

Aus der
Urologischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg
Direktor Prof. Dr. med. R. Harzmann
und der
Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar
Direktor Prof. Dr. med. M. Schwaiger
und dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München
Direktor Prof. Dr. med. B. Gänsbacher

Arbeitsgruppe Experimentelle Chirurgie
Leiter Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. Dr. med. habil. F. Sinowatz
Lehrstuhl für Tieranatomie II
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Prostata-Lymphszintigraphie mit ^{99m}Tc -Nanocoll[®] zur Identifikation der Sentinel-Lymphknoten
am Hundemodell:
Uptake und Biokinetik bei unterschiedlichen Injektionsstrategien**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Tanja Schönberger

aus
Biberach a. d. Riß

München, 2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla
Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. F. Sinowatz
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Köstlin

Tag der Promotion: 18. Juli 2003

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	3
2.1	Das Prostatakarzinom beim Menschen.....	3
2.2	Pelvine Staging-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom.....	4
2.3	Der Sentinel-Lymphknoten.....	6
2.4	Klinische Anwendung.....	7
2.4.1	Sentinel-Lymphszintigraphie beim malignen Melanom.....	7
2.4.2	Sentinel-Lymphszintigraphie beim Mammakarzinom der Frau.....	8
2.4.3	Sentinel-Lymphszintigraphie beim Prostatakarzinom.....	9
2.4.4	Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Sentinel-Lymphszintigraphie.....	10
2.4.4.1	Vulvarkarzinom.....	10
2.4.4.2	Peniskarzinom.....	11
2.4.4.3	Schilddrüsenkarzinom.....	12
2.4.4.4	Gastrointestinale Tumore.....	13
2.5	Makroskopische Anatomie der Prostata.....	14
2.5.1	Topographie beim Menschen.....	14
2.5.2	Topographie beim Hund.....	14
2.5.3	Morphologie und funktionelle Anatomie beim Menschen.....	17
2.5.4	Morphologie und funktionelle Anatomie beim Hund.....	17
2.6	Anatomie des prostatistischen Lymphsystems.....	18
2.6.1	Das prostatistische Lymphsystem des Menschen.....	18
2.6.2	Das prostatistische Lymphsystem des Hundes.....	18
2.7	Die Technetium - 99m - NANOCOLL [®] – Szintigraphie.....	19
2.7.1	Chemische und physikalische Eigenschaften des Technetiums.....	19
2.7.2	Chemische und physikalische Eigenschaften von Tc-99m-NANOCOLL [®]	20
2.7.3	Physiologische Eigenschaften und biochemisches Verhalten.....	20

3	Eigene Untersuchungen	21
3.1	Ergebnisse	21
3.2	Material und Methoden	21
3.2.1	Versuchstiere	21
3.2.2	Versuchsplan	21
3.2.2.1	Teil 1: Vergleich der beidseitigen zentralen mit der beidseitigen kapselnahen ventralen und dorsalen Injektion bei gleichem Applikationsvolumen.....	22
3.2.2.2	Teil 2: Volumenreduktion	23
3.2.3	Versuchsdurchführung.....	25
3.2.3.1	Vorbereitung und Anästhesie	25
3.2.3.2	Prostatavolumenmessung und Applikationsvolumen.....	25
3.2.3.3	Intraprostatische Injektion	26
3.2.3.4	Technetium - 99m(Tc-99m) - Szintigraphie.....	27
3.2.3.4.1	Auswahl von Trägersubstanz und Radioaktivitätsmenge.....	27
3.2.3.4.2	Aufnahmetechnik.....	30
3.2.3.5	Blutentnahme.....	31
3.2.3.6	Urinentnahme	31
3.2.3.7	Blut- / Urin- Aktivitätsmessung	32
3.2.3.8	Statistische Auswertung und Dokumentation.....	33
3.3	Ergebnisse	34
3.3.1	Prostatavolumenmessung und Injektionsvolumen	34
3.3.2	Restaktivität in der Spritze	34
3.3.3	Prostata-Aktivitätsverlauf.....	39
3.3.4	Lymphknoten.....	40
3.3.5	Blut	44
3.3.6	Leber/Milz	47
3.3.7	Harnblase/Urin.....	48

INHALTSVERZEICHNIS

3.3.8	Individuelle Vergleiche	50
3.3.8.1	Hund 089	51
3.3.8.2	Hund 090	52
3.3.8.3	Hund 091	53
3.3.8.4	Hund 238	54
3.3.8.5	Hund 273	55
3.3.8.6	Hund 279	56
4	Diskussion	57
5	Zusammenfassung	64
6	Summary	66
7	Literaturverzeichnis	68
8	Abbildungsverzeichnis	87
9	Abkürzungsverzeichnis	88
10	Danksagung	89
11	Lebenslauf	90

1 EINLEITUNG

Das Prostatakarzinom ist der zweithäufigste bösartige Tumor des Mannes über 40 Jahren nach dem Lungenkarzinom. Jenseits der 50 wird es zum häufigsten Malignom des Mannes überhaupt. Jedes Jahr werden in Deutschland 30000 Prostatakrebs-Diagnosen gestellt. 11000 der Betroffenen sterben jährlich an dieser Erkrankung. Wenn sich der Tumor klinisch bemerkbar macht, ist bei mehr als zwei Drittel der Patienten bereits eine Metastasierung eingetreten bzw. der Tumor lokal weit fortgeschritten, so dass eine kurative Behandlung nicht mehr möglich ist (GRAFF 1997).

Aus dem Lymphknotenstatus ergeben sich häufig weitreichende therapeutische Konsequenzen, weshalb es besonders wichtig ist, alle Lymphknotenmetastasen zu entdecken.

Allerdings gibt es noch keine nicht-invasive Methode, die Mikrometastasen nachweist, solange sie auf die Lymphknoten beschränkt sind. Deshalb werden bisher bei Prostatakarzinompatienten ohne Metastasen in anderen Organen sog. pelvine Staginglymphadenektomien durchgeführt. Es gibt unterschiedliche Dissektionsgebiete, die zu einer mehr oder weniger großen Anzahl (bis über 30) von entfernten Lymphknoten führen (GOLIMBU et al. 1979, MCDOWELL et al. 1990, WINFIELD et al. 1991, SCHUESSELER et al. 1993, WEINGÄRTNER et al. 1996). Zusätzlich zu Zeit- und Kostenaufwand führen diese Operationen zu nicht unerheblichen Komplikationen (z.B. Wundinfektion, Lymphozele, Ileus-symptomatik) (MCDOWELL et al. 1990).

Allerdings finden sich immer wieder isolierte Lymphknotenmikrometastasen (bei bis zu 30% der Patienten) außerhalb des standardisierten Dissektionsgebietes (GOLIMBU et al. 1979, MCDOWELL et al. 1990, WAWROSCHEK et al. 2001).

Analog zum Vorgehen bei malignem Melanom und Mammakarzinom soll mit Hilfe der Lymphknotenzintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung zur Identifikation der sogenannten Schildwächter-Lymphknoten („sentinel lymph node“, SLN) ein neues Stagingverfahren entwickelt werden, welches diese Probleme löst.

Die bisherigen Ergebnisse der Forschung sind vielversprechend. Bevor diese Methode aber in der täglichen Klinik übernommen werden kann, ist noch eine Validierung der Prostata-Lymphszintigraphie von Nöten. Dies betrifft speziell die Reproduzierbarkeit der Methode und die Kinetik des Tracers.

In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe der Prostata-Lymphszintigraphie beim Hund als Modelltier untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen der Injektionstechnik und der Aktivitätsanreicherung in den Lymphknoten und anderen Organen bzw. Blut besteht. So soll ein

Weg gefunden werden, den Lymphknoten-Uptake zu verbessern. Dies würde einer besseren Darstellung während der Szintigraphie und vor allem einer verbesserten Auffindbarkeit der Sentinel-Lymphknoten mit der Gammasonde während einer Operation zu Gute kommen. Ebenso soll untersucht werden, ob mit reduziertem Applikationsvolumen bei gleicher Aktivität qualitativ vergleichbare Ergebnisse zu erzielen sind. Eine Reduktion des Applikationsvolumens würde die mögliche Gefahr der Tumorzell-Ausschwemmung während und durch die Injektion verringern. Zudem könnte so das Zerreißen kleiner Blutgefäße durch die – im Verhältnis zum Prostatavolumen – große Flüssigkeitsmenge vermindert werden.

Im Zuge der Untersuchungen ergeben sich auch Erkenntnisse über den zeitlichen Verlauf der Aktivitätsverteilung. Hier ist es relevant zu erfahren, ob am Tag nach der Szintigraphie noch genügend Aktivität in den Lymphknoten vorhanden ist. Wie oben schon erwähnt, ist dies im Hinblick auf die Auffindbarkeit während der Operation beim Menschen von großer Wichtigkeit.

Mit der Reproduzierbarkeit der Lymphknotendarstellung beschäftigt sich eine Dissertationsarbeit die parallel zu der hier vorliegenden durchgeführt wurde

2 SCHRIFTTUM

2.1 Das Prostatakarzinom beim Menschen

Das Prostatakarzinom ist der am häufigsten vorkommende maligne urologische Tumor; bei Männern über 50 Jahre ist es die häufigste Krebstodesursache (FABRICIUS 1994).

Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Die Vermutung geht in Richtung einer hormonabhängigen Entstehung, da das Karzinom sich durch Hormone beeinflussen lässt: Androgene stimulieren das Wachstum, Androgenentzug hemmt es. Umwelteinflüsse, Ernährung und sexuelle Aktivitäten spielen möglicherweise auch eine Rolle (BAKO et al. 1980, FEUSTEL et al. 1989).

Das Prostatakarzinom entsteht vor allem in der äußeren Zone des Prostatagewebes, seltener in der Übergangszone. Histologisch betrachtet, herrschen Adenokarzinome verschiedener Differenzierungsgrade vor. Das Karzinom wächst zuerst innerhalb der Drüse, infiltriert und penetriert dann die Prostatakapsel und die Samenblasen. Eine Infiltration der Harnröhre kommt nur selten vor. Charakteristisch ist ein Wachstum entlang von Gefäßwänden und Nervencheiden. Eine lymphatische Metastasierung erfolgt entsprechend den Abflussgebieten der Prostata in die obturatorischen, in die externen/internen iliakalen, in die pararektalen, lumbalen und präsakralen Lymphknoten. Über den periprostatichen Venenplexus kann es zu einer direkten hämatogen Streuung in die paravertebralen Venen kommen, was zu den typischen osteoblastischen Metastasen in Wirbelsäule und knöchernem Becken führt. Fernmetastasen in Leber, Lunge oder Gehirn sind selten (GRAFF 1997).

Klinisch macht sich das Prostatakarzinom genau wie die benigne Prostatahyperplasie durch Miktionsbeschwerden bemerkbar. Durch Metastasen verursachte Symptome können sich als Lymphödeme, lumbosakrale ischialgiforme Schmerzen, Gewichtsverlust, Tumoranämie und urämische Symptome zeigen (BARNES et al.1976, FABRICIUS 1994).

Wenn sich der Tumor klinisch bemerkbar macht, ist bei mehr als zwei Drittel der Patienten bereits eine Metastasierung eingetreten bzw. der Tumor lokal weit fortgeschritten, so dass eine kurative Behandlung nicht mehr möglich ist (FABRICIUS 1994, GRAFF 1997) .

Eine Verdachtsdiagnose ergibt sich aus Symptomen und rektaler Abtastung. Nun muss abgeklärt werden, ob ein Karzinom, eine Hyperplasie oder etwas anderes vorliegt. Dies erfolgt mit Hilfe von transrektaler Ultraschalluntersuchung und Prostatabiopsie. Insbesondere

die Konzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) liefert weitere wertvolle Hinweise (FORNARA et al. 1987, BRUINS et al. 1989, WATERHOUSE und RESNICK 1989).

Weiterführende Untersuchungen wie Infusionsurogramm und Knochenszintigraphie dienen dem Entdecken von Metastasen. Lymphknotenmetastasen lassen sich allerdings nicht feststellen, auch nicht durch Computertomographie oder Kernspintomographie. Nur eine histologische Untersuchung von - durch eine Staging-Lymphadenektomie gewonnenen -Lymphknoten kann darüber eine Auskunft geben (GRAFF 1997).

Aus den erhaltenen Ergebnissen ergibt sich eine Einteilung des Tumors nach dem TNM-System (HERMANEK 1987).

Die Wahl der Therapie ist abhängig von Tumorstadium bzw. Differenzierungsgrad, PSA-Konzentration, Alter und Allgemeinzustand des Patienten.

Bei einem lokal begrenzten Tumor (T1-T2-3/N0/M0) und wenn die pelvine Lymphadenektomie negativ ausfällt wird meist eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Alternativ ist auch eine Strahlentherapie möglich (LIVINGSTON 1987).

Bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom versucht man eine Wachstumshemmung durch Entzug der Androgene (Orchiektomie oder medikamentös) zu erreichen. Ca. 80% der Tumoren sprechen darauf an. Allerdings kommt es später meist zu einer Tumorprogression durch das Entstehen von hormontauben Zellen. In diesem Fall kann eine Chemotherapie versucht werden. Eine komplette Tumorremission ist nicht möglich, die Behandlung hat also nur palliativen Charakter (GRAFF 1997).

Die Prognose ist abhängig von Tumorstadium und Differenzierung. Bei T1-T2-Tumoren liegt die 10-Jahres Überlebensrate nach radikaler Prostatektomie bei 80-90%, bei T3-Tumoren noch bei 30%. Liegen Metastasen vor ($N \geq 1$ oder M+) sind 55-60% der Patienten nach 5 Jahren tot (GRAFF 1997).

2.2 Pelvine Staging - Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom

Die pelvine Lymphadenektomie ist derzeit die Methode der Wahl zur Identifikation von Lymphknotenmetastasen (STEINER 1999). Weder Computertomographie, Radioimmunszintigraphie noch Positronen-Emissions-Tomographie weisen diese mit ausreichender Sicherheit nach (RIGO et al. 1996, LEITLINIEN 1999, POLASCIK 1999). Bisher herrscht keine Einigkeit über das Standarddissektionsgebiet. Aus der aktuellen Literatur lassen sich im

Wesentlichen drei unterschiedlich umfangreiche Dissektionsgebiete der pelvinen Staging-lymphadenektomie bei Prostatakarzinom herauslesen:

1. Eine minimale Variante, vor allem laparoskopisch durchgeführt, umfasst das Lymphgewebe der Fossa obturatoria zwischen V. iliaca externa und N. obturatorius (WINFIELD et al. 1991).
2. Das derzeitige Standarddissektionsgebiet im Bereich um die A. und V. iliaca externa, das Fett- und Lymphgewebe der Fossa obturatoria und das, den N. obturatorius umgebende Lymphgewebe (WEINGÄRTNER et al. 1996).
3. Die radikalste Form umfasst das Lymphgewebe der A. iliaca communis, der V. und A. iliaca externa bis zum N. genitofemoralis, der Fossa obturatoria und das Gebiet medial der A. iliaca interna im Bereich ihrer anteromedialen arteriellen Abgänge einschließlich der lateralen und medialen sakralen Lymphknoten (GOLIMBU et al.1979, MCDOWELL et al.1990, SCHUESSELER et al. 1993).

Die Anzahl der dabei entfernten Lymphknoten ist entsprechend groß. So werden z.B. mit der zweiten Methode durchschnittlich 20 Lymphknoten entfernt (WEINGÄRTNER et al. 1996).

Immer wieder finden sich allerdings Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standarddissektionsgebietes. Dies kommt bei bis zu 30% der Patienten vor (MCDOWELL et al. 1990, GOLIMBU et al.1979). Aber gerade der Lymphknotenmetastasenstatus ist für das weitere therapeutische Vorgehen sehr wichtig.

Zudem ist die Morbidität mit Komplikationen wie Wundinfektion, Lymphozele, Ileussyptomatik oder – bei ausgedehnter Lymphadenektomie - Thrombembolie sehr hoch (MCDOWELL et al.1990). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem Auftreten der Komplikationen; je mehr Lymphknoten entfernt werden, desto höher die Komplikationsrate (STONE et al. 1997).

Die bisherigen Operationstechniken brauchen viel Zeit (bis zu 4,8 Stunden bei der ausgedehnten Dissektion; MCDOWELL et al. 1990), sind damit kostenintensiv, haben eine hohe Komplikationsrate, aber erfassen möglicherweise nicht alle Lymphknotenmetastasen.

Deshalb ist eine Dissektionstechnik, die die primären Lymphdrainage-Stationen sicher erfasst und durch Entfernung einer geringeren Anzahl von Lymphknoten schneller, ökonomischer und mit einer geringeren Morbidität durchzuführen ist, von Nöten.

2.3 Der Sentinel-Lymphknoten

Als Sentinel-Lymphknoten (sentinel lymph node = SLN) werden der oder diejenigen Lymphknoten bezeichnet, die den Lymphabfluss des Tumors bzw. der Tumorregion als erste Station drainieren. Findet eine Metastasierung statt, wird sich diese in den SLN nachweisen lassen. Dieses Wissen hat Auswirkungen auf die weitere Behandlung.

CANABAS (1977) , auf den die Sentinel- oder Schildwächter-Lymphknoten-Theorie zurückgeht, suchte nach einem Lymphknoten, der beim Peniskarzinom Auskunft über den Metastasierungsgrad geben sollte. Mit Hilfe der Lymphangiographie fand er einen Lymphknoten medial der V. saphena magna an der Mündungsstelle zur V. femoralis, den er als den Sentinel-Lymphknoten des Penis bezeichnete. Dabei übersah CANABAS aber die individuelle Variabilität des Lymphabflusses. Deshalb konnten spätere Untersuchungen die Lokalisation dieses sog. „Canabas-Lymphknotens“ nicht nachvollziehen bzw. fanden Lymphknotenmetastasen trotz negativem Sentinel-Lymphknoten. Folglich wurde das Konzept in den 80iger Jahren als gescheitert betrachtet (HARZMANN und BICHLER 1977, PERINETTI et al. 1980, PETTAWAY et al. 1995).

Nachdem nun beim malignen Melanom und beim Brustkrebs die Theorie wieder aufgegriffen wurde, wird sie auch für das Prostatakarzinom in Betracht gezogen.

Die Kriterien für einen Sentinel-Lymphknoten lauten wie folgt (VOGT et al.1999):

1. Persistierende Radionuklidanreicherung
2. Frühe Erscheinungszeit
3. Nahe Lage zum Primärtumor
4. Eigene Lymphbahn

Die beiden ersten Punkte stellen laut WAWROSCHEK et al. (1999) die Hauptkriterien bei der SLN-Bestimmung der Prostata beim Menschen dar. Eigene Lymphbahnen lassen sich nur selten darstellen. Außerdem erlaubt die Nähe zur Prostata aufgrund der Anatomie des Lymphabflusses keine sichere lymphszintigraphische Differenzierung.

2.4 Klinische Anwendung

„Lymphatic mapping“ mittels Lymphabflussszintigraphie und Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) spiegeln den Trend zu einer konservativen chirurgischen Vorgehensweise bei Tumorpatienten wieder. Die zu entfernenden Lymphknoten können schon vor der Operation identifiziert und mit minimalinvasiver chirurgischer Technik entfernt werden. Das Tumor-Staging wird genauer, da der Pathologe an dem oder den SLN sämtliche ihm außerhalb der Routinediagnostik zur Verfügung stehende Untersuchungstechniken (Stufenschnitttechnik, Immunhistologie) anwenden kann, um Mikrometastasen zu finden. Die Operationstechnik ist schneller, effizienter und kann, aufgrund des geringeren Umfangs, eine Verminderung der Morbidität zur Folge haben. Zudem wird das Problem von Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standarddissektionsgebiets minimiert (HEIDENREICH 1999).

Im Folgenden soll die (mögliche) klinische Anwendung bei verschiedenen Tumorarten dargestellt werden.

2.4.1 Sentinel-Lymphszintigraphie beim malignen Melanom

In den letzten Jahrzehnten hat die Inzidenz des malignen Melanoms dramatisch zugenommen (BALCH et al. 1989, SLINGLUFF und SEIGLER 1996).

Die Sentinel-Lymphadenektomie hat sich inzwischen als Standardverfahren in der Primärtherapie des malignen Melanoms in den klinischen Stadien Ib-IIIa bzw. einer Breslow Dicke $>0,75$ mm durchgesetzt.

Seit den ersten Untersuchungen von COCHRAN et al. (1989) und MORTON et al. (1992) wurde die Methode immer weiter verbessert.

Der Nutzen der davor durchgeführten elektiven Lymphknotendisektion (ELND) war immer sehr kontrovers beurteilt worden (BALCH 1988, CADY 1988). Viele der dissektierten Patienten hatten keine Lymphknotenmetastasen und zogen somit keinen Vorteil, eher das Gegenteil, aus dieser Methode (VERONESI et al. 1977, SIM et al. 1986).

Die SLNE liefert wertvolle Staging-Informationen ohne eine komplette ELND durchführen zu müssen. Nur noch Patienten mit positiven SLN werden einer selektiven Lymphknotendisektion unterzogen.

Durch Kombination von präoperativer Lymphabflussszintigraphie und intraoperativer Gammasonde und/oder Farbstoffinjektion wurde das Auffinden der Lymphknoten sehr

erleichtert. Es sind mehrere verschiedene Tracer in Gebrauch, z.B. Sulphurkolloid, humanes Serumalbumin oder Nanokolloide (KRAG et al. 1995, KAPTEIJN et al. 1997, BEDROSIAN et al. 1999). ALAZRAKI et al. (1997) und PIJERS et al. (1997) empfehlen ^{99m}Tc -Nanocoll, was sich auch durchzusetzen scheint.

Injiziert werden zwischen 15 MBq und 80 MBq intradermal in 2 bis 8 Stellen peritumoral (KAPTEIJN et al. 1997, ALAZRAKI et al. 1997, BEDROSIAN et al. 1999).

Es werden bis zu 4 SLN gefunden, die Reproduzierbarkeit ist je nach Lokalisation des Melanoms unterschiedlich, im Durchschnitt liegt sie bei 88% (KAPTEIJN et al. 1995).

Die Falschnegativrate liegt bei den meisten Arbeitsgruppen unter 1% (MORTON et al. 1992, REINTGEN et al. 1994, BACHTER et al. 1999). DRÄGER et al. (2001) finden bei ihren Untersuchungen allerdings eine Rate von 34,4%.

2.4.2 Sentinel-Lymphszintigraphie beim Mammakarzinom der Frau

Heutzutage kann Brustkrebs durch hochentwickelte bildgebende Verfahren und Screening schon früh entdeckt werden, zu einem Zeitpunkt zu dem der Tumor klein ist und selten Metastasen aufweist. Lymphknotenmetastasen lassen sich mit diesen Verfahren allerdings nicht nachweisen.

Der bisherige „Goldstandard“, die Axillardissektion, die nicht nur therapeutisch wichtig, sondern vor allem zum Tumor-Staging nötig ist (VERONESI 1990), hat eine hohe Morbidität. Mit der Übernahme des Sentinel-Konzepts aus der Melanom-Therapie ergibt sich eine Methode, die dieselbe Information bei wesentlich geringerer Morbidität liefert (ROUMEN et al. 1999).

Die ersten Untersuchungen zur Sentinel-Lymphszintigraphie beim Mammakarzinom führten KRAG et al. 1993 durch.

Der Axillarlymphknoten-Status ist einer der wichtigsten prognostischen Indikatoren und für die Wahl der adjuvanten Therapie wertvoll (FISHER et al. 1981, Consensus Conference 1985), da die Axillarlymphknoten der wichtigste Metastasenpunkt sind (VERONESI et al. 1987). Allerdings können auch parasternale bzw. interkostale Lymphknotenmetastasen auftreten, die bei der Axillardissektion natürlich nicht entfernt werden. Mit Hilfe der Sentinel-Lymphszintigraphie kann festgestellt werden, ob evtl. SLN mit parasternaler/interkostaler Lokalisation vorhanden sind. Diese können dann gegebenenfalls entfernt werden. Eine komplette Axillardissektion wird nur noch im Fall positiver SLN durchgeführt.

Genau wie beim malignen Melanom wird die präoperative Szintigraphie mit der intraoperativen Gammasonde kombiniert, evtl. zusätzlich mit Farbstoffinjektion. Auch hier sind verschiedene Tracer im Gebrauch, darunter ^{99m}Tc -Nanocoll[®]. Über die Injektionstechnik herrscht noch Uneinigkeit. Möglich sind peritumorale, intratumorale, subdermale oder intradermale Injektionen von 7 bis zu 70 MBq in 0,2 bis 8 ml NaCl, wobei jede Technik ihre Vor- und Nachteile hat (UREN et al. 1995, VERONESI et al. 1997, KRAG et al. 1998, REUHL et al. 1998, ROUMEN et al. 1999, HAIGH et al. 2000, BEMBENEK et al. 2001). Auch sind bei Brustkrebspatienten im Gegensatz zu Melanompatienten die Indikationen zur SLNE noch nicht klar definiert.

Durchschnittlich werden 2 SLN gefunden. Die Vorhersagegenauigkeit des Axillarstatus durch den SLN liegt bei 96-100% (VERONESI et al. 1997, REUHL et al. 1998, KRAG et al. 1998), wobei diese von der Tumorgröße abhängt (BEMBENEK et al. 2001). Die Falschnegativrate reicht je nach Forschungsgruppe von 2,5% (VERONESI et al. 1997) bis zu 4% (REUHL et al. 1998).

2.4.3 Sentinel-Lymphszintigraphie beim Prostatakarzinom

Die bisherigen Vorgehensweisen und deren Probleme wurden schon dargestellt.

Der Einsatz der SLNB beim Prostatakarzinom ist relativ neu. Bisher wird diese Methode in den Kliniken noch nicht flächendeckend durchgeführt. Dementsprechend wenige Untersuchungsberichte gibt es.

Zwei verschiedene Injektionstechniken sind in Gebrauch, die intrakapsuläre und die intraprostatiche. Teilweise gelang es nicht Lymphknoten nach intraprostaticher Injektion darzustellen (GARDINER et al. 1979, STONE 1979). Aufgrund dessen gab es immer wieder Zweifel, ob die Vorsteherdrüse überhaupt intraprostatiche Lymphgefäße aufweist. Von SUZUKI et al. (1992) und AUMÜLLER (1979 und 2000) wurde deren Vorhandensein inzwischen bewiesen.

Während zu Anfang transurethral und perianal, dann transrektal unter digitaler Kontrolle injiziert wurde, hat sich nun die transrektale Injektion unter Ultraschallkontrolle mit einer Rektalsonde durchgesetzt. Präoperative Lymphszintigraphie mit Technetium-Radionukliden und intraoperativer Gammasonde werden zum Auffinden der SLN herangezogen. Ein Nachweis der SLN mit Farbstoffen hat sich als unzuverlässig herausgestellt (WAWROSCHEK et al. 1999).

Bei älteren Studien wurden ca. 10 MBq in je 0,1 bis 0,5 ml NaCl pro Injektion verwendet und 1 bis 4 mal injiziert. Die Injektion erfolgte in die Kapsel oder in den Lobus, der den Tumor enthielt (GARDINER et al. 1979, ZUCKIER et al. 1990). WAWROSCHEK et al. (1999, 2001) injizieren intraprostatich in beide Lobi ; jeweils ca. 100 MBq in insgesamt ca. 2 ml NaCl-Lösung. Mit dieser Methode finden sie durchschnittlich 4 SLN pro Patient. Die Sensitivität der Lymphknotenmetastasen-Detektion beträgt 96 %. Die bisherigen Erfahrungen dieser Forschungsgruppe sind sehr ermutigend.

Zur Validierung der Methode sind allerdings noch mehr Untersuchungen nötig.

2.4.4 Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Sentinel-Lymphszintigraphie

Nach den vielversprechenden Ergebnissen bei malignem Melanom und Brustkrebs hofft man nun das SLN-Konzept auf andere Tumoren übertragen zu können. So gibt es - abgesehen vom Prostatakarzinom - mehr oder weniger weit fortgeschrittene Studien bei Tumoren von Vulva, Penis, Schilddrüse und Gastrointestinaltrakt.

2.4.4.1 Vulvarkarzinom

Lange war die radikale Vulvektomie einschließlich bilateraler inguinal-femoraler Lymphadenektomie die Methode der Wahl. Oft wurde zusätzlich noch eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Seit ca. einem Jahrzehnt gibt es einen Trend zu mehr konservativen chirurgischen Maßnahmen (CAVANAGH 1997). Grund hierfür sind die zum Teil schwerwiegenden Komplikationen. So kommt es zum Beispiel nach inguinal-femoraler Lymphadenektomie bei bis zu 70% der Patientinnen zu chronischen Lymphödemen und Cellulitis der unteren Gliedmaßen (HACKER et al. 1981, PODRATZ et al. 1982). Postoperative Wundinfektionen treten bei 20 – 30% der Patientinnen auf.

Inguinal-femorale Metastasen kommen nur bei 10-20% der Patientinnen vor (WAWROSCHEK und HEIDENREICH 2001). Daher kommt eine routinemäßige bilaterale inguinal-femorale Lymphadenektomie einem „Overtreatment“ gleich. Andererseits werden möglicherweise nicht alle Metastasen entfernt, wenn nur eine oberflächliche inguinale Lymphadenektomie durchgeführt wird (LEVENBACK et al. 1995). Aus diesem Zwiespalt könnte die Sentinel - Staginglymphadenektomie heraus helfen.

Ein Teil der bisherigen Studien, zum Beispiel von LEVENBACK et al. (1995) oder ANSINK et al. (1999), wurden nur mit Farbstoff durchgeführt. Die dabei erreichten SLN-Aufdeckungsraten lagen durchschnittlich bei 60%. Andere Arbeitsgruppen arbeiten mit präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasonde. Zur Verwendung kommen verschiedene ^{99m}Tc -Tracer. Die Injektionen von 5 bis 15 MBq in 0,05 bis 0,1 ml pro Injektion erfolgten intradermal oder subkutan in 2 bis 6 Stellen um den Tumor. Es wurden Früh- und Spätaufnahmen angefertigt und die gefundenen SLN zur späteren minimal-invasiven Entfernung auf der Haut markiert. Zur Validierung der Methode wurden zusätzlich alle oberflächlichen und tiefen femoralen Lymphknoten entfernt. Die SLN-Detektionsrate lag bei 100% mit einer Falschnegativrate von 0% (DE CESARE et al. 1997, DE HULLU et al. 1998, DE CICCIO et al. 2000, TERADA et al. 2000). Direkter Abfluss in die Beckenlymphknoten unter Umgehung der Leistenlymphknoten kommt laut IVERSEN und AAS (1983) nicht vor. Die Abflussrichtung ist individuell unterschiedlich; sie kann ipsilateral, bilateral oder auch contralateral sein.

2.4.4.2 Peniskarzinom

Bei ca. 95% der Penistumore handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (squamous cell carcinoma = SCC). Maligne Melanome von Penis und Urethra sind sehr selten. Die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen beim SCC ist mit 50% vergleichsweise hoch, teilweise sind sie schon zum Diagnosezeitpunkt vorhanden (PIZZOCARO et al. 1997). Allerdings besteht eine Abhängigkeit zu T-Stage des Primärtumors und Grading. Laut PIZZOCARO et al. (1997) treten bei T1G1 - Tumoren in 16,5 % der Fälle Lymphknotenmetastasen auf. Die Wahrscheinlichkeit steigt bis zu 100 % bei T2G3 – Tumoren.

Bisherige Standardtherapie ist eine partielle oder totale Penektomie mit inguinaler und, optional, pelviner Lymphadenektomie. Auch hier kommt es zu Komplikationen. In bis zu 50 % der Fälle treten Hautnekrosen und chronische Lymphödeme der unteren Extremitäten nach exzessiver inguinaler Lymphadenektomie auf (CATALONA 1988) und die perioperative Mortalität reicht bis zu 10 % (SKINNER et al. 1972, NARAYANA et al. 1981). Aber da durch die klinische Untersuchung weder eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen noch ausgeschlossen werden kann und im Frühstadium bei bis zu 20 % der Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten Metastasen nachgewiesen werden (CATALONA 1988), ist der Verzicht auf eine primäre inguinale Lymphadenektomie auch bei frühen Tumorstadien

(<T1G1/G2) problematisch. Die Sentinel-Staging-Lymphadenektomie könnte auch hier zu einer Verkleinerung des Dissektionsgebiets und damit der Komplikationsrate führen. Nur Metastasen-positive Lymphknoten würden dann zu einer inguinalen Lymphknotendissektion führen.

Bisherige Untersuchungen ergeben SLN-Detektionsraten von 90 % bis 100 %. Die präoperative Lymphszintigraphie wurde mit einem ^{99m}Tc -Tracer durchgeführt. 40 bis 80 MBq in 0,3 bis 0,4 ml NaCl wurden intrakutan peritumoral injiziert. Eine Hautmarkierung erfolgte nach Früh- und Spätaufnahmen. Intraoperativ wurden Gammasonde und Farbstoff zur SLN-Auffindung verwendet (HORENBLAS et al. 2000, WAWROSCHEK und HEIDENREICH 2001).

2.4.4.3 Schilddrüsenkarzinom

Es werden vier Typen des bösartigen Schilddrüsenkarzinoms unterschieden: papilläres, follikuläres, undifferenziertes (anaplastisches) und medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Gemäß DRALLE et al. (1994) kann die Umgebung der Schilddrüse mit den darin gelegenen Lymphknoten in vier Kompartimente (ein cervicozentrales, zwei cervicolaterale und ein mediastinales) eingeteilt werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen in diesen Kompartimenten ist unterschiedlich hoch. Auch was die einzelnen Tumortypen betrifft bestehen Unterschiede (DRALLE et al. 1998, GIMM et al. 1998, DIXON et al. 2000).

Aus diesem Grund bestehen über die Indikationen und vor allem über das Ausmaß einer möglichen Lymphknotendissektion noch keine Einigkeit. Zudem kann aufgrund der Morbidität eine Lymphknotendissektion nicht prophylaktisch durchgeführt werden (GIMM und DRALLE 2001). Die Sentinel-Methode könnte auch hier sehr hilfreich sein.

Die bisherigen Studien mit SLN-Detektionsraten von 65 bis 87 % und Falschnegativraten von 8 bis 17 % (KELEMEN et al. 1998, DIXON et al. 2000, HAIGH und GIULIANO 2000) zeigen noch nicht die erhofften Ergebnisse. Es sind also noch weitere Studien notwendig bevor entschieden werden kann, ob das SLN-Konzept auch beim Schilddrüsenkarzinom hilfreich ist.

2.4.4.4 Gastrointestinale Tumore

Es gibt erst wenige Untersuchungen zur Frage, ob das SLN-Konzept auch auf gastrointestinale Tumore zu übertragen ist. Ziel ist auch hier eine Verbesserung des Staging und der histopathologischen Untersuchung durch Beschränkung dieser auf die relevanten Lymphknoten. Wegen der im Allgemeinen sehr großen Anzahl an routinemäßig entfernten Lymphknoten bei gastrointestinalen Karzinomen ist es nicht möglich bei allen eine komplette histopathologische und immunohistochemische Begutachtung durchzuführen.

Die Ergebnisse beim Oesophaguskarzinom von KITAGAWA et al. (2000) scheinen vielversprechend. Ein Radiokolloid wurde endoskopisch submucosal injiziert. Die SLN wurden intraoperativ mit Hilfe einer Gamma-Sonde lokalisiert. Die Detektionsrate lag bei 91 % mit einer Genauigkeit von 97 % was die Vorhersage des Lymphknotenstatus durch den SLN-Status betrifft.

Der Lymphabfluss des Magen-Darmtraktes ist multidirektional und bildet ein komplexes Netzwerk. Wo Lymphknotenmetastasen auftreten, lässt sich deshalb nur schwer vorhersagen. Es gibt Untersuchungen bei denen nach Farbstoffinjektion um den Tumor die Darstellung von Lymphgefäßen und SLN gelang. Die Vorhersagegenauigkeit des Lymphknotenstatus betrug 98 % (MIWA 2000). Aufgrund der anatomischen Verhältnisse besteht die Gefahr von Überlagerungen der SLN durch Radioaktivität aus Magenlumen und Leber.

Was den Wert des SLN-Konzepts für kolorektale Tumoren betrifft, gibt es verschiedene Meinungen. Die bisherigen Studien wurden mit peritumorale Injektion von Farbstoffen durchgeführt. Während SAHA et al. (2000) eine SLN-Detektionsrate von 98,8 % und eine Falschnegativrate von 5 % bei ihren Untersuchungen erhielten, sind die Ergebnisse von CSERNY et al. (1999) und JOOSTEN et al. (1999) weniger positiv. Sie erzielten Detektionsraten von 96 % bzw. 70 % und Falschnegativraten von 21 % bzw. 60 %.

Bei gastrointestinalen Tumoren besteht also bezüglich des SLN-Konzepts noch Klärungsbedarf.

2.5 Makroskopische Anatomie der Prostata

Der Hund gilt bei der Erforschung der humanen benignen Prostatahyperplasie (BPH) schon sehr lange als geeignetes Tiermodell, da die Pathogenese der humanen BPH und der Prostatahyperplasie des Hundes vergleichbar sind. Prostatakarzinome kommen beim Hund im Gegensatz zum Menschen allerdings seltener vor. Aufgrund des ähnlichen Lymphabflusses der Prostata bei Hund und Mensch ist der Hund auch für dieses Forschungsgebiet sehr gut geeignet. Sowohl für den Menschen (AUMÜLLER 2000) als auch für den Hund (SUZUKI et al. 1992) ist belegt, dass unterschiedliche Regionen der Prostata in unterschiedliche Lymphabflussgebiete münden. Zudem ist die Untersuchung bzw. Darstellung der Prostata mit der rektalen Ultraschallsonde durch ihre Lage beim Hund genauso durchzuführen wie beim Menschen. Bei entsprechender Wahl der Hunderasse sind auch die Volumenausdehnungen der Prostata sehr ähnlich (was bei den für die vorliegende Arbeit verwendeten Foxhounds der Fall ist). Eine Prostata-Lymphszintigraphie ist, wie zum Beispiel MENON et al. (1977) oder KAPLAN et al. (1980) zeigten, ebenfalls möglich.

Unterschiede bzw. Ähnlichkeiten in der Anatomie dieses Organs bei Mensch und Hund werden nun im Folgenden genauer aufgezeigt.

2.5.1 Topographie beim Menschen

In Form und Größe gleicht die Prostata einer Kastanie. Sie umgibt die Urethra im Anfangsteil; die Basis liegt dem Blasengrund, die Spitze dem Diaphragma urogenitale an. Die Hinterfläche ist der digitalen Untersuchung vom Rektum aus zugänglich. Vom Damm aus gesehen „steht sie vor“ der Harnblase, daher der Name (gr. *prostátēs* = Vorsteher, Vordermann, *prosténai* = sich voranstellen) (LIPPERT 2000).

2.5.2 Topographie beim Hund

Die Prostata liegt, je nach Rasse, Alter und Füllungszustand der Blase des Hundes in der Beckenhöhle auf dem Beckenboden, am Schambeinrand oder intraabdominal. Sie umgibt den Anfangsteil der Harnröhre, ist kraniodorsal vom Peritoneum überzogen, während lateroventral Gefäße und Nerven vorbeiziehen (METZGER 1994).

Die Prostata des Hundes ist abhängig von Rasse, Alter und hormonellem Status haselnuß- bis kastaniengroß. Sie ist rund bis längsoval geformt, mit einer ventralen median verlaufenden Furche (METZGER 1994). Sie ist genau wie beim Menschen der digitalen Untersuchung vom Mastdarm her zugänglich.

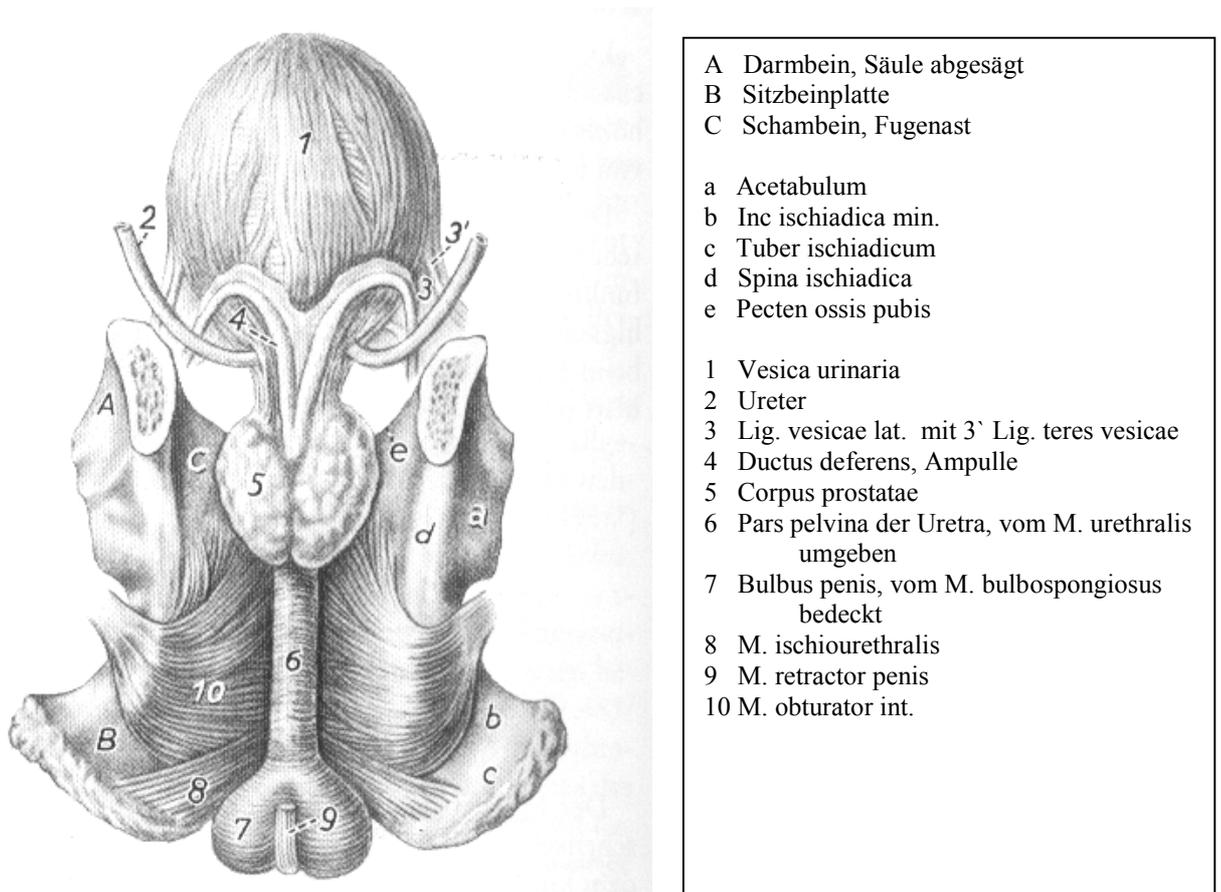
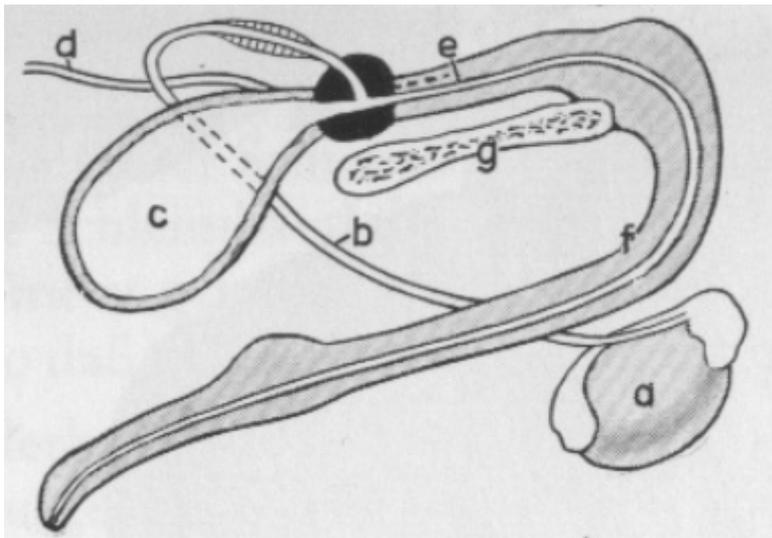
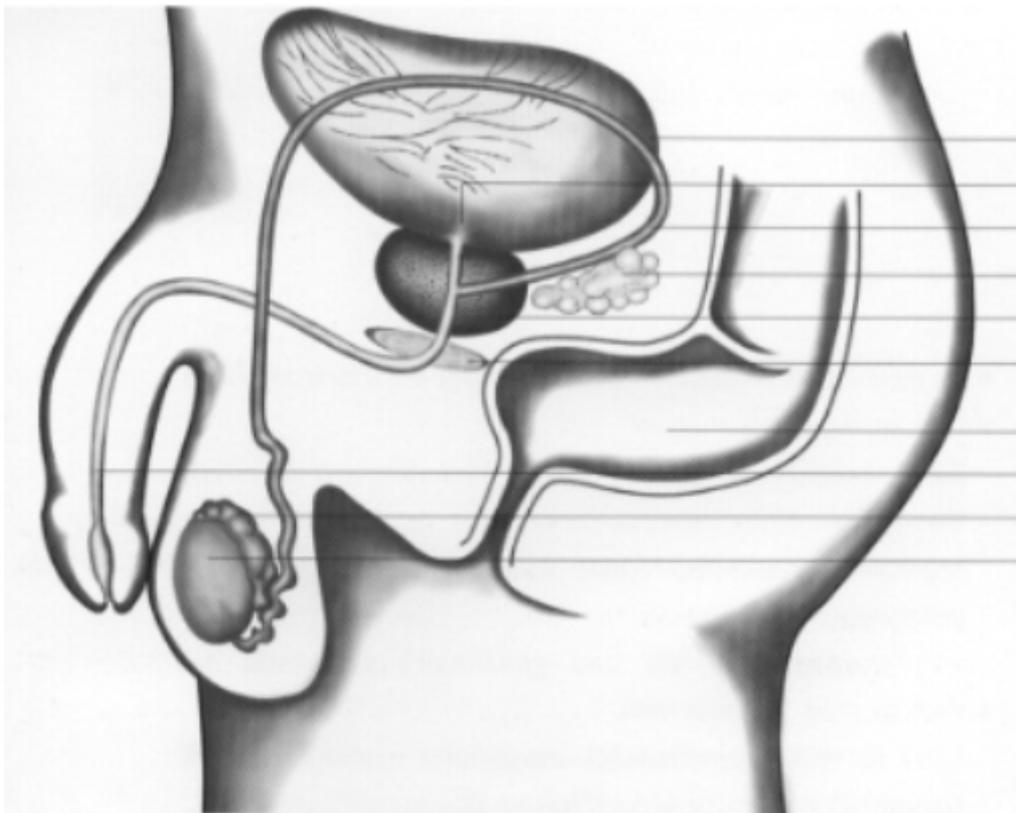


Abb. 1: Männliche Harn- und Geschlechtsorgane im Bereich des Beckenbodens eines männlichen Hundes. Dorsale Ansicht. (aus Nickel, Schummer, Seiferle 1987)



- | | |
|--|--|
| a | rechter Hoden und Nebenhoden |
| b | Samenleiter |
| c | Harnblase |
| d | Harnleiter |
| e | Beckenstück der Harnröhre mit Mündungen der akzessorischen Geschlechtsdrüsen |
| f | Penis mit Penisstück der Harnröhre |
| g | Beckenboden |
| strichliert: Samenleiterampulle | |
| schwarz: Corpus bzw. Pars disseminata der Prostata | |

Abb 2: Schema der männlichen Geschlechtsorgane des Hundes (aus Nickel, Schummer, Seiferle 1987)



- | |
|-----------------------|
| Blase |
| Blasenhals |
| Samenleiter |
| Samenblasen |
| Prostata |
| äußerer Schließmuskel |
| Enddarm |
| Harnröhre |
| Nebenhoden |
| Hoden |

Abb. 3: Ansicht der männlichen Geschlechtsorgane des Menschen (nach Ein Leitfaden für Patienten)

2.5.3 Morphologie und funktionelle Anatomie beim Menschen

Anatomisch lässt sich die Prostata des Menschen in einen Isthmus, Lobus sinister, dexter und Lobus medius gliedern. In der Klinik ist eine konzentrische Gliederung üblich, die den Erkrankungen der Prostata besser entspricht. Es wird zwischen urethraler Zone, Transitionalzone und peripherer Zone unterschieden (LIPPERT 2000).

Das Parenchym der menschlichen Prostata besteht aus verzweigten tubuloalveolären Einzeldrüsen, die über die Ductuli prostatici in die Urethra münden. Das Drüsenepithel ist einschichtig, z.T. mehrreihig, iso- bis hochprismatisch. Das Drüsengewebe wird von einem Gerüst aus glatten Muskeln, elastischen Fasern und Bindegewebe, dem Stroma myoelasticum, durchzogen (AUMÜLLER 1979, LIPPERT 2000).

Die Prostatakapsel, die das Organ nach außen hin abschließt, besteht aus straffem Bindegewebe und glatten Muskeln (LIPPERT 2000).

2.5.4 Morphologie und funktionelle Anatomie beim Hund

Das Corpus prostatae lässt sich beim Hund in einen rechten und einen linken Lappen unterteilen, die die Harnröhre allseitig umgeben. Drüsenläppchen in der Wand der Harnröhre werden als Pars disseminata bezeichnet (NICKEL et al. 1987). Teilweise werden auch die Begriffe Pars externa (Corpus prostatae) und Pars interna (Pars disseminata) verwendet (WROBEL 1990). Aufgrund der umfangreichen Forschung an der caninen Prostata als Modell für die BPH, wird auch die Einteilung in peripher und periurethral übernommen.

Die Bezeichnung der Drüsengruppen in der Nähe der Harnröhre als periurethrale Drüsen ist nach METZGER (1994) gerechtfertigt.

Die verschiedenen Anteile der Prostata des Hundes bestehen wie beim Menschen aus Kapsel, Parenchym und Stroma. Das Drüsengewebe ist allerdings tubulös aufgebaut, kann sich aber mit der Zeit durch eine beginnende glanduläre Hyperplasie zu tubuloalveolären Aufbau umwandeln (METZGER 1994). Das Drüsengewebe ist also, genau wie beim Menschen, stark hormon- und altersabhängig (BERRY et al. 1986, LOWSETH et al. 1990). Das Epithel ist einschichtig hochprismatisch (METZGER 1994).

Muskelfasern, die der Prostatakapsel entstammen, ziehen Richtung Urethra und bilden auf diese Weise Septen. Regelmäßig findet sich ein ventrales, z. T. auch ein dorsales, Septum. Eine weitere Organseptierung ist möglich, aber nicht charakteristisch (METZGER 1994).

2.6 Anatomie des prostatistischen Lymphsystems

2.6.1 Das prostatistische Lymphsystem des Menschen

Die parenchymatösen Lymphkapillaren ziehen überwiegend an den Gefäßstiel, der dorso-lateral an der Organbasis liegt, und folgen diesem zu den Beckenlymphknoten im Bereich der A. und V. iliaca interna, externa und communis. Einzelne Lymphgefäße schließen sich denen der ventralen Rektumoberfläche bzw. der Harnblase an und ziehen in den präsakralen Bereich. Weiterhin finden sich mehrere Lymphgefäße aus der ventrokaudalen bzw. lateralen Drüsenportion der Prostata, die in die Lymphknoten der Fossa obturatoria drainieren. Es bestehen ausgedehnte intraglanduläre und intrakapsuläre Anastomosen, die auch die Drainage kontralateraler Drüsenabschnitte zu Lymphknoten der Gegenseite ermöglichen (AUMÜLLER 2000).

KUBIK (1993) beschreibt weiterhin, dass die aus der Prostata heraustretenden Lymphgefäße einen sehr grobmaschigen Plexus periprostaticus bilden, aus dessen subkapsulärem Geflecht die efferenten Kollektoren ihren Ursprung nehmen.

2.6.2 Das prostatistische Lymphsystem des Hundes

Nach AUMÜLLER (1979) erfolgt beim Hund die Lymphdrainage innerhalb der Drüse über zwei verschiedene Zonen:

1. die periurethrale Zone und
2. die periphere Zone, die die eigentliche Prostata repräsentiert.

In ersterer verlaufen die feinen Lymphgefäße zwischen den Venen der Lamina propria und um die Drüsenzellen in die Submukosa der Harnröhre. Teilweise findet eine Vereinigung dieser Lymphgefäße mit denen der Harnblase statt.

Die feinen Lymphgefäße der peripheren Zone verlaufen um die Arterien ohne ein Geflecht zu bilden (AUMÜLLER 1979).

POIRIER und CUNEO (1902) beschreiben ergänzend feine Lymphspalten, die sich als Netzwerke um die einzelnen Drüsenazini winden und sich dann zu größeren, intraprostatistischen Lymphgefäßen verbinden. Diese wiederum verlaufen radiär zur Kapsel und bilden dort den periprostatistischen Lymphplexus.

Außerhalb der Prostata verlaufen die Lymphgefäße parallel zu A. und V. prostatica, A. und V. pudenda, A. und V. iliaca interna sowie den Samenleitern. Es bestehen auch enge Verbindungen zu den Lymphgefäßen von Blase und Rektum. So werden schließlich die Lnn. iliaci mediales und Lnn. sacrales erreicht, von wo aus die Lymphe dann in die Lnn. iliofemorales seu inguinales prof. gelangt (AUMÜLLER 1979, SUZUKI et al. 1992).

2.7 Die Technetium - 99m - NANOCOLL[®] – Szintigraphie

2.7.1 Chemische und physikalische Eigenschaften des Technetiums

Über 80% der in Kliniken verwendeten Radiodiagnostika sind mit dem kurzlebigen, metastabilen Nuklid Technetium-99m markiert. Durch die geringe Strahlenbelastung des Patienten und die effektive Detektion der emittierten γ -Quanten hat es nahezu optimale kernphysikalische Eigenschaften (SCHWOCHAU 1994).

Technetium (Tc) befindet sich im Periodensystem der Elemente in der Gruppe VIIb und gehört damit zu den Übergangselementen, welche wiederum zu den Metallen zählen. Es tritt in den Oxidationsstufen +7 bis -1 auf und neigt zu Komplexbildung. Aufgrund der geringen Atom- und Ionenradiendifferenzen ist das chemische Verhalten von Tc dem des homologen Elements Rhenium sehr ähnlich (SCHWOCHAU 1986).

Tc-99m, das in der Nuklearmedizin gebräuchliche Technetiumisotop, wird im Generator aus Molybdän-97 gewonnen. Durch interne Konversion wandelt sich Tc-99m mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6,02 h unter Emission von 140 keV γ -Quanten zu Tc-99. Dieses wiederum emittiert β -Strahlung (max. 292 keV) mit einer Halbwertszeit von $2,14 \times 10^5$ Jahren und wird so zum stabilen Ruthenium-99 (BRANDAU 2000). Diese β -Strahlung trägt nur unmerklich zur Strahlenbelastung bei.

2.7.2 Chemische und physikalische Eigenschaften von Tc-99m-NANOCOLL[®]

NANOCOLL[®] ist ein Nanokolloid aus menschlichem Serumalbumin. Es zeichnet sich durch eine sehr geringe Teilchengröße aus, ähnlich der des Au-198-Kolloids. Die Teilchengröße des mit Tc-99m markierten Kolloids liegt zu 95% im Bereich von < 80 nm (0,08µm).

(PRODUKTINFORMATION NANOCOLL[®])

2.7.3 Physiologische Eigenschaften und biochemisches Verhalten

Die biochemischen Eigenschaften des Metallkomplexes, nicht diejenigen des Liganden, sind für die In-vivo-Eigenschaften des Technetium-Radiopharmakons verantwortlich.

Verabreicht man Tc-99m-NANOCOLL[®] intravenös, wird es von phagozytierenden RES-Zellen von Leber, Milz und Knochenmark aufgenommen und gespeichert.

Subkutan, parenchymatös oder interstitiell injiziertes Tc-99m-NANOCOLL[®] folgt zum Großteil der Gewebsflüssigkeit in die Lymphgefäße und von dort in die regionären Lymphknoten und Hauptlymphstämme und wird von den retikulären Zellen in funktionstüchtigen Lymphknoten gespeichert. Ein Teil der Dosis wird an der Injektionsstelle von Histozyten phagozytiert. Ein geringer Rest gelangt in die Blutbahn.

Spuren der verabreichten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden.

(PRODUKTINFORMATION NANOCOLL[®])

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit, die als Orientierungsstudie gedacht ist, ist es, beim Hund Daten zur Biokinetik des Tracers, vor allem bezüglich Abhängigkeit von Injektionsmodus und Injektionsvolumen zu erhalten. Die Daten sollen dann Auskunft geben, wie ein optimaler Lymphknoten-Uptake erreicht werden kann. Ebenso soll herausgefunden werden, ob sich Applikationsaktivität und –volumen verringern lassen.

Parallel zu den eigenen Untersuchungen werden an denselben Tieren Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Prostatalymphszintigraphie in Abhängigkeit von Injektionstechnik und Injektionsvolumen durchgeführt (HAUSER in Vorb.).

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß §8 des deutschen Tierschutzgesetzes vom 25.5.1998 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt (Genehmigungsnummer WA 1533/1-1).

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Für die Studie werden 6 männliche nicht kastrierte Foxhounds eingesetzt, die zum Versuchsbeginn etwa 1,5 Jahre alt sind und zwischen 38 und 42 kg wiegen.

3.2.2 Versuchsplan

Voraussetzung von experimentellen und / oder klinischen Untersuchungen zur Optimierung der Radioaktivitätsverteilung innerhalb der verschiedenen Organsysteme ist die Erfassung biokinetischer Daten bei gleichbleibenden Untersuchungsbedingungen. Deshalb läuft die Untersuchung aller 6 Tiere nach demselben Schema ab.

Der Ablauf lässt sich in 2 Teile gliedern:

3.2.2.1 Teil 1: Vergleich der beidseitigen zentralen mit der beidseitigen kapselnahen ventralen und dorsalen Injektion bei gleichem Applikationsvolumen

Jede Versuchsreihe beginnt mit der zentralen intraprostatischen Injektion des Tracers in jeden Lobus (1. Injektion bzw. 1. Versuch). Diese erfolgt transrektal unter Ultraschallkontrolle nach vorheriger Volumenbestimmung der Prostata und damit festgelegtem konstantem Applikationsvolumen.

Um die Biokinetik des Tracers feststellen zu können, werden nun einerseits statische Lymphszintigraphien durchgeführt und andererseits venöse Blutentnahmen vorgenommen.

Die Szintigraphien erfolgen dorsal und ventral, dies entspricht Rücken- und Bauchlage der Versuchstiere. Die Auswertung der Szintigramme wird mit Hilfe der sogenannten „region of interest“-Technik durchgeführt, so dass man aus den wiederholten Aufnahmen einen Aktivitätsverlauf in den Organen und Lymphknoten erhält.

Die Aktivität der Blutproben, die über den hämatogenen Tracertransport Auskunft gibt, wird im Bohrloch bestimmt.

Sowohl die Szintigramme als auch die Blutentnahmen erfolgen ca. 10, 30, 60, 90, 120 Minuten und etwa 24 Stunden nach Tracerapplikation.

Zusätzlich findet am Versuchsende des 1. Tages eine Aktivitätsmessung des Urins statt.

Die kapselnahe dorsale und ventrale Injektion in jeden Lobus (2. Injektion bzw. 2. Versuch) findet frühestens eine Woche später statt und erfolgt mit identischem Ablauf.

Die 3. Injektion soll Auskunft über die Reproduzierbarkeit geben. Die Applikationsmethode ist abhängig vom Ergebnis der SLN-Darstellung der vorherigen Untersuchungen:

- a) Reduzierte SLN-Darstellung (= geringere Anzahl von dargestellten SLN) bei der kapselnahen Injektionsmethode gegenüber der zentralen führt zu einer Wiederholung des Versuchsablaufs mit identischem Injektionsvolumen und beidseitiger, zentraler Injektion.
- b) Zusätzliche SLN-Darstellung (= erhöhte Anzahl von dargestellten SLN) bei der kapselnahen Injektionsmethode gegenüber der zentralen hat die Wiederholung des Versuchsablaufs mit dorsaler und ventraler kapselnaher Injektion zur Folge.
- c) Bei identischer (= alle SLN am gleichen Ort dargestellt, die Radioaktivitätsanreicherung muß nicht identisch sein) oder gleichwertiger, nicht-identischer SLN-Darstellung (= gleiche Anzahl von dargestellten SLN unterschiedlicher Lokalisation) wird der Versuch mit zentraler Applikation wiederholt.

3.2.2.2 Teil 2: Volumenreduktion

Um zu überprüfen, ob eine Volumenreduktion zu aussagekräftigen Ergebnissen führt und eine Reduktion im Harn erreicht werden kann, wird mit der in Teil 1 ermittelten Methode weitergearbeitet.

Zunächst wird das Injektionsvolumen auf 1/10 des Ausgangsvolumens reduziert, wobei das Mindestvolumen 0,1 ml beträgt. Sollte diese Methode nicht erfolgreich sein, wird der Versuch noch einmal mit einem Applikationsvolumen von 50% des Ausgangsvolumens durchgeführt.

Das bedeutet:

- a) Bei identischer SLN-Darstellung zwischen beiden zentralen Applikationsversuchen wird dieser Versuchsablauf mit reduziertem Injektionsvolumen wiederholt.
- b) Identische SLN-Darstellung der kapselnahen Applikationen führt zu einer Wiederholung dieses Versuchsablaufs mit reduziertem Volumen.

Ergibt sich bei diesem Versuch eine identische SLN-Darstellung ist die Versuchsreihe abgeschlossen.

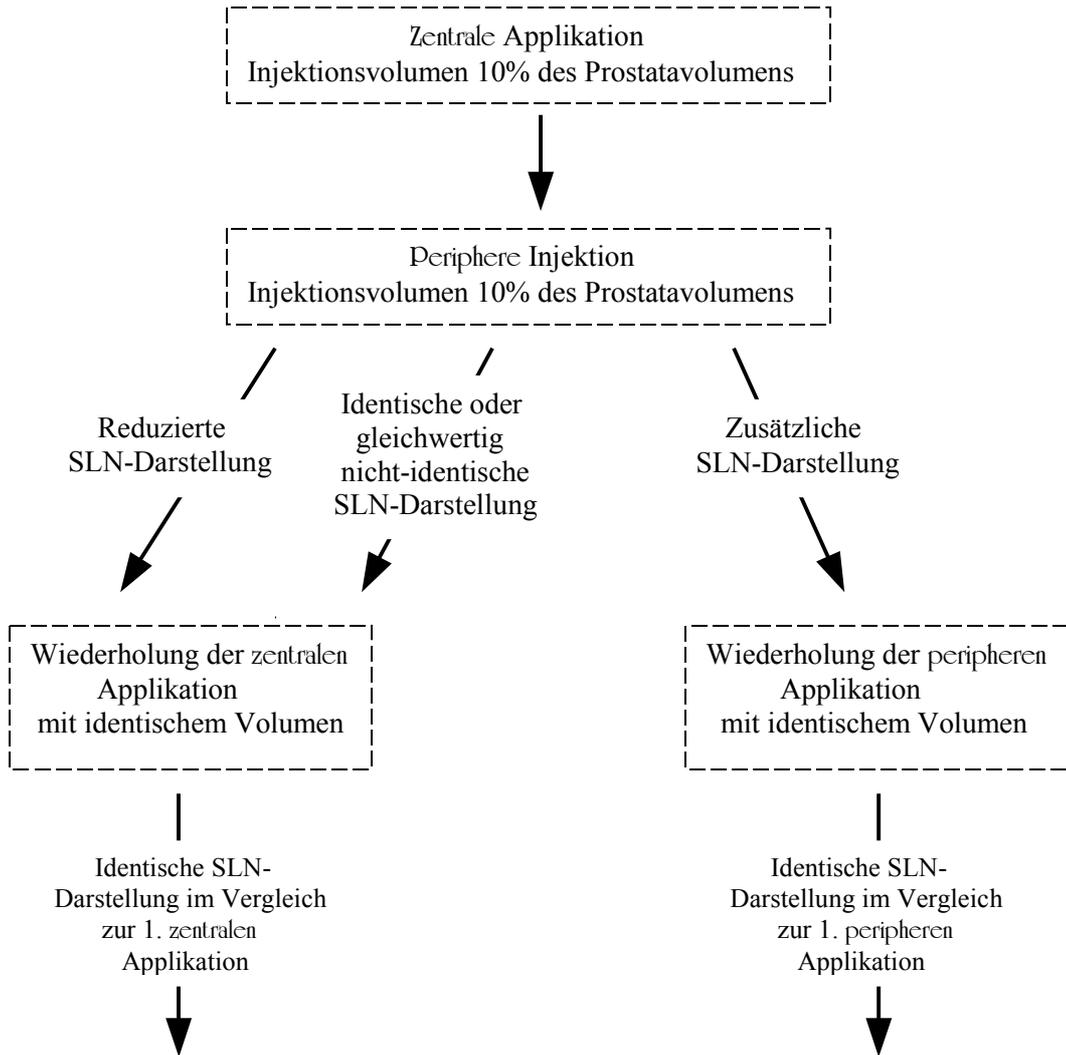
Kommt es dagegen zu einer reduzierten SLN-Darstellung, wird der entsprechende Versuchsablauf mit einem Injektionsvolumen von 50% des Ausgangsvolumen wiederholt.

In Abbildung 2 ist der Versuchsplan des Projekts dargestellt.

Grundsätzlich erfolgt bei jedem Versuchstier die Beendigung des Versuchs, falls kein Weg innerhalb des Flussdiagramms gehbar ist.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Teil 1:



Teil 2:

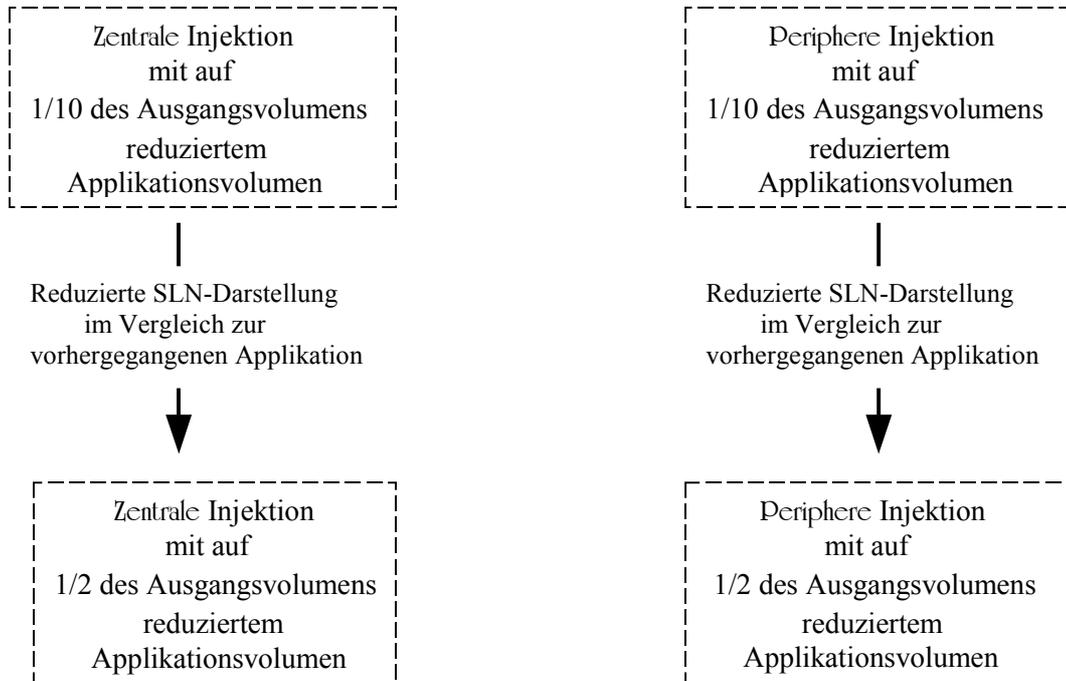


Abb. 4: Schematische Darstellung des Versuchablaufes

3.2.3 Versuchsdurchführung

3.2.3.1 Vorbereitung und Anästhesie

Die Hunde werden für die Untersuchungen jeweils in Vollnarkose versetzt.

Die Prämedikation besteht aus Acepromazin (Vetranquil[®], Sanofi-Ceva; 0,02 mg/kg KGW) und Levomethadon (L-Polamivet[®], Hoechst Roussel Vet; 0,25 mg/kg KGW), welche in einer Mischspritze subkutan am Nacken injiziert werden.

Da durch die transrektale Injektion des Tracers ein Infektionsrisiko besteht, wird prophylaktisch ein Antibiotikum verabreicht (Baytril[®], Bayer Vital).

Zur Narkoseeinleitung und zur Aufrechterhaltung der Narkose während des Transports wird Propofol (Propofol[®] 1%, Fresenius) über eine Venenverweilkanüle (Venflon[™] Pro, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) in der V. cephalica gegeben.

Die oft mehrstündige Narkose während der Szintigraphie wird durch eine Isofluran – Inhalationsanästhesie (IsoFlo[®], Essex oder Forene[®], Abbott / Servo Ventilator 900, Drägerwerk AG, Lübeck) in Sauerstoff aufrechterhalten.

Um eine stabile Kreislaufsituation zu erhalten, erhält jeder Hund während der Narkose 500ml Ringer-Lösung[®] infundiert.

3.2.3.2 Prostatavolumenmessung und Applikationsvolumen

Die Volumenmessung wird sonographisch (Ultraschallgerät Siemens, München) mit Hilfe einer Rektalsonde aus der Humanmedizin (Sonoline[®], Siemens, 7,5 MHz) vorgenommen. Die Messung erfolgt immer durch dieselbe humanmedizinisch erfahrene Person.

Zur Berechnung des Prostatavolumens existieren sowohl für den Menschen als auch für den Hund zahlreiche Modelle (z. Bsp. BLUM et al.1985, TERRIS und STAMEY 1991, RUEL et al. 1998), wobei diejenigen, die auf der sonographischen Bestimmung der Prostata-Durchmesser in 3 Ebenen basieren, am einfachsten durchzuführen sind. Das Prostatavolumen des Hundes ist sonographisch exakt bestimmbar (ATALAN et al. 1999). Aufgrund der Form der Hundeprostate erscheint die Bestimmung des Volumens mit Hilfe der Ellipsoid-Formel ($H \times B \times T \times 0,524$) als ausreichend.

Das zu applizierende Ausgangsvolumen (0,1 ml Applikationsvolumen pro 1 ml Prostata-

volumen) basiert auf der Relation von Injektionsvolumen zu Prostatavolumen bei der klinischen Untersuchung am Menschen (WAWROSCHEK et al.1999).

Da anfangs trotz 24stündiger Nahrungskarenz Probleme durch Kot im Rektum auftreten, wird den Hunden parallel zur Prämedikation ein Klistier (Mikroklist[®], Pharmacia) verabreicht.

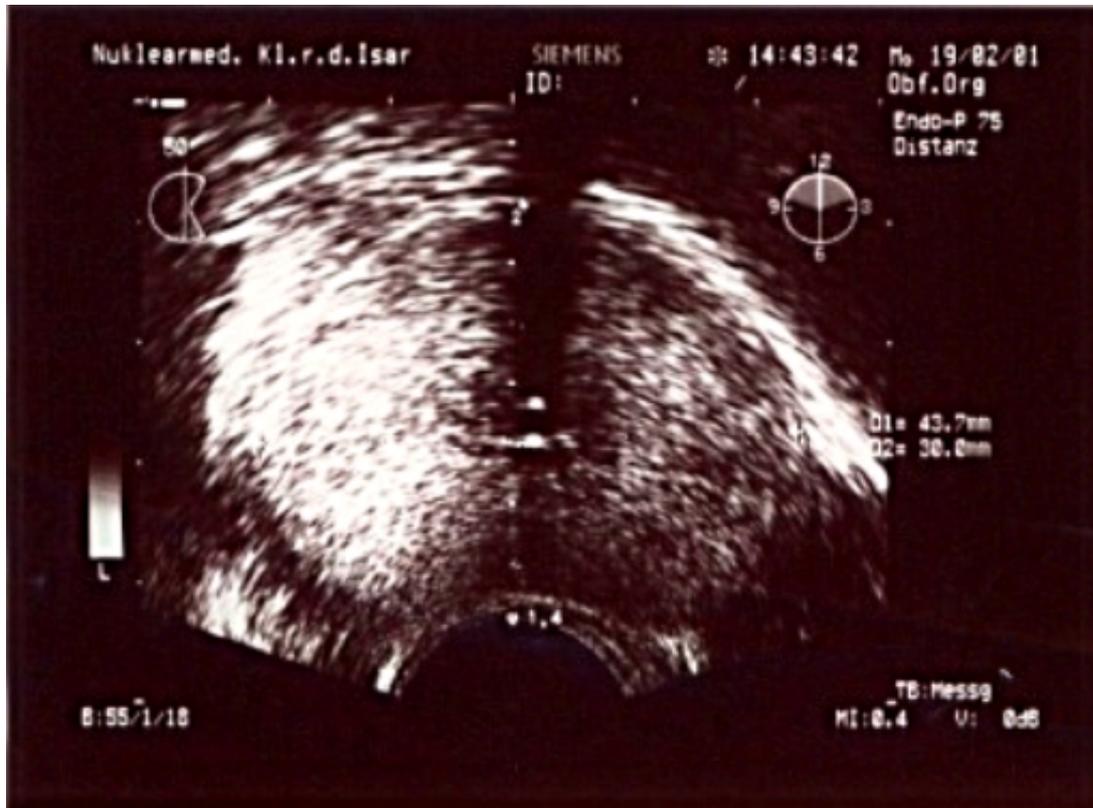


Abb. 5: Ultraschallbild der Prostata von Hund 090 mit Ausmessungen

3.2.3.3 Intraprostatische Injektion

Die Injektion wird immer von derselben erfahrenen Person vorgenommen.

Die Applikation erfolgt transrektal unter sonographischer Kontrolle der Kanüle (Chiba[®] Ø 0,7 mm, Länge 270 mm; OptiMed, Ettlingen). Die Kanüle wird hierfür mit Hilfe einer Vorrichtung parallel der Rektalsonde befestigt. Auf dem Ultraschallbildschirm lässt sich die Lage der Kanüle bei Eindringen in das Prostataparenchym genau bestimmen. Die jeweiligen Injektionen sind ebenso auf dem Bildschirm zu verfolgen. Nach Applikation des Radiotracers wird mit maximal 0,5 ml NaCl-Lösung nachgespült, um die Injektionskanüle möglichst von dem ^{99m}Tc-Nanocoll[®] zu reinigen.

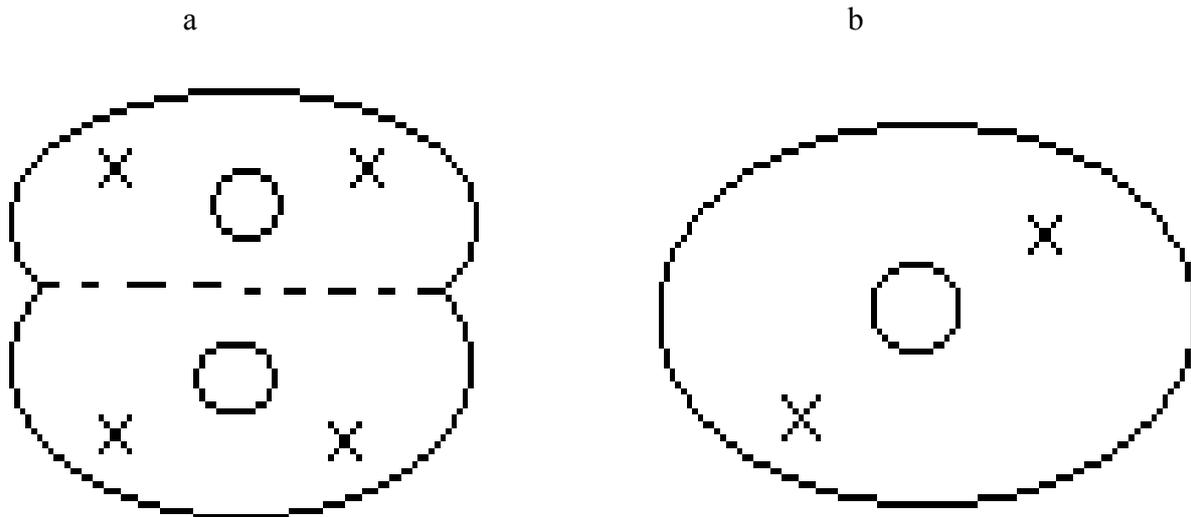


Abb. 6: Schematische Darstellung der Injektionstechnik beim Hund (o = zentrale Injektion, x = periphere Injektion)
a: dorsale Ansicht; b: Ansicht von lateral

3.2.3.4 Technetium - 99m(Tc-99m) - Szintigraphie

3.2.3.4.1 Auswahl von Trägersubstanz und Radioaktivitätsmenge

Pro Hund und Versuch soll eine Tc-99m Gesamtaktivität von 100 MBq appliziert werden.

Eine weitere Reduktion der Radioaktivität gegenüber der beim Mensch verwendeten (200 MBq) führt möglicherweise zu einer unerwünschten Verlängerung der szintigraphischen Aufnahmezeit und damit der Narkosezeit der Versuchstiere.

Als Trägersubstanz wird analog der Untersuchungen beim Menschen (WAWROSCHEK et al. 1999, 2001) Nanocoll[®] (Fa. Amersham-Sorin, Italien) benützt. Dies ist ein Nanokolloid aus gereinigtem Humanserumalbumin mit einer Partikelgröße <80 nm. Die von der Herstellerfirma zur Verfügung gestellten sogenannten präklinischen Sicherheitsdaten der Substanz zeigen keine Probleme bei der Anwendung im Tierversuch. Weder kam es zum Verenden, noch wurden pathologische Veränderungen bei der Obduktion festgestellt, nachdem 800 mg und 950 mg Mäusen bzw. Ratten intravenös injiziert wurde. Mäuse oder Ratten, denen 1g/1kg subkutan injiziert wurden, zeigten keinen lokalen Reaktionen. Diese Dosen entsprechen dem Inhalt von mehr als 10 Ampullen pro kg Körpergewicht verglichen mit der Humanalbumin-

Dosis von 0,007 mg/kg, die üblicherweise zu diagnostischen Zwecken in der Nuklearmedizin benützt werden.

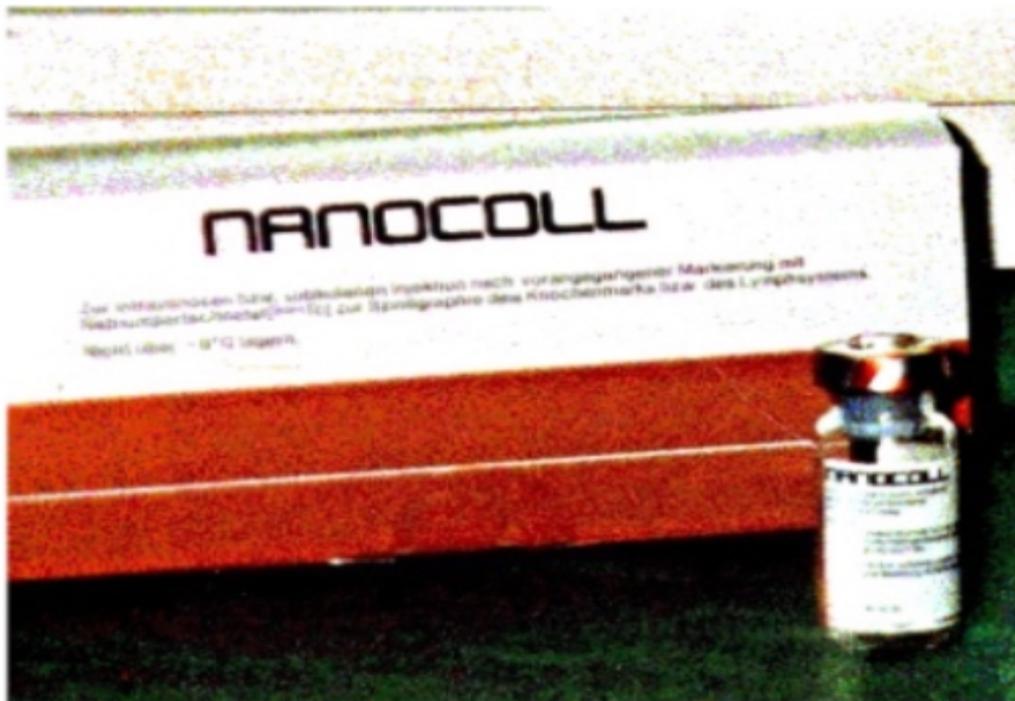


Abb. 7: Nanocoll® (Amersham-Sorin, Saluggia/Italien)



Abb. 8: Positionierung der Kanüle und Injektion unter Ultraschallkontrolle



Abb. 9: Injektion von ^{99m}Tc -Nanocoll[®]

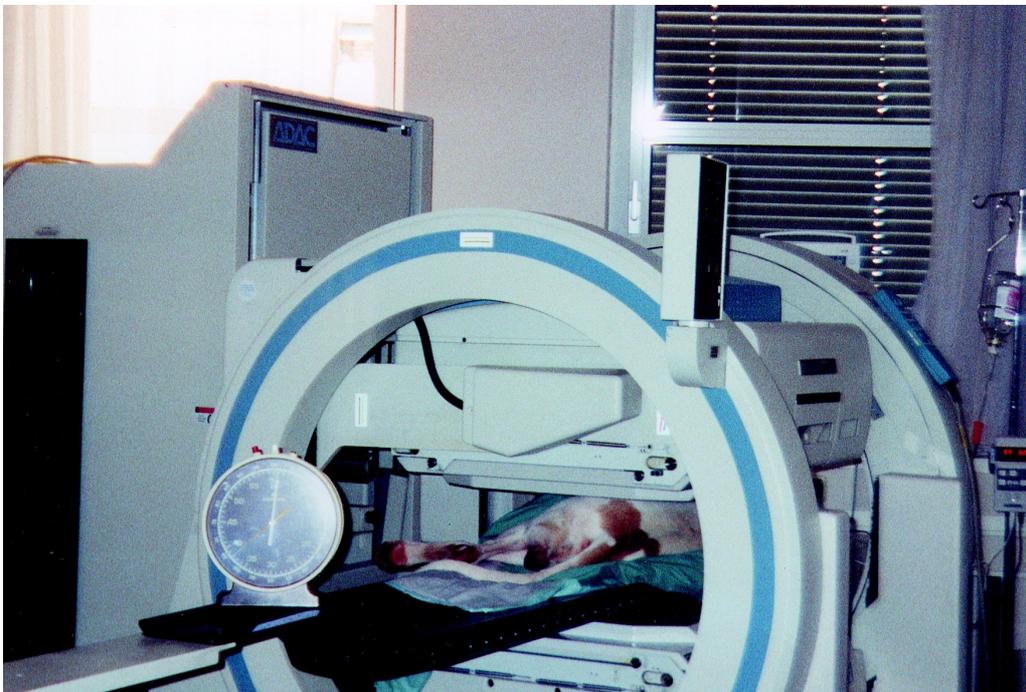


Abb. 10: Lagerung eines Hundes für die seitlichen Aufnahmen

3.2.3.4.2 Aufnahmetechnik

Eine Gamma-Kamera (OPTN, Silhouette LCS-Vertex, ADAC Laboratories, Milpitas/Ca., USA) wird eingesetzt, um die Verteilung der Tc-99m – Aktivität im Organismus sichtbar zu machen. Die single photon emission computer tomographie (SPECT) – fähige Kamera mit einer digitalen Zweidetektor-technologie ist für diese Messung mit einem Parallelloch-Kollimator für niedrige Energien und hohe Auflösung (parallel- low- energy- high- resolution = PLEHR) ausgerüstet. Die Matrix beträgt 128 x 128 Pixel.

Es erfolgt eine planare Aufnahmetechnik, d.h. die Kollimatoren stehen während des Scans unbewegt unter und über dem Objekt.

Die Energiefenster sind beim Energieniveau des Tc-99m, also bei 140 keV, auf 20% eingestellt.

Die Aufnahmen werden nach einer bestimmten Akquisitionszeit (s. unten) bzw. nach 100000 cts. beendet.

Die Vorgehensweise des ersten Untersuchungstages lautet folgendermaßen:

Der zu untersuchende Hund wird in Narkose (siehe Kap. 3.2.3.1) gelegt und nach Prostata-volumenmessung und Injektion des Tracers zunächst in Bauchlage fixiert. Der Abstand des unteren Detektors (Detektor 2) beträgt 5.0 cm, während der obere (Detektor 1) Kontakt zum höchsten Körperpunkt hat. Die erste Aufnahme wird 10 min. nach der Injektion gestartet. Es erfolgen jeweils abwechselnd 10minütige Aufnahmen von Becken-/Unterbauch- und Oberbauch-Region. Die gesamte Aufnahmedauer beträgt ca. 2 h und richtet sich nach dem Aktivitätspeak in den Lymphknoten. Schließlich erfolgt noch je eine Becken-/Unterbauch- und Oberbauch- Aufnahme in Seitenlage, um die Lymphknoten bei der Auswertung lokalisieren zu können bzw. durch die Prostata verdeckte darstellen zu können.

Am darauffolgenden Tag werden je eine Unterbauch- und Oberbauch-Aufnahme in Bauchlage und eine Unterbauch-Aufnahme in Seitenlage mit einer jeweils 15minütigen Dauer vorgenommen.

Das Gesichtsfeld des Kollimators wird so gewählt, dass bei der Unterbauch- Aufnahme die hintere Grenze am kaudalen Sitzbeinrand liegt. Bei der Oberbauchaufnahme wird die vordere Grenze auf die Mitte des Schulterblatts gelegt, um die Leber vollständig im Bild zu haben.

Die Bestimmung der Tracer-Verteilung und deren zeitlicher Verlauf wird mit Hilfe der sogenannten „Regions of Interest“ (ROIs) über Prostata, Harnblase, Leber, Milz und den Lymphknoten bestimmt. Die Aufzeichnung und Auswertung der Szintigramme erfolgt mit dem Computerprogramm Pegasus Ultra (Version 4.20).

Der Organ-Uptake wird durch das Verhältnis von ROI-Zählrate zu Ganzkörperzählrate berechnet. Hierzu werden die Zählraten der ventralen und dorsalen ROI bzw. des Ganzkörpers geometrisch gemittelt und mit der physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden für Technetium auf den Zeitpunkt der Applikation zerfallskorrigiert (FUEGER und SCHREINER 1985). Die Ganzkörperzählrate ermittelt man immer aus der ersten Aufnahme (10 min p.i.), da sich zu diesem Zeitpunkt die gesamte applizierte Aktivität noch im Körper befindet.

Zur quantitativen Bestimmung der Harnblasenkontamination wird das erste Szintigramm ohne Möglichkeit zur Blasenentleerung durchgeführt. Später kann die Blase zur Vermeidung von Überlagerungen gegebenenfalls entleert werden.

Da eine klare Trennung der Radioaktivität von Harnblase und Prostata durch Überlagerung beider Organe teilweise nur eingeschränkt möglich ist, wird zur Überprüfung bzw. Ergänzung der ROI-Daten eine zusätzliche Aktivitätsmessung des Katheter-Urins vorgenommen (s. unten).

3.2.3.5 Blutentnahme

Um die Blutentnahme zu erleichtern wird eine Venenverweilkanüle (VenflonTMPro, s.o.) in die V. cephalica eingeführt. Es werden je 1ml-Blutproben mit einer Insulinspritze (1ml Luer, CODAN Medical ApS, Rødby, Dänemark) entnommen und in unbeschichtete 2 ml-Blutröhrchen verbracht. Die Entnahme erfolgt 10, 30, 60, 90, 120 min, teilweise auch noch 150 min, nach der Tracer-Injektion.

3.2.3.6 Urinentnahme

Eine Urinentnahme zum Zweck der Aktivitätsmessung findet nur am ersten Versuchstag statt. Vor der Tracerapplikation wird ein transurethraler Harnblasenkatheter (Größe 10ch, Fa. Thiemann) eingeführt, der mit einem Urinsammelbeutel verbunden ist. Der Katheter bleibt während der ersten Aufnahmen abgeklemmt, um die Aktivitätsanreicherung in der Harnblase ohne Abfluss des Urins auch durch die Szintigraphie bestimmen zu können. Wann der Katheter geöffnet wird hängt stark davon ab, wie schnell sich die Blase füllt. Durch eine zu stark gefüllte Blase können Prostata und eventuell Lymphknoten auf dem Szintigramm

überlagert werden. Aus diesem Grund muss die Blase z.T. zwischen den Aufnahmen auch manuell ausgepresst werden.

Nach Beendigung der Szintigraphien wird die Gesamturinmenge gemessen. 10 ml werden mit einer Spritze entnommen und in ein Urinprobenröhrchen verbracht.

3.2.3.7 Blut- / Urin- Aktivitätsmessung

Die Aktivität der einzelnen Blutproben wird in einem Bohrloch (Multilogger LB 5310, Berthold Technologies, Bad Wildbad) nach Kalibrierung mit einem Standard gemessen.

Die Aktivitätsmessung der Urinprobe erfolgt mit einem Aktivimeter (Capintec Inc., Ramsey, NJ, USA)

3.2.3.8 Statistische Auswertung und Dokumentation

Die Szintigramme werden sowohl digital gespeichert als auch auf Folie dokumentiert und archiviert.

Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen werden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXEL ausgewertet.

Die Aufführung aller Einzelwerte ist wegen zum Teil wenig aussagekräftigen Mittelwerten mit ihren sehr großen Standardabweichungen nötig.

Folgende Parameter werden ermittelt:

Mittelwert (\bar{x})

Hier: arithmetisches Mittel

Summe sämtlicher Einzelwerte dividiert durch die Anzahl der Messwerte (n)

Standardabweichung (SD)

Quadratwurzel der Varianz (=Summe der Abweichungsquadrate aller Messwerte einer Verteilung von ihrem arithmetisches Mittel, dividiert durch die um 1 verminderte Anzahl der Messungen)

Median

Die Ergebnisse werden mit Hilfe des T-Tests bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ miteinander verglichen.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Prostatavolumenmessung und Injektionsvolumen

Bei den Messungen ergeben sich folgende in Tabelle 1 aufgelisteten Volumina:

Tab. 1: Errechnete Prostatavolumina und entsprechende Applikationsvolumina

Hund Nr.	Gemessenes Volumen (in ml)	Injiziertes Volumen Versuch 1,2,3 (in ml)	Injiziertes Volumen Versuch 4 (in ml)
089	30	3,0	0,3
090	30	3,0	0,3
091	38	3,8	0,4
238	16	1,6	0,16
273	22	2,2	0,22
297	22	2,2	0,22

Um möglichst wenig Restaktivität in der Injektionskanüle zu behalten, wird mit max. 0,5 ml NaCl-Lösung nachgespült. Diese Menge ist in obiger Tabelle nicht enthalten.

3.3.2 Restaktivität in der Spritze

Die Restaktivität in der Spitze liegt zwischen 1,6 und 45 % der ursprünglichen Aktivität.

Bei den Versuchen mit reduziertem Volumen ist die Restaktivität regelmäßig höher, so dass in diesen Fällen auch eine zum Teil nicht unerhebliche Verminderung der applizierten Aktivität vorliegt.

Messungen der Restaktivität werden nur stichprobenartig vorgenommen, weswegen nicht für alle Versuche Werte vorliegen.

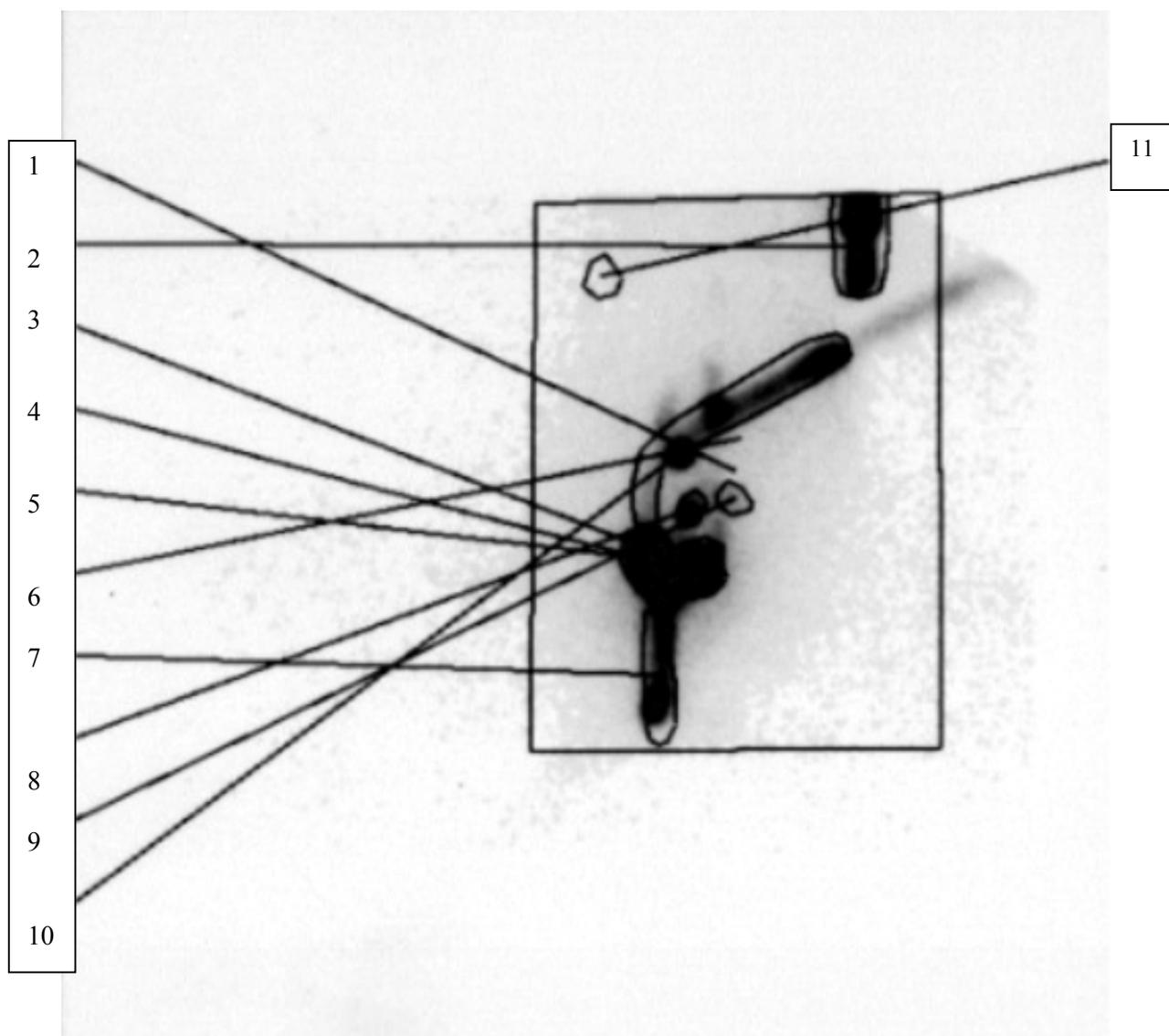
In der folgenden Tabelle sind die Werte im Einzelnen aufgeführt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 2: Restaktivität in der Spritze in % der ursprünglichen Aktivität

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089		5,0 %	1,6 %	15,0 %
Hund 090	10,0 %	5,6 %	2,5 %	45,0 %
Hund 091				21,5 %
Hund 238		13,7 %	5,7 %	38,0 %
Hund 273	7,0 %	7,8 %	4,5 %	26,0 %
Hund 297	2,2 %	5,1 %	5,0 %	22,5 %

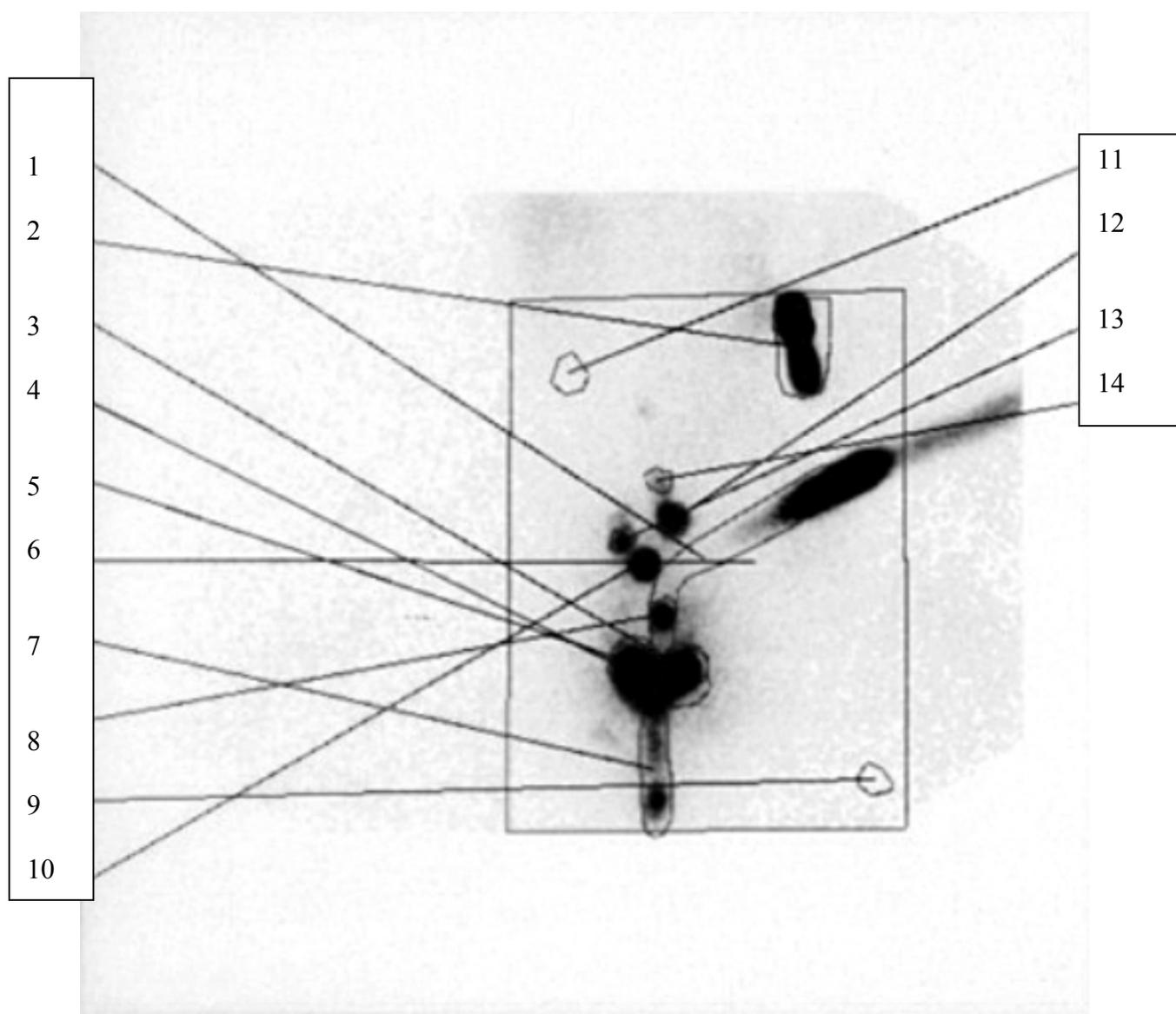
Bei allen Hunden wird die 3. Injektion identisch zur 1. durchgeführt, da die Lymphknotendarstellungen des 2. Versuches jeweils identisch bzw. gleichwertig zum 1. Versuch sind (Vgl. Kap. 3.2.21). Um nun einen besseren Vergleich der beiden identisch durchgeführten Versuche zu ermöglichen, wird in Tabelle 2, wie auch in allen weiteren Tabellen und Schaubildern, Versuch 3 direkt neben Versuch 1 gesetzt.



Nr	Region	Counts	Pixels	Average
1	GK	600149	13500	44.46
2	Markierung	269934	349	773.45
3	Prostata li	49081	140	350.58
4	Prostata re	54165	110	492.41
5	Prostata ges	115208	355	324.53
6	DK 1	65156	641	101.65
7	DK 2	32244	253	127.45
8	SN 1	6786	53	128.04
9	SN 2	2350	57	41.23
10	SN 3	10603	43	246.58
11	Hintergrund	168	75	2.24

Abb. 11: Hund 238, 1. Versuch, Unterbauch-Szintigramm, dorsale Ansicht, 10 min p.i., ROIs eingezeichnet

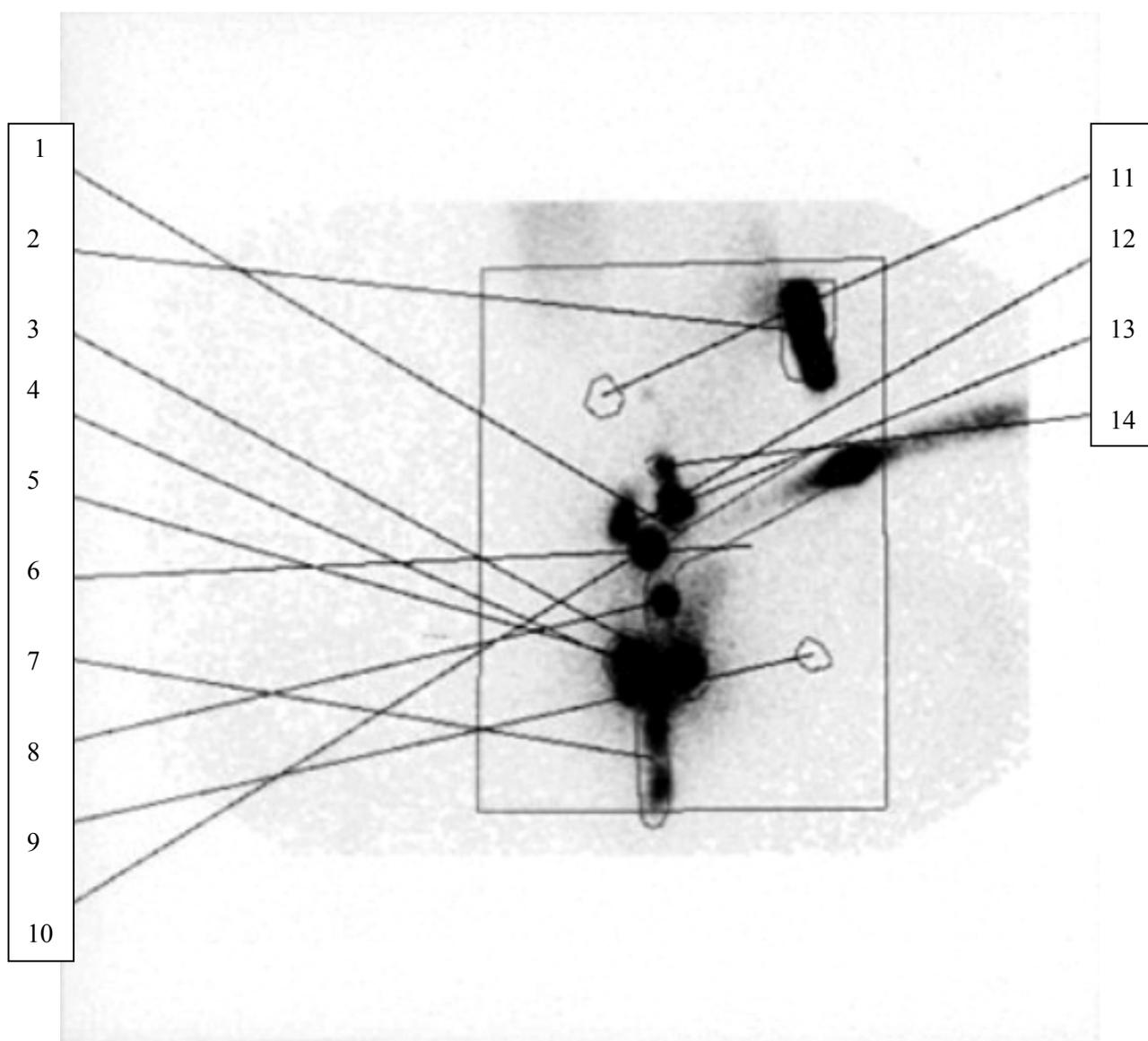
EIGENE UNTERSUCHUNGEN



Nr.	Region	Counts	Pixels	Average
1	GK	570521	13499	42.26
2	Markierung	247694	349	709.72
3	Prostata li	42780	139	307.77
4	Prostata re	44127	110	401.15
5	Prostata ges	96303	362	266.03
6	DK 1	91253	641	142.36
7	DK 2	13543	251	53.96
8	SN 1	6177	53	116.55
9	SN 2	weg		
10	SN 3	13392	43	311.44
11	Hintergrund	204	81	2.52
12	SN 4	6862	52	131.96
13	Lymphk. 5	3718	43	86.47
14	Lymphk. 6	1291	38	33.97

Abb. 12: Hund 238, 1. Versuch, Unterbauch-Szintigramm, dorsale Ansicht, 30 min p.i., ROIs eingezeichnet

EIGENE UNTERSUCHUNGEN



Nr	Region	Counts	Pixels	Average
1	GK	4444887	13432	33.12
2	Markierung	226931	349	650.23
3	Prostata li	35242	140	251.73
4	Prostata re	36002	110	327.29
5	Prostata ges	77020	362	212.76
6	DK 1	30909	646	47.65
7	DK 2	10882	251	43.35
8	SN 1	6144	57	107.79
9	SN 2	weg		
10	SN 3	17707	42	343.02
11	Hintergrund	211	79	2.67
12	SN 4	6769	53	127.72
13	Lymphk. 5	4623	38	121.66
14	Lymphk. 5	1966	38	51.79

Abb. 13: Hund 138, 1. Versuch, Unterbauch-Szintigramm, dorsale Ansicht, 90 min p.i., ROIs eingezeichnet

3.3.3 Prostata-Aktivitätsverlauf

Der maximale Prostata-Uptake wird mit der ersten Aufnahme, also 10 min p.i. ermittelt. Die Aktivitätsraten variieren zwischen 12 % und 80 % der Ganzkörperaktivität. Die Mittelwerte der einzelnen Versuche liegen zwischen 26 % und 36 %. Zwischen den Versuchen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Eine detaillierte Auflistung der maximalen Prostata-Anreicherung erfolgt in Tab. 3, eine graphische Darstellung in Abb. 14 .

Tab 3: Prostata-Uptake 10 min p.i. in Prozent der Gesamtaktivität im Körper

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089	22%	24%	35%	26%
Hund 090	16%	44%	14%	25%
Hund 091	21%	45%	26%	30%
Hund 238	12%	16%	22%	80%
Hund 273	48%	55%	31%	31%
Hund 297	38%	32%	63%	17%
Median	22%	38%	29%	28%
Mittelwert	26%	36%	32%	35%
SD	14%	15%	17%	23%

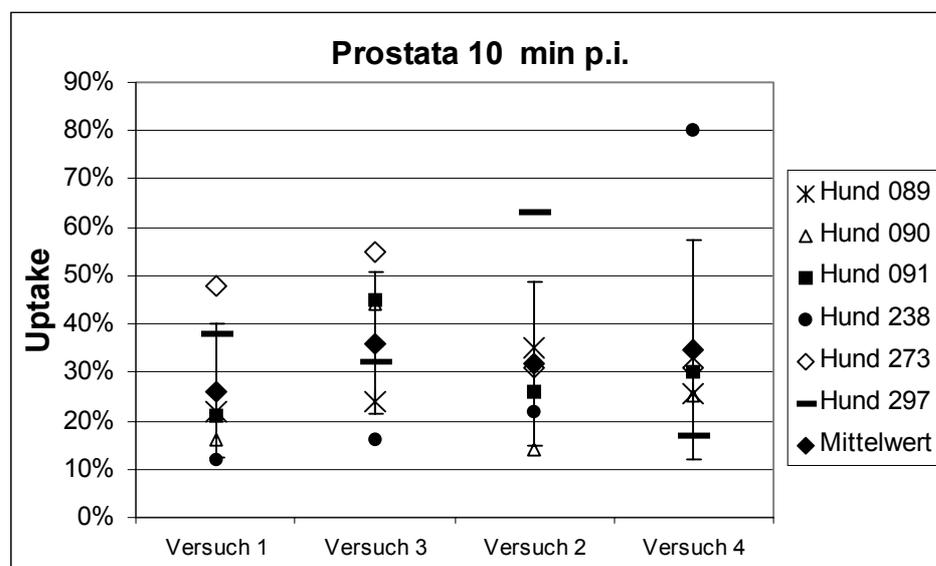


Abb.14: Prostata-Uptake 10 min p.i. in Prozent der Gesamtaktivität

Anhand der weiteren ROI-Daten lassen sich Verlaufskurven bilden und biologische Halbwertszeiten errechnen. Beispiele solcher Kurven sind in den Abb. 17 und 18 auf den Seiten 43 und 44 zu sehen.

Die biologischen Halbwertszeiten für $^{99m}\text{Tc-Nanocoll}^{\text{®}}$ in der Prostata liegen zwischen 1,7 und 11,0h.

Tab. 4: Biologische Halbwertszeit von $^{99m}\text{Tc-Nanocoll}^{\text{®}}$ für die Prostata in Stunden

Hund	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
089	1,9 h	3,2 h	8,0 h	1,7 h
090	5,2 h	6,0 h	5,2 h	11,0 h
091	2,7 h	6,4 h	3,9 h	4,1 h
238	2,7 h	5,1 h	2,4 h	5,9 h
273	3,8 h	5,7 h	5,3 h	2,9 h
297	4,2 h	4,8 h	8,2 h	7,9 h
Median	3,3 h	5,4 h	5,3 h	5,0 h
Mittelwert	3,4 h	5,2 h	5,5 h	5,6 h
Standardab.	1,2 h	1,1 h	2,3 h	3,4 h

3.3.4 Lymphknoten

Unabhängig von Injektionstechnik oder –volumen stellen sich pro Hund und Versuch zwischen 2 und 7 SLN dar (MW 4,58, SD 1,65). Die Gesamtzahl der SLN pro Hund variierte zwischen 4 und 7 (im Durchschnitt 5). Zum Teil lassen sich noch nachgeschaltete Lymphknoten darstellen.

Die gefundenen Lymphknoten liegen in der Region der Aa. und Vv. iliaca interna und externa, präsakral, paravesikal und direkt paraprostatisch, wie bei HAUSER (in Vorb.) nachzulesen ist. Die durchschnittlichen Nachweisraten für die Versuche liegen zwischen 83% und 97% bzw. einem Median je Versuch von 92,8% bis 100% (HAUSER in Vorb.).

Die minimalen SLN-Uptake-Raten reichen von 0,02% bis 0,55%. Für die einzelnen Versuche ergeben sich Mittelwerte von 0,11% bis 0,20%. In Tab. 5 und Abb. 15 sind die Ergebnisse genau aufgeführt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 5: Uptake der SLN mit geringster Anreicherung in Prozent der Gesamtaktivität

Versuch	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089	0,10%	0,10%	0,00%	0,05%
Hund 090	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Hund 091	0,00%	0,25%	0,00%	0,10%
Hund 238	0,35%	0,55%	0,38%	0,10%
Hund 273	0,02%	0,11%	0,29%	0,53%
Hund 297	0,51%	0,16%	0,00%	0,14%
Median	0,06%	0,14%	0,00%	0,10%
Mittelwert	0,16%	0,20%	0,11%	0,15%
Standardabweichung	0,22%	0,19%	0,18%	0,19%

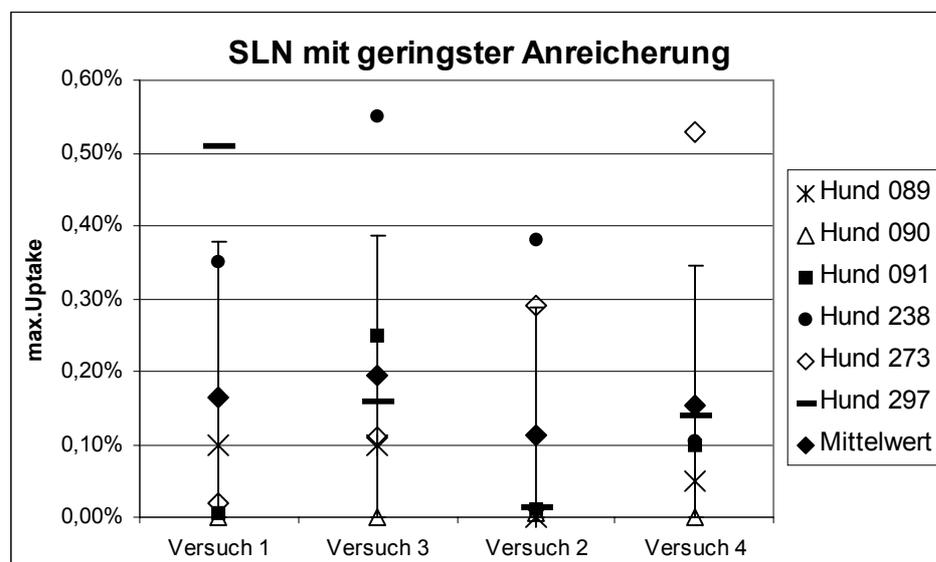


Abb. 15: Uptake der SLN mit geringster Anreicherung in Prozent der Gesamtaktivität

Aus den mittleren SLN-Uptake-Raten von 0,04% bis zu 1,47% ergeben sich Mittelwerte für die verschiedenen Versuche zwischen 0,46% und 0,69%. Alle Werte sind in Tab. 6 und Abb. 16 aufgeführt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 6: Mittlerer SLN-Uptake in Prozent der Gesamtaktivität

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089	0,53%	0,53%	0,45%	0,61%
Hund 090	0,34%	0,67%	0,29%	0,04%
Hund 091	0,25%	0,41%	0,59%	1,47%
Hund 238	0,56%	0,74%	0,48%	0,28%
Hund 273	0,72%	0,91%	0,48%	0,91%
Hund 297	0,89%	0,89%	0,46%	0,24%
Median	0,55%	0,71%	0,47%	0,45%
Mittelwert	0,55%	0,69%	0,46%	0,59%
Standardabweichung	0,24%	0,20%	0,10%	0,53%

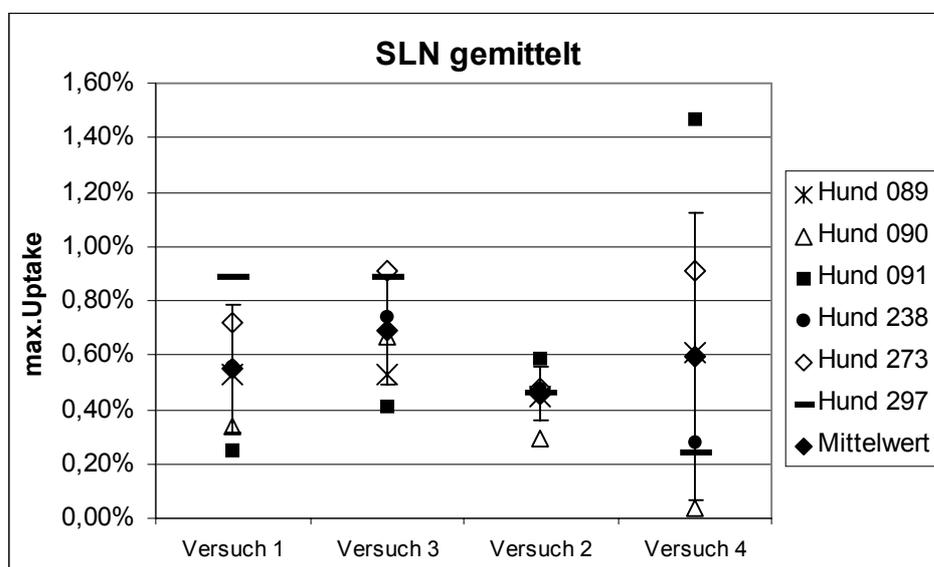


Abb. 16: Mittlerer SLN-Uptake in Prozent der Gesamtaktivität

Weder bei den SLN mit geringster Anreicherung noch für die gemittelten Ergebnisse bestehen signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Injektionsmethoden.

Aus den Aktivitätsverlaufskurven lässt sich ersehen, dass die Anreicherung von ^{99m}Tc -Nanocoll[®] in den Lymphknoten bis zu einem Maximum zunimmt. Dieses kann nach 40 min oder erst am nächsten Tag erreicht sein. In Abb. 17 und 18 sind beispielhaft Aktivitätsverläufe aus 2 Versuchen abgebildet.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Ein Großteil der SLN haben ihr Aktivitätsmaximum nach 120 min erreicht oder überschritten, nämlich 59 von 86 auswertbaren SLN bzw. 68,6%. Weitere 13 SLN erreichen ihr Maximum bis 160 min. Insgesamt haben also 76 SLN bzw. 83,7% ihr Aktivitätsmaximum spätestens nach 160 min erreicht. Für die Versuche, in denen Gefäßdarstellungen durchgeführt werden, lässt sich nicht für alle SLN eine Aussage machen.

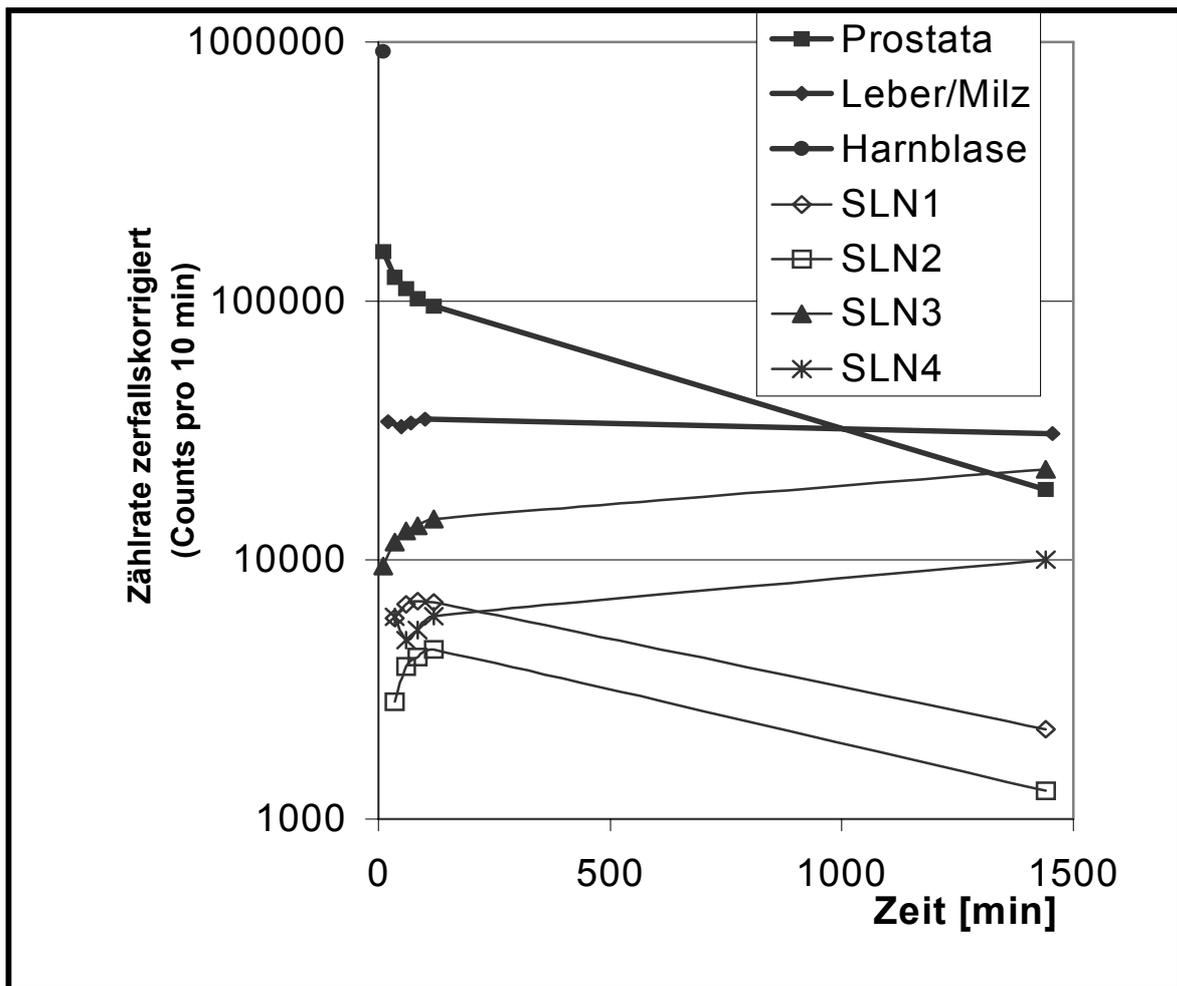


Abb. 17: Aktivitätsverlaufskurven, Versuch 1, Hund 238

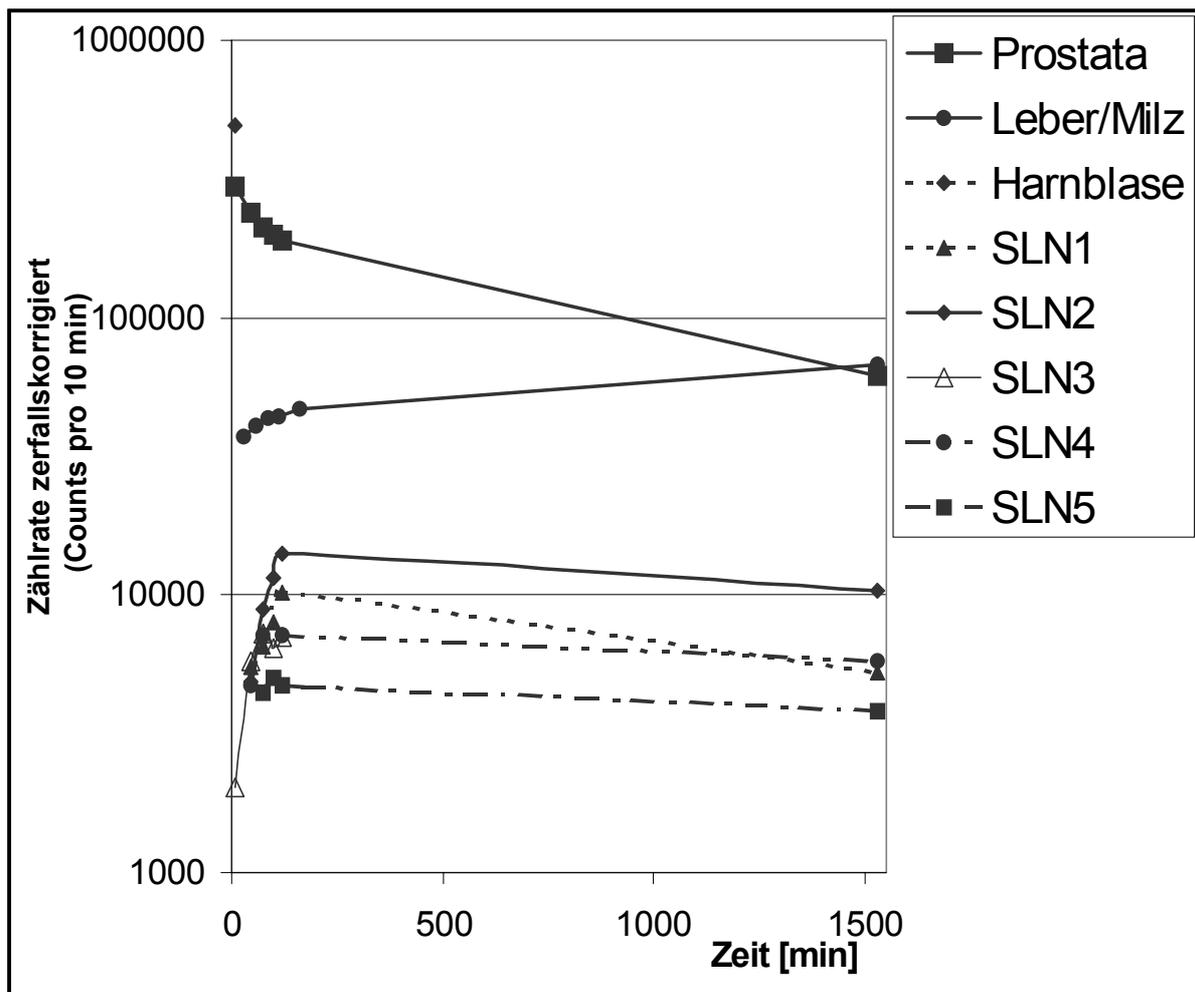


Abb. 18: Aktivitätsverlaufskurven, Versuch 4, Hund 273

3.3.5 Blut

Für die Berechnung der Werte wird von einem Blutvolumen von 2 l ausgegangen.

Die Mittelwerte der Blut-Uptake-Raten liegen zwischen 1% in Versuch 1 und 2 und 3% in Versuch 3, mit einem Minimum von 0,26% und einem Maximum von 7,98%. Die Einzelwerte sind in Tab. 7 und Abb. 19 dargestellt.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 7: Maximaler Blut-Uptake in Prozent der Gesamtaktivität

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089	1,26%	2,11%	2,16%	1,87%
Hund 090	0,63%	6,05%	0,58%	0,26%
Hund 091	0,57%	0,47%	1,54%	0,51%
Hund 238	0,51%	3,03%	0,66%	0,64%
Hund 273	1,40%	5,22%	0,56%	0,98%
Hund 297	1,62%	1,42%	0,49%	7,98%
Median	0,95%	2,57%	0,62%	0,81%
Mittelwert	1,00%	3,05%	1,00%	2,04%
Standardabweichung	0,48%	2,19%	0,69%	2,96%

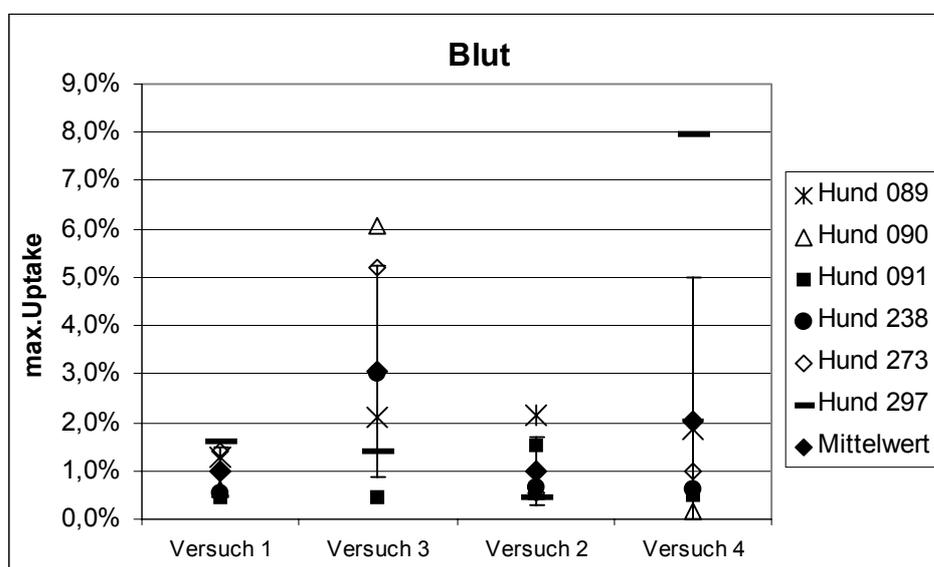


Abb. 19: Maximaler Blut-Uptake in Prozent der Gesamtaktivität

Tab. 8: Blut-Uptake nach 10 min

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
089	1,26%	2,11%	2,16%	1,87%
090	0,63%	6,05%	0,58%	0,18%
091	0,48%	0,45%	1,54%	0,51%
238	0,51%	3,03%	0,66%	0,62%
273	1,40%	5,22%	0,56%	0,98%
297	1,62%	1,42%	0,44%	7,98%
Mittelwert	0,98%	3,05%	0,99%	2,02%
Standardabw.	0,50%	2,19%	0,70%	2,97%

In 19 Versuchsdurchgängen (von 24) ist der maximale Uptake nach 10 min erreicht, in 2 Fällen nach 60 min und in weiteren 2 nach 90 min. Bei Hund 090 erreicht die Anreicherung im Blut ihr Maximum erst am nächsten Tag nach 1170 min.

Abgesehen von den Versuchen, in denen Gefäßdarstellungen gemacht werden, lassen sich überall Aktivitätsverlaufskurven für ^{99m}Tc -Nanocoll[®] im Blut anfertigen. Als Beispiele sind Abb. 20 und 21 hier aufgeführt.

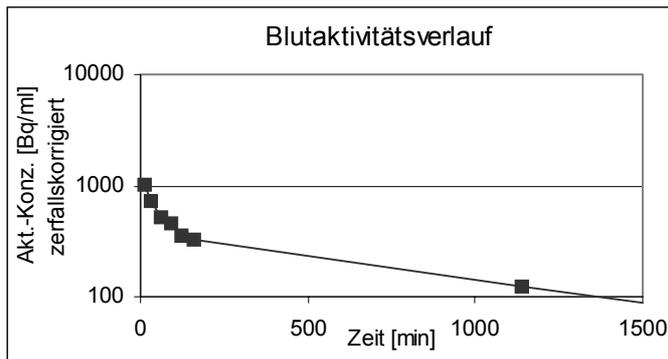


Abb. 20: Hund 089, Versuch 2

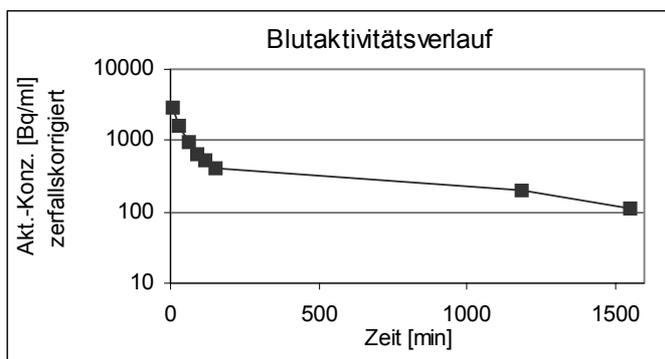


Abb. 21: Hund 297, Versuch 4

Die biologischen Halbwertszeiten, die sich aus den Verläufen errechnen lassen, liegen zwischen 0,9h und 29,2h. Die Mittelwerte der Versuche reichen von 4,6h (Versuch 1) bis zu 6,68h (Versuch 2), die Mediane von 1,5h (Versuch 3) bis 2,15h (Versuch 4).

Näheres siehe Tab. 9.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 9: Biologische Halbwertszeiten (in Stunden) von ^{99m}Tc -Nanocoll[®] im Blut

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
089	2,3 h	1,4 h	1,5 h	1,2 h
090	1,7 h	1,2 h	1,5 h	14,2 h
091	17,9 h	26,7 h	2,2 h	2,5 h
238	2 h	1,3 h	1,8 h	7,5 h
273	1,9 h	1,6 h	3,9 h	1,8 h
297	1,8 h	2,5 h	29,2 h	0,9 h
Median	2,0 h	1,5 h	2,0 h	2,2 h
Mittelwert	4,6 h	5,8 h	6,7 h	4,7 h
Standardab.	6,5 h	10,3 h	11,1 h	5,3 h

3.3.6 Leber/Milz

Da Leber und Milz im Szintigramm nicht auseinander zu halten sind, wird eine gemeinsame ROI gebildet.

Die maximalen Uptake-Raten von ^{99m}Tc -Nanocoll[®] in Leber/Milz reichen von 0,1% bis zu 34%. Im 4. Versuch bei Hund 090 sind die Organe kaum sichtbar und deshalb ist es nicht möglich ROI-Daten zu erhalten. Der Wert von 0,1% wird geschätzt.

Die Mittelwerte schwanken zwischen 4% im 1. Versuch und 14% im 3. Versuch. Sämtliche Werte sind aus Tab. 10 und Abb. 22 zu ersehen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Versuch 1 und 2, ebenso zwischen Versuch 1 und 3.

Tab. 10: Maximaler Uptake von ^{99m}Tc -Nanocoll[®] in Leber/Milz

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089	5%	11%	8%	12%
Hund 090	3%	23%	2%	0%
Hund 091	5%	4%	8%	5%
Hund 238	3%	19%	4%	4%
Hund 273	6%	20%	4%	7%
Hund 297	4%	8%	3%	34%
Mittelwert	4%	14%	5%	10%
Standardabweichung	1%	8%	3%	12%
neg. Abweich.	1%	8%	3%	10%

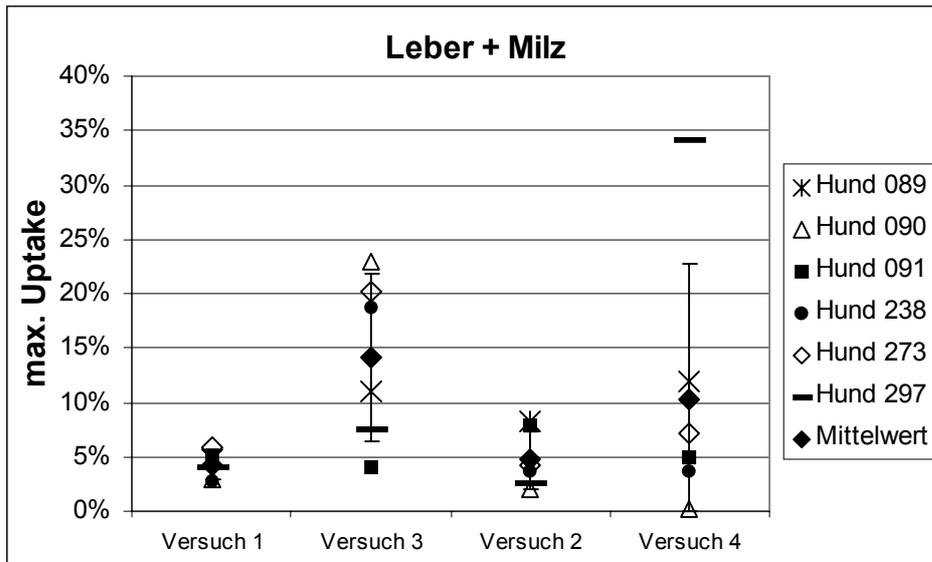


Abb. 22: Maximaler Uptake von ^{99m}Tc-Nanocoll® in Leber/Milz

Die Spanne, zu welchem Zeitpunkt in diesen beiden Organen die maximale Anreicherung des Tracers erreicht ist, reicht von 65 min bis zum nächsten Tag.

Beispiele für die Aktivitätsverläufe sind aus den Abb. 17 und 18, Seite 43 bzw. 44 ersichtllich.

3.3.7 Harnblase/Urin

Die Messung des Uptake in der Harnblase gestaltet sich schwierig. Durch zunehmenden Füllungsgrad oder bei schon zu Beginn der Aufnahmen stark gefüllter Blase besteht die Gefahr, dass Lymphknoten überlagert werden. Zudem ist die intravesikale Aktivität teilweise nur schwer von der intraprostatischen Aktivität zu unterscheiden. Aus diesem Grund wird der zu Beginn noch verschlossene Katheter geöffnet und die Harnblase zum Teil auch manuell ausgedrückt. Die 10 min-Aufnahme wird aber grundsätzlich ohne Abflussmöglichkeit für den Urin aufgenommen.

Für die 30 min-Werte wie sie in Tab. 11 und Abb. 23 aufgeführt sind, wird soweit möglich der ROI-Wert verwendet. Andernfalls erfolgt die Bestimmung über den im Urinbeutel gesammelten Harn.

Da nur ein verschwindend geringer Teil des ^{99m}Tc-Nanocoll® (PRODUKTINFORMATION NANOCOLL®) über die Nieren ausgeschieden wird, geben die Werte den Anteil wieder, der über prostatiche Kanäle direkt in Urethra und Harnblase gelangen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Mittelwerte je Versuch liegen zwischen 35% und 57% mit einem Maximum bzw. Minimum von 72% bzw 7%. Zwischen den Versuchen bestehen keine signifikanten Unterschiede. Bei Hund 238 erfolgte im 4. Versuch eine Nierendarstellung.

Tab. 11: Urin-Uptake 30 min p.i.

Hund Nr.	Versuch 1	Versuch 3	Versuch 2	Versuch 4
Hund 089	56%	43%	39%	19%
Hund 090	59%	8%	71%	56%
Hund 091	54%	39%	65%	48%
Hund 238	72%	59%	66%	16%
Hund 273	29%	7%	66%	52%
Hund 297	37%	55%	36%	34%
Median	55%	41%	66%	41%
Mittelwert	51%	35%	57%	38%
Standardabweichung	16%	23%	15%	17%

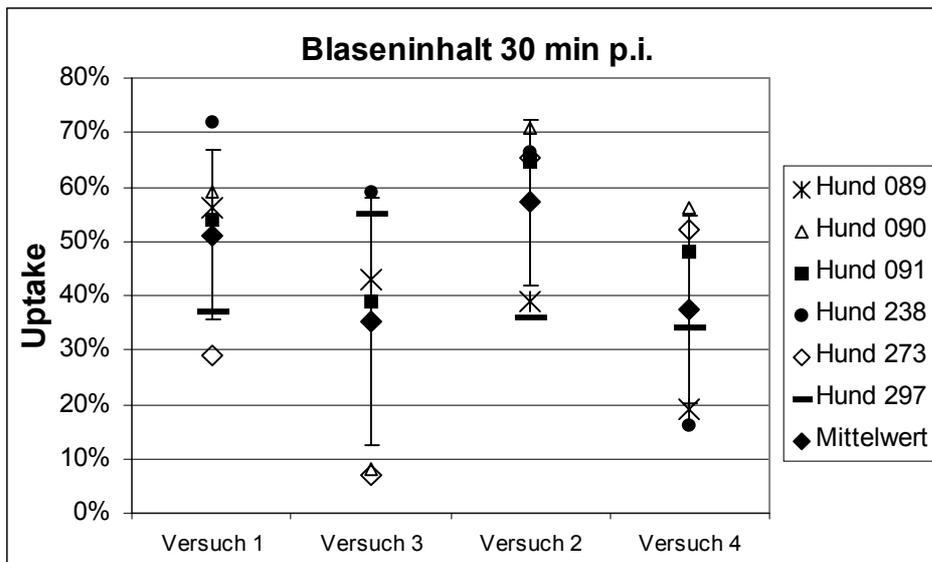


Abb. 23: Urin-Uptake 30 min p.i.

3.3.8 Individuelle Vergleiche

Um den individuellen Vergleich der Versuche bei den einzelnen Hunden zu erleichtern, werden auf den folgenden Seiten für jedes Tier Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

Es handelt sich dabei jeweils um den maximalen Uptake (unabhängig vom Zeitpunkt) bzw. im Falle der Prostata um den Uptake nach 10 min, d.h. zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme, in Prozent der Gesamtaktivität im Körper.

Zur Erinnerung möchte ich noch einmal kurz die Durchführungsbedingungen für die einzelnen Versuche auführen:

Versuch 1: beidseitige, zentrale Injektion; Applikationsvolumen 10 % des Prostatavolumens

Versuch 2: beidseitige, kapselnahe dorsale und ventrale Injektion; Applikationsvolumen 10 % des Prostatavolumens

Versuch 3: bei allen 6 Hunden gleich [s. 3.2.2.1, Näheres bei HAUSER (in Vorb.) nachzulesen]

beidseitige, zentrale Injektion; Applikationsvolumen 10 % des Prostatavolumens

Versuch 4: beidseitige, zentrale Injektion; Applikationsvolumen 1 % des Prostatavolumens

3.3.8.1 Hund 089

Versuch	Prostata 10 min	Urin	Leber/ Milz	Blut	SLN 1	SLN2	SLN 3	SLN 4	SLN 5	SLN 6	SLN 7	SLN gemittelt
1. Versuch	22,0%	56,0%	4,7%	1,26%	0,89%	0,59%	0,31%	0,66%	0,75%	0,44%	0,10%	0,53%
3. Versuch	24,0%	43,0%	11,0%	2,11%	0,12%	0,10%	0,93%	0,45%	1,08%	0,93%	0,10%	0,53%
2. Versuch	35,0%	39,0%	8,0%	2,16%	0,21%	0,21%	0,21%	0,00%	0,61%	1,72%	0,20%	0,45%
4. Versuch	25,0%	19,0%	12,0%	1,87%	0,05%	0,05%	2,54%	0,11%	0,72%	0,60%	0,20%	0,61%

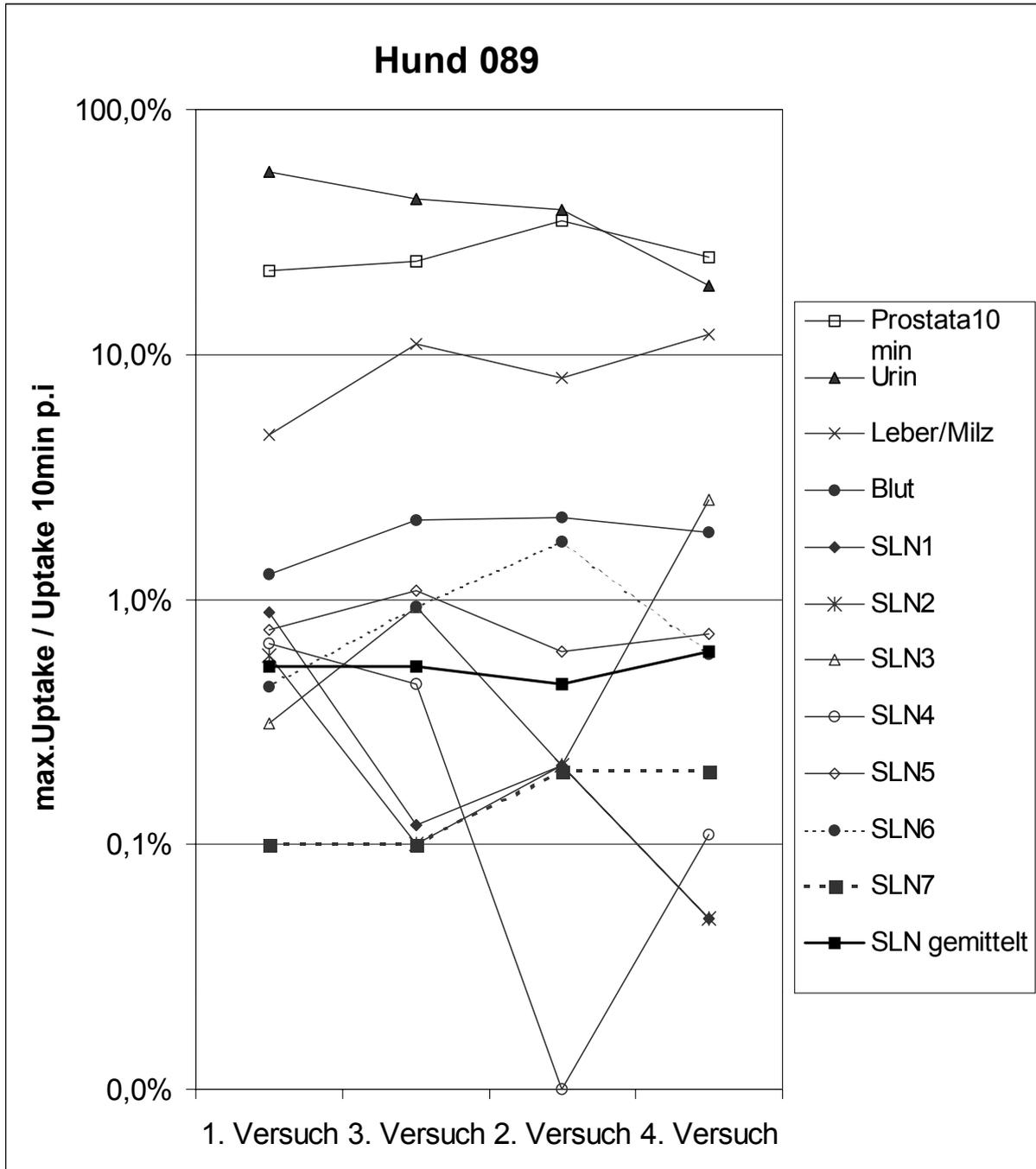


Abb. 24: Maximaler Uptake in Leber, Milz, Lymphknoten und Urin bzw. Uptake 10 min p.i. in der Prostata, Hund 089

3.3.8.2 Hund 090

Versuch	Prostata10 min	Urin	Leber/Milz	Blut	SLN1	SLN2	SLN3	SLN4	SLN5	SLN gemittelt
1. Versuch	16,0%	59,0%	3,0%	0,6%	1,0%	0,5%	0,2%	0,0%	0,0%	0,34%
3. Versuch	44,0%	8,0%	23,0%	6,1%	0,0%	0,3%	1,9%	0,6%	0,5%	0,67%
2. Versuch	14,0%	71,0%	2,0%	0,6%	0,9%	0,0%	0,2%	0,4%	0,0%	0,29%
4. Versuch	25,0%	56,0%	0,1%	0,2%	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,04%

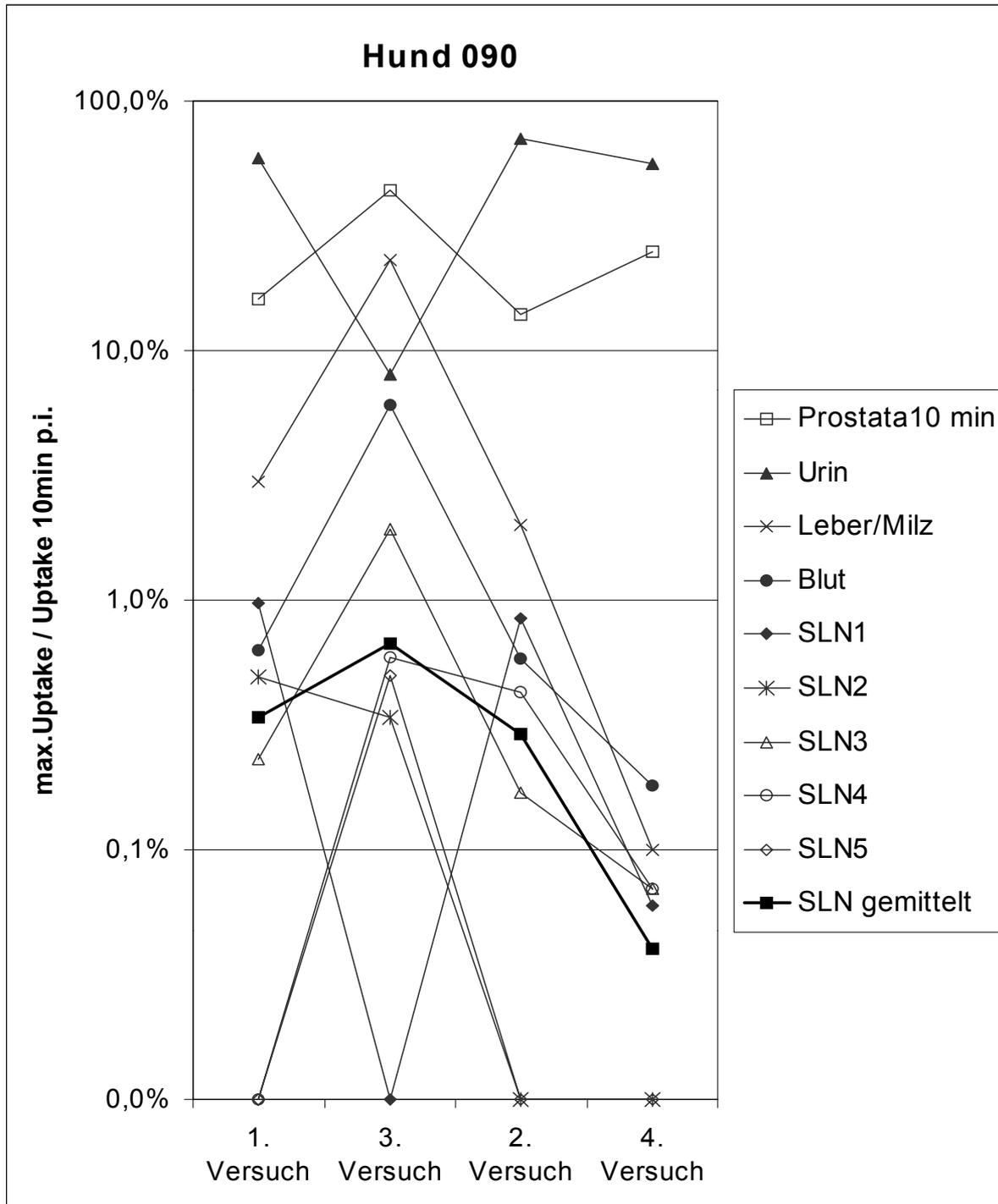


Abb. 25: Maximaler Uptake in Leber, Milz, Lymphknoten und Urin bzw. Uptake 10 min p.i. in der Prostata, Hund 090

3.3.8.3 Hund 091

Versuch	Prostata10 min	Urin	Leber/Milz	Blut	SLN1	SLN2	SLN5	SLN6	SLN7	SLN gemittelt
1. Versuch	21,0%	54,0%	5,0%	0,5%	1,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,25%
3. Versuch	45,0%	39,0%	4,0%	0,5%	0,4%	0,6%	0,3%	0,3%	0,5%	0,41%
2. Versuch	26,0%	65,0%	8,0%	1,5%	1,3%	1,1%	0,4%	0,2%	0,0%	0,59%
4. Versuch	30,0%	48,0%	5,0%	0,5%	1,3%	3,9%	0,1%	0,1%	2,0%	1,47%

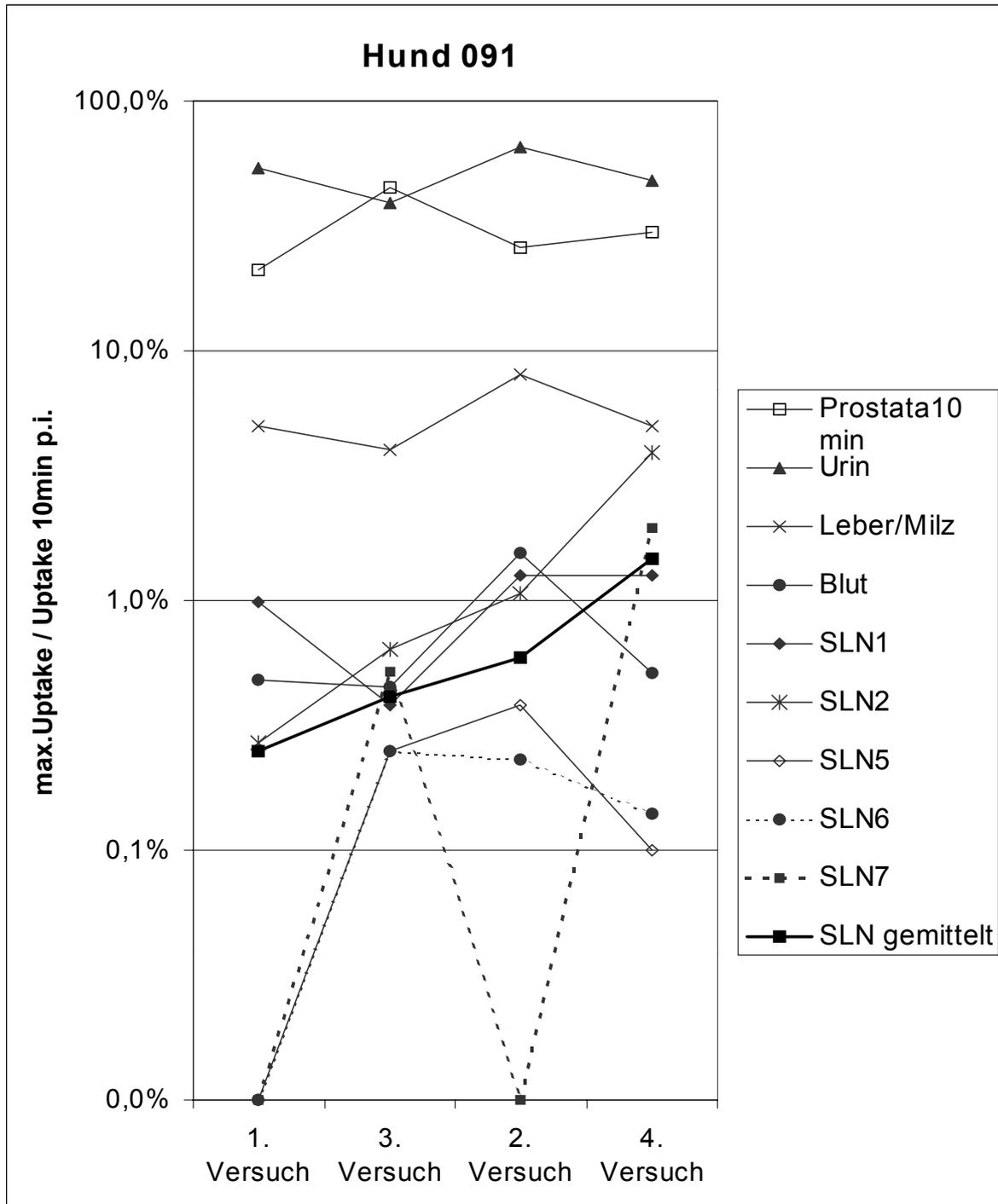


Abb. 26: Maximaler Uptake in Leber, Milz, Lymphknoten und Urin bzw. Uptake 10 min p.i. in der Prostata, Hund 091

3.3.8.4 Hund 238

Versuch	Prostata10 min	Urin	Leber/Milz	Blut	SLN1	SLN2	SLN3	SLN4	SLN gemittelt
1. Versuch	12,0%	72,0%	2,7%	0,5%	0,54%	0,35%	1,76%	0,79%	0,86%
3. Versuch	16,0%	59,2%	18,8%	3,0%	0,55%	0,83%	1,03%	0,55%	0,74%
2. Versuch	22,0%	66,0%	3,7%	0,7%	0,51%	0,38%	0,59%	0,46%	0,48%
4. Versuch	80,0%	16,0%	3,7%	0,6%	0,10%	0,10%	0,71%	0,20%	0,28%

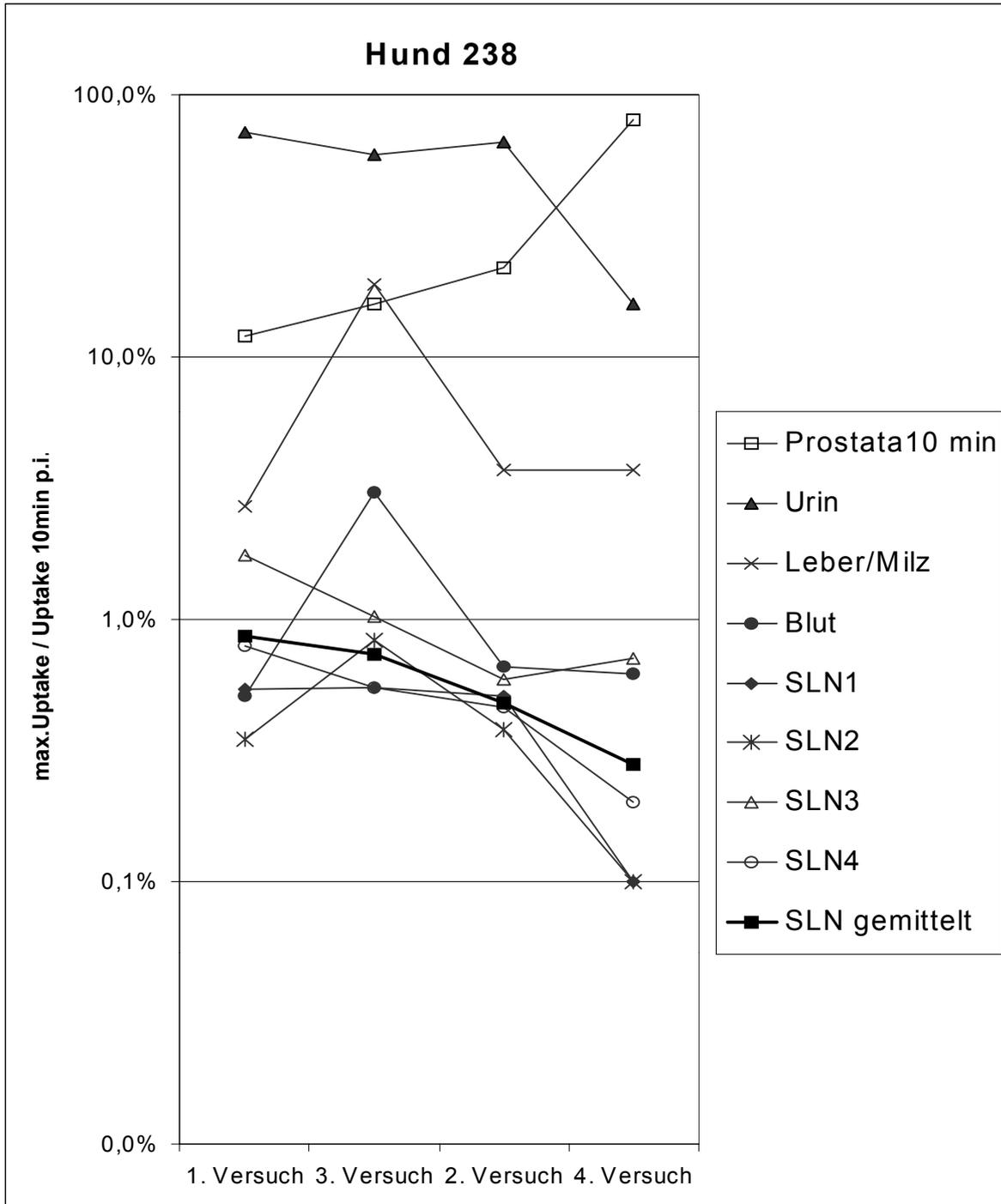


Abb. 27: Maximaler Uptake in Leber, Milz, Lymphknoten und Urin bzw. Uptake 10 min p.i. in der Prostata, Hund 238

3.3.8.5 Hund 273

Versuch	Prostata10 min	Urin	Leber/Milz	Blut	SLN1	SLN2	SLN3	SLN4	SLN5	SLN gemittelt
1. Versuch	48,0%	29,0%	5,9%	1,4%	0,27%	0,61%	0,02%	1,64%	1,06%	0,72%
3. Versuch	55,0%	7,0%	20,2%	5,2%	0,11%	1,91%	1,18%	0,81%	0,55%	0,91%
2. Versuch	31,0%	65,0%	4,2%	0,6%	0,42%	0,87%	0,43%	0,41%	0,29%	0,48%
4. Versuch	31,0%	52,0%	7,1%	1,0%	1,07%	1,47%	0,74%	0,75%	0,53%	0,91%

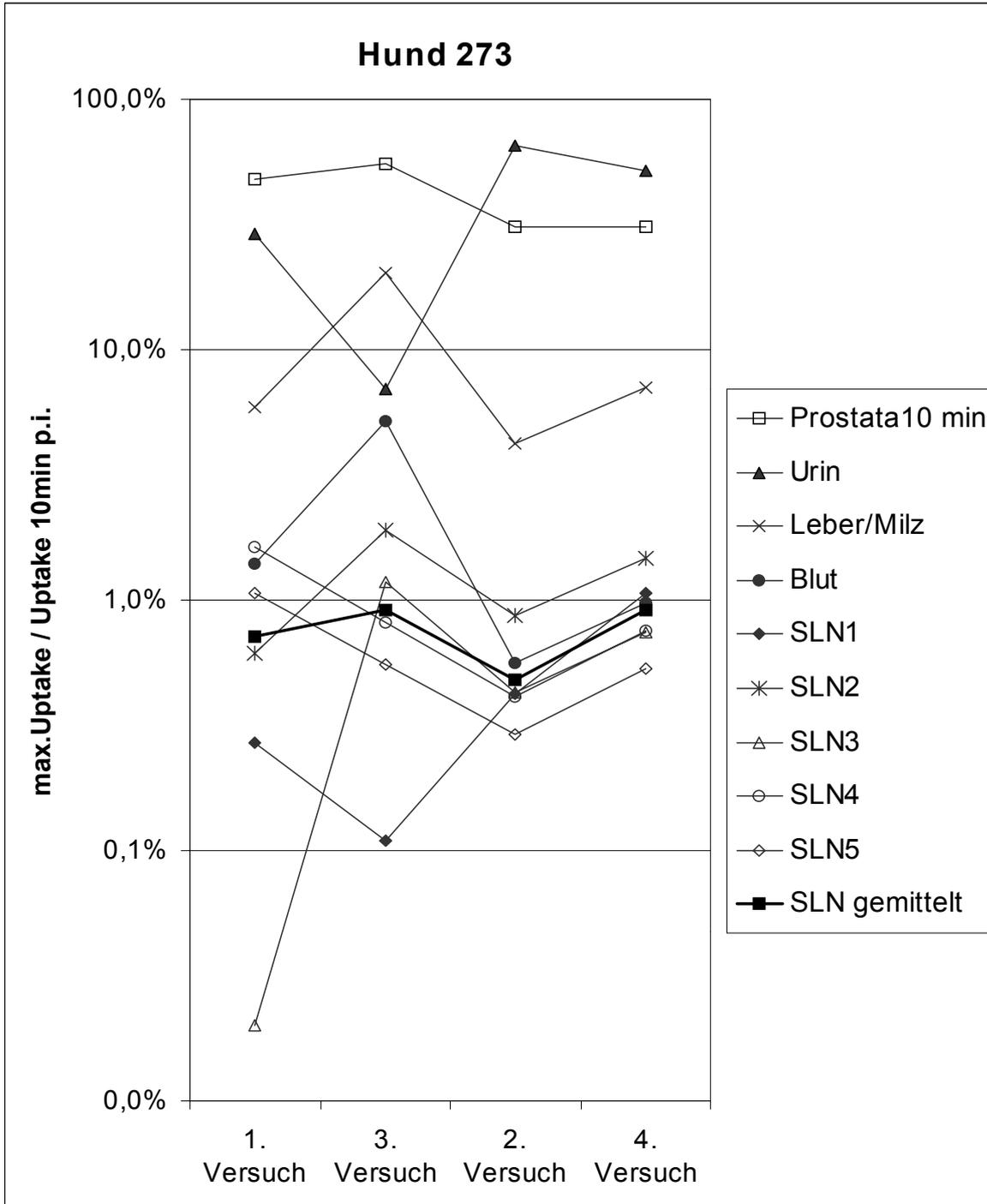


Abb. 28: Maximaler Uptake in Leber, Milz, Lymphknoten und Urin bzw. Uptake 10 min p.i. in der Prostata, Hund 273

3.3.8.6 Hund 279

Versuch	Prostata10 min	Urin	Leber/Milz	Blut	SLN1	SLN2	SLN3	SLN4	SLN5	SLN gemittelt
1. Versuch	38,0%	37,0%	4,0%	1,6%	1,48%	0,70%	0,53%	1,22%	0,51%	0,89%
3. Versuch	32,0%	55,0%	7,6%	1,4%	0,59%	1,31%	0,16%	0,99%	1,42%	0,89%
2. Versuch	63,0%	36,0%	2,5%	0,4%	1,18%	0,05%	0,33%	0,76%	0,01%	0,46%
4. Versuch	17,0%	34,0%	34,2%	8,0%	0,22%	0,32%	0,22%	0,32%	0,14%	0,24%

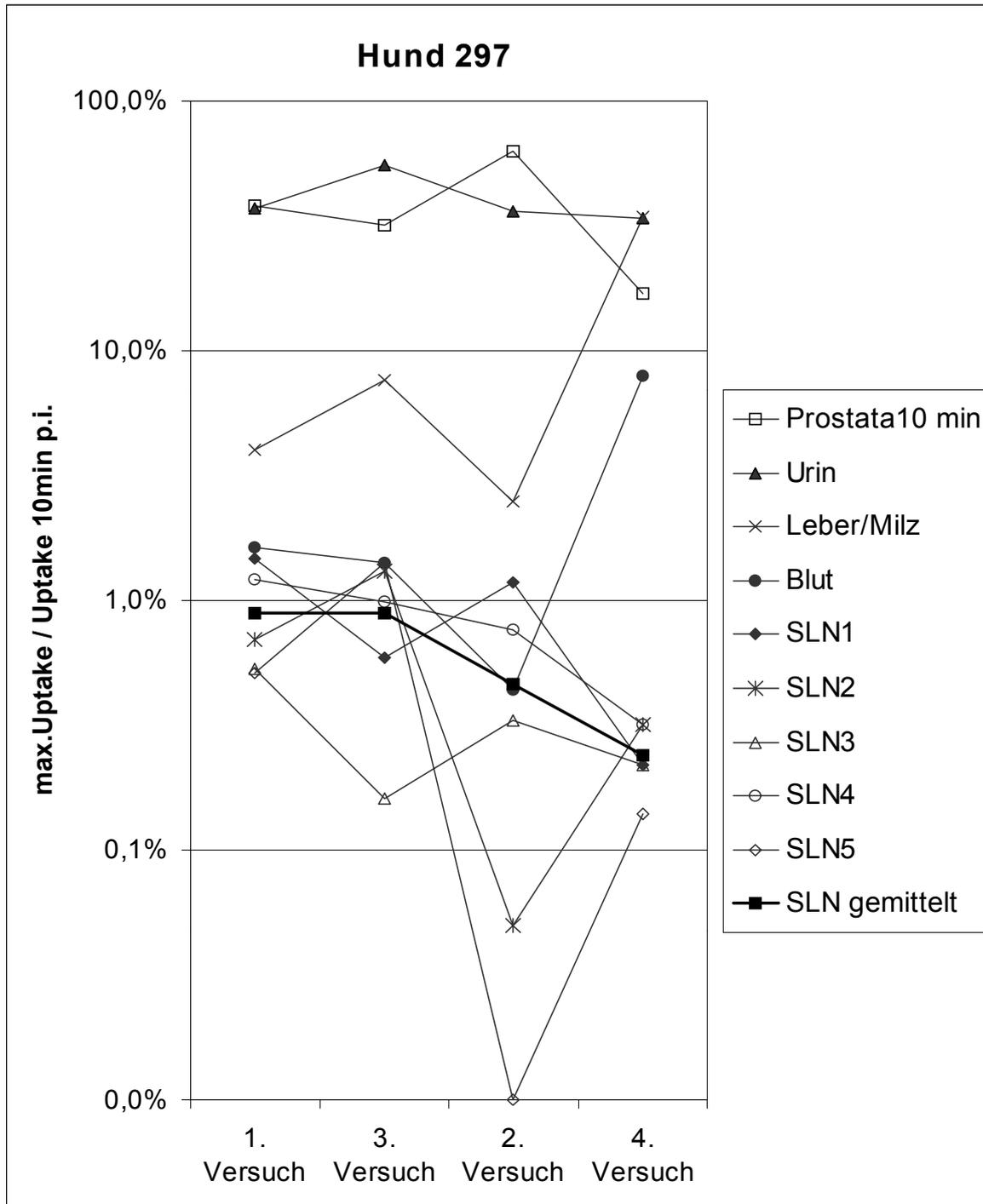


Abb. 29: Maximaler Uptake in Leber, Milz, Lymphknoten und Urin bzw. Uptake 10 min p.i. in der Prostata, Hund 297

4 DISKUSSION

Die SLN-Identifikation beim Prostatakarzinom unterscheidet sich grundsätzlich von der Technik bei anderen Tumorarten. Beim Mammakarzinom (ALAZRAKI et al. 1997), Peniskarzinom (HORENBLAS et al. 2000, Wawroschek et al. 2000) und dem malignen Melanom (MORTON et al. 1990) wird meist eine peritumorale Injektion durchgeführt, um gezielt den Lymphabfluss des Tumors zu verfolgen. Dagegen ist beim Prostatakarzinom präoperativ nicht bekannt, von welcher Stelle des Organs die Metastasierung ausgeht. Daher muss es das Ziel sein, alle primären Lymphabflussstationen der Prostata zu entfernen. Darunter befinden sich dann auch zwangsläufig die oder die SLN des Tumors.

Pro Hund wurden zwischen 4 und 7 SLN (4 mal jeweils 5 SLN) dargestellt (HAUSER in Vorb.). Bei früheren Untersuchungen konnten zwischen 1 und 6 Lymphknoten dargestellt werden mit einem Durchschnitt von 2 bis 3 (WHITMORE et al. 1980, KAPLAN et al. 1980). Die meisten der gefundenen SLN waren 30 Minuten nach Tracer-Applikation sichtbar. Dies ist vergleichbar zu Ergebnissen beim malignen Melanom des Menschen (GLASS et al. 1998, PIJPERS et al. 1998). Während die Transit-Zeiten bei der Brust-Lymphszintigraphie abhängig von der Brustgröße auch höher sind (HAIGH et al. 2000). Die restlichen Lymphknoten, bis auf wenige Ausnahmen, waren spätestens 100 Minuten nach der Injektion sichtbar. In einem Fall tauchte ein Lymphknoten erst am zweiten Tag auf. Allerdings hätte er auch schon früher messbar gewesen sein können, aber es wurden zwischen der letzten Aufnahme ca. 140 Minuten p.i. und weiteren Szintigrammen am nächsten Tag (ca. 24 h p.i.) keine Aufnahmen mehr gemacht. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen von WHITMORE et al. (1980) oder KAPLAN et al. (1980), die ^{99m}Tc -Antimon-Trisulfid verwendeten und den ersten Lymphknoten nach ca. einer Stunde und den letzten nach fünf Stunden bestimmten, so erscheint die Lymphszintigraphie mit einem Nanokolloid im Durchschnitt zu schnelleren Ergebnissen zu führen.

Im Vergleich zu früheren Prostata-Lymphszintigraphien beim Hund (STONE et al. 1979, MENON et al. 1977, KAPLAN et al. 1980) wurde sowohl die Anzahl der identifizierten Lymphknoten erhöht als auch Lokalisationen (paraprostatisch, paravesikal) entdeckt (HAUSER in Vorb.), die bisher szintigraphisch und mit Farbstoffen nicht zur Darstellung kamen. Dies zeigt, dass mit der hier verwendeten Technik der Prostata-Lymphszintigraphie ein sensibles und im Vergleich zu früheren Untersuchungen optimiertes Verfahren zur

DISKUSSION

Verfügung steht. Letztendlich ist die Ursache für die Verbesserung aber ungeklärt, da gegenüber früheren Untersuchungen die Radioaktivitätsmenge (in der Regel wurden weniger als die Hälfte der hier im Tierversuch verwendeten 100 MBq gebraucht), das Radiopharmazeutikum (nahezu ausschließlich wurde Schwefelkolloid mit einer kleineren Teilchengröße als Nanokolloid verwendet), das Injektionsvolumen (das Injektionsvolumen war meist geringer als 0,5 ml) und die Injektionstechnik (erfolgreiche Versuche wurden vorwiegend mit kapselnaher Injektionstechnik durchgeführt) verändert wurden. Keiner der veränderten Faktoren kann alleine für die Verbesserung des Verfahrens herausgestellt werden.

Der Uptake in den einzelnen Lymphknoten reicht von 0,02 % bis zu 3,9 %, wobei der Großteil (ca. 77 %) aber im Bereich von 0,1 bis 1 % liegt. Dies ähnelt den Ergebnissen beim malignen Melanom (PIJPERS et al. 1998) und denen bei der menschlichen Prostata (WENGENMAIR et al. 2002).

Der niedrigste gemittelte SLN-Uptake wurde mit der peripheren Injektionstechnik verzeichnet. Die zentrale volumenreduzierten Injektionstechnik ergab jedoch die niedrigsten Einzelwerte und die größte Streubreite (s. S.42, Tab.6 und Abb. 16). Signifikante Unterschiede lagen aber nicht vor.

Der niedrigste Mittelwert für den SLN mit der geringsten Anreicherung wurde durch die periphere Technik erzielt. Bei einem Vergleich der entsprechenden SLN eines Hundes fällt jedoch auf, dass einzelne SLN mit der peripheren Injektionstechnik höhere Anreicherungs-raten erreichten. Signifikante Unterschiede waren auch hier nicht festzustellen.

Die individuellen Schwankungen des SLN-Uptake waren häufig nicht unerheblich. Vergleicht man zum Beispiel bei Hund 089 (Seite 51) Versuch 1 und 3, so sieht man, dass bei identischem Versuchsansatz und identischem durchschnittlichen SLN-Uptake die jeweiligen Aktivitäten bis um das 7 bis 8fache (SLN 1) variieren. Grund hierfür könnten kleinste Abweichungen beim Injektionsort sein, was wiederum zu einer unterschiedlichen intraprostatichen Kolloidverteilung führt. Da unterschiedliche Bereiche der Prostata zu verschiedenen Lymphknoten drainieren (AUMÜLLER 1979), sind die Ergebnisse plausibel.

Weiterhin wird anhand der stark schwankenden Anreicherungen innerhalb der SLN bei Wiederholungsuntersuchungen deutlich, dass der Versuch bei anderen Tumoren (MCMASTERS et al. 2001), die Anzahl der SLN mit Hilfe eines Diskriminationswertes (z. B. alle Lymphknoten, die nur 10 % der Aktivität des maximal speichernden aufweisen, werden nicht als SLN gewertet) zu reduzieren, auf die Prostata-Lymphszintigraphie und die

DISKUSSION

intraoperative SLN-Identifikation – zumindest mit dem bisherigen Versuchsansatz – nicht übertragbar ist.

Der maximale SLN-Uptake wurde meist zwischen 60 und 120 Minuten nach Injektion bestimmt. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen beim Menschen mit einem Abschluß der Anreicherung innerhalb von 1,5 h (WENGENMAIR et al. 2002). Bis auf wenige Ausnahmen kam es zu einer Abnahme des SLN-Uptake zwischen erstem und zweitem Versuchstag. Die Ursache dieser Ausnahmen ist nicht erkennbar.

Die Qualität einer Prostata-Lymphszintigraphie muss neben der SLN-Aufdeckungsrate an dem Anteil schwach radioaktiver SLN gemessen werden, da letztere der intraoperativen Identifikation entgehen können und eine gewünschte Dosisreduktion (die in der Nuklearmedizin zur Lymphszintigraphie bei anderen Tumorarten üblicherweise verwendete Dosis beträgt ca. ein Drittel zu der beim Prostatakarzinom) limitieren. Somit sind die SLN mit geringer Radioaktivität das Problem eines heterogenen SLN-Uptake. Einzelne Lymphknoten mit einer sehr hohen Aktivität (in den tierexperimentellen Untersuchungen reichte die maximale Anreicherung einzelner SLN bis zu 3,9 %) steigern den Wert des durchschnittlichen SLN-Uptake, sind für die intraoperative Identifikation aber nicht notwendig. Bei den hier vorgenommenen Versuchen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Injektionsmethoden. Positiv ist jedoch zu bemerken, das sich auch mit reduziertem Volumen ausreichende Aktivitätsanreicherungen erzielen lassen.

Biokinetische Untersuchungen am Menschen (WENGENMAIR et al. 2002) haben gezeigt, dass der Kolloidabfluss aus der Prostata über den Blutkreislauf, durch direkten Übertritt via prostatistische Harnröhre in die Harnblase und durch lymphatischen Transport erfolgt. Hierbei zeigte sich eine große Variabilität in der Anreicherung der einzelnen Organe und Lymphknoten. Verantwortlich hierfür könnten individuelle anatomische (z.B. Prostatavolumen) und pathologische (z.B. Tumolvolumen, Prostatitis) Unterschiede, aber auch die Lokalisation der Nadelspitze bei der Injektion sein. Auch bei den hier durchgeführten Versuchen ergaben sich ähnliche Ergebnisse.

Die Messung der intravesikalen Aktivität kurz nach der Injektion erwies sich nicht bei allen Hunden als praktikabel, da sie teilweise nur schwer von der intraprostatistischen Aktivität zu unterscheiden war. Deshalb erfolgte die Messung ca. 150 Minuten nach Applikation aus dem über den transurethralen Katheter gesammelten Urin. Die starken Schwankungen der indivi-

DISKUSSION

duellen Anreicherung in der Harnblase (7 bis 72 %) findet sich ähnlich auch beim Menschen mit Werten zwischen 4,3 und 43,5 % (WENGENMAIR et al. 2002).

Als Grund für die hohe intravesikale Aktivität direkt nach Injektion kann eine renale Ausscheidung ausgeschlossen werden. Zwar waren bei Hund 238 im 4. Versuch die Nieren szintigraphisch darstellbar, dies ist allerdings auf eine direkte intravasale Injektion zurückzuführen. Es ist also davon auszugehen, dass ein Großteil des ^{99m}Tc -Nanokolloids direkt nach der Injektion in den Urin übergeht. Diese Feststellung machten 1980 auch schon WHITMORE et al. Dieser Übertritt geschieht wahrscheinlich über Prostataausführungsgänge, die in den Colliculus seminalis münden. Von dort gelangt das Radionuklid in die Pars prostatica urethrae und dann retrograd in die Harnblase. Direkte Injektionen in die Harnblase können aufgrund der transrektal sonographisch kontrollierten Lage der Nadelspitze ausgeschlossen werden.

Entgegen der Erwartungen hatte die Reduktion des Injektionsvolumens keinen günstigen Einfluss auf die direkt nach intraprostaticher Applikation im Urin auftretende Aktivität. Die starken Schwankungen der Aktivität erscheinen rein zufällig, auch wenn im Median mit der volumenreduzierten zentralen Applikation die geringste Aktivität im Urin verzeichnet wurde. Die vorliegenden Unterschiede lassen sich also nicht durch die Applikationsmethode erklären. Allerdings lässt sich ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur Anreicherung in der Harnblase erkennen; starke Anreicherung in der Prostata hatte meist eine geringere Anreicherung in der Harnblase zur Folge und umgekehrt.

Die Prostataaktivität 10 Minuten nach Applikation entsprach, wie zu erwarten, der maximalen Aktivität und lag bei durchschnittlich 32,2 %. Aus der durchschnittlichen biologischen Halbwertszeit von 4,9 h lässt sich durch den Vergleich mit der physikalischen Halbwertszeit des Technetiums von 6 h ableiten, dass nur noch ein kleiner Teil des Tracers abtransportiert wird. Während WENGENMAIR et al. (2002) bei ihren Untersuchungen am Menschen eine Retention von ^{99m}Tc -Nanocoll in der Prostata von durchschnittlich 9% feststellten, erzielten GARDINER et al. (1979) mit ^{99m}Tc -Antimonsulfidkolloid eine Retention von 85 %. Die Restaktivität in der Prostata ist somit in jedem Fall geringer als bei Mammakarzinom und malignem Melanom (für ^{99m}Tc -Nanokolloid über 95%; WADDINGTON et al. 2000) zu sein.

Trotz der zum Teil großen Unterschiede in der Prostataaktivität der einzelnen Versuche, liegen für die Mittelwerte der Versuchsdurchgänge keine signifikanten Unterschiede vor. Also besteht wahrscheinlich kein Einfluss durch die Injektionstechnik.

DISKUSSION

Während WHITMORE et al. (1980) scheinbar keine Radioaktivität im Blut feststellen konnten, liegt hier ein bemerkenswert starker hämatogener Transport des Tracers vor. Dieser ist bedingt durch einen direkten Übertritt in Blutgefäße. Sowohl die Punktion als auch die Applikation vergleichsweise großer Volumina mag für die dafür nötige Verletzung von Blutgefäßen verantwortlich sein. Auch hier erbrachte die Reduktion des Applikationsvolumens keine Verbesserung. Ein Hinweis, dass die gemessenen Unterschiede wahrscheinlich auf minimale Veränderungen von Lage der Nadel, Geschwindigkeit der Injektion und damit durch den Druck, der auf das Gewebe ausgeübt wird, verursacht sind, gibt ein Vergleich von Versuch 1 und 3. Die beiden Versuche wurden identisch durchgeführt, die Maximalwerte des Blut-Uptake betragen aber 1% bzw. 3% der Gesamtaktivität. Dieser Unterschied ist zwar nicht signifikant, aber da die anderen Werte sich weniger unterscheiden, doch bemerkenswert.

Der maximale Uptake von Prostata und Blut wurde jeweils in den ersten Messungen nach Injektion verzeichnet. In den ersten 120 Minuten kam es meist zu einem vergleichsweise steilen kontinuierlichen Aktivitätsabfall. Auch ROUNDS und EVANS beobachteten bei ihren Untersuchungen 1956 einen schnellen Anstieg und dann wieder ein rasches Absinken der Aktivität im Blut. Bei der Blutaktivität trat später häufig eine Plateauphase ein, wobei exakte Aussagen über den Verlauf zwischen letzter Messung am ersten Versuchstag und der ca. 24 Stunden später erfolgenden nächsten Messung nicht gemacht werden können. Der während dieser Versuche aufgetretene Fall einer maximalen Blutaktivität am Tag nach der Injektion bei Hund 090 ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf einen Messfehler zurückzuführen. In allen Versuchen kam es zu einem kontinuierlichen Absinken der Prostataaktivität.

Leber und Milz mussten als Einheit ausgewertet werden, da sie aufgrund der Überlagerungen nicht zu unterscheiden sind. Der Zeitpunkt des maximalen Uptake in Leber und Milz variierte zwischen der ersten Messung 10 Minuten p.i. und der letzten am zweiten Tag. Nach ca. zwei Stunden war ein Großteil der Anreicherung abgeschlossen. Dies entspricht in etwa den Untersuchungen beim Menschen von WENGENMAIR et al. (2000), bei denen das Aktivitätsmaximum in Leber und Milz nach 1,5 h erreicht war.

Auffallend ist, dass zwischen Versuch 1, dessen maximaler Uptake eine minimale Streubreite hat, und Versuch 3 ein signifikanter Unterschied besteht, obwohl beide Versuche mit der identischen Injektionsmethode durchgeführt wurden. Auch dies ist wahrscheinlich im Zusammenhang mit minimal-unterschiedlichen Injektionsorten zu sehen. Höhere Aktivitäten in

Leber und Milz entsprachen hohen Blutaktivitäten. In diesen Fällen wurde der maximale Uptake früher erreicht.

Im Vergleich zu Lymphszintigraphien bei anderen Tumoren, wird beim Prostatakarzinom mit relativ großen Injektionsvolumina gearbeitet, v.a. wenn man die Größe des Organs betrachtet. Man geht davon aus, dass der Lymphabfluß vom interstitiellen Druck abhängt. Dieser wird von der Gewebsdichte beeinflusst. Daraus ergibt sich, dass für unterschiedliche Gewebe unterschiedliche Injektionsvolumina für die Lymphszintigraphie notwendig sind. So reichen für die subdermale Applikation beim malignen Melanom oder beim Peniskarzinom kleinere Volumina (0,1 bis 0,2 ml) aus. Beim Mammakarzinom werden dagegen größere Volumina (3 bis 8 ml) bevorzugt (GALLOWITSCH 2001). UREN et al. (1995) haben jedoch auch gute Ergebnisse mit geringeren Injektionsvolumina publiziert.

Eine Reduzierung des Injektionsvolumens ist nicht nur wegen der Verringerung des Drucks auf die Prostatakapsel für den Patienten wünschenswert, sondern auch wegen der Möglichkeit der intratumoralen Injektion sinnvoll. Das Risiko einer dadurch bedingten Tumorzellaussaat erscheint zwar gegenüber den bis zu 30 Stanzbiopsien der Prostata zur Tumordetektion (BORBOROGLU et al. 2000) und dem bekannten Phänomen der intraoperativen hämatogenen Tumorzellaussaat während einer radikalen Prostatektomie (ESCHWÈGE et al. 1995) als vergleichsweise gering, trotzdem sollte man diese Risiko durch eine Reduktion des Injektionsvolumens so klein wie möglich halten. Dabei wird davon ausgegangen, dass eine Reduktion des Injektionsvolumens auch zu einer Reduktion des interstitiellen intraprostatichen Drucks führt.

Bei den hier durchgeführten Versuchen mit reduziertem Volumen ergaben sich reproduzierbare (HAUSER in Vorb.) und bezogen auf den durchschnittlichen SLN-Uptake vergleichbare Ergebnisse. Radioaktivitätsmessungen der Spritze nach Applikation ergaben bis zu 40 % Restaktivität, was bedeutet, dass das Volumen unabsichtlich zum Teil um weit mehr als auf 10 % des Ausgangsvolumens reduziert wurde. Selbst dabei wurden noch akzeptable Messungen verzeichnet.

Schlussfolgerungen:

Die technisch einfachere, zentrale Injektionstechnik war der fraktionierten, mehrfachen peripheren Injektion zum SLN-Nachweis überlegen oder zumindest gleichwertig. Bei 5 von 6 Hunden war diese Technik zweifach reproduzierbar (HAUSER in Vorb.). Die nachgewiesene Reproduzierbarkeit ist eine Voraussetzung für die klinische Anwendung der Sentinel-Lymphadenektomie.

Daneben erreichten mehrere SLN in der mehrfachen peripheren Injektion eine höhere Aktivität als bei der zentralen Injektionstechnik. Dies lässt erwarten, dass durch die Kombination beider Techniken – was zu einer homogeneren intraprostatischen Tracerverteilung führt – eine Optimierung des SLN-Uptake erreichbar ist.

Nach der wünschenswerten Volumenreduktion wurden reproduzierbare (HAUSER in Vorb.) und vom Uptake vergleichbare Ergebnisse erzielt.

Da es sich bei dieser Studie um eine sogenannte Orientierungsstudie handelt, dürfen die Ergebnisse auch nur als “orientierend“ gewertet werden. Zumindest bei diesen sechs Hunden sind Uptake, Biokinetik und SLN-Anzahl aber vergleichbar mit den Daten beim Menschen (WENGENMAIR et al. 2002, WAWROSCHEK et al. 2001). Dies lässt hoffen, dass auch die Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit der Prostata-Lymphszintigraphie und der Einfluss verschiedener Untersuchungsparameter auf den Menschen übertragbar sind.

Die Strategie der Mehrfachinjektion mit geringerem und somit physiologischerem Injektionsvolumen sollte daher noch beim Menschen klinisch überprüft werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bisher existieren weder klinische noch experimentelle Daten über den Einfluß technischer Details auf Biokinetik, Qualität und Reproduzierbarkeit der Prostata-Lymphszintigraphie bei Hund und Mensch.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß von Injektionsort und -volumen auf Uptake und damit Qualität der Prostata-Lymphszintigraphie zu untersuchen.

6 ausgewachsene männliche, nicht kastrierte Foxhounds (Gewicht 38 - 42 kg, ca. 1,5 Jahre) erhielten wiederholte transrektale, sonographisch kontrollierte intraprostatiche Injektionen eines Tc-markierten Nanokolloids (100 MBq). Dabei kamen verschiedene Applikationstechniken (eine zentrale bzw. zwei periphere Injektionen in jeweils beide Lobi) und verschiedene Applikationsvolumina (10 % bzw. 1% des Prostata Volumens) zum Einsatz. Aktivitätsanreicherung in Prostata, Harnblase bzw. Urin, Lymphknoten, Leber, Milz und Blut wurden auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Methoden untersucht.

Um Uptake und Biokinetik des Tracers zu bestimmen wurden statische Lymphszintigraphien (10 bis 15 min Akquisitionszeit, 128x128 Matrix) nach ca. 10, 30, 60, 90, 120 min und nach ca. 24 Stunden gemacht, wobei dorsale, ventrale und jeweils eine seitliche Aufnahme gemacht wurden. Mit Hilfe der sog. ROI-Technik (Region of Interest) konnten Uptake und Biokinetik in den jeweiligen Organen bestimmt werden. Zusätzlich wurden Aktivitätsmessungen des Urins am Versuchsende des ersten Tages vorgenommen. Der hämatogene Tracertransport wurde durch wiederholte Messungen venöser Blutentnahmen bestimmt. Alle Aktivitäten und Countraten wurden auf den Zeitpunkt der Injektion zerfallskorrigiert, um die biologische Kinetik ohne Überlagerung des radioaktiven Zerfalls darzustellen.

Die Anzahl der gefundenen SLN pro Hund variierte zwischen 4 und 7. Der gemittelte SLN-Uptake lag zwischen 0,46 und 0,69 %. Der niedrigste wurde mit der peripheren Injektionstechnik erzielt. Der durchschnittliche Wert der SLN mit der geringsten Anreicherung schwankte zwischen 0,11 und 0,2 %. Der niedrigste Mittelwert wurde auch hier mit der peripheren Injektionstechnik erreicht, allerdings ohne dass signifikante Unterschiede vorlagen. Auffallend ist jedoch, dass einzelne SLN bei der peripheren Injektion einen höheren Uptake erzielten. Der maximale SLN-Uptake wurde meist zwischen 60 und 120 Minuten nach Injektion bestimmt.

Die in der ersten Aufnahme gemessene Aktivität der Prostata entsprach der maximalen und reichte von 12 bis 80 % der Gesamtaktivität. Die verschiedenen Injektionstechniken führten zu keinen signifikanten Unterschieden. In allen Versuchen kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Aktivität.

ZUSAMMENFASSUNG

Die hohe Anreicherung in der Harnblase (Mittelwert 35-57 %) trat unmittelbar nach Injektion durch direkten Übergang auf. Durch die Reduktion des Applikationsvolumens konnte keine signifikante Reduktion des Urin-Uptake erreicht werden.

Die maximale Aktivitätsanreicherung im Blut (0,18-7,98 %) wurde jeweils 10 min p.i. gemessen. In den ersten 120 min kam es meist zu einem vergleichsweise steilen kontinuierlichen Abfall der Aktivität, häufig gefolgt von einer Plateauphase.

Die maximale Anreicherung von Leber/Milz variierte zwischen 4 und 14 %. Der Zeitpunkt, zu dem dies erreicht wurde, schwankte zwischen 10 min p.i. und dem nächsten Tag, war aber meist nach 2 Stunden vollendet. Hohe Blutaktivitäten hatten einen höheren Leber/Milz-Uptake zur Folge und der Maximalwert wurde früher erreicht.

Während mit der zentralen Injektionstechnik teilweise mehr SLN dargestellt wurden, erreichten mehrere SLN mit der peripheren Injektion eine höhere Aktivität. Dies lässt erwarten dass eine Kombination beider Techniken zu einer Optimierung des SLN-Uptake führt.

Die Volumenreduktion auf 1 % des Prostatavolumens führte zu reproduzierbaren und den Uptake betreffend vergleichbaren Ergebnissen.

Uptake, Biokinetik und SLN-Anzahl beim Hund sind den Daten beim Menschen ähnlich. So ist zu erwarten, dass auch der Einfluss verschiedener Untersuchungsparameter auf den Menschen übertragbar ist.

Die Mehrfachinjektion mit geringerem und somit physiologischerem Injektionsvolumen sollte daher noch beim Menschen überprüft werden.

6 SUMMARY

Prostate lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -Nanocoll[®] for sentinel lymph node identification in canine: uptake and biokinetics on different injection strategies

Until now there are neither clinical nor experimental data about the influence of technical details on biokinetics, quality and reproducibility of prostate-lymphoscintigraphy in dogs and humans.

It was the aim of this work to investigate the influence of injection-localization and –volume on uptake and with this on quality of prostate-lymphoscintigraphy.

Six adult male Foxhounds (weight 38-42 kg, age ca. 1,5 years) received repeated transrectal ultrasound guided intraprostatic injection of a Tc-marked nanocolloid (100 MBq). Two different application techniques (central both lobi vs. two peripher both lobi) and different application volumes (10 % and 1 % of prostatic volume) were used.

Uptake in prostate, urinary bladder respectively urine, lymph nodes, liver, spleen and blood was investigated on differences between the different methods.

To determinate uptake and biokinetics of the tracer static lymphoscintigraphies (10 to 15 min acquisition, 128x128 matrix) after ca. 10, 30, 60, 90, 120 min and after ca. 24 hours were carried out using dorsal, ventral and single lateral views. With the help of the so-called ROI-technique (Region of Interest) uptake and biokinetics in the respective organs could be determined. Additional, activity measures of the urine were made at the end of the first day of the experiment. The hematogenous tracer transport was determined with repeated measures of venous blood samples.

To represent the biological kinetics without superposition of the radioactive decay, all activities and countrates were corrected on the injection time.

The number of found SLN per dog varied between 4 and 7. The middled SLN-uptake lay between 0,46 and 0,69 %. The lowest was obtained with the peripher injection. The average value of the SLN with the lowest concentration ranged from 0,11 to 0,2 %. The lowest mean value was obtained with the peripher injection technique, nevertheless without significant differences. But it is striking that particular SLN reached a higher uptake with the peripher injection technique. The maximum SLN-uptake was reached mostly between 60 and 120 min after injection.

SUMMARY

The 10 min p.i. measured activity in the prostate was the maximum activity and varied between 12 and 80 % of the total activity. There was no significant difference between the diverse injection techniques. In all experiments there was a continuous decrease of activity.

The high concentration in the bladder (mean 35-57 %) appeared immediately after injection by direct passage. The reduction of the application volume didn't result in a significant reduction of the urine-uptake.

The maximum activity concentration in the blood (0,18-7,98 %) was measured 10 min p.i. In the first 120 min there was a comparatively steep continuous activity decrease, frequently followed by a plateau-phase.

The maximum concentration in liver and spleen varied between 4 and 14 %. The time when this was reached ranged from 10 min p.i. to the next day, but was mostly completed after 2 hours. High blood activity resulted in higher liver/spleen-uptake and the maximum was reached earlier.

Whereas with the central injection technique partly more SLN were represented, several SLN reached a higher activity with the peripher injection. Because of this an optimization of SLN-uptake by combining both techniques can be expected.

The volume reduction to 1 % of prostatic volume yielded reproducible and concerning the uptake comparable results.

Uptake, biokinetics and SLN-number in dogs are similar to data in humans. So the influence of different examination parameters may be transferable to human being.

So the multiple injection technique with reduced and because of that more physiological volume should be verified in humans.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ALAZRAKI N.P.; ESHIMA D.; ESHIMA L.A.; HERDA S.C.; MURRAY D.R.; VANSANT J.P.; TAYLOR A.T. (1997)

Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers.

Sem Nucl Med 27: 55-67

ANSINK A.C.; SIE-GO D.M.D.S.; VAN DER VELDEN J.; SIJMONS E.A.; DE BARROS LOPES A.; MONAGHAN J.M.; KENTER G.G.; MURDOCH J.B.; TEN KATE F.J.W.; HEINTZ A.P.M. (1999)

Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection. A multicenter study.

Cancer 86: 652-656

ATALAN G.; HOLT P.E.; BARR F.J.; BROWN P.J. (1999)

Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers.

Res Vet Sci 67: 7-15

AUMÜLLER G. (1979)

Prostate gland and seminal vesicles.

In: Oksche/Vollrath (Hrsg.) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 7
Harn- und Geschlechtsapparat, 6. Teil

Springer Verlag, Berlin/Heidelberg;

AUMÜLLER G. (2000)

Anatomie.

In: Höfner K.; Stief C.G.; Jonas U. (Hrsg.) Benigne Prostatahyperplasie: Ein Leitfaden für die Praxis

Springer Verlag, Berlin/Heidelberg;

BACHTER D.; STARZ H.; VOLKMAR CH.; VOGT H.; BÜCHELS H.; BALDA B.-R. (1999)

Die Sentinel-Lymphonodektomie beim malignen Melanom.
Nuklearmediziner 22: 245-252

BAKO G.; SMITH E.S.O.; HANSON J.; DEWAR R. (1982)

The geographical distribution of high cadmium concentrations in the environment and prostate cancer in Alberta.
Canad J Pub Hlth 73: 92-94

BALCH, C.M. (1988)

The role of elective lymph node dissection in melanoma: rationale, results, and controversies.
J Clin Oncol 6: 163-172

BALCH C.M.; HOUGHTON A.; PETERS L. (1989)

Cutaneous melanoma.
In: DeVita V.T. jr.; Hellmann S.; Rostenberg S.A. (Hrsg.) Cancer – principles and practice of oncology, 3. Aufl.
Lippincott, Philadelphia; S.1499-1542

BARNES R.; HIRST A.; ROSENQUIST R. (1976)

Early carcinoma of the prostate. Comparison of stage A and B.
J Urol 115: 404-405

BEDROSIAN I.; SCHEFF A.M.; MICK R.; CALLANS L.S.; BUCKY L.P.; SPITZ F.R.; HELSABECK C; ELDER D.E.; ALAVI A.; FRAKER D.F.; CZERNIECKI B.J. (1999)

^{99m}Tc-human serum albumin: an effective radiotracer for identifying lymph nodes in melanoma.
J Nucl Med 40: 1143-1148

BEMBENEK A.; LIEBESKIND U.; SCHLAG P.M. (2001)

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer.
In: Munz, D.L. (Hrsg.) International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin
The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology Facts and Fiction
W. Zuckerschwerdt Verlag, München; S. 98-109

BERRY ST.J.; STRANDBERG J.D.; SAUNDERS W.J.; COFFEY D.S. (1986)

Development of canine benign prostatic hyperplasia with age.

Prostate 9: 363-373

BLUM M.D.; BAHNSON R.R.; LEE C.; DESCHLER T.W.; GRAYHACK J.T. (1985)

Estimation of canine prostatic size by in vivo ultrasound and volumetric measurement.

J Urol 133: 1082-1086

BORBOROGLU P.G.; COMER S.W.; RIFFENBURGH R.H.; AMLING C.L. (2000)

Extensive repeat transrectal ultrasound guides prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies.

J Urol 163: 158-162

BRANDAU W. (2000)

Radiopharmaka.

In: Schicha H., Schober O. (Hrsg.) Nuklearmedizin; 4. Aufl.

Schattauer Verlag, Stuttgart; S. 25

BRUINS J.L.; LYCKLAMA á NIJEHOLT A.A.B.; BEEKHUIS-BRUSSEE J.A.M.;
KRAMER A.E.J.L.; VAN KRIEKEN J.H.J.M. (1989)

The value of fine-needle aspiration biopsy in prostate carcinoma in comparison with core biopsy histology.

Wld J Urol 7: 22-26

CADY B. (1988)

„Prophylactic“ lymph node dissection in melanoma: does it help?

J Clin Oncol 6: 2-4

CANABAS R.M. (1977)

An approach for the treatment of penile carcinoma.

Cancer 39: 456-466

CATALONA W.J. (1988)

Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results.

J Urol 140: 306-3

CAVANAGH D. (1997)

Vulvar cancer - continuing evolution in management.

Gynecol Oncol 66: 362-367

COCHRAN A.J.; WEN D.-R.; FARZAD Z.; STENE M.A.; MCBRIDE W.; LANA A.-M. A.; HOON D.S.B.; MORTON D.L. (1989)

Immunosuppression by melanoma cells as a factor in the generation of metastatic disease.

Anticancer Res 9: 859-864

CONSENSUS CONFERENCE (1985)

Adjuvant chemotherapy for breast cancer.

JAMA 254: 3461-3463

CSERNY G.; VAJDA K.; TARJÁN M.; BORI R.; SVÉBIS M.; BALTÁS B. (1999)

Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging?

Patho Oncol Res 5: 291-296

DECESARE S.L.; FIORICA J.V.; ROBERTS W.S.; REINTGEN D.; ARANGO H.; HOFFMAN M.S.; PULEO C.; CAVANAGH D. (1997)

A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer.

Gynecol Oncol 66: 425-428

DE CICCIO C.; SIDERI M.; BARTOLOMEI M.; GRANA C. CREMONESI M.; FIORENZA M.; MAGGIONI A.; BOCCIOLONE L.; MANGIONI C.; COLOMBO N.; PAGANELLI G. (2000)

Sentinel node biopsy in early vulvar cancer.

Br J Cancer 82: 295-299

DE HULLU J.A.; DOTING E.; PIERS D.A.; HOLLEMA H.; AALDERS J.G.; SCHRAFFORDT KOOPS H.; BOONSTRA J.; VAN DER ZEE A.G.J. (1998)

Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva.

J Nucl Med 39: 1381-1385

DIXON E.; MCKINNON J.G. ; PASIEKA J.L. (2000)

Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms.

Wld J Surg 24: 1396-1401

DRÄGER E.; MUNZ D.L.; STERRY W.; WINTER H. (2001)

Sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma of the skin.

In: Munz, D.L. (Hrsg.) International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin

The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology Facts and Fiction

W. Zuckerschwerdt Verlag, München; S. 83-96

DRALLE H.; DAMM I.; SCHEUMANN G.F.W.; KOTZERKE J.; KUPSCH E.; GEERLINGS H.; PICHLMAYR R. (1994)

Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma.

Surg Today 24: 112-121

DRALLE H.; GIMM O.; SIMON D.; FRANK-RAUE K.; GÖRTZ G.; NIEDERLE B.; WAHL R.A.; KOCH B.; WALGENBACH S.; HAMPEL R.; RITTER M.M.; SPELSBERG F.; HEISS A.; HINZE R.; HÖPPNER W. (1998)

Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience.

Wld J Surg 22: 744-751

ESCHWÈGE P.; DUMAS F.; BLANCHET P.; LE MAIRE V. ; BENOIT G. ; JARDIN A. ; LACOUR B. ; LORIC S. (1995)

Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy.

Lancet 346: 1528-1530

FABRICIUS P.G. (1994)

Prostata- und Samenblasentumoren.

In: Jocham D., Miller K. (Hrsg.) Praxis der Urologie, Bd. II Spezielle Urologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart; S.121-167

FEUSTEL A.; WENNRICH R.; SCHMIDT B. (1989)

Serum-Zn-levels in prostatic cancer.

Urol Res 17: 41-42

FISHER B.; WOLMARK N.; BAUER M.; REDMOND C.; GEBHARDT M. (1981)

The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast.

Surg Gynecol Obstet 152: 765-772

FORNARA P.; STURM W.; FABRICIUS P.G.; SCHMIEDT E. (1987)

Klinische Relevanz der radioimmunologischen Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) beim Prostatakarzinom.

Urologe A 26: 158-161

FUEGER G.F.; SCHREINER W. (1985)

Dosimetrie offener Radionuklide.

Informatica, Wien; S. 25-28

GALLOWITSCH H.-J. (2001)

Lymphoscintigraphy and dosimetry.

In: Munz, D.L. (Hrsg.) International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin

The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology Facts and Fiction

W. Zuckerschwerdt Verlag, München; S. 57-66

GARDINER A.; FITZPATRICK J.M.; CONSTABLE A.R.; CRANAGE R.W.;
O'DONOGHUE P.N.; WICKHAM J.E.A. (1979)

Improved techniques in radionuclide imaging of prostatic lymph nodes.

Br J Urol 51: 561-564

GIMM O.; RATH F.W.; DRALLE H. (1998)

Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma.

Br J Surg 85: 252-254

GIMM O.; DRALLE H. (2001)

Sentinel lymph node detection in malignant thyroid tumors.

In: Munz, D.L. (Hrsg.) International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin

The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology Facts and Fiction

W. Zuckerschwerdt Verlag, München; S. 136-142

GLASS E.C.; ESSNER R.; MORTON D.L. (1998)

Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma.

J Nucl Med 39: 1185-1190

GOLIMBU M.; MORALES P.; AL-ASKARI S.; BROWN J. (1979)

Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer.

J Urol 121: 617-620

GRAFF H.- J. (1997)

Tumoren

In: Merkle W. (Hrsg.) Urologie;

Hippokrates Verlag, Stuttgart; S. 182-193

HACKER N.F.; LEUCHTER R.S.; BEREK J.S.; CASTALDO T.W.; LAGASSE L.D.
(1981)

Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions.

Obstet Gynecol 58: 574-579

HAIGH P.I.; GIULIANO A.E. (2000)

Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy.

Rec Results Cancer Res 157: 201-205

LITERATURVERZEICHNIS

HAIGH P.I.; HANSEN N.M.; GIULIANO A.E.; EDWARDS G.K.; YE W.; GLASS E.C. (2000)

Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy.
J Nucl Med 41: 1682-1688

HARZMANN R.; BICHLER K.H. (1977)

Stellenwert der Lymphangiographie bei Tumoren der ableitenden Harnwege und des männlichen Genitales.
Med Klin 72: 183-197

HAUSER A. (in Vorb.)

Prostata-Lymphszintigraphie mit ^{99m}Tc-Nanocoll zur Identifikation der Sentinel-Lymphknoten am Hundemodell: Reproduzierbarkeit, Injektionstechniken und anatomische Zuordnung.

HEIDENREICH P. (1999)

Sentinel-Lymphknoten.
Nuklearmediziner 22: 232

HERMANEK P. (1986)

Neue TNM/pTNM-Klassifikation und Stadieneinteilung urologischer Tumoren ab 1987.
Urologe B 26: 193-197

HORENBLAS S.; JANSEN L.; MEINHARDT W.; HOEFNAGEL C.A.; DE JONG D.; NIEWEG O.E. (2000)

Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure.
J Urol 163: 100-104

IVERSEN T.; AAS M. (1983)

Lymph drainage from the vulva.
Gynecol Oncol 16: 179-189

LITERATURVERZEICHNIS

JOOSTEN J.J.A.; STROBBE L.J.A.; WAUTERS C.A.P.; PRUSCCZYNSKI M.; WOBES TH.; RUERS T.J.M. (1999)

Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma.
Br J Surg 86: 482-486

KAPLAN W.D.; WHITMORE W.F.III; GITTES R.F. (1980)

Visualization of canine and human prostatic lymph nodes following intraprostatic injection of technetium-99m-antimony sulfide colloid.
Invest Radiol 15: 34-38

KAPTEIJN, B.A.E.; VALDÉS OLMOS R.A.; BAIDJNATH PANDAY R.K.L.; LIEM I.H.; HOEFNAGEL C.A.; KROON B.B.R.; NIEWEG O.E. (1995)

Reproducibility of lymphoscintigraphy to identify the first draining lymph node in clinically localized melanoma of the skin. (Abstr.)
J Nucl Med 36 (Suppl.): 223P

KAPTEIJN B.A.E.; NIEWEG O.E.; MULLER S.H.; LIEM I.H.; HOEFNAGEL C.A.; RUTGERS E.J.TH.; KROON B.B.R. (1997)

Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma.
J Nucl Med 38: 362-366

KELEMEN P.R.; VAN HERLE A.J.; GIULIANO A.E. (1998)

Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms.
Arch Surg 133: 288-292

KITAGAWA Y.; FUJII H.; MUKAI M. (2000)

The validity of the sentinel node concept in gastrointestinal cancers.
Nippon Geka Gakkai Zasshi 101: 315-319

KRAG D.N.; MEIJER S.J.; WEAVER D.L.; LOGGIE B.W.; HARLOW S.P.; TANABE K.K.; LAUGHLIN E.H.; ALEX J.C. (1995)

Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma.
Arch Surg 130: 654-660

KRAG D.; WEAVER D.; ASHIKAGA T.; MOFFAT F.; KLIMBERG V. S.; SHRIVER C.; FELDMAN S.; KUSMINSKY R.; GADD M.; KUHN J.; HARLOW S.; BEITSCH R. (1998)
The sentinel node in breast cancer.
N Engl J Med 339: 941-946

KUBIK S. (1993)
Anatomie des Lymphgefäßsystems.
In: Földi M., Kubik S. (Hrsg.) Lehrbuch der Lymphologie.
Gustav Fischer, Stuttgart; S. 168

LEITLINIEN zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. (1999)
Mitteilungen der DGU und des BDU.
Urologe A 38: 388-401

LEVENBACK C.; BURKE T.W.; MORRIS M.; MALPICA A.; LUCAS K.R.; GERSHENSON D.M. (1995)
Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer.
Gynecol Oncol 59: 216-220

LIPPERT H. (2000)
Männliche Geschlechtsorgane.
In: Lehrbuch Anatomie, 5. Aufl.
Verlag Urban & Fischer, München & Jena; S. 420-421

LIVINGSTON R.B. (1987)
The management of clinically localized prostatic cancer: NIH Consensus Development Conference.
JAMA 258: 2727-2730

LOWSETH L.A.; GERLACH R.F.; GILLETT N.A.; MUGGENBURG B.A. (1990)
Age-related changes in the prostate and testes of the Beagle dog.
Vet Pathol 27: 347-353

MCDOWELL G.C.; JOHNSON J.W.; TENNEY D.M., JOHNSON D.E. (1990)

Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer: indications, complications, and results in 217 cases.

Urology 35: 476-482

MCMASTERS K.M.; REINTGEN D.S.; ROSS M.I.; WONG S.L.; GERSHENWALD J.E.; KRAG D.N.; NOYES R.D.; VIAR V.; CERRITO P.B.; EDWARDS M.J. (2001)

Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed?

Ann Surg Oncol 8: 192-197

MENON M.; MENON S.; STRAUSS H.W.; CATALONA W.J. (1977)

Demonstration of the existence of canine prostatic lymphatics by radioisotope techniques.

J Urol 118: 274-277

METZGER B. (1994)

Histologische, ultrastrukturelle und histochemische Untersuchungen an der Prostata des Hundes (*Canis familiaris*).

Vet. Med. Diss. München

MIWA K. (2000)

Sentinel node concept and its application for cancer surgery.

Nippon Geka Gakkai Zasshi 101: 307-310

MORTON D.L.; WEN D.R.; COCHRAN A.J. (1990)

Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to routine elective lymphadenectomy or watch and wait.

Surg Oncol North Am 1: 247-259

MORTON, D.L.; WEN D.-R.; WONG J.H.; ECONOMOU J.S.; CAGLE L.A.; STORM F.K.; FOSHAG L.J.; COCHRAN A.J. (1992)

Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.

Arch Surg 127: 392-399

LITERATURVERZEICHNIS

NARAYANA A.S.; OLNEY L.E.; LOENING S.A.; WEIMAR G.W.; CULP D.A. (1982)

Carcinoma of the penis. Analysis of 219 cases.

Cancer 49: 2185-2191

NICKEL R.; SCHUMMER A.; SEIFERLE E. (1984)

Lymphknoten und Lymphsammelgänge des Hundes.

In: Nickel Schummer Seiferle

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. III Kreilaufsystem, Haut und Hautorgane, 2. Aufl.

Verlag Paul Parey, Berlin; S. 363

NICKEL R.; SCHUMMER A.; SEIFERLE E. (1987)

Männliche Geschlechtsorgane der Fleischfresser.

In: Nickel Schummer Seiferle

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. II Eingeweide, 6. Aufl.

Verlag Paul Parey, Berlin; S. 350-351

PERINETTI E.; CRANE D.B.; CATALONA W.J. (1980)

Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma.

J Urol 124: 734-735

**PETTAWAY C.A.; PISTERS L.L., DINNEY C.P.N., JULARBAL F.E.; SWANSON D.A.;
VON ESCHENBACH A.C.; AYALA A. (1995)**

Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson cancer center experience.

J Urol 154: 1999-2003

**PIJPERS R.; BORGSTEIN P.J.; MEIJER S.; HOEKSTRA O.S.; VAN HATTUM L.H.;
TEULE G.J.J. (1997)**

Sentinel node biopsy in melanoma patients: dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance.

World J Surg 21: 788-793

PIJPERS R.; BORGSTEIN P.J.; MEIJER S.; KRAG D.N.; HOEKSTRA O.S.; GREUTER H.N.J.M.; TEULE G.J.J. (1998)

Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy.

Melanoma Res 8: 413-418

PIZZOCARO G.; PIVA L.; BANDIERAMONTE G.; TANA S. (1997)

Up-to-date management of carcinoma of the penis.

Eur Urol 32: 5-15

PODRATZ K.C.; SYMMONDS R.E.; TAYLOR F. (1982)

Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures.

Am J Obstet Gynecol 143: 340-351

POIRIER P.; CUNEO B. (1902)

Systeme lymphatique.

In: Poirier P. und Charpy (Hrsg.) Traite d'Anatomie Humaine, Tome 2, 2.Aufl.

Masson, Paris ; S. 1164-1172

POLASCIK TH.J. ; MANYAK M.J.; HASEMAN M.K.; GURGANUS R.T. ; ROGERS B. ; MAGUIRE R.T. ; PARTIN A.W. (1999)

Comparison of clinical staging algorithms and ¹¹¹Indium-capromab pendetide immunoscintigraphy in the prediction of lymph node involvement in high risk prostate carcinoma patients.

Cancer 85: 1586-1592

PRODUKTINFORMATION NANOCOLL® (2000)

NYCOMED AMERSHAM SORIN, Italien

REINTGEN D.; CRUSE C.W.; WELLS K.; BERMAN C.; FENSKE N.; GLASS F.; SCHROER K.; HELLER R.; ROSS M.; LYMAN G.; COX C.; RAPPAPORT D.; SEIGLER H.F.; BALCH C. (1994)

The orderly progression of melanoma nodal metastases.

Ann Surg 220: 759-767

REUHL TH. ; HAENSCH W. ; MARKWARDT J. ; SCHLAG P.M. (1998)

Die Sentinel Lymphknoten-Detektion bei Patienten mit Mammakarzinom.

Zbl Chir 123 (Suppl 5): 72-74

RIGO P.; PAULUS P.; KASCHTEN B.J.; HUSTINX R.; BURY T.; JERUSALEM G.;
BENOIT T.; FOIDART-WILLEMS J. (1996)

Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose.

Eur J Nucl Med 23: 1641-1674

ROUMEN R.M.H.; GEUSKENS L.M.; VALKENBURG J.G.H. (1999)

In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients.

Eur J Surg Oncol 25: 347-351

ROUNDS W.M.; EVANS T.C. (1956)

Recording of radioactivity in the blood, liver, and prostate following interstitial administration of ¹⁹⁸Au in carcinoma of the prostate.

Am J Roent 75: 1132-1138

RUEL Y.; BARTHEZ P.Y.; MAILLES A.; BEGON D. (1998)

Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs.

Vet Radiol Ultrasound 39: 212-216

SAHA S.; WIESE D.; BADIN J.; BEUTLER TH.; NORA D.; GANATRA B.K.; DESAI D.;
KAUSHAL S.; NAGARAJU M.; ARORA M.; SINGH T. (2000)

Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging.

Ann Surg Oncol 7: 120-124

SANDROCK D.; MUNZ D.L. (2001)

Sentinel lymph node detection in gastrointestinal tumors.

In: Munz, D.L. (Hrsg.) International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin

The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology Facts and Fiction

W. Zuckerschwerdt Verlag, München; S. 144-146

SCHUESSELER W.W.; PHARAND D.; VANCAILLIE T.G. (1993)

Laparoscopic standard pelvic node dissection for carcinoma of the prostate: is it accurate?

J Urol 150: 898-901

SCHWOCHAU K. (1986)

In: Nicolini M., Bandolini G., Mazzi U. (Hrsg.) Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine 2;

Cortina International, Verona/Raven, New York; S. 12-23

SCHWOCHAU K. (1994)

Technetium-Radiodiagnostika – Grundlagen, Synthese, Struktur, Entwicklung.

Angew Chem 106: 2349-2358

SIM F.H.; TAYLOR W.F.; PRITCHARD D.J.; SOULE E.H. (1986)

Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study.

Mayo Clin Proc 61: 697-705

SKINNER D.G.; LEADBETTER W.F.; KELLY S.B. (1972)

The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis.

J Urol 107: 272-277

SLINGLUFF C.L.; SEIGLER F. (1996)

Melanoma.

In: Sabiston D.C.jr. (Hrsg.) Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15. Aufl.

W.B. Saunders, Philadelphia; S. 477-485

STEINER U.; WIEGEL T.; MILLER K. (1999)

Das Lymphknoten-positive Prostatakarzinom: Ein Fall für die Strahlentherapie.

Urologe A 38: 349-352

STONE A.R.; MERRICK M.V.; CHISHOLM G.D. (1979)

Prostatic lymphoscintigraphy.

Br J Urol 51: 556-560

STONE N.N.; STOCK R.G.; UNGER P. (1997)

Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques.

J Urol 158: 1891-1894

SUZUKI T.; KUROKAWA K.; YAMANAKA H.; JIMBO H. (1992)

Lymphatic drainage of the prostate gland in canines.

The Prostate 21: 279-286

TERADA K.Y.; SHIMIZU D.M.; WONG J.H. (2000)

Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva.

Gynecol Oncol 76: 40-44

TERRIS M.K. ; STAMEY TH.A. (1991)

Determination of prostate volume by transrectal ultrasound.

J Urol 145: 984-987

UREN R.F.; HOWMAN-GILES R.B.; THOMPSON J.F.; MALOUF D.; RAMSEY-STEWART G.; NIESCHE F.W.; RENNWICK S.B. (1995)

Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer.

J Nucl Med 36: 1775-1778

VERONESI U.; ADAMUS J.; BANDIERA D.C.; BRENNHOVD I.O.; CACERES E.; CASCINELLI N.; CLAUDIO F.; IKONOPISOV R.L.; JAVORSKJ V.V.; KIROV S.; KULAKOWSKI A.; LACOUR J.; LEJEUNE F.; MECHL Z.; MORABITO A.; RODÉ I.; SERGEEV S.; VAN SLOOTEN E.; SZCZYGIEL K.; TRAPEZNIKOV N.N.; WAGNER R.I. (1977)

Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs.

N Engl J Med 297: 627-630

VERONESI U. ; RILKE F. ; LUINI A.; SACCHINI V.; GALIMBERTI V.; CAMPA T.; DEI BEI E.; GRECO M.; MAGNI A.; MERSON M.; QUAGLIUOLO V. (1987)

Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases.

Cancer 59: 682-687

LITERATURVERZEICHNIS

VERONESI U.; LUINI A.; GALIMBERTI V.; MARCHINI S.; SACCHINI V.; RILKE F. (1990)

Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer.

Eur J Surg Oncol 16: 127-133

VERONESI U. ; PAGANELLI G. ; GALIMBERTI V.; VIALE G.; ZURRIDA S.; BEDONI M.; COSTA A.; DE CICCO C.; GERAGHTY J.G.; LUINI A.; SACCHINI V.; VERONESI P. (1997)

Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.

Lancet 349: 1864-1867

VOGT H. ; WENGENMAIR H.; KOPP J.; DORN R.; GRÖBER S.; HEIDENREICH P. (1999)

Der Sentinel-Lymphknoten (SLN): prä- und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik.

Nuklearmediziner 22: 233-242

WADDINGTON W.A.; KESHTGAR M.R.S.; TAYLOR I. (2000)

Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer.

Eur J Nucl Med 27: 377-391

WATERHOUSE R.L., RESNICK M.J. (1989)

The use of transrectal prostatic ultrasonography in the evaluation of patients with prostatic carcinoma.

J Urol 141: 233-239

WAWROSCHEK F.; VOGT H.; WECKERMANN D.; WAGNER T.; HARZMANN R. (1999)

Identifikation der Schildwächter-Lymphknoten des Prostatakarzinoms – Ergebnisse eines neuen Stagingverfahrens.

Nuklearmediziner 22: 283-291

LITERATURVERZEICHNIS

WAWROSCHEK F.; VOGT H.; BACHTER D.; WECKERMANN D.; HAMM M.; HARZMANN R. (2000)

First experience of gamma guided sentinel lymph node surgery in penile cancer.

Urol Res 28: 246-249

WAWROSCHEK F.; VOGT H.; WECKERMANN D.; WAGNER T.; HAMM M.; HARZMANN R. (2001)

Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer.

J Urol 166: 1715-1719

WAWROSCHEK F.; HEIDENREICH P. (2001)

Sentinel lymph node detection in genitourinary tumors.

In: Munz, D.L. (Hrsg.) International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin

The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology Facts and Fiction

W. Zuckerschwerdt Verlag, München; S. 111-130

WEINGÄRTNER K.; RAMASWAMY A.; BITTINGER A.; GERHARZ E.W.; VÖGE D.; RIEDMILLER H. (1996)

Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic.

J Urol 156: 1969-1971

WENGENMAIR H.; KOPP J.; VOGT H.; WAWROSCHEK F.; GRÖBER S.; DORN R.; HEIDENREICH P. (2002)

Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik beim Prostatakarzinom: Teil II: Biokinetik und Dosimetrie von ^{99m}Tc-Nanokolloid nach intraprostatischer Injektion.

Nuklearmedizin 41: 102-107

WHITMORE W.F. III; BLUTE R.D. jr.; KAPLAN W.D.; GITTES R.F. (1980)

Radiocolloid scintigraphic mapping of the lymphatic drainage of the prostate.

J Urol 124: 62-67

LITERATURVERZEICHNIS

WINFIELD H.N.; DONOVAN J.F.; SEE W.A.; LOENING ST.A.; WILLIAMS R.D. (1991)

Urological laparoscopic surgery.

J Urol 146: 941-948

WROBEL K.-H. (1990)

Männliche Geschlechtsorgane.

In: Mosimann W., Kohler T. (Hrsg.) Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere

Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg; S. 224-227

ZUCKIER L.S.; FINKELSTEIN M.; KREUTZER E.R.; STONE P.L.; FREED S.Z.; BARD R.H.; BLAUFOX M.D.; FREEMAN L.M. (1990)

Technetium-99m antimony sulphide colloid lymphoscintigraphy of the prostate by direct transrectal injection.

Nucl Med Comm 11: 589-596

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1, S. 15: Nickel R.; Schummer A.; Seiferle E.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere,
Bd. II Eingeweide; 6. Aufl. 1987; Verlag Paul Parey, Berlin, S. 350

Abb. 2, S. 16: Nickel R.; Schummer A.; Seiferle E.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere,
Bd. II Eingeweide; 6. Aufl. 1987; Verlag Paul Parey, Berlin, S 331

Abb. 3, S. 16: Ein Leitfaden für Patienten – Die Radikaloperation der Prostata beim Prostata-
karzinom

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
cts.	counts
ELND	elektive Lymphknotendisektion
Lnn.	Lymphonodi
M0	Fernmetastasen-negativ
M+	Fernmetastasen-positiv
MBq	Megabequerel
N.	Nervus
N0	Lymphknoten-negativ
N+	Lymphknoten-positiv
p.i.	post injectionem
PSA	prostataspezifisches Antigen
RES	Retikuloendotheliales System
ROI	region of interest
SCC	squamous cell carcinoma = Plattenepithelkarzinom
SLN	sentinel lymph node = Sentinel-Lymphknoten
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
T	Primärtumor
Tab.	Tabelle
Tc	Technetium
V.	Vena

10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Dr. W. Erhardt möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine engagierte Unterstützung bei der Organisation und Durchführung meiner Untersuchungen herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. habil. F. Sinowatz danke ich für die Übernahme der Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. B. Gänsbacher danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TU München.

Herrn Dr. F. Wawroschek, durch den diese Arbeit erst zustande kam, danke ich für die wissenschaftliche Beratung, seine Unterstützung und für die tolle Zusammenarbeit.

Frau Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmittke danke ich für die problemlose und effektive Zusammenarbeit mit der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar.

Dank geht auch an Frau J. Grahneis und Herrn M. Finke, die bei der Durchführung der Szintigraphien unverzichtbar waren.

Herrn Dipl. Phys. H. Wengenmair und Herrn Dipl. Stat. Michael Henning möchte ich für die sehr große Hilfe bei der Auswertung der Daten danken.

Ein herzlicher Dank geht auch an die Tierpfleger im Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, besonders an Rosi und Isabella.

Ein besonderes Dankeschön geht an Andrea Hauser für die tolle Zusammenarbeit.

11 LEBENS LAUF

Geboren	am 20. April 1975 in Biberach/Riß
Eltern	Anton Schönberger Hedwig Schönberger, geb. Briem
Schul Ausbildung	1981 – 1985 Grundschule Oggelshausen 1985 – 1991 Progymnasium Bad Buchau 1991 – 1994 Kreisgymnasium Riedlingen Schulabschluß mit dem Abitur am 17.6.1994
Studium	1994 – 2000 Tiermedizin studium an der Ludwig-Maximilians- Universität München Abschluß mit dem Staatsexamen am 21.8.2000
Approbation	27.9.2000
Dissertation	Januar 2001 – 2003 am Institut für experimentelle Onkologie und Therapieforschung des Klinikums rechts der Isar in München
Berufsausübung	seit Juni 2002 am Schlachthof Bad Saulgau