

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. J. Klose

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

**„Vergleich Gastrinrezeptorszintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin
versus Somatostatinrezeptorszintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid bei
Patienten mit neuroendokrinen Tumoren.“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. med. dent. Julia Graß

aus

Hameln

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 29.06.2006
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. T. M. Behr

Korreferent: PD Dr. med. D. Hörsch

**Meiner Mutter, meinem Vater und Püppi
gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis **Seite**

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Neuroendokrine Tumoren | 1 |
| 1.2 Diagnostik neuroendokriner Tumoren | 4 |
| 1.3 Diagnostik neuroendokriner Tumoren mit der Somatostatinrezeptor- szintigraphie | 5 |
| 1.4 Diagnostik neuroendokriner Tumoren mit der Gastrinrezeptor- szintigraphie | 7 |
| 1.5 Zielsetzung | 9 |
| | |
| 2. Patienten und Methoden | 10 |
| 2.1 Studienrahmen und Patienten | 10 |
| 2.2 Bildgebungsverfahren | 10 |
| 2.3 Vergleich der SRS- und GRS- Scans | 11 |
| 2.4 Statistische Auswertung | 12 |
| | |
| 3. Ergebnisse | 13 |
| 3.1 Patientendaten | 13 |
| Tabelle 1: Patientendaten | 14 |
| Tabelle 2: Primärtumore | 16 |
| 3.2 Befundung der Somatostatinrezeptor- und Gastrinrezeptor- szintigraphien | 17 |
| Tabelle 3: Befundung der SRS und GRS | 18 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der SRS- und GRS- Befundung | 24 |
| 3.3 Auswertung der Somatostatinrezeptor- und Gastrinrezeptor- szintigraphien | 26 |
| Tabelle 5: SRS und GRS im Vergleich | 27 |
| 3.4 Ergebnisse SRS und GRS bezogen auf einzelne Tumorarten | 28 |
| Tabelle 6: SRS- und GRS- Befunde bezogen auf einzelne Tumorarten | 30 |
| Tabelle 7: SRS- und GRS- Bildgebung unter Berücksichtigung der embryonalen Abstammung der Karzinoide | 35 |
| 3.5 Konventionelle Bildgebung im Vergleich mit SRS und GRS | 36 |
| Tabelle 8: Konventionelle Bildgebung im Vergleich mit SRS und GRS | 39 |
| | |
| 4. Diskussion | 44 |
| | |
| 5. Zusammenfassung | 54 |
| | |
| 6. Anhang | 55 |
| | |
| 7. Literaturangaben | 56 |

1.

Einleitung

1.1

Neuroendokrine Tumoren

Die Zellen des neuroendokrinen Systems sind nicht zu einem makroskopisch kompakten Organ zusammengelagert, sondern finden sich vereinzelt oder gruppenweise im Organismus verstreut. Sie sind am Aufbau klassischer endokriner Organe wie Adenohypophyse, Nebennierenmark und Paraganglien, C-Zellen und Nebenschilddrüsen sowie Pankreasinseln beteiligt, finden sich aber auch in den Schleimhäuten des Gastrointestinal- und Respirationstraktes und in der äußeren Haut in Form von Merkelzellen. Der frühere Begriff des „APUD-Systems“, welcher spezielle chemische Eigenschaften dieses Zellsystems charakterisiert, ist überholt. Bevorzugt wird heute der Begriff des „diffusen neuroendokrinen Systems“. Alle Zellen dieses Systems exprimieren neuroendokrine Marker wie neuronspezifische Enolase (NSE), Chromogranin A und Synaptophysin und bilden regulatorische Neuropeptide bzw. Hormone, die in membrangebundenen Sekretgranula gespeichert werden und nach Exozytose klassisch endokrin über Sekretion in die Blutbahn, parakrin auf umliegende Zellen, neuroendokrin (Neuron mit Peptidsekretion ins Blut) und schließlich auch ekkrin durch Freisetzung in das Darmlumen wirken [Klöppel 1997a].

Eine Vielzahl von neuroendokrinen Tumoren (NET) ist bislang beschrieben worden, deren Einteilung mit Hilfe der Klassifikation von Capella et al. vorgenommen wird [Capella et al. 1995]. Die Symptomatik ist sehr unterschiedlich und wird jeweils von der überschießenden Hormonproduktion des Tumors geprägt.

Die Karzinoide stellen mit 55% die größte Gruppe der neuroendokrinen Tumoren im Gastrointestinaltrakt dar und sind zu 90% maligne [Modlin und Tang 1997]. Die von ihnen am häufigsten produzierte Substanz ist das Serotonin. Daneben werden aber auch Corticotropin, Histamin, Dopamin, Substanz P, Neurotensin, Prostaglandine und Kallikrein synthetisiert [Kulke und Mayer 1999]. Das durch diese Substanzen hervorgerufene Karzinoidsyndrom ist charakterisiert durch eine anfallsweise auftretende Flushsymptomatik, wässrige Diarrhö, kolikartige Schmerzen und Bronchokonstriktion. Karzinoide liegen meist in der Appendix oder im Ileum [Klöppel et al. 2004], können

aber entsprechend ihrer embryologischen Abstammung in allen Organen entstehen, die sich aus dem primitiven embryologischen Darmrohr entwickeln. Dieses wird in drei Abschnitte unterteilt: Vorderdarm, Mitteldarm und Hinterdarm. Aus dem Vorderdarm entwickeln sich Pharynx, Schilddrüse, die unteren Luftwege, Ösophagus und Trachea, Magen, Leber mit extrahepatischen Gallenwegen und Pankreas sowie Duodenum bis zur Einmündung des Ductus choledochus. Bei den genannten Abschnitten des Verdauungstraktes handelt es sich um das Versorgungsgebiet des Truncus coeliacus. Die Derivate des Mitteldarms (versorgt durch die A. mesenterica superior) umfassen den unteren Teil des Duodenums, Jejunum, Ileum, Caecum und die Appendix, Colon ascendens und zwei Drittel des Colon transversum. Aus dem Hinterdarm (Versorgung A. mesenterica inferior) gehen letztlich das linke Drittel des Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum und Rektum sowie der obere Teil des Analkanals und das Epithel der kaudalen Abschnitte des Urogenitalapparates (z.B. Harnblase, Urethra usw.) hervor [Williams und Sandler 1963, Moore und Persand 1996].

Das Gastrinom – auch Zollinger-Ellison-Syndrom genannt – ist ein vorwiegend Gastrin produzierender NET und zu 55% bösartig [Modlin und Tang 1997]. Es ist der zweithäufigste endokrine Pankreastumor und kommt bevorzugt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr vor [Klöppel 1997b]. Etwa 60-70% der sporadischen Gastrinome liegen intrapancreatisch, mit leichter Bevorzugung des Pankreaskopfes [Donow et al. 1991]. Die sporadischen extrapancreatischen Gastrinome sind nahezu alle im proximalen Duodenum zu finden. Die MEN 1-assoziierten Gastrinome liegen in über 90% im Duodenum [Pipeleers-Marichal et al. 1990, Donow et al. 1991]. Die durch Gastrin stimulierte Magensäureproduktion ruft therapieresistente, oft atypisch lokalisierte Ulzera in Magen, Duodenum und Jejunum hervor. Des Weiteren kommt es zu Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie und wässrigen Durchfällen [Roy et al. 2000].

Der häufigste endokrine Pankreastumor ist das Insulinom. Es stammt von den β -Zellen der Inselorgane ab und ist in über 90% gutartig [Modlin und Tang 1997]. Leitsymptome sind die durch die überschießende Insulinproduktion rezidivierenden Nüchternhypoglykämien mit den typischen Hypoglykämie-Symptomen wie Schwitzen, Heißhunger, Zittern, Schwäche, Angst und Tachykardien. Hinzu kommen auch neurologische Symptome wie Verwirrtheit und Krampfanfälle bis hin zum hypoglykämischen Koma. Im Gegensatz zum Insulinom ist das Glukagonom ein sehr seltener NET des Pankreas, welcher von den α -Zellen der Inselorgane abstammt und zu 80% maligne ist [Modlin und Tang 1997]. Zum klinischen Bild gehört eine Dermatose (paraneoplastisches nekro-

lytisches migratorisches Erythem), Glukoseintoleranz mit oder ohne manifesten Diabetes mellitus, normochrome, normozytäre Anämie und Gewichtsverlust [Wiedenmann 1999].

Ebenfalls sehr selten ist das VIPom. Dies ist ein in 80% der Fälle maligner Tumor, der vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) produziert [Modlin und Tang 1997]. Klinisch äußert er sich als Verner-Morrison-Syndrom mit wässrigen Durchfällen, Hypokaliämie und Achlorhydrie (pankreatisches Cholerasyndrom) [Wiedenmann 1999].

Die vom Nebennierenmark (NNM) ausgehenden neuroendokrinen Tumoren sind die Phäochromozytome. Sie gehen mit einer Adrenalin- und / oder Noradrenalinsekretion einher, was klinisch zu den Symptomen einer arteriellen Hypertonie und paroxysmalen hypertensiven Krisen sowie Tachykardie, Arrhythmie, Kopfschmerzen, Schwitzen, Tremor, Übelkeit und Glukosurie führen kann. Bei 0,5-1% aller Patienten mit arterieller Hypertonie ist mit einem Phäochromozytom zu rechnen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr bei ausgeglichener Geschlechtsrelation. Mit einem metastasierenden malignen Phäochromozytom ist maximal in 10% der Fälle zu rechnen [Klöppel 1997c]. Das NNM bildet mit den Paraganglien eine strukturelle und funktionelle, aber keine topographische Einheit. Daher kann man das Phäochromozytom im weitesten Sinne auch zu den Paragangliomen zählen (sympathisches Paragangliom). Als Paragangliome im engeren sind jedoch die Tumoren der extraadrenalen Paraganglien zu verstehen. Es wird zwischen den parasympathischen und (aortiko-)sympathischen Paragangliomen unterschieden. Die erste Gruppe entspricht den nichtchromaffinen Paragangliomen oder Chemodektomen, die zweite Gruppe den chromaffinen Paragangliomen oder extraadrenalen Phäochromozytomen. Bezogen auf ihre Lokalisation findet man die parasympathischen Paragangliome in absteigender Häufigkeit im P. caroticum, P. jugulotympanicum, P. vagale, P. laryngeale, P. supraaortale und P. aorticopulmonale. Bei vollständiger Resektion ist der Patient in den meisten Fällen geheilt. Auf Grund des langsamen Wachstums machen sich jedoch Rezidive oder eventuell Metastasen (in 10%) oft erst nach langer Zeit (fünf bis zehn Jahre) bemerkbar. Eine Ausnahme machen die im Mittelohr gelegenen jugulotympanischen Paragangliome, die wegen ihres lokal aggressiv-invasiven Wachstums nach intrakraniell in der Hälfte der Fälle nicht komplett reseziert werden können. Die sympathischen Paragangliome finden sich retroperitoneal im Bereich des Zuckerkandlschen Organs über oder neben der abdominalen Aorta oder ihrer Bifurkation, können aber auch im Thorax paravertebral auftreten. Sie sind in etwa 50% endokrin aktiv und produzieren neben Noradrenalin auch Dopamin und

5-Hydroxytryptamin, wobei dann meistens eine Phäochromozytomsymptomatik auftritt [Klöppel 1997d].

Im Rahmen der autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie 1 (MEN 1), auch als Wermer-Syndrom bezeichnet, können ebenfalls neuroendokrine Tumoren vorkommen. Es ist charakterisiert durch Parathyreoideahyperplasie, Hypophysenadenom sowie endokrine Duodenum- und Pankreastumoren [Pipeleers-Marichal et al. 1990]. Die Symptomatik wird auch hier durch die von den Tumoren im Überschuss gebildeten Hormone bestimmt. So können die Hypophysentumoren Somatotropin, ACTH oder Prolaktin produzieren, die Nebenschilddrüsentumoren Parathormon und die Tumoren des Pankreas je nach Abstammung Gastrin, Insulin, VIP oder Glukagon. Bei der ebenfalls autosomal-dominant vererbten MEN 2 liegt ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in Kombination mit einem Phäochromozytom (oft bilateral) sowie Tumoren der Nebenschilddrüsen vor [Heitz und Steiner 1981, Schröder und Padberg 1991]. Ein Teil der MEN 2-Patienten zeigt zusätzlich mukosale neurogene Tumoren (Zunge, Gastrointestinaltrakt) und einen marfanoiden Habitus [Schröder und Padberg 1991] und wird daher als MEN 2b von der MEN 2a abgegrenzt [Carney et al. 1980].

1.2

Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Die Diagnose der neuroendokrinen Tumoren stützt sich zunächst auf das klinische Bild, das durch die überschießende Hormonproduktion hervorgerufen wird. Ergibt sich aus den Symptomen der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor, werden im nächsten Schritt die entsprechenden Hormone im Plasma bestimmt. Da beim Insulinom und Gastrinom die Symptome nur anfallsweise auftreten können, die Hormonkonzentration nur zeitweilig erhöht, grenzwertig erhöht, oder gar nicht erhöht sein kann, werden verschiedene Provokationstests eingesetzt. Bei Verdacht auf ein Gastrinom wird ein solcher Test mit Sekretin durchgeführt. Bei Vorliegen eines Gastrinoms ergeben sich erhöhte Plasma gastrin Spiegel [Roy et al. 2000]. Beim Insulinom erfolgt ein Hungerversuch über 72 Stunden mit Bestimmung von Blutzucker, Insulin, C-Peptid und Proinsulin alle ein bis vier Stunden. Liegt ein Insulinom vor, so finden sich Nüchternhypoglykämien. Insulin, C-Peptid und Proinsulin sind im Serum erhöht [Hauner 1999]. Karzinoide können durch einen erhöhten Spiegel des Abbauproduktes des Serotonins, der 5-Hydroxyindolessig-

säure, im Urin nachgewiesen werden. Daneben kann aber auch das Blutplasma auf einen erhöhten Gehalt an Serotonin, Substanz P und Histamin untersucht werden [Modlin und Tang 1997].

Als Tumormarker für alle endokrinen Pankreastumoren können Chromogranin A und Pankreatisches Polypeptid verwendet werden. Chromogranin A ist hierbei der bessere Tumormarker [O'Connor und Deftos 1986, Nobels et al. 1997], doch kann es auch bei anderen neuroendokrinen Tumoren sowie bei Karzinoiden erhöht sein. Pankreatisches Polypeptid ist ein unspezifischer Tumormarker für alle neuroendokrinen Tumoren. Auch Calcitonin und α - oder β -HCG (humanes Choriongonadotropin) können von neuroendokrinen Tumoren synthetisiert werden und als Tumormarker Verwendung finden [Modlin und Tang 1997].

Wie oben beschrieben, kann ein Großteil der neuroendokrinen Tumoren anhand des klinischen Bildes und der laborchemischen Parameter diagnostiziert werden. Schwieriger gestaltet sich die Lokalisation des Tumors und die Suche nach eventuellen Metastasen. Die transabdominelle Sonographie ist hierbei wegen der oft geringen Größe der Tumoren nur begrenzt einsetzbar. Lange Zeit waren die selektive Angiographie der Mesenterialarterien und Computertomographie Methode der Wahl. Hinzu kamen die Magnetresonanztomographie und endoskopischer Ultraschall [Rösch et al. 1992]. Schließlich hielt das nuklearmedizinische Verfahren der Somatostatinrezeptorzintigraphie Einzug in die Diagnostik [Lamberts et al. 1990].

1.3

Diagnostik neuroendokriner Tumoren mit der Somatostatinrezeptorzintigraphie

Somatostatin umfasst eine Gruppe von Polypeptidhormonen, deren wichtigste Vertreter aus 14 (SS-14) und 28 (SS-28) Aminosäuren bestehen. Es hemmt physiologischerweise die Sekretion einer Vielzahl von Hormonen wie die der Wachstumshormone, Gastrin, Sekretin, VIP, Insulin und Glukagon. Dementsprechend finden sich Somatostatinrezeptoren in zahlreichen Normalgeweben wie Darmmukosa und Pankreas. Darüber hinaus exprimieren auch Lymphozyten, aktivierte Leukozyten und Epitheloidzellen in Granulomen [Sreedharan et al. 1989, Reubi et al. 1992a, Blum et al. 1999] sowie Zellen maligner Tumoren Somatostatinrezeptoren. Hierzu gehören die meisten NET, Karzinome der Lunge, der Brust und der C-Zellen, aber auch Meningeome, gut differenzierte

Astrozytome, Hypophysentumore sowie maligne Lymphome [Reubi et al. 1987, 1990a, 1990b, 1992b, Krenning et al. 1993, Schaer et al. 1997].

Da Somatostatin selbst durch sehr schnelle enzymatische Degradation eine Halbwertszeit von nur zwei bis drei Minuten besitzt, wurden stabilere Somatostatinanaloga für die Anwendung *in vivo* entwickelt. Das Somatostatinanalogon Octreotid (Sandostatin[®]) eignet sich jedoch nicht für eine Markierung mit ¹²³I. Zu diesem Zweck wurde das ¹²³I-Tyr³-Octreotid hergestellt und als erstes Radiopeptid für die Bildgebung von NET verwendet [Krenning et al. 1989, Lamberts et al. 1990]. Es weist allerdings beim Gebrauch in der Szintigraphie gravierende Nachteile auf: hohe Kosten und nicht generelle Verfügbarkeit des ¹²³I sowie die biliäre Exkretion mit hoher Aktivitätsanreicherung im Oberbauch. Zudem kommt es durch intralysosomale Degradation und aktiver Exkretion zu einem schnellen Verlassen des jodierten Tyrosins aus der Zelle. Dadurch wird die Tumor-Hintergrund-Relation schlecht und die Sensitivität des Verfahrens gemindert. Hier bietet mit ¹¹¹In markiertes Octreotid Vorteile. Im ¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-Octreotid (Octreo Scan[®]) ist das ¹¹¹In an einen Chelatkomplex bestehend aus DTPA (Diethylen-Triamin-Pentaacetat) gebunden. Nach intralysosomaler Degradation des Peptids existiert für ¹¹¹In-DTPA kein Metabolismus bzw. Transportweg, der das Molekül aus der Zelle befördern könnte. Es wird somit in der Zelle angereichert („metabolic trapping“) [Behr et al. 2001]. Mit einer Halbwertszeit von 2,8 Tagen erlaubt es auch Spätaufnahmen nach 24 Stunden mit einer dann geringeren Hintergrundaktivität und damit einer höheren Sensitivität als bei Aufnahmen nach vier Stunden [Jamar et al. 1995]. Durch die vorwiegend renale Ausscheidung wird die Lokalisation von Tumoren und Metastasen in der Oberbauchregion erleichtert [Krenning et al. 1992a, 1992b, De Jong et al. 1993]. Daher ist ¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-Octreotid dem ¹²³I-Tyr³-Octreotid überlegen [Krenning et al. 1993, Kwekkeboom et al. 1993a] und momentan das gängige Radiopeptid in der SRS. Es gilt in der Diagnostik verschiedener gastrointestinaler NET als Gold-Standard und spielt auch in deren Nachsorge zur Aufdeckung von Metastasen eine wichtige Rolle [Modlin und Tang 1997, Ricke und Klose 2000, Ricke et al. 2000, Kwekkeboom und Krenning 2002] sowie bei der Entscheidungsfindung zur weiteren Therapie bei Patienten mit NET [Termanini et al. 1997, Lebtahi et al. 1997, Gibril et al. 1999, Gotthardt et al. 2003a]. Die physiologische Aufnahme von ¹¹¹In-DTPA-Octreotid erfolgt in mehreren Organen: Niere, Leber (durch Lösung des ¹¹¹In aus der Chelatbindung, später auch Anreicherung in Gallengängen und -blase durch geringe biliäre Exkretion), Milz, Schilddrüse und Hypophyse. Der Uptake in den Nieren ist durch die renale Clearance des Radiopeptids

bedingt, so dass nach Injektion die Aktivität in den Nieren im Vergleich zu anderen Organen oder Tumorgewebe in dem Maße abfällt, wie das Peptid aus dem Blut eliminiert wird [Krenning et al. 1993, Behr et al. 2001]. Bei den fünf existierenden Somatostatinrezeptoren handelt es sich durchweg um inhibierende G-Proteine, die eine Hemmung der Adenylatzyklase bewirken. Somatostatin selbst bindet relativ gleich an alle Subtypen. Dagegen zeigt ^{111}In -DTPA-Octreotid eine hohe Affinität zu den Subtypen 2 und 5, weniger zu Typ 3. Auf Grund der molekularen Veränderungen besitzt es keine Affinität zu den Subtypen 1 und 4 [Krenning et al. 1995, Reubi 1997, Reubi et al. 2000]. Durch Expressierung von Somatostatinrezeptoren, insbesondere der Subtypen 2 und 5 auf den Zelloberflächen der oben beschriebenen Tumoren, werden diese der SRS prinzipiell zugänglich gemacht. Jedoch spielt sie bisher nur in der Diagnostik von gastrointestinalen NET und deren Metastasen eine bedeutende Rolle. So ist die Sensitivität beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) deutlich geringer [Behr et al. 1997, Kwekkeboom und Krenning 2002, Gotthardt et al. 2003b]. Dabei ist die Somatostatinrezeptordichte abhängig vom Grad der Differenzierung: Ist ein MTC gut differenziert, exprimieren die Zellen Somatostatinrezeptoren, wohingegen beim entdifferenzierten MTC die Rezeptoren fehlen und keine Darstellung mehr gelingt. Die Somatostatinrezeptorexpression scheint mit der Prognose der Malignomkrankung zu korrelieren [Behr et al. 1997]. In der Gesamtbetrachtung ist die Aussagekraft der SRS bei Patienten mit MTC jedoch nicht ausreichend. Andere Radiopeptide basierend auf Gastrinderivaten haben die Diagnosemöglichkeiten in den letzten Jahren entscheidend erweitert.

1.4

Diagnostik neuroendokriner Tumoren mit der Gastrinrezeptorzintigraphie

Physiologischerweise übernehmen Gastrin und Cholezystokinin (CCK) verschiedene regulatorische Aufgaben, besonders im Gastrointestinaltrakt aber auch im Gehirn [Walsh 1994]. Im Gastrointestinaltrakt wird Gastrin in den enterochromaffinen Zellen im Antrum des Magens und im oberen Duodenum produziert. Die Freisetzung erfolgt als Antwort auf Dehnungsreize, Anstieg des pH-Wertes, Alkohol, Koffein, Peptide und auf Vagusreizung. Folge ist eine Erhöhung der Salzsäureproduktion im Magen. Gastrinpeptide kommen als sogenanntes big-Gastrin (34 Aminosäuren), Gastrin I und II (17 Aminosäuren) sowie als Minigastrin (13 Aminosäuren) vor. Für die biologische Aktivi-

tät sind im wesentlichen die vier terminalen Aminosäuren Trp-Met-Asp-PheNH₂ verantwortlich [Löffler 1997]. Es existieren zwei Rezeptortypen, ehemals CCK-A- und CCK-B-Rezeptor benannt, in einer neuen Nomenklatur als CCK-1- und CCK-2-Rezeptor bezeichnet. Der funktionelle Unterschied zwischen den Rezeptoren macht sich in einer niedrigen (CCK-1) und einer hohen (CCK-2) Affinität für Gastrin bemerkbar [Reubi et al. 1997]. Es handelt sich um G-Proteine, deren Stimulation zur Aktivierung der Phospholipase C und damit zu einem Anstieg der Kalziumionen- und Diacylglycerinkonzentration führt [Löffler 1997]. Beide Rezeptortypen wurden in vielen Normalgeweben gefunden: CCK-2-Rezeptoren in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes und im Gehirn [Nakamura et al. 1988, Walsh 1994, Mantyh et al. 1994], CCK-1-Rezeptoren in Gallenblase, Pankreas und Gehirn [Schjoldager et al. 1989, Walsh 1994].

Bei der Diagnostik der meisten gastrointestinalen NET hat sich die SRS zum Gold-Standard entwickelt, doch die Sensitivität ist bei Tumoren wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) unbefriedigend. Auf Grund der hervorragenden Aussagekraft des Pentagastrinstimulationstests bei der Diagnose eines MTC oder einer Metastasierung wurde die Existenz von CCK-2/Gastrin-Rezeptoren auf den Tumorzellen postuliert, da Pentagastrin die Calcitoninfreisetzung über diese Rezeptoren stimuliert. Die Expression solcher CCK-2/Gastrin-Rezeptoren konnte in über 90% der MTC gezeigt werden [Reubi und Waser 1996], aber auch in anderen Tumoren wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, gastroenteropankreatischen Tumoren und Astrozytomen. Sogar in Brust-, Endometrium- und Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars wurden CCK-2-Rezeptoren gefunden [Reubi et al. 1997]. In weiteren Untersuchungen wurden verschiedene Peptidderivate der CCK/Gastrin-Familie, alle mit der C-terminalen Tetrapeptidsequenz Trp-Met-Asp-PheNH₂ oder Derivate derselben, mit Radionukliden markiert und ihre Stabilität und Affinität zu Tumorgeweben und Normalgeweben *in vitro* und *in vivo* dokumentiert [Behr et al. 1998, 1999a, 1999b]. Dabei stellte sich heraus, dass nicht sulfatierte Mitglieder der Cholezystokininfamilie auf Grund ihrer niedrigen Affinität nur einen geringen Uptake in CCK-2-Rezeptor exprimierenden Tumoren und Normalgeweben aufweisen. Sulfatierte CCK-Derivate sind in dieser Hinsicht zwar besser, besitzen jedoch zusätzlich auch einen hohen Uptake in CCK-1-Rezeptor exprimierenden Normalgeweben (wie Leber, Gallenblase, Pankreas). Sie scheinen somit die gleiche Affinität zu CCK-1- wie auch zu CCK-2-Rezeptoren zu besitzen [Behr et al. 1999a, 1999b]. Den besten Tumor-Uptake und Tumor-Hintergrund-Relation zeigen entsprechend ihrer Selektivität und Affinität für die CCK-2-Rezeptoren die Mitglieder der Gastrinfamilie.

Sie sind den von Reubi et al. noch 1998 favorisierten CCK-Analoga überlegen [Reubi et al. 1998]. Nach Untersuchungen mit radiojodierten Gastrinderivaten konnte ein DTPA-Derivat des Minigastrins mit ^{111}In entwickelt werden [Behr et al. 2001]. Sowohl ^{123}I - als auch ^{111}In -markierte Gastrinderivate werden hauptsächlich renal, in geringem Maße aber auch biliär ausgeschieden [Behr et al. 1999b]. Erste klinische Studien zeigen, dass die Szintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin in der Lage ist, Metastasen von medullären Schilddrüsenkarzinomen mit einer höheren Sensitivität als PET, CT und SRS darzustellen [Gotthardt et al. 2003b].

1.5

Zielsetzung

Da CCK-2/Gastrin-Rezeptoren auch in gastrointestinalen NET exprimiert werden [Reubi und Waser 2003], stellt sich die Frage, ob die positiven Resultate der Gastrinrezeptorszintigraphie beim MTC nicht auch bei gastrointestinalen NET (Karzinoide, Gastrinome, Insulinome, Glukagonome) zu erreichen sind. Denn obwohl die Sensitivität der SRS im Allgemeinen bei diesen Tumoren hoch ist und als Gold-Standard angesehen wird, gibt es doch immer wieder Patienten, deren Tumorlokalisationen nicht erfasst werden können. Weiterhin ist von Interesse, ob mit Hilfe der GRS auch andere neuroendokrine Tumoren wie Phäochromozytome, Paragangliome und nicht im Gastrointestinaltrakt lokalisierte Karzinoide dargestellt werden können.

In der vorliegenden Studie soll das nuklearmedizinische Verfahren der Gastrinrezeptorszintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin mit dem Verfahren der Somatostatinrezeptorszintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (ausgenommen medulläres Schilddrüsenkarzinom) verglichen werden. Die Patienten wurden im Rahmen der Diagnostik und / oder Verlaufskontrolle beiden Bildgebungsverfahren unterzogen. Damit soll die klinische Aussagekraft der Gastrinrezeptorszintigraphie im Vergleich zur etablierten Somatostatinrezeptorszintigraphie ermittelt werden. Berücksichtigt werden sollen nicht nur die einzelnen Tumorentitäten sondern auch die Aufdeckungsraten in Bezug auf die embryonale Abstammung der Karzinoide vom Vorder-, Mittel- oder Hinterdarm.

2.

Patienten und Methoden

2.1

Studienrahmen und Patienten

Die retrospektive Studie wurde im Zentrum für Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. T. M. Behr und Herrn PD Dr. med. M. Gotthardt durchgeführt.

In einem Erhebungszeitraum von März 2001 bis einschließlich Oktober 2002 erhielten 60 Patienten im Rahmen der Diagnostik bzw. Stagings oder während der Verlaufskontrolle eines neuroendokrinen Tumors sowohl eine Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) mit $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1\text{Octreotid}$ als auch eine Gastrinrezeptorzintigraphie (GRS) mit $^{111}\text{In-DTPA-D-Glu}^1\text{-Minigastrin}$. Die Scans beider Bildgebungsverfahren mussten innerhalb eines zeitlichen Rahmens von vier Wochen erfolgen. Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom wurden nicht in die Studie aufgenommen.

2.2

Bildgebungsverfahren

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie und die Gastrinrezeptorzintigraphie erfolgten nach dem gleichen Protokoll: 4 und 24 Stunden nach Injektion einer Aktivität von 150-200 MBq $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1\text{-Octreotid}$ (OctreoScan[®], Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Neustadt/Donau) bzw. $^{111}\text{In-DTPA-D-Glu}^1\text{-Minigastrin}$ wurden planare Ganzkörperscans mit einer Siemens Doppelkopfkamera (ECAM, Siemens, Hofman Estates, Illinois, USA), ausgestattet mit einem mittelenenergetischem Parallelochkollimator, von anterior und posterior angefertigt. Die Herstellung des DTPA-D-Glu¹-Minigastrins und die Markierung mit $^{111}\text{Indium}$ erfolgte wie bei Béhé et al. beschrieben [Béhé et al. 2003].

2.3

Vergleich der SRS- und GRS- Scans

Zwei Fachärzte für Nuklearmedizin beurteilten die 24-Stunden-Scans unabhängig voneinander. Die Szintigraphien waren für beide Fachärzte hinsichtlich Patientenidentität und Ergebnisse anderer Bildgebungsverfahren verblindet. Lediglich die Tumorentität war bekannt. Für jede Aufnahmetechnik erfolgte die Dokumentation der Tumor- und/oder Metastasenlokalisationen, wobei jede betroffene Organregion erfasst wurde, und jeweils bis zu fünf Läsionen ausgewertet wurden. Gab es in einer Organregion mehr als fünf Läsionen, wurde die Anzahl mit „multiple Läsionen“ bezeichnet. Folgende Organregionen wurden mit der jeweiligen Seitenangabe rechts / links definiert: Hals, Axilla, Pleurakuppel / Supragrube, Mediastinum, Hilus, Lunge, Magen, Duodenum, Jejunum / Ileum, Colon ascendens, transversum und descendens, Becken Weichteile, Peritoneum / Mesenterium, Leber linker / rechter Lappen, Milz, Pankreaskopf und -schwanz, Nebenniere und Retroperitoneum (Lymphknoten). Des Weiteren wurden die Läsionen folgenden knöchernen Regionen zugeordnet: Schädel, Thorax, Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule, Sakrum, Beckenknochen sowie obere und untere Extremität. Alle als „Läsion“ bezeichneten Befunde mussten als eindeutig erhöhter Uptake im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung gesehen werden. Unspezifische Uptake-Erhöhungen wie physiologische Anreicherung in bestimmten Organen oder durch mögliche Entzündungen wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Die SRS wird bei den meisten neuroendokrinen Tumoren als Gold-Standard in der Diagnostik angesehen [Modlin und Tang 1997]. Auf Grund der Unmöglichkeit der Erhebung eines externen Gold-Standards in Form einer histologischen Verifizierung jeder Metastasenlokalisation, wurde die SRS als Vergleichsstandard für die GRS genommen. Somit erfolgte immer zuerst die Befundung der SRS, dann die der GRS. In Anlehnung an einen Score von Krenning et al. beurteilten die Ärzte den ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid-Uptake in der SRS in Bezug auf die Höhe des physiologischen Uptakes in der Leber: niedriger (1), gleich (2) oder höher (3) als in der Leber [Krenning et al. 1993]. Im Falle einer negativen SRS konnte diese nicht als direkte Vergleichsaufnahme herangezogen werden. Hier kam unter Heranziehung der Schilddrüse als Referenzorgan eine äquivalente Technik bei der GRS zur Anwendung. Die Leber als Vergleichsorgan konnte in diesen Fällen für die Beurteilung der GRS nicht verwendet werden, da der Hauptausscheidungsweg des ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrins über die Nieren erfolgt [Behr et

al. 1999b], und ein relevanter Uptake in der Leber somit nur bei Vorliegen von Metastasen in der Leber zu sehen ist. Zeigte sowohl die SRS als auch die GRS Tumorkläsionen, konnte die GRS direkt mit der SRS verglichen werden. Hier erfolgte die Bestimmung des Gastrin-Uptakes in den Kläsionen mit einem äquivalenten Score (niedriger (1), gleich (2) oder höher (3) als in der SRS). Die Entscheidung für eine bessere Darstellung von Tumorkläsionen in der GRS oder in der SRS wurde unter Einbeziehung aller Kläsionen getroffen. In Ermangelung eines histologischen externen Standards jeder Tumorkläsion oder Metastase erfolgte zur internen Kontrolle die Auswertung der Befunde auf zwei unterschiedlichen Wegen: Beim Auswertungsverfahren 1 flossen nur die positiv befundenen Kläsionen in die Bewertung ein, die von beiden Ärzten übereinstimmend als positiv angegeben worden waren. Beim Auswertungsverfahren 2 floss jede positiv gesehene Kläsion in die Bewertung ein. Bei Patienten mit einem positiven Befund in der GRS, jedoch mit keiner darstellbaren Kläsion in der SRS, kamen in Anlehnung an Juweid et al. als externer Ersatzstandard andere Bildgebungsverfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie usw. zum Einsatz, deren vorliegenden Befunde ebenfalls dokumentiert wurden [Juweid et al. 1996].

2.4

Statistische Auswertung

Es wurde beschreibende Statistik für das Patientenkollektiv angewendet. Die prozentuale Berechnung der Aufdeckungsraten erfolgte für das Gesamtkollektiv, für die einzelnen Tumorentitäten und speziell bei den Karzinoiden für die Abschnitte des Vorder-, Mittel- und Hinterdarmes. Die Spezifität wurde nicht ermittelt, da es nicht möglich war, alle Tumor- und Metastasenlokalisationen histologisch zu verifizieren.

3.

Ergebnisse

3.1

Patientendaten

Die Szintigramme von 60 an neuroendokrinen Tumoren erkrankten Patienten wurden in dieser Studie ausgewertet. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 29 (48,3%) zu 31 (51,7%). Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 49 Jahren (statistisches Mittel: 47,7 Jahre) mit einer Verteilung von 17 bis 70 Jahren.

Bei 54 (90,0%) Patienten bestand zum Zeitpunkt der Somatostatin- und Gastrinzintigraphie eine Fernmetastasierung, bei vier (6,7%) Erkrankten lag ein Rezidiv nach erfolgter R0-Resektion vor, und ein Patient befand sich in der Nachsorge nach erfolgter R0-Resektion. Ein weiterer Patient wurde im Rahmen seiner Nachsorge nach operativer R1-Resektion mit einer bis dahin vorliegenden M0-Situation den Scans unterzogen. Die anonymisierten Daten der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei den neuroendokrinen Tumoren wurden folgende Primärtumoren festgestellt:

Mit 85,0% (51 Patienten) machten die Karzinoide den Hauptteil der Primärtumore aus, wobei die Mehrzahl im Dünndarm und Pankreas lokalisiert waren. Es folgten mit einer Anzahl von jeweils drei (5,0%) die Gastrinome mit einer Lokalisation im Duodenum oder Pankreaskopf und die extraadrenal oder im Glomus caroticum gelegenen Paragangliome. Des Weiteren fanden sich zwei Glukagonome (3,3%) und ein Insulinom (1,7%). Eine detaillierte Aufstellung der Primärtumore und deren Lokalisation ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 1

Patientendaten

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Primärtumor | Fernmetastasen ja / nein |
|---------|------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 55 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 2 | 65 | männlich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 3 | 37 | männlich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 4 | 33 | weiblich | Paragangliom extraadrenal links | ja |
| 5 | 47 | männlich | Gastrinom Pankreaskopf | ja |
| 6 | 38 | männlich | Bronchuskarzinoid | ja |
| 7 | 51 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 8 | 30 | weiblich | Gastrinom Duodenum | R0-Resektion, nein |
| 9 | 24 | weiblich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 10 | 50 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 11 | 37 | männlich | Paragangliom extraadrenal links | ja |
| 12 | 42 | weiblich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 13 | 46 | männlich | Thymuskarzinoid | R0-Resektion, Rezidiv |
| 14 | 28 | weiblich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 15 | 17 | weiblich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 16 | 70 | weiblich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 17 | 49 | männlich | Glukagonom Pankreaskopf | R1-Resektion, nein |
| 18 | 68 | männlich | Karzinoid Lokalisation unklar | ja |
| 19 | 50 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 20 | 57 | weiblich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 21 | 41 | männlich | Bronchuskarzinoid | ja |
| 22 | 39 | weiblich | Karzinoid Lokalisation unklar | ja |
| 23 | 59 | männlich | Karzinoid Lokalisation unklar | ja |
| 24 | 49 | weiblich | Mammakarzinoid | ja |
| 25 | 38 | männlich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 26 | 39 | weiblich | Rektumkarzinoid | ja |
| 27 | 39 | männlich | Pankreasschwanzkarzinoid | R0-Resektion, Rezidiv |
| 28 | 66 | männlich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 29 | 41 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 30 | 40 | männlich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 31 | 56 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 32 | 56 | männlich | Ileumkarzinoid | ja |
| 33 | 49 | weiblich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 34 | 56 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 35 | 61 | männlich | Ileumkarzinoid | ja |
| 36 | 38 | weiblich | Ileumkarzinoid | ja |
| 37 | 50 | männlich | Jejunumkarzinoid | ja |
| 38 | 50 | weiblich | Karzinoid Lokalisation unklar | ja |
| 39 | 48 | männlich | Gastrinom MEN 1 Duodenum | ja |
| 40 | 53 | männlich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 41 | 53 | männlich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 42 | 43 | weiblich | Bronchuskarzinoid | ja |
| 43 | 40 | männlich | Thymuskarzinoid | R0-Resektion, Rezidiv |
| 44 | 25 | männlich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 45 | 49 | männlich | Ileumkarzinoid | ja |

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Primärtumor | Fernmetastasen ja / nein |
|---------|------------------|------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 46 | 55 | weiblich | Paragangliom Glomus caroticum bds. | ja |
| 47 | 42 | männlich | Pankreasschwanzkarzinoid | ja |
| 48 | 55 | männlich | Karzinoid Lokalisation unklar | ja |
| 49 | 62 | männlich | Ileumkarzinoid | ja |
| 50 | 63 | weiblich | Kolonkarzinoid | ja |
| 51 | 49 | weiblich | Pankreasschwanzkarzinoid | R0-Resektion, Rezidiv |
| 52 | 31 | weiblich | Glukagonom Pankreasschwanz | ja |
| 53 | 62 | männlich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 54 | 50 | weiblich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 55 | 47 | männlich | Pankreaskopfkarzinoid | ja |
| 56 | 60 | männlich | Ileumkarzinoid | ja |
| 57 | 48 | weiblich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 58 | 58 | männlich | Karzinoid Lokalisation unklar | ja |
| 59 | 52 | männlich | Dünndarmkarzinoid | ja |
| 60 | 55 | weiblich | Insulinom Pankreas | ja |

Tabelle 2
Primärtumore

| Art des Primärtumors | Lokalisation | Anzahl n | [%] |
|----------------------------|----------------------------------|-----------|---------------|
| Karzinoid | | 51 | [85,0] |
| | Pankreas | 16 | [26,7] |
| | - Pankreaskopf | 7 | [11,7] |
| | - Pankreaskorpus /-schwanz | 9 | [15,0] |
| | Dünndarm | 21 | |
| | - Jejunum | 1 | [1,7] |
| | - Ileum | 13 | [21,7] |
| | - Dünndarm (Lokalisation unklar) | 7 | [11,7] |
| | Colon transversum | 1 | [1,7] |
| | Rektum | 1 | [1,7] |
| | Bronchus | 3 | [5,0] |
| | Thymus | 2 | [3,3] |
| | Mamma | 1 | [1,7] |
| | Primärtumor unklar Tx | 6 | [10,0] |
| | Gastrinom | | 3 |
| Duodenum | | 2 | [3,3] |
| Pankreaskopf | | 1 | [1,7] |
| Glukagonom | | 2 | [3,3] |
| | Pankreas | | |
| | - Pankreaskopf | 1 | [1,7] |
| - Pankreaskorpus /-schwanz | 1 | [1,7] | |
| Insulinom | Pankreas | 1 | [1,7] |
| Paragangliom | | 3 | [5,0] |
| | extraadrenal paraaortal | 2 | [3,3] |
| | Glomus caroticum beidseits | 1 | [1,7] |

3.2

Befundung der Somatostatinrezeptor- und Gastrinrezeptorzintigraphien

Die von jedem Patienten vorliegenden und durch zwei Nuklearmediziner unabhängig voneinander befundeten 24-Stunden-Aufnahmen der Somatostatinrezeptorzintigraphien (SRS) und Gastrinrezeptorzintigraphien (GRS) sind vergleichend in Tabelle 3 gegenübergestellt. Bei der Angabe der Intensität des Uptakes der peptidgebundenen Radionuklide in den einzelnen Läsionen ist der Mittelwert angegeben. Diese Daten wurden zwei unterschiedlichen Auswertungsverfahren unterzogen. In der Auswertung 1 fanden nur die Läsionen Berücksichtigung, die von beiden Ärzten in der SRS oder GRS als positiv befundet wurden. In Auswertung 2 wurde jede positiv gesehene Läsion gewertet. Der Vergleich der Anzahl der Läsionen und des Uptakes bei der SRS und der GRS ließ es zu, die Patienten in vier verschiedene Gruppen einzuteilen: I. SRS positiv und GRS positiv, II. SRS positiv und GRS negativ, III. SRS negativ und GRS positiv, IV. SRS negativ und GRS negativ. Bei der Gruppe I wurde weiterhin verzeichnet, ob die SRS besser als die GRS ($S > G$), die SRS gleichwertig zur GRS ($S = G$) oder ob die SRS schlechter als die GRS ($S < G$) abschnitt. Die Zugehörigkeit jedes Patienten zu den einzelnen Gruppen ist sowohl für Auswertung 1 als auch für Auswertung 2 in Tabelle 4 aufgezeigt.

Tabelle 3
Befundung der SRS und GRS

| Patient | Lokalisation der Läsionen | SRS | | | GRS | | |
|----------------------|------------------------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|------------|
| | | Anzahl der Läsionen | | Uptake | Anzahl der Läsionen | | Uptake |
| | | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert |
| 1 | Leber linker Lappen | 1 | 1 | 2,5 | - | - | - |
| | Leber rechter Lappen | 3 | 2 | 2,5 | - | - | - |
| 2 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| 3 | Supragrube links | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1,5 |
| | Supragrube rechts | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| | Pleurakuppel rechts | 1 | - | 1 | 1 | - | 1 |
| | Leber linker Lappen | 1 | - | 2 | - | - | - |
| | Leber rechter Lappen | 3 | multiple | 3 | 3 | - | 1 |
| | Peritoneum | - | multiple | 3 | - | multiple | 2 |
| | Retroperitoneum | multiple | - | 3 | multiple | - | 1 |
| | obere Extremität re. | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| 4 | Pleurakuppel links | 1 | 1 | 2 | - | - | - |
| | Retroperitoneum | - | 2 | 1 | - | - | - |
| | Lendenwirbelkörper | 2 | - | 1 | - | - | - |
| 5 | negativ | - | - | - | - | - | - |
| 6 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 1,5 | multiple | multiple | 3 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 1,5 | multiple | multiple | 3 |
| | Lunge links | - | - | - | multiple | - | 3 |
| | Lunge rechts | - | - | - | multiple | - | 3 |
| | Mediastinum | 1 | - | 1 | multiple | - | 3 |
| | Thorax knöchern | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Halswirbelkörper | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Brustwirbelkörper | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Lendenwirbelkörper | - | - | - | multiple | multiple | 3 |
| | Sakrum | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Beckenknochen li. | - | - | - | multiple | multiple | 3 |
| | Beckenknochen re. | - | - | - | multiple | multiple | 3 |
| | obere Extremität li. | - | - | - | 1 | 1 | 3 |
| obere Extremität re. | - | - | - | 1 | 1 | 3 | |
| 7 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| 8 | negativ | - | - | - | - | - | - |
| 9 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| 10 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 1,5 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |

| Patient | Lokalisation der Läsionen | SRS | | | GRS | | |
|---------|------------------------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|------------|
| | | Anzahl der Läsionen | | Uptake | Anzahl der Läsionen | | Uptake |
| | | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert |
| 11 | Mediastinum | 1 | 1 | 2,5 | - | 1 | 1 |
| | Retroperitoneum | multiple | 2 | 1,5 | - | - | - |
| 12 | Supragrube links | - | 1 | 3 | - | 1 | 1 |
| | Axilla links | 1 | 1 | 2 | 1 | - | 1 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2,5 | 3 | 1 | 1,5 |
| | Peritoneum / Mesenterium | multiple | - | 2 | multiple | - | 1 |
| | Retroperitoneum | multiple | multiple | 3 | - | multiple | 1 |
| | Mediastinum | multiple | 3 | 3 | 3 | 1 | 1,5 |
| | Schädel | 4 | multiple | 2 | - | - | - |
| | Halswirbelkörper | - | multiple | 1,5 | - | - | - |
| | Beckenknochen li. | 2 | multiple | 2 | - | - | - |
| | Beckenknochen re. | 1 | multiple | 1 | 1 | - | 1 |
| | 13 | Mediastinum | multiple | multiple | 1,5 | multiple | multiple |
| 14 | Leber linker Lappen | multiple | 1 | 3 | multiple | 1 | 3 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 3 |
| 15 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1,5 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1,5 |
| 16 | Leber linker Lappen | 1 | - | 3 | - | - | - |
| | Leber rechter Lappen | 1 | 1 | 2 | - | - | - |
| | Retroperitoneum | - | 2 | 2 | - | 1 | 1 |
| | Hals links | 1 | - | 2 | - | - | - |
| | Halswirbelkörper | - | 1 | 3 | - | - | - |
| | Lendenwirbelkörper | 2 | - | 2 | - | - | - |
| 17 | Leber linker Lappen | - | - | - | - | 1 | 3 |
| | Retroperitoneum | - | - | - | - | 1 | 3 |
| 18 | Supragrube links | 1 | 2 | 2,5 | 1 | 2 | 1,5 |
| | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| | Peritoneum / Mesenterium | - | multiple | 1 | - | - | - |
| | Mediastinum | 3 | 4 | 2 | - | - | - |
| | Beckenknochen li. | 3 | multiple | 2 | - | - | - |
| | Beckenknochen re. | 2 | multiple | 1,5 | - | - | - |
| | untere Extremität li. | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 19 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | 1 | 1 | 3 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | 1 | multiple | 1 |
| | Peritoneum / Mesenterium | - | multiple | 1 | - | - | - |
| | Brustwirbelkörper | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| | untere Extremität li. | 2 | - | 1 | - | - | - |

| Patient | Lokalisation der Läsionen | SRS | | | GRS | | |
|---------|------------------------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|------------|
| | | Anzahl der Läsionen | | Uptake | Anzahl der Läsionen | | Uptake |
| | | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert |
| 20 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| | Retroperitoneum | multiple | - | 2 | multiple | - | 1 |
| | Mediastinum | 2 | - | 1 | 2 | - | 1 |
| | Schädel | 1 | 1 | 1,5 | 1 | - | 1 |
| | Brustwirbelkörper | - | 1 | 2 | - | - | - |
| | obere Extremität li. | 2 | 1 | 2,5 | 1 | 1 | 1 |
| | obere Extremität re. | 1 | - | 1 | - | - | - |
| | untere Extremität li. | 1 | 2 | 2,5 | 1 | 1 | 1 |
| | untere Extremität re. | 3 | 3 | 2,5 | 3 | 1 | 1,5 |
| 21 | Leber linker Lappen | multiple | 3 | 2 | multiple | 3 | 2,5 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2,5 |
| | Retroperitoneum | 1 | - | 1 | 1 | - | 2 |
| | Mediastinum | 2 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| | Schädel | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | Thorax | - | 1 | 1 | - | 1 | 2 |
| | | | | | | | |
| 22 | Leber rechter Lappen | 1 | 2 | 3 | - | - | - |
| | Retroperitoneum | 1 | 1 | 3 | - | - | - |
| | Niere links | - | 1 | 3 | - | 1 | 1 |
| 23 | Leber linker Lappen | - | - | - | 2 | multiple | 3 |
| | Leber rechter Lappen | - | 1 | 2 | multiple | multiple | 3 |
| | Mediastinum | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| | Schädel | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 24 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Peritoneum / Mesenterium | multiple | - | 1 | multiple | - | 1 |
| | Schädel | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Thorax | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Halswirbelkörper | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Brustwirbelkörper | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Lendenwirbelkörper | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Sakrum | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Beckenknochen li. | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Beckenknochen re. | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | obere Extremität li. | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1 |
| | obere Extremität re. | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1 |
| | untere Extremität li. | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1 |
| | untere Extremität re. | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1 |
| 25 | Leber linker Lappen | 2 | 2 | 2,5 | - | - | - |
| | Leber rechter Lappen | - | 1 | 3 | - | 1 | 2 |
| | Beckenknochen links | 1 | 1 | 1,5 | 1 | - | 1 |
| | untere Extremität re. | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 1 |

| Patient | Lokalisation der Läsionen | SRS | | | GRS | | |
|---------|------------------------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|------------|
| | | Anzahl der Läsionen | | Uptake | Anzahl der Läsionen | | Uptake |
| | | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert |
| 26 | Supragrube rechts | 1 | - | 1 | - | - | - |
| | Mediastinum | 3 | 1 | 2 | - | - | - |
| | Retroperitoneum | 3 | 3 | 3 | - | - | - |
| | Halswirbelkörper | - | 1 | 2 | - | - | - |
| | untere Extremität li. | 1 | - | 2 | - | - | - |
| 27 | Leber linker Lappen | - | 1 | 2 | - | - | - |
| | Pankreaskopf | 1 | - | 2 | 1 | - | 1 |
| 28 | Leber linker Lappen | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | Retroperitoneum | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 29 | Leber linker Lappen | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Leber rechter Lappen | - | - | - | multiple | multiple | 3 |
| | Retroperitoneum | - | - | - | 2 | - | 2 |
| | Mediastinum | - | - | - | 2 | 2 | 2,5 |
| | Beckenknochen links | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Beckenknochen rechts | - | - | - | - | multiple | 3 |
| 30 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 1 |
| | Mediastinum | 1 | 2 | 2 | - | - | - |
| | Colon ascendens | multiple | - | 2 | multiple | - | 3 |
| 31 | Supragrube links | - | 1 | 3 | - | - | - |
| | Leber rechter Lappen | multiple | - | 2 | - | - | - |
| | Retroperitoneum | multiple | - | 2 | - | - | - |
| | Mediastinum | 1 | - | 2 | - | - | - |
| 32 | Leber linker Lappen | 1 | 1 | 2 | - | - | - |
| 33 | Leber rechter Lappen | 1 | - | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 34 | negativ | - | - | - | - | - | - |
| 35 | Leber linker Lappen | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 3 |
| | Peritoneum / Mesenterium | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 3 |
| | Mediastinum | 1 | - | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 36 | Hals links | - | - | - | - | 1 | 3 |
| | Supragrube links | - | multiple | 2,5 | - | multiple | 2 |
| | Supragrube rechts | - | multiple | 2,5 | - | multiple | 2 |
| | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2,5 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2,5 |
| | Retroperitoneum | 1 | - | 2 | 1 | - | 3 |
| | Mediastinum | multiple | - | 2 | multiple | multiple | 3 |
| | Brustwirbelkörper | - | multiple | 2 | - | - | - |
| | Beckenknochen links | 1 | - | 2 | 1 | - | 3 |
| | obere Extremität li. | 1 | multiple | 1 | 1 | - | 1,5 |

| Patient | Lokalisation der Läsionen | SRS | | | GRS | | |
|---------|------------------------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|------------|
| | | Anzahl der Läsionen | | Uptake | Anzahl der Läsionen | | Uptake |
| | | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert |
| 37 | Peritoneum / Mesenterium | - | 1 | 1 | - | 1 | 1 |
| | Mediastinum | 1 | - | 1 | 1 | - | 2 |
| | Becken Weichteile | - | - | - | - | 1 | 3 |
| 38 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| | Lendenwirbelsäule | 1 | - | 1 | 1 | - | 2 |
| | Abdomen | - | 1 | 1 | - | 1 | 2 |
| 39 | Leber linker Lappen | 1 | 1 | 3 | - | - | - |
| | Leber rechter Lappen | 1 | - | 2 | - | - | - |
| 40 | Leber linker Lappen | - | 1 | 3 | - | 1 | 3 |
| | Pankreaskopf | 1 | - | 3 | 1 | - | 2 |
| 41 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 3 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2,5 |
| | Brustwirbelkörper | 1 | - | 1 | - | - | - |
| | Beckenknochen rechts | 1 | 1 | 1,5 | 1 | 1 | 1 |
| 42 | Leber rechter Lappen | - | - | - | 1 | 1 | 3 |
| | Pleurakuppel links | - | - | - | - | 1 | 3 |
| | Lunge links | multiple | - | 1 | multiple | - | 3 |
| 43 | Mediastinum | - | - | - | 3 | 1 | 2,5 |
| 44 | Leber linker Lappen | 1 | multiple | 2 | - | multiple | 1 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 1,5 |
| | Retroperitoneum | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1,5 |
| 45 | Leber linker Lappen | - | - | - | - | multiple | 3 |
| | Leber rechter Lappen | - | - | - | - | multiple | 3 |
| 46 | Retroperitoneum | 1 | 1 | 1 | - | - | - |
| 47 | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 1 |
| | Retroperitoneum | 1 | - | 3 | - | - | - |
| | Pankreasschwanz | - | multiple | 2,5 | - | - | - |
| | Milz | - | 1 | 3 | - | - | - |
| 48 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 1,5 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 1,5 |
| | Peritoneum / Mesenterium | multiple | - | 1 | multiple | - | 2 |

| Patient | Lokalisation der Läsionen | SRS | | | GRS | | |
|---------|------------------------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|------------|
| | | Anzahl der Läsionen | | Uptake | Anzahl der Läsionen | | Uptake |
| | | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert | Betrachter 1 | Betrachter 2 | Mittelwert |
| 49 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | 5 | 2 |
| | Leber rechter Lappen | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | Peritoneum / Mesenterium | multiple | - | 1 | - | - | - |
| | Mediastinum | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| | Hilus rechts | - | 2 | 2,5 | - | - | - |
| | Perikard | - | - | - | - | 1 | 3 |
| | negativ | - | - | - | - | - | - |
| 51 | Peritoneum / Mesenterium | multiple | - | 1 | - | - | - |
| 52 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| 53 | Leber linker Lappen | 2 | multiple | 2 | multiple | - | 1 |
| | Leber rechter Lappen | 2 | multiple | 2 | - | 2 | 1 |
| | Retroperitoneum | multiple | - | 3 | multiple | - | 1 |
| | Mediastinum | 1 | multiple | 2 | 1 | multiple | 1 |
| | Schädel | multiple | multiple | 1 | - | - | - |
| | Brustwirbelkörper | multiple | multiple | 1 | - | multiple | 1,5 |
| | Lendenwirbelkörper | multiple | multiple | 1 | - | - | - |
| | Beckenknochen rechts | 1 | - | 2 | - | - | - |
| 54 | Leber linker Lappen | - | - | - | 1 | - | 3 |
| | Leber rechter Lappen | - | - | - | - | 1 | 3 |
| | Mediastinum | - | - | - | 1 | 1 | 2,5 |
| | Thorax | - | - | - | 4 | 5 | 3 |
| 55 | Leber linker Lappen | - | 1 | 3 | - | 1 | 2 |
| | Leber rechter Lappen | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1,5 |
| 56 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 2 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 2,5 | multiple | multiple | 2 |
| 57 | Leber rechter Lappen | 4 | multiple | 2 | 4 | multiple | 2 |
| | Mediastinum | - | 1 | 2 | - | 1 | 2 |
| | Brustwirbelkörper | 1 | - | 2 | 1 | - | 2 |
| | Lendenwirbelkörper | - | - | - | 1 | - | 3 |
| 58 | Leber linker Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| | Leber rechter Lappen | multiple | multiple | 3 | multiple | multiple | 2 |
| 59 | negativ | - | - | - | - | - | - |
| 60 | Leber rechter Lappen | - | - | - | 2 | multiple | 3 |

SRS = Somatostatinrezeptorzintigraphie, GRS = Gastrinrezeptorzintigraphie

Tabelle 4

Ergebnisse der SRS- und GRS- Befundung

| I. SRS positiv und GRS positiv | | | | II. SRS pos. / GRS neg. S > G | | III. SRS neg. / GRS pos. S < G | | IV. SRS neg. / GRS neg. | |
|--------------------------------|----------|--------------|----------|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------|-------------------------|----------|
| Auswertung 1 | | Auswertung 2 | | Ausw. 1 | Ausw. 2 | Ausw. 1 | Ausw. 2 | Ausw. 1 | Ausw. 2 |
| Pat.-Nr. | Ergebnis | Pat.-Nr. | Ergebnis | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. |
| 2 | S = G | 2 | S = G | 1 | 1 | | | | |
| 3 | S > G | 3 | S > G | | | | | | |
| | | | | 4 | 4 | | | | |
| 6 | S < G | 6 | S < G | | | | | 5 | 5 |
| 7 | S = G | 7 | S = G | | | | | | |
| 9 | S > G | 9 | S > G | | | | | 8 | 8 |
| 10 | S = G | 10 | S = G | | | | | | |
| | | 11 | S > G | 11 | | | | | |
| 12 | S > G | 12 | S > G | | | | | | |
| 13 | S < G | 13 | S < G | | | | | | |
| 14 | S < G | 14 | S < G | | | | | | |
| 15 | S = G | 15 | S = G | | | | | | |
| | | 16 | S > G | 16 | | | | | |
| | | | | | | | 17 | 17 | |
| 18 | S > G | 18 | S > G | | | | | | |
| 19 | S > G | 19 | S > G | | | | | | |
| 20 | S > G | 20 | S > G | | | | | | |
| 21 | S = G | 21 | S = G | | | | | | |
| | | 22 | S > G | 22 | | | | | |
| 23 | S < G | 23 | S < G | | | | | | |
| 24 | S = G | 24 | S = G | | | | | | |
| | | 25 | S > G | 25 | | | | | |
| | | | | 26 | 26 | | | | |
| | | 27 | S > G | | | | | 27 | |
| 28 | S = G | 28 | S = G | | | | | | |
| | | | | | | 29 | 29 | | |
| 30 | S > G | 30 | S > G | | | | | | |
| | | | | | 31 | | | | 31 |
| | | | | 32 | 32 | | | | |
| | | 33 | S = G | | | 33 | | | |
| | | | | | | | | 34 | 34 |
| 35 | S < G | 35 | S < G | | | | | | |

| I. SRS positiv und GRS positiv | | | | II. SRS pos. / GRS neg. S > G | | III. SRS neg. / GRS pos. S < G | | IV. SRS neg. / GRS neg. | |
|--------------------------------|----------|--------------|----------|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------|-------------------------|----------|
| Auswertung 1 | | Auswertung 2 | | Ausw. 1 | Ausw. 2 | Ausw. 1 | Ausw. 2 | Ausw. 1 | Ausw. 2 |
| Pat.-Nr. | Ergebnis | Pat.-Nr. | Ergebnis | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. | Pat.-Nr. |
| 36 | S < G | 36 | S < G | | | | | | |
| | | 37 | S = G | | | | | 37 | |
| 38 | S = G | 38 | S = G | 39 | 39 | | | | |
| | | 40 | S = G | | | | | 40 | |
| 41 | S = G | 41 | S = G | | | | | | |
| | | 42 | S < G | | | 42 | | | |
| | | | | | | 43 | 43 | | |
| 44 | S > G | 44 | S > G | | | | | 45 | 45 |
| | | | | 46 | 46 | | | | |
| 47 | S > G | 47 | S > G | | | | | | |
| 48 | S = G | 48 | S = G | | | | | | |
| 49 | S > G | 49 | S > G | | | | | | |
| | | | | | 51 | | | 50 | 50 |
| | | | | | | | | 51 | |
| 52 | S = G | 52 | S = G | | | | | | |
| 53 | S > G | 53 | S > G | | | | | | |
| | | | | | | 54 | 54 | | |
| 55 | S = G | 55 | S = G | | | | | | |
| 56 | S = G | 56 | S = G | | | | | | |
| 57 | S = G | 57 | S = G | | | | | | |
| 58 | S = G | 58 | S = G | | | | | | |
| | | | | | | 60 | 60 | 59 | 59 |

3.3

Auswertung der Somatostatinrezeptor- und Gastrinrezeptorszintigraphien

Bei Betrachtung der beiden Auswertungsverfahren zeigte sich, dass mit Hilfe des SRS-Verfahrens in Auswertung 1 bei 70,0% und in Auswertung 2 bei 81,7% der Patienten Tumorkläsionen entdeckt werden konnten. Mit der GRS waren bei 63,3% bzw. 78,3% der Fälle Kläsionen sichtbar.

Die Aufteilung in die Gruppen I bis IV zeigte folgendes Bild:

Mit der Auswertung 1 wurden bei 32 (53,3%) Patienten sowohl bei der SRS als auch bei der GRS mindestens eine positive Kläsion festgestellt (Gruppe I). Demgegenüber waren es 41 Patienten (68,3%) bei Auswertung 2. Bezogen auf die beiden oben genannten Absolutzahlen (gesetzt als 100,0%) war in Auswertung 1 in 18,8% bzw. in Auswertung 2 in 17,1% der Fälle die GRS der SRS überlegen. Eine gleichwertige Aussagekraft hatten die beiden Szintigraphieverfahren in 46,9% bzw. in 43,9% der Fälle. Bei 34,4% bzw. 39,0% der Patienten wies die SRS Vorteile gegenüber der GRS auf. In Gruppe II (SRS positiv / GRS negativ) ergab sich für die Auswertung 1 ein Anteil von 16,7% und für die Auswertung 2 ein Anteil von 13,3%, gemessen an der Gesamtheit der 60 Patienten (100,0%). Für die Gruppe III, bei der die SRS negativ und die GRS positiv war, wurde bei beiden Auswertungsmethoden ein Anteil von 10,0% verzeichnet. Bei 20,0% bzw. 8,3% der Patienten konnte weder mit Hilfe der SRS noch mit der GRS eine Tumorkläsion diagnostiziert werden (Gruppe IV).

In der Gesamtbetrachtung stellte sich heraus, dass die GRS in 20,0% (Auswertung 1) bzw. in 21,7% (Auswertung 2) der Fälle eine bessere Darstellung der Tumorkläsionen erlaubte als die SRS. Eine vergleichbare Bildgebung wurde bei 25,0% (Auswertung 1) bzw. 30,0% (Auswertung 2) der Patienten erreicht. Demgegenüber war in 35,0% (Auswertung 1) bzw. 40,0% (Auswertung 2) die SRS der GRS überlegen.

Will man nun die Anzahl der SRS- negativen Patienten betrachten, bei denen die GRS einen positiven Befund aufzeigen konnte, so setzt man die Anzahl der Patienten aus Gruppe III ins Verhältnis zur Summe der Patienten aus Gruppe III und IV: Hierbei ergibt sich für Auswertung 1 ein Anteil von 33,3% und in Auswertung 2 ein Anteil von 54,5%.

Die unterschiedlichen Daten der beiden Auswertungsverfahren sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5
SRS und GRS im Vergleich

| | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|---|--------------|---------|--------------|---------|
| | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| Patienten | 60 | [100,0] | 60 | [100,0] |
| <u>insgesamt</u> SRS positiv | 42 | [70,0] | 49 | [81,7] |
| SRS negativ | 18 | [30,0] | 11 | [18,3] |
| GRS positiv | 38 | [63,3] | 47 | [78,3] |
| GRS negativ | 22 | [36,7] | 13 | [21,7] |
| <u>insgesamt</u> SRS > GRS | 21 | [35,0] | 24 | [40,0] |
| SRS = GRS | 15 | [25,0] | 18 | [30,0] |
| SRS < GRS | 12 | [20,0] | 13 | [21,7] |
| SRS und GRS negativ | 12 | [20,0] | 5 | [8,3] |
| | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
| | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| I. SRS positiv / GRS positiv | 32 | [53,3] | 41 | [68,3] |
| Untergruppen : | 32 | [100,0] | 41 | [100,0] |
| SRS > GRS | 11 | [34,4] | 16 | [39,0] |
| SRS = GRS | 15 | [46,9] | 18 | [43,9] |
| SRS < GRS | 6 | [18,8] | 7 | [17,1] |
| II. SRS positiv / GRS negativ | 10 | [16,7] | 8 | [13,3] |
| III. SRS negativ / GRS positiv | 6 | [10,0] | 6 | [10,0] |
| IV. SRS negativ / GRS negativ | 12 | [20,0] | 5 | [8,3] |
| SRS = Somatostatinrezeptorzintigraphie, GRS = Gastrinrezeptorzintigraphie | | | | |

3.4

Ergebnisse SRS und GRS bezogen auf einzelne Tumorarten

Bei Betrachtung der einzelnen Tumorarten ergab sich hinsichtlich der Aufdeckungsrate der Tumorerkrankungen ein recht unterschiedliches Bild. Den größten Anteil der Primärtumore machten die Karzinoide aus. Bezogen auf diese Anzahl von 51 Patienten (100,0%) konnten 74,5% (Auswertung 1) bzw. 86,3% (Auswertung 2) der Läsionen in der SRS dargestellt werden. Eine fast genauso hohe Rate erreichte die GRS mit 70,6% (Auswertung 1) bzw. 84,3% (Auswertung 2). Insgesamt war bei den Karzinoiden die GRS in 19,6% bzw. 21,6% der Fälle der SRS überlegen, gleichwertig waren beide Verfahren bei 29,4% bzw. 33,3% der Patienten, und bei 33,3% bzw. 39,2% war die SRS besser als die GRS. Der Anteil SRS- negativer Patienten, bei denen mit der GRS eine Läsion aufgedeckt wurde, betrug für die Auswertung 1 30,8% und für Auswertung 2 sogar 57,1% (Verhältnis Gruppe III zu Gruppe III plus IV).

Die Auswertung der eindeutig lokalisierbaren Karzinoidprimärtumore hinsichtlich ihrer embryonalen Abstammung ergab, dass 21 Tumore Derivate des Vorderdarmes und 22 Tumore Derivate des Mitteldarmes waren. Ein Tumor stammte aus dem Hinterdarm. Es zeigte sich, dass die Karzinoide mit Abstammung aus dem Vorderdarm mit Hilfe der SRS in 66,7% (Auswertung 1) bzw. in 90,5% (Auswertung 2) darstellbar waren, diejenigen mit Ursprung aus dem Mitteldarm in 68,2% bzw. in 77,3%. Demgegenüber zeigte die GRS bei den Karzinoiden des Vorderdarmes in 81,0% bzw. 95,2%, bei denen des Mitteldarmes in 59,1% bzw. in 72,7% der Fälle positive Läsionen. Hinsichtlich der Überlegenheit eines der beiden Verfahren konnte bei den Karzinoiden des Vorderdarmes in beiden Auswertungsverfahren kein entscheidender Unterschied zwischen SRS und GRS entdeckt werden. Keine Bildgebung mit einem der beiden Verfahren gelang in 14,2% bzw. in 0,0% der Fälle. Bei den Karzinoiden des Mitteldarmes war die SRS in 31,8% bzw. 36,4% der GRS überlegen, gleichwertig waren beide in 27,3% bzw. 31,8% und unterlegen war die SRS in 13,6% bzw. in 18,2%. Bei 27,3% bzw. 13,6% gelang keine Bildgebung. Das Karzinoid mit Ursprung aus dem Hinterdarm konnte nur mit Hilfe der SRS dargestellt werden. Bei der Auswertung der einzelnen Karzinoidlokalisationen zeigte sich, dass bei den zwei Patienten mit einem Thymuskarzinoid mit Hilfe der GRS eine bessere Darstellung der Tumorerkrankungen als mit der SRS gelang, und auch bei allen drei Patienten mit Bronchuskarzinoiden zeigte die GRS positive Befunde: zweimal war sie der SRS überlegen, einmal ebenbürtig.

Die Metastasen des Mammakarzinoids einer 49-Jährigen Patientin konnten mit beiden Szintigraphieverfahren eindeutig und mit gleicher Qualität dargestellt werden.

Auch bei allen sechs histologisch gesicherten Dünndarmkarzinoiden mit jedoch unbekanntem Primärtumorsitz konnten mittels der SRS die Metastasen verifiziert werden. In der Auswertung 2 war auch in allen Fällen die GRS positiv, in Auswertung 1 ließen sich bei fünf von sechs Patienten Läsionen aufzeigen. In 50% waren beide Szintigraphieverfahren gleichwertig, zweimal war die SRS und einmal die GRS überlegen.

Die Scanauswertung der Gastrinome zeigte, dass bei keinem der drei Patienten eine Läsion mit der GRS dargestellt werden konnte. Allerdings erbrachte auch die SRS nur in einem Fall (33,3%) einen positiven Befund. Beachtet werden muss allerdings, dass bei der Patientin Nr. 8 mit Z.n. Billroth I- und II- Operation keine Metastasen histologisch in der Leber verifiziert werden konnten. Hier ergaben sich somit für die SRS und GRS richtig negative Befunde, wohingegen die MRT einen falsch positiven Befund zeigte.

Im Fall des Insulinoms konnten die Tumorkläsionen mit Hilfe der GRS entdeckt werden, wohingegen die SRS negativ war. Anders verhielt es sich bei den drei Paragangliomen: trotz einer Läsionsdetektion der GRS bei einem Patienten in Auswertung 2 zeigten beide Auswertungsverfahren eine klare Überlegenheit der SRS gegenüber der GRS.

Die Auswertungen der einzelnen Tumorarten sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Resultate mit Berücksichtigung der embryologischen Abstammung der Karzinoide sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6

SRS- und GRS- Befunde bezogen auf einzelne Tumorarten

| Art des Tumors [%] | Ergebnisse | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| Karzinoid | | 51 | [100,0] | 51 | [100,0] |
| [85,0] | SRS positiv | 38 | [74,5] | 44 | [86,3] |
| | SRS negativ | 13 | [25,5] | 7 | [13,7] |
| | GRS positiv | 36 | [70,6] | 43 | [84,3] |
| | GRS negativ | 15 | [29,4] | 8 | [15,7] |
| | SRS > GRS | 17 | [33,3] | 20 | [39,2] |
| | SRS = GRS | 15 | [29,4] | 17 | [33,3] |
| | SRS < GRS | 10 | [19,6] | 11 | [21,6] |
| | SRS und GRS negativ | 9 | [17,6] | 3 | [5,9] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 32 | [62,7] | 39 | [76,5] |
| | davon SRS > GRS | 11 | [21,6] | 15 | [29,4] |
| | SRS = GRS | 15 | [29,4] | 17 | [33,3] |
| | SRS < GRS | 6 | [11,8] | 7 | [13,7] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 6 | [11,8] | 5 | [9,8] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | 4 | [7,8] | 4 | [7,8] |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 9 | [17,6] | 3 | [5,9] |
| a) Pankreaskarzinoid | | 16 | [100,0] | 16 | [100,0] |
| [26,7] | SRS positiv | 12 | [75,0] | 15 | [93,8] |
| | SRS negativ | 4 | [25,0] | 1 | [6,3] |
| | GRS positiv | 12 | [75,0] | 15 | [93,8] |
| | GRS negativ | 4 | [25,0] | 1 | [6,3] |
| | SRS > GRS | 7 | [43,8] | 9 | [56,3] |
| | SRS = GRS | 4 | [25,0] | 5 | [31,3] |
| | SRS < GRS | 2 | [12,5] | 2 | [12,5] |
| | SRS und GRS negativ | 3 | [18,8] | - | - |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 11 | [68,8] | 14 | [87,5] |
| | Davon SRS > GRS | 6 | [37,5] | 8 | [50,0] |
| | SRS = GRS | 4 | [25,0] | 5 | [31,3] |
| | SRS < GRS | 1 | [6,3] | 1 | [6,3] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 1 | [6,3] | 1 | [6,3] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | 1 | [6,3] | 1 | [6,3] |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 3 | [18,8] | - | - |

| Art des Tumors [%] | Ergebnisse | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|----------------------------|--------------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| b) Jejunumkarzinoid | | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| [1,7] | SRS positiv | - | - | 1 | [100,0] |
| | SRS negativ | 1 | [100,0] | - | - |
| | GRS positiv | - | - | 1 | [100,0] |
| | GRS negativ | 1 | [100,0] | - | - |
| | SRS = GRS | - | - | 1 | [100,0] |
| | SRS und GRS negativ | 1 | [100,0] | - | - |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | - | - | 1 | [100,0] |
| | davon SRS = GRS | - | - | 1 | [100,0] |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 1 | [100,0] | - | - |
| c) Ileumkarzinoid | | 13 | [100,0] | 13 | [100,0] |
| [21,7] | SRS positiv | 9 | [69,2] | 10 | [76,9] |
| | SRS negativ | 4 | [30,8] | 3 | [23,1] |
| | GRS positiv | 8 | [61,5] | 9 | [69,2] |
| | GRS negativ | 5 | [38,5] | 4 | [30,8] |
| | SRS > GRS | 4 | [30,8] | 5 | [38,5] |
| | SRS = GRS | 3 | [23,1] | 3 | [23,1] |
| | SRS < GRS | 3 | [23,1] | 4 | [30,8] |
| | SRS und GRS negativ | 3 | [23,1] | 1 | [7,7] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 7 | [53,8] | 7 | [53,8] |
| | Davon SRS > GRS | 2 | [15,4] | 2 | [15,4] |
| | SRS = GRS | 3 | [23,1] | 3 | [23,1] |
| | SRS < GRS | 2 | [15,4] | 2 | [15,4] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 2 | [15,4] | 3 | [23,1] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | 1 | [7,7] | 2 | [15,4] |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 3 | [23,1] | 1 | [7,7] |

| Art des Tumors [%] | Ergebnisse | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|--|--------------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| d) Dünndarmkarzinoid (unbezeichnet) | | 7 | [100,0] | 7 | [100,0] |
| [11,7] | SRS positiv | 6 | [85,7] | 6 | [85,7] |
| | SRS negativ | 1 | [14,3] | 1 | [14,3] |
| | GRS positiv | 5 | [71,4] | 6 | [85,7] |
| | GRS negativ | 2 | [28,6] | 1 | [14,3] |
| | SRS > GRS | 3 | [42,6] | 3 | [42,6] |
| | SRS = GRS | 3 | [42,6] | 3 | [42,6] |
| | SRS und GRS negativ | 1 | [14,3] | 1 | [14,3] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 5 | [71,4] | 6 | [85,7] |
| | davon SRS > GRS | 2 | [28,6] | 3 | [42,6] |
| | SRS = GRS | 3 | [42,6] | 3 | [42,6] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 1 | [14,3] | - | - |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 1 | [14,3] | 1 | [14,3] |
| e) Kolonkarzinoid | | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| [1,7] | IV. SRS und GRS negativ | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| f) Rektumkarzinoid | | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| [1,7] | SRS > GRS | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| g) Thymuskarzinoid | | 2 | [100,0] | 2 | [100,0] |
| [3,3] | SRS < GRS | 2 | [100,0] | 2 | [100,0] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | davon SRS < GRS | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| h) Bronchuskarzinoid | | 3 | [100,0] | 3 | [100,0] |
| [5,0] | SRS positiv | 2 | [66,7] | 3 | [100,0] |
| | SRS negativ | 1 | [33,3] | - | - |
| | GRS positiv | 3 | [100,0] | 3 | [100,0] |
| | SRS = GRS | 1 | [33,3] | 1 | [33,3] |
| | SRS < GRS | 2 | [66,7] | 2 | [66,7] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 2 | [66,7] | 3 | [100,0] |
| | davon SRS = GRS | 1 | [33,3] | 1 | [33,3] |
| | SRS < GRS | 1 | [33,3] | 2 | [66,7] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | 1 | [33,3] | - | - |

| Art des Tumors [%] | Ergebnisse | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|--------------------|---------------------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| | i) Mammakarzinoid | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| [1,7] | I. SRS positiv / GRS positiv | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | davon SRS = GRS | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | j) Primärtumor unklar Tx | 6 | [100,0] | 6 | [100,0] |
| [10,0] | SRS positiv | 6 | [100,0] | 6 | [100,0] |
| | GRS positiv | 5 | [83,3] | 6 | [100,0] |
| | GRS negativ | 1 | | - | - |
| | SRS > GRS | 2 | [33,3] | 2 | [33,3] |
| | SRS = GRS | 3 | [50,0] | 3 | [50,0] |
| | SRS < GRS | 1 | [16,7] | 1 | [16,7] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 5 | [83,3] | 6 | [100,0] |
| | davon SRS > GRS | 1 | [16,7] | 2 | [33,3] |
| | SRS = GRS | 3 | [50,0] | 3 | [50,0] |
| | SRS < GRS | 1 | [16,7] | 1 | [16,7] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 1 | [16,7] | - | - |
| | Gastrinom | 3 | [100,0] | 3 | [100,0] |
| [5,0] | SRS positiv | 1 | [33,3] | 1 | [33,3] |
| | SRS negativ | 2 | [66,7] | 2 | [66,7] |
| | GRS negativ | 3 | [100,0] | 3 | [100,0] |
| | SRS > GRS | 1 | [33,3] | 1 | [33,3] |
| | SRS und GRS negativ | 2 | [66,7] | 2 | [66,7] |
| | II. SRS positiv / GRS negativ | 1 | [33,3] | 1 | [33,3] |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 2 | [66,7] | 2 | [66,7] |
| | Glukagonom | 2 | [100,0] | 2 | [100,0] |
| [3,3] | SRS positiv | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | SRS negativ | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | GRS positiv | 1 | [50,0] | 2 | [100,0] |
| | GRS negativ | 1 | [50,0] | - | - |
| | SRS = GRS | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | SRS < GRS | - | - | 1 | [50,0] |
| | SRS und GRS negativ | 1 | [50,0] | - | - |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | davon SRS = GRS | 1 | [50,0] | 1 | [50,0] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | - | - | 1 | [50,0] |
| | IV. SRS negativ / GRS negativ | 1 | [50,0] | - | - |

| Art des Tumors [%] | Ergebnisse | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------|--------------|---------|
| | | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| <u>Insulinom</u> [1,7] | SRS < GRS | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | III. SRS negativ / GRS positiv | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| <u>Paragangliom</u> [5,0] | SRS positiv | 3 | [100,0] | 3 | [100,0] |
| | GRS positiv | - | - | 1 | [33,3] |
| | GRS negativ | 3 | [100,0] | 2 | [66,7] |
| | SRS > GRS | 3 | [100,0] | 3 | [100,0] |
| | I. SRS positiv / GRS positiv | - | - | 1 | [33,3] |
| II. SRS positiv / GRS negativ | 3 | [100,0] | 2 | [66,7] | |

SRS = Somatostatinrezeptorszintigraphie, GRS = Gastrinrezeptorszintigraphie

Tabelle 7

SRS- und GRS- Bildgebung unter Berücksichtigung der embryonalen Abstammung der Karzinoide

| Karzinoidlokalisation | | Auswertung 1 | | Auswertung 2 | |
|-----------------------------|------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | Anzahl n | [%] | Anzahl n | [%] |
| Karzinoide gesamt: | 51 | | | | |
| zuordbare Karzinoide | 44 | | | | |
| unzuordbare Karzinoide | 6 | | | | |
| Mammakarzinoid | 1 | | | | |
| Vorderdarm | | 21 | [100,0] | 21 | [100,0] |
| Insgesamt | SRS positiv | 14 | [66,7] | 19 | [90,5] |
| | SRS negativ | 7 | [33,3] | 2 | [9,5] |
| | GRS positiv | 17 | [81,0] | 20 | [95,2] |
| | GRS negativ | 4 | [19,0] | 1 | [4,8] |
| | SRS > GRS | 7 | [33,3] | 9 | [42,9] |
| | SRS = GRS | 4 | [19,0] | 6 | [28,6] |
| | SRS < GRS | 7 | [33,3] | 6 | [28,6] |
| | SRS und GRS neg. | 3 | [14,2] | 0 | [0,0] |
| Mitteldarm | | 22 | [100,0] | 22 | [100,0] |
| Insgesamt | SRS positiv | 15 | [68,2] | 17 | [77,3] |
| | SRS negativ | 7 | [31,8] | 5 | [22,7] |
| | GRS positiv | 13 | [59,1] | 16 | [72,7] |
| | GRS negativ | 9 | [40,9] | 6 | [27,3] |
| | SRS > GRS | 7 | [31,8] | 8 | [36,4] |
| | SRS = GRS | 6 | [27,3] | 7 | [31,8] |
| | SRS < GRS | 3 | [13,6] | 4 | [18,2] |
| | SRS und GRS neg. | 6 | [27,3] | 3 | [13,6] |
| Hinterdarm | | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| Insgesamt | SRS positiv | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | GRS negativ | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |
| | SRS > GRS | 1 | [100,0] | 1 | [100,0] |

3.5

Konventionelle Bildgebung im Vergleich mit SRS und GRS

In den Fällen, bei denen die SRS negativ war, die GRS aber einen positiven Bildbefund lieferte, konnte für die Beurteilung der GRS nicht die SRS als Goldstandard zum Vergleich herangezogen werden. Hier wurden die Befunde zum Vergleich genommen, die mit Hilfe der konventionellen Bildgebung (Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Ultraschall, Röntgen u.a.) als externem Standard dargestellt werden konnten. Einschränkend muss aber hinzugefügt werden, dass die Szintigraphie einen planaren Ganzkörperscan liefert, wohingegen die konventionelle Bildgebung immer nur einen Teilbereich des Körpers abbildet, so dass der Vergleich nicht für sämtliche Organsysteme durchführbar war.

Es zeigte sich, dass die Konstellation SRS negativ und GRS positiv bei sechs (10,0%) der 60 Patienten auftrat:

- Bei Patient Nr. 17 (Glukagonom) ergab die CT (Hals, Thorax, Abdomen) zum Zeitpunkt der SRS- und GRS- Aufnahmen keinen Hinweis auf eine Tumorerkrankung. Dagegen wurde mit der GRS eine Läsion im Retroperitoneum und im linken Leberlappen dargestellt. Diese Läsionen wurden allerdings nur von einem der auswertenden Ärzte gesehen, womit dieses Ergebnis der Auswertung 2 zuzuordnen ist. Erst zwölf Monate später wurden mittels SRS, Sonographie und CT Metastasen in der Leber entdeckt. Ob Metastasen zum Zeitpunkt der Szintigraphiescans vorlagen oder nicht, und ob die GRS damit in der Lage war, die Metastasen früher zu entdecken, kann nicht eindeutig gesagt werden, da eine histologische Abklärung der Befunde zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgte.
- Bei Patient Nr. 29 (Ileumkarzinoid) zeigte das MRT (Abdomen, Becken) Läsionen in der Leber und den Beckenweichteilen. Auch die GRS ließ in der Leber und im Bereich des Beckens multiple Läsionen erkennen. Daneben wurden aber auch Herde im Mediastinum und Retroperitoneum angegeben. Die Läsionen in Leber und Mediastinum wurden von beiden Ärzten gesehen (Auswertung 1), diejenigen im Retroperitoneum und im knöchernen Becken nur von einem Arzt (Auswertung 2). Bezüglich der Befunde in der Region des Beckens muss in diesem Fall in der GRS die Zuordnung der Läsionen in das knöcherne Becken als falsch angesehen werden, denn das MRT zeigte eindeutig Metastasen in den Beckenweichteilen. Diese falsche Zuordnung ist jedoch durch die planare Auf-

nahmetechnik bei der Szintigraphie und der damit einhergehenden Übereinanderprojektion der anatomischen Strukturen erklärbar.

- Bei Patient Nr. 43 (Thymuskarzinoid) konnte die Tumorlokalisation durch die CT im Mediastinum ausgemacht werden. Die GRS zeigte hier eine Übereinstimmung, bestätigt durch beide Ärzte (Auswertung 1).
- Bei Patient Nr. 45 (Ileumkarzinoid) zeigte die CT (Abdomen) Tumorgewebe in der Leber, die MRT (Abdomen) in Leber, Ileum und Peritoneum. Durch die GRS konnte der positive Befund in der Leber bestätigt werden (Auswertung 2).
- Bei Patient Nr. 54 (Pankreaskopfkarcinoid) zeigten sowohl CT, MRT als auch die Sonographie des Abdomens eine Lebermetastase. Im MRT konnte zusätzlich ein Befall der retroperitonealen Lymphknoten verifiziert werden. Die Metastase in der Leber wurde mit Hilfe der GRS nur von einem Arzt gesehen (Auswertung 2). Zusätzlich konnten in der GRS noch Läsionen im Mediastinum und im Bereich des knöchernen Thorax ausgemacht werden. Bei diesen Metastasenlokalisationen waren sich beide Ärzte in ihrer Beurteilung einig (Auswertung 1).
- Bei Patient Nr. 60 (Insulinom) stimmte die detektierte Lokalisation der Tumormetastase im MRT (Abdomen) bzw. Sonographie (Abdomen) mit der von beiden Ärzten in der GRS gesehenen Läsion in der Leber überein (Auswertung 1).

Legt man bei Betrachtung dieser Ergebnisse die Auswertung 2 zugrunde, stimmte in fünf Fällen (8,3%) die mit Hilfe der GRS entdeckte Tumorkläsion mit dem Befund der konventionellen Bildgebung überein. In einem Fall (Patient Nr. 17) waren die Ergebnisse nicht eindeutig interpretierbar.

Insgesamt konnten beide Ärzte (Auswertung 2) bei fünf Patienten (8,3%) weder in der SRS noch in der GRS positive Befunde erheben:

- Bei Patient Nr. 5 (Gastrinom) konnte Tumorgewebe mit der konventionellen Bildgebung (CT und Sonographie) im Pankreas und diffus in der Lunge nachgewiesen werden.
- Bei Patient Nr. 8 (Gastrinom) lag ein falsch positiver MRT- Befund vor (histologisch verifiziert), wohingegen die SRS als auch die GRS richtig negative Befunde lieferten.
- Bei Patient Nr. 34 (Ileumkarzinoid) zeigten Abdomenaufnahmen mit der CT und der MRT Lebermetastasen.

-
- Bei Patient Nr. 50 (Kolonkarzinoid) zeigte die CT (Thorax) Metastasen in Lunge, Pleura und Peritoneum.
 - Bei Patient Nr. 59 (Dünndarmkarzinoid) zeigten sowohl CT als auch MRT des Abdomens Metastasen in der Leber und in den peritonealen Lymphknoten.

Die Auswertung der Befunde dieser fünf Patienten zeigt, dass in vier Fällen (6,7%) sowohl die SRS als auch die GRS die Tumorerkrankungen nicht detektieren konnten. In einem Fall (Patient Nr. 8) lieferten sie richtig negative Ergebnisse.

Die Ergebnisse der konventionellen Bildgebung und der Somatostatinrezeptorszintigraphie bzw. der Gastrinrezeptorszintigraphie sind für alle 60 Patienten in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8

Konventionelle Bildgebung im Vergleich mit SRS und GRS

| Nr. | Angewendete konventionelle Bildgebung | Dargestellte Tumorerläsion | Somatostatin-szintigraphie Läsion in... | Gastrin-szintigraphie Läsion in... |
|-----|--|---|---|---|
| 1 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber, Peritoneum Leber Leber | Leber | --- |
| 2 | CT (Abdomen) | Leber | Leber | Leber |
| 3 | MRT (Hals) SS | Lk bds. zervikal , Lk bds. supra- und infraklavikulär Schultergelenk re., Humeruskopf re., 4. Rippe re. Dorsal | Lk Supragrube li./re., Pleurakuppel re.*, Leber, Peritoneum*, Retroperitoneum*, obere Extr. re. | Lk Supragrube li./re., Pleurakuppel re.*, Leber, Peritoneum*, Retroperitoneum*, obere Extr. re. |
| 4 | CT (Hals, Thorax) SS MIBG | LWK, paraaortal, Nierenvene re. LWK Nierenloggen bds. | Pleurakuppel li., LWK*, Retroperitoneum* | --- |
| 5 | CT (Hals, Thorax/ Abdomen) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Pankreas (Proc. uncinatus) Lunge bds. diffus feinstnodulär nicht verwertbar, Artefakte Pankreaskopf | --- | --- |
| 6 | CT (Thorax, Abdomen) MRT (Abdomen) SS | BWK, LWK, Thorax, Lunge, Leber BWK; LWK, BWK; Thorax, Oberschenkelhals bds., Becken (ileosakral) | Leber, Mediastinum* | Leber, Lunge*, HWK*, BWK*, LWK, Mediastinum*, Thorax*, Sakrum*, Becken, obere Extremität bds. |
| 7 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber Leber | Leber | Leber |
| 8 | MRT (Abdomen) | Leber : falsch positiv (durch Histologie gesichert) | --- | --- |
| 9 | MRT (Abdomen) | Leber, Pankreaskopf (Primärtumor) | Leber | Leber |
| 10 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber | Leber | Leber |
| 11 | CT (Hals, Thorax, Lunge) | Lk paraaortal Lk mesenterial | Mediastinum, Retroperitoneum | Mediastinum* |
| 12 | CT (Thorax) MRT (Abdomen) | Mediastinum, Lunge, BWK, LWK Leber, BWK, LWK, Peritoneum, Retroperitoneum | Supragrube li.*, Leber Axilla li., Peritoneum*, Retroperitoneum, Mediastinum, HWK *, Schädel, Becken bds. | Supragrube li.*, Leber Axilla li.*, Peritoneum*, Retroperitoneum*, Mediastinum, Becken re.* |

| Nr. | Angewendete konventionelle Bildgebung | Dargestellte Tumorerläsion | Somatostatin-szintigraphie Läsion in... | Gastrin-szintigraphie Läsion in... |
|-----|--|---|---|---|
| 13 | CT (Thorax) | Rezidiv Mediastinum | Rezidiv Mediastinum | Rezidiv Mediastinum |
| 14 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber, Pankreas Leber, Pankreas | Leber | Leber |
| 15 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber, Pankreas Leber, Pankreas Leber | Leber | Leber |
| 16 | CT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber, Pankreas mit reg. LK Leber, Pankreas mit reg. LK | Leber, Hals li. *, HWK*, LWK*, Retroperi- toneum* | Retroperitoneum* |
| 17 | CT (Hals, Thorax, Abdomen) | --- | --- | Leber*, Retroperi- toneum * |
| 18 | CT (Thorax) MRT (Abdomen, WS) SS | Leber BWK, LWK, Retroperitoneum, LWK, Sakrum, Ileosakralfugen, Schultergelenk li., Clavicula li. | Supragrube li., Leber, Peritoneum*, Becken, Mediastinum, untere Extremität li. | Supragrube li., Leber |
| 19 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen, WS, untere Extr.) | Leber, Lk präkardial, Lk Mesenterium/Peritoneum, Leber, Lk Mesenterium/Perito- neum, Femurschaft bds. | Leber, Peritoneum*, BWK, untere Extre- mität li.* | Leber |
| 20 | CT (Hals, Thorax) MRT (Abdomen, obere/untere Ex- tremität bds.) | Leber, Mediastinum, Pleura Leber, Pankreas, Lk retroperi- toneal, Peritoneum (Aszites), untere/obere Extremität bds. | Leber, Mediastinum*, Retroperitoneum*, Schädel, BWK*, obere Extremität li./ re.*, untere Extremität li./re | Leber, Mediastinum*, Retroperitoneum*, Schädel*, obere Extre- mität li., untere Extre- mität li./ re. |
| 21 | CT (Schädel, Thorax) MRT (Abdomen, WS) | Schädel, 4. Rippe re., Lunge, Mediastinum, Hilus re., BWK, Leber | Leber, Mediastinum Retroperitoneum*, Schädel, Thorax* | Leber, Mediastinum, Retroperitoneum*, Schädel, Thorax* |
| 22 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber, Niere li. Leber, Niere li., Lk paraaortal | Leber, Niere li. *, Retro- Peritoneum | Niere li.* |
| 23 | CT (Hals, Thorax, Abdomen) | Lunge, Leber | Leber *, Mediastinum Schädel | Leber, Mediastinum Schädel |
| 24 | MRT (Abdomen, WS) RÖ (Thorax) | BWK, LWK, Sakrum, Retro- Peritoneum Clavicula re., Thorax, WS | Leber, Peritoneum*, Schädel, Thorax, HWK, BWK, LWK, Sakrum, Becken obere Extremität li./re. untere Extremität li./re | Leber, Peritoneum*, Schädel, Thorax, HWK, BWK, LWK, Sakrum, Becken obere Extremität li./re. untere Extremität li./re |

| Nr. | Angewendete konventionelle Bildgebung | Dargestellte Tumorerläsion | Somatostatin-Szintigraphie Läsion in... | Gastrin-szintigraphie Läsion in... |
|-----|--|--|--|---|
| 25 | MRT (Abdomen, Becken) | Leber, RF präsakral, Becken ossär, Femur li. | Leber, Beckenknochen li., untere Extremität re. | Leber*, Beckenknochen li.*, untere Extremität re. |
| 26 | CT (Thorax) MRT (Abdomen, Becken) SS | --- Pankreas, Becken Weichteil, Femur li. Femur li., Sakrum, 1. Rippe re. | Supragrube re.*, HWK*, Mediastinum, Retroperitoneum, untere Extremität li.* | --- |
| 27 | CT (Hals, Thorax, Abdomen) MRT (Abdomen) | Pankreas, Lk paraaortal, Lk Mesenterium Pankreaskopf | Leber*, Pankreaskopf* | Pankreaskopf* |
| 28 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber, Pankreas Leber, Peritoneum | Leber, Retroperitoneum | Leber, Retroperitoneum |
| 29 | MRT (Abdomen, Becken) | Leber, Weichteile kleines Becken | --- | Leber, Mediastinum, Retroperitoneum*, Beckenknochen* |
| 30 | MRT (Abdomen) | Leber, Pankreas / regionale Lk | Leber, Mediastinum, Colon ascendens* | Leber, Colon ascendens* |
| 31 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Mesenterium, Retroperitoneum Mesenterium, Pankreaskopf Mesenterium, Retroperitoneum/ Pankreas | Supragrube li.*, Leber*, Mediastinum*, Retroperitoneum* | --- |
| 32 | MRT (Abdomen) | Leber | Leber | --- |
| 33 | CT (Hals, Thorax) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber Leber | Leber* | Leber |
| 34 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber Leber | --- | --- |
| 35 | MRT (Abdomen) | Leber, Mesenterium, Retroperitoneum | Leber, Mesenterium, Mediastinum* | Leber, Mesenterium, Mediastinum |
| 36 | CT (Hals, Thorax) MRT (Abdomen) SS | Leber Leber, Retroperitoneum BWK, Ileosakralfugen | Supragrube li.* / re.*, Leber, Mediastinum*, Retroperitoneum*, BWK*, Becken li.*, obere Extremität li. | Supragrube li.* / re.*, Leber, Mediastinum, Retroperitoneum*, Hals li.*, Becken li.*, obere Extremität li.* |
| 37 | CT (Abdomen) | Leber | Peritoneum*, Mediastinum*, | Peritoneum*, Mediastinum*, Becken Weichteile* |

| Nr. | Angewendete konventionelle Bildgebung | Dargestellte Tumorerläsion | Somatostatin-Szintigraphie Läsion in... | Gastrin-szintigraphie Läsion in... |
|-----|---|--|--|---|
| 38 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber | Leber, LWK*, Abdomen* | Leber, LWK*, Abdomen* |
| 39 | MRT (Abdomen) | Leber, Pankreas (Zyste) | Leber | --- |
| 40 | CT (Abdomen) US (Abdomen) | Pankreas Pankreas | Leber*, Pankreaskopf* (Leber durch Biopsie gesichert) | Leber *, Pankreaskopf* |
| 41 | CT (Thorax) MRT (Thorax) US (Abdomen) | Pleura Pleura, Leber Leber | Leber, Becken re., BWK* | Leber, Becken re., |
| 42 | --- | --- | Lunge li.* | Leber, Pleurakuppel li.* Lunge li.* (Leber durch Biopsie gesichert) |
| 43 | CT (Thorax) | Mediastinum | --- | Mediastinum |
| 44 | MRT (Abdomen) | Leber, Peritoneum | Leber, Retroperitoneum | Leber, Retroperitoneum |
| 45 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber Leber, Ileum, Peritoneum | --- | Leber* |
| 46 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | --- V.a. Rezidiv Glomustumor Aortenbifurkation | Retroperitoneum | --- |
| 47 | CT (Thorax) MRT (Abdomen) | Lunge, Lk Mediastinum Leber | Leber, Pankreasschwanz* Milz*, Retroperitoneum* | Leber |
| 48 | MRT (Abdomen, WS) | Leber, BWK, LWK | Leber, Peritoneum* | Leber, Peritoneum* |
| 49 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber | Leber, Mediastinum, Peritoneum*, Hilus re.* | Leber, Mediastinum, Perikard* |
| 50 | CT (Thorax) | Lunge, Pleura, Peritoneum | --- | --- |
| 51 | MRT (Abdomen) | Pankreas Lokalrezidiv | Peritoneum* | --- |
| 52 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber, Lk Lig. hepatoduodenale Leber | Leber | Leber |
| 53 | CT (Thorax) MRT (Abdomen) SS | --- Leber, Pankreas, Lk Retroperitoneum, Beckenknochen BWK, LWK, 5. Rippe | Leber, Mediastinum, Retroperitoneum*, Schädel, BWK, LWK, Beckenknochen re.* | Leber*, Mediastinum, Retroperitoneum*, BWK* |

| Nr. | Angewendete konventionelle Bildgebung | Dargestellte Tumorerläsion | Somatostatin-Szintigraphie Läsion in... | Gastrin-szintigraphie Läsion in... |
|-----|---|--|---|------------------------------------|
| 54 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber, Lk Retroperitoneum Leber | --- | Leber*, Mediastinum Thorax |
| 55 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber Leber, Lk Pankreas | Leber | Leber |
| 56 | MRT (Abdomen) | Leber | Leber | Leber |
| 57 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber | Leber, Mediastinum*, BWK* | Leber, Mediastinum*, BWK*, LWK* |
| 58 | MRT (Abdomen, WS) | Leber, BWK 12, LWK 2+3, Peritoneum | Leber | Leber |
| 59 | CT (Abdomen) MRT (Abdomen) | Leber, Lk Peritoneum Leber, Lk Peritoneum | --- | --- |
| 60 | MRT (Abdomen) US (Abdomen) | Leber Leber | --- | Leber |

CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, US = Ultraschall,
SS = Skelettszintigraphie, RÖ = Röntgen, MIBG = Metajodbenzylguanidin
* = Auswertungsverfahren 2

4.

Diskussion

Mit dem bildgebenden Verfahren der Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) sind bei der Lokalisationsdiagnostik von neuroendokrinen Tumoren (NET) in den letzten Jahren neue Wege beschritten worden. Während die Diagnose eines NET meistens auf Grund der klinischen Symptomatik und Labordiagnostik getroffen werden kann, bereitet die Lokalisation der oft sehr kleinen Tumoren und eventuell vorhandener Metastasen Schwierigkeiten. Die Aussagekraft der transabdominellen Sonographie ist begrenzt, so dass lange Zeit die recht aufwendige selektive Angiographie der Mesenterialarterien, die Computertomographie und schließlich die Magnetresonanztomographie und endoskopischer Ultraschall Methoden der Wahl waren [Rösch et al. 1992]. Die von Lamberts et al. zum ersten Mal eingesetzte SRS zur Lokalisationsdiagnostik von NET bietet neben dem Vorteil einer hohen Sensitivität auch die Darstellung von Ganzkörper-scans und nicht nur die Abbildung einzelner Körperregionen [Lamberts et al. 1990]. Während Somatostatin relativ gleich an alle fünf Subtypen des Somatostatinrezeptors (sst1 bis sst5) bindet, führte die Weiterentwicklung des Somatostatinanalogons Octreotid zu einer bleibenden hohen Affinität für die Somatostatinrezeptorsubtypen sst2 und sst5, während die Affinität zu sst1 und sst4 verloren ging und die zu sst3 nur noch gering ist [Reubi 1997, Krenning et al. 1995]. Die heute gebräuchliche SRS mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid stellt daher hauptsächlich die sst2- und sst5-positiven Tumoren dar, zu denen die meisten NET gehören [Schaer et al. 1997]. Die SRS ist zu einem festen Bestandteil der Diagnostik der NET geworden und hat sich bei einigen gastrointestinalen NET zum Goldstandard entwickelt [Modlin und Tang 1997, Ricke und Klose 2000, Ricke et al. 2000]. Allerdings ist die Sensitivität bei Tumoren wie dem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) unbefriedigend. Die hervorragende Sensitivität des Pentagastrinstimulationstestes bei der Aufdeckung von malignen C-Zellen ließ die Existenz von CCK-2/ Gastrin-Rezeptoren auf den Tumorzellen vermuten, was in über 90% der MTC gezeigt werden konnte [Reubi und Waser 1996]. Daneben konnten Reubi et al. aber auch die Existenz entsprechender Rezeptoren in anderen Tumoren wie dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, gastroenteropankreatischen Tumoren, Astrozytomen und sogar in Brust-, Endometrium- und Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars aufzei-

gen [Reubi et al. 1997]. Es gelang, mittels Cholezystokininrezeptorszintigraphie unter Verwendung eines DTPA-CCK-Analogons bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom Tumorläsionen darzustellen [Kwekkeboom et al. 2000a]. Dagegen untersuchten Behr et al. verschiedene mit Radionukliden markierte Peptidderivate der CCK/Gastrin-Familie, alle mit der C-terminalen Tetrapeptidsequenz Trp-Met-Asp-PheNH₂ oder Derivate derselben, hinsichtlich ihrer Stabilität im Plasma und Affinität zu Tumor- und Normalgeweben *in vitro* und *in vivo* [Behr et al. 1998, 1999a, 1999b]. Es zeigte sich im Tierversuch, dass die Mitglieder der Gastrinfamilie auf Grund ihrer hohen Selektivität und Affinität für die CCK-2-Rezeptoren im Tumorgewebe des MTC den besten Tumor-Uptake und auch die beste Tumor-Hintergrund-Relation aufwiesen. Nach weiteren Untersuchungen mit radioiodierten Gastrinderivaten konnte ein mit ¹¹¹In markiertes DTPA-Derivat des Minigastrins entwickelt werden [Behr et al. 2001]. Erste klinische Studien zeigen, dass die Szintigraphie mit ¹¹¹In-DTPA-D-Glu¹-Minigastrin in der Lage ist, Metastasen von MTC mit einer höheren Sensitivität darzustellen als die Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der Computertomographie (CT) und letztlich auch der SRS [Gotthardt et al. 2003b]. Auf Grund dieser positiven Resultate wurden in der vorliegenden Untersuchung Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom nicht berücksichtigt. Vielmehr interessierte die Frage, ob die Gastrinrezeptorszintigraphie (GRS) nicht auch zur Bildgebung bei gastrointestinalen NET (Karzinoide, Gastrinome, Insulinome, Glukagonome) geeignet ist, da CCK-2/Gastrin-Rezeptoren auch in diesen exprimiert werden [Reubi und Waser 2003]. Obwohl die Sensitivität der SRS gerade bei den Gastrinomen mit bis zu 90% [Modlin und Tang 1997] und bei den Karzinoiden mit 80% hoch ist [Modlin und Tang 1997, Kwekkeboom und Krenning 2002], gibt es doch immer wieder Patienten, deren Tumorlokalisationen nicht erfasst werden können. Aufbauend auf dieser Fragestellung war von Interesse, ob mit Hilfe der GRS auch andere NET wie Phäochromozytome, Paragangliome und nicht im Gastrointestinaltrakt lokalisierte Karzinoide dargestellt werden können. Unabhängig von den einzelnen Tumorentitäten ergab die vorliegende Untersuchung, dass mit Hilfe der SRS in der Auswertung 1 (von beiden Ärzten übereinstimmend gesehene Läsionen) bei 70,0% und in der Auswertung 2 (jede positiv gesehene Läsion) bei 81,7% der 60 konsekutiv diagnostizierten Patienten mindestens eine positive Läsion aufgezeigt werden konnte. Die entsprechenden Aufdeckungsraten für die GRS betrugen 63,3% bzw. 78,3%. Es zeigte sich, dass egal mit welcher Auswertung, die GRS bezogen auf das Gesamtkollektiv nur unwesentlich schlechter als die SRS abschnitt. Die ten-

denziell höheren Aufdeckungsraten sowohl der SRS als auch der GRS mit dem zweiten Auswertungsverfahren erklären sich aus den jeweiligen Definitionen der Verfahren: Die Aufdeckungsraten waren beim Verfahren Nr. 1 geringer, da die Bewertung der fraglichen Tumorkläsionen einstimmig von beiden Ärzten als „positiv“ erfolgen musste. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich jedoch eine Übereinstimmung der Ergebnisse beider Verfahren. Die Anwendung von zwei Auswertungsverfahren diente darüber hinaus als zusätzliche Kontrolle, da kein echter externer Standard in Form eines histologischen Befundes jeder Tumorkläsion bzw. Metastase erfolgen konnte.

In 53,3% bzw. 68,3% konnten sowohl mit der SRS als auch mit der GRS mindestens eine positive Kläsion detektiert werden (Gruppe I). Hierbei erwies sich die GRS in 18,8% bzw. in 17,1% der Fälle der SRS überlegen. Eine gleichwertige Aussagekraft hatten beide Verfahren in 46,9% bzw. in 43,9% der Fälle. Bei 34,4% bzw. 39,0% wies die SRS Vorteile gegenüber der GRS auf. In nur 16,7% bzw. 13,3% der Fälle war mit Hilfe der GRS keine Darstellung von Tumorgewebe möglich, wohingegen die SRS mindestens eine Kläsion aufzeigte (Gruppe II). Im umgekehrten Fall (Gruppe III) war die GRS mit jeweils 10,0% positiv, wohingegen die SRS keinen Tumornachweis erlaubte. Bei 20,0% bzw. 8,3% der Patienten gelang weder mit der SRS noch mit der GRS eine Darstellung von Tumorkläsionen (Gruppe IV). Bei einem der Patienten (Nr. 8, Gastrinom) aus dieser Gruppe IV mussten diese Ergebnisse der SRS und GRS als richtig negativ gewertet werden (histologisch verifiziert).

Für das Gesamtkollektiv galt, dass die GRS immerhin in 20,0% (Auswertung 1) bzw. in 21,7% (Auswertung 2) der SRS überlegen war. Äquivalent waren beide Bildgebungsverfahren in 25,0% bzw. 30,0% der Fälle. Demgegenüber gelang mit der SRS in 35,0% bzw. in 40,0% eine bessere Darstellung der Tumorkläsionen. Hervorzuheben ist darüber hinaus, dass die GRS in 33,3% bzw. in 54,4% Kläsionen bei Patienten aufzeigen konnte, bei denen keine Tumordarstellung mit der SRS gelang. Beide Auswertungsverfahren zeigten identische Tendenzen in den Raten positiver Befunde, die festgestellten Unterschiede bei der Angabe in Prozentzahlen basieren z. T. auf den kleinen Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen. Bezogen auf das Gesamtkollektiv ist ein Vergleich mit entsprechenden Literaturstellen wegen der Einbeziehung aller neuroendokrinen Tumorentitäten nicht sinnvoll. Interessant wird erst die Betrachtung der einzelnen Tumorarten und deren Aufdeckungsraten:

Den weitaus größten Anteil der Primärtumore machten die Karzinoide mit 85,0% aus. Bezogen auf die Absolutanzahl von 51 Patienten (100,0%) mit einem Karzinoid oder

dessen Metastasen konnten 74,5% (Auswertung 1) bzw. 86,3% (Auswertung 2) der Tumorkläsionen mit Hilfe der SRS dargestellt werden. Dies entspricht auch der Sensitivität, die in der Literatur mit ca. 80% angegeben wird [Krenning et al. 1993, Modlin und Tang 1997, Behr et al. 2001, Kwekkeboom und Krenning 2002]. Mit nur gering darunter liegenden Werten konnte durch das Verfahren der GRS bei 70,6% bzw. 84,3% der Karzinoidpatienten mindestens eine positive Tumorkläsion aufgedeckt werden. Eine vergleichende Diskussion aller einzelnen Lokalisationen der Karzinoide ist auf Grund der z.T. zu geringen Fallzahl nicht sinnvoll, doch lohnt sich ein Blick auf einige Gruppen mit etwas höheren Fallzahlen, so z. B. die 16 Patienten mit Pankreaskarzinoiden. Hier ließen sich jeweils 75,0% (Auswertung 1) der Kläsionen sowohl mit Hilfe der SRS als auch mit der GRS nachweisen, in der Auswertung 2 gelang dies sogar in jeweils 93,8%. Überlegen war die SRS in 43,9% bzw. in 56,3%, umgekehrt dagegen die GRS nur in jeweils 12,5%. Vergleichbare Darstellungen wurden in 25,0% bzw. 31,3% der Fälle erzielt. Die zweite größere Gruppe stellten die dreizehn Ileumkarzinoide dar, die in etwa 70 % sowohl mit der SRS als auch mit der GRS positive Kläsionen aufwiesen, wobei die SRS leichte Vorteile zeigte (SRS > GRS: 30,8% bzw. 38,5%; SRS < GRS: 23,1% bzw. 30,8%). Des Weiteren soll auch der Gruppe der Thymuskarzinoide und der Bronchuskarzinoide Beachtung geschenkt werden, die sich zwar auch vom embryologischen Vorderdarm ableiten lassen, jedoch nicht zu den klassischen gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren (GINET) gezählt werden: Bei beiden Thymuskarzinoiden handelte es sich um Rezidive im Mediastinum nach vorangegangener R0-Resektion, und in beiden Fällen ließen sich die Kläsionen mit der GRS besser darstellen, in einem Fall war die SRS sogar negativ. Dass sich aber generell maligne Tumore des Thymus durch die SRS darstellen lassen, konnte von der Gruppe um Lastoria et al. belegt werden [Lastoria et al. 1998]. Trotz der im Vergleich gegenüber intestinalen Karzinoiden niedrigeren Somatostatinrezeptorexpression von Bronchuskarzinoiden [Reubi und Waser 2003], bietet sich der Einsatz der SRS an, um einen möglichen Primärtumor zu suchen [De Herder et al. 1994, Philipponneau et al. 1994, Weiss et al. 1994, Torpy et al. 1999]. Ähnlich wie bei den Thymuskarzinoiden zeigte die GRS bei allen drei Bronchuskarzinoiden die Primärtumore und auch die Metastasen auf. Einmal waren die Scans der beiden Verfahren vergleichbar, zweimal war die GRS der SRS überlegen. Exemplarisch ist die sehr gute Darstellung der mittels GRS entdeckten Tumorkläsionen von Patient Nr. 6 im Vergleich zur SRS in Abbildung 1a und 1b sowie in Abbildung 2 im Anhang aufgezeigt. Gerade weil Karzinoide aber auch kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC = small cell lung

cancer) durch ihre endokrine Hormonaktivität paraneoplastische Syndrome wie z.B. ein Cushing-Syndrom durch ektope ACTH-Produktion hervorrufen können, sollte bei Vorliegen eines solchen Syndroms mit zunächst nicht eindeutiger Ursache auch immer an die Differentialdiagnosen eines Karzinoids bzw. SCLC gedacht werden. Letzteres leitet sich ebenfalls von neuroendokrinen Zellen (Kulchitzky's cells) der Bronchialmukosa ab und gehört damit zu den NET [Gotthardt et al. 2004]. Autoradiographische Studien belegen eine Somatostatinrezeptorexpression um die 50%. Eine sehr hohe Aufdeckungsrate bei 34 Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom und z.T. vorher unbekanntem Hirnmetastasen gelang Krenning et al. [Krenning et al. 1993]. In einer multizentrischen Studie mit 100 Patienten konnten die Primärtumoren ebenfalls mit einer sehr hohen Sensitivität erfasst werden. Allerdings versagte hier die SRS oft bei der Bildgebung von Metastasen [Reisinger et al. 1998]. Die in der vorliegenden Untersuchung erreichten positiven Resultate mittels GRS bei der Lokalisation der Bronchuskarzinome bzw. deren Metastasen lassen auch für die Diagnostik von kleinzelligen Bronchialkarzinomen hohe Aufdeckungsraten vermuten. So konnte in autoradiographischen Studien die Expression von CCK-2/Gastrinrezeptoren auch auf Tumorzellen des SCLC gezeigt werden [Reubi 1997, Reubi et al. 1997]. Doch zur Klärung dieser Fragestellung müssen weitere Studien folgen.

Des Weiteren ergaben die Auswertungen der nach ihrer embryologischen Abstammung eingeteilten Karzinome interessante Ergebnisse: Bei den Vorderdarmderivaten ließen sich mit Hilfe der SRS 66,7% (Auswertung 1) bzw. 90,5% (Auswertung 2) der Tumorerkrankungen nachweisen. Karzinome aus dem Mitteldarmbereich waren in 68,2% bzw. 77,3% der Fälle lokalisierbar. Bei dem einzigen in dieser Studie vorkommenden Vertreter der Hinterdarmderivate konnten die Tumorerkrankungen des Rektumkarzinoms einer Patientin anhand der SRS aufgedeckt werden. Im Gegensatz dazu zeigten die Scans der GRS bei den Abkömmlingen des Vorderdarmes eine Sensitivität von 81,0% bzw. 95,2%. Bei den Karzinomen des Mitteldarmes betrug diese Rate nur noch 59,1% bzw. 72,7%. Die Rektumkarzinomläsionen schließlich konnten mit der GRS gar nicht mehr dargestellt werden. Es zeigte sich somit eine Abnahme der Aufdeckungsraten der GRS vom Vorder- zum Hinterdarm, wobei die bisherigen Zahlen sicherlich nur als Tendenz gewertet werden können, da auch hier zu wenig Hinterdarmderivate untersucht werden konnten. Bei der SRS ist dieser Trend nicht zu beobachten, bzw. sind hier die Aussagen der einzelnen Auswertungen widersprüchlich. Der direkte Vergleich zwischen SRS und GRS zeigt, dass bei den Vorderdarmkarzinomen in etwa einem Drittel der Fälle die SRS

eine bessere Darstellung der Läsionen erlaubte, und in ebenfalls ca. einem Drittel war die GRS überlegen. Bei den Abkömmlingen des Mitteldarmes ließen sich wiederum in etwa einem Drittel der Fälle durch die SRS bessere Darstellungen erzielen, mit Hilfe der GRS war dies jedoch nur in ca. 15% möglich (gemeinsame Betrachtung von Auswertung 1 und 2). Auch dies zeigt den Trend, daß mit der GRS die Karzinoide des Vorderdarmes besser darstellbar sind als die des Mitteldarmes. Weitergehende Studien mit größeren Fallzahlen in allen drei Derivatgruppen sind auch hier nötig.

Bei den drei Gastrinomen war es in keinem Fall möglich, eine Darstellung mit Hilfe der GRS zu erzielen. Bei Patient Nr. 5 wurden mittels CT und Sonographie sicher Metastasen festgestellt. Weder mit der GRS noch mit der SRS gelang die entsprechende Darstellung. Bei Patient Nr. 8 musste wie schon weiter oben erwähnt nach erfolgter R-Null-Resektion auf Grund eines histologischen Ausschlusses von Metastasen die GRS und die SRS als richtig negativ gewertet werden. Die MRT lieferte in diesem Fall einen falsch positiven Befund. Die Metastasen eines im Rahmen des MEN 1-Syndroms aufgetretenen dritten Gastrinoms (Patient Nr. 39) konnte nicht mit der GRS dargestellt werden, wohl aber mit der SRS. Der Befund wurde mit der MRT bestätigt. Verschiedene Studien zeigen bei der Darstellung von Gastrinomen in Abhängigkeit von deren Größe Sensitivitäten der SRS von 60% bis 90% [De Kerviler et al. 1994, Gibril et al. 1996, Zimmer et al. 1996]. Es stellte sich heraus, dass die Scantechnik der SRS bei NET des Pankreas einen starken Einfluss auf die Ergebnisse hat, da die Tumoren sehr klein sein können und somit auf planaren Scans mitunter nicht darstellbar sind [Kwekkeboom und Krenning 2002]. Ein sehr sensitives Verfahren ist der endoskopische Ultraschall, mit dem auch Tumoren zu sehen sind, die mit der CT oder dem transabdominellen Ultraschall nicht dargestellt werden können [Rösch et al. 1992]. Allein der endoskopische Ultraschall ist das einzige Verfahren, mit dem vergleichbare Ergebnisse wie mit der SRS erreicht werden können [Modlin und Tang 1997]. Andere Studien zeigten sogar leichte Vorteile der SRS [De Kerviler et al. 1994, Zimmer et al. 1996]. Gibril et al. verglichen in einer prospektiv angelegten Studie bei 80 Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom die SRS mit anderen bildgebenden Verfahren sowie mit der Angiographie. Es zeigte sich, dass die SRS eine vergleichbare Sensitivität erzielte wie die anderen Verfahren zusammen. Sie soll auf Grund der hohen Sensitivität, der vergleichsweise niedrigen Kosten und der einfachen Anwendbarkeit in der Folge der bildgebenden Verfahren an erster Stelle stehen [Gibril et al. 1996]. Ein weiterer Vorteil der Ganzkörper-scans besteht in der Möglichkeit, Gastrinome aufzuspüren, die ihren Primärtumorsitz nicht an

den typischen Stellen wie Pankreas oder Duodenum, sondern an atypischen Lokalisationen wie z. B. Herz, Leber, Gallengänge, Ovar, Niere oder Mesenterium haben [Matton et al. 1989, Wu et al. 1997, Gibril et al. 1997, Norton et al. 1999]. Darüber hinaus ist die SRS nicht nur bei Gastrinomen eine große Hilfestellung bei der Therapieentscheidung sondern auch ganz allgemein bei Patienten mit gastroenteropankreatischen NET [Lebtahi et al. 1997, Termanini et al. 1997, Gotthardt et al. 2003a]. Inwieweit die GRS bei der Diagnostik von Gastrinomen einsetzbar ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Unter anderem muss auch geklärt werden, ob tumorbedingte hohe Gastrinspiegel gegebenenfalls zur Absättigung der Rezeptoren und damit zu einem erniedrigten Tumoruptake des ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrins führen.

Während bis zu 90% der Gastrinome und deren Metastasen mit der SRS dargestellt werden können [Gibril et al. 1996], liegt die Aufdeckungsrate bei Insulinomen mit dem gleichen Verfahren deutlich niedriger. Da viele Insulinome nicht die Somatostatinrezeptor-Subtypen 2 oder 5 exprimieren, beträgt hier die Sensitivität der SRS nur 40-60% [Krenning et al. 1993, Joseph et al. 1993, Modlin und Tang 1997]. Hier ist in der Diagnostik momentan der endoskopische Ultraschall die Methode der ersten Wahl, gerade auch, weil durch eine gezielte chirurgische Therapie die Heilungschancen sehr hoch sind [Ricke et al. 2000]. Auch in der vorliegenden Studie gelang bei der einzigen Patientin mit einem Insulinom keine Tumordarstellung mit Hilfe der SRS. Dagegen konnten mit der GRS in den Auswertungsverfahren 1 und 2 eindeutig Metastasen des Insulinoms in der Leber identifiziert werden, was auch durch die MRT bestätigt werden konnte. Erweiterte Diagnosemöglichkeiten bei Insulinomen versprechen auch neuere tierexperimentelle Untersuchungen über die Szintigraphie mit radioiodiertem GLP-1 (glucagon-like peptide-1) und seinen stabileren Agonisten Exendin 3 und 4 [Gotthardt et al. 2000, 2002].

Als weiterer neuroendokrin aktiver Tumor des Pankreas wurde bei zwei Patienten des Kollektivs ein Glukagonom diagnostiziert. Bei Patient Nr. 17 lag eine R1-Resektion ohne Metastasen vor. Ein Arzt identifizierte auf den GRS-Scans Tumorkläsionen im Retroperitoneum und in der Leber (zur Auswertung 2 gehörig). Zu diesem Zeitpunkt zeigten weder die SRS noch die konventionelle Bildgebung pathologische Befunde. Doch zwölf Monate später wurden im Rahmen der Verlaufskontrolle Metastasen mittels SRS, Sonographie und Computertomographie in der Leber entdeckt. Eine erneute GRS fand zu diesem Zeitpunkt nicht mehr statt. Ob die GRS diese Metastasen schon zu dem früheren Zeitpunkt detektiert hat lässt sich nicht eindeutig sagen, da einerseits die Kläsionen

nur von einem Arzt angegeben wurden und andererseits keine histologische Abklärung der vermeintlich positiven Befunde zu diesem Zeitpunkt erfolgte. Die Tumorerkrankungen des zweiten Patienten mit einem Glukagonom (Nr. 52) konnten sowohl mit der SRS als auch mit der GRS aufgezeigt werden. Insgesamt lässt sich sagen, dass bei allen NET des Pankreas (mit Ausnahme des Insulinoms) mit unbekanntem Sitz des Primärtumors als erstes bildgebendes Verfahren die SRS am sinnvollsten ist [Ricke und Kloese 2000, Ricke et al. 2000]. Inwieweit die GRS hier Vorteile gegenüber der SRS aufweist und bei speziellen Fragestellungen hilfreich eingesetzt werden kann, muss prospektiv an größeren Kollektiven mit entsprechenden Tumorentitäten untersucht werden.

In der Diagnostik der Phäochromozytome spielt die SRS keine Rolle als Standardverfahren. Da Octreotid vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist keine brauchbare Tumor-Hintergrund-Relation erreichbar, um die Primärtumore im Nebennierenmark darzustellen. So beträgt die Aufdeckungsrate nur 25% [Van der Harst et al. 2001]. In der vorliegenden Studie waren keine Patienten mit Phäochromozytomen vertreten. Allerdings wurden drei Patienten mit Paragangliomen und eingetretener Metastasierung einer SRS und GRS unterzogen. Die Primärtumore lagen in zwei Fällen extraadrenal im Retroperitoneum, einmal im Glomus caroticum im Halsbereich. Mit beiden Auswertungsverfahren wurden die Tumorerkrankungen aller drei Patienten in der SRS erkannt. Für die bessere Darstellbarkeit der Paragangliome gegenüber den Primärtumoren der Phäochromozytome spricht auch die Tatsache, dass der Nierenuptake des OctreoScan® auf Grund fehlender anatomischer Überlagerung nicht mit der Tumorerkrankung interferiert [Kwekkeboom et al. 1993b]. Im metastasierten Stadium kann die SRS nicht nur bei Patienten mit Paragangliomen, sondern auch mit Phäochromozytomen bei der Metastasensuche erfolgreich sein. Sie ist sogar in der Lage, Metastasen aufzuzeigen, die vorher mit der nuklearmedizinischen Standarddiagnostik der ¹²³I-MIBG (Meta-Iodo-Benzyl-Guandin)-Szintigraphie nicht darstellbar waren. Auf diese Weise lässt sich die SRS bei Patienten mit nicht eindeutigen Befunden in der MIBG-Szintigraphie zur genaueren Abklärung der Ausdehnung der Erkrankung heranziehen [Van der Harst et al. 2001]. Mit Hilfe der GRS konnte nur bei einem Patienten mit einem extraadrenalen Paragangliom Metastasen im Mediastinum nachgewiesen werden, und dies wurde auch nur von einem der Ärzte diagnostiziert (Auswertung 2). Hier war die SRS klar überlegen.

Die Erfolge der Peptidrezeptorzintigraphie in der Tumordiagnostik mit einer möglichen Prognosevoraussage der Malignomerkrankung öffnen im Fall eines positiven Re-

zeptorbesatzes des Tumors auch prinzipiell das Feld für die Therapie mit radiomarkierten Peptiden [Kwekkeboom et al. 2000b]. Hierfür kommen Radionuklide mit einem hohen zytotoxischen Potential in Frage. Gleichzeitig muss auch eine hohe Stabilität des Ligand-Chelatkomplexes gewährleistet sein, um die höchsten Dosen im Zielgewebe, also im Tumorgebiet erreichen zu können. Als Studienobjekt diente u. a. ^{111}In , das nicht nur als γ -Strahler in der Diagnostik Verwendung findet, sondern in hohen Dosen mit seiner Auger-Elektronen-Emission auf kurzen Strecken auch Gewebe zerstören kann. Die Verwendung von ^{111}In ist auf Grund der niedrigen Energie und Reichweite der Auger-Elektronen jedoch nicht in dem Maße für die Radionuklidtherapie geeignet, wie man es sich erhofft hatte [De Jong et al. 1998, Virgolini et al. 2001]. Der Einsatz von ^{90}Y -markierten Somatostatinanaloga wie ^{90}Y -DOTA-Tyr³-Octreotid oder ^{90}Y -DOTA-Lanreotid (DOTA = tetraazacyclododecanetraacetic acid) ist in dieser Beziehung vielversprechender, da die β -Strahlung des ^{90}Y (2,28 MeV, Reichweite: $1,1 \times 10^{-2}$ m) im Vergleich zu den Auger-Elektronen des ^{111}In (2,6 keV, Reichweite: $3,7 \times 10^{-7}$ m) höherenergetisch ist und eine größere Reichweite besitzt [Kwekkeboom et al. 1999]. Hiermit lassen sich abhängig von den Einschlusskriterien Ansprechraten von 10%-35% erreichen, während die Stabilisationsraten von Progressionen höher liegen [Smith et al. 2000, Paganelli et al. 2001, Waldherr et al. 2002, De Jong et al. 2002]. Allerdings ist durch die höherenergetische β -Strahlung auch die Toxizität deutlich erhöht [Boermann et al. 2001, Behr et al. 2002], insbesondere im Nierengewebe durch irreversible Zerstörung der Glomeruli [De Jong et al. 2003]. Das vermehrte Auftreten von Toxizitäten bei der Behandlung mit Chemotherapieregimen [Rougier und Mitry 2000] lässt sich bei der Radiopeptidtherapie mit dem Einsatz von begleitenden Aminosäureinfusionen zur Nierenprotektion [Béhé et al. 2002, Rollemann et al. 2003] weitgehend verhindern, so dass diese Form der Therapie von den Patienten sehr gut toleriert wird und die Ansprechraten sogar etwas höher liegen. Neuerdings sind mit ^{177}Lu -markierte Somatostatinanaloga Gegenstand der Forschung und zeigen vielversprechende erste Ergebnisse. Es werden z.T. partielle Remissionen bei über 50% der Patienten mit fortschreitendem Krankheitsverlauf beobachtet [Kwekkeboom et al. 2003].

Auch die Radiopeptidtherapie mit ^{90}Y -markiertem Minigastrin hat mit Ansprechraten um die 30% erfolgreich Einzug in die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms gehalten [Behr et al. 1998, 1999a]. Aufbauend auf den ermutigenden Resultaten bei der Diagnostik mit der Gastrinrezeptorzintigraphie auch bei anderen neuroendokrinen Tumoren als dem medullären Schilddrüsenkarzinom sollten Studien über die Wirk-

samkeit einer Radiopeptidtherapie mit Gastrin bei den entsprechenden neuroendokrinen Tumoren folgen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Szintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin das zweite nuklearmedizinische Verfahren nach der Somatostatinrezeptorszintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid zu sein scheint, das erfolgreich bei der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden kann. Es zeigte schon seine Überlegenheit beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie, Computertomographie und Somatostatinrezeptorszintigraphie [Gotthardt et al. 2003b]. In der vorliegenden Untersuchung war es auch in der Lage, bei anderen neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit vom Auswertungsverfahren bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte der untersuchten Patienten Läsionen aufzuzeigen, bei denen zuvor keine Darstellung mit Octreotid gelang. Obwohl die Somatostatinrezeptorszintigraphie in der Gesamtbetrachtung überlegen war und ihre Stellung als nuklearmedizinisches Standardverfahren bei der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren beibehalten wird, konnte bei etwa einem Fünftel aller Patienten mit Minigastrin eine bessere Tumordarstellung erreicht werden als mit Octreotid. Somit sollte die Gastrinrezeptorszintigraphie als zweites nuklearmedizinisches Verfahren zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren eingesetzt werden, insbesondere, wenn mit der Somatostatinrezeptorszintigraphie keine Tumordarstellung gelingt. Darüber hinaus ist der Einsatz der Gastrinrezeptorszintigraphie auch bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor mit embryologischer Abstammung vom Vorderdarm sinnvoll, denn hier profitieren etwa ein Drittel der Patienten von einer besseren Darstellung mit Minigastrin. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um genauere Aussagen über die Sensitivität der Gastrinrezeptorszintigraphie bei einzelnen Tumorentitäten machen zu können.

5.

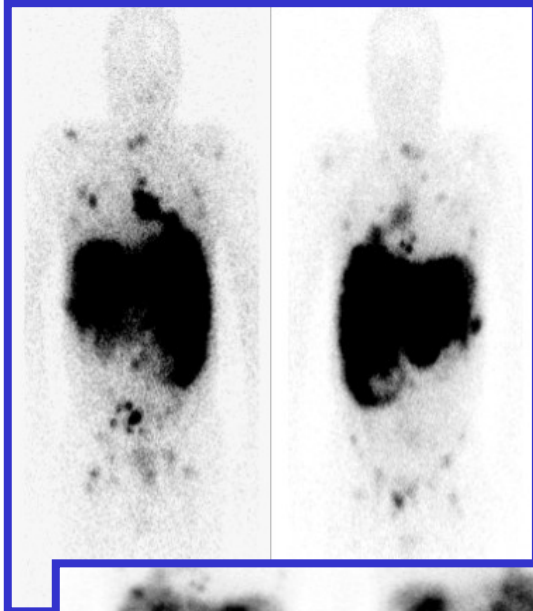
Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden 60 Patienten im Rahmen der Diagnostik oder Verlaufskontrolle eines neuroendokrinen Tumors (mit Ausnahme des medullären Schilddrüsenkarzinoms) sowohl einer Somatostatinrezeptorzintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid als auch einer Gastrinrezeptorzintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin unterzogen. Es wurden 51 Karzinoide, 3 Gastrinome, 2 Glukagonome, 1 Insulinom und 3 Paragangliome konsekutiv untersucht.

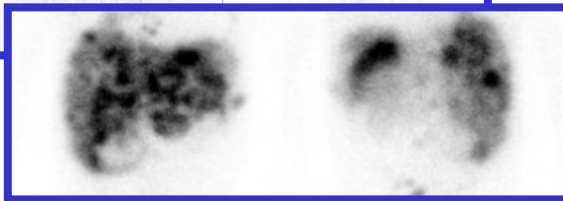
Die Befundung der 24-Stunden-Scans beider Szintigraphieverfahren ergab, dass abhängig von zwei Auswertungsverfahren bei 70,0% bzw. 81,7% der Patienten mit Hilfe der Somatostatinrezeptorzintigraphie Tumorerkrankungen entdeckt werden konnten. Mit der Gastrinrezeptorzintigraphie wurden in 63,3% bzw. 78,3% der Fälle Läsionen sichtbar. Bei 53,3% bzw. 68,3% der Patienten konnten sowohl mit der Somatostatinrezeptorzintigraphie als auch mit der Gastrinrezeptorzintigraphie Tumorerkrankungen dargestellt werden. In dieser Gruppe war die Somatostatinrezeptorzintigraphie in 34,4% bzw. 39,0% der Fälle der Gastrinrezeptorzintigraphie überlegen, in 46,9% bzw. 43,9% hatten beide Verfahren eine vergleichbare Aussagekraft, und in 18,8% bzw. 17,1% zeigte die Gastrinrezeptorzintigraphie eine bessere Tumordarstellung.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv war die Somatostatinrezeptorzintigraphie der Gastrinrezeptorzintigraphie überlegen (35,0% bzw. 40,0%). Umgekehrt war dies in 20,0% bzw. 21,7% der Fälle. Vergleichbar waren beide Verfahren in 25,0% bzw. 30,0%. Allerdings konnte mittels Gastrinrezeptorzintigraphie in 33,3% bzw. in 54,5% der Patienten mit einem zuvor negativen Befund in der Somatostatinrezeptorzintigraphie mindestens eine positive Tumorerkrankung detektiert werden.

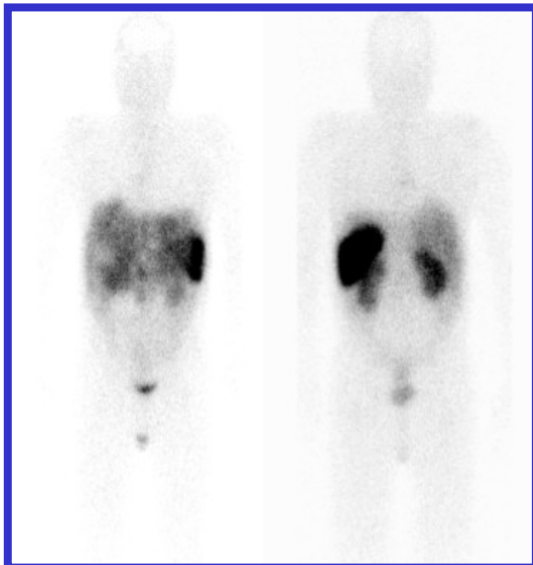
Somit ist die Gastrinrezeptorzintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin das zweite nuklearmedizinische Verfahren nach der Somatostatinrezeptorzintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid, das erfolgreich in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden kann. Es sollte bei Patienten mit Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor nach der Somatostatinrezeptorzintigraphie zum Einsatz kommen, insbesondere wenn mit dieser keine Tumordarstellung gelingt oder aber der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor mit embryologischer Abstammung vom Vorderdarm besteht.

6.**Anhang****Abb. 1a: 24-Stunden-Scan GRS**

24-Stunden-Scan Gastrinrezeptorzintigraphie von anterior und posterior eines Patienten mit einem Bronchuskarzinoid (Patient Nr. 6) und multiplen Metastasen.

**Abb. 1b: GRS-Ausschnitt**

Ausschnitt der Tumorerkrankungen in der Leber.

**Abb. 2: 24-Stunden-Scan SRS**

24-Stunden-Scan Somatostatinrezeptorzintigraphie von anterior und posterior des selben Patienten. Es sind lediglich schwache Nuklidanreicherungen in Leber und Mediastinum zu sehen.

7.

Literaturangaben

Béhé M, Becker W, Gotthardt M, Angerstein C, Behr TM: Improved kinetic stability of DTPA-DGlu as compared with conventional monofunctional DTPA in chelating indium and yttrium: preclinical and initial clinical evaluation of radiometal labelled minigastrin derivatives. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2003), 30: 1140-1146

Béhé M, Kluge G, Angerstein C, Becker W, Behr TM: Kidney protection agents during radiopeptide therapy in mice. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2002), 29 (Suppl. 1): S301

Behr TM, Béhé M, Angerstein C, Gratz S, Mach R, Hagemann L, Jenner N, Stiehler M, Frank-Raue K, Raue F, Becker W: Cholecystokinin-B/gastrin receptor binding peptides: Preclinical development and evaluation of their diagnostic and therapeutic potential. *Clin Cancer Res* (1999a), 5 (Suppl. 10): 3124s-3138s

Behr TM, Béhé M, Kluge G, Gotthardt M, Schipper ML, Gratz S, Arnold R, Becker W, Goldenberg DM: Nephrotoxicity versus anti-tumour efficacy in radiopeptide therapy: facts and myths about the Scylla and Charybdis. *Eur J Nucl Med* (2002), 29: 277-279

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

Behr TM, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hüfner M, Schauer A, Fischer M, Munz DL, Becker H, Becker W: Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. *Cancer* (1997), 80: 2436-2457

Behr TM, Jenner N, Béhé M, Angerstein C, Gratz S, Raue F, Becker W: Radiolabeled peptides for targeting cholecystokinin-B/gastrin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* (1999b), 40: 1029-1044

Behr TM, Jenner N, Radetzky S, Béhé M, Gratz S, Yücekent S, Raue F, Becker W: Targeting of cholecystokinin-B/gastrin receptors in vivo: Preclinical and initial clinical evaluation of the diagnostic and therapeutic potential of radiolabelled gastrin. *Eur J Nucl Med* (1998), 25: 424-430

Blum JE, Handmaker H, Rinne NA: The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* (1999), 115. 224-232

Boerman OC, Oyen WJG, Corstens FHM: Between the Scylla and Charybdis of peptide radionuclide therapy: hitting the tumor and saving the kidney. *Eur J Nucl Med* (2001) 28: 1447-1449

Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G: Revised classification of the neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* (1995), 425: 547-560

Carney JA, Roth SI, Heath H, Sizemore GW, Hayless AB: The parathyroid glands in multiple endocrine neoplasia typ 2 b. *Am J Pathol* (1980), 99: 387-398

De Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, Hofland LJ, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Oei HY, Pols HAP, Bruining HA, Nobels FRE, Lamberts SWJ: Somatostatin receptor scintigraphy: value in patients with the Cushing syndrome caused by ectopic corticotropin and/or CRH secretion. *Am J Med* (1994), 96: 305-312

De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Van der Pluijm ME, Kooij PP, Visser TJ, Docter R, Krenning EP: Hepatobiliary handling of iodine-125-tyr³-octreotide and indium-111-DTPA-D-Phe¹-octreotide by isolated perfused rat liver. *J Nucl Med* (1993), 34: 2025-2030

De Jong M, Bernard BF, De Bruin E, van Gameren A, Bakker WH, Visser TJ, Mäcke HR, Krenning EP: Internalisation of radiolabelled [DTPA^o]octreotide and [DOTA^o, Tyr³]octreotide: Peptides for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Nucl Med Commun* (1998), 19: 283-288

De Jong M, Kwekkeboom D, Krenning EP: Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. *Eur J Nucl Med* (2003), 30: 463-469

De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WAP, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP: Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: Preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* (2002), 32: 133-140

De Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D, Mignon M: Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Eur J Nucl Med* (1994), 21: 1191-1197

Donow C, Pipeleers-Marichal M, Schröder S, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G: Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer* (1991), 68: 1329-1334

Gibril F, Curtis LT, Termanini B, Fritsch MK, Lubensky IA, Doppman JL, Jensen RT: Primary cardiac gastrinoma causing Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* (1997), 112: 567-574

Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, Doppman JL, Jensen RT: Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study and effects of false-positive localisations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* (1999), 40: 539-553

Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT: Somatostatin receptor scintigraphy: Its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Intern Med* (1996), 125: 26-34

Gotthardt M, Battmann A, Beuter D, Bauhofer A, Schipper ML, Béhé M, Behr TM: Comparison of In-111-DTPA-D-Glu¹-Minigastrin, F-18-FDG PET and CT scanning for the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* (2003b), 44: 169P

Gotthardt M, Boermann OC, Behr TM, Béhé MP, Oyen WJ: Development and clinical application of peptide-based radiopharmaceuticals. *Curr Pharm Des* (2004), 10: 2951-2963

Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Béhé M, Schlieck A, Höffken H, Alfke H, Joseph K, Klose KJ, Behr TM, Arnold R: Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT / MRI in the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* (2003a), 68: 80-85

Gotthardt M, Fischer M, Baltes N, Brandt D, Barth PJ, Göke BJ, Joseph K: Szintigraphische Darstellung von Insulinomen mit Hilfe des glukagon-like peptide (GLP)-1-Analogons J123-Exendin4 [Y39] im Tiermodell. *Nuklearmedizin* (2000), 2: V20

Gotthardt M, Fischer M, Naeher I, Holz JB, Jungclas H, Fritsch HW, Béhé M, Göke B, Joseph K, Behr TM: Use of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) for the detection of insulinomas: initial experimental results. *Eur J Nucl Med* (2002), 29: 597-606

Hauner H: Hypoglykämie. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrecht GW, Wolfram G, Zeitz M (Hrsg.): *Thiemes Innere Medizin TIM*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; (1999), 310-315

Heitz PU, Steiner H: Pluriglanduläre endokrine Regulationsstörungen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg.): *Spezielle pathologische Anatomie*. Band 14, Springer; Berlin, Heidelberg, New York; (1981), 1137-1203

Jamar F, Fiase R, Leners N, Pauwels S: Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* (1995), 36: 542-549

Joseph K, Stapp J, Reinecke J, Skamel HJ, Höffken H, Benning R, Neuhaus C, Lenze H, Trautmann ME, Arnold R: Rezeptorszintigraphie mit ¹¹¹In-Pentetreotid bei endokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren. Nucl Med (1993), 32: 299-305

Juweid M, Sharkey RM, Behr T, Swayne LC, Rubin AD, Herskovic T, Hanley D, Markowitz A, Dunn R, Siegel J, Kamal T, Goldenberg DM: Improved detection of medullary thyroid cancer with radiolabelled antibodies to carcinoembryonic antigen. J Clin Oncol (1996), 14: 1209-1217

Klöppel G: Diffuses neuroendokrines Zellsystem. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie 4. Springer; Berlin, Heidelberg, New York; (1997a), 665-680

Klöppel G: Endokrines Pankreas. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie 4. Springer; Berlin, Heidelberg, New York; (1997b), 681-695

Klöppel G: Nebennierenmark. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie 4. Springer; Berlin, Heidelberg, New York; (1997c), 654-658

Klöppel G: Paraganglien. In: Remmele W (Hrsg.): Pathologie 4. Springer; Berlin, Heidelberg, New York; (1997d), 659-664

Klöppel G, Saeger W, Böhm N, Oberholzer MJ, Riede UN: Endokrines System. In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; (2004), 981-1037

Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP, Koper JW, Kooij PPM, Ausema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SWJ: Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. Lancet (1989), 2: 242-244

Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, Oei HY, De Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Bruns C, Kwekkeboom DJ, Reijs AEM, Van Hagen PM, Koper JW, Lamberts SWJ: Somatostatin receptor scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-phe-1-octreotide in man: Metabolism, dosimetry and comparison with Iodine-123-tyr-3-octreotide. J Nucl Med (1992a), 33: 652-658

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, Van Hagen M, Postema PTE, De Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijs AEM, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SWJ: Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-phe 1]- and [^{123}I -tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* (1993), 20: 716-731

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC: Somatostatin receptor scintigraphy. In: Freeman LM (Hrsg.): *Nuclear Medicine Annual 1995*. Raven Press; New York; (1995), 1-50

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, van Eijck CHJ, Oei HY, Lamberts SWJ: ^{111}In -octreotide scintigraphy in oncology. *Metabolism* (1992b), 41 (Suppl 2): 83-86

Kulke MH, Mayer RJ: Carcinoid tumors. *N Engl J Med* (1999), 340: 858-868

Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, De Herder WW, Feelders RA, van Eijck CHJ, De Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP: Treatment of patients with gastroenteropancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr 3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2003), 30: 417-422

Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM, Erion J, Srinivasan A, De Jong M, Reubi JC, Krenning EP: Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* (2000a), 27: 1312-1317

Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Mäcke HR, Krenning EP: Comparison of ^{111}In -DOTA-Tyr 3 -octreotide and ^{111}In -DTPA-octreotide in the same patients: Biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. *J Nucl Med* (1999), 40: 762-767

Kwekkeboom DJ, Krenning EP: Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* (2002), 32: 84-91

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PPM, Lamberts SWJ: Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* (1993a), 29: 283-292

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, De Jong M: Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* (2000b), 41: 1704-1713

Kwekkeboom DJ, Van Urk H, Pauw BKH, Lamberts SWJ, Kooij PPM, Hoogma RPLM, Krenning EP: Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med* (1993b), 34: 873-878

Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP: Somatostatin-receptor imaging in the localisation of endocrine tumors. *N Engl J Med* (1990), 323: 1246-1249

Lastoria S, Vergara E, Palmieri G, Acampa W, Varrella P, Caracò C, Bianco RA, Muto P, Salvatore M: In vivo detection of malignant thymic masses by Indium-111-DTPA-D-phe¹-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* (1998), 39: 634-639

Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, Mignon M, Le Guludec D: Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* (1997), 38: 853-858

Löffler G: Gastrointestinaltrakt. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg.): *Biochemie und Pathobiochemie*. 5. Auflage; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; (1997), 995-1021

Mantyh CR, Pappas TN, Vigna SR: Localisation of cholecystokinin A and cholecystokinin B/gastrin receptors in the canine upper gastrointestinal tract. *Gastroenterology* (1994), 107: 1019-1030

Maton PN, Mackem SM, Norton JA, Gardner JD, O'Dorisio TM, Jensen RT: Ovarian carcinoma as a cause of Zollinger-Ellison syndrome. Natural history, secretory products, and response to provocative tests. *Gastroenterology* (1989), 97: 468-471

Modlin IM, Tang LH: Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: The last word (today). *Gastroenterology* (1997), 112: 583-590

Moore KL, Persand TVN: Digestionstrakt. In: Embryologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Deutsche Übersetzung und Bearbeitung Elke Lütjen-Drecoll. 4. Auflage, Schattauer; Stuttgart, New York; (1996), 275-308

Nakamura M, Oda M, Kaneko K, Akaiwa Y, Tsukada N, Komatsu H, Tsuchiya M: Autoradiographic demonstration of gastrin-releasing peptide-binding sites in the rat gastric mucosa. *Gastroenterology* (1988), 94: 968-076

Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CHH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SWJ: Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrin Met* (1997), 82 (8): 2622-2628

Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT : Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* (1999), 341 : 635-644

O'Connor DT, Deftos LJ: Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* (1986), 314: 1145-1151

Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, Bartolomei M, Orsi F, De Cicco C, Mäcke HR, Chinol M, De Braud F: Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2001), 28: 426-434

Philipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, De Keyser Y, Lalau JD, Marchandise X, Bertagna X: Somatostatin analogs for the localisation and preoperative treatment of an ACTH-secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* (1994), 78: 20-24

Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Häcki WH, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G: Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* (1990), 322: 723-727

Reisinger I, Bohuslavitzki KH, Brenner W, Braune S, Dittrich I, Geide A, Kettner B, Otto HJ, Schmidt S, Munz DL: Somatostatin receptor scintigraphy in small-cell lung cancer: results of a multicenter study. *J Nucl Med* (1998), 39: 224-227

Reubi JC: Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med* (1997), 41: 63-70

Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J: Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology* (1992a), 103: 1207-1214

Reubi JC, Lang W, Maurer R, Koper JW, Lamberts SWJ: Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system. *Cancer Research* (1987), 47: 5758-5764

Reubi JC, Schaer JC, Waser B: Cholecystikinin(CCK)-A and CCK-B/Gastrin receptors in human tumors. *Cancer Research* (1997), 57: 1377-1386

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

Reubi JC, Waser B: Unexpected high incidence of cholecystikinin-B/gastrin receptors in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Cancer* (1996), 67: 644-647

Reubi JC, Waser B: Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2003), 30: 781-793

Reubi JC, Waser B, Foekens JA, Klijn JG, Lamberts SW, Laissue J: Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography: relationship to EGF-receptors. *Int J Cancer* (1990a), 46: 416-420

Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laederach U, Erion J, Srinivasan A, Schmidt MA, Bugaj JE: Unsulfated DTPA- and DOTA-CCK analogs as specific high-affinity ligands for CCK-B receptor-expressing human and rat tissues in vitro and in vivo. *Eur J Nucl Med* (1998), 25: 481-490

Reubi JC, Waser B, Sheppard M, Macaulay V: Somatostatin receptors are present in small-cell but not in non-small-cell primary lung carcinomas: relationship to EGF-receptors. *Int J Cancer* (1990b), 45: 269-274

Reubi JC, Waser B, Van Hagen M, Lamberst SW, Krenning EP, Gebbers JQ: In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant lymphomas. *Int J Cancer* (1992b), 50: 895-900

Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Öberg K, Wiedenmann B: Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* (2000), 37: 8-27

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

Rolleman EJ, Valkema R, De Jong M, Kooij PP, Krenning EP: Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2003), 30: 9-15

Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr., Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V, Classen M: Localisation of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* (1992), 326: 1721-1726

Rougier P, Mitry E: Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* (2000), 62: 73-78

Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F; Jensen RT: Zollinger-Ellison syndrome. *Medicine* (2000), 79: 379-411

Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC: Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: Comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer* (1997), 70: 530-537

Schjoldager B, Molero X, Miller LJ: Functional and biochemical characterization of the human gallbladder muscularis cholecystokinin receptor. *Gastroenterology* (1989), 96:1119-1125

Schröder S, Padberg BC: Pathologie der multiplen endokrinen Neoplasien 2 A und 2 B – eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Pathologe* (1991), 12: 131-137

Smith MC, Liu J, Chen T, Schran H, Yeh CM, Jamar F, Valkema R, Bakker W, Kvolts L, Krenning E, Pauwels S: OctreoTher™: Ongoing early development of a somatostatin-receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. *Digestion* (2000), 62: 69-72

Sreedharan SP, Kodama KT, Peterson KE, Goetzl EJ: Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. *J Biol Chem* (1989), 264: 949-952

Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Stewart CA, Sutliff VE, Jensen RT: Value of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* (1997), 112: 335-347

Torpy DJ, Chen CC, Mullen N, Doppman JL, Carrasquillo JA, Chrousos GP, Nieman LK: Lack of utility of (111)In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic

ACTH-producing tumors: follow-up of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab* (1999), 84: 1186-1192

Van der Harst, De Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SWJ, van de Meiracker AH, Boomsma F, Stijnen T, Krenning EP, Bosman FT, Kwekkeboom DJ: [¹²³I]Metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* (2001), 86: 685-693

Virgolini I, Traub T, Novotny C, Leimer M, Fügler B, Li SR, Patri P, Pangerl T, Angelberger P, Raderer M, Andrae F, Kurtaran A, Dudczak R: New trends in peptide receptor radioligands. *Q J Nucl Med* (2001), 45: 153-159

Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7,4 GBq ⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* (2002), 43: 610-616

Walsh JH: Gastrin. In: Walsh JH, Dockray GJ (eds.): *Gut peptides: Biochemistry and physiology*. Raven Press; New York; (1994), 75-121

Weiss M, Yellin A, Husza'r M, Eisenstein Z, Bar-Ziv J, Krausz Y: Localisation of adrenocorticotrophic hormone-secreting bronchial carcinoid tumor by somatostatin receptor scintigraphy. *Am Intern Med* (1994), 121: 198-199

Wiedenmann B: Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer HH, Michel BA, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum WA, Sybrecht GW, Wolfram G, Zeitz M (Hrsg.): *Thiemes Innere Medizin TIM*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; (1999), 640-652

Williams ED, Sandler M: The classification of carcinoid tumours. *Lancet* (1963), 2: 238-239

Wu PC, Alexander HR, Bartlett DL, Doppman JL, Fraker DL, Norton JA, Gibril F, Fogt F, Jensen RT: A prospective analysis of the frequency, location, and curability of ectopic (nonpancreaticoduodenal, nonnodal) gastrinoma. *Surgery* (1997), 122: 1176-1182

Zimmer T, Stolzel U, Bader M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, Riecken EO, Wiedenmann B: Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* (1996), 39: 562-568

Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|-------------------------|
| Name | Dr. med. dent. Graß |
| Vorname | Julia |
| geboren am | 13. Juni 1976 in Hameln |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Religion | evangelisch-lutherisch |

| | |
|---------------|--|
| Eltern | Jürgen Emil Johannes Graß Zahnarzt Dr. Heike Ilse Graß, geb. Heidemann Zahnärztin |
|---------------|--|

| | |
|--------------------|--------------------------------------|
| Geschwister | Claudia Bauer-Graß Rechtsanwältin |
|--------------------|--------------------------------------|

Schulischer Bildungsweg

| | |
|-------------------|---|
| 08/1982 – 07/1986 | Grundschule Afferde/Hameln |
| 08/1986 – 07/1988 | Orientierungsstufe Süd - Hermannschule in Hameln |
| 08/1988 – 05/1995 | Albert-Einstein-Gymnasium in Hameln Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |

Studium

| | |
|-------------------|---|
| 10/1995 – 02/1996 | Studium der Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen |
| 04/1996 – 06/2001 | Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität Marburg |
| 04/1997 | Naturwissenschaftliche Vorprüfung |
| 09/1998 | Zahnärztliche Vorprüfung |
| 06/2001 | Zahnärztliche Prüfung (Staatsexamen) |
| 07/2001 | Erteilung der Approbation als Zahnärztin |
| 07/2003 | Promotion zum Dr. med. dent. Dissertationsthema: „Ambulante palliative Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Retrospektive Auswertung von 90 konsekutiv behandelten Patientinnen einer onkologischen Schwerpunktpraxis.“ Doktorvater: Herr PD Dr. med. R. Weide |
| seit 10/1999 | Doppel-/ Zweitstudium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg |
| 03/2002 | Ärztliche Vorprüfung |
| 03/2003 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen) |
| 04/2005 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen) |
| 06/2006 | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen) |
| 07/2006 | Erteilung der Approbation als Ärztin |

Berufliche Tätigkeit

| | |
|-------------------|---|
| 05/2002 – 02/2004 | Tätigkeit als Assistenz Zahnärztin in allgemein zahnärztlicher Praxis A. Hoffmann, Weimar/Niederwalgern |
| 09/2004 – 01/2005 | Tätigkeit als Assistenz Zahnärztin in allgemein zahnärztlicher Praxis Dr. C. Handschuh und Partner, Alsfeld |

Marburg, den 29.06.2006

Verzeichnis der akademischen Lehrer

„Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren

in Tübingen:

Eisele, Grabmayr, Günzl, Lindner, Mayer, Nakel, Pfeiffer, Pommer, Reutter

in Marburg:

Arnold, Aumüller, Austermann, Barth, Basler, Baum, Behr, Christiansen, Cetin, Coca, Czubayko, Daut, Dibbets, Dünne, Flores-de-Jacoby, Folz, Gente, Gerdes, Geus, Gotthardt, Griss, Gudermann, Happle, Heymanns, Hochban, Hörsch, Hofmann, Holzheidt, Junclas, Kern, Klose, Koolmann, Köppler, Krieg, Kroll, Lang, Lehmann, Lemke, Lill, Lotzmann, Mittag, Moll, Mueller, Mutters, Oertel, Pieper, Radsak, Ramaswamy, Rausch, Reichardt, Reichel, Renschmidt, Röhm, Rothmund, Schmidt, Schnabel, Schulze, Seitz, Sesterhenn, Stachniss, Steininger, Stiletto, Stoll, Sundermeyer, Tebbe, Teymoortash, Umstadt, Vohland, Voigt, Weihe, Werner, Wulf.“

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Dr. med. T. M. Behr ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats zu danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. med. M. Gotthardt für die hervorragende Betreuung bei der Datensammlung und bei der Erstellung der Dissertation.

Herrn Dr. rer. nat. M. Béhé danke ich für die fachkundige Mitbetreuung.

Den Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Sammlung der Daten.

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Vergleich Gastrinrezeptorzintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin versus Somatostatinrezeptorzintigraphie mit ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-Octreotid bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren.“

in der Klinik für Nuklearmedizin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. T.M. Behr mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. M. Gotthardt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion zum Dr. med. eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen

- **Gotthardt M, Grass J, Schipper ML, Höffken H, Schlieck A, Schurrat T, Pollum H, Béhé MP, Behr TM:** Scintigraphy with In^{111} -DTPA-D-Glu¹-Minigastrin and In^{111} -DTPA-D-Phe¹-Octreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: results in the first 60 patients. Eur J Nucl Med Mol Imag 2003; 30 (suppl 2): S181

veröffentlicht.

Marburg, den 29.06.2006