

Aus der Abteilung Nuklearmedizin
(Prof. Dr. med. J. Meller)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Stellenwert der [¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F] FDG)-PET bei der
diagnostischen Abklärung entzündlicher Prozesse**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt
von
Osman Gürocak
aus
Beysehir/Türkei

Göttingen 2011

D e k a n: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Meller

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Blaschke

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05. 07. 2011

Inhalt

1	Einleitung	5
1.1	Entzündungspathologie	5
1.2	Nuklearmedizinische Tracer in der Entzündungsdiagnostik	9
1.3	Aufgabenstellung	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patienten	15
2.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	16
2.2.1	Physikalische Grundlagen der PET	16
2.2.2	Aufbau eines PET-Scanners	19
2.2.3	Bildrekonstruktion	21
2.2.4	Schwächungskorrektur	21
2.3	[¹⁸ F] Fluor-2`-Deoxyglukose ([¹⁸ F]FDG)	22
2.3.1	[¹⁸ F] FDG-Struktur	22
2.3.2	[¹⁸ F] FDG-Synthese	23
2.3.3	[¹⁸ F]FDG-Biochemie	24
2.3.4	Glukoseaufnahme in die Zelle	24
2.3.5	Die Glukosetransporter	25
2.3.6	[¹⁸ F]FDG und Glykolyse	26
2.3.7	Strahlenexposition	27
2.3.8	Patientenvorbereitung und Durchführung der Untersuchung	27
2.3.9	Auswertung der Befunde	29
2.3.10	Die Datenbank	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Physiologisches Aktivitätsmuster	32
3.2	Pathologische Anreicherung	33
3.3	Klinische Ergebnisse	33
3.3.1	Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese	34
3.3.2	Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis	37
3.3.3	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	38
3.3.4	Patienten mit Verdacht auf Enzündungszustände des muskuloskelettalen Systems	40
4	Diskussion	41
4.1	Diskussion der Methode	41
4.1.1	Die [¹⁸ F]FDG-PET im Kontext der apparativen Entzündungs- diagnostik	41

4.1.2	Die [¹⁸ F]FDG-PET im Vergleich mit anderen Radiopharmazeutika zur nuklearmedizinischen Entzündungsdiagnostik	42
4.1.3	Limitationen retrospektiver Auswertungen	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse	45
4.2.1	Patienten mit prolongierten Fieberzustände unklarer Genese	45
4.2.2	Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis	53
4.2.3	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems	57
4.2.3.1	Osteomyelitis der peripheren Knochen	57
4.2.3.2	Arthritis	59
4.2.3.3	Spondylitis und Spondylodiszitis	59
4.2.3.4	Septische Lockerung orthopädischer Endoprothesen	61
4.2.4	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	65
4.2.5	Zusatzbefunde	67
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	70
7	Abkürzungsverzeichnis	88
8	Tabellenverzeichnis	93
9	Abbildungsverzeichnis	94
10	Anlagen	96
10.1	Anlage 1: Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese	97
10.2	Anlage 2 :Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis	100
10.3	Anlage 3 :Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems	102
10.4	Anlage 4: Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	105
10.5	Zusatzbefunde	108

1 Einleitung

1.1 Entzündungspathologie

Eine Entzündung ist eine charakteristische Antwort von biologischem Gewebe auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Reiz mit der Funktion, den Schädigungsreiz zu beseitigen oder zu reparieren. Dies geschieht mit Hilfe einer komplexen mehrphasigen Gefäßreaktion mit Exsudation bestimmter Blutplasmabestandteile, der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren sowie der Aktivierung ortständiger oder aus der Blutbahn eingewanderter Zellen. In welcher pathomorphologischen und klinischen Form sich der inflammatorische Prozess jeweils darstellt, hängt hauptsächlich von der Art der einwirkenden Noxe, den beteiligten Mediatorsystemen (z.B. vasoaktiven Aminen, Plasmaproteasen, Arachidonsäure-Metaboliten, O₂-Radikalen, Lymphokinen), der Migrations- und Phagozytoseleistung der aktivierten Zellen aber auch davon ab, ob sich das Immunsystem bereits in der Vergangenheit mit dem auslösenden Reiz auseinandergesetzt hat (Gedigk und Helpap 1986).

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs einer Entzündung wird eine akute und eine chronische Form unterschieden.

Die akute Entzündung ist durch rasches Auftreten der Entzündungsreaktion auf die Gewebsschädigung gekennzeichnet. Die Entzündungsantwort verläuft relativ uniform, obwohl die Reaktion von Art und Ausmaß des schädigenden Agens abhängig ist und sich unterschiedliche klinische Bilder ergeben können. Bereits von Celsus (um 30 n. Christus) und Galen (130-200 n. Chr.) wurden die klassischen Kardinalsymptome der akuten Entzündung beschrieben. Es kommt zu einer Rötung durch Vasodilatation (Rubor). Eine Gewebsschwellung durch das entzündliche Exsudat wird als Tumor und eine Erwärmung auf Grund der vermehrten Gewebsdurchblutung als Calor beschrieben. Dolor ist der Schmerz durch Nervenreizung. Virchow (1821-1902) fügte die Functio laesa als gestörte Funktion hinzu.

Bei der akuten Entzündungsreaktion kommt es zu einer dreiphasigen Mikrozirkulationsstörung:

Die erste Phase ist die so genannte initiale Ischämie mit Gewebsabblassung, wobei es zu einer adrenergisch gesteuerten Arteriolenkonstriktion kommt. Dieser Prozess ist bei jeder Reaktion zu beobachten. Durch den Einfluss verschiedener vasoaktiver

Substanzen (wie z.B. Prostaglandinen, Histamin, Serotonin und Kinine) kommt es im Frühstadium der zweiten Phase zu einer Vasodilatation der Endstrombahngefäße und einer reaktiv gesteigerten Durchblutung. Es entsteht somit eine aktive Hyperämie. Im Spätstadium der zweiten Phase führt eine Vasokonstriktion der postkapillären Venolen zu einer gesteigerten Gefäßdurchlässigkeit und Strömungsverlangsamung. Dies verursacht eine Exsudation von Blutplasmabestandteilen mit Entstehung eines interstitiellen Ödems. Danach kommt es zur einer chemotaktisch gesteuerten Transmigration von Granulozyten und Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems in das geschädigte Gewebe (lokaler Verdünnungseffekt). In der dritten Phase kann es bei starken Entzündungsreizen aufgrund von Blutplasmaaustritt bis zu einer Stase des Blutflusses mit geldrollenförmig aneinander gereihten Erythrozyten kommen (Gedigk und Helpap 1986, Peter und Riede 2004).

Als semipermeable Membran ermöglicht das intakte Endothel während einer Entzündung einen erhöhten Austritt humoraler und zellulärer Blutbestandteile in das Interstitium.

Bestimmte toxische Substanzen sind in der Lage, eine Endothelschädigung (Endothelzellnekrosen) herbeizuführen. Dies und auch die Kontraktionsfähigkeit der Endothelzellen können interendotheliale Lücken verursachen und somit den hydrostatischen Filtrationsdruck verstärken (Endothel- und Basalmembran-dehiszenzen) (Manjo und Palade 1961).

Im Verlauf der akuten Entzündung findet eine Auswanderung der Leukozyten aus den Gefäßen in das betroffene Gewebe statt, die sich in sequenzielle Schritte gliedert.

Bevor es zu einer vermehrten endothelial-leukozytären Interaktion kommt, gelangen die Leukozyten in der Marginationsphase aus dem axialen Strom des Gefäßes, in dem sich Thrombozyten- und Erythrozytenaggregate (Sludge) bilden, in den Randstrom. Mit Hilfe der Adhäsionsmoleküle, die sich auf den Zellmembranen der Leukozyten und des Endothels der Gefäße befinden, binden sich die beteiligten Zellen über Liganden-Rezeptor-Erkennung an die Gefäßwand. Zunächst haftet der Leukozyt locker über eine mediatorvermittelte (TNF- α , C5a) Selektinbindung (P- und E-Selektin) am Endothel. Das aktivierte Endothel exprimiert zusätzlich in der Zellmembran den plättchenaktivierenden Faktor (PAF), der über eine PAF-Rezeptor-Ligandenbildung eine Aktivierung des Leukozyten induziert. Der Kontakt mit

Mediatoren wie bestimmten Interleukinen der Endotheloberfläche bewirkt die Aktivierung von CD11-/CD18-Adhäsionsmolekülen (Integrin) auf der Granulozytenmembran. Eine stabilere Bindung der Leukozyten wird durch eine vermehrte Bildung von zytokininduzierbaren Liganden, vor allem des interzellulären Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1, CD 54), gewährleistet. Diese durch die Abkömmlinge der Immunglobulin-Superfamilie hervorgerufene Bindung wird als Leukozytensticking bezeichnet (Weiner und Thakur 1999). Hierbei kommt es zu einer Abflachung der Leukozyten, die sich somit den mechanischen Kräften des Blutstroms entziehen können. In diesem Stadium sind die Gefäßendothelien pflasterartig mit Leukozyten besetzt. Durch eine aktive amöboide Bewegung wird die Emigration (Diapedese) eingeleitet. Hierbei gelangt der Leukozyt zum nächsten interendothelialen Spalt, durch den er in das interstitielle Gewebe auswandert. Mit Hilfe von lysosomalen Enzymen (Kollagenase und Elastase) kann eine kurzfristige lokale Degeneration der Basalmembran hervorgerufen werden, um diese zu überwinden. Im Gewebe bewegt sich der Leukozyt zum Ort höherer Konzentration von Chemotaxinen. Nach dem Kontakt mit dem Reizstoff wird die Granulozytenmembran so verändert, dass es zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels kommt. Dieser führt zu einer Aktivierung der kontraktilen Proteine des Zytoskeletts und somit zu einer gezielten Bewegung zum Ort der Gewebsschädigung.

Nach der Migration kommt es zu einer Ansammlung neutrophiler Granulozyten an der Lokalisation der Noxe, welche in erster Linie der unspezifischen zellulären Abwehr dienen.

Durch die Entzündung werden eine Reihe von Allgemeinreaktionen des Organismus wie Fieber, Leukozytose, Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (z.B. C-reaktives-Protein), Tachykardien und Infektanämien hervorgerufen (Peter und Riede 2004).

Durch Erhöhung des Sollwertes im hypothalamischen Wärmeregulationszentrum entsteht Fieber, welches je nach Messungsart, oral über 37,8 °C bzw. rektal über 38,2 °C, definiert ist. Unter Erhalt der Funktionsfähigkeit des thermoregulatorischen Systems wird dabei der Sollwert der Körperkerntemperatur im Hypothalamus vorübergehend auf einen höheren Wert eingestellt. Bakterielle Endoxine, Exotoxine, Viren, Medikamente und andere körperfremde Substanzen zwingen die Zellen des Immunsystems (Makrophagen, Endothelzellen, B-Lymphozyten) endogene Pyrogene zu produzieren (Endres et al. 1989). Interleukin 1 (IL-1), Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin 6 (IL-6) gelten als die wichtigsten Pyrogene. Auch in Tumoren und

Hämoblastosen, die ebenfalls Fieber hervorrufen können, wird in großen Mengen IL-1 produziert. Über die Blutbahn gelangt das systemisch freigesetzte IL-1 zum Thermoregulationszentrum im Hypothalamus und verursacht dort die Bildung von Prostaglandin E₂ (PGE₂), welches dann den Sollwert erhöht (Wörmer und van de Loo 1990).

Persistiert der Entzündungsreiz über eine längere Zeit oder bei Vorliegen einer Immunschwäche, kann eine chronische Entzündung hervorgerufen werden. Bei dieser Entzündungsform sind Histiozyten zahlreich vorhanden. Diese sezernieren Monokine, die wiederum eine Proliferation von Endothelzellen und Fibroblasten hervorrufen. Schließlich führen diese Zellgruppen zur Bildung von Granulationsgewebe. Morphologisch lässt sich die chronische Entzündung in die chronisch granulierende Entzündung und die granulomatöse Entzündung unterteilen. Bei der erstgenannten Form steht das Granulationsgewebe im Mittelpunkt. Die Bestandteile dieser reaktiv neu gebildeten Gewebe sind Makrophagen, neu gebildete Kapillaren, Fibroblasten und andere Entzündungszellen. Durch eine Reihe von Monokinen stimuliert der Makrophage die Fibroblastenproliferate und die Angiogenese. Das Granulationsgewebe weist drei Zonen auf: Im Inneren, direkt an das nekrotische Material angrenzend, befindet sich die Resorptionszone, die im Wesentlichen aus Histiozyten besteht. Die Bindegewebszone stellt die äußere Schicht dar, die als älteste Bindegewebschicht aus kollagenem Bindegewebe besteht (Narbe). Zwischen der Resorptionszone und der Bindegewebszone befindet sich die Reparationszone mit Kapillarsprossen und Fibroblasten. Mit Hilfe dieses charakteristischen dreischichtigen Granulationsgewebes versucht der Körper die Defekte zu reparieren (Peter und Riede 2004).

Granulomatöse Entzündungen sind knötchenförmige Zellansammlungen (Granulome), die aus Makrophagen und ihren Abkömmlingen, den Epitheloidzellen, mehrkernigen Riesenzellen sowie anderen Zelltypen bestehen. Nach heutigem Wissen führen granulomatogene Noxen im Rahmen einer unspezifischen Abwehr zu einer Auswanderung von Monozyten ins Gewebe. Nach einer Aktivierung durch unspezifische Entzündungsmediatoren kommt es zu einer lockeren knötchenförmigen Ansammlung von Makrophagen, welche das primäre Granulom darstellt. Die Makrophagen vereinigen sich zu Riesenzellen und kapseln sich vom angrenzenden Gewebe ab. Man unterscheidet zwischen verschiedenen

Granulomtypen wie solche vom Sarkoidose-Typ, Tuberkulose-Typ, Fremdkörper-Typ und rheumatischen Typ (Peter und Riede 2004).

1.2 Nuklearmedizinische Tracer in der Entzündungsdiagnostik

Mit Hilfe nuklearmedizinischer Tracer (Radiopharmazeutika) lassen sich Entzündungsprozesse im menschlichen Organismus darstellen. Tracer sind radioaktive Substanzen, die einen biologischen Prozess begleiten ohne ihn zu verändern. Markiert werden dabei Entzündungszellen, Plasmabestandteile, Rezeptoren oder Entzündungsmediatoren. Die Markierung kann direkt oder indirekt (z.B mittels spezifischer monoklonaler Antikörper) erfolgen.

Die gesteigerte Permeabilität in den Gefäßen während einer Entzündung kann durch Einsatz eines mit ^{99m}Tc markierten Nanokolloids visualisiert werden. Es kommt auf Grund der gesteigerten Permeabilität zu einer Ansammlung des Radiopharmakons im Interstitium. Anschließend wird es dort von Makrophagen phagozytiert und kann am Ort der Entzündung detektiert werden. Einige Arbeitsgruppen benutzten für denselben Zweck ^{99m}Tc -oder auch ^{111}In -markiertes polyklonales humanes Immunglobulin (^{99m}Tc -), (^{111}In -HIG) oder IgG (Oyen et al.1992, Claessens et al. 1995). Nach Weiner und Thakur bindet sich ^{111}In -HIG an Bakterien oder an den Fc-Rezeptor der Entzündungszellen (Weiner und Thakur 1999).

Es konnte gezeigt werden, dass radioaktiv markierte Interleukine Entzündungen über die spezifische Bindung an Rezeptoren detektieren können. Dies gelingt z.B bei der akuten Osteomyelitis bei der sich mit ^{99m}Tc -markiertes Interleukin-8 (IL-8) am Ort der Entzündung anreichert (Gratz et al. 2001). Auch durch ^{123}I od markiertes Interleukin-2 (IL-2) konnten Autoimmunerkrankungen wie die Zöliakie, die Insulinitis oder die Autoimmunthyreoiditis szintigraphisch dargestellt werden (Signore et al. 1996, Signore et al. 2000).

Die älteste Methode in der entzündungsszintigraphischen Diagnostik ist die in-vitro-Markierung mit ^{111}In -Oxin, ^{111}In -Troponolat oder ^{111}In -Acetylaceton (Thakur et al. 1977, Roddie et al. 1988, Datz 1994, Becker et al. 1994). Da die Lymphozyten bei gemischten Leukozytenpräparaten nach der Markierung auf Grund der von den Tracern emittierten Strahlung in die Apoptose gehen, hat sich die

Leukozytenszintigraphie nur zur Darstellung von granulozytären Entzündungen nützlich erwiesen (Chisholm et al. 1979).

Eine relativ lange physikalische Halbwertszeit (HWZ) besitzt der ^{111}In -Oxin (^{111}In). Diese beträgt 2,8 Tage. Aufgrund dieser Eigenschaft lässt sich die Emigration der Zellen über knapp drei Tage darstellen, so dass die Methode theoretisch bei chronischen oder subakuten granulozytären Entzündungen eingesetzt werden kann (Datz und Thorne 1986). Bei der chronischen Osteomyelitis wird die Sensitivität und Spezifität nahe 93% beschrieben (Schauwecker 1989, 1992). Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kann die ^{111}In -Leukozytenszintigraphie als semiquantitative und quantitative Methode eingesetzt werden (Saverymuttu et al. 1983). Die ^{111}In -Leukozytenszintigraphie ist die einzige Standardmethode in der Nuklearmedizin, mit der renale Entzündungen visualisiert werden können, da ^{111}In stabil in den Zellen gebunden ist und nicht renal eliminiert wird.

Eine weitere Möglichkeit, Entzündungen zu diagnostizieren, ist die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-Methode ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethylen-Propylen-Amin-Oxim). Hierbei werden die Leukozyten ebenfalls markiert, indem die Tracermoleküle in der Zelle zu einem hydrophilen Komplex umgewandelt werden. Nachteilig bei dieser Methode ist eine Elution des Technetiums (7% /h), so dass die Markierung nicht besonders stabil ist. Bei der Diagnostik im Bereich des Abdomens sollten die Aufnahmen innerhalb von 2 Stunden gemacht werden, um eine ausreichende Kontrastierung zu erreichen. Für diese Methode sprechen die effektive Dosis, die mit ca. 6-9 mSv geringer ist als bei Einsatz von ^{111}In -markierten Leukozyten, und eine bessere Zählstatistik und die Möglichkeit eines routinemäßigen Einsatzes der SPECT (Becker 1994, Becker 1999).

Eine Alternative zu invitromarkierten Leukozyten sind monoklonale Antikörper, die sich gegen spezifische Epitope der Granulozyten bzw. ihrer unreifen Vorstufen richten. Der wichtigste Vorteil dieser Methode im Vergleich zur in-vitro-Markierung autologer Leukozyten ist die Tatsache, dass die zeitaufwendige Manipulation mit potentiell infektiösem Patientenblut unter Sterilwerkbankbedingungen entfällt. Als monoklonaler Antikörper kann BW 250/183 und als monoklonales Antikörperfragment kann IMMU-MN3 verwendet werden. BW 250/183 (Granuloscint®) bindet an das *non-specific-cross-reacting-antigen 95* (NCA-

95;CD66/CD67). Dies ist eine Untereinheit des CEA, das von Granulozyten und ihren unreifen Vorstufen als Differenzierungsantigen exprimiert wird (Bosslet et al. 1985). Durch Einsatz von monoklonalen Antikörpern kann es zur Bildung von HAMAs (humane anti-maus antibody) kommen. Findet nach einiger Zeit ein erneuter Einsatz des AG-Ak BW 250/183 statt, bilden sich Immunkomplexe. Hiernach ist eine Wiederholung der Untersuchung mit dieser Substanz nicht mehr denkbar. Die Wahrscheinlichkeit HAMAs zu bilden, hängt von der Proteinmenge ab und liegt in der Regel bei ca. 10% (Meller und Becker 2001a).

Nach einem ähnlichen Prinzip bindet das monoklonale Antikörperfragment (AG-Ak-Fab) IMMU-MN3 (Leucoscan®) an das auf der Oberfläche von Granulozyten befindliche *non-specific-cross-reacting-antigen 90* (NCA-90; CD60) (Becker et al. 1994).

Die Anreicherungsmechanismen von IMMU-MN3 und BW 250/183 in entzündlichen Prozessen sind ähnlich. Im Wesentlichen kommt es zu einer Exsudation der Makromoleküle in das entzündliche Gewebe mit nachfolgender Bindung an bereits ortsständige neutrophile Granulozyten. Falsch positive Befunde finden sich gelegentlich bei Prozessen, die eine gesteigerte Permeabilität, jedoch keine entzündliche Komponente aufweisen (Becker 1992, Becker et al. 1994, Meller und Becker 2001b).

Gewebe mit einer hohen Proliferationsrate wie Tumoren oder entzündliche Infiltrate benötigen für ihre DNA-Synthese große Mengen an Eisen, was die Anreicherung von Eisen und auch von Gallium in diesen Geweben erklärt (Rudland et al. 1977). Zur Entzündungsszintigraphie wird daher ⁶⁷Gallium-Citrat (⁶⁷Ga-Citrat) eingesetzt. ⁶⁷Gallium hat eine physikalische Halbwertszeit von 78 Stunden und zerfällt danach durch Elektronenaufnahme in stabiles Zink (⁶⁷Zn). Dieses Radiopharmakon verhält sich in seiner Biokinetik ähnlich wie Eisen (Fe) und verfügt über eine Bindefähigkeit zu den eisenbindenden Proteinen wie Transferrin, Ferritin und Lactoferrin (Chan et al. 1987, Hoffer 1980). Angewendet wird es beim Menschen in Zitratform und bindet nach der Injektion zum größten Teil an Serumtransferrin. Der ⁶⁷Ga-Transferrin-Komplex diffundiert auf Grund der erhöhten Kapillardurchlässigkeit in entzündliche oder tumoröse Prozesse. Hier findet dann eine spezifische Bindung an CD 71 und Lactoferrin, das von den Tumor- und Entzündungszellen exprimiert bzw. sezerniert wird, statt (Becker 1995, Tzen et al. 1980). Die Methode eignet sich zur Abklärung

fokaler Fieberursachen. Nachteilig an diesem Tracer ist die relativ hohe Strahlenexposition (effektive Dosis: 15-23 mSv) einer Ganzkörperuntersuchung sowie die Tatsache, dass eine Diagnose erst nach drei Tagen gestellt werden kann (Meller und Becker 2001a).

Die Rolle der Adhäsionsmoleküle wurde bereits im Abschnitt Entzündungspathologie ausgiebig besprochen. Auch diese können mit Hilfe von Antikörpern markiert werden. ^{99m}Tc-markierte-Anti-E-Selektin-F(ab)₂-Fragmente haben sich bei der Diagnostik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Bhatti et al. 1998) als nützlich erwiesen, während der Einsatz von ¹¹¹In-markierten kompletten anti-E-Selektin-Antikörpern in der Diagnostik und Aktivitätsbeurteilung der rheumatoiden Arthritis von Bedeutung ist (Jamar et al. 1997).

[¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F]FDG; bzw. FDG) wurde ursprünglich für die Tumordiagnostik entwickelt. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Tracern handelt es sich bei [¹⁸F]FDG um ein mit dem Positronenstrahler ¹⁸F markiertes Glukoseanalogon. Bei bestimmten malignen Tumoren führt eine Überexpression bestimmter Glukosetransporterisotypen (vor allem GLUT 1 und GLUT 3) sowie eine Überaktivität bestimmter Hexokinaseisoenzyme (vor allem Hexokinase-II) zu einer vermehrten Aufnahme des Tracers. Diese Aufnahme erfolgt über den Mechanismus der erleichterten Diffusion (Shepherd und Kahn 1999).

Es ist bekannt, dass ein Teil der pathologischen Anreicherungen der [¹⁸F]FDG in Tumoren durch immunkompetente Zellen, Entzündungszellen und Endothelzellen vermittelt wird (Osman und Danpure 1992, Gamelli et al. 1996, Kubota et al. 1992).

In der Folge konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl entzündlicher Prozesse ebenfalls einen erhöhten Uptake aufweist. Dies lässt sich, ganz ähnlich wie bei malignen Tumoren, durch eine Überexpression der oben beschriebenen Glukosetransporterisoformen und durch eine Überproduktion von Hexokinaseisoenzymen erklären (Cook et al. 1999, Tahara et al. 1989, Everett et al. 1996, Chakrabarti et al. 1994). Die Göttinger Arbeitsgruppe hat diese Methode systematisch im Vergleich zu nuklearmedizinischen Referenzmethoden in mehreren prospektiven Arbeiten bei bestimmten Entitäten untersucht. Diese Arbeiten haben dazu beigetragen, dass [¹⁸F]FDG bei bestimmten entzündungsspezifischen Indikationen in Deutschland zu einer Standarduntersuchung geworden ist (Meller et

al. 2000a, Meller et al. 2000b, Meller und Becker 2001a, Meller und Becker 2001b, Meller et al. 2002a, Meller et al. 2002b, Meller et al. 2002c, Sahlmann et al. 2004, Meller et al. 2007, Leitlinie für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. 2009.

Für die Verwendung der [^{18}F]FDG-PET in der Entzündungsdiagnostik spricht die überlegene Kinetik des kleinmolekularen Tracers, seine Aufnahme in postmigratorische Entzündungszellen, die relativ geringe Strahlenexposition (effektive Dosis: 4-8 mSv) durch die Untersuchung, und das deutlich bessere örtliche Auflösungsvermögen der PET oder PET-CT im Vergleich zur konventionellen Gammakamera-Szintigraphie in SPECT-Technik.

1.3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der 2-[¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F]FDG-PET oder FDG-PET) bei der diagnostischen Abklärung verschiedener entzündlicher Entitäten zu evaluieren.

Es wurden klinische Daten von 169 konsekutiven Patienten, die im Zeitraum von 14.02.2003 bis 15.02.2007 in der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen untersucht worden waren, verwendet.

Für die Auswertung wurden die Patienten in vier Patientengruppen aufgeteilt, wobei die Zuordnung zu den Gruppen durch die jeweilige Fragestellung der Überweiser definiert wurde:

- Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese
- Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis
- Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern
- Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.

In dieser retrospektiven Arbeit sollten nicht nur die formalen Sensitivitäten und Spezifitäten der Methode in Bezug auf die einzelnen Gruppen untersucht werden, sondern auch der Frage nachgegangen werden, inwiefern die [¹⁸F]FDG-PET einen diagnostischen Zugewinn ermöglichte, bzw. am individuellen Patienten diagnoseweisend war.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Bei dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt konsekutive 169 Untersuchungen (71 Frauen und 98 Männer) ausgewertet. Das Alter der Patienten betrug zwischen 20 und 87 Jahren (Median: 63 Jahre).

52 Patienten wurden wegen Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern ohne Fieberzustände, 55 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszuständen des muskuloskelettalen Systems, 33 Patienten wegen Fokussuche bei prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese und 29 Patienten mit Verdacht auf Vaskulitis untersucht.

Die Untersuchungen erfolgten von Februar 2003 bis Februar 2007.

Aufgrund von unvollständigen Aktenlagen konnten die Daten von 37 Patienten nicht ausgewertet werden.

Die überwiegende Anzahl der Überweisungen zur [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchung erfolgte durch die Abteilung Innere Medizin, gefolgt von der orthopädischen Abteilung.

Abteilung	Anzahl der Überweisungen	
	absolut	%
Innere Medizin	120	58,3
Orthopädie	56	27,2
Unfallchirurgie	10	4,9
Neurologie	6	2,9
Chirurgie	4	1,9
Pädiatrie	3	1,5
Dermatologie	1	0,5
Urologie	1	0,5
Anästhesie	1	0,5
Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie	1	0,5
Gynäkologie	1	0,5
HNO	1	0,5
Neurochirurgie	1	0,5

Tab. 1: Differenzierte Übersicht der überweisenden Abteilungen

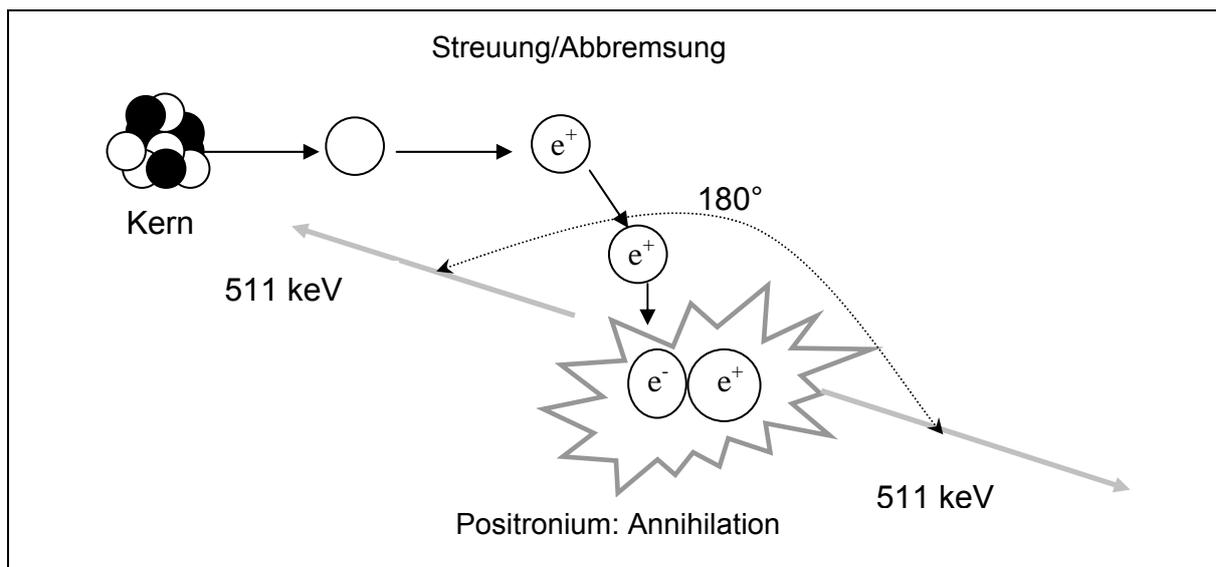
2.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Bei der PET wird die Strahlung eines Radiopharmakons, welches zuvor einem Patienten verabreicht wurde, mit Hilfe von externen Detektoren registriert. Aus den gewonnenen Rohdaten können mit mathematischen Verfahren Schnittbilder rekonstruiert werden, in denen die quantitative Verteilung des Radiopharmazeutikums im Körper dargestellt werden kann.

2.2.1 Physikalische Grundlagen der PET

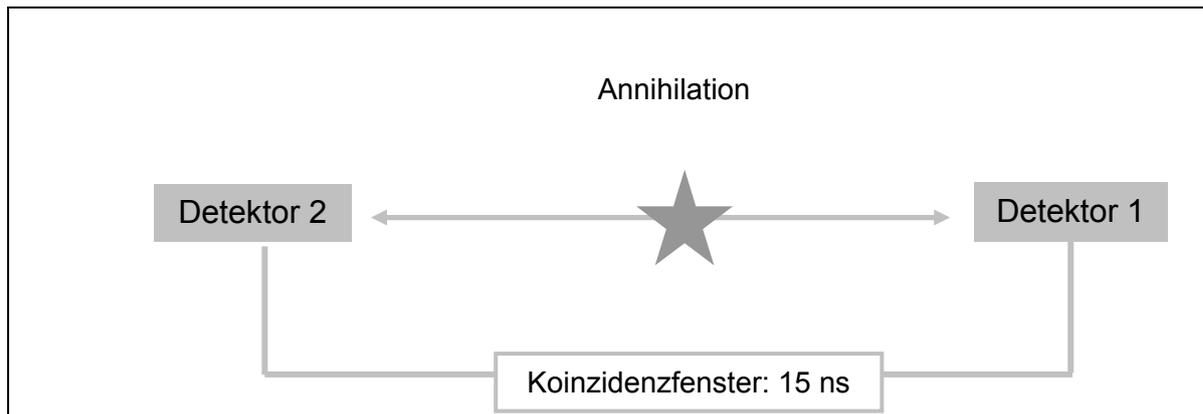
Die PET arbeitet mit β^+ -Strahlern. Bei diesen handelt es sich um radioaktive Substanzen, bei deren Zerfall zu stabilen Elementen Positronen (e^+) mit einer kinetischen Energie von mehreren hundert keV den Kern verlassen. Anschließend werden die Positronen durch Ionisierung der Umgebung abgebremst. Schließlich verliert das Positron seine kinetische Energie und tritt in Wechselwirkung mit einem Elektron. Diese Paarung nennt man Positronium. Es kommt in der Folge zu einer Umwandlung von Masse zu Energie, da das Positronium in zwei 511 keV Quanten umgewandelt wird (Annihilation). Diese fliegen in einem Winkel von 180° auseinander (Abb.1).

Abb. 1: Wechselwirkung von Positronen mit Materie (nach Meller 2002)



Zwei gegenüberliegende Detektoren können diesen Prozess in Form von elektrischen Impulsen registrieren (Abb.2). Es wird nicht der Ort der Entstehung des Positrons, sondern der seiner Vernichtung nachgewiesen. Hierdurch kann die Ortsbestimmung mit einer Ungenauigkeit von einigen mm erfolgen.

Abb. 2: Detektoranordnung bei einer Koinzidenzmessung (nach Meller 2002)



Dem Integral der Aktivitätsverteilung entlang einer Koinzidenzlinie entspricht die Anzahl der gemessenen Ereignisse. Nachdem man diese summierte Information über die Aktivität aus sehr vielen Winkeln gemessen hat, kann man die Aktivitätsverteilung im Objekt bestimmen. Um ein fächerförmiges Gesichtsfeld erzeugen zu können, werden zahlreiche Blockdetektoren ringförmig angeordnet und Koinzidenzen mit jeweils mehreren gegenüberliegenden Detektoren zugelassen. Danach müssen alle Koinzidenzlinien, die parallel zueinander verlaufen, mathematisch zusammengefasst werden, damit man virtuelle Projektionen erhält, die dann später mit verschiedenen Rekonstruktionsverfahren weiterverarbeitet werden. Dieser Prozess wird als Rebinnen beschrieben (Cherry und Phelps 1996).

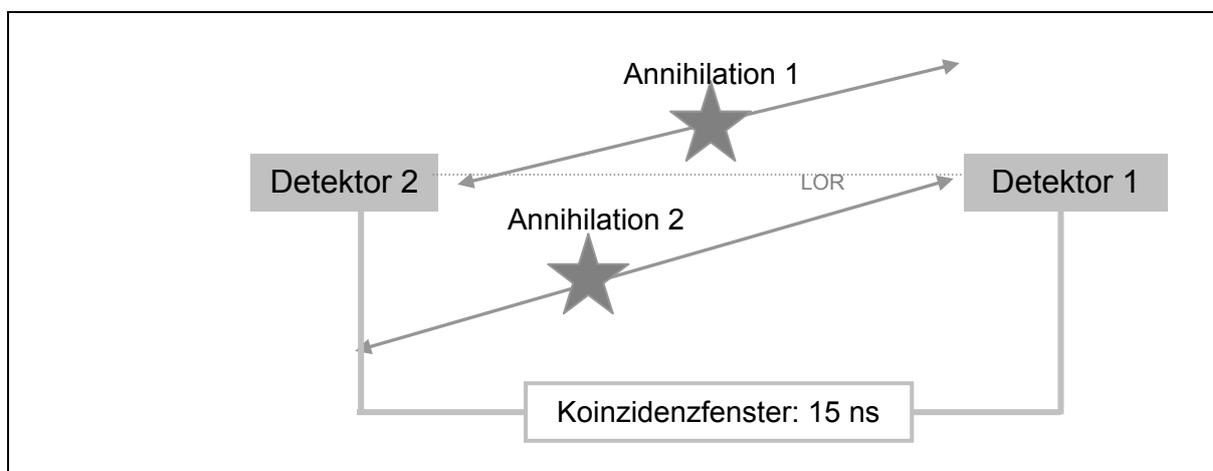
Registrieren die beiden Detektoren in einer sehr kurzen Zeit (Koinzidenzzeit von 15-20 ns) ein Vernichtungsereignis (Annihilation), so geht man davon aus, dass dieser Impuls von einem zunächst unbestimmten Ort, aber auf einer Verbindungslinie zwischen ihnen (sog. LOR = line of response = Koinzidenzlinie) stammt (Abb.2-4).

Allerdings werden nicht alleine „wahre“ Koinzidenzen, also solche Photonenpaare, deren Entstehungsort sich auf der LOR zwischen den Detektoren befindet, bestimmt, sondern auch solche, die irrtümlicherweise einer Annihilation zugeordnet werden,

tatsächlich jedoch zufälligen oder gestreuten Koinzidenzen entsprechen (Newiger 1993).

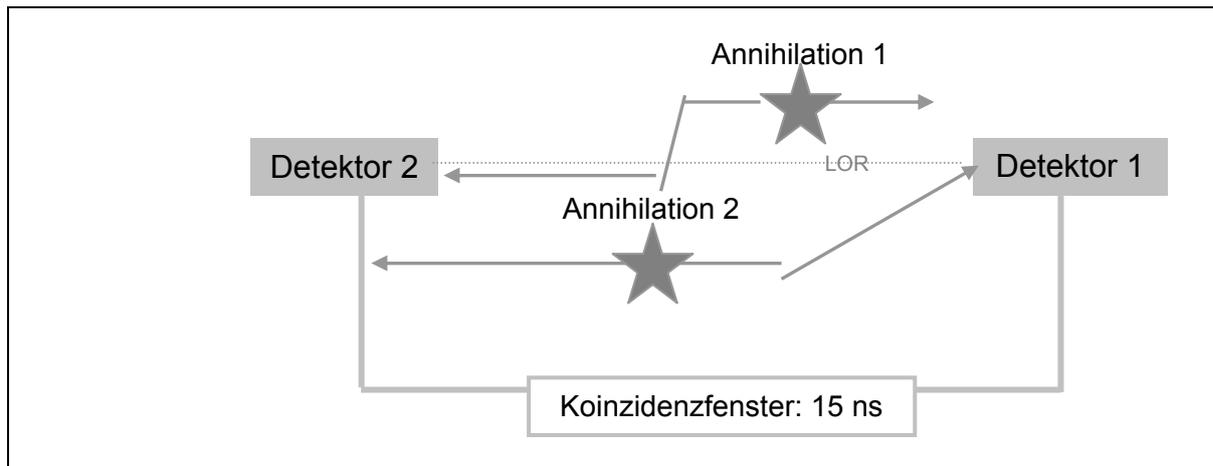
Die Photonen können von den Detektoren fälschlicherweise einer gemeinsamen Annihilation zugeordnet werden, wenn sie bei den zufälligen („random“) Koinzidenzen von zwei voneinander unabhängigen Positronenzerfällen stammen, die zufällig kurze Zeit hintereinander stattfinden (Abb. 3). Mit zunehmender Breite des Koinzidenzzeitfensters nimmt die Wahrscheinlichkeit ihrer Detektion zu.

Abb. 3: Zufällige Koinzidenzen (nach Meller 2002)



Aufgrund der Wechselwirkungen zwischen Photonen und Patient entsteht die sogenannte „Compton Streuung“. Hierbei handelt es sich um ein Phänomen, bei dem es aufgrund der Richtungsänderung mindestens eines Partners eines Photonenpaares zur Entstehung gestreuter Koinzidenzen kommt (Abb. 4). Die Rate der gestreuten Koinzidenzen kann bis zu 50% der wahren Koinzidenzen ausmachen.

Abb. 4: Gestreute Koinzidenzen (nach Meller 2002)



Zur Korrektur sowohl von zufälligen als auch von gestreuten Koinzidenzen wurden wirkungsvolle Korrekturalgorithmen entwickelt (Newiger et al. 1998, Bauer 1994, Bergström et al. 1983).

2.2.2 Aufbau eines PET-Scanners

Während in den späten 90er Jahren eine Vielzahl von koinzidenzfähigen Systemen auf dem Markt war, etablierten sich im weiteren Verlauf dezidierte Vollring-PET-Systeme. Es konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Genauigkeit bei einer Vielzahl von Indikationen durch die Verwendung einer Kombination aus einem Mehrzeilen-Spiral-CT und einer PET weiter verbessert werden kann, so dass aktuell keine PET-Scanner mehr, sondern PET-CT-Geräte produziert werden, von denen ca. 80 in Deutschland installiert wurden und die den aktuellen Stand der Technik repräsentieren (Mohnike und Hör 2006).

Bei der PET werden Ringsysteme benutzt, mit deren Hilfe einem detektierten Koinzidenzereignis ein Ort im gemessenen Volumen zugeordnet und die Aktivitätsverteilung im Objekt bestimmt werden kann. An den Detektoren findet der Quantennachweis mit Hilfe von Szintillationskristallen statt. Diese werden wiederum von Photomultipliern ausgelesen. Szintillationskristalle sollten bestimmte Anforderungen erfüllen. Sie sollten einen hohen Wechselwirkungsquerschnitt für die Photonenabsorption aufweisen. Dieser erfordert vom Kristall eine hohe Dichte und

Ordnungszahl. Ein idealer Kristall sollte eine hohe Lichtausbeute, ein gutes energetisches Auflösungsvermögen und kurze Abklingzeiten aufweisen. Ursprünglich wurden bei der PET, wie auch bei dem in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Göttingen bis 2009 benutzten System, Bismutgermanat (BGO)-Kristalle verwendet.

Neuere Systeme verwenden Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) als Kristallmaterial. Im Vergleich zu den BGO-Kristallen besitzen LSO-Kristalle eine höhere Wechselwirkungswahrscheinlichkeit für Photonen und eine deutlich kürzere Abklingzeit, so dass die Nachweiswahrscheinlichkeit für Photonen und die zeitliche Auflösung des Scanners deutlich verbessert werden können (Ziegler 1999).

Bei den meisten PET-Systemen werden Blockdetektoren benutzt, wobei mehrere Subkristalle (z.B. mit einer Kantenlänge von 6x6 mm) in einem Blockdetektor vereinigt sind. Diese arbeiten als Einzeldetektoren und werden von mehreren Photomultipliern so ausgelesen, dass eine Zuordnung des Einzeldetektors zur Quantendetektion möglich ist (Casey und Nutt 1986). Aus 64 Kristallelementen besteht jeder Kristall des in dieser Studie verwendeten ECAT EXACT HR+-Scanners (Siemens, CTI Co, Knoxville, Tennessee, USA).

Der ECAT EXACT HR+- kann sowohl im 2D- als auch im 3D-Modus betrieben werden. Für den 2D-Betrieb werden die einzelnen Detektorebenen durch Septen aus Wolfram getrennt. Hierdurch werden gestreute Koinzidenzen aus benachbarten Organen reduziert und die Detektorelektronik entlastet (Bauer 1994). Bei Verwendung fortgeschrittener Softwareprogramme werden PET-Scanner mittlerweile nur noch im sogenannten 3D-Aufnahmemodus betrieben. Die Quantenausbeute und Empfindlichkeit eines PET-Systems im 3D-Modus ist im Vergleich zu einem Scanner im 2D-Modus auf das 5-10-Fache gesteigert. Allerdings können in diesem Modus die gestreuten und zufälligen Koinzidenzen die wahren Koinzidenzen um ein vielfaches übertreffen, so dass eine zuverlässige Onlinekorrektur dieser Ereignisse bei der Datenverarbeitung unabdingbar ist (Bendriem und Townsend 1998, Cherry und Phelps 1996).

Der in dieser Studie verwendete PET-Scanner ECAT EXACT HR+ besitzt vier Ringe mit je 72 Blockdetektoren (jeweils à 64 Subkristalle pro Blockdetektor). Es kann ein axiales Volumen von bis zu 20 cm (EXAT EXACT HR+-Scanner: 15,5 cm) registriert werden. Wenn man den gesamten Körper erfassen will, benötigt man mehrere

Positionen, sog. „Bettpositionen“ (Dahlbom et al.1997). Der ECAT EXACT HR+-Scanner hat ein transaxiales geometrisches Auflösungsvermögen von 4 mm.

2.2.3 Bildrekonstruktion

PET-Datensätze werden meist mit iterativen („wiederholenden“) Rekonstruktionsalgorithmen rekonstruiert. Im ersten Schritt findet eine Schätzung des Bildes statt. In einem nächsten Schritt wird das geschätzte Bild mathematisch dargestellt und anschließend werden die Projektionen berechnet. Im dritten Schritt werden errechnete Projektionen mit den gemessenen Projektionen verglichen, woraufhin in einem weiteren Schritt eine neue Schätzung des Bildes ermittelt wird. Wenn sich die errechneten Daten und die gemessenen Daten durch die Befolgung wiederholter Änderungsvorschläge in weitgehender Übereinstimmung befinden, wird die Iteration abgebrochen. Hierzu sind in der Regel 2-7 Iterationen meistens ausreichend. Nach dem Rebinnen der Rohdaten und einer Schwächungskorrektur wird beim ECAT EXACT HR+-Scanner die iterative Rekonstruktion der transaxialen Schnitte unter Verwendung einer 256 x 256 Matrix vorgenommen. Mit Hilfe des sog. OS-EM-Algorithmus („*ordered subset expectation maximisation*“-Algorithmus) werden die Daten berechnet. Dieser verwendet zwei Iterationen und acht „subsets“ (Hudson und Larkin 1994). Nur ein Teil aller virtuellen Projektionen, die sich nach dem Rebinnen ergeben (sog. „subset“-Untergruppe), wird iterativ rekonstruiert. Dieser Vorgang beschleunigt den Algorithmus. Da diese Untergruppe die Gesamtzahl der virtuellen Rekonstruktionen vertritt, ist der OS-EM-Algorithmus im Gegensatz zu anderen Verfahren deutlich weniger zeitintensiv.

2.2.4 Schwächungskorrektur

Wenn es keine Schwächungskorrektur gäbe, würde es in rekonstruierten PET-Tomogrammen zu einer Überschätzung der Körperoberfläche und zu einer Unterschätzung der detektorfernen Aktivitäten kommen.

Ein γ -Photon gibt seine Energie während der Interaktion zwischen Photonen der γ -Strahlung und der mit ihnen in Kontakt tretenden belebten Materie an ein e- der äußeren Elektronenschale eines Atoms der durchquerten Materie ab (sog. Comptonstreuung). Somit ist jede PET-Messung mit einer Strahlenschwächung verbunden, die bei der Rekonstruktion berücksichtigt werden muss.

Dies geschieht mit Hilfe der sog. Transmissionmessungen, wobei der Patient von einer rotierenden Linienquelle (einem Positronenstrahler, z.B. ^{68}Ge) durchstrahlt wird. Hier raus wird eine tomographische Korrekturmatrix erstellt, die dazu benutzt wird, die jeweilige Photonenschwächung auf die rekonstruierten PET-Daten anzuwenden. (Cherry und Phelps 1996). In modernen PET-CT-Scannern erfolgt die Schwächungskorrektur über die in gleicher Patientenlagerung erhobenen nativen CT-Daten.

2.3 [^{18}F] Fluor-2`-Deoxyglukose ([^{18}F]FDG)

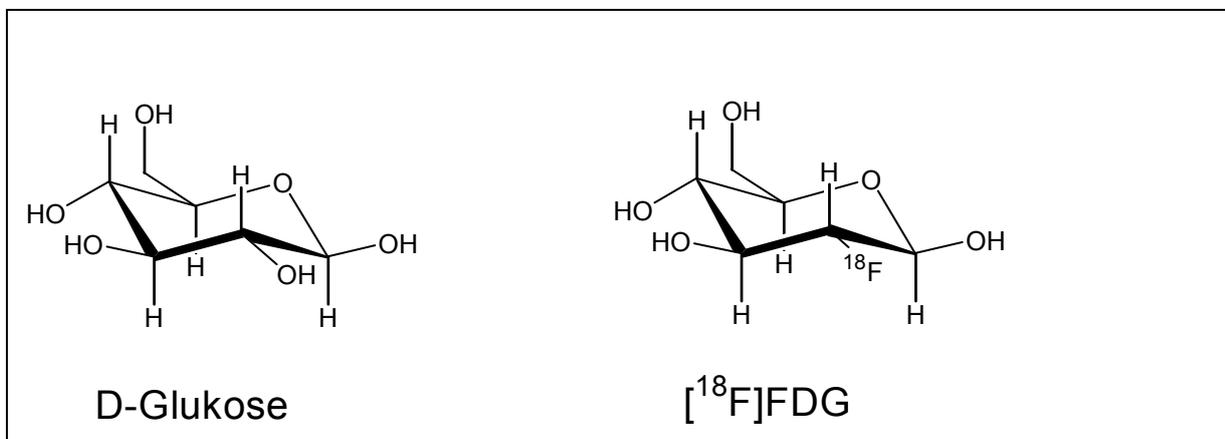
In großen nuklearmedizinischen Zentren in Deutschland wird die Methode bis zu 4000 Mal im Jahr eingesetzt. In der Regel verfügen diese Zentren über ein Zyklotron zur Produktion von [^{18}F] Fluor-2`-Deoxyglukose ([^{18}F]FDG) und eine hoch entwickelte radiochemische Abteilung.

Kleine PET-Zentren, zu denen die UMG-Göttingen zählt, beziehen ihre [^{18}F]Fluor-2`-Deoxyglukose ([^{18}F]FDG) über Firmen, die das radioaktive Arzneimittel aus einem nahegelegenen Zyklotron mit angeschlossener Radiochemie antransportieren.

2.3.1 [^{18}F] FDG-Struktur

[^{18}F]FDG ist ein Struktur analogon der 2`-Deoxyglukose, das in Position 2 fluoriert wurde (Abb.5).

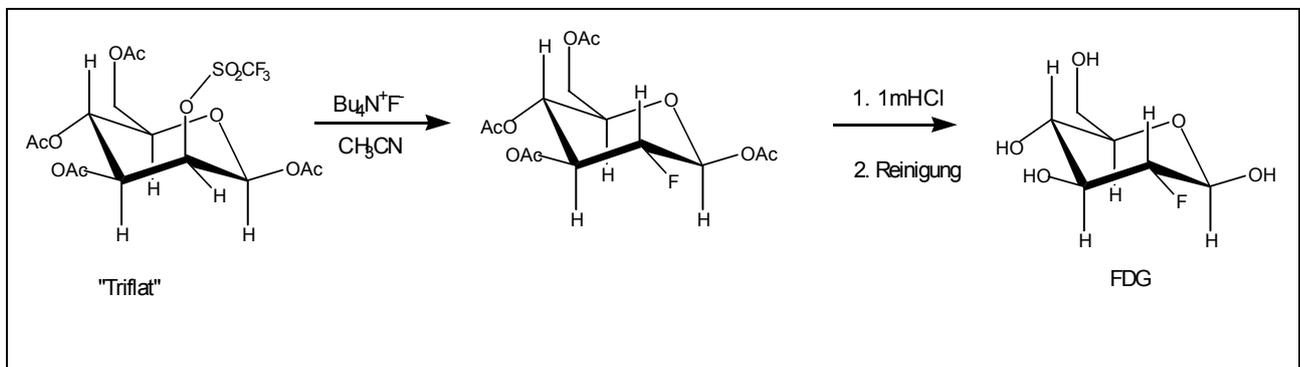
Abb. 5: Struktur des [^{18}F]FDG (nach Meller 2002)



2.3.2 [^{18}F] FDG-Synthese

[^{18}F]FDG hat vergleichbare metabolische Eigenschaften wie D-Glukose. ^{18}F ist ein Positronenstrahler. Nach einer Halbwertszeit von 110 min zerfällt er zu ^{18}O . Er wird im Zyklotron hergestellt, wobei Targetnuklide wie ^{16}O , ^{18}O oder ^{20}Ne mit beschleunigten Teilchen wie Protonen, Deuteronen, ^3He oder ^4He bestrahlt werden (Nickles et al. 1986, Qaim et al. 1993). Das durch die Bestrahlung neu entstandene ^{18}F ist nun abhängig vom Targetmaterial als Fluorid, HF, oder F_2 zu finden. Die darauf folgenden Schritte hängen nun von der chemischen Form des Fluors ab. Entweder wird [^{18}F]FDG durch elektrophile Addition von molekularem Fluor an Kohlenstoffdoppelbindungen (Bida et al. 1984) oder durch elektrophile Substitution von [^{18}F]-Fluorid beispielsweise an 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethansulfonyl-B-D-mannopyranose (TRIFLAT) in trockenem Acetonitril (Hamacher et al. 1986) synthetisiert (Abb. 6).

Abb. 6: [^{18}F]FDG-Synthese (nukleophile Substitution an TRIFLAT, nach Meller 2002)



Für die Substitution aber auch für die Addition sind mehrere Synthesewege beschrieben worden. Durchgesetzt hat sich die phasentransferkatalysierte nukleophile Substitution von [^{18}F]-Fluorid an TRIFLAT. Vorteil dieser Methode ist, dass sie eine große Produktausbeute mit hoher radiochemischer Reinheit anbietet. Mittlerweile sind die Standard-Syntheseverfahren so etabliert, dass [^{18}F]FDG einfach und kostengünstig zu produzieren ist. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist der Transport auch zu den weit entfernten PET-Zentren möglich. Die nuklearmedizinische Abteilung der Universität Göttingen wird aus der

nuklearmedizinischen Abteilung des PET-Zentrums Bad Berka in GMP-Qualität („Good Manufacturing Practices“) beliefert. Vor jeder Lieferung findet dort in den biochemischen Laboren eine Qualitätskontrolle statt.

2.3.3 [¹⁸F]FDG-Biochemie

Im menschlichen Stoffwechsel spielt Glukose eine zentrale Rolle. Als wichtiger Energieträger und als Kohlenstofflieferant dient sie dem Wachstum neuer Zellen und Gewebe. Pro Tag benötigt der Mensch ca. 180g Glukose. Alle Organe sind zur Energiegewinnung durch die Glykolyse befähigt, doch eine Glykogensynthese findet nur in der Leber und in geringem Maß im Muskelgewebe statt. Das Glykogen des Muskels dient lediglich dem Eigenbedarf, während das Glykogen der Leber zur Regulation des Blutzuckers eingesetzt wird.

Nur in der Leber und in geringem Ausmaß in der Niere findet die Glukoneogenese (aus Laktat, freien Fettsäuren, Aminosäuren) statt. Verschiedene Hormone kontrollieren den Glukosestoffwechsel. Eine Blutzuckersenkung wird durch das Insulin hervorgerufen. Für das Insulin gibt es verschiedene Angriffspunkte: die Leber (Steigerung der Glykogensynthese und Glykolyse), den Muskel (Steigerung der Glykogensynthese und Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Muskelzelle) sowie das Fettgewebe (Verbesserung der Glukoseaufnahme in die Fettzellen).

Eine Erhöhung des Blutzuckers über verschiedene Mechanismen (Glykogenabbau, erhöhte Glukoneogenese, Hemmung der Glukoseaufnahme, Hemmung der Insulinfreisetzung) kann durch andere Hormone (z.B. Glukokortikoide, Glukagon, Katecholamine, Schilddrüsenhormone) hervorgerufen werden.

2.3.4 Glukoseaufnahme in die Zelle

Über drei verschiedene Mechanismen findet die Aufnahme von D-Glukose und [¹⁸F]FDG in normale gesunde und tumorös veränderte Zellen statt: Ein aktiver Transport findet mit Hilfe des Natrium/Glukosetransporters (Isoformen SGLT 1+2) in Darm- und Nierenepithelien statt. Für diesen Vorgang ist Energie notwendig. Über die Glukosetransporter (GLUTs) erfolgt eine erleichterte Diffusion. Eine reine

Diffusion spielt im menschlichen Gewebe für den Glukosetransport eine untergeordnete Rolle (Gould und Holman 1993, Shepherd und Kahn 1999).

2.3.5 Die Glukosetransporter

Zwölf hydrophobe Transmembrandomänen, die durch hydrophile „loops“ zusammengehalten werden stellen die Proteinstruktur der Glukosetransporter dar. Wegen der Gewebsspezifität, Kinetik, Zuckerspezifität und Regulation werden verschiedene Transporter-Isoformen unterschieden. Nach der Bindung des Zuckermoleküls an das in der Zytoplasmamembran eingelagerte GLUT-Protein und dessen Konformationsänderung findet ein Transport in die Zelle statt (Baldwin 1993). Man geht davon aus, dass mit Hilfe eines bestimmten zellulären Proteins, das an die zytosolische Seite des GLUT-Moleküls bindet, die GLUT-Expression zum Teil durch Insulin beeinflusst wird (Jung 1998).

Mittlerweile sind zwölf Glukosetransporterisotypen identifiziert, von denen bei der Bildgebung mittels FDG-PET insbesondere die Subtypen GLUT1, GLUT2, GLUT3 und GLUT4 von Bedeutung sind.

GLUT-1: Dieser Glukosetransporterisotyp wurde in verschiedenen fetalen und adulten Geweben nachgewiesen und ist der am häufigsten vorkommende Transporter. GLUT-1 dient der basalen Glukoseversorgung in Erythrozyten (Mueckler 1994), in Epithelzellen der Blut-Hirn-Schranke (Maher 1995), in Plazentagewebe (Barrosa et al. 1995) und in fetalem Gewebe (Tadokoro et al. 1995). Verschiedene Hormone wie Insulin (Todaka et al. 1994), IGF-I (Wilson et al. 1995) und Wachstumshormone (Tai et al. 1990) regulieren die Expression des Transporters. Durch Translokation aus dem intrazellulären Bestand oder durch eine gesteuerte de-novo-Synthese werden die GLUT-1-Moleküle in die Zellmembran eingebaut.

GLUT-2: Dieser Transporter ist insulinunabhängig, hat aber nur eine geringe Affinität für Glukose (sog. „low-affinity-transporter“). Deswegen ist die Glukoseeinstromgeschwindigkeit proportional zum Blutglukosespiegel. Dieser Transporter kommt im Darm, Niere, Leber, β -Zellen des Pankreas (Thorens et al. 1990) und in bestimmten Hirnregionen vor (Leloup et al. 1994).

GLUT-3: Dieser Transporter wurde im Hirngewebe und im Hoden nachgewiesen. Auch bei niedrigen extrazellulären Glukosekonzentrationen sichert seine Glukose-Affinität die Glukoseversorgung der Zelle (Maher et al. 1996).

GLUT-4: Die Translokation des Transporters ist stark insulinabhängig. Er kommt in Fett- und Muskelgewebe vor. Durch die reaktive Hyperinsulinämie nach Nahrungsaufnahme kommt es zu einer rasanten Vermehrung der GLUT-4-Moleküle auf der Zelloberfläche und somit zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in die Zellen (Shepherd und Kahn 1999, Rea und James 1997). Aus diesem Grund wird die [¹⁸F]FDG-PET nur bei nüchternen Patienten durchgeführt. Bei Patienten in einer postprandialen Situation wird fast das gesamte FDG selektiv in der quergestreiften Muskulatur aufgenommen und trägt zur Tumor- oder Entzündungsdiagnostik nichts mehr bei.

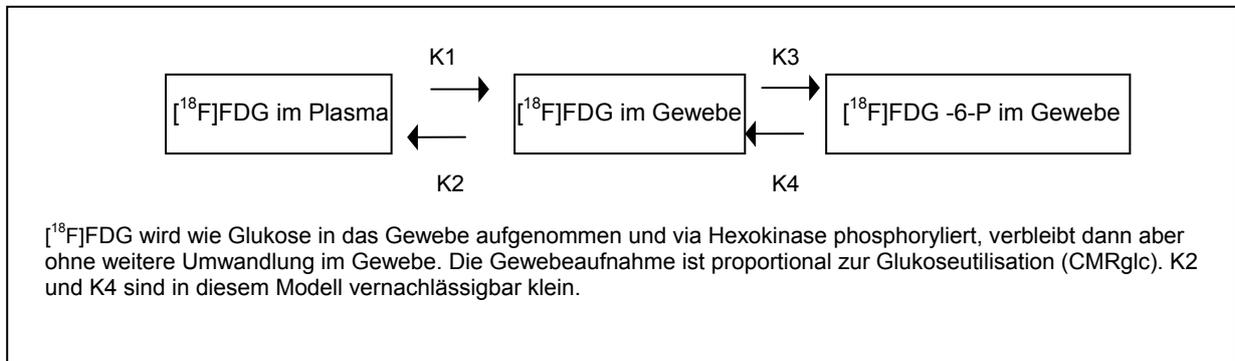
Wie bereits in der Einleitung beschrieben, zeigen bestimmte Tumorzellen, aber auch Makrophagen, neutrophile Granulozyten und aktivierte Lymphozyten eine Überexpression bestimmter Glukosetransporterisotypen (vor allem von GLUT 1 und GLUT 3). Dies ist die Grundlage für den Einsatz der [¹⁸F]FDG-PET in der Onkologie und bei der Entzündungsdiagnostik.

2.3.6 [¹⁸F]FDG und Glykolyse

Nach intrazellulärer Aufnahme wird [¹⁸F]FDG über die Hexokinase zu 2'-Fluor-[¹⁸F]-Deoxyglucose-6-Phosphat ([¹⁸F]FDG-6-Phosphat) phosphoryliert. [¹⁸F]FDG-6-Phosphat ist aufgrund seiner vom Glukose-6-Phosphat unterschiedlichen Konformation ein schlechtes Substrat für die Enzyme der weiteren Glykolyse oder des Pentose-Phosphatshunts und wird nicht weiter abgebaut. Das Enzym, welches die Phosphorylierung von [¹⁸F]FDG-6-Phosphat rückgängig machen könnte, die G-6-Phosphatase, ist außer in den Hepatozyten und Leukozyten in den meisten Zellen in so niedriger Konzentration vorhanden, dass dieser Schritt vernachlässigbar ist. [¹⁸F]FDG-6-Phosphat besitzt eine nur geringe Membranpermeabilität, so daß der Rücktransport dieses Metaboliten in das Plasma nicht berücksichtigt werden muss. Die Gewebeaufnahme von [¹⁸F]FDG-6-Phosphat ist somit in den meisten Geweben proportional zur Glukoseutilisation (CMR_{glc}) in der PET.

Das vorgestellte Modell entspricht dem ursprünglich von Sokoloff im Jahr 1977 formulierten 3-Kompartimentmodell (Abb. 7; Sokoloff et al.(1977):

Abb. 7: Kompartimentmodell von [^{18}F]FDG nach Sokoloff et al. (1977)



2.3.7 Strahlenexposition

Die effektive Äquivalenzdosis bei der Anwendung der [^{18}F]FDG-PET bei Erwachsenen liegt bei 21-27 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ (Meyer et al. 1995). Wenn man dem Patienten eine Aktivität von 370 MBq verabreicht, so resultiert daraus eine effektive Äquivalenzdosis von 7,8-10 mSv. Die jährliche Äquivalentdosis aus natürlicher und zivilisatorischer Strahlenexposition liegt in Deutschland bei ca. 4 mSv. Eine CT-Untersuchung des Thorax führt zu einer effektiven Äquivalentdosis von ca. 10 mSv. Wenn man bedenkt, dass man mit der [^{18}F]FDG-PET über einen Zeitraum von etwa vier Stunden beliebig viele Aufnahmen ohne zusätzliche Strahlenexposition anfertigen kann und der gesamte Körper des Patienten untersucht wird, führt die angewendete Methode im Vergleich zur natürlichen Strahlenbelastung und zu radiologischen Schnittbildverfahren zu keiner inadäquat hohen Strahlenexposition.

2.3.8 Patientenvorbereitung und Durchführung der Untersuchung

Alle Patienten wurden hinsichtlich eines vorbestehenden Diabetes, vorausgegangener Operationen, einer externen Radiatio oder Chemotherapie befragt. Bei prolongierten Fieberzuständen wurde nach organbezogenen

Beschwerden gefragt. Bei Verdacht auf eine chronische Osteomyelitis waren Angaben über den Zeitpunkt und die Art vorausgegangener Operationen und eine klinische Inspektion der infragekommenden Region notwendig.

Vor jeder Untersuchung wurde der Serum-Glukosespiegel bestimmt. Wünschenswert war dabei ein Spiegel von <100-120 mg/dl. Akzeptiert wurden allerdings auch höhere Spiegel bis zu 200 mg/dl. Zhuang und Kollegen konnten nachweisen, dass die Aufnahme von FDG in Entzündungszellen im Unterschied zu Tumorgewebe durch erhöhte Glukosespiegel nur geringgradig gehemmt wird (Zhuang et al. 2001a).

Die Patienten waren vor der Untersuchung mindestens 8 Stunden nüchtern. Die Nahrungskarenz vor der Untersuchung reduziert die Glukoseaufnahme in das Myokard und in die quergestreifte Muskulatur. Nicht koffeinhaltige Getränke oder Tee ohne Milch und Zucker durften am Morgen des Untersuchungstages getrunken werden. Bevor das Radiopharmakon appliziert wurde, erfolgte eine bequeme Lagerung des Patienten und eine ausreichende Hydrierung (10-20 ml/Kg). Jede muskuläre Anstrengung wurde minimiert. Rekonstruktionsartefakte sind aufgrund einer vollen Blase möglich. Um solche Artefakte zu vermeiden, wurde in Einzelfällen ein Blasenkatheter gelegt.

Bei normalgewichtigen Personen wurden 300 MBq [¹⁸F]FDG und bei übergewichtigen Patienten bis zu 500 MBq intravenös appliziert. Bei der Untersuchung von Kindern wurde 5-10 MBq/Kg FDG appliziert. Nach Applikation des Radiopharmakons verblieben die Patienten über 60 Minuten in Ruhe.

Tabelle 2: Strahlenexposition für Erwachsene			
Radioaktives Arzneimittel	Verabreichte Aktivität (MBq)	Maximale Organexposition (mGy)	Effektive Dosis (mSv/ MBq)
FDG	400	0,16 Blase	0,019

Tabelle 3: Strahlenexposition für Kinder (5 Jahre)			
Radioaktives Arzneimittel	Verabreichte Aktivität (MBq)	Maximale Organexposition (mGy)	Effektive Dosis (mSv/ MBq)
FDG	5-10 MBq/Kg	0,32 Blase	0,05

Tabelle 2 und 3: ICRP Publikation 80 (2000)

Bei den im Rahmen dieser Studie retrospektiv ausgewerteten Daten handelt es sich um Tomographien des Körperstammes im 3D-Modus (Ganzkörpertomographie). Bei

bekannten Läsionen außerhalb des Körperstamms (z.B. bei der chronischen Osteomyelitis) erfolgten ergänzende Tomographien der betroffenen Extremitäten.

2.3.9 Auswertung der Befunde

Die in dieser Arbeit ausgewerteten [¹⁸F]FDG-PET-Befunde wurden den nuklearmedizinischen Akten entnommen. Diese Befunde wurden jeweils durch mindestens zwei Fachärzte für Nuklearmedizin erstellt. Eine nachträgliche verblindete Evaluation war nicht intendiert, da die Ergebnisse dieser Arbeit unter anderem auch zur internen Qualitätskontrolle der Abteilung dienen.

Je nach Fragestellung und der überweisenden Abteilung erfolgte eine Einteilung der Patienten in vier Gruppen: Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese, Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern, Patienten mit Verdacht auf Vaskulitis und Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.

Für die Auswertung wurde für jeden Patienten ein Hauptbefund und falls vorhanden Nebenbefunde definiert. Der Hauptbefund richtete sich nach der klinischen Fragestellung und der Nebenbefund bezog sich auf die Zusatzbefunde, die mit der primären Fragestellung nichts zu tun hatten aber in der PET als pathologisch bewertet wurden. Falls die in der [¹⁸F]FDG-PET erhobenen Befunde von dem jeweiligen Zuweiser nicht weiter abgeklärt wurden, wurden diese Befunde aus der Wertung herausgenommen.

Mit Hilfe der Krankenakten wurden Informationen über den bisherigen und den weiteren klinischen Verlauf ausgearbeitet. Die endgültige Diagnose als Referenz für die Evaluierung der [¹⁸F]FDG-PET-Ergebnisse wurde in der Regel den Entlassungsbriefen der Patienten entnommen.

Die Bewertung erfolgte patientenbezogen, wobei sich die Auswertung einerseits auf die ursprüngliche Fragestellung (Hauptbefund) und andererseits auf zusätzliche in der [¹⁸F]FDG-PET positive Nebenbefunde konzentrierte.

Ein Hauptbefund galt als richtig positiv (rp), wenn durch die weiterführende Diagnostik oder den klinischen Verlauf ein fokales entzündliches bzw. tumoröses Geschehen bestätigt werden konnte. Falsch positive Befunde (fp) waren pathologische FDG-Akkumulationen in der PET, die durch andere Methoden oder den klinischen Verlauf nicht bestätigt werden konnten.

Richtig negativ (rn) waren [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen bei denen ein physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster bei Patienten ohne fokalen Tumor- oder Entzündungsnachweis vorlag. Als falsch negativ (fn) wurden unauffällige [¹⁸F]FDG-PET Befunde angesehen, bei denen mit verschiedenen diagnostischen Verfahren fokal entzündlich oder tumoröse Prozesse nachweisbar waren.

Die **Sensitivität** gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Untersuchungsmethode (z.B. durch die [¹⁸F]FDG-PET) tatsächlich erkannt wird. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen.

Die **Spezifität** einer Untersuchungsmethode gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, bei der Untersuchung auch als gesund erkannt werden. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen.

Der **positive prädiktive Wert (PPW)** ist ein Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren. Er gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind (Formel: $PPW = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven}}{\text{Anzahl der richtig Positiven} + \text{Anzahl der falsch Positiven}}$).

Der **negative prädiktive Wert (NPW)** ist ein Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren. Er gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens nicht festgestellt wurde, auch tatsächlich gesund sind (Formel: $NPW = \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{\text{Anzahl der richtig Negativen} + \text{Anzahl der falsch Negativen}}$) (Hilgers, Bauer und Schreiber 2002).

Als **diagnostisch wegweisende Befunde** wurden [¹⁸F]FDG-PET-Befunde angesehen, bei denen nach Aktenlage erkennbar war, dass die endgültige Diagnose im zeitlichen Verlauf erst durch den Einbezug der [¹⁸F]FDG-PET gestellt werden konnte.

2.3.10 Die Datenbank

Zur Erfassung der Patientendaten wurde eine Datenbank angelegt. Hierzu wurde jedem Patienten eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeordnet, die keine Rückschlüsse auf Namen, Alter, Geschlecht sowie Art und Schwere der Erkrankung zuließ. Diese Nummer ersetzte im Weiteren den Namen der Patienten. Obligatorisch wurden für jeden Patienten dabei folgende Daten erfasst: Name, Geburtsdatum, Patientenummer, zuweisende Abteilung, Alter des Patienten, Geschlecht, Untersuchungsdatum, Medikamente, Operationen in den letzten sechs Monaten, Entzündungsparameter, Fieber, Fieberdauer, Fokusort in der [¹⁸F]FDG-PET, Fragestellung, Diagnose, Diagnosesicherung und Verlauf.

3 Ergebnisse

3.1 Physiologisches Aktivitätsmuster

Kurze Zeit nach der intravenösen Applikation wird [^{18}F]FDG rasch in glukosestoffwechselaktive Organe und Gewebe aufgenommen. Die intravaskuläre Clearance beträgt ca. 95% in fünf Minuten. Im Vergleich zur Glukose zeigt [^{18}F]FDG in der Niere nach glomerulärer Filtration eine sehr geringe Rückresorption. Die ableitenden Harnwege und die Niere stellen sich regelmäßig dar.

Die Organe, die physiologisch hohe Glukosestoffwechsel besitzen, zeigen eine hohe Anreicherung von [^{18}F]FDG. So kann ein hoher Uptake vor allem im ZNS beobachtet werden. Da der Herzmuskel physiologischerweise bevorzugt freie Fettsäuren und nicht Glukose verstoffwechselt, um seinen Energiebedarf zu decken, sollte im Myokard bei der Mehrzahl der nüchternen und normoinsulinämischen Patienten ein nur geringer Uptake zu beobachten sein. Erfahrungsgemäß ist aber bei rund 60% der Patienten ein sehr hoher Uptake zu beobachten. Die Gründe hierfür sind nicht geklärt. In der Skelettmuskulatur ist der [^{18}F]FDG-Uptake abhängig von der Aktivierung der entsprechenden Muskelgruppen zum Zeitpunkt der Applikation und dementsprechend äußerst variabel. Bei jüngeren Patienten findet sich oft eine hohe FDG-Aufnahme in braunem Fettgewebe.

Ein mäßiger Uptake findet sich aber auch in der Leber und der Lunge. Im Vergleich zu Patienten mit lokalisierten Infektionen ist die Aktivitätsaufnahme in der Milz und im Knochenmark bei Patienten mit einer systemischen Infektion und Fieber oft besonders hoch.

Auch eine physiologische Anreicherung im Gastrointestinaltrakt ist bei vielen Patienten zu sehen. Diese findet sich vor allem im Kolon mit Punctum maximum im Zoekum und Rekto-Sigmoid und nur gelegentlich im Duodenum, Ösophagus sowie im Magen. Ein physiologischer Uptake ist auch in lymphatischen Geweben, wie den Tonsillen und bei Kindern und Jugendlichen im Thymus zu beobachten.

3.2 Pathologische Anreicherung

Jede Anreicherung des Tracers außerhalb der unter 3.1 geschilderten Strukturen wird bei der Auswertung als pathologische Akkumulation angesehen. Dabei kann es sich um einen glukosestoffwechselaktiven Tumor, um entzündliche Prozesse oder um Granulationsgewebe handeln. Eine sichere Differenzierung ist auch bei semiquantitativer Auswertung häufig nicht möglich.

Bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen und Patienten mit okkulten Sepsis ist das Ziel der Untersuchung, einen entzündlichen oder tumorösen Fokus zu identifizieren, der dann gezielt weiter abgeklärt werden kann. Jede Mehranreicherung im Knochenmarkraum oder der Kompakta ist bei der Frage nach einer chronischen Osteomyelitis verdächtig auf einen entzündlichen Prozess. Verdächtig auf eine Vaskulitis ist ein langstreckiger und zirkulärer Uptake in der Aortenwand. In den großen und mittelgroßen Gefäßen sollte das Ausmaß des physiologischen vaskulären Uptakes in einem altersentsprechenden Normalkollektiv bekannt sein, um einen entzündlichen Prozess in diesen Gefäßregionen verlässlich zu diagnostizieren. Wenn der Uptake der Gefäßwand bei Patienten über 50 Jahren höher ist als der Leberuptake, ist dies als auf jeden Fall als pathologisch zu betrachten (Meller et al. 2002c).

Bei der Befundung ist zu beachten, dass es innerhalb der ersten drei Monate nach einer externen Radiatio und nach Operationen parenchymatöser Organe zu einer erhöhten [¹⁸F]FDG-Aktivitätsaufnahme im Bestrahlungs- oder Operationsfeld kommen kann. Auch nach Frakturen und Operationen im Skelettsystem kann eine erhöhte Aufnahme von [¹⁸F]FDG über einen Zeitraum von 2-3 Monaten persistieren.

3.3 Klinische Ergebnisse

Bei den insgesamt 169 [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen fanden sich in 70 Fällen ein physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster und in 99 Fällen eine flächenhafte oder fokale pathologische Mehranreicherung des Tracers.

Bei der Auswertung fanden sich insgesamt 88 richtig positive und 61 richtig negative Befunde. Weiterhin wurden elf falsch positive und neun falsch negative Befunde erhoben. Daraus ergab sich eine Gesamtsensitivität von 90,7% und eine

Gesamtspezifität von 84,5%. Der positiv prädiktive Wert betrug 88,9% und der negative prädiktive Wert 87,1%.

3.3.1 Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

In diesem Rahmen wurden 33 Untersuchungen analysiert. Von den untersuchten Patienten waren 13 weiblich und 20 männlich. Das mediane Alter betrug 61 Jahre.

In der vorliegenden Arbeit hatten 14 Patienten zum Zeitpunkt der nuklearmedizinischen Untersuchung seit zwei Wochen kontinuierlich Fieber. 13 Patienten hatten rezidivierende Fieberschübe. Ein Patient mit rezidivierenden Fieberschüben in der Anamnese wies zum Untersuchungszeitpunkt kein Fieber auf. Bei fünf Patienten gingen Beginn und Dauer des Fiebers aus der Anamnese nicht hervor.

Bei 16 Patienten konnte die eigentliche Fieberursache nicht geklärt werden. Da auch durch andere Verfahren ein inflammatorischer Prozess nicht identifiziert werden konnte, musste das physiologische Aktivitätsverteilungsmuster, wie es sich in den [¹⁸F]FDG-PET -Untersuchungen dieses Kollektivs fand, als richtig negativ angesehen werden. Eine Endokarditis, eine Schrittmachersondeninfektion und eine Pneumonie wurden nicht erkannt. Deswegen wurden diese Untersuchung als falsch negativ befundet (n=3).

In 14 Fällen fand sich in der PET ein positiver Befund. Hierbei handelte es sich um Großgefäßvaskulitiden (n=3), maligne bzw. tumoröse Erkrankungen (n=3), Erkrankungen des rheumatischen Kreises (n=2), ein Plasmozytom mit Infektkomplikation (n=1) und eine subakute Thyreoiditis (n=1). Vier Befunde waren als falsch positiv einzuordnen. Hierbei wurde fälschlicherweise zweimal ein entzündlicher Kolonprozess, eine Endokarditis und ein tumoröser oder entzündlicher Prozess vor LWK4 diagnostiziert.

Aus der Aktenlage war im zeitlichen Verlauf die [¹⁸F]FDG-PET bei zehn Patienten (30,3%) diagnoseweisend.

Als Zusatzbefund konnte bei einer Patientin eine Lymphknotenadenopathie bei unklarem Virusinfekt diagnostiziert werden.

Zusammenfassend fanden sich bei der Auswertung insgesamt zehn richtig positive und 16 richtig negative Befunde. Weiterhin wurden vier falsch positive und drei falsch negative Befunde erhoben. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 76,9% und eine Spezifität von 80%. Der positiv prädiktive Wert betrug 71,4% und der negative prädiktive Wert 84,2%.

In dieser Gruppe gab es einen richtig positiven Zusatzbefund. Zwölf Befunde mussten aber aus der Wertung herausgenommen werden, da diese nicht adäquat abgeklärt wurden.

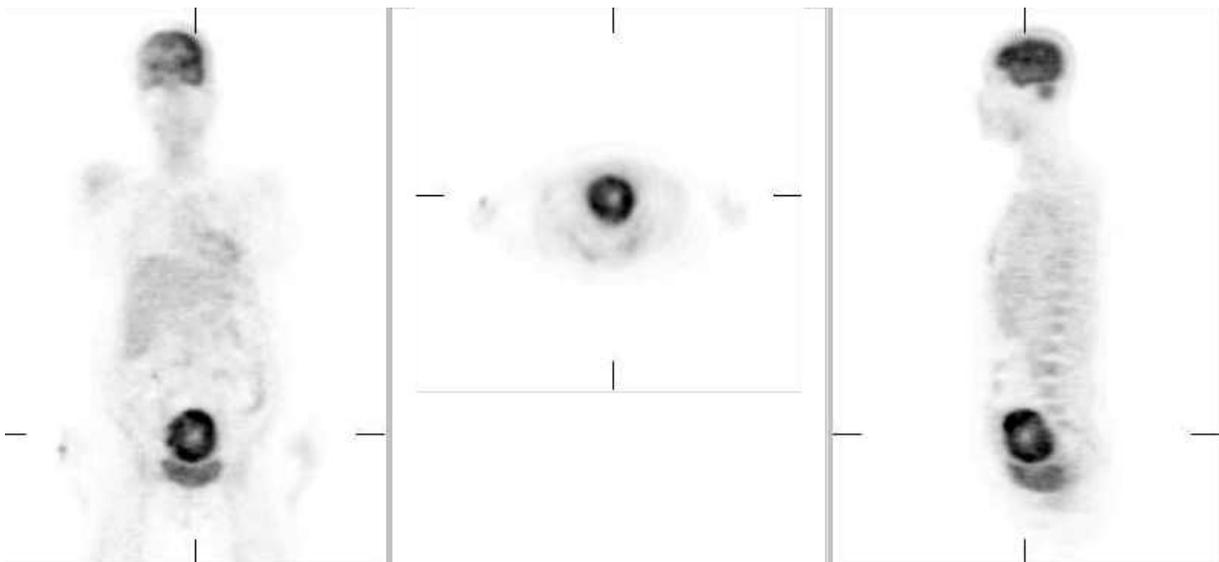


Abb.8: Entzündungsdiagnostik mit 293 MBq [^{18}F]FDG (EXACT-HR+) in koronarer (links), transversaler (mitte) und sagittaler (rechts) Schnitfführung; Kräftig speichernde Mehrbelegung kranial der Blase mit zentraler Photopenie bei infiziertem Uterusmyom (Pat. 31)



Abb.9 : Entzündungsdiagnostik mit 328 MBq [^{18}F]FDG (EXACT-HR+) in koronarer Schnittführung; Pathologische Mehranreicherung kräftig fokal im rechten ventralen Oberbauch, subhepatisch gelegen bei stenosierendem Tumor des Kolon Transversums (Pat. 22)



Abb.10: Entzündungsdiagnostik mit 327 MBq [^{18}F]FDG (EXACT-HR+) in sagittaler Schnittführung; Pathologische Mehranreicherung in Aorta ascendens, Aortenbogen,

den supraaortalen Ästen, Aorta descendens und Aorta abdominalis bei Takayasu-Arteriitis (Pat. 26)

3.3.2 Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis

In diesem Rahmen wurden insgesamt 29 Patienten, davon 22 weiblich und sieben männlich, untersucht. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren. Die meisten Patienten waren aus der rheumatologischen Abteilung des Hauses überwiesen worden. Ein normales Aktivitätsverteilungsmuster zeigte sich bei 17 Untersuchungen. Da auch durch andere Verfahren ein inflammatorischer Prozess nicht identifiziert werden konnte, musste das physiologische Aktivitätsverteilungsmuster, wie es sich in den [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen dieses Kollektivs fand, als richtig negativ angesehen werden.

Bei zwölf Untersuchungen fanden sich pathologische Mehranreicherungen. Hierbei lagen in einem Fall eine entzündliche Myopathie, bei einem anderen Patienten eine Polyarthritits, und in den restlichen Fällen Aortitiden bei Riesenzellarteriitis (n=7), bei Takayasuarteriitis (n=1), bei Churg-Strauss-Syndrom (n=1) und bei ätiologisch unklarer Vaskulitis (n=1) vor. Von 29 Untersuchungen waren zwölf Untersuchungen richtig positiv und 17 richtig negativ: Somit ergab sich in dieser Gruppe eine Sensitivität und Spezifität von 100%.

Ob die richtig positiven Befunde in dieser Gruppe tatsächlich diagnoseweisend waren, kann nach Aktenlage retrospektiv nicht entschieden werden.

Fünf Befunde sind als Zusatzbefunde zu bewerten. Ein entzündlich infiltratives Geschehen in der Lendenwirbelsäule, eine entzündliche Weichteilveränderung in der Schulter, ein hypermetaboler Schilddrüsenherd, eine Polyarthritits und ein Erguss im Kniegelenk wurden richtig erkannt.

Zwölf Befunde mussten aus der Wertung herausgenommen werden, da sie von Überweisern nicht weiter abgeklärt wurden sind.

3.3.3 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Es wurden insgesamt 52 Patienten, davon 19 weiblich und 33 männlich, untersucht. Das mediane Alter lag bei 63 Jahren. Die Patienten wurden sowohl aus unterschiedlichen Abteilungen des Hauses als auch aus Arztpraxen aus der Umgebung überwiesen. Ein normales Aktivitätsverteilungsmuster zeigte sich bei 17 Untersuchungen. Da andere Verfahren ebenfalls keinen pathologischen Prozess identifizieren konnten, wurde das physiologische Aktivitätsverteilungsmuster, wie es sich in den [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen dieses Kollektivs fand, als richtig negativ angesehen. Die restlichen sechs Fälle müssen als falsch negativ gewertet werden, da in den [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen eine Pyleonephritis, eine Divertikulitis, eine chronisch bakterielle Cholangitis, eine Venenkatheterinfektion und zwei Mal eine Pneumonie nicht erkannt wurden.

In 35 Fällen war der Befund positiv. Von diesen wurden 29 Befunde richtig positiv bewertet. Dabei lagen bei acht Patienten entzündliche Prozesse aus dem orthopädischen Kreis, bei fünf Patienten maligne bzw. tumoröse Erkrankungen, drei Patienten Erkrankungen aus dem rheumatologischen Kreis, zwei Patienten ein Plasmozytom, bei einem Patienten ein Leberabszess, bei einem Patienten ein Gallenblasenempyem bei Cholezystitis, bei einem Patienten eine Pneumonie, bei einem Patienten ein entzündlicher Milzherd, bei einem Patienten eine Organamyloidose, bei einem Patienten eine Katheterinfektion, bei einem Patienten eine Y-Protheseninfektion und bei einem Patienten multiple kleine Abszesse vor. Die restlichen sechs Fälle sind falsch positiv zu bewerten, da die positiven Befunde durch andere Untersuchungen nicht bestätigt werden konnten. Hierbei wurde fälschlicherweise jeweils in einem Fall ein entzündlicher Kolonprozess, ein Leberabszess oder Tumor, eine Endokarditis und ein tumoröser oder entzündlicher Prozess in der Tonsille, der Thoraxwand und der Lunge diagnostiziert.

Zusammenfassend fanden sich bei der Auswertung 29 richtig positive und elf richtig negative Befunde. Weiterhin wurden sechs falsch positive und sechs falsch negative Befunde erhoben. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 82,9% und eine Spezifität von 64,7%. Der positiv prädiktive Wert betrug 82,9% und der negativ prädiktive Wert 64,7%.

Aus der Aktenlage war im zeitlichen Verlauf die [^{18}F]FDG-PET bei 29 Patienten (55,8%) diagnoseweisend.

Bei acht Patienten waren Zusatzbefunde neben der Hauptfragestellung zu verzeichnen. Fünf dieser Fälle waren richtig positiv und drei Fälle waren falsch positiv. Eine Struma nodosa, ein vermehrter Lymphknotenbesatz, eine bekannte entzündliche Darmerkrankung, Lymphadenopathien der Axilla und am Hilus (n=2) waren richtig erkannt worden.

Es mussten 18 Befunde aus der Wertung herausgenommen werden, da sie nicht adäquat abgeklärt worden waren.



Abb.11: Entzündungsdiagnostik mit 328 MBq [^{18}F]FDG (EXACT-HR+) in koronarer Schnittführung; Kräftige Aktivitätsmehranreicherung im Bereich der gesamten Y-Prothese bei Y-Protheseninfektion (Pat. 49)

3.3.4 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

Es wurden insgesamt 55 Patienten, davon 17 weiblich und 38 männlich, untersucht. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren. Die Patienten stammten sowohl aus der orthopädischen Abteilung des Hauses als auch aus Arztpraxen aus der Umgebung. Ein normales Aktivitätsverteilungsmuster zeigte sich bei 17 Untersuchungen. Hierbei konnten definierte Fragestellungen wie Osteomyelitis, Spondylodiszitis und Spondylitis ausgeschlossen werden. Diese Befunde sind als richtig negativ zu bewerten. Positive Ergebnisse fanden sich in 38 Fällen. Bei sieben Patienten lag eine Spondylitis, bei sechs Patienten Spondylodiszitis, bei fünf Patienten eine septische TEP-Lockerung, bei fünf Patienten postoperative Veränderungen, bei vier Patienten eine Osteomyelitis, bei zwei Patienten ein Plasmozytom, bei einem Patienten eine Ostitis, bei einem Patienten einen Abszess, bei einem Patienten eine multiple Infektion der Wirbelsäule, bei einem Patienten einen Entzündungsprozess an der rechten distalen Tibia und Fibula, und bei einem Patienten eine Infektion an der Knochenentnahmestelle vor. Ein Fall war als falsch positiv zu bewerten, da der positive Befund durch andere Untersuchungen nicht bestätigt werden konnten. Hierbei handelte es sich um einen synovialen Uptake in einzelnen Gelenken, der retrospektiv als physiologisch zu bewerten war.

Zusammenfassend fanden sich bei der Auswertung insgesamt 37 richtig positive und 17 richtig negative Befunde. Weiterhin wurde ein falsch positiver Befund erhoben. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 94,4%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 97,4% und der negative prädiktive Wert bei 100%.

Ob die richtig positiven Befunde in dieser Gruppe tatsächlich diagnoseweisend waren, kann nach Aktenlage retrospektiv nicht entschieden werden.

Zehn Zusatzbefunde waren in dieser Gruppe zu verzeichnen. Diese waren auch durch andere Untersuchungen bestätigt worden und sind daher als richtig positiv zu werten.

Auch in dieser Gruppe waren 16 Befunde entweder nicht ausreichend oder überhaupt nicht weiter diagnostiziert worden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Die [¹⁸F]FDG-PET im Kontext der apparativen Entzündungsdiagnostik

Zur Abklärung von Entzündungsvorgängen werden in Deutschland aufgrund der guten Verfügbarkeit in erster Linie radiologischen Verfahren eingesetzt. Wenn mit Hilfe konventioneller Verfahren keine endgültige Diagnose gestellt werden kann, kommen nuklearmedizinische Methoden wie die Szintigraphie oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Einsatz.

Der Einsatz eines funktionellen Verfahrens bei der diagnostischen Abklärung von Entzündungsvorgängen kann durchaus vorteilhaft sein. In einer prospektiven Studie bei Patienten mit Fieber unklarer Genese erhielten beispielsweise 59% der Patienten mindestens eine CT in Multislice Technik (MSCT) zur Fokussuche, die keinen Beitrag zur endgültigen Diagnose leistete. Mit Hilfe eines nuklearmedizinischen Verfahrens (in diesem Fall der FDG-Kamera-PET) konnte bei mehr als der Hälfte dieser Patienten doch noch eine diagnostische Klärung erreicht werden (Meller et al. 2000a). Die Gründe für ein solches Ergebnis sind vielfältig (Meller et al. 2000a, Blockmans et al. 2001, Meller et al. 2009):

- Nuklearmedizinische Methoden erbringen positive Ergebnisse bei bestimmten Autoimmunerkrankungen, die mit konventionellen radiologischen Verfahren nur schwer zu detektieren sind (Meller et al. 2000a, Blockmans et al. 2001, Meller et al. 2009).
- Nuklearmedizinische Methoden können bei Prozessen, die mittels anderer Verfahren als inaktiv beschrieben werden, die Floridität des Prozesses belegen.
- Als Ganzkörpersuchmethode eignen sich nuklearmedizinische Verfahren insbesondere bei der Lokalisation von fokalen Prozessen in zuvor nicht erwarteter anatomischer Lokalisation. Diese sind in der vorliegenden Arbeit als Zusatzbefunde aufgelistet.
- Nuklearmedizinische Methoden können bei Flüssigkeitsansammlungen und Raumforderungen in der CT einen Beitrag zur Artdiagnose leisten (Beispiel: Differenzierung von Hämatomen und dickwandigen Zysten von Abszessen).

- Nuklearmedizinische Methoden erlauben die Detektion einer fokalen Pathologie früh im Krankheitsprozess auch wenn ein pathologisches Korrelat mittels radiologischer Schnittbilddiagnostik noch nicht nachweisbar ist (Knochel et al. 1980, Meller et al. 1998).

4.1.2 Die [¹⁸F]FDG-PET im Vergleich mit anderen Radiopharmazeutika zur nuklearmedizinischen Entzündungsdiagnostik

Im Vergleich mit markierten neutrophilen Granulozyten stellt die [¹⁸F]FDG-PET auch lymphozytär, plasmazellulär und granulomatös entzündliche Prozesse dar. Dies ist insbesondere bei der Diagnose von Erkrankungen vorteilhaft, die einen primär subakut bis chronischen Verlauf nehmen, wie der Spondylodiszitis. Des Weiteren können mit der [¹⁸F]FDG-PET bestimmte Autoimmunerkrankungen (z.B. Großgefäßvaskulitiden) erkannt werden, bei denen eine granulozytär entzündliche Komponente nicht im Vordergrund steht und die somit mit markierten Granulozyten nicht diagnostizierbar sind.

Im Vergleich zur ⁶⁷Galium-Szintigraphie, die ein ähnliches Erkrankungsspektrum abbildet wie die [¹⁸F]FDG-PET, zeigt die [¹⁸F]FDG-PET ein deutlich besseres anatomisches Auflösungsvermögen bedingt eine geringere Strahlenexposition und erbringt im Methodenvergleich eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität.

Nachteil der [¹⁸F]FDG-PET im Vergleich zu spezifischen nuklearmedizinischen Verfahren ist die begrenzte Spezifität, da nicht nur entzündliche Prozesse, sondern auch bestimmte Tumoren eine deutliche Anreicherung zeigen. In diesen Fällen kommt es auf den spezifischen Kontext an, ob die [¹⁸F]FDG-PET klinisch weiterführende Ergebnisse bringt oder nicht. Bei Fieberpatienten und bei Patienten mit erhöhten Entzündungswerten geht es darum, einen Fokus zu identifizieren, der mit weiteren Methoden spezifisch abgeklärt werden kann. In diesem Zusammenhang ist eine unspezifische Methode eher von Vorteil. Bei der Diagnose einer Osteomyelitis ist der klinische Kontext vorgegeben, sodass sich die Differentialdiagnose zwischen einem entzündlich knöchernen Prozess und einem Tumor nicht stellt. Bei einer Vaskulitis der großen Gefäße ist die wichtigste Differentialdiagnose eine Arteriosklerose. Ein solcher Befund kann von einer Großgefäßvaskulitis aufgrund des Verteilungsmusters in der PET gut abgegrenzt werden, wie auch die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen.

4.1.3 Limitationen retrospektiver Auswertungen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Retrospektiven Studien können zu erhebliche Verzerrung von Ergebnissen führen („Bias“). Einige relevante Faktoren für einen Bias dieser Arbeit werden im Folgenden diskutiert:

- „Spectrum bias“ nimmt Bezug auf die Tatsache, dass die Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Testes in einem unterschiedlichen klinischen Kontext verschieden sein kann. Von manchen Autoren wird diese Tatsache nicht als Bias sondern als unvermeidlicher „Spectrum effect“ angesehen.
- „Selection bias“ bezeichnet die Beeinflussung von Sensitivität und Spezifität einer diagnostischen Methode anhand einer durch eine Vorauswahl verzerrten Gruppe von Patienten.
- „Data-snooping bias“ bezieht sich auf die Fehler, die in der Kodierung von Daten unterlaufen.
- „Systematic bias“ meint systematische und nicht rein zufällige äußere Einflüsse, die die Genauigkeit einer statistischen Auswertung verzerren können.

In unserer Arbeit wurden die Patienten durch die überweisenden Ärzte in vier Gruppen eingeteilt (Spectrum effect): Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese, Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern, Patienten mit Verdacht auf eine Vaskulitis und Patienten mit dem Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.

In den ersten beiden Gruppen wurde eine pathologische [¹⁸F]FDG-Anreicherung unabhängig davon, ob es sich um einen entzündlichen Prozess oder Tumor als Fieberursache handelte, als „richtig positiv“ bewertet. In beiden anderen Gruppen wurde nur der Nachweis einer Entzündung als „richtig positiv“ bewertet. Durch eine entsprechende Vorauswahl der Patienten („selection bias“) war in der Gruppe der Patienten mit dem Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems allerdings sichergestellt, dass sich die Differentialdiagnose zwischen Osteomyelitis und Tumor nicht stellte.

Eine weitere potentielle Fehlerquelle ist die Art der Datenerhebung. Bei der Abklärung von Krankheitsbildern kann es zu Defiziten in der Durchführung von Eingriffen, Erhebungen und bei der Interpretation von Befunden kommen. Unvollständige Unterlagen in der Akte führen zu weiteren Fehlern. Diese können fehlen, verloren gehen oder falsch zugeordnet werden. Flüchtigkeitsfehler oder falsche Gruppierung bei der Datenübertragung aus der Akte in die Datenbank sind möglich. Wenn diese sich in der Kodierung und Auswertung der Daten wiederholen entstehen so genannte „data-snooping bias“.

Ein weiteres Problem retrospektiver Studien bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen ist häufig das Fehlen einheitlicher Diagnostikstrategien. Dies führt dazu, dass nuklearmedizinische Techniken entweder sehr früh oder, was häufiger ist, erst sehr spät im diagnostischen Procedere eingesetzt werden. Werden vorwiegend „diagnostische Problemfälle“ überwiesen, führt dies ebenfalls zu einer Datenverzerrung. Bei vielen Patienten fehlt eine endgültige histologische Diagnosestellung. Hier ist man auf die klinische Einschätzung der überweisenden Kollegen bei der Festlegung der endgültigen Diagnose angewiesen. Die hier beschriebenen Faktoren können somit als „systematic bias“ zusammengefasst werden.

Bei retrospektiven Auswertungen in diagnostischen Fächern ist man auf die Mitarbeit der Zuweiser angewiesen. Der Nuklearmediziner erwartet, dass alle Befunde, die bei den Untersuchungen diagnostiziert wurden, nachverfolgt werden. Oft konzentrieren sich die Zuweiser jedoch nur auf die Hauptfragestellung. Die so genannten Nebenbefunde werden nicht weiter untersucht. Wenn diese nicht weiter abgeklärt werden, müssen sie aus der Wertung herausgenommen und als „Nebenbefunde“ extra aufgelistet werden. Diese Vorgehensweise beinhaltet einen „selection bias“, was zur einer weiteren Verzerrung von Sensitivität und Spezifität führt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

Fieber ist eine Begleiterscheinung vieler Erkrankungen. Hierunter versteht man eine Erhöhung der Körpertemperatur über 37,8 °C bei oraler Messung oder über 38,2 °C bei rektaler Messung. Während dieser Erhöhung wird der Sollwert der Körpertemperatur im Hypothalamus vorübergehend auf einen höheren Wert eingestellt. Die Funktionsfähigkeit des thermoregulatorischen Systems bleibt erhalten.

Körpereigene Zellen (B-Lymphozyten, Makrophagen, Endothelzellen) werden durch körperfremde Substanzen (z.B. Medikamente, Viren, bakterielle Endotoxine und Exotoxine) zur Produktion endogener Pyrogene angeregt. Interleukin 1 (IL-1), Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 10 (IL-10) zählen zu den wichtigsten endogenen Pyrogenen. IL-1 wird auch durch bestimmte Tumore und Hämoblastosen produziert. Nach ihrer Freisetzung erreichen diese Substanzen das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus. Hier kommt es zur Produktion von Prostaglandin E₂ (PGE₂), welches letztendlich den Sollwert im Thermoregulationszentrum erhöht (Leon 2002).

Petersdorf und Beenson definierten 1961 Fieber, das mindestens drei Wochen besteht und dessen Ursache trotz einwöchiger stationärer Diagnostik nicht abgeklärt werden konnte, als „Fieber unbekannter Ursache“ (FUO = “fever of unknown origin“) (Petersdorf und Beeson 1961). Da die meisten Patienten heute ambulant abgeklärt werden können, wurde das letzte Kriterium in den geänderten Bedingungen angepasst, dahingehend dass nun ein dreitägiger stationärer Krankenhausaufenthalt oder drei ambulante Besuche ohne Befundklärung ausreichen. 1991 schlugen Durack und Street ein neues System der Klassifikation der FUO vor: a.) klassisches FUO bei nicht immunkompromitierten Patienten, b.) nosokomiales FUO, c.) neutropenisches FUO, d.) FUO im Rahmen einer HIV-Infektion (Durack und Street 1991).

Klassisches FUO umfasst dabei Patienten, die die ursprünglichen Petersdorf-Kriterien erfüllen. Es handelt sich um Personen, die zuvor gesund und nicht immunkompromittiert waren.

Die Ursachen für Fieber unklarer Genese können in vier große Gruppen eingeteilt werden: Infektionen, Tumore, nicht infektiöse entzündliche Erkrankungen und „verschiedene Erkrankungen“. Unverändert hoch ist die Anzahl letztlich nicht diagnostizierter Fälle, die in den einzelnen Arbeiten bis zu 50% der Fälle ausmachte (Durack und Street 1991, De Kleijn et al. 1995, De Kleijn et al. 1997, Vanderschueren et al. 2003, Meller and Becker 2001a, Meller et al. 2007).

Nosokomiales FUO wird als Fieber bei hospitalisierten Patienten definiert, die mindestens an drei Tagen ergebnislos auf einen Fieberfokus hin untersucht wurden. Typische Ursachen für nosokomiales Fieber sind eine Thrombophlebitis, rezidivierende Lungenembolien, Arzneimittelfieber und Pneumonien (Konecny und Davidson 1996, Kountakis et al. 1997).

Neutropenisches Fieber ist ein wiederkehrendes Fieber bei Patienten mit weniger als 500 Zellen pro mm³, das mindestens an drei Tagen ergebnislos untersucht wurde. In den meisten Fällen ist der Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht. Allerdings finden sich bei diesen Patienten gehäuft auch systemische Mykosen wie z.B. eine Candidiasis (Durack and Street 1991, Hughes et al. 1990).

HIV-Assoziiertes Fieber ist definiert als ein wiederkehrendes Fieber über mindestens vier Wochen bei ambulanten Patienten oder an mindestens drei Tagen bei hospitalisierten Patienten mit einer HIV-Infektion. Bei der Genese spielen atypische Erreger und opportunistische Infektionen eine Rolle (Hughes et al. 1990, Armstrong et al. 1999).

Die Fieberzustände der Patienten, die im Rahmen dieser retrospektiven Analyse aufgenommen wurden, ähnelten am ehesten dem klassischen FUO, ohne dass im Einzelfall sämtliche Kriterien bei jedem einzelnen Patienten erfüllt sein mussten.

Algorithmen, die in der Abklärung des klassischen Fiebers unklarer Genese eingesetzt werden, sind bislang nicht evidenzbasiert. Allerdings sind sich alle Untersucher darüber einig, dass jede erfolgreiche diagnostische Strategie die aktuellen Symptome und die Vorgeschichte des Patienten berücksichtigen muss. Die niederländische FUO-study-group hat im Rahmen einer multizentrischen Studie einen diagnostischen Algorithmus entwickelt und prospektiv validiert, der eine schrittweise Eskalation der diagnostischen Tests vorsieht. Diese Eskalation berücksichtigt insbesondere bestimmte diagnostische Anhaltspunkte (PCDs= potential diagnostic clues). Diese PCDs werden über eine wiederholte klinische Untersuchung des Patienten und eine wiederholte Anamneseerstellung gewonnen

(De Kleijn et al. 1997). Sobald ein PCD identifiziert ist, können hieraus weitere diagnostische Schritte generiert werden. Sowohl nicht invasive Methoden (vor allem laborchemische) als auch invasive Methoden (insbesondere gezielte Biopsien) können zu der endgültigen Diagnose beitragen. Bei Patienten, die PCDs aufwiesen, konnte im Rahmen der oben angesprochenen Studie signifikant häufiger eine endgültige Diagnose gestellt werden, als bei Patienten, die solche Charakteristika nicht aufwiesen (72 versus 30%, $p=0,013$). Die Wichtigkeit klinischer Anhaltspunkte in der Diagnostik des FOU konnte 2006 von Gaeta et al. bestätigt werden. In dieser Metaanalyse stellten die Autoren Studien, die zwischen 1995 und 2004 an Patienten mit FOU durchgeführt worden waren, vor (Gaeta et al. 2006).

Wenn keine klinischen Anhaltspunkte vorliegen oder die klinischen Anhaltspunkte in der Diagnosestellung in die falsche Richtung führen, sollte ein standardisiertes, vorher festgelegtes diagnostisches Programm angewendet werden. Während dieses Prozesses werden verschiedene invasive Techniken (Endoskopien, Biopsien), radiologische Schnittbildtechniken und nuklearmedizinische Techniken eingesetzt (De Kleijn et al. 1997). Es sei darauf hingewiesen, dass Empfehlungen über die Reihenfolge, mit denen diese Methoden eingesetzt werden sollten, bislang prospektiv nur unzureichend validiert sind.

Während der letzten 10 Jahren hat sich die [^{18}F]FDG-PET als Zweitlinien-Methode in der Diagnostik des klassischen FUOs etabliert und ältere Techniken (markierte Granulozyten, ^{67}Ga -Citrat) abgelöst (Meller et al. 2007, Leitlinie für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. 2009).

Hierfür gibt es mehrer Gründe:

- [^{18}F]FDG kumuliert nicht nur in purulenten Entzündungen sondern auch in malignen, granulomatösen und nicht infektiösen inflamatorischen Prozessen. Diese Technik bildet daher ein wesentlich breiteres Spektrum an Erkrankungen ab als herkömmliche nuklearmedizinische Methoden. Wenn mittels [^{18}F]FDG-PET ein Herd identifiziert wird, kann er durch andere gezielte Methoden (z.B. Biopsie) weiter untersucht werden.
- Der [^{18}F]FDG-Uptake entzündlicher Zellen ist ein postmigratorisches Ereignis und unabhängig von einem noch vorhandenen Stimulus zur Leukozytenmigration.

- Im Vergleich zu anderen Techniken erbringt die [^{18}F]FDG-PET eine schnellere Diagnose.
- Verglichen mit der SPECT, wie sie z.B. bei der Anwendung markierter Granulozyten eingesetzt wird, weist die [^{18}F]FDG-PET eine deutlich bessere räumliche Auflösung auf.
- Erste Untersuchungen zum Einsatz der [^{18}F]FDG-PET-CT zeigen, dass die Implementierung der CT einen weiteren diagnostischen Zugewinn erbringt.

Trotzdem gibt es einige Nachteile der [^{18}F]FDG-PET im Kontext der Abklärung von FUO. Beispielsweise kann die [^{18}F]FDG-PET nicht eingesetzt werden, um eine cerebrale Ursache des Fiebers zu diagnostizieren, da der hohe physiologische Uptake im Kortex und in den Basalganglien eine Pathologie überdecken kann. Des Weiteren wird FDG über die Nieren ausgeschieden, sodass Entzündungen der ableitenden Harnwege sich mit dieser Methode nicht nachweisen lassen, außer bei Dialysepatienten ohne Restharnausscheidung.

In den 80er und 90er Jahren wurden nuklearmedizinischerseits zur Diagnostik des klassischen FUO vorwiegend in vitro-markierte Leukozyten (in der Regel mit ^{111}In -markierte Zellen) sowie in vivo-markierte neutrophile Granulozyten ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte monoklonale Antigranulozyten-Antikörper) eingesetzt. Dabei zeigten alle diese Arbeiten eine formal hohe Sensitivität und Spezifität wenn es dabei um die Detektion eines fokal granulozytär entzündlichen Prozesses ging. Da aber solche Prozesse bei der Minderheit der Patienten vorliegen, ist der Beitrag, den die Entzündungsszintigraphie mit markierten Leukozyten bei der Abklärung leisten kann, eher gering.

Nur wenige Publikationen haben bislang Patienten mit FUO mittels [^{18}F]FDG-PET untersucht. Zwei Studien untersuchten dabei zusätzlich den Unterschied zwischen den Ergebnissen der ^{67}Ga -Citrat-Ganzkörperszintigraphie bzw. der ^{67}Ga -Citrat-SPECT und der [^{18}F]FDG-PET an denselben Patienten. Hierbei zeigte sich, dass die [^{18}F]FDG-PET der Galliumszintigraphie überlegen ist (Meller et al. 2000a, Blockmans et al. 2001). Eine prospektive Studie verglich den klinischen Stellenwert der Indium-Leukozytenszintigraphie mit der [^{18}F]FDG-PET bei denselben Patienten (Kjaer et al. 2004). Die Patientenauswahl und die Interpretationskriterien, die in dieser Arbeit

verwendet wurden sind aber umstritten (Meller et al. 2009), so dass diese Arbeit in der weiteren Diskussion nicht berücksichtigt wird.

Eine „ideale“ Studie über den Stellenwert der [¹⁸F]FDG-PET bei Patienten mit klassischem Fieber müsste prospektiv alle ambulanten und stationären Patienten aller klinischen Einheiten einer Universitätsklinik umfassen. In allen Abteilungen sollte das gleiche strukturierte Protokoll bei der klinischen Abklärung verwendet werden. Der Zeitpunkt komplexer radiologischer und nuklearmedizinischer Schnittbildverfahren somit auch der [¹⁸F]FDG-PET müsste innerhalb dieses Protokolls exakt festgelegt sein. Eine solche ideale Studie müsste mehrere Jahre erfassen und insbesondere ein adäquates Follow-Up der Patienten einschließen um sogenannte „falsch positive“ PET-Befunde mit letzter Sicherheit abzuklären. Es ist offensichtlich dass sämtliche bislang publizierte Studien zur Rolle der [¹⁸F]FDG-PET bei klassischem FUO diese Kriterien nur annähernd erfüllen.

Im Unterschied zur früheren Studien mit ⁶⁷Ga-Citrat oder markierten Granulozyten verwenden alle Studien, die sich mit der Rolle der [¹⁸F]FDG-PET beschäftigen, die revidierten Petersdorf-Kriterien. Trotzdem gibt es einzelne Studien, die weitere Patienten einschließen z.B. Patienten mit postoperativer Sepsis (Lorenzen et al. 2001, Jaruskova and Belohlavek 2006).

Bislang wurden lediglich vier prospektive Studien publiziert, die insgesamt 167 Patienten

umfassten und sich auf Patienten mit klassischem FUO bezogen (Meller et al. 2000a, Blockmans et al. 2001, Kjaer et al. 2004). Drei weitere retrospektive Studien umfassten insgesamt 125 Patienten (Lorenzen et al. 2001, Bleeker-Rovers et al. 2004, Buyschaert et al. 2004).

Eine der prospektiven Studien umfasste alle Patienten der internistischen Abteilung eines Universitätsklinikums (Blockmans et al. 2001), zwei Gruppen untersuchten konsekutive Patienten, die entweder von einer Infektionsstation (Kjaer et al. 2004) oder von allen Abteilungen eines Universitätsklinikums überwiesen wurden (Meller et al. 2000a). Eine prospektive Studie umschloss alle Patienten eines Universitätsklinikums zusammen mit Patienten nahegelegener größerer Städtischer Kliniken (Bleeker-Rovers et al. 2004). Diese Arbeit wird als die am wenigsten epidemiologisch verzerrte Studie angesehen. Die mittlere Dauer dieser Studien betrug 1,5 Jahre, die mittlere Dauer des Follow-Ups neun Monate. Dabei ist auffällig, dass in vielen Studien, wie dies auch in dieser retrospektiven Doktorarbeit der Fall

war, eine Anzahl von „Nebenbefunden“ von den Überweisern nicht adäquat abgeklärt wurde, so dass die klinische Relevanz dieser Befunde weiterhin unklar bleibt.

Eine Gruppe von Untersuchern verwendete explizit ein strukturiertes Protokoll bei der Abklärung (Bleeker-Rovers et al. 2004), während die anderen Arbeitsgruppen ein solches Protokoll nicht verwendeten. Immerhin wurde in allen Studien die [¹⁸F]FDG-PET als Zweit- oder Drittlinienuntersuchung durchgeführt, wie dies auch für die Patienten dieser retrospektiven Auswertung zutrifft.

Die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität bei FUO-Patienten ist aus mehreren Gründen schwierig:

- Eine endgültige Diagnose fehlt bei einer Vielzahl von Patienten. Dies trifft auch bei dieser retrospektiven Studie zu, bei 36,1% der Patienten konnte eine endgültige Diagnose nicht gestellt werden.
- Eine negative [¹⁸F]FDG-PET ist im Allgemeinen nicht hilfreich in der diagnostischen Abklärung, selbst wenn das Resultat der Untersuchung formal richtig negativ sein sollte.
- Ein weiteres Problem stellen die oben beschriebenen Patienten mit „Nebenbefunden“ dar, die von den überweisenden Kliniken nicht weiter abgeklärt wurden und nicht in die Auswertung einbezogen, sondern gesondert aufgelistet werden mussten.

In der Beurteilung des Stellenwertes der [¹⁸F]FDG-PET im diagnostischen Procedere ist neben der Ermittlung der formalen Sensitivität und Spezifität vor allem die Frage bedeutsam, wie häufig die Methode letztendlich dazu beigetragen hat, die endgültige Diagnose beim Patienten zu stellen. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass es bislang keine allgemein akzeptierte Definition eines „diagnostisch weiterführenden“ Scans gibt.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine formale Sensitivität von 76,9% und eine Spezifität von 80%. Bei 16 Patienten (48%) konnte die eigentliche Fieberursache trotz ausführlicher Diagnostik nicht geklärt werden. Bei den zehn positiven Fällen handelte es sich um Vaskulitiden (n=3), maligne Erkrankungen (n=3), Erkrankungen des rheumatologischen Kreises (n=2), ein Plasmazytom mit Infektkomplikation (n=1) und eine subakute Thyreoiditis (n=1).

Insgesamt waren 1/3 der Befunde diagnoseweisend, was sich mit den Angaben der bisher publizierten Studien deckt (Meller et al. 2007, Meller et al. 2000a, Kjaer et al. 2004, Blockmans et al. 2001).

Bei 58 konsekutiven Patienten mit FUO verglichen Blockmans und Kollegen die [¹⁸F]FDG-PET mit der ⁶⁷Ga-Citrat-Szintigraphie. Positiv waren 46 [¹⁸F]FDG-PET Scans, 24 (41%) dieser Untersuchungen wurden als diagnoseweisend gewertet. Bei 38 (64%) Patienten konnte eine endgültige Diagnose gestellt werden. In einer Subgruppe wurde sowohl die [¹⁸F]FDG-PET als auch eine ⁶⁷Ga-Citrat-Szintigraphie durchgeführt. 35% der [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchungen waren diagnostisch wegweisend. Dieser Anteil lag bei der ⁶⁷Ga-Citrat-Szintigraphie lediglich bei 25%. Alle Herde, die in der ⁶⁷Ga-Citrat-Szintigraphie positiv waren, wurden auch durch die [¹⁸F]FDG-PET erkannt (Blockmans et al. 2001).

Lorenzen und Mitarbeiter untersuchten in einer retrospektiven Auswertung 16 Patienten mit Fieber unklarer Genese. Die konventionellen Untersuchungen hatten keinen Hinweis auf einen entzündlichen oder tumorösen Fokus gegeben. Ein positiver Befund ergab sich bei zwölf Patienten (75%), davon führten elf (69%) zur endgültigen Diagnose (Lorenzen et al. 2001).

Der Stellenwert der [¹⁸F]FDG-Hybrid-Kamera-PET wurde in einer prospektiven Studie bei 20 FUO-Patienten mit der ⁶⁷Ga-Citrat-SPECT verglichen (Meller et al. 2000a). Die Sensitivität betrug bei der Darstellung eines entzündlichen oder tumorösen Fokus 81% und die Spezifität 86%. Bei elf Patienten (55%) führte die [¹⁸F]FDG-PET zur der endgültigen Diagnose.

Eine weitere Studie über 18 Patienten mit postoperativ aufgetretenem Fieber unklarer Genese, ergab für die [¹⁸F]FDG-PET eine vergleichbar hohe Sensitivität von 86%. Hingegen war die Spezifität unzureichend, da [¹⁸F]FDG sich im postoperativen Granulationsgewebe anreichern kann, obwohl dort keine Infektion vorliegt (Meller et al. 2002d).

Bleeker-Rovers und Kollegen zeigten in einer retrospektiven Studie mit 35 konsekutiven FUO-Patienten, dass bei 19 Patienten (54%) mittels [¹⁸F]FDG-PET eine endgültige Diagnose gestellt werden konnte. 43% der Untersuchungen waren positiv und 87% der pathologischen Scans (entsprechend 37% aller Untersuchungen) wurden als klinisch hilfreich bei der Diagnosestellung kategorisiert (Bleeker-Rovers et al. 2004).

Buysschaert und Kollegen untersuchten prospektiv die bisher größte Kohorte von 74 Patienten mit Fieber unklarer Genese. Hierbei zeigten 53 Patienten (72%) in der [¹⁸F]FDG-PET einen pathologischen Uptake. Bei 39 Patienten konnte eine Diagnose

gestellt werden. 49% der [¹⁸F]FDG-PET Untersuchungen wurden als hilfreich bei der Diagnosestellung eingestuft (Buysschaert et al. 2004).

Eine weitere Studie verglich prospektiv bei 19 Patienten mit Fieber unklarer Genese den Stellenwert der Szintigraphie mit ¹¹¹In-markierten autologen Leukozyten mit dem der [¹⁸F]FDG-PET. Hier war die [¹⁸F]FDG-PET bei 25% der Patienten bei der Diagnosestellung hilfreich (Kjaer et al. 2004).

Mittlerweile gibt es erste Daten über die Rolle der FDG-PET/CT im Rahmen der FUO. Jaruskova und Belohlavek untersuchten 124 Patienten mit Fieberzuständen (FUO und Sepsis) mit der FDG-PET oder FDG-PET/CT. Die FDG-PET bzw. FDG-PET/CT führte bei 84% der 51 PET-positiven Patienten und in 36% aller 118 ausgewerteten Patienten zu einer endgültigen Diagnose (Jaruskova and Belohlavek 2006).

In allen hier diskutierten Arbeiten fanden sich Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis. Die Prävalenz eines Aorten-Befalls bei der Riesenzellerarteriitis wurde möglicherweise bislang bei FUO-Patienten unterschätzt.

In einer dänischen Studie konnte gezeigt werden, dass FUO-Patienten unter anderem ein höheres Risiko für Hämoblastosen, maligne Lymphome, Sarkome, Hypernephrome, Pankreaskarzinome und kolorektale Karzinome aufweisen (Sorensen et al. 2005). Die [¹⁸F]FDG-PET bietet eine sensitive Darstellung dieser Malignome, insbesondere des M. Hodgkin, aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome und intraabdomineller Tumoren (Bleeker-Rovers et al. 2004, Kjaer et al. 2004, Meller et al. 2000a). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte bei zwei Patienten mit Fieber unklarer Genese ein kolorektales Karzinom und bei einem Patienten ein infiziertes Myom detektiert werden.

In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass eine atypische Verlaufsform der subakuten Thyreoiditis eine Ursache des Fiebers unklarer Genese sein kann (Saltoglu et al. 2004, Cunha et al. 2005, Karachalios et al. 2010). Die Subakute Thyreoiditis ist in der Regel mit der Ultraschalluntersuchung einfach zu diagnostizieren. Klinisch haben die Patienten in der Regel heftige zervikale Schmerzen und deutlich erhöhte Entzündungswerte (BSG und CRP). Gelegentlich fehlt die Schmerzsymptomatik und die Patienten entwickeln monosymptomatisches Fieber wie dies bei dem Patienten mit der Nr. 29 der Fall war.

Lambotte und Kollegen wiesen auf die Häufigkeit des Plasmozytoms bei FUO-Patienten hin. Die [¹⁸F]FDG-PET weist nach Literaturdaten hierbei eine hohe

Sensitivität und Spezifität auf (Lambotte et al. 2003, Fonti et al. 2008). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein Patient mit Plasmozytom detektiert werden.

Zwei Patienten mit positivem Befund hatten eine rheumatoide Systemerkrankung. Sipahi und Kollegen zeigten in einer großen Studie mit 857 FÜO-Patienten, dass eine Vielzahl ihrer Patienten eine Kollagenose als Grunderkrankung hatten (Sipahi et al. 2007). Die Einsatzmöglichkeit der [¹⁸F]FDG-PET bei der rheumatoiden Arthritis beschrieb eine neuere Arbeit aus den Niederlanden (Elzinga et al. 2007).

Die falsch negativen Befunde in dieser retrospektiven Auswertung sind aufgrund der Limitationen der [¹⁸F]FDG-PET gut zu erklären. Eine Pneumonie wurde aufgrund des nur minimal erhöhten Uptake übersehen. Eine Schrittmacherkabelinfektion entging der Diagnose bei unzureichendem Kontrast im Vergleich zur residuellen Aktivität in den großen thorakalen Gefäßen. Eine Endokarditis wurde übersehen und ist mittels [¹⁸F]FDG-PET aufgrund des oft hohen myokardialen Uptakes oft schwierig oder gar nicht zu diagnostizieren.

4.2.2 Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis

Eine Vaskulitis ist eine Erkrankung der Gefäße, wobei die Definition und Einteilung primär aufgrund der Größe der betroffenen Gefäße erfolgt. Nach der Chapel-Hill-Consensus-Konferenz 1992 werden die Vaskulitiden in Großgefäß-, Mittelgefäß- und Kleingefäßvaskulitiden unterteilt. Zu den Letzteren werden Morbus Wegener, Churg-Strauss-Syndrom, mikroskopische Polyangitis, Purpura Schönlein-Henoch, essentielle Kryoglobulin-assoziierte Vaskulitis und kutane leukozytoklastische Vaskulitis gezählt. Die Gruppe der Mittelgefäßvaskulitis bestehen aus Panarteritis nodosa, Kawasaki Arteritis, primärer Vaskulitis des ZNS und Morbus Buerger. Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteritis werden zu den Großgefäßvaskulitiden gezählt. Die Diagnose speziell der letzten beiden Erkrankungen ist aufgrund ihrer unspezifischen klinischen Symptome und Laborkonstellationen oft schwierig.

Die Takayasu-Arteriitis betrifft hauptsächlich die Aorta, ihre Abgänge, aber auch die Koronar- und Pulmonalarterien. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn beträgt 35 Jahre, Frauen sind häufiger betroffen (Hall et al. 1985). In der Frühphase ist histologisch eine granulomatöse oder diffus-produktive Entzündung in der Media und Adventitia mit konsekutiver Verdickung der Intima nachzuweisen. In der Anfangsphase ist die Klinik sehr unspezifisch. In der Spätphase ist eine deutliche

Ausdünnung der Media mit Unterbrechung der elastischen Fasern, ausgeprägter intimaler Proliferation und einer fibrösen Verdickung der Adventitia festzustellen. Die Symptome sind meist Folge der zunehmenden Gefäßobliteration („pulsless disease“). Apoplektische Ereignisse, eine Claudicatio des Armes, eine Aorteninsuffizienz und eine arterielle Hypertonie gelten als typisch (Matsunaga et al. 1997).

Eine granulomatöse Entzündung der großen und mittleren Arterien ist die Riesenzellarteriitis. Hierbei sind die kranialen Äste von Arterien, die aus der Aorta entspringen, insbesondere die A. temporalis superficialis, betroffen. Allerdings ist auch eine Mitbeteiligung der Aorta und ihrer Hauptabgänge möglich (Evans et al. 1995, Salvarani et al. 2002). Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn beträgt 50 Jahre und wird öfter bei Kaukasiern als bei anderen ethnischen Gruppen gesehen. Auch bei dieser Form der Vaskulitis erkranken Frauen häufiger als Männer (Salvarani et al. 1995, Franzen et al. 1992). Histologisch zeigt sich eine granulomatöse Entzündung mit Darstellung von Riesenzellen am Übergang zur Intima. Die fokale Entzündung der Gefäße führt zur Ischämien der nachfolgenden Gebiete. Die klinischen Symptome sind temporaler Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle bis zur plötzlichen Erblindung, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, transiente ischämische Attacken, eine Polyneuropathie der Arme und Beine, veränderte Temporalarterien, Fieber, eine Kiefersperre und Nackenschmerzen. Das Krankheitsbild der Polymyalgia rheumatica tritt ebenfalls gehäuft bei einer Riesenzellarteriitis auf (Weyand und Goronzy 2000, Huston und Hunder 1980).

In vielen Fällen kann die Diagnose einer Riesenzellarteriitis allein durch den klinischen Befund und durch die typischen laborchemischen Kriterien bzw. durch eine Temporalarterienbiopsie gestellt werden. Allerdings gibt es Patienten mit atypischen Verlaufsformen. Solche Patienten fallen beispielsweise mit unklaren Fieberschüben, Gewichtsabnahme oder einer unklar erhöhten BSG auf. Bei Patienten mit einer Takayasu-Arteriitis ist ein solches Prodromalstadium fast obligat. Blockmans et al. waren die erste Arbeitsgruppe, die systematisch den Stellenwert der [¹⁸F]FDG-PET bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica und Riesenzellenarteriitis evaluierten. Dabei verglichen sie die Ergebnisse mit 23 gleichaltrigen Kontrollpatienten. Sie fanden einen erhöhten [¹⁸F]FDG-Uptake in den großen intrathorakalen arteriellen Gefäßen bei vier von fünf Patienten mit Polymyalgie und bei vier von sechs Patienten mit Riesenzellarteriitis. Die Frequenz

eines erhöhten Uptakes in den Gefäßen war signifikant höher als bei den Kontrollen, bei denen lediglich 1 von 23 Patienten einen erhöhten Uptake zeigte ($p < 0,001$) (Blockmans et al. 1999). Seit dieser Pionierarbeit ist eine Vielzahl von Arbeiten über die Rolle der [^{18}F]FDG-PET bei der Vaskulitis der großen Gefäße erschienen. Meistens beschäftigen sich diese Arbeiten mit Patienten, die an Riesenzellerarteriitis erkrankt sind, einzelne Arbeiten betrachten jedoch auch Patienten mit Takayasu-Arteriitis.

Aus diesen Daten können wichtige Schlussfolgerungen über die Rolle der [^{18}F]FDG-PET bei der Diagnose und in Follow-Up von Großgefäßvaskulitiden gezogen werden (Zerizer et al. 2010).

- Die [^{18}F]FDG-PET ist sensitiv (77-92%) und hochspezifisch (89-100%) bei der Diagnose einer Großgefäßvaskulitis bei nicht vorbehandelten Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern (Bleeker-Rovers et al. 2003, Webb et al. 2004, Kobayashi et al. 2005, Walter et al. 2005, Blockmans et al. 2006). Daher kann die Methode bei Patienten mit atypischen Verlaufsformen einer Riesenzellerarteriitis oder Arteriitis temporalis eingesetzt werden, indem man die Erkrankung indirekt durch den Einbezug der großen intrathorakalen Gefäße in das Krankheitsgeschehen diagnostiziert.
- Der [^{18}F]FDG-Uptake kann semiquantitativ erfasst werden und korreliert sehr gut mit den Serumparametern der Entzündungsaktivität, insbesondere bei der Riesenzellerarteriitis (Meller et al. 2003a, Scheel et al. 2004, Walter et al. 2005).
- Die [^{18}F]FDG-PET eignet sich nicht zur direkten Diagnose eines Temporalarterienbefalls. In einer Studie, die Brodmann und Mitarbeitern veröffentlichten, wurde 22 Patienten mit den klinischen Charakteristika einer Riesenzellerarteriitis und einer positiven Duplexsonographie mittels [^{18}F]FDG-PET untersucht (Brodman et al. 2004). Dabei konnten zwar alle Patienten über einen Befall der großen Arterien diagnostiziert werden, bei kleineren Gefäßen, insbesondere bei den Temporalgefäßen, versagte die Methode jedoch aufgrund ihres beschränkten Auflösungsvermögens.
- Die [^{18}F]FDG-PET ist effektiv bei der Visualisierung eines multisegmentalen Befalls, wie in einer prospektiven Studie an 15 Patienten im Vergleich zur MRT gezeigt werden konnte. Zwar waren die Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden vergleichbar, die [^{18}F]FDG-PET identifizierte aber mehr

befallene Regionen als die MRT. Die Untersucher zogen aus dieser Studie den Schluss, dass die [¹⁸F]FDG-PET bei Verdacht auf Großgefäßvaskulitis als bildgebende Screeninguntersuchung der Wahl angesehen werden kann (Meller et al. 2003a).

- Die [¹⁸F]FDG-PET erscheint auch als eine verlässliche, nicht invasive Methode, um die Entzündungsaktivität unter immunsuppressiver Therapie zu visualisieren. In einer prospektiven Studie bei Patienten mit Riesenzellarteriitis war die [¹⁸F]FDG-PET verlässlicher als die MRT bei der Darstellung der Entzündungsaktivität. Insbesondere normalisierte sich der [¹⁸F]FDG-Uptake früher und in Konkordanz mit den Laborparametern anders, als die entsprechenden Veränderungen in der Kernspintomographie (Meller et al. 2003a).
- Bei nicht vorbehandelten Patienten mit Riesenzellarteriitis kann die [¹⁸F]FDG-PET zudem auch wichtige prognostische Informationen liefern. In einer prospektiven Studie, in der mit 46 Patienten mit biopsiegesicherter Riesenzellarteriitis untersucht werden, fand sich bei den Patienten, die einen an erhöhten aortalen [¹⁸F]FDG-Uptake aufwiesen, ein höheres Risiko für ein späteres Aortenaneurysma als bei jenen Patienten, bei den ein Großgefäßbefall nicht nachweisbar war (Blockmans et al. 2008).
- Sowohl die [¹⁸F]FDG-PET als auch die MRT sind unzuverlässig bei der Diagnostik einer Großgefäßvaskulitis unter einer immunsuppressiver Therapie (Both et al. 2008).

In dieser retrospektiven Arbeit erwies sich die [¹⁸F]FDG-PET ebenfalls erfolgreich in der Detektion von Vaskulitispatienten. Insgesamt wurden acht Patienten mit einer Riesenzellarteriitis, ein Patient mit Takayasu Arteriitis und ein Patient mit Churg-Strauss-Syndrom mit begleitender Großgefäßvaskulitis diagnostiziert. zwölf Untersuchungen waren richtig positiv, 17 Studien richtig negativ, so dass sich für die Vaskulitis eine Sensitivität und Spezifität von 100% ergab. Einschränkend ist hinzuzufügen, dass diese guten Ergebnisse nur dadurch möglich waren, dass die Patienten vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in der Nuklearmedizin vorgestellt wurden.

4.2.3 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

Die in die Nuklearmedizin überwiesenen Patienten litten unter sehr vielfältigen Beschwerden. Wir fassten diese sie unter dem Überbegriff „orthopädische Fragestellungen“ zusammen. Insgesamt wurden 55 Patienten mit orthopädischen Fragestellungen in die nuklearmedizinische Abteilung des Hauses überwiesen. Das Ergebnis der [¹⁸F]FDG-PET war bei 37 Patienten richtig positiv, bei 17 Patienten richtig negativ und bei einem Patienten falsch positiv. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 94,4%. Der positiv prädiktive Wert betrug 97,4% und der negative prädiktive Wert 100%. Diese Ergebnisse decken sich mit denen in der Literatur (Meller et al. 2006, Guhlmann et al. 1998).

4.2.3.1 Osteomyelitis der peripheren Knochen

Eine bakterielle Osteomyelitis ist eine erregerbedingte akute oder chronische Entzündung des Knochens. Sie kann die umgebenden Weichteile mit einbeziehen. Immunsuppression und knochenchirurgische Eingriffe sind bei Erwachsenen die Hauptrisikofaktoren (Lew und Waldvogel 1997). Nach dem klinischen Verlauf unterscheidet man folgende Subtypen: Eine akute hämatogene Einschwemmung bakterieller Erreger in den nicht traumatisierten Knochen bezeichnet man als akute endogene Form. Kinder, immunsupprimierte und aber auch ältere Patienten sind häufiger betroffen. Bei dieser Form streuen die Bakterien vorwiegend in die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Dabei kommt es zur Bildung eines granulozytären Infiltrats und eines begleitenden Knochenmarködems. Die Drucksteigerung im Markraum führt zu einer Ischämie und zu Drucknekrosen im Bereich der Knochen trabekel. Eine direkte Keimverschleppung in die angrenzende Gelenkhöhle je nach Entwicklungszustand der Epiphysenfuge kann die Folge sein. Dieser komplexe Mechanismus ist bei der akut traumatischen Form etwas anders. Hier ist primär die Knochenmatrix betroffen und die Infektion geht von einem infizierten Hämatom nach offenen Frakturen oder chirurgischen Eingriffen aus (Meller et al. 2006).

Eine niedrige Erregervirulenz und eine gute Abwehrlage führen zur chronischen Osteomyelitis. Diese entwickelt sich letztendlich meist sekundär aus der akuten, nicht ausreichend therapierten hämatogenen Form oder aus der exogenen Form. Eine

Knochenneubildung (reaktive Sklerose) wird durch den chronischen Entzündungsreiz hervorgerufen. Narbengewebe und lymphoplasmazelluläre Infiltrate sind histologisch zu erkennen (Meller et al. 2006).

Die Dreiphasen-Skelettszintigraphie ist die nuklearmedizinische Methode der Wahl in der Diagnostik der akuten hämatogenen Osteomyelitis in einem nichttraumatischen Knochen. Innerhalb von 24 bis 48 Stunden kann mit einer mittleren Sensitivität von 92% und einer mittleren Spezifität von 90% ein positiver Befund gesehen werden (Meller et al. 2002e).

In eine Meta-Analyse zur diagnostischen Genauigkeit bildgebender Verfahren bei chronischer Osteomyelitis wurden 23 valide Studien mit insgesamt 1269 Patienten einbezogen. Untersucht wurde u.a. der Stellenwert der CT, der MRT, der konventionellen Radiographie, der Galliumszintigraphie, der Knochenszintigraphie, der Leukozytenszintigraphie und der [¹⁸F]FDG-PET.

13 Studien wurden mittels Leukozytenszintigraphie durchgeführt, wobei sowohl ^{99m}Tc-HMPAO-markierten Leukozyten, ¹¹¹In-markierten Leukozyten als auch mit den in der Einleitung dieser Arbeit beschriebenen Antigranulozyten-Antikörper verwendet wurden.

In dieser Meta-Analyse ergab sich die höchste diagnostische Genauigkeit eines bildgebenden Verfahrens für die [¹⁸F]FDG-PET mit einer gepoolten Sensitivität von 96% (95%-Konfidenzintervall 88-99%) und einer gepoolten Spezifität von 91% (95%-Konfidenzintervall 81-95%). Die MRT zeigte dabei eine ähnliche Sensitivität mit 84% (95%-Konfidenzintervall 69-92%) jedoch eine deutlich schlechtere Spezifität von 60% (95%-Konfidenzintervall 38-78%) als die [¹⁸F]FDG-PET (Termaat et al. 2005). Eine andere Arbeitsgruppe verzeichnete ähnliche Zahlen (Zhuang et al. 2000). Dies erklärt sich durch die Visualisierung unterschiedlicher pathophysiologischer Zustände. In der [¹⁸F]FDG-PET werden die glukosestoffwechselaktiven postmigratorischen Zellen direkt dargestellt, die MRT visualisiert lediglich ein Ödem, das in seiner Genese multifaktoriell bedingt sein kann und nicht notwendigerweise auf eine bakterielle Infektion verweist.

Falsch positive Werte in der [¹⁸F]FDG-PET finden sich vor allem in den ersten 2-3 Monaten nach einem operativen Eingriff oder einer Fraktur.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden alle vier Patienten mit einer peripheren chronischen Osteomyelitis in der [¹⁸F]FDG-PET richtig positiv befundet.

Eine frische osteoporotische Fraktur mit erhöhtem Uptake wurde fälschlicherweise als Osteomyelitis diagnostiziert.

4.2.3.2 Arthritis

In der vorliegenden Arbeit wurde bei zwei Patienten eine Arthritis diagnostiziert. Bei dem ersten Patienten handelte es sich um eine rheumatoide Polyarthritis als Nebenbefund bei einer Untersuchung, die ursprünglich bei einem Vaskulitisverdacht durchgeführt wurde und bei der zweiten Patientin um eine septische Arthritis des Schultergelenkes. Zwar ist es möglich, mit der [¹⁸F]FDG-PET eine Synovitis zu diagnostizieren, eine Differenzierung zwischen septischer und aseptischer Synovitis erscheint hier zurzeit jedoch noch nicht möglich. Möglicherweise gelingt es in Zukunft, durch die Verwendung von Mehrphasenprotokollen mit quantifizierter Auswertung zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten eine solche Differenzierung vorzunehmen. Des Weiteren ist eine Differenzierung zwischen einem physiologischen Uptake in der Synovia und einer Synovitis manchmal schwierig, was einen falsch positiven Befund in der Gruppe der „Patienten mit Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern“ erklärt. Hier wurde der physiologische Gelenkuptake fälschlicherweise als Arthritis gewertet. Eine Lösung dieses Problems könnte die Generierung von quantitativen Daten zum Gelenkuptake bei altersgestaffelten Kontrollen sein.

4.2.3.3 Spondylitis und Spondylodiszitis

Eine Spondylitis ist eine Entzündung eines Wirbelkörpers, die bakteriell oder abakteriell verursacht werden kann. Hat die Entzündung auf die Bandscheibe übergegriffen, spricht man von einer Spondylodiszitis. Der Entzündungsprozess kann mittels der besonderen Gefäßversorgung der Wirbelsäule auf die benachbarten Segmente übergreifen (Waldvogel et al. 1970). Bei den Erwachsenen ist häufiger die Lendenwirbelsäule, gefolgt von Brust- und Halswirbelkörpern und bei Jugendlichen eher die untere Brustwirbelsäule betroffen (Lew und Waldvogel 1997, Gemmel et al. 2006).

Nachdem der Wirbelkörper betroffen ist, greift die Infektion in die vordere subchondrale Region über. Schließlich setzt sich der Prozess in die

Bandscheibenregion und anschließend weiter in benachbarte Wirbelkörpern fort (Lew und Waldvogel 1997). Als Risikofaktoren gelten Diabetes mellitus, Immunsuppression und operative Eingriffe.

Für die Diagnostik der Spondylitis liegen mehrere Studien zum Einsatz der Skelettszintigraphie vor. In einer prospektiven Studie ergab sich eine Sensitivität von 86%. Mit Einsatz von SPECT konnte die Sensitivität auf 92% erhöht werden (Gratz et al. 2000).

Die Sensitivität der Skelettszintigraphie lag in einer weiteren Arbeit allerdings nur bei 73% und konnte mittels SPECT auf maximal auf 82% gesteigert werden (Love et al. 2000).

Da die Skelettszintigraphie im Allgemeinen die Osteoblastenaktivität erfasst, ist eine Anreicherung im Skelettszintigramm als unspezifisch zu betrachten. Beispielsweise kann nicht zwischen einer noch floriden und einer ausgeheilten Spondylodiszitis differenziert werden (Modic et al. 1985, Palestro et al. 1991b).

Die Ergebnisse, die bei der Spondylitis oder Spondylodiszitis mit markierten Leukozyten erzielt wurden, zeigten im Bereich der betroffenen Segmente der Wirbelsäule einen normalen oder häufiger einen verminderten Uptake (Gratz et al. 1997, Gratz et al. 1998). Bei einem solchen Befund kann ebenfalls nicht zwischen einer floriden oder abgeheilten Spondylitis oder Spondylodiszitis unterschieden werden. Des Weiteren scheint die Sensitivität der Methode nicht höher als die Sensitivität der Skelettszintigraphie zu sein.

Im angloamerikanischen Raum wurde die Galliumszintigraphie zur Diagnostik der Spondylitis und Spondylodiszitis etabliert. In einer vergleichenden Studie für ^{67}Ga -SPECT und MRT ergab sich eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 92% (Love et al. 2000). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer weiteren Studie (Gratz et al. 2000). Wie in der Tumordiagnostik wurde die Galliumszintigraphie bei der Diagnostik einer Spondylitis oder Spondylodiszitis allerdings mittlerweile weltweit von der ^{18}F FDG-PET abgelöst.

Auch in der vorliegenden Arbeit fand sich bei sieben Patienten mit einer Spondylitis und bei sechs Patienten mit Spondylodiszitis ein richtig positiver Befund. Im Unterschied zu nuklearmedizinischen Methoden, die markierte Granulozyten verwenden, gelingt es mit der ^{18}F FDG-PET, einen Nachweis über die Floridität des Entzündungsprozesses im Positivkontrast zu führen. Aus den bereits bei der peripheren Osteomyelitis diskutierten Gründen lässt sich eine Überlegenheit der

[¹⁸F]FDG-PET über der MRT ableiten. Im Methodenvergleich an den gleichen Patienten ist dies mittlerweile in einigen Studien belegt (Stumpe et al. 2000, Gratz et al. 2002, Stumpe et al. 2002). In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine negative [¹⁸F]FDG-PET das Vorliegen einer Spondylodiszitis mit großer Sicherheit ausschließt (Gemmel et al. 2006).

Falsch positive Befunde kommen ebenso vor. Fremdkörperreaktionen (Yamada et al. 1995, De Winter et al. 2002), Lockerung von Metallimplantaten (De Winter et al. 2000, Van Acker et al. 2001, Love et al. 2004) und Operationen (Schiesser et al. 2003) können die Ergebnisse verfälschen. Ein großer Vorteil der [¹⁸F]FDG-PET im Vergleich zu den anderen nuklearmedizinischen Methoden ist die Tatsache, dass sie bei Patienten mit Metallimplantaten zwischen einem Knochenbefall und einer Weichteilinfektion sicher unterscheiden kann und sie im Gegensatz zu radiologischen Verfahren weniger artefaktanfällig ist (Kälicke et al. 2000, Schiesser et al. 2003).

Die [¹⁸F]FDG-PET wird mittlerweile als nuklearmedizinische Methode der Wahl in der Diagnostik einer Spondylodiszitis angesehen (Leitlinie für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. 2009).

4.2.3.4 Septische Lockerung orthopädischer Endoprothesen

Man unterscheidet zwischen der septischen und der aseptischen Lockerung orthopädischer Endoprothesen. Die Ursache für eine aseptische Lockerung ist meist eine Immunreaktion zwischen Patient und dem Prothesenmaterial im Sinne eines aseptisch inflammatorischen Geschehens. Dabei werden die Gewebsmakrophagen durch das Abriebsmaterial der Prothese aktiviert und phagozytieren es. Danach werden proinflammatorische Zytokine und proteolytische Enzyme freigesetzt. Diese führen zu einer Schädigung von Knorpel und Knochen und verursachen Osteolysen, was letztlich die Prothesenlockerung zur Folge hat (Palestro 2003).

Protheseninfektionen bzw. septische Lockerungen sind eine relativ seltene aber schwerwiegende Komplikation orthopädischer Eingriffe. Man schätzt die Kosten auf 30000 US Dollar pro Patient (Darouiche 2004). Nach Erstoperationen liegt die Inzidenz der Hüftprotheseninfektion bei bis zu 1-2% /Jahr, nach einer Revisionsoperation bei ca. 3-5% pro Jahr (Palestro 2003). Bei Knieprothesen liegt die Zahl bei 2,7-12% pro Jahr. Ein großes Spektrum an Keimen ist möglich. *Staphylococcus epidermidis* (31%) und *Staphylococcus aureus* (20%) kommen als

frühoperative Keime vor. Bei chronischen Entzündungen sind eher koagulase-negative Staphylokokken oder gramnegative Streptokokken vertreten. *Streptococcus viridans* (11%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (8%) und Streptokokken der Gruppe B (5%) wurden nachgewiesen (Della et al. 1999).

Eine Unterscheidung zwischen aseptischer Prothesenlockerung und einer Protheseninfektion ist bedeutsam, da das therapeutische Vorgehen deutlich unterschiedlich ist. Die Prothesenrevision mit Ausbau der alten Prothese und Einbau einer neuen Prothese kann bei aseptischer Lockerung in einer operativen Sitzung stattfinden. Bei einer Protheseninfektion wird in der ersten Sitzung die alte Prothese entfernt, danach antibiotisch behandelt und nach Ausheilung der Infektion in einer zweiten Sitzung die neue Prothese implantiert.

Mikrobiologische Untersuchungen von Aspirationsflüssigkeiten, konventionelles Röntgen, Anamnese, klinische Untersuchung und laborchemische Entzündungsparameter sind bei der Diagnose einer septischen Prothesenlockerung weder ausreichend sensitiv noch spezifisch (Love et al. 2001, Feldman et al. 1995). Bei Schnittbilduntersuchungen wie der Kernspin- und Computertomographie treten aufgrund des Prothesenmaterials Artefakte auf, welche die Befundung erschweren. Nuklearmedizinische Untersuchungen erscheinen in dieser Situation attraktiv, da sie nicht durch Artefakte des Prothesenmaterials limitiert sind.

Die Skelettszintigraphie ist die am häufigsten eingesetzte nuklearmedizinische Untersuchungsmethode bei Verdacht auf Endoprotheseninfektion. Ein negativer Skelettszintigraphiebefund macht sowohl eine septische als auch eine aseptische Lockerung sehr unwahrscheinlich. Eine Differenzierung zwischen den beiden Zuständen ist schwierig, da eine periprothetische Knochenstoffwechselsteigerung sowohl bei aseptischer als auch bei septischer Prothesenlockerung gesehen wird. Unterschiedliche Prothesentypen und Prothesenbefestigungen (zementiert und nicht zementiert) erschweren die Diagnostik (Palestro 2003, Palestro und Torres 1997). Bei Einsatz von Prothesen mit poröser Oberfläche fällt die szintigraphische Beurteilung schwer, da die Stabilisierung dieser Prothesen über die Aktivierung von Knochenneubildung und das Einwachsen von Knochen erfolgt. Hier ist das Uptakemuster variabler als bei zementierten Prothesen (Ashbrooke und Calvert 1990). In einer Studie an 64 Patienten mit zementfrei implantierten Zweymüller-Endler-Hüftgelenkttotalprothesen konnte gezeigt werden, dass bei 74% der Patienten im Skelettszintigramm ein zunehmender Uptake im Spitzenbereich des

Prothesenschaftes nachweisbar war. Aufgrund dieser Befunde sind zementfrei implantierte Prothesen im Verlauf anders zu bewerten als die zementierten Modelle (Schicha et al. 1986).

Palestro und Torres gaben die diagnostische Genauigkeit der Skelettszintigraphie mit etwa 50-70% an (Palestro und Torres 1997).

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis von Gelenkprotheseninfektionen ist die Kombination von ^{67}Ga -Szintigraphie und Skelettszintigraphie (Seabold et al. 1997). Die diagnostische Genauigkeit der sequenziellen Skelett- und Galliumszintigraphie liegt bei 70-80% (Love et al. 2001). Sie ist nur wenig besser als die der Skelettszintigraphie alleine (Palestro 2003). Außerdem ist aus heutiger Sicht das Protokoll zu aufwendig und die Strahlenexposition mit 12,1 mSv für 110 MBq ^{67}Ga -Citrat relativ hoch.

In einigen Arbeiten wurde für die kombinierte Untersuchung mit markierten Leukozyten und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid bei der septischen Prothesenlockerung eine diagnostische Genauigkeit von über 90% angegeben (Palestro et al. 1990, Palestro et al. 1991a). In einer weiteren Studie wurde berichtet, dass durch die Kombination von ^{111}In -markierten Leukozyten und ergänzendem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid-Szintigramm bei 50 zementierten Prothesen eine Protheseninfektion mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 97% und einer diagnostischen Genauigkeit von 98% ermitteln ließ (Devillers et al. 1995). Dem Prinzip dieser kombinierten Untersuchung liegt die Tatsache zugrunde, dass sich zumindest theoretisch, das Kolloid des Knochenmarks, die markierten Granulozyten des Knochenmarks und die Entzündung markieren lassen. In der Subtraktion beider Verfahren lässt sich somit ein entzündlicher Prozess mit hoher Wahrscheinlichkeit sichern. Auch dieses Verfahren erscheint in seiner Anwendung kompliziert, zumal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid in Europa nicht erhältlich ist. Die Markierung von Leukozyten ist in der klinischen Routine aufwendig und setzt einen direkten Kontakt mit dem Blut des Patienten voraus. Die Anwendung beider Methoden ist sehr zeitintensiv.

Alternativ zur in-vitro-Markierung von Entzündungszellen kann die Entzündungsszintigraphie mit markierten Antikörpern oder Antikörperfragmenten eingesetzt werden. In einer Studie mit markierten Antikörpern ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten-Antigranulozyten-Antikörper, MAK BW 250/183, Behringwerke AG) bei 78 Hüft-

Endoprothesen ergab sich eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 75%. Eine diagnostische Genauigkeit von 81% und ein negativer Vorhersagewert von 91% wurden in Kombination mit der Skelettszintigraphie erzielt (Boubaker et al. 1995).

Die [^{18}F]FDG-PET wird ebenfalls zur Diagnostik von Endoprotheseninfektionen eingesetzt. Postoperativ normalisiert sich der Glukosestoffwechsel im traumatisierten Weichteilmantel und im Knochen relativ schnell. In einer Arbeit wurden 14 Patienten mit Fraktur oder operativen Eingriffen innerhalb der letzten drei Monate und eine weitere Gruppe von 23 Patienten mit Trauma oder operativem Eingriff vor mehr als drei Monaten untersucht. Von den Patienten, bei denen das Trauma oder der operative Eingriff länger als drei Monate zurücklag, zeigten mit Ausnahme eines Patienten alle einen unauffälligen [^{18}F]FDG-PET-Uptake. In der Gruppe der 14 Patienten mit einem operativen Ereignis in den letzten drei Monaten zeigten nur sechs Patienten einen positiven Befund (Zhuang et al. 2003).

Durch mehrere Arbeiten konnte gezeigt werden, dass neben einer infektionsbedingten [^{18}F]FDG-Anreicherung auch die polyethylenabriebbedingte Fremdkörperreaktion einen periprothetischen [^{18}F]FDG-Uptake verursachen kann (Kisielinski et al. 2003, Mumme et al. 2003).

Erste klinische Ergebnisse zum Einsatz der [^{18}F]FDG-PET bei der Frage nach einer aseptischen und septischen Endoprothesenlockerung wurden von Zhuang et al. publiziert. Die Arbeitsgruppe untersuchte 62 Patienten mit 74 Endoprothesen und beschrieb bestimmte Befundmuster für eine aseptische und eine septische Lockerung. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 89% und eine diagnostische Genauigkeit von 89% für die [^{18}F]FDG-PET (Zhuang et al. 2001b). Ähnliche Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe um Manthey et al. (Manthey et al. 2002).

Entsprechend der Einteilung von De Lee und Charnley (De Lee und Charnley 1976) bzw. Gruen et al. (Gruen et al. 1979) unterteilten Cremerius et al. bei 18 Patienten die Grenzfläche zwischen Prothese und umgebendem Weichteil und Knochengewebe in zwölf Segmente. Sie ordneten jedem Segment einen visuellen Uptake-Score von 0 bis 3 zu und beschrieben verschiedene Uptakemuster für eine septische und aseptische Prothesenlockerung. Die diagnostische Richtigkeit der [^{18}F]FDG-PET bei der aseptischen Schaftlockerung lag bei 78%, bei septischer Lockerung bei 89% und bei der Detektion einer aseptischen Pfannenlockerung bei 72% (Cremerius et al. 2003).

Von Chacko et al. wurde die diagnostische Genauigkeit der [^{18}F]FDG-PET in der Diagnostik von Entzündungen bei orthopädischen Prothesen mit 96% beschrieben (Chacko et al. 2003).

Mumme et al. untersuchten 50 Patienten mit 70 Hüft-Endoprothesen. Hierbei wurde eine Sensitivität von 91%, eine Spezifität von 92% und eine diagnostische Genauigkeit von 91% für die [^{18}F]FDG-PET ermittelt. Mit einer Sensitivität von 78%, einer Spezifität von 70% und einer diagnostischen Genauigkeit von 74% schnitt die Ganzkörperszintigraphie schlechter ab (Mumme et al. 2005, Reinartz et al. 2005).

In einer weiteren Studie wurde die [^{18}F]FDG-PET und die Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten verglichen. Hier erreichte die [^{18}F]FDG-PET beim Nachweis einer Hüftprotheseninfektion eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 78%. In dieser Studie zeigte die [^{18}F]FDG-PET eine der Kombination von Skelettszintigraphie und Leukozytenszintigraphie vergleichbare Sensitivität von 88%. Allerdings lag die Spezifität der [^{18}F]FDG-PET deutlich niedriger als die Spezifität der kombinierten Skelett-/Leukozytenszintigraphie (78% vs. 100%) (Vanquickenborne et al. 2003).

In dieser retrospektiven Auswertung erfolgte die Befundung der [^{18}F]FDG-PET bei der Frage nach einer septischen Hüft-TEP-Lockerung nach den von Zhuang etablierten Kriterien (Zhuang et al. 2001 b). Dabei ergaben sich fünf richtig positive Befunde, was für eine Validität der beschriebenen Befundmuster spricht (Zhuang et al. 2001b).

4.2.4 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Das Leitbild dieser Gruppe sind unklar erhöhte Entzündungsparameter, vor allem ein erhöhter CRP-Wert. Dieses Protein wird unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine in der Leber gebildet und gehört gemeinsam mit Caeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, Ferritin und Präalbumin zu den Akute-Phase-Proteinen. Im Rahmen der entzündlichen Prozesse aber auch im Rahmen von Tumor- und Allgemeinerkrankungen (z.B. Urämie) steigen deren Blutkonzentrationen. Das Spektrum möglicher Krankheitsbilder ähnelt dem der Patienten mit FUO. Erhöhte CRP-Konzentrationen sollten auch ohne Vorliegen einer klinischen Symptomatik abgeklärt werden (Wang und Sun 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels [¹⁸F]FDG-PET sowohl Patienten mit bakteriellen Infektionen als auch Patienten mit malignen Grunderkrankungen und Autoimmunerkrankungen erfolgreich diagnostiziert.

Zwei Patienten mit positivem Befund hatten eine Arthritis. Außerdem konnten in dieser Gruppe ein Morbus Still, ein Leberabszess, ein Gallenblasenempyem, eine Pneumonie, eine Organamyloidose sowie eine Katheterinfektion und eine Y-Protheseninfektion erfolgreich diagnostiziert werden. Die gewonnenen Daten deckten sich mit den mitgeteilten Ergebnissen in der Literatur (Stumpe et al. 2000).

Bei den falsch positiven Befunden handelte es sich zumeist um physiologische [¹⁸F]FDG-Anreicherungen, die aber das übliche Ausmaß überschritten und dadurch fälschlicherweise als pathologische Prozesse gewertet wurden. Insbesondere der Uptake im Darm ist äußerst variabel und kann in Einzelfällen zu einer Fehldiagnose führen. Aber auch ein asymmetrischer (physiologischer) Tonsillenuptake wurde als verdächtiger Herdbefund eingeschätzt. Zur Frage, ob die [¹⁸F]FDG-PET in der Diagnostik der Endokarditis sinnvoll einsetzbar ist, wurde schon weiter oben in der Diskussion Stellung bezogen.

Falsch negative Befunde ergaben sich bei einer Divertikulitis, die aufgrund des hohen physiologischen Darmuptakes nicht erkennbar war, und bei einer bakteriellen Cholangitis, die aufgrund des hohen physiologischen Leberuptakes und auf Grund des beschränkten Auflösungsvermögens der PET nicht dargestellt wurde. Auch eine Pyelonephritis entging der Diagnose mittels [¹⁸F]FDG-PET, da die ableitenden Harnwege immer hohe physiologische [¹⁸F]FDG-Konzentrationen aufweisen. Bei septischen Krankheitsbildern gelang der Fokusbefund in der [¹⁸F]FDG-PET ebenso wenig wie mit anderen Methoden. Möglicherweise war die antibiotische Vorbehandlung der Patienten hier mitbeeinflussend für das Ergebnis der [¹⁸F]FDG-PET Untersuchung.

4.2.5 Zusatzbefunde

Wie oben beschrieben, wurde einer Vielzahl von Zusatzbefunden, die sich nicht auf die ursprüngliche Fragestellung des Überweisers bezogen, nicht weiter nachgegangen. Bei jenen Befunden, die von klinischer Seite überprüft wurden, zeigte sich jedoch, dass die Mehrzahl dieser Befunde klinisch relevant und richtig positiv (21 von 24 Befunden) war. Ob die geringe Rate an falsch positiven Befunden Folge einer klinisch orientierten Wahrscheinlichkeitsprüfung war, bei der selektiv nur die relevanten PET-Befunde weiter überprüft wurden, muss offen bleiben.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Stellenwert der [¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F]FDG-PET) bei der diagnostischen Abklärung entzündlicher Prozesse in einer retrospektiven Analyse an 169 konsekutiven Patienten zu untersuchen. Neben der Berechnung der formalen Sensitivitäten und Spezifitäten sollte untersucht werden, inwiefern die [¹⁸F]FDG-PET bei der klinischen Evaluation der Patienten einen diagnostischen Zugewinn ermöglichte, bzw. am individuellen Patienten diagnoseweisend war.

Im Gesamtkollektiv ergaben sich eine Sensitivität von 90,7% und eine Spezifität von 84,5%. Der positiv prädiktive Wert betrug 88,9% und der negativ prädiktive Wert 87,1%.

Die Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese (Fieber unklarer Genese) (n=33) lag bei 76,9% und 80%. Der positiv prädiktive Wert betrug 71,4% und der negative prädiktive Wert 84,2%. Bei zehn Patienten (30,3%) war die FDG-PET diagnoseweisend.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis (n=29) ergaben sich eine Sensitivität und Spezifität von 100%.

Die Sensitivität und Spezifität bei Patienten, die zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern überwiesen wurden (n=52), betrugen 82,9% und 64,7%. Der positiv prädiktive Wert betrug 82,9% und der negativ prädiktive Wert 64,7%. Bei 29 Patienten (55,8%) war die [¹⁸F]FDG-PET bei der Diagnosestellung hilfreich.

In der Gruppe der Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems (n=55) lag die Sensitivität bei 100% und die Spezifität bei 94,4%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 97,4% und der negative prädiktive Wert bei 100%.

Ob die richtig positiven Befunde in der Gruppe Patienten mit Verdacht auf eine Vaskulitis und Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems tatsächlich diagnoseweisend waren, kann nach Aktenlage retrospektiv nicht entschieden werden.

Bei den falsch positiven Befunden handelte es sich zumeist um physiologische [¹⁸F]FDG-Anreicherungen, die aber das übliche Ausmaß überschritten und dadurch fälschlicherweise als pathologische Prozesse gewertet wurden. Falsch negative

Befunde ergaben sich bei Prozessen in Organen mit einem hohen physiologischen [¹⁸F]FDG-Uptake (Herz, Colon, ableitende Harnwege).

Die in dieser retrospektiven Arbeit erzielten Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Daten und belegen, dass die [¹⁸F]FDG-PET bei Fieber unklarer Genese, bei der Abklärung erhöhter Entzündungswerte, bei der chronischen Osteomyelitis und der Vaskulitis der großen und mittelgroßen Arterien erfolgreich eingesetzt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH (1999): Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 28, 341-345

Ashbrooke AB, Calvert PT (1990): Bone scan appearance after uncemented hip replacement. *J R Soc Med* 83, 768 - 769

Baldwin SA (1993): Mammalian passive glucose transporters: members of an ubiquitous family of active and passive transport proteins. *Biochim Biophys Acta* 1154, 17-49

Barrosa LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N, Baldwin SA (1995): Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 16, 623-633

Bauer R (1994): Physikalisch-technische Grundlage der Positronen-Emissions-Tomographie. *Nuklearmediziner* 17, 177-189

Becker W (1992): Entzündungsdiagnostik mit autologen Leukozyten und murinen monoklonalen Antikörpern. *Nuklearmediziner* 15, 273-286

Becker W (1994): Entzündungen in: *Nuklearmedizin*; hrsg. v. Büll U, Schicha H u.a.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994, 404-18

Becker W (1995): The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur j Nucl Med* 22, 1195-211

Becker W (1999): Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen. *Nuklearmedizin* 38, 243

Becker W, Goldenberg DM, Wolf F (1994): The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin Nucl Med* 24, 142-153

Bendriem B, Townsend D: *The theory and praxis of 3D PET*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998

Bergström M, Eriksson L, Bohm C, Blomqvist G, Litton J (1983): Correction for scatter-ed radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J Comput Assist Tomogr* 7, 42-50

Bhatti M, Chapman P, Peters M, Haskard D, Hodgson HJ (1998): Visualising E-selectin in the detection and valuation of inflammatory bowel disease. *Gut* 43, 40-47

Bida GT, Satyamurthy N, Barrio JR (1984): The synthesis of 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose using glycals: a reexamination. *J Nucl Med* 25, 1327-1334

Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ (2003): F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 61, 323-9

Bleeker-Rovers CP, de Kleijn E, Corstens FHM (2004): Clinical value of FDG-PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 29–37

Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Boramns G, Knockaert D, Bobbaers, Mortelmans L (1999): New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology* 38, 444–7

Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L (2001): Clinical value of [F-18]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 32, 191–196

Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H (2006): Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 55, 131-7

Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S, De Ceuninck L, Marchal G, Bobbaers H (2008): Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 47, 1179-84

Bosslet K, Lüben G, Schwarz A, Hundt E, Hatus HP, Seiler FR, Muhrer C, Klöppel G, Kayser K, Sedlacek HH (1985): Immunohistochemical Localization and Molecular

Characteristics of Three Monoclonal Antibody-Defined Epitopes Detectable on Carcinoembryonic Antigen (CEA). *Int J Cancer* 36, 75-84

Both M, Ahmadi-Simab K, Reuter M, Dourvos O, Fritzer E, Ullrich S, Gross WL, Heller M, Bähre M (2008): MRI and FDG-PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 67, 1030-3

Boubaker A, Bischof Delaloye A, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B (1995): Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prosthesis. *Eur J Nucl Med* 22, 139 – 147

Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E (2004): The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford)* 43, 241-2

Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D (2004): Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 15, 151-156

Casey M, Nutt R (1986): Multicrystal two dimensional BGO detector system for positron emissions tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 33, 460-463

Chacko TK, Zhuang H, Nakhoda KZ, Moussavian B, Alavi A (2003): Applications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of infection. *Nucl Med Commun* 24, 615 - 624

Chakrabarti R, Jung CY, Lee TP, Liu H, Mookerjee BK (1994): Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. *J Immunol* 152, 2660-8

Chan SM, Hoffer PB, Maric N, Duray P (1987): Inhibition of Ga-67 uptake in melanoma by a antihuman transferrin receptor monoclonal antibody. *J Nucl Med (Proceeding of the 34th annual meeting)* 28, 1303-7

Cherry SR, Phelps ME: Positron emission tomography: Methods and instrumentation in: *Diagnostic nuclear medicine*; hrsg. V. Sandler MP, Coleman RE u.a.; Williams and Wilkins, Baltimore 1996, 139-159

Chisholm PM, Danpure HJ, Healey G, Osman S (1979): Cell damage resulting from the labeling of rat lymphocytes and HeLa S3 cells with In-111 oxine. *J Nucl Med* 20, 1308-1311

Claessens RA, Koenders EB, Boerman OC, Oyen WJ, Borm GF, van der Meer JW, Corstens FH (1995): Dissociation of indium from indium-111-labeled diethylene triamine penta-acetic acid conjugated non-specific polyclonal human immunoglobulin G in inflammatory foci. *Eur J Nucl Med* 22, 212-219

Cook GJR, Maisey MN, Fogelman I (1999): Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 26, 1363-1378

Cremerius U, Mumme T, Reinartz P, Wirtz D, Niethard FU, Büll U (2003): Analyse des 18F-FDG Speichermusters in der PET zur Diagnostik von septischer und aseptischer Lockerung bei Totalendoprothesen des Hüftgelenkes. *Nuklearmedizin* 42, 234 – 239

Cunha BA, Thermidor M, Mohan S, Valsamis AS, Johnson DH (2005): Fever of unknown origin: subacute thyroiditis versus typhoid fever. *Heart Lung* 34, 147-51

Darouiche RO (2004): Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 350, 1422 – 1429

Dahlbom M, MacDonald L, Eriksson L (1997): Performance of a YSO/LSO detector block for use in a PET/SPECT system. *IEEE Trans Nucl Sci* 44, 1114-1119

Datz FL (1994): Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 24, 92-109

Datz FL, Thorne DA (1986): Effect of antibiotic therapy on the sensitivity of indium-111-labeled leukocyte scans. *J Nucl Med* 27, 1849-1853

De Kleijn EM, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO) (1995): report on 53 patients in a Dutch University hospital. *Neth J Med* 47, 54-60

De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW (1997): Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed

epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 76, 392–400

De Lee JG, Charnley J (1976): Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop* 121, 20 – 32

Della Valle CJ, Bogner E, Desai P (1999): Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 81, 684 – 689

Devillers A, Moisan, Jean S, Arvieux C, Bourguet P (1995): Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime leucocyte scintigraphy for the diagnosis of bone and joint infections: a retrospective study in 116 patients. *Eur J Nucl Med* 22, 302 – 307

De Winter F, Van De Wiele C, De Clercq D, Vogelaers D, De Bondt P, Dierckx RA (2000) : Aseptic loosening of a knee prosthesis as imaged on FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 25, 923

De Winter F, Huysse W, De Paepe P, Lambert B, Poffyn B, Dierckx R (2002): High F-18 FDG uptake in a paraspinal textiloma. *Clin Nucl Med* 27, 132-133

Durack DT, Street AC (1991): Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 11, 35-51

Elzinga EH, van der Laken CJ, Comans EF, Lammertsma AA, Dijkmans BA, Voskuyl AE (2007): 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose joint uptake on positron emission tomography images: rheumatoid arthritis versus osteoarthritis. *Mol Imaging Biol* 9, 357-60

Endres S, van der Meer JWM, Dinarello CA (1989): Zytokine in der Pathogenese des Fiebers. *Internist* 30, 358-61

Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG (1995): Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 122, 502-507

Everett KDE, Barghouti S, Speert DP (1996): In vitro culture of murine peritoneal and alveolar macrophages modulates phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* and glucose transport. *J Leucoc Biol* 59, 539-44

Franzen P, Sutinen S, von Knorring J (1992): Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984-1988. *J Rheumatol* 19, 273-6

Feldmann DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD (1995): The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 77, 1807 – 1813

Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, Sirignano C, Segreto S, Petruzzello F, Catalano L, Liuzzi R, Rotoli B, Del Vecchio S, Pace L, Salvatore M (2008): 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma. *J Nucl Med* 49,195-200

Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin (2006): a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 27, 205-11

Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA (1996): Augmentation of glucose uptake and glukose transporter-1 in makrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leucoc Biol* 59, 639-47

Gedigk P, Helpap B: Allgemeine Entzündungslehre in: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, 32. Auflage; hrsg. v. Eder M, Gedigk P; Springer Verlag, Berlin 1986, 114-184

Gemmel F, Dumarey N, Palestro CJ (2006): Radionuclide imaging of spinal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33, 1226-37

Goldenberg DL (1995): Bacterial arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 7, 310-4

Gould GW, Holman GD (1993): The glucose transporter family: structure, function and tissue- specific expression. *Biochem J* 295, 329-341

Gratz S, Braun HG, Behr TM, Meller J, Herrmann A, Conrad M, Rathmann D, Bertagnoli R, Willert HG, Becker W (1997): Photopenia in chronic vertebral

osteomyelitis with technetium-99m-antigranulocyte antibody (BW 250/183). *J Nucl Med* 38, 211-2216

Gratz S, Behr TM, Herrmann A, Meller J, Conrad M, Zappel H, Becker W (1998), Immunoscintigraphy (BW 250/183) in neonates and infants with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 19, 1037-1045

Gratz S, Dörner J, Oestmann JW, Opitz M, Behr T, Meller J, Grabbe E, Becker W (2000): ⁶⁷Ga-citrate and ⁹⁹Tcm-MDP for estimating the severity of vertebral osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 21, 111-120

Gratz S, Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, Burma P, Corstens FH (2001): ^{99m}Tc-interleukin-8 for imaging acute osteomyelitis. *J Nucl Med* 42, 1257-1264

Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr TM, Behe M, Altenvoerde G, Meller J, Grabbe E, Becker W (2002): ¹⁸F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29, 516-524

Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC (1979): Modes of failure of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop* 141, 17 - 27

Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN (1998): Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 206, 749-754

Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG (1985): Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 64, 89-99

Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G (1986): Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 27, 235-238

Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V: Bedingte Wahrscheinlichkeiten und diagnostische Tests; in: Einführung in die Medizinische Statistik, 2. Auflage; hrsg. v. Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V; Springer Verlag Berlin Heidelberg 2002, 79-86

Hoffer P. (1980): Gallium: Mechanism. *J Nucl Med* 21, 282-5

Hudson HM, Larkin RS (1994): Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 13, 601-609

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. From the Infectious Diseases Society of America (1990): Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 161, 381-96

Huston KA, Hunder GG (1980). Giant cell (cranial) arteritis: a clinical review: *Am Heart J* 100, 99-105

ICRP Publication 80 (2000): Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Annals of the ICRP* 28

Jamar F, Chapman PT, Manicourt DH, Glass DM, Haskard DO, Peters AM (1997): A comparison between ^{111}In -anti-E-selectin mAb and the $^{99\text{Tc}}$ -labelled human non-specific immunoglobulin in radionuclide imaging of rheumatoid arthritis. *Br J Radiol* 70, 473-481

Jaruskova M, Belohlavek O (2006). Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33, 913-8

Jung CY (1998): Proteins that interact with facilitative glucose transporters: implication for function. *Exp Physiol* 83, 267-273

Källicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, Schmitt O, Biersack HJ, Grünwald F (2000): Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. *Eur J Nucl Med* 27, 524-528

Karachalios GN, Amantos K, Kanakis KV, Deliouisis A, Karachaliou IG, Zacharof AK (2010): Subacute thyroiditis presenting as fever of unknown origin. *Int J Clin Pract* 64, 97-98

Kisielinski K, Cremerius U, Reinartz P, Niethard FU (2003): Fluorodeoxyglucose positron emission tomography detection of inflammatory reactions due to polyethylene wear in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 18, 528 - 532

Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard L (2004): Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG-PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 622-626

Knochel JQ, Koehler PR, Lee TG, Welch DM (1980): Diagnosis of abdominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and in-111 leucocyte scans. *Radiology* 137, 425-432

Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, Numano F (2005): Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG-PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med* 46, 917-22

Konecny P, Davidson RN. Pyrexia of unknown origin in the 1990s (1996): Time to redefine. *Br J Hosp Med* 56, 21-4

Kountakis SE, Burke L, Rafie JJ, Bassichis B, Maillard AA, Stiernberg CM (1997): Sinusitis in the intensive care unit patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 362-6

Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T (1992): Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulocytes studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33, 1972-80

Lambotte O, Royer B, Genet P, Brice P, Brouet JC, Fermand JP (2003): Multiple myeloma presenting as fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 14, 94-97

Leitlinie für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (2009), http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/dif_indik.php

Leloup C, Arluison M, Lepetit N, Cartier N, Marfaing-Jallat P, Ferre P, Penicaud L (1994): Glucose transporter 2 (GLUT 2): expression in specific brain nuclei. *Brain Res* 638, 221-226

Leon LR (2002): Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol* 92, 2648-2655

Lew DP, Waldvogel FA (1997): Osteomyelitis. *N Engl J Med* 336, 999-1007

Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH (2001): Value of FDG-PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 22, 779-783

Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ (2000): Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 25, 963-977

Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ (2001): Role of nuclear medicine in the diagnosis of the infected joint replacement. *Radiographics* 21, 1229 - 1238

Love C, Marwin SE, Tomas MB, Krauss ES, Tronco GG, Bhargava KK, Nichols KJ, Palestro CJ (2004): Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med* 45, 1864-1871

Maher F (1995): Immunolocalization of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in primary cultured neurons and glia. *J Neurosci Res* 42, 459-469

Maher F, Davies-Hill TM, Simpson IA (1996): Substrate specificity and kinetic parameters of GLUT3 in rat cerebellar granule neurons. *Biochem J* 315, 827-831

Majno G, Palade GE (1961): Studies on Inflammation: I. The Effect of Histamine and Serotonin on Vascular Permeability: An Electron Microscopic Study. *J Cell Biol* 11, 571-605

Manthey N, Reinhard P, Moog F, Knesewitsch P, Hahn K, Tatsch K (2002): The use of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee prostheses. *Nucl Med Commun* 23, 645 - 653

Matsunaga N, Hayashi K, Sakamoto I, Ogawa Y, Matsumoto T (1997): Takayasu arteritis: protean radiologic manifestations and diagnosis. *Radiographics* 17, 579-94

Meller J, Becker W (2001a): Nuklearmedizinische Diagnostik bei Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO). *Nuklearmedizin* 40, 59-70

Meller J, Becker W (2001b): Ergebnisse der Entzündungsdiagnostik mit [¹⁸F]Fluor-Deoxyglucose (FDG) und Koinzidenzkameras. *Nuklearmediziner* 24, 195-202

Meller J, Ivancevic V, Conrad M, Gratz S, Munz DL, Becker W (1998): Clinical value of immunoscintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med* 39, 1248-1253

Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, Luig H, Becker W (2000a): Fever of unknown origin- prospective comparison of 18 FDG- imaging with a double head coincidence camera (DHCC) and Ga-67 citrate SPECT. *Eur J Nucl Med* 27, 1617-1625

Meller J, Lehmann K, Altenvoerde G, Jauho A, Becker W (2000b): 18- FDG Uptake bei einer Patientin mit fibröser Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis). *Nuklearmedizin* 39, 115

Meller J: [¹⁸F]Fluor-2-Deoxyglukose ([¹⁸F]FDG-Kamera-PET: Eine neue Methode bei der nuklearmedizinischen Entzündungsdiagnostik. Med. Diss. Göttingen 2002

Meller J, Köster G, Liersch T, Siefker U, Lehmann K, Meyer I, Schreiber K, Altenvoerde G, Becker W (2002a): Chronic bacterial osteomyelitis- prospective comparison of 18 FDG- imaging with a double head coincidence camera (DHCC) and In-111 labeled autologous leucocytes. *Eur J Nucl Med* 29, 53-60

Meller J, Sahlmann CO, Lehmann K, Siefker U, Meyer I, Schreiber K, Altenvoerde G, Becker W (2002b). FDG-Hybrid-Kamera-PET bei Patienten mit postoperativem Fieber. *Nuklearmedizin* 41, 22-29

Meller J, Vosschenrich R, Grabbe E, Becker W (2002c). Value of F-18-FDG-hybrid camera PET and MRI in early Takayasu Aortitis. *Eur Radiol* 13, 400-5

Meller J, Sahlmann CO, Lehmann K, Siefker U, Meyer I, Schreiber K, Altenvoerde G, Becker W (2002d): FDG-Hybrid-Camera-PET in patients with postoperative fever. *Nuklearmedizin* 29, 22-29

Meller J, Siefker U, Becker W (2002e): Nuklearmedizinische Diagnostik erregerbedingter Skeletterkrankungen. *Nuklearmedizin* 25, 238-249

Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Conrad M, Vosschenrich R (2003): Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30, 730-6

Meller J, Sahlmann CO, Liersch T, Tang PH, Alavi A (2006): Nonprosthesis Orthopedic Applications of ¹⁸F Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose PET in the Detection of Osteomyelitis. *PET Clin* 1, 107-121

Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK (2007): ¹⁸F-FDG PET abd PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 48, 35-45

Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B (2009): FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53, 51-63

Meyer GJ, Waters SL, Coenen HH, Luxen A, Maziere B, Langstrom B (1995): PET radiopharmaceuticals in Europe: current use and data relevant for the formulation of summaries of product characteristics (SPCs). *Eur J Nucl Med* 22, 1420-1432

Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumphrey F, Weinstein MA, Duchesneau PM, Rehm S (1985): Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 157, 157-166

Mohnike W, Hör G: PET/CT-Atlas: Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik. 1. Auflage; Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2006

Mueckler M (1994): Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 219, 713-725

Mumme T, Cremerius U, Hermanns B, Neuss M, Müller-Rath R, Büll U, Wirtz DC (2003): Die FDG-PET als frühes nuklearmedizinisches Diagnostikum eines aseptischen durch Abrieb induzierten Hüftprothesenlockerung – zwei Fallberichte. *Unfallchirurg* 106, 592 – 599

Mumme T, Reinartz P, Alfer J, Müller-Rath R, Büll U, Wirtz DC (2005): Diagnostic values of positron emission tomography versus triple-phase bone scan in hip arthroplasty loosening. *Arch Orthop Trauma Surg* 125, 322 - 329

Newiger H (1993): Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)- eine neue, diagnostische Methode. *Akt Radiol* 3, 140-143

Newiger H, Oehr P, Ruhlmann J, Vollet B, Ziegler S: Physikalische Grundlagen; in: PET in der Onkologie; hrsg. v. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ; Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg- New York. 1998, 3-14

Nickles RJ, Gatley SJ, Votaw JR, Kornguth ML (1986): Production of reactive fluorine-18. *Int J Rad Appl Instrum* 37, 649-661

Osman S, Danpure HJ (1992): The use of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose as a potential in vitro agent for labelling human granulocytes for clinical studies by positron emission tomography. *Int J Rad Appl Instrum B* 19, 183-90

Oyen WJ, Claessens RA, Raemaekers JM, de Pauw BE, van der Meer JW, Corstens FH (1992): Diagnosing infection in febrile granulocytopenic patients with indium-111 labeled human immunoglobulin. *G. J Clin Oncol* 10, 61-68

Palestro CJ (2003): Nuclear Medicine, the painful prosthetic joint, and orthopedic infection. *J Nucl Med* 44, 927 – 929

Palestro CJ, Torres MA (1997): Radionuclide imaging in orthopaedic infections. *Semin Nucl Med* 27, 334 - 345

Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Capozzi JD, Solomon RW, Goldsmith SJ (1990): Total hip arthroplasty: periprosthetic indium-111-labeled leukocyte activity and complementary technetium-99m-sulfur colloid imaging in suspected infection. *J Nucl Med* 31, 1950 – 1955

Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ (1991a): Infected knee prostheses: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology* 179, 645 - 648

Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ (1991b): Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: indium-111-leukocyte and technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy. *J Nucl Med* 32, 1861-1865

Peter HH, Riede UN: Störungen der Individualitätswahrung; in: Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. Auflage; hrsg. v. Riede UN, Werner M, Schaefer HE; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004, 157-277

Petersdorf RG, Beeson PB (1961): Fever of Unexplained Origin: report on 100 cases. *Medicine* 40, 1-30

Qaim SM, Clark JC, Crouzel C, Guillaume M, Helmeke HJ, Nebeling B, Pike VW, Stöcklin G : PET radionuclide production; in: *Radiopharmaceuticals for positron emissions tomography -Methodological aspects*; hrsg. v. Stöcklin G and Pike VW; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1993, 1-46

Rea S, James DE (1997): Moving GLUT4: the biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. *Diabetes* 46,1667-1677

Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schäfer WM, Niethard FU, Büll U (2005): Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]* 87, 465 – 470

Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Henderson BL, Lavender JP, Carroll MJ, Neirinckx RD, Kelly JD (1988): Inflammation: imaging with Tc-99m HMPAO-labeled leukocytes. *Radiology* 166, 767-772

Rudland PS, Durbin H, Clingan D, de-Asua LJ (1977): Iron salts and transferrin are specifically required for cell division of cultured 3T6 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 75, 556-62

Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Meller J (2004): Dual time point 2-(18f)fluoro-2'-deoxyglukose positron emission tomography in chronic bacterial osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 25, 819-23

Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, DüNDAR IH (2004): Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect* 48, 81-5

Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG (1995): The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 123, 192-4

Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG (2002): Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347, 261-271

Saverymattu SH, Peters AM, Lavender JP, Hodgson HJ, Chadwick VS (1983): Indium-111 autologous-leukocytes in inflammatory bowel disease. *Gut* 24, 293-9

Schauwecker DS (1989): Osteomyelitis: Diagnosis with in-111-labeled leucocytes. *Radiology* 171, 141-146

Schauwecker DS (1992): The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. *AJR* 158, 9-18

Scheel AK, Meller J, Vosshenrich R, Kohlhoff E, Siefker U, Muller GA, Strutz F (2004): Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 63, 1507-10

Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, Kossmann T, Von Schulthess GK (2003): Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology* 226, 391-398

Schicha H, Perner K, Voth E, Reith HG, Willert HG, Emrich D (1986): Zementfreie Implantation von Zweymüller-Endler-Totalendoprothesen der Hüfte – Klinische, röntgenologische und szintigraphische Verlaufskontrolle über zwei Jahre. *Nuklearmedizin* 25, 55 – 60

Seabold JE, Palestro CJ, Brown ML, Datz FL, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, Schauwecker DS, Royal HD (1997) : Procedure guideline for gallium scintigraphy in inflammation. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 38, 994 -997

Shepherd PR, Kahn BB (1999): Glucose transporters and insulin action: Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341, 248-257

Signore A, Picarelli A, Chianelli M, Biancone L, Annovazzi A, Tiberti C, Anastasi E, Multari G, Negri M, Pallone F, Pozzilli P (1996): I-interleukin-2 scintigraphy: a new approach to assess disease activity in autoimmunity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9, 139-144

Signore A, Chianelli M, Annovazzi A, Rossi M, Maiuri L, Greco M, Ronga G, Britton KE, Picarelli A (2000): Imaging active lymphocytic infiltration in coeliac disease with ¹²³I-interleukin-2 and its response to diet. *Eur J Nucl Med* 27, 18-24

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M (1977): The [¹⁴C]deoxyglucose method for the

measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28, 897-916

Sorensen HT, Mellekjaer L, Skriver MV, Johnsen SP, Norgard B, Olsen JH, Baron JA (2005): Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 6, 821-822

Stumpe KDM, Dazzi H, Schaffner A, von Schulthess GK (2000): Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 27, 822-832

Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK (2002): FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *Am J Roentgenol* 179, 1151-1157

Tadokoro C, Yoshimoto Y, Sakata M, Imai T, Yamaguchi M, Kurachi H, Oka Y, Maeda T, Miyake A (1995): Expression and localization of glucose transporter 1 (GLUT1) in the rat oviduct: a possible supplier of glucose to embryo during early embryonic development. *Biochem Biophys Res Commun* 214, 1211-1218

Tahara T; Ichiya Y; Kuwabara Y; Otsuka M; Miyake Y; Gunasekera R; Masuda K (1989): High [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: A PET study. *J Comput Assist Tomogr* 13, 829-831

Tai PK, Liao JF, Chen EH, Dietz J, Schwartz J, Carter-Su C (1990): Differential regulation of two glucose transporters by chronic growth hormone treatment of cultured 3T3-F442A adipose cells. *J Biol Chem* 265, 21828-21834

Termaat MF, Rajmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ (2005): The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 87, 2464-71

Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW (1977): Indium-111-labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 18, 1014-1021

Thorens B, Cheng ZQ, Brown D, Lodish HF (1990): Liver glucose transporter: a basolateral protein in hepatocytes and intestine and kidney cells. *Am J Physiol* 259, 279-285

Todaka M, Nishiyama T, Murakami T, Saito S, Ito K, Kanai F, Kan M, Ishii K, Hayashi H, Shichiri M (1994): The role of insulin in activation of two enhancers in the mouse GLUT1 gene. *J Biol Chem* 269, 29265-29270

Tzen KY, Oster ZH, Wagner HN Jr, Tsan MF (1980): Role of Iron-Binding Proteins and Enhanced Capillary Permeability on the Accumulation of Gallium-67. *J Nucl Med* 21, 31-5

Van Acker F, Nuyts J, Maes A, Vanquickenborne B, Stuyck J, Bellemans J, Vleugels S, Bormans G, Mortelmans L (2001): FDG-PET, 99mTc-HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. *Eur J Nucl Med* 28, 1496-1504

Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, Bobbaers H (2003): From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 163, 1033-1041

Vanquickenborne B, Maes A, Nuyts J, Van Acker F, Stuyck J, Mulier M, Verbruggen A, Mortelmans L (2003): The value of (18)FDG-PET for the detection of infected hip prosthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30, 705 – 715

Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN (1970): Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 282, 316-322

Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nietzsche EU (2005): The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32, 674-81

Wang CS, Sun CF (2009): C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J* 32, 471-82

Webb M, Chambers A, Al-N, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, Frank J (2004): The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 627-34

Weiner RE, Thakur ML (1999): Imaging infection/inflammations: Pathophysiologic basis and radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med* 43, 2-8

Weyand CM, Goronzy JJ (2000): Pathogenic principles in giant cell arteritis. *Int J Cardiol* 75, 9-15

Wilson CM, Mitsumoto Y, Maher F, Klip A (1995): Regulation of cell surface GLUT1, GLUT3, and GLUT4 by insulin and IGF-I in L6 myotubes. *FEBS Lett* 368,19-22

Wörmer B, van de Loo J (1990): Fieber, Gewichtsverlust und seltene Paraneoplasie. *Internist* 31, 532-7

Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N (1995): High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 36, 1301-1316

Zerizer I, Tan K, Khan S, Barwick T, Marzola MC, Rubello D, Al-Nahhas A (2010): Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis and management of vasculitis. *Eur J Radiol* 73, 504-9.

Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, Shnier D, Alavi A (2000): Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med* 25, 281-284

Zhuang H, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martínez-Lázaro R, Lee JH, Loman JC, Rossman MD, Alavi A (2001a): Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 22,1123-1138

Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, Van Acker F, Shnier D, Garino JP, Fitzgerald RH, Alavi A (2001b): The promising role of ¹⁸F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med* 42, 44 - 48

Zhuang H, Sam JW, Chacko TK, Duarte PS, Hickeson M, Feng Q, Nakhoda KZ, Guan L, Reich P, Altimari SM, Alavi A (2003). Rapid normalization of osseous FDG uptake following traumatic or surgical fractures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30, 1096 - 1103

Ziegler S. Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle, in PET in der klinischen Onkologie. Hrsg. v. Wieler HJ; Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1999, 1-17

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AG-Ak	Antigranulozyten-Antikörper
AICD	automatischer implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
AKE	Aortenklappenersatz
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
as	ascendens
ATP	Adenosin-Triphosphat
bds.	beidseits
BGO-Kristall	Bismutgermanat-Kristall
BK	Blutkultur
BS	Bandscheibe
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
BZ	Blutzuckerspiegel
bzw.	beziehungsweise
C	Halswirbelsäule
Ca	Karzinom
ca.	circa
cCT	kraniale Computertomographie
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
Colo	Coloskopie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
d	Tag
DD	Differentialdiagnose

des	descendens
D-Glukose	2`-Deoxyglukose
d.h.	das heißt
dist.	distal
2-D-Modus	zweidimensionaler Aufnahmemodus
3-D-Modus	dreidimensionaler Aufnahmemodus
Dopplersono	Dopplersonographie
e ⁺	Positron
Echo	Echokardiographie
ED	Erstdiagnose
EMG	Elektromyografie
entz.	entzündlich
F ₂	Fluor
¹⁸ F	¹⁸ Fluor
FDG	Fluordeoxyglucose
[¹⁸ F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-2`-Deoxyglukose
[¹⁸ F]FDG-PET	2-[¹⁸ F]Fluor-2`-Deoxyglukose -Positronen-Emissions-Tomographie
[¹⁸ F]FDG-6-Pho.	2-[¹⁸ F]Fluor-2`-Deoxyglukose-6-Phosphat
Fn	falsch negativ
Fp	falsch positiv
FUO	Fever of unknown origin
⁶⁸ G	⁶⁸ Gallium
Ga	Gallium
⁶⁸ Ge	⁶⁸ Germanium
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLUT	Glukose-Transporter
Gy	Gray
HAMA	humane Anti-Maus-Antikörper
HF	Fluorwasserstoff
HIG	humanes Immunglobulin
Histo	Histologie
HIV	Human immunodeficiency virus
HKE	Herzklappenebene

HMPAO	Hexamethylen-Propylen-Amin-Oxim
hrsg. v.	herausgegeben von
HWZ	Halbwertszeit
I	Iod
i. A.	im Allgemeinen
ICB	intrakranielle Blutung
IgA	Immunglobulin A
IL	Interleukin
ILGF	Insulin-like Growth Factor
In	Indium
ISG	Ileosakralgelenk
J	Joule
keine	keine der Untersuchungsmethoden kann die Diagnose stellen
keV	Kiloelektronenvolt
KM	Knochenmark
Knochen-Szinti	Knochenszintigraphie
L	Lendenwirbelsäule
li.	links
Lk	Lymphknoten
LOR	line of response = Koinzidenzlinie
LP	Liquorpunktion
LS	lumbosakral
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Morbus
MBq	Mega-Becquerel
MBq/mmol	Megabecquerel pro Millimol
MCP	Metakarpophalangealgelenk
MFK	Mittelfußknochen
mg	Milligramm
MHK	Mittelhandknochen
Mikrobio	Mikrobiologie
min	Minuten
MK	Mitralklappe

ml	Milliliter
mm	Millimeter
MR-Angio	MR-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Milli-Sievert
n	physiologische Aktivitätsverteilung
N	Lymphknotenbefall
²⁰ Ne	²⁰ Neon
NPW	negativ prädiktiver Wert
ns	Nano-Sekunden
NSCLC	non-small-cell-lung-carcinom
NW	Nebenwirkung
¹⁸ O	¹⁸ Sauerstoff
o.g.	oben genannt
OA	Oberarm
OP	Operation
OS	Oberschenkel
OSG	oberes Sprunggelenk
Pat.	Patient
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGE	Prostaglandin E
PPW	positiv prädiktiver Wert
prox.	proximal
PTCA	perkutane transluminale Angioplastie
re.	rechts
rez.	rezidivierend
Rn	richtig negativ
Rö	Röntgen
ROI	region of interest
Rp	richtig positiv
SCLC	small-cell-lung-carcinom
Skelettszinti	Skelettszintigraphie

SLE	systemischer Lupus erythemathodes
SM	Schrittmacher
sog.	so genannt
Sono	Sonographie
SPECT	Single Photonen-Emissionscomputertomographie
SSZ	Skelettszintigraphie
Sv	Sievert
Szinti	Szintigraphie
Tc	Technetium
TEE	transösophageale Echokardiographie
TKE	Trikuspidalklappenersatz
TNF	Tumornekrosefaktor
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
UA	Unterarm
V.a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
vollst.	vollständig
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WS	Wirbelsäule
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
α	alpha
β^+ -Strahler	Beta-plus-Strahler
γ	Gamma
$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$	Mikrosievert pro Megabecquerel
%	Prozent
<	kleiner
>	größer

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzierte Übersicht der überweisenden Abteilungen	15
Tabelle 2: Strahlenexposition für Erwachsene	28
Tabelle 3: Strahlenexposition für Kinder ab 5 Jahre	28

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Wechselwirkung von Positronen mit Materie (nach Meller 2002)	16
Abbildung 2:	Detektoreanordnung bei einer Koinzidenzmessung (nach Meller 2002)	17
Abbildung 3:	Zufällige Koinzidenzen (nach Meller 2002)	18
Abbildung 4:	Gestreute Koinzidenzen (nach Meller 2002)	19
Abbildung 5:	Struktur des [¹⁸ F]FDG (nach Meller 2002)	22
Abbildung 6:	[¹⁸ F]FDG-Synthese (nukleophile Substitution an TRIFLAT), (nach Meller 2002)	23
Abbildung 7:	Kompartimentmodell von [¹⁸ F]FDG nach Sokoloff et al. (1977)	27
Abbildung 8:	Entzündungsdiagnostik mit 293 MBq [¹⁸ F]FDG (EXACT-HR+) in koronarer (links), transversaler (mitte) und sagittaler (rechts) Schnittführung; Kräftig speichernde Mehrbelegung kranial der Blase mit zentraler Photopenie bei V.a. infiziertem Uterusmyom (Pat. 31)	35
Abbildung 9:	Entzündungsdiagnostik mit 328 MBq [¹⁸ F]FDG (EXACT-HR+) in koronarer Schnittführung; Pathologische Mehranreicherung kräftig fokal im rechten ventralen Oberbauch bei stenosierendem Tumor des Kolon Transversums (Pat. 22)	36

- Abbildung 10: Entzündungsdiagnostik mit 327 MBq [¹⁸F]FDG (EXACT-HR+) in sagittaler Schnittführung; Pathologische Mehranreicherung in Aorta ascendens, Aortenbogen, Supraaortale Äste, Aorta descendens und Aorta abdominalis bei Takayasu-Arteriitis (Pat. 26) 36
- Abbildung 11: Entzündungsdiagnostik mit 328 MBq [¹⁸F]FDG (EXACT-HR+) in koronarer Schnittführung; Kräftige Aktivitätsmehranreicherung im Bereich der gesamten Y-Prothese bei Y-Protheseninfektion (Pat. 49) 39

10 Anlagen

Anlage 1	Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese	97
Anlage 2	Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis	100
Anlage 3	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems	102
Anlage 4	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	105
Anlage 5	Zusatzbefunde	108-110
Anlage 5.1	Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese	108
Anlage 5.2	Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis	108
Anlage 5.3	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems	109
Anlage 5.4	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	110

10.1 Anlage 1: Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnose- sicherung	FDG- Befund
1	37	m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
2	78	m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
3	66	m	bihillär, Colon ascendens und multifokal im kleinen Becken	prolongierter Fieberzustand	CT, Koloskopie	fp
4	58	w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
5	71	w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
6	59	m	normal	prolongierter Fieberzustand	MRT, CT, Dopplersono	rn
7	76	w	Aorta bis prox. Aorta abdominalis und supraaortale Äste	Arteriitis cranialis	Klinik, Labor	rp
8	55	m	multipel im Skelettsystem	Infektkomplikation mit Fieber bei Plasmazytom	Zytologie, CT, Röntgen	rp
9	83	w	Paravertebral rechts im Bereich der Weichteile auf Höhe der unteren BWS, Klappenebene	prolongierter Fieberzustand	TEE, Röntgen, CT	fp
10	51	m	normal	Endokarditis lenta mit Keimnachweis	Mikrobiologie, Klinik	fn
11	65	m	1. Fokal in der linken Axilla, 2. Fokal im oberen Mediastinum, 3. In beiden Sternoklavikular- gelenken, 4. Im Synovialen Anteil des rechten Hüftgelenks	undifferenzierte Oligo-Arthritis, am ehesten rheumatologisch entzündlicher Genese mit B- Symptomatik	CT, MRT, Punktion, Klinik	rp
12	73	m	Aorta abdominalis	Infektion der Bauchaortenaneurysmaprothese durch Streptococcus bovis	Mikrobiologie, Klinik, Labor	rp
13	50	m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
14	72	m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
15	62	w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
16	79	w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn

17	72m	normal	Schrittmachersonden-Infektion mit Nachweis von Staphylococcus epidermis an der rechtsventrikulären Sonde	Mikrobiologie	fn
18	39w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
19	64w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
20	44m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
21	44m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
22	66m	im rechten ventralen Oberbauch	Stenosierender Tumor des Colon transversum, FOU bei Transaminasenerhöhung	CT, Coloskopie	rp
23	85m	1. Im oberen Mediastinum, über dem Aortenbogen links, 2. Multifokal in der Leber, 3. Rechter Oberbauch	polytop hepatisch metastasiertes Kolonkarzinom	CT	rp
24	83m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
25	49m	im Colon ascendens (beginnende pseudomembranöser Kolitis bei Antibiotikatherapie)	rezidivierende Fieberschübe und unklare generalisierte Lymphadenitis, Histologisch: reaktive Lymphadenitis mit ausgeprägter Sinushistiozytose	Histologie, Koloskopie	fp
26	66w	1. Aorta ascendens, 2. Aortenbogen, 3. Supraaortale Äste, 4. Aorta descendens, 5. Aorta abdominalis	Takayasu-Arteriitis	Labor, Klinik, Vordiagnose: auswärts	rp
27	51m	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
28	34w	normal	prolongierter Fieberzustand	keine	rn
29	55w	1. Aktivitätsvermehrung in der ganzen Schilddrüse	subakute Thyreoiditis	Zytologie, Labor	rp
30	76w	normal	Z.n. Urothelkarzinom der Blase mit Nephro-, Ureter-, Blasen und Ureterektomie, Pneumonie bei pulmonaler Stauung	Röntgen, Labor, Klinik	fn
31	41w	cranial der Blase mit zentralen Photopien	infiziertes Uterusmyom	Histologie	rp

32	42m	1. Multifokal in den Weichteilen beider unteren Extremitäten, 2. Beider Achillessehnen, 3. In den Weichteilen beider Füße	V.a. Löfgren-Syndrom mit Erythema nodosa und Arthralgien beider OSG ohne Lungenmanifestation	MRT	rp
33	75m	vor dem 4. LWK links paramedian	prolongierter Fieberzustand	CT	fp

10.2 Anlage 2 : Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnosesicherung	FDG-Befund
1	40w		normal	Ausschluss Vaskulitis	Weiterer klinischer Verlauf	rn
2	39m		normal	V.a. vaskulitische Demenz, Verdachtsdiagnose!	Klinischer Verdacht	rn
3	49w		normal	Ausschluss Vaskulitis	MRT	rn
4	76w		normal	Ausschluss Vaskulitis	Weiterer klinischer Verlauf	rn
5	68w		normal	Ausschluss Vaskulitis	Duplexsonographie, MR-Angiographie	rn
6	72m		normal	Ausschluss Vaskulitis	MRT	rn
7	68w		Sinus max., A. thoracica, A. abdominalis, A. femoralis, A. pulmonalis	Churg-Strauss-Syndrom	MRT	rp
8	68w		normal	keine Aktivität bei Z.n. Churg-Strauss-Syndrom	Labor, Klinik	rn
9	68w		Aorta abdominalis	entz. Restinfiltrat in der A. abdominalis bei bek. Aortitis '02	MRT	rp
10	68w		Aorta, A. femoralis bds.	Aortitis	MRT, Klinik	rp
11	87w		normal	Ausschluss Arteriitis temporalis	MR-Angiographie, Dopplersonographie	rn
12	67w		quergestreifte Muskulatur und Myokard	Entzündliche Myopathie	EMG, Klinik	rp
13	76w		normal	Ausschluss Vaskulitis	CT, Klinik	rn
14	67w		normal	Ausschluss Vaskulitis	Histologie	rn
15	70w		A. thoracica	bestehende Aortitis	Labor, Klinik	rp
16	70w		A. thoracica	bestehende Aortitis	MRT	rp
17	61w		normal	Ausschluss Vaskulitis	Histologie	rn
18	69w		normal	Ausschluss Vaskulitis	CT-Angiographie	rn
19	30w		Aponeurosis palmaris bds.	Arthritis beider Hände	Röntgen, Sonographie	rp
20	74w		Aorta, A. femoralis bds.	Arteriitis Temporalis Horton	Histologie	rp
21	71w		normal	Ausschluss Vaskulitis	Klinik, Labor	rn

22	75w	normal	Ausschluss Vaskulitis	MRT, CT	rn
23	74w	normal	Ausschluss Vaskulitis	Labor, Klinik	rn
24	74m	Aorta thoracalis, Aktivitätsminderung in der A. cerebri media Stromgebiet	hochgradiger Verdacht auf Takayasu Arteriitis	MR-Angiographie	rp
25	74m	normal	Takayasu Arteriitis in Remission	Klinik, Labor	rn
26	61m	normal	Ausschluss Vaskulitis	Labor, Klinik	rn
27	68m	Aorta, A. femoralis bds., Karotiden	Riesenzellarteriitis, partielle Remission	Klinik	rp
28	73m	Aorta descendens	Aortitis	MRT	rp
29	37w	Fokal Aorta ascendens, Mediastromgebiet	Unter Kortisontherapie ANCA-neg. Vaskulitis	MRT, Klinik	rp

10.3 Anlage 3: Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnosesicherung	FDG-Befund
1	86	w	normal	Ausschluss Spondylodiszitis	Skelettszintigraphie, Röntgen	rn
2	46	m	Kortikalis re., tibia bis Markraum	Osteomyelitis re tibia	MRT	rp
3	66	m	normal	Ausschluss Osteomyelitis	Leukozytenszinti., Skelettszintigraphie	rn
4	45	m	TEP-Kragen, Hüftgelenkspfanne	V.a. sept. Hüft-TEP-Lockerung rechts	Mikrobiologie, Klinik	rp
5	87	w	Hüft-TEP, Femurschaft, Weichteile re Femur	Osteomyelitis re Femur mit Weichteilbeteiligung	Skelettszintigraphie, Labor, Klinik	rp
6	68	m	Periprothetisch Hüft-TEP-Schaft	septischer Hüft-TEP rechts	Mikrobiologie	rp
7	78	w	dorsal von LWK5/Os sacrum	Weichteilentzündung im OP-Gebiet L5/Os sacrum	MRT, Klinik	rp
8	67	m	normal	Ausschluss Spondylitis LWK 1/2	Röntgen, Labor	rn
9	81	m	LWK 2/3	Spondylodiszitis L2/3 und Psoasabszess	MRT, Röntgen, CT	rp
10	48	w	normal	Ausschluss einer Osteomyelitis	Histologie	rn
11	77	w	LWK 4/5	Spondylodiszitis L4/5	Klinik, Labor	rp
12	65	m	normal	Ausschluss Osteomyelitis	Röntgen, Klinik	rn
13	55	w	multipel Hüft-TEP links	Protheseninfektion Hüft-TEP links	Sonographie, Mikrobiologie	rp
14	74	m	normal	Ausschluss Spondylodiszitis	Skelettszintigraphie, Klinik	rn
15	72	w	Corpus sternii, bihilär, verminderte Darstellung des KM in den Wirbeln	Plasmazytom	CT, KM-Zytologie, Klinik	rp
16	58	w	Zwischenwirbelraum LWK 3/4	Spondylodiszitis LWK 3/4	Skelettszintigraphie, Klinik, Labor	rp
17	69	m	li Schultergelenk, OP-Gebiet LWS	Spondylodiszitis LWK 3-5, Schultergelenkempyem	MRT	rp
18	79	w	trochanter major, Hüft-TEP-Schaft	Hüft-TEP-Lockerung, periprothetischer Infekt	Klinik, Labor, Immunentzündungszintigraphie	rp

19	44m	Kortikalis des Femurs und Trochanter major	Ostitis re. prox. Oberschenkel	Skelettszintigraphie, Klinik	rp
20	82w	Os sacrum/Iliosacral	frische osteoporotische Fraktur	CT, MRT	fp
21	84w	normal	Ausschluss Spondylodiszitis	Skelettszintigraphie, Klinik	rn
22	20m	normal	Ausschluss Osteomyelitis an der Tibia	Röntgen, klinik	rn
23	73m	LWK 2-3 mit M.Ileopsoas	Spondylitis LWK 2-3	Röntgen, Klinik	rp
24	78w	L2-S1	Wundheilungsstörung nach dorsoventraler Fusion	Labor, Klinik	rp
25	78m	LWK 1/2	Spondylodiszitis L1/2	Klinik	rp
26	82w	BWK 11 und BWK 5	Plasmazytom	Histologie	rp
27	87w	dorsal der LWS und M.iliopsoas bds.	Spondylitis LWK 5-S1	MRT	rp
28	61m	normal	Ausschluss Osteomyelitis li Femur	Skelettszintigraphie, Klinik	rn
29	74m	untere HWS, paravertebral BWK, linker Schulter	Multilokuläre Entzündung C 4/5, BWK 11-12 mit paraventralen und intraspinalen Abzess und der linken Schulter	MRT, Röntgen	rp
30	69m	LWK 1-3	Restentzündung nach operativem Eingriff	MRT	rp
31	53m	normal	Ausschluss einer Spondylodiszitis, Lumbalgien unklarer Genese	Klinik. Labor	rn
32	33w	LWK 5, Weichteile L5-S1	Restentzündung nach operativem Eingriff	MRT	rp
33	76m	Markraum distaler re Tibia	Minimaler Rest der chron. Osteomyelitis	Mikrobiologie	rp
34	73m	Facettengelenk LWK 5	Spondylitis	MRT	rp
35	72w	normal	Ausschluss Spondylodiszitis	MRT	rn
36	74m	Um LWK 4 mit bandförmiger Ausdehnung dorsal und ventral bis A.fomoralis	Abzedierung und Epiduralphlegmone LWK 3-5	MRT, Labor	rp

37	74	m	Anreicherung im OP-Gebiet L1-S1	Entzündlicher Prozess im OP-Gebiet L1-S1	MRT, Labor	rp
38	74	m	LWK 5/S1	Restentzündung nach operativem Eingriff	MRT, Skelettszintigraphie	rp
39	68	w	LWK 5	Restentzündung nach operativem Eingriff	MRT	rp
40	56	m	normal	Ausschluss Spondylodiszitis	CT, Klinik	rn
41	61	m	LWK 5/S1	Restentzündung nach operativem Eingriff	MRT	rp
42	56	m	Synovia ohne Knochenbeteiligung re Knie	Ausschluss einer Osteomyelitis	Skelettszintigraphie, Röntgen	rn
43	36	m	normal	keine entzündliche Veränderung im OP-Gebiet	MRT	rn
44	54	m	normal	Ausschluss Osteomyelitis	MRT, Skelettszintigraphie	rn
45	32	m	re prox. Femur	chron. fistelnde Osteomyelitis re	MRT, Mikrobiologie	rp
46	23	m	normal	Ausschluss Osteomyelitis	MRT, Klinik	rn
47	65	m	normal	Ausschluss Osteomyelitis	Klinik, Röntgen	rn
48	77	m	Am Trochanter major, re Hüft-TEP	Septische Hüft-TEP-Lockerung re	Skelettszintigraphie, Röntgen, Klinik	rp
49	26	m	in Gelenk zwischen Fibula, Tibia und Talus	entzündlicher Prozess re. dist. Tibia, Talus und Fibula	Skelettszintigraphie, Klinik	rp
50	52	m	ventrale Anteil LWK 3	Spondylitis LWK 3	MRT, Klinik	rp
51	73	m	normal	Ausschluss Spondylodiszitis	MRT	rn
52	64	m	Weichteile LWK 2/3, BWK 7/8 und Weichteile	Spondylodiszitis BWK 7 mit paravertebralem Abzess, Abzess L3/4	MRT, Klinik	rp
53	60	m	LWK 2/3 mit Weichteile	Spondylitis mit chron. Osteotitis LWK 2/3	Skelettszintigraphie, Klinik, Labor	rp
54	69	m	Lumbosakraler Übergang mit Weichteilbeteiligung	Spondylitis	MRT, Skelettszintigraphie	rp
55	62	m	li. Christa Iliaca +Weichteile	V.a. entzündlichen Prozess an der Knochenentnahmestelle	Skelettszintigraphie	rp

10.4 Anlage 4: Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnosesicherung	FDG-Befund
1	35w		normal	V.a. M.Still mit rez. Fieberschüben	keine	rn
2	42m		normal	Septisches Krankheitsbild mit Keimnachweis im BK und Venenkatheterspitze	Mikrobio	fn
3	70m		normal	Ausschluss Endokarditis und sept. Milzinfarkt	TEE, Mikrobio, CT	rn
4	45m		normal	Ausschluss Myositis und Vaskulitis	MRT, EMG, Klinik	rn
5	59w		normal	frische Kompressionsfraktur LWK 5, chron. Schmerzsyndrom	keine	rn
6	76w		Synovia beider Hüftgelenke	V.a. Synovitis bds. und postop. Veränderungen	Klinik, Labor	rp
7	82m		Lumbosakraler Übergang	Spondylitis	Mikrobio, Klinik	rp
8	75m		Nasopharynx li.	entzündlicher Fokus im Nasopharynx	MRT	rp
9	70m		Retroperitoneum re, M. Ileopsoas bis Leberforte, multifokal in der Leber	Urethelkarzinom mit multipler Infiltration und Lebermetastasen	CT	rp
10	67w		normal	Pyleonephritis bei Immunsuppression	Urinkultur	fn
11	73m		Hüft-TEP li.	septische Hüft-TEP-Lockerung	Klinik, Labor	rp
12	38m		multifokal in den Extremitäten	hochgradiger Verdacht auf multifokale Osteomyelitis	MRT, Skelettszinti	rp
13	75m		L1/L2, Synovia re. Knie	Spondylodiszitis L1/2, septische Gonarthrose	MRT, Skelettszinti, Klinik	rp
14	78w		kleines Becken, Kolon ascendens, Hilus bds, ISG links	CRP- Erhöhung unklarer Genese	keine (Ausschl: MRT, CT)	fp
15	67m		unterer HWS	Plasmazytom, stabil	MRT	rp
16	66m		normal	Septische Zustände ohne Fokus	keine	rn
17	61m		li. Axilla, li. Oberbauch, Parailiacal, laterale Bauchwand	Lymphombefall	CT, Skelettszinti, Klinik	rp
18	74w		normal	erhöhte Entzündungswerte ohne Fokus	keine	rn
19	42w		Leber Segment VI/VII	Infekt ohne Fokus	MRT, Skelettszinti	fp
20	79w		normal	Divertikulitis Rektum +Sigma	Koloskopie	fn

21	83m	Aortenklappenebene, A.subclavia, A. Iliaca, A. femoralis	Poststreptokokkenglomerulonephritis, Ausschluss Endokarditis und Vaskulitis	Nieren-biopsie, TEE, Echo, MRT	fp
22	77m	multipel im Skelettsystem	Multiple Skelettmetastasen bei Verdacht auf Nieren-Ca.	CT, Klinik	rp
23	76m	normal	erhöhte Entzündungswerte ohne Fokus	keine	rn
24	68m	multipel Hilus bds., re. Leberlappen	septisches Leberabszess re. Lappen, NHL	CT	rp
25	43w	multipel am Ober- und Unterschenkel li., Kolon asc.+des.	chron. entz. Darmerkrankung, Pyoderma gangraenosum und Faszienabszess re Bein.	Klinik, Labor	rp
26	63w	Facettengelenke LWK 5	Ausschluss Osteomyelitis, Facettengelenkentzündung LWK 5	Skelettszinti	rp
27	68m	mediastinal, hilär, multipel in der Lunge	rezidivierende Gastroenteriden durch Norovirus	Mikrobio	fp
28	77w	rechts in der dorsalen Thoraxwand etwa 2.Rippe	Virusinfekt ohne Fokus	CT	fp
29	66m	Gallenblasenbett	Cholecystitis, V.a. Gallenblasenempyem	CT, Sono	rp
30	67w	bds. Basal in der Lunge+ Trachealbaum, Aorta abdominalis	Bronchopneumonie und Arteriosklerotischer Plaque	CT, MRT	rp
31	32w	kranial der li Niere und in der Milz	Panzytopenie unklarer Genese und positiver Milzherd	CT, Labor	rp
32	39m	normal	Sepsis bei Pneumonie und Luesinfektion	Labor, Klinik, Mikrobio	fn
33	45w	axillär, bihilär, inguinal	M. Hodgkin	CT	rp
34	58w	Knochenmark	Organamyloidose	Zytologie, Histologie	rp
35	67m	normal	chron. bakt. Cholangitis	Zytologie, Mikrobio	fn
36	48w	Synovia sämtlicher großen Gelenke	seronegative rheumatoide Arthritis	CT, MRT, Klinik	rp
37	58m	HWS 4/5 + paravertebral	postop. Entzündungsreaktion bei Z.n. epiduralen Empyem	MRT	rp
38	63w	normal	Infekt ohne Fokus	keine	rn
39	87m	Sternoklavikulargelenk bds., supraclaviculär, Akromion re, Ellenbogen li.	entzündliche Systemerkrankung und Polymyalgia rheumatica	Klinik, Labor	rp
40	77m	multiple Mehranreicherung untere BWK	Sepsis durch Staph. Aureus bei Spondylodiszitis BWK 9-10	MRT, Mikrobio, Imm.-szinti	rp
41	44m	normal	Ausschluss eines Reabszesses nach Psoasausträumung links	MRT, Klinik	rn

42	67m	Tonsille/Oropharynx li.	Infekt ohne Fokus, Pleuraerguss	CT, HNO-Konsil	fp
43	65m	normal	septischer Schock mit Nieren- und Leberversagen bei Pneumonie	Mikrobio	fn
44	76w	Knochenmark multipler BWS-Segmente	Spondylodiszitis BWS	MRT, Klinik	rp
45	71m	Diaphyse li Femur	Plasmazytom Stadium I	MRT, Histo	rp
46	69w	LWK 1/2	Abszess LWK 1/2	MRT	rp
47	53m	normal	FUO	keine	rn
48	50m	oberer Mediastinum an der Katetherspitze	Katheterinfektion	Klinik	rp
49	67m	Y-Prothese	Y-Protheseninfektion	CT, Labor	rp
50	57m	re. Oberbauch am oberen Nierenpol in Nachbarschaft zur Leber	Tumorrezidiv eines Pankreaskarzinoms und Cholangitis	CT, Sono	rp
51	78m	normal	Infekt ohne Fokus	keine	rn
52	63m	paravertebral BWK 8	entzündlicher Pannusgewebe BWK 8 bei Z.n. paravertebralem Abszess	Operation	rp

10.5 Zusatzbefunde

10.5.1 Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

Pat-Nr	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnose-sicherung	FDG-Befund
9	83w		im Bereich des Hilus rechts sowie dorsal davon gelegen	Lymphknotenadenopathie bei unklarem Virusinfekt	Röntgen, CT, Klinik	rp

10.5.2 Patienten mit dem Verdacht auf eine Vaskulitis

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnose-sicherung	FDG-Befund
10	68w		Weichteile Höhe LWK 4/5	entzündlich infiltratives Geschehen LWK 4/5	MRT	rp
11	87w		Schultergelenk, links ausgeprägter	entzündliche Weichteilveränderungen li Schulter	CT	rp
14	67w		2. In der kaudalen Schilddrüseloge, fokal, 3. im gesamten Kolonrahmen	Colitis, Hypermetaboler Schilddrüsenherd (Adenom)	Histologie, Szintigraphie	rp
18	69w		Anreicherung an diversen Gelenken	bek. Polyarthrit	Klinik	rp
19	30w		mediales Kniegelenk li	Erguss im Kniegelenk	Sonographie	rp

10.5.3 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnose-sicherung	FDG-Befund
3	66	m	Synovia li Kniegelenk	Synovitis	Skelettszinti	rp
5	87	w	Synovia beider Schultergelenke	Aktivierte Arthrose	Klinik	rp
9	81	m	1. synonialer Anteil beider Schultergelenke, 2. Ringförmig im Schultergürtelbereich li, 3. Kiefergelenk li, 4. Bihiliär, 5. Rechter Hilus + Lungenparanchym, 6. Paravertebral li, 7. Lateraler Bauchdecke li Unterbauch.	1,2: Weichteilprozess, Abszess, Arthritis 3. osteolytische Prozesse am Kiefergelenk li, 4,5. pneumotische Infiltrate, verkalkte Lungenherde, 6. Spondylitis LWK 2/3, 7. Evtl. Hämatom o. spritzenbedingt	MRT, Röntgen, CT, Klinik	rp
15	72	w	Finger-, Hand- und Schultergelenke	Septische Arthritis	Skelettszinti	rp
22	20	m	Weichteile, Op-Narbe	Postoperativ entzündliches Gewebe	Klinik	rp
29	74	m	Op-Gebiet Th 11-12	Entzündlicher Fokus Th 11-12	MRT, Klinik	rp
38	74	m	re Hemibecken, li Humeruskopf	Z.n. Beckenkammentnahme, Knochenmarksödem/Osteoporose li Humeruskopf	MRT, Skelettszinti	rp
40	56	m	re Lungenunterlappen	Pneumonie re Unterlappen	CT	rp
42	56	m	Synovia re Knie	Kniegelenkentzündung re	Skelettszinti, Mikrobio	rp
53	60	m	Re Lunge in Höhe des cranialen Hilus, Lymphknoten bihilär	Z.n. Plattenepithel-Ca im Mediastinum mit chronischer unspez. Entzündung	Histologie	rp

10.5.4 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Pat.Nr.	Alter	Geschl.	Befund	Endgültige Diagnose	Diagnosesicherung	FDG-Befund
5	59	w	Knochenmark	physiologischer Knochenmarkbefund	Zytologie	fp
15	67	m	betonte Synovia beider Hüften	röntgenologisch kein Hinweis auf eine Entzündung	Röntgen	fp
20	79	w	1. Mehranreicherung beider Schilddrüsenlappen, 2. Multiple Photopien in der Leber, 3. Subkostal dorsal rechts in den Weichteilen.	1. Hyperthreose bei Verdacht auf Schilddrüsenautonomie, Struma nodosa I, 2. Multiple Zysten der Leber bei polyzystischer Nierenerkrankung	Endokrinologie, Schilddrüsenzinti, Sonogarchie, Klinik	rp
21	83	m	fokal im rechten Lungenhilus	vermehrter Lymphknotenbesatz	CT	rp
25	43	w	Colon ascendens und descendens	bekannter entzündlicher Darmerkrankung	Klinik	rp
36	48	w	Axilla bds.	Lymphangiopathie der Axilla	Klinik	rp
41	44	m	Bauchwand der linken Flanke, rechte untere Exträmität und Hüftregion	Postoperative Veränderungen in der Flanke, Fehlbelastung re Hüftregion	Klinik	fp
45	71	m	bihilär	Lymphadenopathie	CT	rp

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Johannes Meller für die Vergabe des Themas bedanken; er brachte mir sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Auch in schwierigen Zeiten konnte er mich mit seiner positiven Einstellung zu jeder Zeit motivieren.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin.

Mein besonderer Dank geht hier an Frau O. Gerke, die mit ihrer Hilfsbereitschaft mir immer tatkräftig zur Seite stand. Ein Großer Dank geht hier an meine Freunde Dr. med. Johanna Lemb und Dr. med. Clemens Wolter, die sich an der Korrektur der Arbeit beteiligt haben.

Lebenslauf

Am 10. August 1978 wurde ich, Osman Gürocak, als Sohn von Osman Gürocak und Havva Gürocak, geb. Imdat, in Beysehir in der Türkei geboren.

Von 1985 bis 1990 besuchte ich die Grundschule in Kireli/Beysehir. Von 1990 bis 1992 war ich Schüler in der Orientierungsstufe am Röddenberg in Osterode am Harz. Im Anschluss besuchte ich von 1992 bis 1996 die Realschule und von 1996 bis 1999 das Gymnasium im gleichen Ort. Nach dem Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife begann ich im Oktober 1999 eine Krankenpflegeausbildung an der Krankenpflegeschule im Sertürner-Krankenhaus in Einbeck. Die Ausbildung schloss ich mit dem Examen im September 2002 ab.

Zum Wintersemester 2002/2003 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf. Im November 2008 schloss ich das Studium mit dem Examen ab und bin seitdem Promotionsstudent der Georg-August-Universität in Göttingen. Seit Juni 2009 arbeite ich als Assistenzarzt in der Kardiologie im St.-Johannes-Hospital in Dortmund.

