtaufnahmen des Patienten mithilfe der SPECT lassen sich die auf den Zellmembranen von neuroendokrinen Tumoren lokalisierten Somatostatin-Rezeptoren nachweisen [Kwekkeboom et Krenning, 2002; Rufini et al., 2006]. Bei Vorliegen tumorösen Gewebes kommt es aufgrund der vermehrten Expression von Somatostatin-Rezeptoren folglich zu einer erhöhten Tracer-Aufnahme in diesen Bereichen. Die Sensitivität der SRS ist für Gastrinome am höchsten, gefolgt von Karzinoiden und Insulinomen.

Beim planaren Imaging kann sich die genaue Auffindung von tumorösem Gewebe aufgrund einer geringen Tracer-Aufnahme jedoch schwierig gestalten. Eine beispielsweise geringe Somatostatin-Rezeptor-Dichte in den Tumorzellen und/oder hohe physiologische Tracer-Akkumulation in Leber, Intestinum, Nieren oder Milz erschweren in manchen Fällen den Tumornachweis. Um die Befundqualität der SRS zu verbessern, ist die Zuhilfenahme der SPECT-Aufnahmen erforderlich [Schillaci et al., 1996; Lebtahi et al., 1997; Krausz et al., 1998; Schillaci et al., 2000; Balon et al., 2001; Schillaci 2007]. Durch die 3-dimensionale Bildrekonstruktion der SPECT wird eine Übereinanderlagerung physiologischer Tracer-Anreicherung vermieden und somit eine präzisere Auffindung von Läsionen in auffälligen Bereichen ermöglicht. Dementsprechend erhöht sich die Sensitivität.

Desweiteren liefert die SPECT aufgrund des Schnittbildverfahrens ein besseres Abbild der anatomischen Verhältnisse, so dass die Unterscheidung zwischen physiologischem und pathologischem Tracer-Uptake erleichtert wird und sich somit auch die Spezifität erhöht [Mariani et al., 2010].

Auffällige Bereiche können jedoch nur relativ ungenau anatomischen Strukturen zugeordnet werden, weshalb zuverlässige Angaben zur Lokalisation von Läsionen nur begrenzt möglich sind. Es ist zu vermuten, dass sich durch die Kombination aus funktioneller Information der SPECT und anatomischer Information der CT die Genauigkeit in der SRS-Befundung erhöht, besonders dann, wenn integrierte SPECT/CT-Systeme genutzt werden, die durch gleichzeitige Durchführung von SPECT und CT eine sehr zuverlässige und genaue räumliche Fusion der Bilder ermöglichen (siehe oben).

Eine Vielzahl von Studien hat den diagnostischen Vorteil der fusionierten SPECT/CT bei der Auswertung der SRS bereits verdeutlicht [Even-Sapir et al., 2001; Krausz et al., 2003; Pfannenbergl et al., 2003; Hillel et al., 2006; Ingui et al., 2006; Castaldi et al., 2008; Perri et al., 2008].

Krausz und Mitarbeiter untersuchten in einer 2003 veröffentlichten Arbeit bei 72 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (Karzinoid: $n = 45$, Inselzell-Karzinom: $n = 15$, metastasierter NET: $n = 7$, medulläres Schilddrüsen-Karzinom: $n = 4$ und Ophthalmopathie: $n = 1$), inwieweit die SPECT/CT-Fusion die Befundinterpretation von SRS-Untersuchungen und das Therapiemanagement beeinflusst (SPECT/CT-Hybrid-Imaging mit In-111-Pentetreotid). Die SRS war bei 28 Patienten negativ und bei 44 Patienten positiv. Bei etwa jedem zweiten SRS-positiven Patienten (in 23 von 44 Fällen) ließ sich die Lokalisationsangabe von Läsionen durch die SPECT/CT verbessern, und bei 14% der untersuchten Patienten änderte sich mithilfe der SPECT/CT das therapeutische Management [Krausz et al., 2003].

Neben der durch den Einsatz der SPECT/CT klinisch relevant verbesserten anatomischen Befundlokalisation ist die Stabilität der Befunderhebung ein weiterer wichtiger Aspekt.

Es gibt bisher nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die belegen, dass sich durch die Korrelation der funktionellen mit der anatomischen Bildgebung die Inter-Befunder-Übereinstimmung verbessern lässt. Plathow und Mitarbeiter haben beispielsweise PET- und PET/CT-Untersuchungen (FDG als Tracer) bei 54 Patienten mit malignem pleuralem Mesotheliom miteinander verglichen und konnten zeigen, dass sich die Inter-Befunder-Übereinstimmung von $\kappa = 0,9$ beim PET auf $\kappa = 1$ beim PET/CT erhöhte [Plathow et al., 2008].

Jeong und Mitarbeiter berichteten im Zusammenhang mit der Charakterisierung von pulmonalen Rundherden darüber, dass die PET/CT eine höhere Spezifität als die alleinige CT oder alleinige PET aufweist. Die Inter-Befunder-Übereinstimmung bei der Interpretation der Untersuchungen in dieser speziellen Fragestellung verringerte sich von $\kappa = 0,78 - 0,90$ im PET auf $\kappa = 0,64 - 0,78$ im PET/CT. [Jeong et al., 2008].

Hinsichtlich der SRS zeigen praktische Erfahrungen, dass die Inter-Befunder-Variabilität insbesondere bei der Interpretation von planaren GK- und SPECT-Aufnahmen relativ hoch ist und dass insbesondere die Unsicherheit in der anatomischen Lokalisation des Tracer-Uptake bei der SRS zur Variabilität beiträgt. Somit hat die SPECT/CT das Potenzial, die Inter-Befunder-Übereinstimmung bei der SRS deutlich zu verbessern.

Ausgehend davon, dass die SPECT/CT die Interpretation der SRS vereinfacht und auf diese Weise die Differenz in der Befundung zwischen Ärzten mit unterschiedlicher Erfahrung

reduziert, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der SPECT/CT auf die Inter-Befunder-Übereinstimmung zwischen einer unerfahrenen und einer erfahrenen Ärztin analysiert. Dazu wurden Aufnahmen von 25 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, die 2007/2008 eine SRS erhalten haben, retrospektiv interpretiert. Zunächst erfolgte die Befundung der planaren GK-, anschließend der SPECT- und schließlich die Auswertung der SPECT/CT-Aufnahmen.

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Für die vorliegende Studie wurden 25 Patienten selektiert (Tab. 1), bei denen in der zusammenfassenden Beurteilung ein neuroendokriner Tumor beschrieben wurde. Das Patientenkollektiv umfasste 14 Patientinnen und 11 Patienten im Alter zwischen 28 und 75 Jahren (medianes Alter 55 Jahre).

Bei den ausgewählten Patienten ($n = 25$) ist die SRS mit folgenden unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt worden:

- Lokalisation des Primärtumors mit Tumorausdehnung ($n = 3$),
- Staging/ Metastasensuche und Therapieplanung ($n = 9$) sowie
- Restaging nach bereits durchgeführter Therapie als Verlaufskontrolle ($n = 13$).

Die Patientendaten wurden anonymisiert, so dass eine Zuordnung lediglich durch ihre Aktennummer durchgeführt werden konnte. Die Auswertung erfolgte anhand der Bilddokumentation auf Transparentfilm und der gespeicherten digitalen Bilddaten.

Bei den 25 Patienten wurden vor der Untersuchung oder im Verlauf folgende Tumorarten diagnostiziert:

- Karzinoid des Gastrointestinaltrakts ($n = 6$),
- Karzinoid der Lunge ($n = 1$),
- NET des gastroenteropankreatischen Systems ($n = 7$),
- NET des Rektum ($n = 2$),
- Insulinom ($n = 2$),
- MEN I/ II ($n = 2$),

- Phäochromozytom ($n = 1$),
- Merkelzell-Tumor ($n = 1$),
- Gastrinom ($n = 1$),
- endokriner Tumor des Ovar ($n = 1$) sowie
- Neuroblastom ($n = 1$).

Tabelle 1: Angaben zu den 25 ausgewählten Patienten

Anzahl m	Anzahl w	Alter – (Jahre)	Anzahl Primäruntersuchungen	Anzahl Verlaufsuntersuchungen/ nach Therapie	Anzahl Metastasensuche/ Staging
11	14	28 - 75, Median 55,4	3	13	9

3.2 Beschreibung der Apparate

Im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf ist seit Anfang 2007 ein SPECT/CT-Gerät (Symbia T, Siemens, Knoxville, TN, USA) in der klinischen Routine eingesetzt.

In diesem Gerät ist eine SPECT-fähige Doppelkopf-Gammakamera mit einem Zweizeilen-Spiral-CT gekoppelt. Mit der installierten Software ist keine diagnostische CT-Aufnahme möglich, sondern nur eine Schwächungskorrektur in ‚Low-dose‘-Technik. Die Low-dose-CT-Aufnahmen können jedoch mit zwei zusätzlichen Rekonstruktionsalgorithmen nachbearbeitet werden, so dass sich eine für die anatomische Zuordnung geeignete Bildqualität ergibt. Die erstellten Schnittbilder können im Weichteil- und Knochenfenster analysiert werden. Die zusätzliche Strahlenexposition der Low-dose-CT liegt mit etwa 1 - 2 mSv deutlich unter der diagnostischer CT-Untersuchungen.

3.3 Durchführung der Untersuchung am Patienten

Zunächst wird der Patient, der eine SRS erhält, über die durchzuführende Untersuchung sowie die Kontraindikationen wie Schwangerschaft oder Stillen aufgeklärt und anschließend für die Aufnahmen vorbereitet [SOP Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des UKE, 2007].

Vor Beginn der Untersuchung muss der Patient alle Metallteile, wie Gürtel, Schmuck oder Uhr, ablegen und die Blase entleeren. Er wird in Rückenlage mit den Händen flach auf dem Tisch, den Armen direkt dem Körper anliegend (für die planare Ganzkörperaufnahme) und leicht nach innen rotierten Beinen (30°-Bokollo-Keil zwischen die Fersen, Vorfuß mit Klettband fixieren) gelagert. Bei der SPECT-Untersuchung erfolgt die Lagerung mit erhobenen Armen.

Der Patient erhält über einen intravenösen Zugang den radioaktiv-markierten Tracer (Erwachsene: 100 – 200 MBq In-111-Octreotid, effektive Äquivalentdosis: 0,054 mSv/ MBq entsprechend 5,4 – 10,8 mSv; Octreoscan, Covidien, Niederlande), der sich im Körper verteilt, sich in Entzündungsherden und Tumoren anreichert und über die Niere und die ableitenden Harnwege bzw. über den Magen-Darm-Trakt wieder ausgeschieden wird. Nach Injektion des Tracers erhält der Patient 1 Liter Mineralwasser zum Trinken und wird um eine verstärkte Flüssigkeitszufuhr über 24 Stunden gebeten. Außerdem bekommt er Abführmittel (z. B. Bifiteral 3 x 1 Beutel, entsprechend 3 x 15 ml/ d) bis zum Abschluss der Untersuchung.

Während der Verteilungsphase des Tracers (4 Stunden p. i.) werden die ersten Aufnahmen gemacht, wobei zunächst die planaren Ganzkörper-Aufnahmen und anschließend die SPECT-Aufnahmen, bestehend aus transversalen und koronaren Schnitten, angefertigt werden. Anschließend wird ein Topogramm über den untersuchten Körperabschnitt gefahren. Topogramm und CT sind in weniger als einer Minute abgeschlossen. Es wird dabei ein Low-Dose-CT angefertigt, das, abhängig von der Anatomie, die Care-Dose-4D-Option des Systems für die Minimalisierung der Strahlenbelastung nutzt. Die Schichtdicke der rekonstruierten CT-Aufnahmen liegt bei 3 bzw. 5 mm und orientiert sich an den SPECT-Parametern. Nach der CT-Akquisition werden die Aufnahmen automatisch überlagert (koregistriert), und gleichzeitig werden die nuklearmedizinischen Bilddaten schwächungskorrigiert dargestellt.

Aufgrund der Überlagerbarkeit der atembeweglichen Regionen, wie des unteren Thorax und des oberen Abdomens, sollte die CT-Untersuchung möglichst in normaler Endexpiration in Atemstillstand durchgeführt werden. Vor allem für die Tumorszintigraphien ist das von großer Bedeutung, da es dabei auf die Beurteilbarkeit der parenchymatösen Organe ankommt.

Die planaren GK-Aufnahmen in anteriorer und posteriorer Ansicht werden 4h, 24h und bei unklaren Befunden 48 h post injectionem (p. i.) angefertigt.

In der vorliegenden Studie betrug die Scan-Geschwindigkeit 14 cm/min bei 4h, 10 cm/min bei 24 bzw. 48h. Planare Bilder wurden in einer 384 x 1024 Matrix mit 2,4 x 2,4 mm² Pixel Größe erzielt.

Die SPECT/CT-Aufnahmen wurden 4h und 24h p. i. von der auffälligen Region direkt im Anschluss an die GK-Bilder angefertigt. 128 20 s-Projektionen wurden mit der Doppelkopfkamera akquiriert, also 64 Projektionen mit jedem Kopf. Die transversalen Aufnahmen wurden mit Hilfe des sich wiederholenden Flash3D-Rekonstruktions-Algorithmus der System-Software rekonstruiert (2 Subsets, 4 Iterationen), und zwar in einer 128 x 128 Matrix mit 4,8 x 4,8 x 4,8 mm³ Voxel Größe. Die räumliche Auflösung betrug etwa 1 cm.

Die Aufnahmen wurden in einer linearen Grau-Abstufung auf einem Transparenz-Film dokumentiert, die planaren Bilder mit zwei verschiedenen Kontrast-Settings (auf die maximale Intensität bzw. auf den Ganzkörperuntergrund) optimiert. Die SPECT- sowie SPECT/CT-Aufnahmen wurden unter Nutzung der standardisierten Bilddokumentation oder SPECT/CT-Fusions-Bilder am Computerbildschirm analysiert.

3.4 Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Die Befundung der SRS erfolgt in der täglichen Routine zunächst anhand der planaren Ganzkörper-Aufnahmen des Patienten sowie tomographischer SPECT-Aufnahmen. Anschließend werden die digitalen Low-Dose-CT-Aufnahmen beurteilt, mit den planaren GK- und SPECT-Aufnahmen verglichen und korreliert. Bei der Beurteilung der Tracer-Aufnahme ist die physiologische Darstellung von Leber, Milz und Nieren 4 Stunden p. i. und von Kolon, Hypophyse und Schilddrüse 24 Stunden p. i. zu berücksichtigen.

In der vorliegenden Studie wurden die planaren GK-, SPECT- und CT-Bilder der 25 Patienten durch zwei Nuklearmedizinerinnen mit unterschiedlicher Erfahrung in der Interpretation von SRS-Aufnahmen unabhängig voneinander ausgewertet. Die erfahrene Ärztin (Befunder 1) hatte zum Zeitpunkt der Studie SRS-Aufnahmen von über 300 Patienten innerhalb von etwa 10 Jahren befundet, die andere Ärztin (Befunder 2, eher unerfahren) SRS-Aufnahmen von etwa 30 Patienten.

Die Auswertung erfolgte über die GK- und SPECT-Filmdokumentation sowie über elektronische SPECT/CT-Bilder. Die Befunder erhielten zur Auswertung der Bilder lediglich klinische Angaben zu den Patienten, jedoch keine Auskunft über die Ergebnisse bereits durchgeführter anderer bildgebender Verfahren. Es wurden, entsprechend der klinischen Vorgehensweise, zuerst die planaren GK-Aufnahmen, dann die SPECT- und abschließend die SPECT/CT-Aufnahmen interpretiert, wobei suspekten Läsionen mit pathologisch vermehrter Tracer-Aufnahme analysiert wurden. Die empfundene Sicherheit des Nachweises von Läsionen wurde semiquantitativ mit einem 3-Punkt-Scoresystem bewertet (1 = fraglich pathologisch, 2 = wahrscheinlich pathologisch, 3 = sicher pathologisch). Jede Läsion wurde der entsprechenden anatomischen Region (z. B. oberer/ mittlerer/ unterer Thorax dorsal oder ventral sowie linksseitig/ medial/ rechtsseitig, oberes Abdomen/ mittleres Abdomen/ unteres Abdomen) oder, soweit möglich, dem betroffenen Organ (beispielsweise Pleura, Hilus, Mediastinum, Lunge, Axilla, Thoraxwand, Leber, Magen, Pankreas, Rektum, Mamma, Abdominalwand) zugeordnet.

Die Befunde wurden, abhängig von den Ergebnissen der Läsionen-basierten Analyse, patientenorientiert in folgende Kategorien eingeteilt:

- ‚keine Tumorerkrankung vorhanden‘,
- ‚fragliche Tumorerkrankung‘ oder
- ‚Tumorerkrankung vorliegend‘.

Dabei wurden die Ergebnisse der Analyse wie folgt interpretiert:

- keine Läsionen oder nur physiologische regionale Tracerakkumulation = ‚keine Tumorerkrankung‘;
- zumindest eine fragliche Läsion, aber weder eine wahrscheinlich pathologische noch eine sicher pathologische Läsion = ‚fragliche Tumorerkrankung‘;
- zumindest eine wahrscheinlich pathologische oder eine sicher pathologische Läsion = ‚Tumorerkrankung‘.

3.5 Statistische Analyse

Die Angaben der Befunder wurden in Tabellen dokumentiert. Sie beinhalteten jeweils für die planaren GK-, die SPECT- und SPECT/CT-Bilder und für je beide Befunder Spalten für folgende Angaben: die Identifikationsnummer des jeweiligen Patienten, die Lokalisationen der Befunde sowie die Scores.

Die Angaben der beiden Befunder wurden anhand des 3-Punkte-Score-Systems miteinander verglichen, wobei zunächst die Scores der planaren GK-Aufnahmen verglichen wurden, dann die der planaren GK- und SPECT-Aufnahmen und abschließend die der planaren GK- und SPECT/CT-Aufnahmen. Zum Vergleich wurde Cohens lineargewichteter Kappa-Wert κ benutzt, mit dem die Inter-Befunder-Übereinstimmung zwischen zwei Befundern quantitativ gemessen werden kann.

Eine sehr gute Übereinstimmung wird mit einem Kappa-Wert von 0,81 – 1,00 ausgedrückt, liegt der Kappa-Wert jedoch unter 0,2, ist die Übereinstimmung zwischen beiden Befundern sehr gering; $0,21 < \kappa < 0,40$ = geringe Übereinstimmung, $0,41 < \kappa < 0,60$ = moderate (mäßige) Übereinstimmung, $0,61 < \kappa < 0,80$ = substantielle (beträchtliche) Übereinstimmung. Die linear-gewichtete Varianz von Cohens Kappa-Wert wurde gewählt, da sie aufzeigt, inwiefern eine Nicht-Übereinstimmung zwischen beiden Befundern vorliegt (Wichtung eines Score-Paares ist umgekehrt proportional zur Score-Differenz). Je größer κ ist (also näher an 1), desto geringer ist die Differenz zwischen beiden Befundern. Im Gegensatz dazu differenziert der konventionelle, ungewichtete Kappa-Wert nur zwischen ‚Scores stimmen überein‘ und ‚Scores stimmen nicht überein‘.

Um den Einfluss der SPECT/CT-Aufnahmen auf den Läsionen-Score des erfahrenen Befunders zu analysieren, wurde in einer Kontingenztabelle der Läsionen-Score der planaren GK- und SPECT-Aufnahmen mit dem Läsionen-Score der planaren GK- und SPECT/CT-Aufnahmen verglichen.

Der Einfluss der SPECT/CT auf die Konfidenz (Sicherheit) der Läsionen-Interpretation wurde mit dem Pearson- χ^2 -Test analysiert, beispielsweise wurde die Anzahl der genauen (definierten) Scores (physiologisch oder sicher pathologisch) mit der Anzahl der ungenauen (undefinierten) Scores (fraglich oder wahrscheinlich pathologisch) verglichen.

Der Effekt von SPECT/CT-induzierten Änderungen der Läsionen-Lokalisation wurde ebenfalls mithilfe einer Kontingenztabelle und dem Pearson- χ^2 -Test untersucht, wobei Änderung/ keine Änderung des Läsionen-Scores mit Änderung/ keine Änderung der Läsionen-Lokalisation verglichen wurde.

SPSS 15.0.1 für Windows wurde für die statistischen Analysen verwendet (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Läsionen-basierte Analyse

Bei 23 von 25 Patienten wurden 50 Läsionen von den Befundern beschrieben.

Tabelle 2a - c zeigt den Vergleich des Läsionen-Scores zwischen beiden Befundern, bezogen auf die planaren GK-Aufnahmen, die planaren GK- und SPECT-Aufnahmen sowie die planaren GK- und SPECT/CT-Aufnahmen.

Bei den planaren GK-Aufnahmen gab es lediglich eine moderate Übereinstimmung des Läsionen-Scores (Übereinstimmung bei 32 von 50 Läsionen = 64%, linear-gewichteter Kappa-Wert $\kappa = 0,593$, 95%-Konfidenzlimit 0,430 – 0,756) (Tabelle 2a).

Durch Hinzufügen der SPECT-Aufnahmen (Tabelle 2b) verbesserte sich die Übereinstimmung bereits auf einen auf substantielle Übereinstimmung hinweisenden Kappa-Wert (Übereinstimmung bei 39 von 50 Läsionen = 78%, $\kappa = 0,736$, 0,579 – 0,893).

Die SPECT/ CT-Aufnahmen (Tabelle 2c) führten schließlich zu einer weiteren deutlichen Verbesserung mit einer sehr guten Übereinstimmung (43 von 50 Läsionen = 86%, $\kappa = 0,860$, 0,750 – 0,971).

Tabelle 2a) – c): Läsionen-basierte Analyse: Läsionen-Score des erfahrenen Befunders im Vergleich zum Läsionen-Score des unerfahrenen Befunders

Läsionen-Score erfahrener Befunder	Unerfahrener Befunder			
	Physiolo- gisch	Fraglich patholo- gisch	Wahrscheinlich pathologisch	Sicher pathologisch
a) Planare Ganzkörper- Aufnahmen				
Physiologisch	2	3	1	0
Fraglich pathologisch	3	9	3	0
Wahrscheinlich pathologisch	1	0	2	1
Sicher pathologisch	2	1	3	19
b) Planare GK- + SPECT- Aufnahmen				
physiologisch	12	3	1	2
Fraglich pathologisch	1	4	1	0
Wahrscheinlich pathologisch	1	0	2	0
Sicher pathologisch	1	0	1	21
c) Planare GK- + SPECT/CT- Aufnahmen				
physiologisch	16	1	1	0
Fraglich pathologisch	0	2	0	0
Wahrscheinlich pathologisch	0	0	0	1
Sicher pathologisch	1	0	3	25

Im Folgenden ist ein Beispiel genannt:

Bei den planaren GK- und SPECT-Aufnahmen wurde eine Läsion durch Befunder 1 als physiologisch beschrieben, durch Befunder 2 als wahrscheinlich pathologisch. Durch Zuhilfenahme der CT-Aufnahmen ergab sich eine Übereinstimmung, die Läsion wurde von beiden Befundern als sicher pathologisch eingestuft.

Der Einfluss des Low-Dose-CT auf die Beschreibung von Läsionen durch die erfahrene Befunderin im Vergleich zur planaren GK-Bildgebung und SPECT ist in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3: Läsionen-basierte Analyse: Läsionen-Score beim planaren Imaging + SPECT/CT im Vergleich zum Läsionen-Score beim planaren Imaging + SPECT (erfahrener Befunder)

Läsionen-Score des erfahrenen Befunders	Planares Imaging + SPECT			
	physiologisch	Fraglich pathologisch	Wahrscheinlich pathologisch	Sicher pathologisch
Planares Imaging + SPECT/CT				
Physiologisch	13	3	0	2
Fraglich pathologisch	0	1	0	1
Wahrscheinlich pathologisch	0	0	1	0
Sicher pathologisch	5	2	2	20

Durch Hinzufügen des SPECT/CT zu den GK- und SPECT-Aufnahmen kam es zu einem Up-Staging bei 9 Läsionen (18%) und Down-Staging bei 6 Läsionen (12%). Bei 8 dieser 15 Läsionen erfolgte das Up- oder Down-Staging trotz sicherer Scores (physiologisch oder sicher pathologisch) bei den GK- und SPECT-Aufnahmen. In den meisten Fällen fiel die Änderung im Staging sogar sehr drastisch aus: 5 von 18 Läsionen wurden zunächst als physiologisch

interpretiert, mithilfe der SPECT/CT-Aufnahmen jedoch als sicher pathologisch beschrieben (Up-Staging). Drei von 23 Läsionen, die zunächst als sicher pathologisch betrachtet wurden, sind mithilfe der SPECT/CT-Aufnahmen in fraglich pathologisch ($n = 1$) oder physiologisch ($n = 2$) eingeteilt worden (Down-Staging) (Abb. 2).

Bei 7 Läsionen, die mit den GK- und SPECT-Bildern entweder als fraglich oder wahrscheinlich pathologisch eingestuft wurden, fanden sich durch Zuhilfenahme des SPECT/CT eindeutige Angaben zur Einteilung (physiologisch oder sicher pathologisch). Drei von 6 zuvor als fraglich pathologisch beschriebene Läsionen wurden dadurch als physiologisch interpretiert (Down-Staging), 2 Läsionen wurden als sicher pathologisch analysiert (Up-Staging), und lediglich eine Läsion erhielt trotz der SPECT/CT-Aufnahmen weiterhin die Bezeichnung ‚fraglich pathologisch‘. Bei 2 von 3 Läsionen, die zuvor als wahrscheinlich pathologisch beschrieben worden sind, fand sich ein Up-Staging zu der Angabe ‚sicher pathologisch‘, die andere Läsion blieb ‚wahrscheinlich pathologisch‘.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Low-Dose-CT entscheidend zur Sicherheit in der Interpretation von Läsionen durch Abklärung der ungenauen, undefinierten Läsionen aus den GK- und SPECT-Aufnahmen beitrug (Tab. 4). Die Änderung des Verhältnisses von sicherem Score (physiologisch oder sicher pathologisch) und unsicherem Score (fraglich oder wahrscheinlich pathologisch) in Abhängigkeit von der Untersuchungsart (planar und SPECT bzw. planar und SPECT/CT) zeigte, dass sich durch die Zuhilfenahme des CT die relative Häufigkeit der unsicheren Scores von 18% bei den planaren und SPECT-Aufnahmen auf 6% bei den SPECT/CT-Aufnahmen reduzierte. Statistisch erreichte dieser Effekt jedoch keine Signifikanz ($\chi^2 = 3,409$, $df = 1$, $p = 0,065$).

Tabelle 4: Läsionen-basierte Analyse: Frequenz des ‘definierten’ (physiologisch oder sicher pathologisch) und ‘undefinierten’ Läsionen-Scores (fraglich oder wahrscheinlich pathologisch) im Vergleich zur Modalität (planares Imaging + SPECT, planares Imaging + SPECT + SPECT/CT) (erfahrener Befunder)

Erfahrener Befunder	Läsionen-Score	
	definiert	undefiniert
Modalität Planar + SPECT	41	9
Planar + SPECT + SPECT/CT	47	3

Hinsichtlich der Läsionen-Lokalisation führte das Low-Dose-CT, verglichen mit der planaren Bildgebung und SPECT, in 9 von 44 Läsionen (20%; erfahrener Befunder) zu einer veränderten oder präziseren Angabe:

- linkes oberes Abdomen → Magen ($n = 1$, Abb. 2) oder Pankreas ($n = 1$),
- mediales oberes Abdomen → Pankreas ($n = 2$, Abb. 3a + b) oder Leber ($n = 1$, Abb. 4a + b),
- unteres Abdomen → Rektum ($n = 1$),
- Lunge → Thoraxwand ($n = 1$, Abb. 5a + b) oder Weichteilgewebe ($n = 1$, Abb. 6a + b) sowie
- Hilus → Lunge ($n = 1$, Abb. 6a + c) oder Thoraxwand ($n = 1$).

Vergleicht man die Häufigkeit von Änderung/keine Änderung des Läsionen-Scores mit der Häufigkeit von Änderung/keine Änderung der Läsionen-Lokalisation mittels SPECT/CT im Vergleich zu planarer Bildgebung und SPECT, ist davon auszugehen, dass durch SPECT/CT eine Änderung der Läsionen-Lokalisation eine Änderung des Läsionen-Scores zur Folge hatte (Tab. 5). Die Frequenz von Änderungen des Läsionen-Scores betrug bei Fällen mit veränderter Lokalisation 56%, bei Fällen mit unveränderter Lokalisation dagegen nur 23%, ein Effekt, der eine Tendenz zur statistischen Signifikanz aufwies ($\chi^2 = 3,677$, $df = 1$, $p = 0,055$).

Bei der Änderung des Läsionen-Scores, induziert durch Änderung der Lokalisation, handelte es sich hauptsächlich um ein Up-Staging zu ‚sicher pathologisch‘ (bei 4 von 5 Fällen).

Tabelle 5 Läsionen-basierte Analyse: Frequenz der Änderung/keine Änderung des Läsionen-Scores im Vergleich zu Änderung/keine Änderung der Läsionen-Lokalisation bei planarem Imaging + SPECT und SPECT/CT (erfahrener Befunder)

Planar + SPECT + SPECT/CT versus planar + SPECT		Läsionen-Score	
		Keine Änderung	Änderung
Läsionen- Lokalisation	Keine Änderung	27	8
	Änderung	4	5

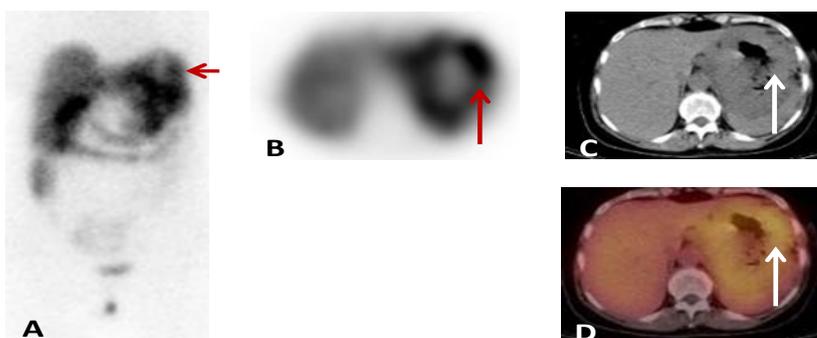


Abbildung 2: Die 54-jährige Patientin mit Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor erhielt eine SRS zur Lokalisation des Primärtumors und zum Staging. Die planaren GK-Aufnahmen zeigten eine Läsion im linken oberen Abdomen, kategorisiert als fraglich pathologisch von Befunder 1, als physiologisch von Befunder 2 (A). Nach Hinzufügen der SPECT-Aufnahmen wurde die Läsion von beiden Befundern als physiologisch interpretiert (B). Die SPECT/CT-Aufnahmen zeigten jedoch eine im Magen lokalisierte Läsion (C, D), die von beiden Befundern zu einem Up-Staging zu ‚sicher pathologisch‘ führte.

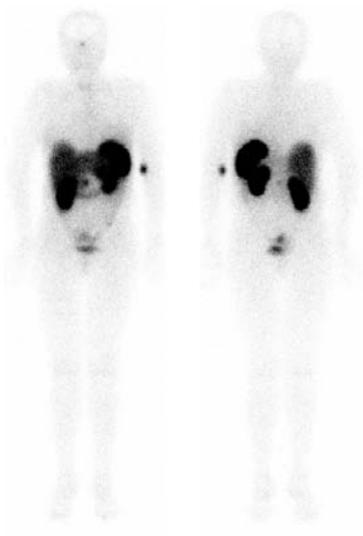
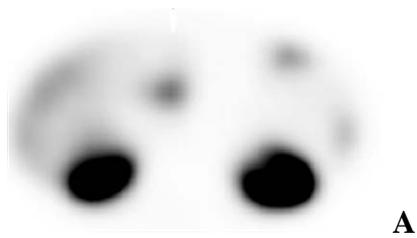
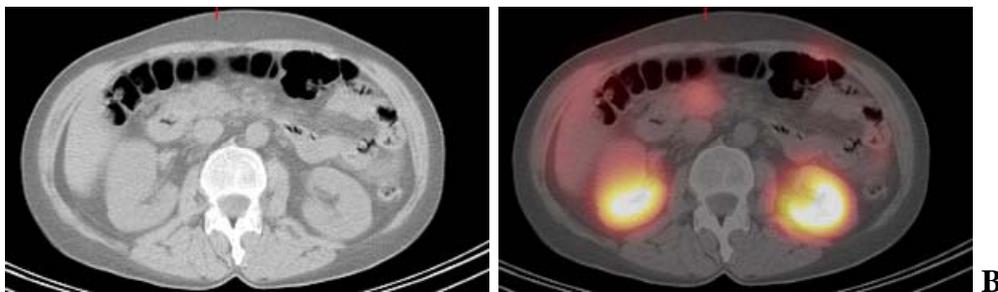


Abbildung 3a): Planare GK-Aufnahme: Patient mit V. a. Karzinoid; SRS zur Lokalisationsdiagnostik. Hier pathologischer Fokus im Oberbauch.



A



B

Abbildung 3b): SPECT-Aufnahme (A): Pathologie nicht anatomisch zuzuordnen; erst durch die SPECT/CT-Aufnahmen (B) Lokalisation des Tumors in der Pankreasloge möglich

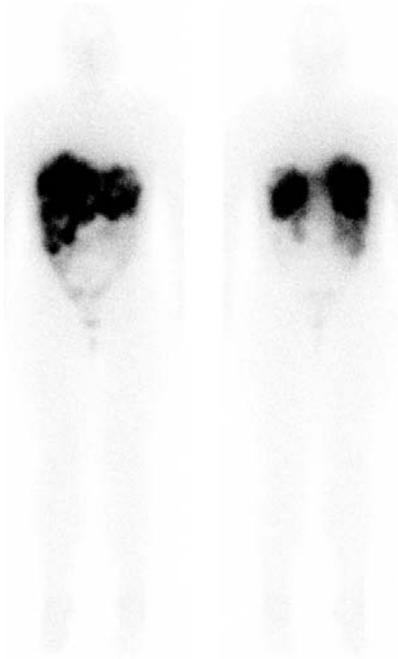
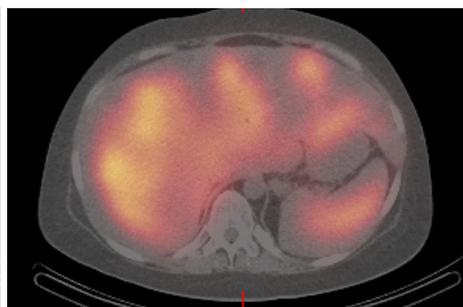


Abbildung 4a): Planare GK-Aufnahme: Patient mit bekanntem neuroendokrinen Tumor; SRS zur Ausbreitungsdiagnostik; Pathologie im Bereich der Leber - fraglich nur Leber



A



B

Abbildung 4b): SPECT-Aufnahme (A): Multiple Herde in der Leber; erst durch die SPECT/CT-Aufnahmen (B) eindeutige Zuordnung aller Herde auf die Leber; kein Nachweis weiterer extrahepatischer Herde

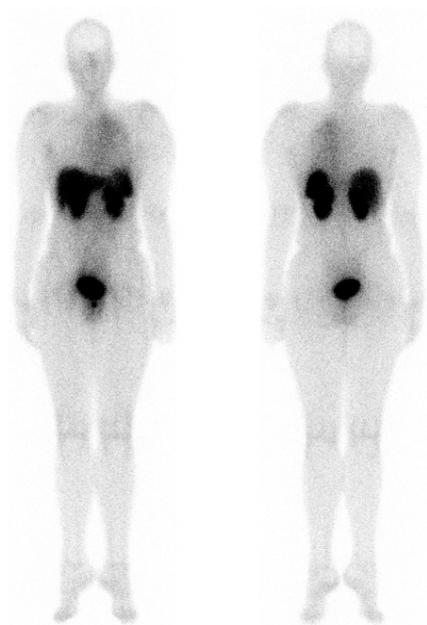
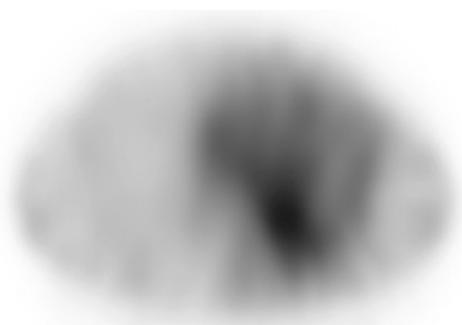


Abbildung 5a): Planare GK-Aufnahme: Patient mit bekanntem metastasierten Neuroblastom, Z. n. MIBG-Therapie; Octreotidtherapie geplant; SRS-positive Anreicherung links thorakal nicht eindeutig zuzuordnen: fraglich Lunge oder Pleura



A



B

Abbildung 5b): in der SPECT-Aufnahme (A) Anreicherung anatomisch nicht exakt zuzuordnen; erst in SPECT/CT-Aufnahmen (B) Zuordnung flächig im Bereich der Pleura möglich

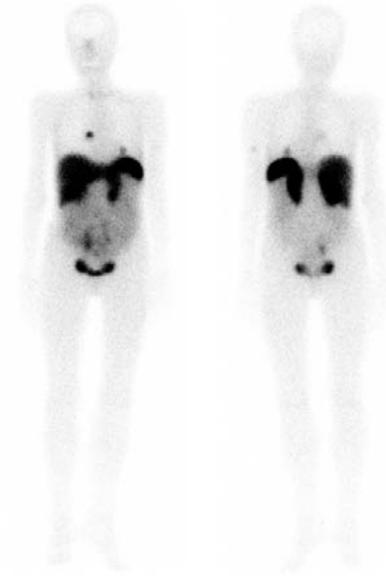


Abbildung 6a): Planare GK-Aufnahme: SRS zur Ausbreitungsdiagnostik mit Lagebestimmung der thorakalen Befunde



A



B

Abbildung 6b): In der SPECT-Aufnahme (A) ist die Anreicherung nicht eindeutig zuzuordnen; erst in den SPECT/CT-Aufnahmen (B) ist die Anreicherung im Weichteilgewebe erkennbar

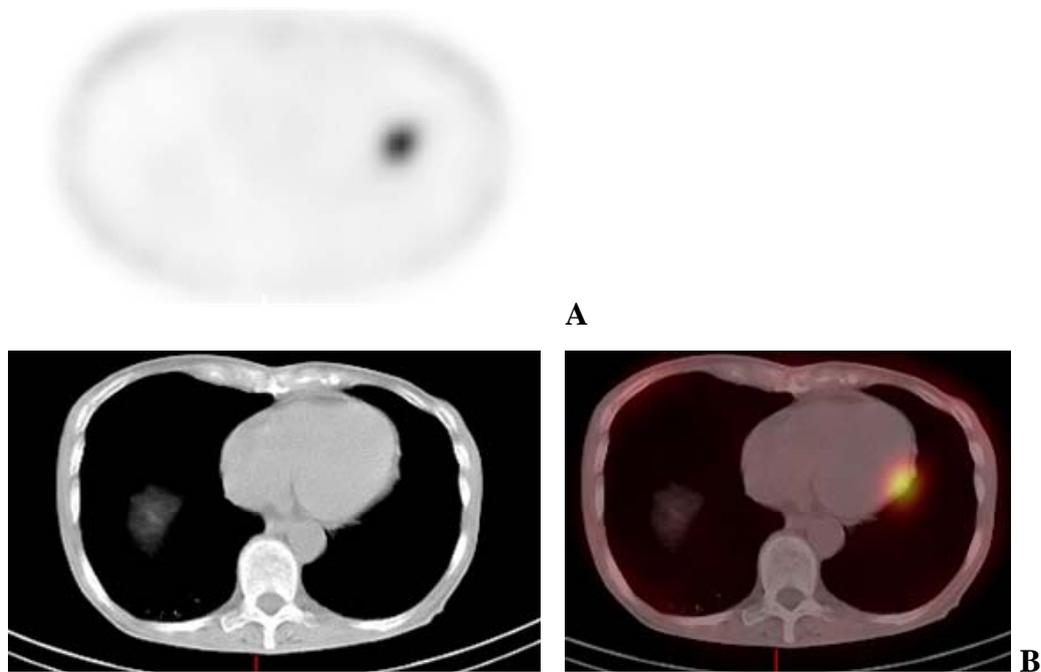


Abbildung 6c): SPECT-Aufnahme (A): Anreicherung nicht eindeutig lokalisierbar; in den SPECT/CT-Aufnahmen (B) ist die Anreicherung eindeutig lokalisierbar: links pulmonal parakardial

4.2 Patienten-basierte Analyse

Die Inter-Befunder-Übereinstimmung von patientenbasierten Diagnosen durch Auswertung der planaren GK-Aufnahmen war lediglich moderat und lag bei 76% (Übereinstimmung bei 19 von 25 Patienten). Der linear-gewichtete Kappa-Wert betrug $\kappa = 0,594$ (95% Konfidenzintervall 0,322 – 0,866). SPECT erhöhte die Inter-Befunder-Übereinstimmung auf sehr gut (Übereinstimmung bei 23 von 25 Patienten = 92%, $\kappa = 0,898$, 0,768 – 1,000). Das Hinzufügen der CT-Aufnahmen führte dagegen nicht zu einer Verbesserung der Inter-Befunder-Übereinstimmung (Übereinstimmung bei 23 von 25 Patienten = 92%, $\kappa = 0,847$, 0,637 – 1,000).

Eine Änderung im Staging durch Zuhilfenahme der SPECT/CT- zu den GK- und SPECT-Aufnahmen fand sich bei 4 von 25 Patienten (erfahrener Befunder, Tab. 6). Bei zwei Patienten lag ein Down-Staging von ‚fraglich pathologisch‘ zu ‚keine Tumorerkrankung vorhanden‘ vor, bei zwei Patienten ein Up-Staging zu ‚Tumorerkrankung vorliegend‘ (bei einem Patienten war die vorherige Angabe ‚fraglich pathologisch‘, bei dem anderen Patienten ‚keine Tumorerkrankung‘).

Tabelle 6: Patienten-basierte Analyse: Diagnose im planaren Imaging + SPECT/CT im Vergleich zur Diagnose im planaren Imaging + SPECT (erfahrener Befunder)

	Planares Imaging + SPECT		
	Keine Tumorerkrankung	Fraglich	Tumorerkrankung
Planares Imaging + SPECT/CT			
Keine Tumorerkrankung	4	2	0
Fraglich	0	1	0
Tumorerkrankung	1	1	16

5. Diskussion

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) wird zunehmend bei Patienten mit Verdacht auf oder bereits nachgewiesenem neuroendokrinen Tumor eingesetzt. Durch die SPECT/CT-Hybrid-Geräte, die mittlerweile in vielen nuklearmedizinischen Abteilungen verwendet werden, hat die SRS in der letzten Zeit weiter an Bedeutung gewonnen. In einer Reihe von klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination aus den funktionellen Daten der SRS und der anatomischen Information der CT-Untersuchung eine erhöhte diagnostische Sicherheit erzielt werden kann [Even-Sapir et al., 2001; Krausz et al., 2003; Pfannenbergl et al., 2003; Amthauer et al., 2005; Gabriel et al., 2005; Hillel et al., 2006; Tagliabue et Schillaci, 2007; Perri et al., 2008]. Diese erhöhte diagnostische Sicherheit resultiert jedoch nicht zwangsläufig auch in einer verbesserten Befundqualität in der Routinepraxis.

Bei der SRS ist die Problematik bekannt, dass infolge der limitierten anatomischen Informationen und der nicht vernachlässigbaren unspezifischen Traceranreicherung die Befundqualität wesentlich von der Erfahrung des Arztes abhängt. Daraus folgt auch eine suboptimale Inter-Befunder Variabilität.

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand deshalb darin, den Einfluss der neuen SPECT/CT-Bildgebung verglichen mit der planaren und SPECT-Bildgebung, auf die Inter-Befunder-Übereinstimmung bei der SRS zu analysieren.

Dazu wurde, wie oben bereits beschrieben, die SRS mit In-111-Octreotide an 25 ausgewählten Patienten mit Verdacht auf einen oder mit bereits bestätigtem NET durchgeführt. Zunächst wurde die Auswertung der planaren Aufnahmen, danach der SPECT-Aufnahmen und abschließend der SPECT/CT-Aufnahmen durch zwei Nuklearmedizinerinnen (Befunder 1: sehr erfahren in der SRS-Interpretation, Befunder 2: eher unerfahren in der SRS-Auswertung) vorgenommen. Dabei ergab sich eine nur mäßig gute (moderate) Läsionen-basierte Übereinstimmung der planaren Aufnahmen unter den Befundern: die zwei Befunder kamen bei nur 32 von 50 Läsionen zu übereinstimmenden Ergebnissen (64%, Cohens ungewichteter Kappa-Wert $\kappa = 0,477$). Das deutet darauf hin, dass die Läsionen-basierte Inter-Befunder-Übereinstimmung bei der Interpretation von planaren GK-Aufnahmen in der SRS und Knochenszintigraphie vergleichbar ist [Sadik et al., 2008]. In der von Sadik et al. publizierten Studie (siehe Einleitung), in der die Übereinstimmung unter den Befundern hinsichtlich der planaren GK-Knochen-Scans untersucht wurde, lag die durchschnittliche Läsionen-basierte Übereinstimmung zwischen 37 Befundern bei 64% und der durchschnittliche ungewichtete Kappa-Wert betrug 0,48.

In unserer Studie betrug Cohens linear-gewichteter Kappa-Wert für die Übereinstimmung zwischen den Befundern der planaren GK-Aufnahmen 0,593. Die Tatsache, dass der linear-gewichtete Kappa-Wert größer war als der ungewichtete Kappa-Wert (0,477) zeigt, dass das Ausmaß der Nicht-Übereinstimmung in den meisten Fällen gering war. Tatsächlich wurde eine Diskordanz um lediglich eine Stufe in 13 von 18 Fällen (26% aller Läsionen) beobachtet, d.h., physiologisch \rightarrow fraglich pathologisch, fraglich pathologisch \rightarrow wahrscheinlich pathologisch oder wahrscheinlich pathologisch \rightarrow sicher pathologisch (Tab. 2a). Eine Diskordanz von 2 Stufen wurde in 3 Läsionen verzeichnet (6%), und die maximale Stufe der Diskordanz, die bei 3 Stufen lag (physiologisch \rightarrow sicher pathologisch), trat bei 2 Läsionen auf (4%).

Die Zunahme der SPECT-Bilder zur Erstellung des Befundes erhöhte die Inter-Befunder-Konkordanz beträchtlich. Die zwei Befunder stimmten in 39 von 50 Läsionen (78%) überein, d.h. der Anteil der konkordant bewerteten Läsionen wurde im Vergleich zu den planaren GK-Aufnahmen um 22% erhöht. Cohens ungewichteter und Cohens linear-gewichteter Kappa-Wert erhöhten sich dabei auf 0,666 bzw. 0,736. Der Unterschied zwischen beiden Kappa-Werten nahm im Vergleich zu den planaren GK-Aufnahmen jedoch ab, da durch SPECT nur die Anzahl der diskordanten Befunde um eine Stufe abfiel (von 26% auf 12%), während die Anzahl der diskordanten Befunde um ≥ 2 Stufen konstant blieb (10%, Tab. 2b).

Eine weiter verbesserte Läsionen-basierte Inter-Befunder-Übereinstimmung wurde durch Einbeziehung der fusionierten SPECT/CT-Bilder erreicht, obwohl sich dieser Effekt erwartungsgemäß als etwas geringer als die durch SPECT im Vergleich zu den planaren GK-Aufnahmen erzielte Übereinstimmung erwies. Die Verbesserung einer wesentlichen (substantiellen) Konkordanz ist demzufolge schwieriger zu erreichen als die Erhöhung einer moderaten Übereinstimmung (die Inter-Befunder-Übereinstimmung ist auf 100% limitiert). Die zwei Befunder stimmten jetzt in 43 der 50 Läsionen (86%) überein, d.h., der Anteil der konkordanten Ergebnisse wurde im Vergleich zu den durch planares Imaging + SPECT erreichten ungewichteten und linear-gewichteten Kappa-Werten um ca. 10% auf 0,755 bzw. 0,860 erhöht. Insbesondere wurde durch SPECT/CT die Diskordanz um ≥ 2 Stufen auf nur 4% der Läsionen gesenkt, wohingegen die Anzahl der diskordanten Befunde beim planaren Imaging und SPECT noch 10% betrug. Die in einigen Läsionen sogar im SPECT/CT beobachtete Diskordanz um ≥ 2 Stufen zeigt jedoch, dass zwischen den beiden Befundern ein systematischer Unterschied in der Interpretation der Läsionen bestand, der auch nicht durch die präzise anatomische Information des CT überwunden werden konnte. Dieser Unterschied kann in der unterschiedlichen Erfahrung der zwei Befunder bei der SRS-Auswertung begründet sein.

Trotz der Läsionen-basierten Verbesserung ergab sich durch die SPECT/CT im Vergleich zum planaren Imaging und SPECT keine Patienten-basierte Verbesserung der Inter-Befunder-Übereinstimmung. Diese Effekte werden patientenbezogen generell schwächer erwartet als Läsionen-basiert, da die Übereinstimmung bei der Diagnose eines Patienten nicht zwangsläufig auch die Übereinstimmung jeder einzelnen Läsion des Patienten erfordert. Die fehlende Signifikanz der Erhöhung der Patienten-basierten Inter-Befunder-Übereinstimmung durch SPECT/CT in der vorliegenden Studie schließt aufgrund der eher geringen Probenzahl natürlich nicht grundsätzlich die Erhöhung der Patienten-basierten Inter-Befunder-Übereinstimmung durch SPECT/CT aus. Um diese Fragen endgültig zu klären, sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

Im Vergleich zur planaren Ganzkörperbildgebung und SPECT führte SPECT/CT bei 20% der Läsionen zu einer veränderten Lokalisationsangabe der Läsion. Eine Veränderung des Läsionen-basierten Scores durch SPECT/CT wurde häufiger bei Läsionen mit veränderter Lokalisation (56%) als bei Läsionen mit stabiler Lokalisation im SPECT und SPECT/CT (23%) beobachtet. Dieser Unterschied wies eine Tendenz zur statistischen Signifikanz auf ($p = 0,055$), was in Übereinstimmung mit Ergebnissen vorangegangener Studien zeigt, dass eine verbesserte anatomische Lokalisation durch SPECT/CT zu SPECT/CT-induzierten

Veränderungen der Interpretation von Läsionen beigetragen hat. Wie Krausz und Mitarbeiter beschrieben, präzisierte das SPECT/CT die anatomische Lokalisation bei 32% der Läsionen und beeinflusste dadurch das klinische Management bei 14% der Patienten [Krausz et al., 2003].

Die Erhöhung der Inter-Befunder-Übereinstimmung war mit einer erhöhten Sicherheit in der Interpretation von Läsionen verbunden, d.h. mit einem verringerten Anteil an „undefinierten“ (unsicheren) Läsionen (,fraglich‘ oder ,wahrscheinlich pathologisch‘): während 38% der Läsionen im planaren Imaging mit einem undefinierten Score versehen wurden, gab es nur 18% ,unsicherer‘ Läsionen im SPECT (erfahrener Befunder). SPECT/CT reduzierte den Anteil undefinierter Läsionen weiter auf 6%. Darüber hinaus wurde der Anteil fraglicher Befunde Patienten-basiert von 16% im planaren Imaging und SPECT auf 4% im SPECT/CT gesenkt. Dieses Ergebnis bestätigt publizierte Resultate von Gabriel und Mitarbeitern, die über eine Rate undefinierter Befunde von 11,7% im SPECT (12 von 103 Läsionen) berichteten, welche alle durch SPECT/CT zu einem Resultat führten [Gabriel et al., 2005].

Die wesentliche Limitation der vorliegenden Studie besteht im Fehlen eines sogenannten ‚Goldstandards‘. Da ein Großteil der Patienten unserer Studie die SRS als ambulante Untersuchung erhielt, lagen weder eine histopathologische Bestätigung der Befunde noch klinische Daten aus Verlaufsbeobachtungen vor. Deshalb konnten planares Imaging, SPECT sowie SPECT/CT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität nicht miteinander verglichen werden. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben somit keine Schlussfolgerungen über den Einfluss des SPECT/CT auf die Präzision der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Das Ziel der vorliegenden Studie bestand jedoch darin, den Impakt des SPECT/CT auf die Stabilität und Reproduzierbarkeit des finalen Befundes unabhängig von ‚wahren positiven‘ oder ‚wahren negativen‘ Ergebnissen zu evaluieren, was durch die erzielten Resultate ermöglicht wurde.

6. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die bereits im Mai 2010 in der Zeitschrift *Ann Nucl Med* publiziert worden sind, lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Low-Dose-SPECT/CT die Befundqualität hinsichtlich der Interpretation von Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie-Untersuchungen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren stabilisiert bzw. erhöht und die Inter-Befunder-Übereinstimmung verbessert. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass die SPECT/CT die Auswertung der SRS derart vereinfacht, dass die Unterschiede in den Befundangaben zwischen unerfahrenen und erfahrenen Ärzten deutlich reduziert werden, somit Befunder mit geringerer Erfahrung ähnlich gute Ergebnisse bei der SRS-Interpretation erzielen können wie erfahrene Befunder [Apostolova et al., 2010].

7. Literaturverzeichnis

1. Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T, Ruf J, Bohmig M, Gutberlet M et al. Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2005; 15:1456-1462.
2. Apostolova I, Riethdorf S, Buchert R, Derlin T, Brenner W, Mester J et al. SPECT/CT stabilizes the interpretation of somatostatin receptor scintigraphy findings: a retrospective analysis of inter-rater agreement. *Ann Nucl Med* 2010; 24:477-483.
3. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetreotide. *J Nucl Med* 2001; 42:1134-1138.
4. Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, et al. Impact of ¹¹¹In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol Med* 2008; 113:1056-1067.
5. Even-Sapir E, Keidar Z, Sachs J, Engel A, Bettman L, Gaitini D et al. The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms. *J Nucl Med* 2001; 42:998-1004.
6. Gabriel M, Hausler F, Bale R, Moncayo R, Decristoforo C, Kovacs P et al. Image fusion analysis of (99m)Tc-HYNIC-Tyr(3)-octreotide SPECT and diagnostic CT using an immobilisation device with external markers in patients with endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:1440-1451.
7. Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Behe MP, Schlieck A et al. Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* 2003; 68:80-85.
8. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (2003). *Chirurgie*. Stuttgart. Georg Thieme Verlag. 2. Auflage; 567-568.
9. Herold G et al. (2006). *Innere Medizin*. Köln. 442-446.
10. Hillel PG, van Beek EJ, Taylor C, Lorenz E, Bax ND, Prakash V et al. The clinical impact of a combined gamma camera/CT imaging system on somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumours. *Clin Radiol* 2006; 61:579-587.

11. Ingui CJ, Shah NP et Oates E. Endocrine Neoplasm Scintigraphy. Added Value of Fusing SPECT/CT Images Compared With Traditional Side-by-Side Analysis. *Clin Nucl Med* 2006; 31:665-672.
12. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, Bae YA, Kim BT, Choe BK et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer* 2008; 61:186-194.
13. Klemenz B. SPECT/CT – Stellenwert der Low-dose-CT im klinischen Alltag. *Der Nuklearmediziner* 2006; 29:177-181.
14. Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB, Ish-Shalom S, Chisin R, Shibley N et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:66-70.
15. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A et al. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:565-573.
16. Krausz Y et Israel O. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in endocrinology. *Semin Nucl Med* 2006; 36:267-274.
17. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S et al. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumors: Comparison with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol* 2011; 13:583-593.
18. Kwekkeboom DJ et Krenning EP. Somatostatin Receptor Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol XXXII, No 2 (April), 2002:84-91.
19. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38:853-858.
20. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:1959-1985.
21. Müller M et al. (2006/2007). *Chirurgie für Studium und Praxis*. Breisach. Medizinische Verlags- und Informationsdienste. 8. Auflage; 298-304.
22. Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M et al. Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52:323-333.
23. Pfannenberg AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Claussen CD et al. Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:835-843.

24. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, Aschoff P, Zuna I, Pfannenbergs C et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008; 43:737-744.
25. Römer W, Nömayr A, Bautz W et Kuwert T. SPECT/CT – neue Möglichkeiten in der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik. *Der Nuklearmediziner* 2006; 29:166-173.
26. Rufini V, Calcagni ML et Baum RP. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine* 2006.03.007:228-247.
27. Sadik M, Suurkula M, Hoglund P, Jarund A et Edenbrandt L. Quality of planar whole-body bone scan interpretations--a nationwide survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1464-1472.
28. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavolaro R, Danieli R, Annibale B et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996; 37:1452-1456.
29. Schillaci O, Massa R et Scopinaro F. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med* 2000; 41:459-462.
30. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Corleto V, Danieli R et al. Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Oncol* 2003; 23:1687-1695.
31. Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:521-524.
32. Schillaci O. Somatostatin receptor imaging in patients with neuroendocrine tumors: not only SPECT? *J Nucl Med* 2007; 48:498-500.
33. Tagliabue L et Schillaci O. SPECT/CT in oncology: the fusion of two imaging modalities is a new standard of care. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51:285-289.
34. Von Freyhold-Hünecken. Darstellung der Somatostatinrezeptoren (SMS). 2.8.7 Version 03. SOP Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin 01.10.2007.
35. Arbeitsgemeinschaft NET der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. September 2011.
[Online im Internet.] URL:
<http://www.net-register.org> [Stand: 14.04.2012, 19:45]

36. Arnold, R (2006) Patientenbroschüre Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Traktes und der Bauchspeicheldrüse. Eine Initiative von Novartis Oncology. München [Online im Internet.] URL:
http://www.net-shg.de/net_karzinoide.html [Stand: 14.04.2012, 19:15].

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mir bei der Entstehung meiner Doktorarbeit geholfen und zur Seite gestanden haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Janos Mester danke ich sehr für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit am Institut für Nuklearmedizin und für die Überlassung des Themas. Außerdem danke ich ihm für die Zusammenarbeit und die gute Betreuung.

Ein ganz besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Susanne Klutmann sowie an Frau Dr. med. Ivayla Apostolova für die Hilfe während des praktischen Teils meiner Arbeit, die ständige Bereitschaft für Gespräche, außerdem für die fachliche Durchsicht der Dissertation sowie für die wertvollen Hinweise und Anregungen. Desweiteren danke ich herzlich für die Publikation der Arbeit.

Ein großer Dank geht auch an das gesamte Team des Institutes für Nuklearmedizin, besonders an die MTAs und MTRAs, die mir bei der praktischen Arbeit Hilfestellung geleistet haben. Ich bedanke mich sehr für das angenehme Arbeitsklima, die Motivation und Unterstützung. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Thorsten Derlin für die Hilfsbereitschaft sowie Anregungen und Ratschläge.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern für die seelische Unterstützung, aber ebenso für die Hilfe bei der Beantwortung fachlicher Fragen bedanken.

Ein großer Dank geht an meine Tochter und meinen Lebensgefährten, die mich mental zu jeder Zeit unterstützt haben, außerdem an meine Freundin Martje Lamott, die mir ebenso oftmals zur Seite stand.

Ich bin sehr glücklich und dankbar, meine Doktorarbeit in diesem Institut durchgeführt haben zu dürfen.

10. Eidesstattliche 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 des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: Swantje Riethdorf