

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

**Klinischer Stellenwert der Time of Flight FDG-PET/CT bei
entzündungsspezifischen Fragestellungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt
von
Isabell Braune

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

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

II. Berichtserstatterin: Prof. Dr. med. S. Blaschke

III. Berichtserstatter: Prof. Dr. med. C. O. Ritter

IV. Berichtserstatter: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pathologie der Entzündung	1
1.2	Radiopharmaka in der Entzündungsdiagnostik	5
1.3	PET/CT	7
1.3.1	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	7
1.3.1.1	Physikalische Grundlagen der PET	7
1.3.1.2	Detektormaterial und Akquisitionsmodus der PET-Scanner ..	10
1.3.1.3	Bildrekonstruktion der PET-Daten.....	12
1.3.1.4	Methoden zur Schwächungskorrektur für PET-Aufnahmen...	13
1.3.1.5	FDG-Synthese	14
1.3.1.6	Regulation der Glukose- und FDG-Aufnahme in die Zellen...	15
1.3.1.7	FDG-Pharmakokinetik: Drei-Kompartiment-Modell.....	18
1.3.1.8	Quantifizierung der Tracerverteilung in der PET (SUV)	19
1.3.1.9	Befundinterpretation: physiologisches und pathologisches Aktivitätsverteilungsmuster	20
1.3.2	Computertomographie (CT)	21
1.3.2.1	CT-Technik, Untersuchungsprotokolle	21
1.3.2.2	CT-Kontrastmittel	22
1.3.3	Kombinierte PET/CT	23
1.3.3.1	PET/CT-Technik, Indikation, Untersuchungsablauf, Schwächungskorrektur	23
1.3.3.2	PET/CT-Untersuchungsprotokolle.....	25
1.3.3.3	Artefakte in der PET/CT	26
1.3.3.4	Strahlenexposition durch PET/CT	27
2	Zielsetzung	28
3	Patienten und Methode	29
3.1	Patienten.....	29

3.2	Patientenvorbereitung und Durchführung der PET/CT.....	29
3.3	Auswertung der Befunde.....	31
4	Ergebnisse	34
4.1	Klinische Ergebnisse	34
4.1.1	Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese.....	34
4.1.2	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern.....	37
4.1.3	Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis.....	39
4.1.4	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.....	40
5	Diskussion	42
5.1	Diskussion der Ergebnisse	42
5.1.1	Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese.....	42
5.1.2	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern.....	47
5.1.2.1	Patienten mit Sepsis unklarer Genese	49
5.1.3	Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis.....	51
5.1.4	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.....	56
5.1.4.1	Akute und chronische Osteomyelitis des Achsen- und Extremitätenskeletts	56
5.1.4.2	Hüft- und Knie-TEP-Infektion	59
5.1.4.3	Septische Arthritis	65
5.1.5	Zusatzbefunde	65

6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis	68
8	Abkürzungsverzeichnis	86
9	Tabellenverzeichnis.....	88
10	Abbildungsverzeichnis	89
11	Anlagen	91
11.1	Hauptbefunde	91
11.1.1	Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese	91
11.1.2	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	92
11.1.3	Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis.....	93
11.1.4	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.....	94
11.2	Zusatzbefunde	95
11.2.1	Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese	95
11.2.2	Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	96
11.2.3	Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis.....	96
11.2.4	Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.....	96

1 Einleitung

1.1 Pathologie der Entzündung

Entzündung ist eine Reaktion des Bindegewebes auf lokale Noxen, die eine Bindegewebsschädigung hervorrufen können, mit dem Ziel, die Noxe zu beseitigen und den Schaden zu reparieren. Ursachen einer Entzündung können Mikroben, physikalische, chemische, mechanische Reize, Allergene und Fremdkörper sein. Der zeitliche Ablauf einer erregerbedingten Entzündung hängt von der Art, Virulenz und Menge des Erregers und der Abwehrlage des Organismus ab. Nach dem zeitlich-klinischen Verlauf wird eine perakute, akute, sekundär chronische und primär chronische Entzündung unterschieden (Fend und Thomas 2003).

Die perakute Entzündung kann durch eine hohe Virulenz oder Dosis des Erregers oder anderen Noxen, aber auch durch eine schlechte Abwehrlage des Organismus ausgelöst werden. Sie beginnt schlagartig, dauert extrem kurz und verläuft unter Umständen tödlich.

Die akute Entzündung tritt ebenfalls plötzlich auf, zeigt die klassischen Entzündungssymptome und kann wenige Stunden oder Tage dauern. Eine akute Entzündungsreaktion läuft in ihren Grundzügen in unterschiedlichen Geweben gleichförmig ab. In Abhängigkeit von der Art und dem Ausmaß der Schädigung ergibt sich jedoch eine enorme Vielfalt an morphologischen und klinischen Bildern (Müller et al. 2012). Durch die Noxe kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die eine lokale dreiphasische Änderung der Mikrozirkulation im Kapillarbett bewirken. Unmittelbar nach der Schädigung kann es vorübergehend durch die Adrenalinwirkung zur arteriellen Kontraktion kommen (Ischämie). In der zweiten Phase kommt es durch den Einfluss vasoaktiver Substanzen wie Histamin, Prostaglandin, Prostazyklin und plättchenaktivierendem Faktor zur Dilatation der Arteriolen (Hyperämie). Durch den durchblutungsbedingt gesteigerten hydrostatischen Druck im Gefäßsystem und Endothelretraktion mit Lückenbildung im Bereich der Venolen durch vasoaktive Mediatoren wie z. B. Histamin kommt es in weiterer Folge zur Permeabilitätssteigerung der Endstrombahn, die durch die später einsetzende Vasokonstriktion in den postarteriolen Venolen verstärkt wird (Müller et al. 2012; Fend und Thomas 2003). Durch die erhöhte Permeabilität treten Blutflüssigkeit und Proteine (Albumin, Komplementfaktoren, Fibrinogen und Antikörper) ins Interstitium aus (Exsudation). Hierdurch wird die Noxe verdünnt. Darüber hinaus sind Antikörper und Komplementbruchstücke durch Opsonierung aktiv an der Bekämpfung der Noxe beteiligt. Durch die Aktivierung des Gerinnungssystems und Ausbildung eines Fibrinnetzes am Entzündungsort wird die Noxe immobilisiert (Fend und Thomas 2003). Permeabilitätssteigerung kann aber auch direkt durch eine schwere Schädigung des Endothels und der Basalmembran ausgelöst

werden. Neben einem unkontrollierten Flüssigkeitsabstrom kann es zum Erythrozytenaustritt (Diapedeseblutung) und Aktivierung der Gerinnungskaskade durch freigesetzte Basalmembranbestandteile mit Mikrothrombenbildung kommen.

In der akuten Entzündung spielt Leukozytenmigration eine zentrale Rolle (Abbildung 1). Die Leukozytenmigration verläuft vierphasisch. Zuerst gelangen die Leukozyten durch die Strömungsverlangsamung von dem schnell fließenden in den langsam fließenden Randstrom (Margination). Durch eine Interaktion mit Adhäsionsmolekülen von Endothelien (P-Selektin), die nach Aktivierung durch Mediatoren innerhalb von Minuten aus Zytoplasmavesikeln an die Zelloberfläche der Endothelien gelangen, rollen die Neutrophilen auf dem Endothel. Anschließend führt L-Selektin zu einem Festhalten der Granulozyten am Endothel. Infolge einer Aktivierung der Granulozyten durch Entzündungsmediatoren (z. B. IL-8) kommt es über die Leukozytenintegrine LFA-1, CD11a, CD18 und ICAM-1 zu einer festen Bindung der Granulozyten an Endothelzellen (Müller et al. 2012; Fend und Thomas 2003). Die aktivierten Granulozyten flachen sich ab und wandern mittels Pseudopodien, durch hämotaktische Stoffe gelockt, über Interzellulargaps zwischen Endothelien (Diapedese) an die Entzündungs-orte (Migration). Die Basalmembran wird kurzfristig durch zelleigene Kollagenosen überwunden. Am Ort der Schädigung eingetroffen, nehmen die Leukozyten die Gewebetrümmer und Bakterien in ihr Zytoplasma auf und bauen sie ab (Fend und Thomas 2003).

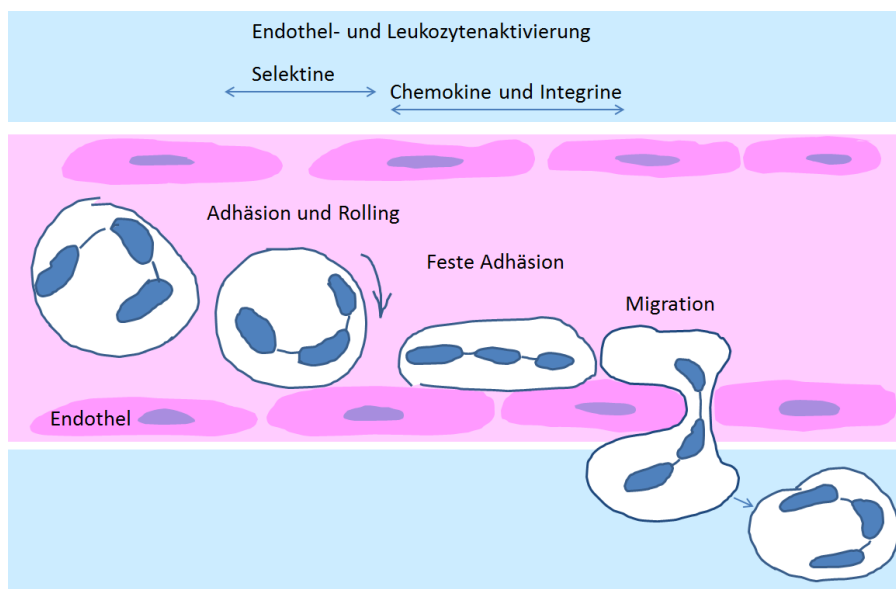


Abbildung 1: Leukozytenmigration. Im entzündlichen Gewebe kommt es zum Kontakt und fester Bindung zwischen Leukozyten und Endothelzellen. Anschließend verlassen die Granulozyten das Gefäßlumen und wandern ins darunterliegende Gewebe. (Abbildung: eigene Darstellung)

Akute Entzündung ist durch fünf Kardinalsymptome (nach Galen und Celsus) gekennzeichnet: Rubor, Tumor, Calor, Dolor und Functio laesa, die aus der lokal veränderten Mikrozirkulation mit Steigerung der Durchblutung und Gefäßdurch-

lässigkeit sowie der Freisetzung chemischer Mediatoren am Ort der Entzündungsreaktion resultieren (Gedigk und Helpap 2012).

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Entzündung können als systemische Reaktion Fieber, Abgeschlagenheit, Tachykardie, Leukozytose, verstärkte Bildung von Akute-Phase-Proteinen, beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Gewichtsverlust und Anämie auftreten (Fend und Thomas 2003).

Eine Entzündung kann sich kontinuierlich (z. B. eitrige Cholezystitis, Pleuropneumonie), lymphogen (Lymphadenitis) und hämatogen (Bakteriämie bzw. Septikopyämie) ausbreiten (Müller et al. 2012; Fend und Thomas 2003).

Bei einem geringen Schaden kommt es nach einer Entzündung zur folgenlosen Ausheilung (*Restitutio ad Integrum*). Geht die Entzündung mit einer schweren Gewebsschädigung und Gewebeuntergang einher, kommt es durch Granulationsgewebe zur Defektheilung mit Narbenbildung (z. B. bei abszedierender Entzündung) (Müller et al. 2012; Fend und Thomas 2003). Als Komplikation einer Narbenbildung können durch Gewebsschrumpfung mechanische Einschränkungen auftreten (z. B. Herzklappeninsuffizienz, -stenose, Ankylose der Gelenke) (Fend und Thomas 2003). Eine Hornhauttrübung kann die Folge einer entzündungsbedingten Neovaskularisation sein (Beers et al. 2007, S. 1088). Aufgrund einer geringeren Festigkeit des Narbengewebes können an Stellen der besonderen mechanischen Beanspruchung Narbenbrüche entstehen (z. B. im Bereich der postoperativen Laparotomienarben) (Müller et al. 2012; Fend und Thomas 2003).

Durch fehlende Beseitigung der schädigenden Noxe kann sich aus einer akuten Entzündung eine sekundär chronische Entzündung entwickeln (z. B. chronische Osteomyelitis, chronische Bronchitis).

Ferner können akute Entzündungen immunologische Zweiterkrankungen verursachen. Durch Infektion induzierte Antikörper und zytotoxische T-Zellen, die mit körpereigenen Antigenen kreuzreagieren, können pathologische Immunreaktionen fernab vom Infektionsort auch nach Elimination des Erregers auftreten (z. B. rheumatische Endokarditis, Immunkomplex-Glomerulonephritis) (Fend und Thomas 2003).

Bei Autoimmunerkrankungen, manchen mikrobiellen Noxen und Fremdkörpern kann eine Entzündung ohne typische klinische Symptome schleichend beginnen (primär chronische Entzündung). Als Beispiel kann hier chronische atrophische Gastritis mit perniziöser Anämie, chronische Polyarthrit, Colitis ulcerosa, Vaskulitis, Tuberkulose und Fremdkörperreaktion genannt werden. Durch den schleichenden Beginn kann sich eine Diagnosestellung als schwierig erweisen. Chronische Entzündungen können Wochen, Monate oder Jahre dauern.

In Abhängigkeit von der Abwehrlage des Organismus können erregerbedingte Entzündungen einen schubweisen Verlauf aufweisen und zur akuten Exzerebration neigen.

Bei chronischer Entzündung wird das histologische Bild von Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und Proliferation des Gefäßbindegewebes bestimmt (Müller et al. 2012; Fend und Thomas 2003). Pathomorphologisch lassen sich

chronisch granulierende, granulomatöse und chronisch lymphozytäre Entzündungen unterscheiden (Müller et al. 2012).

Eine chronisch granulierende Entzündung ist durch Ausbildung von trizonal aufgebautem Granulationsgewebe charakterisiert: innere makrophagen- und lymphozytenreiche Resorptionszone (zur Noxe hin), fibroblasten- und kapillarreiche Mittelschicht (Bindegewebe-Neubildungszone) und kollagen- und fibroblastenreiche Außenzone (Bindegewebs-Ausreifungszone). Damit versucht das Immunsystem, Gewebsdefekte (Abszesse, Fisteln, Ulzera) abzugrenzen und zu reparieren. Bei nekrotischem und nicht resorbierbarem Gewebe, z. B. Knochen, können Sequester entstehen.

Wenn die üblichen Phagozytosevorgänge bei schlecht abzubauenden Erregern oder Fremdkörpern nicht ausreichen, versucht der Organismus die Noxe vom übrigen Gewebe durch die Ausbildung kleiner knötchenförmigen Ansammlungen von Entzündungszellen abzugrenzen (granulomatöse Entzündung) (Fend und Thomas 2003). Die sogenannten Granulome bestehen vor allem aus Makrophagen und ihren Abkömmlingen (Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen) sowie Lymphozyten, Granulozyten und Fibroblasten. Die Makrophagen wandeln sich unter dem Einfluss von T-Helferzellen in Epitheloidzellen um. Diese sind um das Granulomzentrum wallartig (epithelähnlich) angeordnet und riegeln auf diese Weise den Entzündungsherd ab (Müller et al. 2012). Zu den Aufgaben der Epitheloidzellen gehören Zytokinproduktion und Antigenpräsentation (Fend und Thomas 2003). Darüber hinaus verfügen sie über eine schwache Phagozytosefähigkeit (Gedigk und Helpap 2012). Mehrkernige Riesenzellen entstehen durch Fusion einzelner Makrophagen und sind oft Bestandteile von Granulomen. Am äußeren Rand des Granuloms finden sich in der Regel Lymphozyten und Plasmazellen (Müller et al. 2012). Die in der Peripherie des Granuloms gelegenen T-Lymphozyten setzen Zytokine frei (IFN- γ , TNF etc.), die die antimikrobielle Aktivität der Makrophagen erhöhen (Hof 2014; Müller et al. 2012).

In Abhängigkeit von der Ätiologie unterscheidet man Granulome vom Tuberkulose-Typ, Sarkoidose-Typ, Pseudotuberkulose-Typ, rheumatoiden Typ, dem Typ des rheumatischen Fiebers, Fremdkörper-Typ und gemischtzellige Granulome. Bei der chronisch lymphozytären Form der Entzündung stehen Lymphozyten im Vordergrund. Hierzu werden unter anderem Autoimmunerkrankungen gezählt. Dabei kommt es aufgrund einer zunehmenden Parenchymzerstörung und Narbenbildung zum Funktionsverlust des betroffenen Gewebes und der Organe. Aus dem klinischen Alltag können hier chronisch-lymphatische Thyreoiditis, autoimmune Sialadenitis, Autoimmunhepatitis, Lupus erythematodes visceralis, Sklerodermie und chronische Polyarthritiden aufgeführt werden (Müller et al. 2012).

1.2 Radiopharmaka in der Entzündungsdiagnostik

In der Nuklearmedizin können entzündliche Prozesse unter Verwendung von Radiopharmaka diagnostiziert werden. Radiopharmaka sind mit Radionukliden markierte Moleküle, die an biologischen Vorgängen teilnehmen ohne sie zu verändern. Die für die Entzündungsszintigraphie zur Verfügung stehenden Radiopharmaka werden in Abhängigkeit von physiologischen Gegebenheiten, Strahlenexposition, Verfügbarkeit und Kosten eingesetzt (Becker 2000). Es gibt kein ideales radioaktives Arzneimittel, das für alle klinischen Fragestellungen bei entzündlichen Erkrankungen in gleicher Weise einsetzbar wäre. Die Radiopharmaka stellen ein oder mehrere Vorgänge in der bereits geschilderten Entzündungskaskade dar (Schicha et al. 2007).

^{99m}Tc -markiertes Nanocoll aus humanem Serumalbumin gelangt aufgrund der gesteigerten Permeabilität durch entzündungsvermittelte Endotheldefizeszenzen ins Interstitium, wo es durch Gewebsmakrophagen phagozytiert wird (Meller o. J.).

^{99m}Tc - oder ^{111}In -markiertes humanes Immunglobulin (HIG) reichert sich ebenfalls infolge gesteigerter Kapillarpermeabilität durch unspezifische Extravasation im entzündlichen Gewebe an. Radioaktiv markierte Immunglobuline verbleiben lange in der Zirkulation (Blutpool). Aufgrund der lang anhaltenden hohen intravasalen Aktivität lassen sich Entzündungsherde im Bereich des Herzens und der großen Gefäße daher schwer nachweisen. Gute Resultate finden sich hingegen in der Entzündungsdiagnostik des muskuloskelettalen Systems, der Lunge und des Abdomens (Boerman et al. 2001).

Die aktive Leukozytenwanderung in Entzündungsgebiete wird durch in-vitro-markierte autologe patienteneigene Granulozyten oder ^{99m}Tc -markierte monoklonale Antigranulozytenantikörper (In-vivo-Markierung) dargestellt.

Die In-vitro-Markierung der Leukozyten mit ^{111}In -Oxin und ^{99m}Tc 99-HMPAO wird an einer gemischten Leukozytenpräparation aus Granulozyten und Lymphozyten des Patienten vorgenommen (Becker 1999). Beide Tracer sind lipophil und wandern in die Zellen. Da die strahlensensiblen Lymphozyten nach der radioaktiven Markierung ihre Vitalität verlieren, lassen sich mit in-vitro-markierten Leukozyten nur granulozytäre Entzündungen darstellen (Meller et al. 2002b).

Wegen einer kurzen Halbwertszeit (HWZ) von 6 h ist eine Markierung mit ^{99m}Tc für die Diagnostik einer akuten Entzündung besser geeignet, da hier mit einer raschen Zellwanderung zu rechnen ist. Bei chronischen Entzündungen mit herabgesetzter Zellmigration kann eine Indium-Oxin-Markierung wegen der verhältnismäßig langen Halbwertszeit des Radionuklids (von 2,8 d) verwendet werden (Schicha et al. 2007). Im Gegensatz zu der extrem festen Bindung von ^{111}In an die Granulozyten ist die Markierung mit ^{99m}Tc -HMPAO nicht besonders stabil und es kommt rasch zu einer unspezifischen Tracer-Ausscheidung über die Nieren und ab 3 Stunden nach Injektion (post injection, p. i.) über den Darm. Somit ist es für die Diagnostik renaler Entzündungen nicht geeignet. Um eine

entzündliche Darmerkrankung nicht zu übersehen, müssen beim Einsatz von ^{99m}Tc -HMPAO-markierten Zellen abdominelle Aufnahmen zwei Stunden p. i. abgeschlossen werden (Meller et al. 2002b). Der Vorteil der ^{99m}Tc -markierten Leukozyten gegenüber ^{111}In -markierten Leukozyten ist die kürzere Untersuchungsdauer, eine bessere Bildqualität und eine geringere Strahlenexposition (Haberkorn 2001).

Die Isolation und In-vitro-Markierung der Leukozyten ist insgesamt sehr zeit- und arbeitsintensiv. Darüber hinaus erfordert es eine spezielle Ausrüstung und setzt Umgang mit potentiell infektiösen Blutprodukten voraus.

Eine alternative Methode zu in-vitro-markierten Leukozyten ist eine In-vivo-Markierung mit ^{99m}Tc -markierten murinen monoklonalen Antigranulozyten-Antikörpern, die an Oberflächenantigene (Adhäsionsmoleküle) der Granulozyten und ihrer unreifen Vorstufen binden. Zurzeit gibt es zwei kommerziell erhältliche Antigranulozyten-Antikörper: einen kompletten IgG-Antikörper (Scintimun[®]) und ein Antikörper-Fragment (Leucoscan[®]). Der komplette Antigranulozyten-Antikörper (AG-AK) bindet an das Non-specific Cross-reacting Antigen 95 (NCA-95) und das Antikörper-Fragment an Non-specific Cross-reacting Antigen 90 (NCA-90) (Becker 1999). Die Antikörper gelangen zellgebunden an die zirkulierenden Granulozyten in den Entzündungsherd oder werden im entzündlichen Gewebe über gesteigerte Permeabilität angereichert und binden dort an die Granulozytenoberfläche (Becker 1999). Daher können reparative oder tumoröse Prozesse, die mit einer erhöhten Permeabilität einhergehen, Entzündungen vortäuschen (Meller 2009a). Ein großer Vorteil dieses Verfahrens ist die schnelle und einfache Markierung ohne Handhabung potentiell infektiösen Patientenbluts. Ein Nachteil der kompletten murinen Antikörper ist die Tatsache, dass es zur Bildung von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMAs) kommen kann (in circa 10 % der Fälle) (Becker 2000). Folglich muss nach einer erneuten Injektion mit einer Immunreaktion und falsch-negativen Ergebnissen gerechnet werden (Elser 2003). Die Bildung von HAMAs ist dosisabhängig und steigt mit der Menge der applizierten Antikörper. Die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt 250 µg Proteine (Becker 2000).

Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) sollte bei allen Patienten vor der Entzündungsszintigraphie mit Scintimun[®] zum Ausschluss von Anti-Maus-Antikörpern ein HAMA-Test durchgeführt werden (auch als Schnelltest: Milenia[®] QuickLine HAMA von der Firma Milenia Biotec erhältlich). Bei einem positiven Testergebnis ist eine Immunszintigraphie mit den kompletten murinen Antikörpern kontraindiziert (Assessment report for Scintimun 2009).

^{67}Ga (Gallium)-Citrat zeigt eine ähnliche Biodistribution wie Eisen und hat eine hohe Affinität zu eisenbindenden Proteinen. Nach intravenöser Injektion bindet es an Serumtransferrin und wird bei erhöhter Kapillardurchlässigkeit perivaskulär akkumuliert. Dort bindet es an Proteine von Leukozyten (Laktoferrin), Bakterien (Siderophoren) und Tumorzellen (Transferrinrezeptor CD71) und wird durch Makrophagen phagozytiert (Becker 2000; Haberkorn 2001).

Gallium-Citrat wurde früher in der Entzündungsdiagnostik bei Fieber unklarer Genese (FUO) und bei Verdacht auf Spondylodiszitis eingesetzt (Becker 2000). Es wird in gleicher Weise in septischen, aseptischen und malignen Prozessen angereichert und hat eine niedrige Spezifität.

Wegen relativ hoher Strahlenexposition (lange Halbwertszeit und eine hohe Gamma-Energie), schlechter Bildqualität und einer langen Untersuchungsdauer wird ⁶⁷Gallium-Citrat-Szintigraphie in Europa nicht mehr verwendet (Meller und Becker 2001).

¹⁸F-Fluorodeoxyglukose (¹⁸F-FDG, FDG) ist ein Glukoseanalogon und wurde ursprünglich in der Tumordiagnostik eingesetzt (Becker 2000). Die meisten Tumorarten mit gesteigertem Stoffwechsel nehmen durch Überexpression von Glukosetransportern (GLUT1 und GLUT3) und Überproduktion von Hexokinase II vermehrt Glukose auf (Biersack 2009; Krause et al. 2007). Über den gleichen Mechanismus gelangt FDG in die Tumorzellen und wird dort akkumuliert, wobei der FDG-Uptake mit der Stoffwechselaktivität und Malignität des Tumors korreliert.

Im Zusammenhang mit der Tumordiagnostik wurde immer wieder FDG-Anreicherung im entzündlichen Gewebe beschrieben (Becker 2000). Das Prinzip dieser Anreicherung beruht auf der Tatsache, dass Entzündungszellen Glukose als Energiequelle verwenden (Haberkorn 2001).

Inzwischen gibt es zahlreiche Studien, die eine Überlegenheit der FDG-PET bzw. kombinierter FDG-PET/CT bei einer Vielzahl entzündlicher Prozesse gegenüber den herkömmlichen nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren belegen (u.a. Hayakawa et al. 2012; Bleeker-Rovers et al. 2008; Blockmans et al. 2001; Buyschaert et al. 2004; Keidar et al. 2008; Meller et al. 2000; Seshadri et al. 2012). Die Hauptindikationen für FDG-PET in der Entzündungsdiagnostik sind Abklärung von Fieber unklarer Genese, Vaskulitis und Osteomyelitis (Meller und Ivancevic 2009). Der Vorteil dieser Methode ist die überlegene Biokinetik des Tracers, deutlich höhere Ortsauflösung und somit höhere Bildqualität im Vergleich zur konventionellen Szintigraphie und eine relativ kurze Untersuchungsdauer, sodass die Diagnose schneller gestellt werden kann (Meller und Becker 2001).

1.3 PET/CT

1.3.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.3.1.1 Physikalische Grundlagen der PET

PET ist ein tomographisches bildgebendes diagnostisches Verfahren, mit dem metabolische Prozesse unter Verwendung von Positronenstrahlern im Körper abgebildet werden (funktionelle Bildgebung).

Positronenstrahler sind Radionuklide, die beim Zerfall in ein stabiles Element Positronen (β^+) aussenden (Townsend 2008). Positronen sind positiv geladene Elementarteilchen, die bis auf das Vorzeichen der elektrischen Ladung und des magnetischen Momentes die gleichen physikalischen Eigenschaften wie Elektronen haben. Nachdem ein Positron durch elastische Stöße im Gewebe mit den Atomelektronen abgebremst wurde, interagiert es mit einem Elektron (Abbildung 2). Diese Paarung (Positronium) hält einen Bruchteil einer Sekunde. Anschließend wird die Masse des Positrons und des Elektrons in Energie umgewandelt. Diesen Vorgang nennt man Positronenvernichtung (Annihilation). In diesem Zusammenhang entstehen zwei Gamma-Quanten von je 511 keV (Vernichtungsstrahlung), die in einem Winkel von 180° emittiert werden (Nehrbass-Ahles und Fiedler 2010).

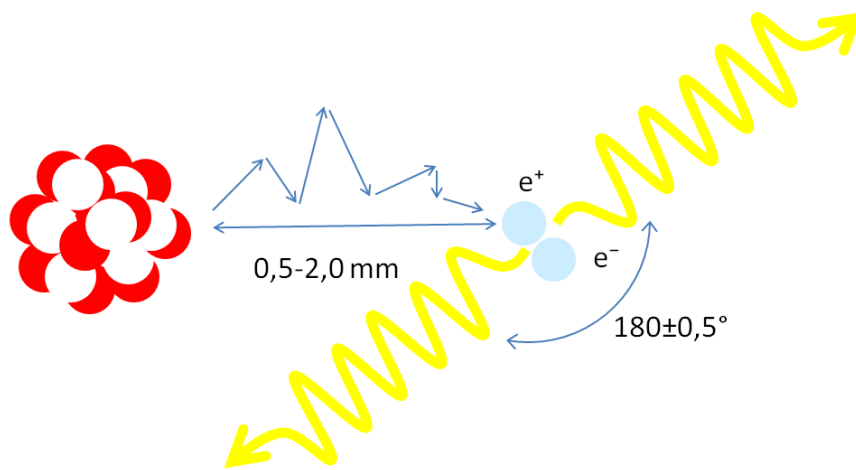


Abbildung 2: Positronenzerfall und Annihilation. Das freigesetzte Positron wird im Gewebe abgebremst und mehrmals gestreut, bevor es mit einem Elektron kollidiert und zerstrahlt. Der Winkel zwischen den beiden Gammaquanten der Vernichtungsstrahlung hängt vom Restimpuls des Positrons zum Zeitpunkt der Annihilation ab. (Abbildung: eigene Darstellung)

Zum Nachweis der Vernichtungsstrahlung werden Koinzidenzdetektoren eingesetzt, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Dabei registrieren zwei gegenüberliegende Detektoren nur die Gamma-Quanten, die annähernd gleichzeitig auftreten (Koinzidenzen) und eine Energie von je 511 keV aufweisen (Nehrbass-Ahles und Fiedler 2010).

Bei der Messung wird nicht der Ort des Positronenzerfalls, sondern nur der Ort der Positronenvernichtung erfasst. Darüber hinaus wird die Ortsauflösung vom Restimpuls des Positrons beeinflusst, der dazu führt, dass die γ -Quanten sich nicht exakt unter einem Winkel von 180° bewegen (Akollinearität) (Saha 2010). Bei ^{18}F kann dieser Winkel um $0,5^\circ$ variieren (Degenhardt und Thon 2007). Aufgrund der physikalischen Effekte ergibt sich eine Ungenauigkeit der Ortsbestimmung von bis zu 2 mm (Townsend 2008).

Unerwünschte bzw. unwahre Koinzidenzen (Streu- und Zufallskoinzidenzen) tragen ebenfalls zu einer ungenauen Bestimmung der Tracerverteilung im Körper bei und müssen daher herausgefiltert oder herausgerechnet werden. Wahre Koinzidenzen entstehen, wenn zwei γ -Quanten von derselben Annihilation stammen und ihre volle Energie von 511 keV zeitgleich (in einem Zeitfenster von Nanosekunden) ohne Interaktion mit der Materie an zwei gegenüberliegende Detektoren abgeben (Abbildung 4a). Eine Verbindungslinie (Koinzidenzlinie, Line of Response, LOR) zwischen diesem Detektorpaar gibt an, wo die Quelle der gleichzeitig registrierten Ereignisse gelegen hat (Abbildung 3). Aus der Verteilung der LORs ergibt sich eine räumliche Verteilung der Radioaktivität im Körper (Bachor und Fiedler 2010).

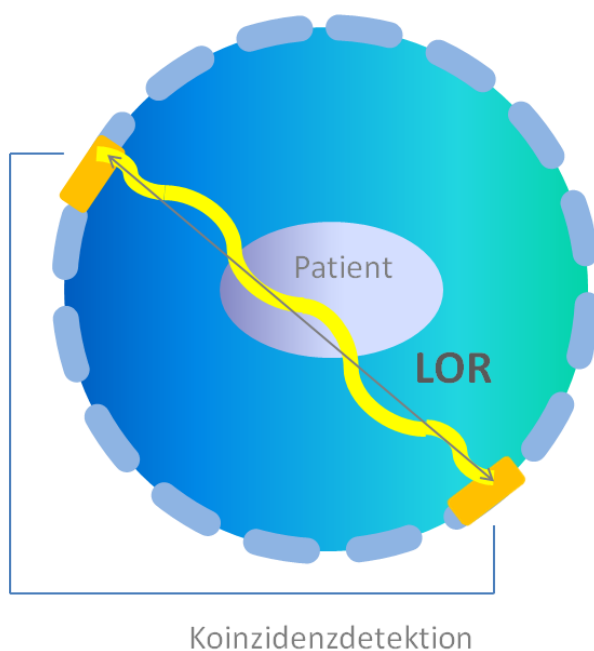


Abbildung 3: Verlauf der Line of Response (LOR). (Abbildung: eigene Darstellung).

Wenn die Photonen in der Materie abgelenkt oder geschwächt werden, (Compton-Streuung) treten Streukoinzidenzen auf (Abbildung 4b). Zufällige Koinzidenzen stammen von zwei verschiedenen zur gleichen Zeit stattfindenden Annihilationen (Abbildung 4c). Streu- und Zufallskoinzidenzen bilden falsche LORs und führen zu einer schlechten Bildqualität (Bachor und Fiedler 2010).

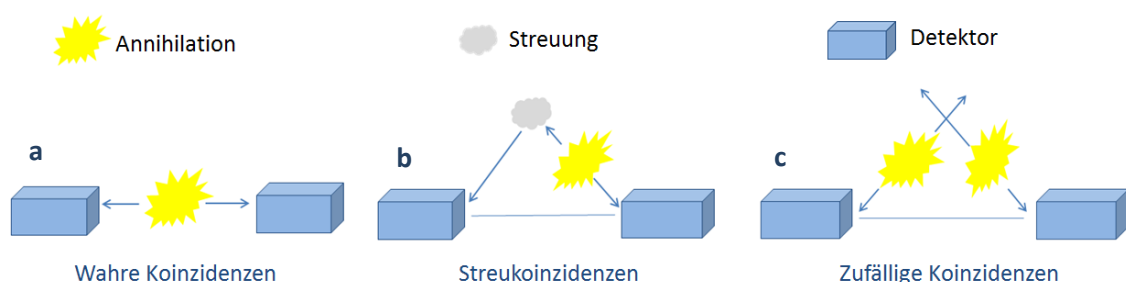


Abbildung 4: Wahre (a) und falsche Koinzidenzen (b und c). (Abbildung: eigene Darstellung)

Die Anzahl der Streukoinzidenzen kann durch Festlegen einer Energieschwelle am Detektor reduziert werden. Da die gestreuten Photonen durch Wechselwirkung mit der Materie an Energie verlieren, werden sie dann nicht mehr als Ereignisse registriert. Zufallskoinzidenzen lassen sich durch kürzeres Koinzidenzfenster minimieren. Außerdem werden sie durch spezielle Korrekturalgorithmen berechnet und von der Zählrate subtrahiert (Bachor und Fiedler 2010).

1.3.1.2 Detektormaterial und Akquisitionsmodus der PET-Scanner

Zum Nachweis der Gammastrahlung sind PET-Geräte mit Detektoren aus Szintillationskristallen ausgestattet. Die im Kristall einfallenden Gammaquanten lösen schwache Lichtblitze aus (Szintillationen). Dieses Licht wird dann in dem daran angeschlossenen Photomultiplier in elektrische Impulse umgewandelt und kann so quantitativ gemessen werden. Die Effizienz des Detektorsystems wird durch die Dichte, Ordnungszahl, Lichtausbeute und Abklingzeit des Kristalls bestimmt. Mit zunehmender Dichte steigt die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit der einfallenden Strahlung. Bei größerer Ordnungszahl nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Photoeffektes im Vergleich zur Comptonstreuung zu. Hohe Lichtausbeute ergibt eine feine Energieauflösung und reduziert die Streukoinzidenzen. Kurze Abklingzeit (Lichtabklingzeit, Detektorzeit) korreliert mit einer guten Zeitauflösung des Kristalls und minimiert das Bildrauschen (zufällige Koinzidenzen) (Nehrbass-Ahles und Fiedler 2010).

Bei den ersten PET-Scannern kam thalliumdotiertes Natriumiodid (NaI) als Detektormaterial zum Einsatz (Tabelle 1). Gegen Ende der 80er-Jahre wurde es durch Bismutgermanat (BGO) abgelöst, das eine doppelt so hohe Dichte und eine höhere effektive Ordnungszahl hat und dadurch eine besonders hohe Absorption von hochenergetischer Gammastrahlung aufweist (Beyer et al. 2002). In den Geräten der neuesten Generation werden zunehmend Lutetiumoxyorthosilicat-Kristalle (LSO) bzw. Lutetiumyttriumoxyorthosilicat-Kristalle (LYSO) verwendet (Saha 2010). Im Vergleich zu BGO haben LSO und LYSO eine höhere Lichtausbeute und kürzere Szintillationszeit, die mit einer höheren Zählrate einhergeht (Beyer 2004; Baghaei et al. 2013).

	Dichte g/cm^3	Abklingzeit ns	Relative Lichtausbeute %
NaI(Tl)	3,67	230	100
BGO	7,13	300	15
LYSO	7,1	41	80
LSO	7,4	40	75

Tabelle 1: *Physikalische Eigenschaften der in der PET verwendeten Detektormaterialien*
(Quelle: in Anlehnung an Townsend 2004; Lewellen 2008)

Durch Weiterentwicklung der Detektortechnik wurde eine präzise Messung der Flugzeit der hochenergetischen Photonen der Vernichtungsstrahlung möglich (Nehrbass-Ahles und Fiedler 2010). Durch diese sogenannte Time-of-Flight-Technologie (TOF) kann die Quelle auf der LOR mit einer Genauigkeit von ca. 10 cm bestimmt werden (Hämisch und Egger 2007). Dadurch werden die Ortsauflösung und der Bildkontrast deutlich verbessert, sodass auch kleine Läsionen leichter erkennbar sind. Ein weiterer Vorteil dabei ist, dass bei besserer Bildqualität die Untersuchungszeit verkürzt wird und die dem Patienten applizierte Aktivität reduziert werden kann (Degenhardt und Thon 2007).

Moderne PET-Scanner bestehen aus Blockdetektoren, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind (Abbildung 5a). Blockdetektoren sind aus bis zu 8×8 quadratischen Einzelkristallen mit einer Größe von 4×4 bis $6 \times 6 \text{ mm}^2$ in axialer Richtung zusammengesetzt und werden von vier Photomultipliern ausgelesen. Die einzelnen Kristalle des Blockdetektors werden durch ein gut reflektierendes Material voneinander abgeschirmt. Der Vorteil dabei ist die hohe Zählstatistik und hohe Ortsauflösung (Ostertag 1992).

Die PET-Detektoren sind in der Regel aus drei bis vier hintereinander angeordneten Blockdetektorringen zusammengesetzt, sodass ein größeres Volumen simultan erfasst werden kann (Abbildung 5b). Das axiale Gesichtsfeld (Field of View, FOV) der modernen PET-Scanner beträgt 15 bis 22 cm (entsprechend einer Bettposition) (Newiger 1998; Beyer 2011).

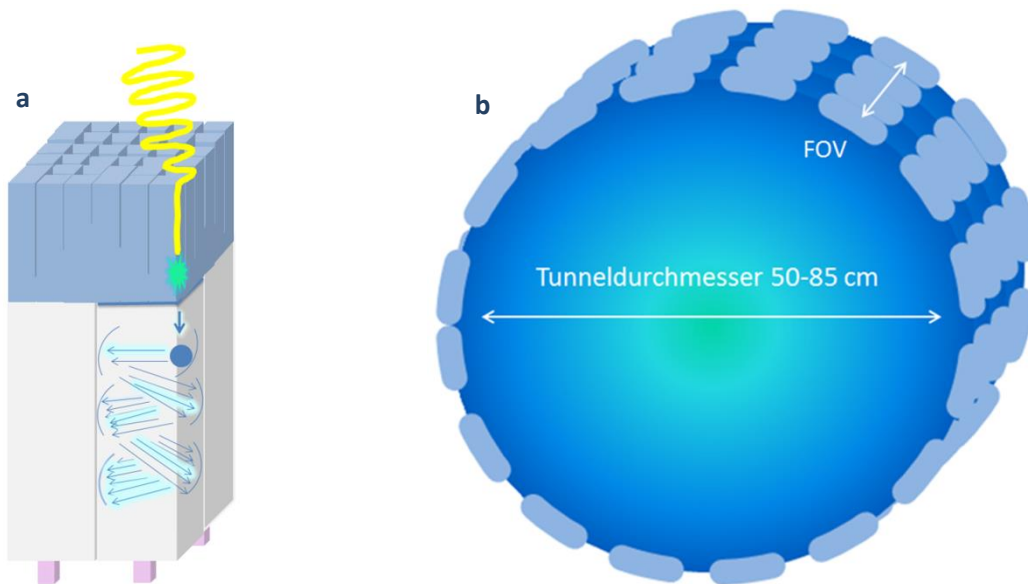


Abbildung 5: PET-Detektorsystem. **a** Ein Detektorbaustein (**Blockdetektor**) ist aus einem Szintillationskristall und vier Photomultipliern (Photonenverstärker) zusammengesetzt. Die Einschnitte des Kristalls bilden Lichtwege. Blockdetektoren sind ringförmig um den Patienten angeordnet. **b** Die PET-Komponente der modernen PET/CT-Scanner besteht aus drei bis vier solcher **Detektorringe** (FOV: 15-22 cm), die im 3D Modus simultan ausgelesen werden. Im Vergleich zu den ersten Einring-Systemen wird dadurch ein größeres Untersuchungsvolumen in kürzerer Zeit erfasst. Mit der Anzahl der Detektorringe steigt die Zählrate (Detektoreffizienz, Sensitivität des Detektorsystems), wodurch weniger Aktivität benötigt wird. (Abbildung: eigene Darstellung)

Die PET-Geräte können im 2D- oder 3D-Akquisitionsmodus betrieben werden, wobei der 3D-Modus am weitesten verbreitet ist. Beim 2D-Modus führen die zwischen den einzelnen Detektorebenen eingesetzten Wolframsepten zur Reduktion der Streukoinzidenzen, da hier nur die Koinzidenzen einer Ebene oder deren direkten Nachbarn registriert werden können. Durch die Abschirmung der schräg einfallenden Photonen werden jedoch auch die wahren Koinzidenzen unterdrückt, was zur Reduktion der Empfindlichkeit des Systems und längeren Untersuchungszeiten führt. Beim septenlosen 3D-Modus werden auch schräg einfallende Koinzidenzen von mehreren Schichten gemessen. Daraus resultiert nach Abzug der falschen Koinzidenzen, die bei fehlenden Septen mitgezählt werden, eine höhere Netto-Systemempfindlichkeit des 3D-Aufnahmemodus gegenüber dem 2D-Modus um den Faktor 5. Durch die höhere Sensitivität wird im 3D-Modus weniger Aktivität benötigt, was die Strahlenexposition des Patienten reduziert. Der 3D-Modus verkürzt die Untersuchungszeit, setzt jedoch eine größere Rechenkapazität voraus (Nehrbass-Ahles und Fiedler 2010; Bachor und Fiedler 2010).

1.3.1.3 Bildrekonstruktion der PET-Daten

Um eine optimale Bildqualität zu erzielen und eine Quantifizierung der Tracerkonzentration im Körper zu ermöglichen, werden die gewonnenen PET-Daten vor der Rekonstruktion korrigiert (Schwächung, Streuung, zufällige

Koinzidenzen, Detektorgeometrie, Größe und Abstand der Detektoren, Einfallswinkel, Detektoreffizienz, Totzeit der Elektronik) (Beer und Botterweck 2014).

Für die Bildrekonstruktion der Emissionsdaten werden heute iterative Bildrekonstruktionsalgorithmen verwendet, die im Vergleich zu der früher gängigen gefilterten Rückprojektion weitaus bessere Resultate liefern. Charakteristisch für dieses Verfahren sind Bilder mit exakter Betonung von Organ- und Körperkonturen ohne Strahlenartefakte (Lange 2002).

Die meisten iterativen Rekonstruktionsverfahren basieren auf dem Maximum-Likelihood Expectation Maximisation Algorithmus (MLEM) von Shepp und Vardi (Musmann et al. 2005). Unter der Berücksichtigung der Zählstatistik der PET-Aufnahmen beruht diese Technik auf einer schrittweisen (iterativen) Annäherung (Konvergenz) einer gemessenen an die vorausberechnete (geschätzte) Aktivitätsverteilung. Dabei wird zuerst ein Bild (Aktivitätsverteilung) im untersuchten Objekt anhand einer Projektion in einer bestimmten Richtung geschätzt (modelliert). Ausgehend von der geschätzten Aktivitätsverteilung werden Projektionen für alle Projektionswinkel errechnet und mit den tatsächlich gemessenen Daten verglichen. Dabei wird die geschätzte Aktivitätsverteilung jeweils neu ermittelt. Der Vorgang wird so lange wiederholt, bis der Unterschied zwischen den gemessenen und errechneten Werten minimal ist (Lange 2002). Dann kann davon ausgegangen werden, dass dieses Verteilungsmuster (Modell) der tatsächlichen Aktivitätsverteilung ziemlich nahe kommt (Schubiger und Westera 2002).

Im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion ist diese Methode insgesamt sehr zeit- und rechenintensiv und erfordert eine hohe Rechnerkapazität.

Der Ordered Subsets Expectation Maximisation Algorithmus (OSEM) ist eine zeitoptimierte Erweiterung des MLEM-Verfahrens. Anstelle der gesamten Menge der Projektionsbilder werden hier geordnete Untermengen (Ordered Subsets) gebildet, die alle gemessenen Ergebnisse repräsentieren. Der bereits zuvor beschriebene iterative Algorithmus wird dann für jede Untermenge und nicht für jeden Projektionswinkel für die Bildrekonstruktion genutzt und der Prozess dadurch deutlich beschleunigt (Musmann et al. 2005).

Die iterativen Rekonstruktionsverfahren wurden ursprünglich für 2D-Messungen eingeführt. Bei dreidimensional aufgenommenen Bildern mussten früher 3D-Datensätze zuerst in 2D-Daten umgerechnet werden (Rebinning) (Tarantola et al. 2003). Durch moderne leistungsfähige Rechner ist inzwischen auch eine direkte Verarbeitung der umfangreichen 3D-Daten (ohne Rebinning) mittels 3D-Algorithmen möglich (z. B. RAMLA = Row Action Maximum Likelihood Algorithm von der Firma Philips oder Vuepoint von General Electric), was sich in einer deutlichen Verbesserung der Bildauflösung widerspiegelt (Hämisch und Egger 2002).

1.3.1.4 Methoden zur Schwächungskorrektur für PET-Aufnahmen

Durch die Wechselwirkung von Quantenstrahlung mit Materie wird Photonenstrahlung im Gewebe durch Absorption und Streuung geschwächt (Beyer 2011).

Um Bildverfälschungen zu vermeiden, ist eine Schwächungskorrektur der Emissionsdaten erforderlich (Geworski et al. 2005). Dazu werden bei den reinen PET-Geräten Schwächungskoeffizienten durch eine separate zeitaufwendige Transmissionsmessung bestimmt. Hierzu werden externe um den Patienten rotierende ^{68}Ge -Germanium-Stabquellen oder ^{137}Cs -Cäsium-Punktquellen verwendet. Daraus wird die Absorption im Patientenkörper ermittelt und der Korrekturfaktor berechnet. Im Gegensatz dazu werden bei den kombinierten PET/CT-Geräten zur Schwächungskorrektur anstelle radioaktiver Quellen CT-Transmissionsdaten genutzt, wodurch die Untersuchungszeit insgesamt deutlich reduziert wird (Beyer 2011).

1.3.1.5 FDG-Synthese

^{18}F -Fluor-2-Deoxyglukose (^{18}F -FDG, FDG) ist ein Glukosederivat und unterscheidet sich von der normalen Glukose durch ^{18}F -Atom als Positronenstrahler (anstelle der Hydroxylgruppe) an der C2-Position des Zuckermoleküls (Abbildung 6).

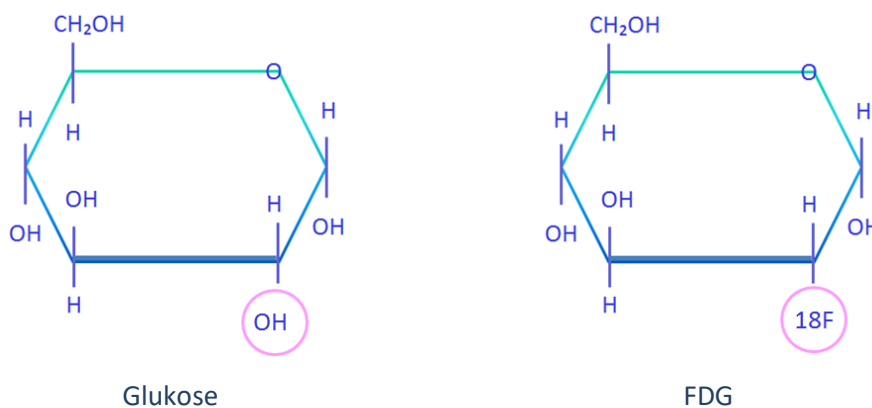


Abbildung 6: Chemische Struktur von Glukose und FDG. FDG unterscheidet sich von Glukose am Kohlenstoffatom 2. (Abbildung: eigene Darstellung)

^{18}F Fluor ist aufgrund der leichten Herstellbarkeit, seiner günstigen zerfalls- und biochemischen Eigenschaften weit verbreitet. Es wird in PET-Zentren hergestellt, die über ein Zyklotron zur Produktion der Isotopen und ein radiopharmazeutisches Labor verfügen. Aufgrund seiner relativ langen Halbwertszeit von 110 Minuten können seine Produkte an diagnostische Zentren, sogenannte Satellitenzentren ohne eigenes Zyklotron und radiochemische Ausrüstung ausgeliefert werden (Kniess und Steinbach 2009).

Die Radiosynthese von ^{18}F -FDG ist ein mehrstufiger Prozess und kann prinzipiell über zwei Wege erfolgen: durch eine elektrophile Fluorierung von Kohlenstoffdoppelverbindungen mit ^{18}F -F₂-Gas oder eine nukleophile Substitution mit ^{18}F -Fluorid an Mannosetriflat. Aufgrund einer größeren absoluten Ausbeute und einer höheren radiochemischen Reinheit sowie kürzerer Reaktionszeit wird in der Praxis der zweite Weg präferiert, der nachfolgend kurz dargestellt wird (Yu 2006).

Zur Produktion von ^{18}F -Fluorid werden geladene Teilchen mit einer hohen Bewegungsenergie verwendet. In einem Zyklotron werden sie beschleunigt und auf ein sogenanntes Target (Zielfläche), in dem Fall ^{18}O -angereichertes Wasser (schweres Wasser) geschossen (Saha 2010). Hierbei wird ein Neutron aus dem Kern herausgeschossen und es entsteht ein instabiles ^{18}F -Fluorid mit einem Überschuss an Protonen. Die Kurzschreibweise für diese Reaktion ist $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$. Das in ^{18}O -Wasser gelöste trägerarme ^{18}F -Fluorid wird dann aus dem Target isoliert, in eine chemisch reaktive Vorstufe umgewandelt und mit einer zyklischen inaktiven Vorläuferverbindung (acetylgeschütztes Mannose-triflat) durch eine nukleophile Substitution gekoppelt. Nach hydrolytischer Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen entsteht das eigentliche Radiopharmakon. Das Produkt wird anschließend gereinigt und als physiologische Injektionslösung aufbereitet (Formulierung). Nach Sterilfiltration und Qualitätskontrolle kann dann ^{18}F -FDG im rechtlichen Sinne freigegeben werden (Kniess und Steinbach 2009). Das teure schwere Wasser wird nach Bestrahlungsende zurückgewonnen und kann erneut als Target eingesetzt werden (Eisenhut und Mier 2001). Wegen radioaktiver Strahlung erfolgt die Radiosynthese mittels softwaregesteuerter Syntheseapparaturen in bleiabgeschirmten Syntheseboxen (sogenannten Hot-Boxes) (Kopka und Wagner 2008).

1.3.1.6 Regulation der Glukose- und FDG-Aufnahme in die Zellen

Glukose ist die Hauptenergiequelle im menschlichen Körper. Die Energieversorgung der Zellen erfolgt in der Regel durch einen aeroben glykolytischen Abbau von Glukose. Bei starker Muskelbeanspruchung und in den Erythrozyten findet dagegen anaerobe Glykolyse statt.

Durch verschiedene Regulationsmechanismen wird der Blutzuckerspiegel weitgehend konstant gehalten. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel (Glukoseaufnahme in die Muskel- und Fettzellen, gesteigerte Glykolyse in der Leber, vermehrte Glykogensynthese in der Leber und im Muskel). Seine Gegenspieler (Glukagon, Katecholamine, Schilddrüsenhormone T3 und T4, Glukokortikoide und das Wachstumshormon STH) erhöhen hingegen den Glukosespiegel.

Die Zellmembranen sind aufgrund ihres lipophilen Charakters für hydrophile Substanzen wie Glukose nicht permeabel, sodass die Glukoseaufnahme in die Zellen nur über spezielle Transporter (Carrier) erfolgt (Löffler und Müller 2014).

Im Wesentlichen werden strukturell und funktionell zwei Glukosetransporter, die aktiven Natrium-Glukose Symporter (SGLT) und die passiven Glukosetransporter (GLUT) unterschieden. Der energieabhängige SGLT-Transporter kommt an der luminalen Seite der Nieren und des Darms vor. Die GLUT-Transporter kommen in allen Zellen des Organismus vor und ermöglichen einen erleichterten Transport von Glukose (erleichterte Diffusion) entlang des Konzentrationsgradienten energieunabhängig (Gorovits und Charron 2003).

GLUT-Transporter bestehen aus 12 hydrophoben Transmembranhelices (Abbildung 7), die im Zentrum eine hydrophile Pore bilden, durch die Glukose in die Zelle gelangt (Mueckler 1994). Nach Bindung an die Glukose und Konfor-

mationsänderung des Glukosetransporters wird das Zuckermolekül in die Zelle eingeschleust.

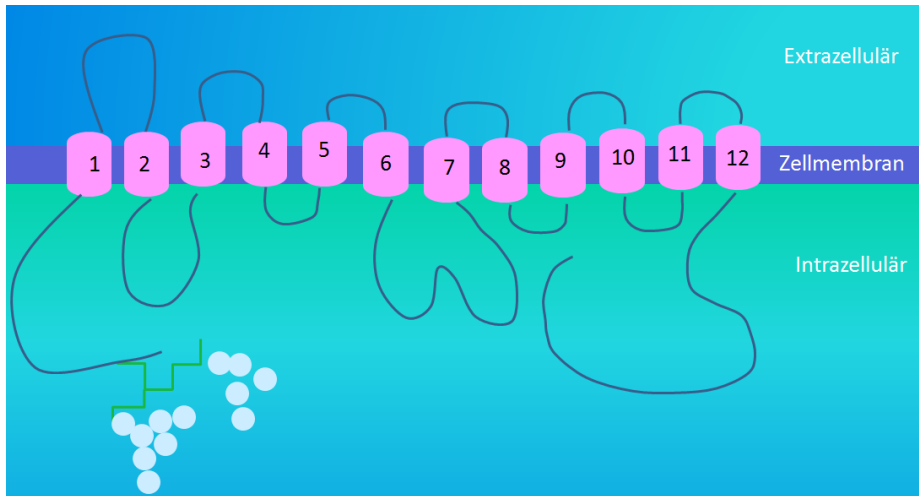


Abbildung 7: Vereinfachtes Strukturmodell eines passiven Glukosetransporters. Glukosetransporter werden aus 12 transmembranären Proteinuntereinheiten gebildet. Diese formen einen hydrophilen Kanal, durch den Glukose in die Zellen aufgenommen wird. (Abbildung: eigene Darstellung)

Bisher wurden 14 GLUT-Transporter identifiziert, die abhängig von der Aminosäuresequenz in drei Klassen unterteilt werden und sich insgesamt hinsichtlich molekularer Struktur, Gewebsspezifität, Kinetik und Regulation unterscheiden (Löffler und Müller 2014).

FDG wird analog zur Glukose über GLUT-Transporter in die Zellen aufgenommen und in der Diagnostik stoffwechselaktiver Prozesse eingesetzt. Dabei spielen vor allem die Subtypen GLUT1, GLUT2, GLUT3 und GLUT4 eine wichtige Rolle.

GLUT1 und GLUT3

GLUT1-Transporter ($K_m = 20 \text{ mM/l}$) zeichnet sich durch eine hohe Affinität für Glukose ab und transportiert Glukose insulinunabhängig. Er ist der Glukosegrundversorger des Organismus, kommt in fast allen Geweben vor und wird in hohen Konzentrationen in Erythrozyten und Endothelzellen gefunden (Wolff und Strowitzki 2004; Löffler und Müller 2014; Löffler 2003).

GLUT3-Transporter ($K_m = 10 \text{ mM/l}$) hat im Vergleich zum GLUT1-Transporter eine höhere Glukoseaffinität und sichert insulinunabhängig die basale Grundversorgung der Zellen mit Glukose im Gewebe mit hohem Glukosemetabolismus (Gehirn, Plazenta, Hoden) (Wolff und Strowitzki 2004; Hauguel-de Mouzon et al. 1997; Maher et al. 1992; Löffler 2003; Löffler und Müller 2014).

GLUT2

Dient insulinunabhängig der Regulation des Blutzuckerspiegels und kommt in den Zellen vor, die an der Regulation des Blutzuckerspiegels mitwirken (Leber,

Pankreas, Niere, Darmepithel). Aufgrund seiner geringen Affinität zu Glukose ($K_m = 40 \text{ mM/l}$) nimmt GLUT2 Glukose erst bei höheren Blutzuckerkonzentrationen auf (Löffler und Müller 2014). Dadurch wird in der Leber der Glykogenabbau gehemmt und in den β -Zellen des Pankreas Insulinsynthese und Insulinfreisetzung aktiviert.

GLUT4

Hat eine relativ hohe Glukoseaffinität und kommt in der Skelettmuskulatur, im Herzmuskel und in den Fettzellen vor. GLUT4 wird im Zytosol in der Membran von Vesikeln gespeichert (Abbildung 8). Insulin stimuliert einen vermehrten Einbau der Vesikel mit GLUT4 in die Zellmembran, wodurch Glukose schnell in die Zellen aufgenommen wird. Dadurch wird der erhöhte Blutzuckerspiegel nach dem Essen reduziert (insulinabhängiger Glukosetransport). Durch Endozytose werden die Transporter anschließend ins Zytosol zurückverlagert und können erneut eingesetzt werden (Gorovits und Charron 2003). Intrazellulär wird Glukose als Glykogen (Skelettmuskulatur) oder Triacylglycerin (Fettgewebe) gespeichert.

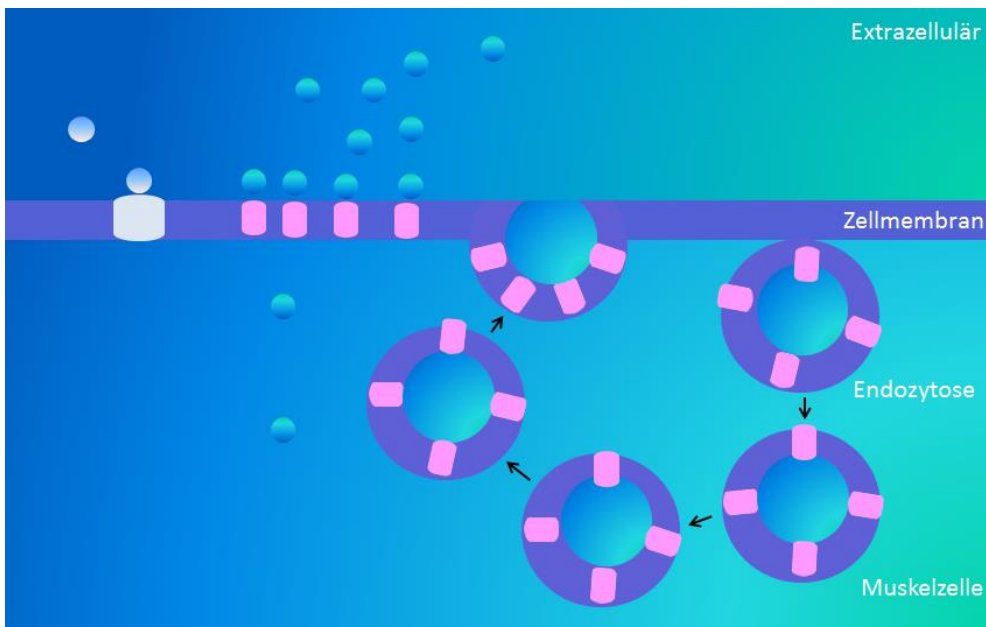
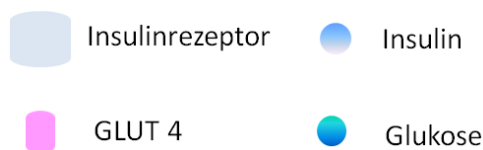


Abbildung 8: Insulinabhängige Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen. Insulin stimuliert den Einbau des GLUT4-Transporters aus den Vesikeln in die Zellmembran. Durch Endozytose wird GLUT4 wieder intrazellulär gespeichert. (Abbildung: eigene Darstellung)

1.3.1.7 FDG-Pharmakokinetik: Drei-Kompartiment-Modell

Die FDG-Verteilung im Körper lässt sich durch das 1977 von Sokoloff entwickelte Deoxyglukose-Modell (Drei-Kompartiment-Modell) erklären, da Fluordeoxyglukose (FDG) sich wie Deoxyglukose verhält (Abbildung 9). Nach intravenöser Gabe verteilt sich ^{18}F -Fluordeoxyglukose (^{18}F -FDG) rasch im Blut (Kompartiment 1). Sie wird wie normale Glukose bzw. Deoxyglukose über Glukosetransporter in die Zellen aufgenommen (Kompartiment 2) und dort mithilfe der Hexokinase zur FDG-6-Phosphat phosphoryliert (Kompartiment 3). Aufgrund der Substitution durch das ^{18}F an der Position 2 des Zuckermoleküls werden weitere Schritte des Glukosemetabolismus (Glykolyse, Glykogensynthese, Pentosephosphatzyklus) blockiert, sodass FDG-6-Phosphat nicht weiter verstoffwechselt werden kann. Aufgrund einer geringen Konzentration an Glukose-6-Phosphatase in den meisten Zellen erfolgt die Rückreaktion (Dephosphorylierung) mit einer viel langsameren Kinetik und kann vernachlässigt werden. FDG-6-Phosphat kann aufgrund seiner negativen Ladung die Zellmembran nicht passieren und wird insgesamt intrazellulär festgehalten und akkumuliert (metabolic trapping) (Heiss et al. 1985).

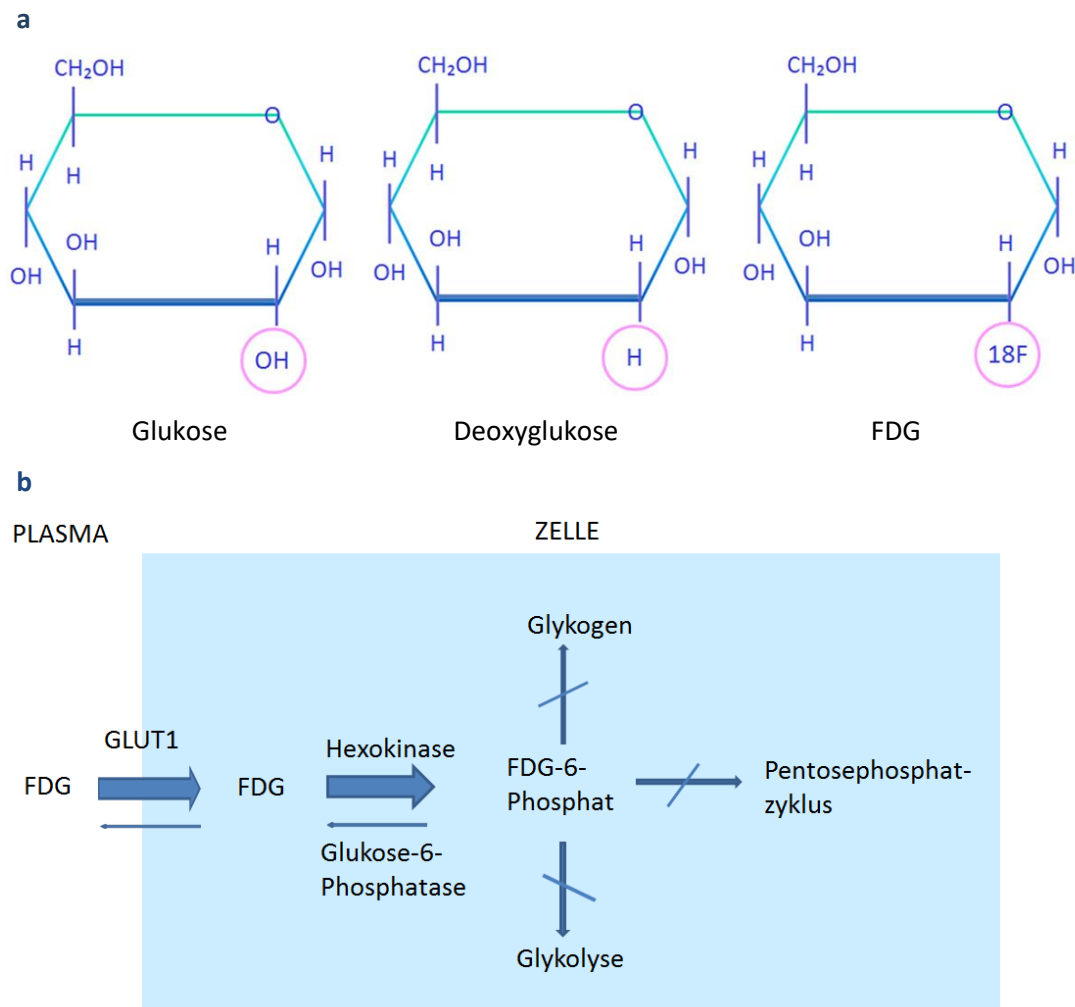


Abbildung 9: *Drei-Kompartiment-Modell von FDG nach Sokoloff. a Chemische Struktur von FDG im Vergleich zur Glukose und Deoxyglukose. b Trapping von FDG. FDG wird wie normale*

Glukose bzw. Deoxyglukose durch Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen. Nach der Phosphorylierung kommt es zur Akkumulation des Tracers in der Zelle, da das ^{18}F -Atom weitere Schritte des Glukosemetabolismus blockiert und die Rückreaktion wegen einer geringen Konzentration der intrazellulären Phosphatasen erschwert ist. (Abbildung: eigene Darstellung)

1.3.1.8 Quantifizierung der Tracerverteilung in der PET (SUV)

Neben einer visuellen Auswertung der PET-Bilder hat sich eine ROI-basierte semiquantitative Bestimmung der Radioaktivitätsaufnahme im Gewebe in der Praxis etabliert. Dabei wird die zum Aufnahmezeitpunkt innerhalb einer definierten anatomischen Region (Region of Interest, ROI) gemessene Aktivitätskonzentration auf das Körpergewicht des Patienten und die injizierte Aktivität normiert und der sogenannte standardisierte Aufnahmewert SUV (Standard Uptake Value) nach folgender Formel berechnet (Kinahan und Fletcher 2010):

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe [MBq/g]} \times \text{Körpergewicht [g]}}{\text{Applizierte Aktivität [MBq]}}$$

Abbildung 10: Formel für den standardisierten Aufnahmewert (SUV).

SUV wird in den kombinierten PET/CT-Geräten automatisch ermittelt und erlaubt eine Unterscheidung zwischen gesundem und krankem Gewebe. Es wird das maximale und mittlere SUV (SUV_{max} und SUV_{mean}) bestimmt. Für normales Gewebe finden sich Werte zwischen 1 und 2. Bei glukosestoffwechselaktiven entzündlichen und tumorösen Prozessen liegen die Werte höher. Aufgrund einer Beobachtung, dass der Tumor-Uptake in der Regel nach Injektion des Radiopharmakons im Gegensatz zum entzündlichen Gewebe kontinuierlich zunimmt, können die beiden Entitäten durch einen Vergleich der SUV-Werte in den Aufnahmen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Früh- und Spätaufnahmen) differenziert werden. Darüber hinaus spielt SUV beim Restaging und der Beurteilung des Therapieansprechens nach Radio-/Chemotherapie eine wichtige Rolle (Biersack 2009).

Bei kleinen Läsionen wird der SUV-Wert durch Partialvolumeneffekte unterschätzt (Mawlawi und Townsend 2009). Darüber hinaus wird er von zahlreichen Faktoren beeinflusst (Geräteauflösung, Art der Schwächungskorrektur, verwendetem Rekonstruktionsalgorithmus, Genauigkeit der Kalibrierung des PET-Gerätes, Zeitpunkt der Akquisition nach Tracer-Injektion, Glukosekonzentration, Fettanteil des Patienten, Größe der ROI) und sollte nur bedingt als Vergleichswert eingesetzt werden. SUV ist gerätespezifisch und zwischen verschiedenen Gerätetypen nicht vergleichbar (Schober et al. 2014; Müller-Schauenburg 2003).

1.3.1.9 Befundinterpretation: physiologisches und pathologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Eine physiologisch gesteigerte FDG-Aufnahme (Abbildung 11) zeigt sich im Gehirn und infolge renaler Ausscheidung im Nierenbecken, in den Harnleitern und in der Harnblase (im Gegensatz zur Glukose wird FDG nach der glomerulären Filtration in den Nierentubulie nicht rückresorbiert). Darüber hinaus wird eine unterschiedlich starke physiologische Anreicherung in Myokard, Leber, Milz, Magen, Intestinum, Knochenmark, im lymphatischen Gewebe (Tonsillen, Thymus bei Kindern und Jugendlichen) in den Speicheldrüsen, Brust, Uterus, Ovarien, Hoden und braunem Fettgewebe beobachtet. Abhängig vom Aktivierungszustand zum Zeitpunkt der Applikation findet sich Aktivität in der Kehlkopf- und Skelettmuskulatur.

Bei FUO-Patienten bzw. bei Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern unklarer Genese und okkulten Sepsis wird vermehrte Aktivitätsaufnahme im entzündlichen und tumorösen Gewebe bei der Auswertung als pathologischer Befund angesehen und muss weiter abgeklärt werden (Meller 2009b; Krause et al. 2009).

Bei Patienten mit Verdacht auf eine Osteomyelitis kann eine Mehranreicherung in der Kompakta oder im Knochenmarkraum auf einen entzündlichen Prozess hinweisen (Meller 2009b).

Eine erhöhte langstreckige, zirkuläre Aktivitätsanreicherung in der Aortenwand und in den mittelgroßen Gefäßen ist immer verdächtig auf eine Vaskulitis.

Nach Interventionen (Punktionen, Drainageneinlage), Frakturen, Operationen an Knochen, Gelenken und Weichteilen, Radiation und Chemotherapie kann die FDG-Aufnahme durch reparative Vorgänge (Granulationsgewebe) über einen längeren Zeitraum erhöht sein (1-3 Monate), was zu einer Fehldiagnose eines entzündlichen Prozesses führen kann.

Ein erhöhter unspezifischer Muskel-Uptake durch muskuläre Anstrengung kann die Diagnostik einer Entzündung der Weichteile bzw. einer Vaskulitis (im Halsbereich) erschweren (Meller 2009b; Krause et al. 2009).

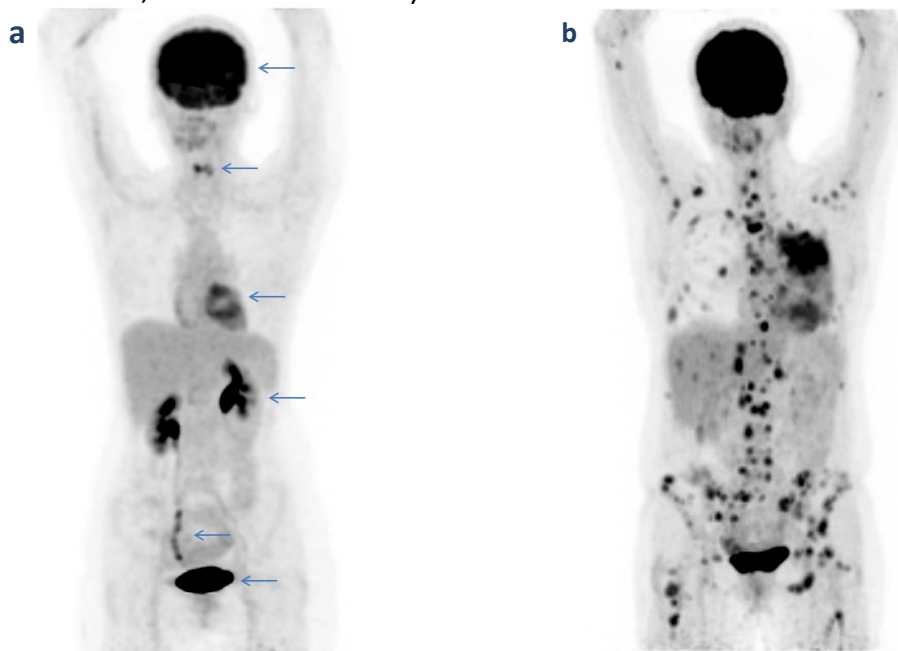
Durch Sympathikusaktivierung beim Frieren wird der Stoffwechsel und vermehrte FDG-Aufnahme in braunes Fettgewebe in den Hals- und Thoraxweichteilen angeregt, was ebenfalls differentialdiagnostische Schwierigkeiten in dieser Region insbesondere gegenüber Lymphomen bereiten kann. In warmer Umgebung und durch eine Prämedikation mit Diazepam und Betarezeptorenblockern kann dieser Effekt verringert werden.

Bei Diabetikern führen kurzfristig verabreichte Medikamente wie Insulin zum erhöhten muskulären Uptake und Metformin zum erhöhten Darm-Uptake und müssen vor der Untersuchung rechtzeitig (Insulin 6 Stunden und Metformin 48 Stunden) abgesetzt werden.

Aktivierung des Knochenmarks bei Anämie, systemisch entzündlichen Prozessen und nach Chemotherapie führt zu einer vermehrten FDG-Aufnahme im Skelettsystem und sollte nicht mit einer diffusen Knochenmarkinfiltration verwechselt werden.

Bei der Differentialdiagnose zwischen reparativen, entzündlichen und malignen Prozessen können Muster von FDG-Anreicherung, CT-morphologische Kriterien, Korrelation mit der Anamnese, körperlicher Untersuchung und Ergebnissen anderer Untersuchungsverfahren nützlich sein.

Eine fehlerhafte Überlagerung der PET- und CT-Daten, Metallimplantate und hohe Kontrastmittelkonzentrationen in der CT können aufgrund der CT-basierten Schwächungskorrektur Bildartefakte in den PET-Bildern verursachen. Diese können durch den Vergleich mit den PET-Bildern ohne Schwächungskorrektur, den CT-Bildern und den PET/CT Fusionsbildern leicht erkannt werden (Meller 2009b; Krause et al. 2009).



Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster Pathologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Abbildung 11: Aktivitätsverteilungsmuster in der ^{18}F -FDG-PET. a Physiologische Anreicherungen im Gehirn, in den Stimmbändern, Myokard, in Leber, Milz, beiden Nieren und in der Harnblase. b Pathologisches Aktivitätsverteilungsmuster bei hepatisch und ossär metastasiertem Bronchialkarzinom. (Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

1.3.2 Computertomographie (CT)

1.3.2.1 CT-Technik, Untersuchungsprotokolle

CT ist ein röntgenologisches Verfahren, bei dem transversale Bilder des Körpers überlagerungsfrei erzeugt werden. Das Grundprinzip der computertomographischen Bildgebung beruht auf der Messung der Schwächung der Röntgenstrahlung mit einem Detektorsystem nach Durchtritt durch einen Körperabschnitt. Die Bildrekonstruktion aus den Messdaten (Rohdaten) basiert auf einer gefilterten Rückprojektion. In der CT wird die Schwächung in Zahlenwerte in Hounsfield-Einheiten (HE) umgerechnet und für die visuelle Bildgebung in Graustufen dargestellt.

Die ersten Ganzkörpertomographen erlaubten ausschließlich Aufnahmen einzelner Schichten (sequentieller Scanmodus, Schicht für Schicht). Bei dieser Aufnahmetechnik wird nach jeder vollen Röntgenumdrehung um den Patienten der Untersuchungstisch in die nächste Schichtposition gefahren (Kalender 2006). Der Nachteil dabei sind Bewegungsartefakte, die durch die lange Untersuchungsdauer entstehen. Durch unterschiedliche Einatmungstiefe des Patienten während der Akquisition einzelner Bilder können insbesondere kleine Läsionen in den atemverschieblichen Organen (z. B. Lungenmetastasen oder Leberherde) vor allem bei dünner Schichtführung übersehen werden (Prokop 2013).

Einen entscheidenden Fortschritt in der computertomographischen Diagnostik hat die Einführung der Spiraltechnologie gebracht. Anstelle einer axialen Aufnahmetechnik (sequentieller Scan) werden hier größere Untersuchungsvolumina des Thorax und des Abdomens in einem einzigen Atemstillstand unter kontinuierlichem Tischvorschub abgebildet. Aus dem dreidimensionalen Datensatz werden dann durch Messwert-Interpolation axiale CT-Bilder errechnet (Kalender 1999). Der Vorteil der Spiraltechnik ist eine deutliche Reduktion der Scandauer und dadurch eine Untersuchung der Lunge und der Oberbauchorgane ohne Bewegungsartefakte und eine bessere Ausnutzung von Kontrastmittelgaben (Kauffmann et al. 2001).

Im Vergleich zu den älteren Einzeilen-CT-Geräten besitzen die modernen Mehrzeilen- oder Multislice-CTs bis zu 256 Detektorreihen (Zeilen), die nebeneinander angeordnet und während einer Röhrenumdrehung simultan ausgelesen werden. Durch Multidetektor-Systeme lassen sich größere Untersuchungsvolumina in kürzerer Zeit bei gleichzeitiger Verbesserung der räumlichen Auflösung erfassen (Prokop 2013).

Bei den kombinierten PET/CT-Geräten wird zur Schwächungskorrektur und anatomischen Orientierung ein Low-Dose-CT mit reduziertem Röhrenstrom und reduzierter Röhrenspannung ohne Kontrastmittel durchgeführt. Damit das volle diagnostische Potential der CT ausgenutzt wird, sollte ein diagnostisches biphasisches CT mit Kontrastmittel (Bildakquisition in arterieller und portalvenöser Phase) gewählt werden (Krause et al. 2007).

1.3.2.2 CT-Kontrastmittel

Röntgenkontrastmittel erhöhen Dichteunterschiede zwischen den Organen und dem umliegenden Gewebe und damit den Bildkontrast. Ohne Kontrastmittel können pathologische Prozesse bei geringen Dichteunterschieden häufig unsichtbar bleiben. Röntgenpositive Kontrastmittel (Jod und Barium) absorbieren aufgrund einer höheren Ordnungszahl Röntgenstrahlen stärker und röntgennegative Kontrastmittel mit einer geringeren Ordnungszahl (Luft, Wasser) schwächer als das umliegende Gewebe (Reith 2011).

Zur Darstellung der Gefäße bzw. hyper- oder hypovaskularisierten Strukturen werden in der Computertomographie jodhaltige nichtionische niedrig molare

oder isoosmolare intravenöse Kontrastmittel in einer Konzentration von 300 bis 400 mg Jod/ml eingesetzt (Fleischmann 2008).

Die früher verwendeten ionischen Kontrastmittel sind seit dem Jahr 2000 wegen einer höheren Chemo- und Osmotoxizität nicht mehr zugelassen (Prokop 2013). In Abhängigkeit von der Indikation können für die Kontrastierung des Magen-darmtraktes positive (jodhaltige oder bariumhaltige) oder negative Kontrastmittel (Wasser, Mannitollösung) verabreicht werden. Jodhaltige und bariumhaltige Kontrastmittel sollten ausreichend verdünnt werden. Bariumhaltiges Kontrastmittel ist nicht wasserlöslich und nicht resorbierbar und bei Verdacht auf eine Darmperforation oder Fistelbildung wegen der Gefahr einer bariuminduzierten Peritonitis kontraindiziert (Reith 2011).

Parenteral applizierte jodhaltige Kontrastmittel können in seltenen Fällen Nebenwirkungen hervorrufen. Bei bekannter Kontrastmittelallergie, erniedrigten TSH-Werten und eingeschränkter Nierenfunktion ist eine entsprechende Patientenvorbereitung bzw. eine Prämedikation erforderlich.

Bei manifester Hyperthyreose oder einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz sollte auf eine intravenöse Kontrastmittelgabe verzichtet werden.

In der kombinierten PET/CT-Bildgebung führen röntgendichte Kontrastmittel zu Bildartefakten, die durch optimierte PET/CT-Untersuchungsprotokolle zu vermeiden sind.

1.3.3 Kombinierte PET/CT

1.3.3.1 PET/CT-Technik, Indikation, Untersuchungsablauf, Schwächungskorrektur

Kombinierte PET/CT-Geräte wurden 2001 eingeführt und erlauben durch die hochauflösende CT-Bildgebung eine exakte anatomische Zuordnung der hochsensitiven Stoffwechsellinformationen der PET in einem Arbeitsgang (Mawlawi und Townsend 2009).

Inzwischen ist die kombinierte PET/CT-Bildgebung weit verbreitet und hat die reinen PET-Geräte vom Markt verdrängt (Biersack 2009).

Prinzipiell können die beiden PET- und CT-Komponenten in einem Gehäuse montiert (Abbildung 12) oder, um einen variablen Zugang zum Patienten zu ermöglichen, getrennt zueinander verschiebbar zusammengefügt sein (Kalender 2006; Eckardt und Meier 2008).

Während der Untersuchung wird der Patient auf einer gemeinsamen Patientenliege unmittelbar hintereinander durch die beiden Detektorsysteme gefahren.

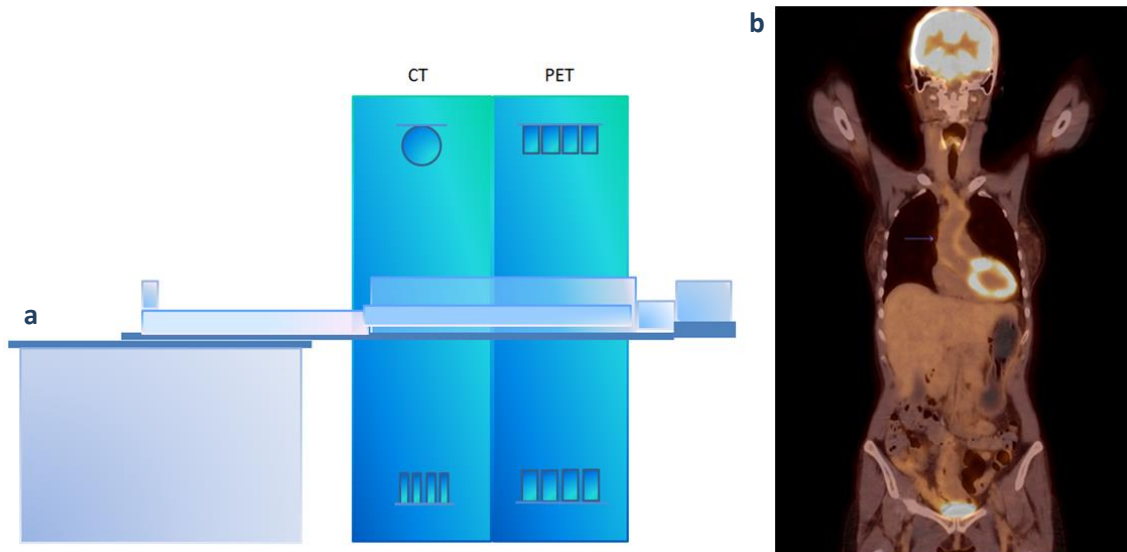


Abbildung 12: PET/CT-Scanner (a). Das PET/CT für die kombinierte Bildgebung von Stoffwechselvorgängen und Anatomie wird hauptsächlich zur Tumordiagnostik bzw. Bestrahlungsplanung und inzwischen auch in der Entzündungsdiagnostik eingesetzt. Auf einer gemeinsamen Liege wird der Patient nach der CT (vordere Gantry) in die hintere Gantry (PET) gefahren. (Abbildung: eigene Darstellung) **b Floride Aortitis in der PET/CT,** die in der CT nicht nachweisbar war. (Aufnahme: Nuklearmedizin, UMG)

Im Vergleich zu den ersten PET/CT-Scannern erfolgt die Akquisition der komplementären CT- und PET-Daten, Schwächungskorrektur und Bildrekonstruktion inklusive der Bildfusion an einem einzigen Rechner. Anschließend stehen die PET- und CT-Aufnahmen auf einer separaten Befundungskonsole für die Auswertung zur Verfügung (Beyer 2011).

FDG-PET/CT wird überwiegend in der Onkologie zur Tumordiagnostik eingesetzt. Aufgrund eines gesteigerten Glukosemetabolismus in entzündlichen Prozessen durch Überexpression von GLUT1- und GLUT3-Transportern und Überproduktion von Hexakinase II wird sie auch in der Entzündungsdiagnostik angewandt.

In der Neurologie kommt FDG-PET/CT bei speziellen Fragestellungen (Demenz-, Epilepsiediagnostik) und in der Kardiologie zum Vitalitätsnachweis des Myokards vor revaskularisierenden Eingriffen zum Einsatz (Biersack 2009).

Durch eine Kombination mit der CT hat sich der Anwendungsbereich der PET deutlich erweitert. Dazu zählen PET/CT gesteuerte Interventionen wie Feinnadelbiopsie vitaler Tumoranteile und Tumorablation von Randrezidiven. In der Strahlentherapie werden PET/CT-Daten zur Therapieplanung genutzt. Weitere Indikation ist die Beurteilung des Therapieansprechens nach Chemo- und Strahlentherapie. In unterschiedlichen Literaturquellen wird der diagnostische Zugewinn durch PET/CT in Vergleich zu den Einzelmodalitäten in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung in 6 bis 49 % der Fälle angegeben (Bockisch et al. 2004).

Gegenüber den getrennten Geräten bietet eine kombinierte PET/CT-Technik eine beinahe simultane Bildakquisition, die eine hochwertige Koregistrierung der metabolischen und anatomischen Daten liefert. Fehlerhafte Überlagerungen

der PET- und CT-Daten, insbesondere im Bereich des Darmes und der Harnblase, die sich bei einer retrospektiven Bildfusion separat durchgeführter Untersuchungen ergeben, können so reduziert werden. Weiterer Vorteil eines kombinierten Gerätes ist die CT-basierte Schwächungskorrektur der PET. Dadurch ist die zeitaufwendige herkömmliche PET-Transmissionsmessung mittels teurer ^{68}Ge -Germanium-Stabquellen oder ^{137}Cs -Cäsium-Punktquellen überflüssig und die Gesamtuntersuchungszeit wird dadurch deutlich verkürzt. Die CT-basierte Schwächungskorrektur ist gegenüber der PET-gestützten Schwächungskorrektur qualitativ hochwertiger, da die äquivalente Quellenstärke der CT insgesamt höher als die der radioaktiven Quellen ist (Beyer 2004). Darüber hinaus beschleunigt die kombinierte Bildgebung den diagnostischen Prozess und bietet dem Patienten (einfache Terminplanung) und dem Überweiser (ein integrierter Befund) logistische und diagnostische Vorteile (Bockisch et al. 2004; Pfluger et al. 2004).

1.3.3.2 PET/CT-Untersuchungsprotokolle

In den meisten Fällen wird eine PET/CT des Körperstammes vom Kopf bis zu den proximalen Oberschenkeln angefertigt. Nur bei speziellen Fragestellungen ist eine erweiterte PET/CT-Untersuchung inklusive der Extremitäten erforderlich.

Die Bildakquisition sollte abhängig von der Indikation und dem klinischen Befund 30 bis 60 min nach Injektion von FDG beginnen. Dafür wird der Patient in Rückenlage auf der Untersuchungsliege positioniert.

Um Aufhärungsartefakte im Bereich des Körperstammes zu vermeiden, werden die Arme über dem Kopf gelagert (Krause et al. 2007). Im vorderen Teil der Doppel-Gantry wird dann mit der CT ein Topogramm (Übersichtsbild) des Körperstammes zur Festlegung des gewünschten Scanbereiches erstellt. Als Nächstes folgt ein Spiral-CT in kranio-kaudaler Richtung in Low-Dose-Technik oder als diagnostisches CT (Beyer 2004). Abhängig vom Untersuchungsvolumen, den gewählten Scanparametern und dem Gerätetyp liegt die Akquisitionszeit der CT-Bilder bei 25 bis 60 s. Nach dem CT-Scan wird im hinteren Teil der Gantry die PET-Untersuchung durchgeführt. Im Gegensatz zur CT wird hier eine kaudokraniale Richtung vorgezogen, um Darm und Harnblase im ähnlichen Zustand wie bei der CT abzubilden. Darüber hinaus ist die Harnblasenfüllung mit der Radioaktivität am Untersuchungsbeginn noch am geringsten (Lind et al. 2007). Bei einer Akquisitionszeit von 2-5 Minuten pro Bettposition ergibt sich eine Untersuchungsdauer der PET abhängig von der applizierten Aktivität, Körpergröße und Körpergewicht des Patienten sowie der Detektoreigenschaften des PET-Scanners von 20 bis 40 Minuten (Krause et al. 2007).

Die Qualität der CT-Bilder variiert je nach Untersuchungskonzept. Grundsätzlich lassen sich drei Untersuchungsprotokolle feststellen (Lind et al. 2007; Krause et al. 2007; Bockisch et al. 2004):

- PET/CT mit Low-Dose-CT (ohne Kontrastmittel)
- PET/CT mit diagnostischer CT mit Kontrastmittel

- PET/CT mit Low-Dose-CT und diagnostischer CT mit Kontrastmittel

Um eine Doppeluntersuchung und damit eine unnötige Strahlenexposition des Patienten zu vermeiden, wird bei Vorliegen einer aktuellen CT-Untersuchung lediglich ein Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur und anatomischer Orientierung ohne Kontrastmittel durchgeführt (Beyer 2004; Krause et al. 2007). Kontrastmittelassoziierte Artefakte in den PET-Bildern sind in dem Fall nicht zu erwarten.

Falls das volle diagnostische Potential der CT ausgeschöpft werden soll, wird ein diagnostisches CT mit Kontrastmittel aufgenommen. Der Vorteil dabei ist, dass man zwei hochwertige Untersuchungen mit einer optimalen Bildfusion in einem Untersuchungsgang erhält. Die daraus resultierenden potentiellen Kontrastmittelartefakte durch die CT-basierte Schwächungskorrektur in den PET-Bildern müssen dabei berücksichtigt werden. Die dritte Möglichkeit beinhaltet die Durchführung eines Low-Dose-CTs zur Schwächungskorrektur der PET-Bilder. Im nächsten Schritt werden PET-Daten erfasst und zum Schluss ein diagnostisches CT mit Kontrastmittel akquiriert. Kontrastmittelartefakte können so vermieden werden. Der Nachteil dabei ist der höhere zeitliche Aufwand und eine zusätzliche Strahlenexposition für den Patienten (Bockisch et al. 2004).

1.3.3.3 Artefakte in der PET/CT

Die Verwendung der CT-Daten zur Schwächungskorrektur der PET bei den Kombinationsgeräten kann zu Artefakten in den korrigierten PET-Bildern führen. Diese sollten bei der Planung der CT-Untersuchungsprotokolle, der Patientenlagerung und Befundung der PET-Aufnahmen in Betracht gezogen werden.

Bei Armlagerung neben dem Körper entstehen Aufhängerartefakte im Bereich des Körperstammes, die eine Überschätzung der Aktivitätskonzentration bewirken. Durch Lagerung der Arme neben dem Kopf lassen sich diese Artefakte vermeiden (Bockisch et al. 2004).

Bewegungen des Patienten während der Untersuchung erzeugen fehlerhafte Bildfusionen der PET- und CT-Bilder insbesondere im Bereich des Kopfes und der Arme. Deswegen ist eine bequeme Patientenlagerung zum Beispiel durch Vakuum- oder Schaumstoffkissen unerlässlich (Lind et al. 2007).

Unterschiedliche Atmung während der CT, die im Atemstillstand und einer tiefen Inspiration erfolgt und der PET, die eine kontinuierliche Atmung aufgrund einer längeren Untersuchungsdauer voraussetzt, haben eine ungenaue Lokalisation der Befunde, insbesondere im Bereich der basalen Lungenabschnitte und der Oberbauchorgane sowie eine falsche Bestimmung der Tracerkonzentration zur Folge. Um eine Koregistrierung im Bereich des Zwerchfells zu optimieren, wurden spezielle Atemprotokolle entwickelt (Bockisch et al. 2004). Am besten lassen sich die Atemartefakte durch eine Expirationsstellung während der CT-Untersuchung minimieren (Goerres et al. 2002). Um kleine Läsionen im Bereich der Lungenperipherie nicht zu übersehen, kann ergänzend eine CT-Thoraxaufnahme in tiefer Inspiration erfolgen (Bockisch et al. 2004).

Orale und intravenöse CT-Kontrastmittel erlauben eine bessere Abgrenzbarkeit des Verdauungssystems, der Gefäße und pathologischer Strukturen. Dies führt im Bereich erhöhter Kontrastmittelkonzentration durch CT-basierte Schwächungskorrektur zu Kontrastmittelartefakten in den PET-Bildern (falsch hohen SUV-Werten). Diese können durch einen Vergleich mit den CT- oder nicht schwächungskorrigierten PET-Bildern leicht erkannt bzw. durch Anwendung angepasster Kontrastmittelprotokolle (Scanführung von kaudal nach kranial, Zeitverzögerung zwischen Kontrastmittelinjektion und Beginn der Akquisition der CT-Bilder, Applikation von wasserbasierten negativen oralen Kontrastmitteln, z. B. Mannitol-Lösung anstelle röntgendichter Kontrastmittel) reduziert werden. Die Verwendung von Wasser alleine als orales Kontrastmittel ist wegen seiner raschen Resorption und daraus resultierender unzureichender Darmdistension sowie des vorzeitigen Harndrangs nicht zu empfehlen. Außerdem führt es öfters zum unspezifischen Darm-Uptake (Bockisch et al. 2004; Lind et al. 2007).

Ähnlich wie CT-Kontrastmittel wirken sich aufgrund erhöhter Absorptionsmessung Metallimplantate (Zahnersatz, Port-Systeme, TEPs) auf die Rekonstruktion der PET-Bilder aus. Auch hier ist der Vergleich mit den CT-Bildern und den nicht schwächungskorrigierten PET-Bildern hilfreich (Bockisch et al. 2004). Darüber hinaus können in den unkorrigierten PET-Bildern pathologische Strukturen identifiziert werden, die in der CT durch Aufhärungsartefakte maskiert sind (Lind et al. 2007).

1.3.3.4 Strahlenexposition durch PET/CT

Die Strahlenexposition des Patienten bei FDG-PET/CT ist die Summe der Einzelexpositionen der PET und der CT und hängt vor allem von der CT ab. Die Aktivität wird gewichtsadaptiert appliziert und beträgt entsprechend den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission (SSK) bei einem normalgewichtigen Erwachsenen von 70 kg 350 MBq. Daraus resultiert gemäß Medical International Radiation Dose (MIRD) eine effektive Dosis von 6,7 mSv. Die Strahlenexposition der CT variiert abhängig vom Zweck der CT und somit den CT-Untersuchungsprotokollen. Während sie bei Low-Dose-CT, das mit reduziertem Röhrenstrom und reduzierter Röhrenspannung durchgeführt wird, bei 1 bis 3 mSv liegt, steigt sie bei einem diagnostischen CT mit oder ohne Kontrastmittel auf 14 bis 18 mSv.

Die PET/CT führt zu einer relativ hohen Strahlenexposition für den Patienten und erfordert eine rechtfertigende Indikation, die durch einen fachkundigen Nuklearmediziner und einen Radiologen gestellt werden muss. Insgesamt sollten die CT-Untersuchungsprotokolle so gewählt werden, dass Wiederholungsuntersuchungen und eine unnötige zusätzliche Strahlenexposition vermieden werden (Beyer 2004; Krause et al. 2007).

2 Zielsetzung

Diese retrospektive Arbeit sollte den klinischen Stellenwert der FDG-PET/CT in der Diagnostik entzündlicher Prozesse evaluieren. Diesbezüglich wurden Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert ermittelt. Hierzu wurden die Patienten hinsichtlich der klinischen Fragestellung in vier Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese
2. Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern
3. Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis
4. Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwiefern FDG-PET/CT in den einzelnen Patientenkollektiven diagnoseweisend war und ob sie bei den einzelnen Patienten einen diagnostischen Zugewinn erbracht hat.

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten

Es wurden retrospektiv Daten von 115 konsekutiven Patienten (weiblich n = 44, männlich n = 71) mit entzündungsspezifischen Fragestellungen analysiert, die sich zwischen 10/2009 und 11/2012 in der stationären Behandlung der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) befanden und in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG untersucht wurden (Abbildung 13).

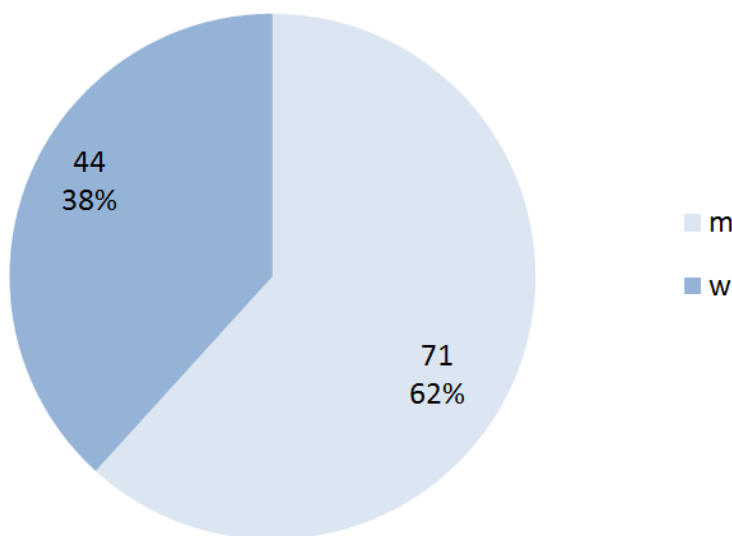


Abbildung 13: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

Das Alter der Patienten lag zwischen 8 und 91 Jahren (median 70). In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, deren Akten vollständig waren ohne nachträgliche personenbezogene Nachfragen und bei denen eine abschließende Diagnose aus Referenzbefunden vorgelegen hat. 36 Patientenakten waren unvollständig und wurden in die Auswertung nicht aufgenommen. Die Patienten wurden überwiegend aus den Fachbereichen innere Medizin und Orthopädie überwiesen.

3.2 Patientenvorbereitung und Durchführung der PET/CT

Am Untersuchungstag mussten Patienten nüchtern sein und vorher eine Nahrungskarenz von mindestens 4-6 Stunden einhalten, um einen niedrigen Glukose- und Insulinspiegel zu gewährleisten, damit eine vermehrte Anreicherung von FDG im Myokard und in der Skelettmuskulatur verhindert wird

(insulinabhängige Glukoseaufnahme). Wünschenswert war ein Glukosespiegel von 100-120 mg/dl, wobei Werte bis 200 mg/dl toleriert wurden.

Im Gegensatz zum Tumorgewebe wird die FDG-Aufnahme in den aktivierten Entzündungszellen durch erhöhten Blutzucker nur geringfügig behindert (Rabkin et al. 2010).

Metforminhaltige Medikamente wurden drei Tage vor der Untersuchung abgesetzt (als Vorbereitung auf eine Kontrastmittelgabe). Bei insulinpflichtigen Diabetikern war die letzte Insulingabe 4-6 Stunden vor der FDG-Injektion möglich. Um die Strahlenexposition des Patienten zu reduzieren, wurde auf eine gute Hydrierung geachtet.

Nach Prüfung der rechtfertigenden Indikation und Ausschluss von Kontraindikationen gegen Kontrastmittelapplikation wurde eine Anamnese erhoben (Beschwerdesymptomatik, Diabetes, Vorerkrankungen, vorangegangene Operationen, Chemotherapie, Strahlentherapie, Medikation: Metformin, Insulin, Glukokortikoide, Antibiotika) und der Patient hinsichtlich der Fragestellung klinisch untersucht (insbesondere bei V. a. Osteomyelitis).

Nach Aufklärung und Einwilligung des Patienten wurde entsprechend den Empfehlungen der SSK FDG gewichtsadaptiert (5 MBq/kg KG) appliziert. Vor der Injektion wurden Patienten instruiert, während der Einwirkzeit ruhig und entspannt zu liegen und nicht zu sprechen, um eine muskuläre Traceraufnahme zu minimieren. Damit die Patienten nicht froren, wurden Decken ausgeteilt (ansonsten würde durch Zittern der Glukosestoffwechsel und dadurch die Aufnahme von FDG in der Skelettmuskulatur angeregt).

Vor Beginn der Messung wurden die Patienten aufgefordert die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition der Blase zu reduzieren.

Die Untersuchung erfolgte mit Philips Gemini TF 16 PET/CT 30-60 min p. i. bei flacher Atmung (Abbildung 14). Der Detektor der PET-Komponente ist hierbei mit schnellen LYSO-Kristallen von 4 x 4 x 22 mm Größe ausgestattet und besteht aus 44 Detektorringen. Der FOV beträgt 18 cm und die Bildauflösung 4,7 mm.

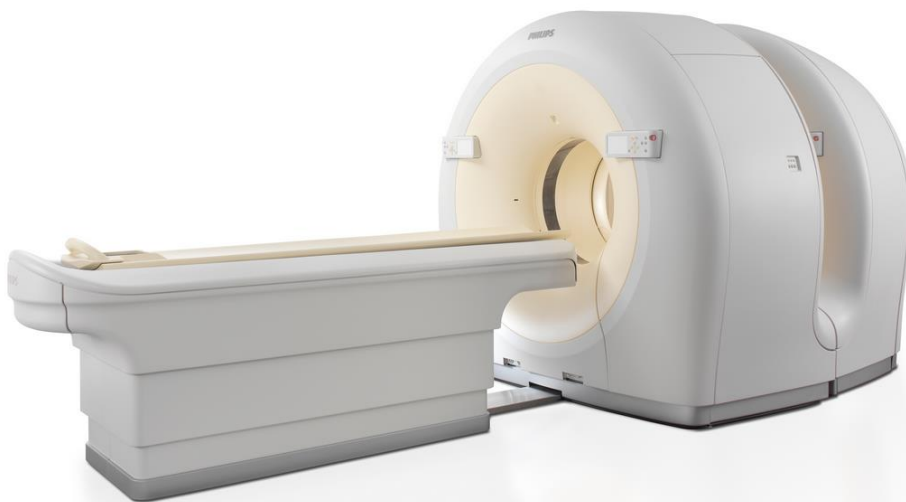


Abbildung 14: PET/CT-System Gemini FT 16 (Abb. mit freundlicher Genehmigung der Fa. Philips)

Zuerst wurde eine CT in Low-Dose-Technik zur Schwächungskorrektur angefertigt. Dann wurde eine PET des Körperstamms bis zum proximalen Oberschenkel überlappend im 3D-Modus unter Verwendung der TOF-Technik (True Flight®) in kaudo-kranialer Richtung (entsprechend 10-12 Bettpositionen) mit 3 min Akquisitionszeit pro Bettposition aufgenommen. Bei Patienten mit FUO, okkulten Sepsis bzw. bei V. a. Vaskulitis wurden Ganzkörperaufnahmen einschließlich der unteren Extremitäten erstellt. Anschließend wurde ein diagnostisches biphasisches Ganzkörper-CT (16-Zeilen-CT) vom Hals bis zum proximalen Oberschenkel in kranio-kaudaler Richtung in Inspiration durchgeführt (120 kV, 150 mAs, Schichtkollimation 16 x 0,75 mm, Tischvorschub 11 mm pro Rotation, Pitch 0,9, Rotationszeit 0,5 s, Standardrekonstruktionsalgorithmus). Dafür wurde in die Armvene Kontrastmittel injiziert (80-120 ml Imeron 350).

Die Schwächungskorrektur der PET-Aufnahmen erfolgte anhand der CT-Daten. Die PET-Bilder wurden mittels eines iterativen 3D-Algorithmus (RAMLA®) mit und ohne Schwächungskorrektur rekonstruiert (um potentielle Rekonstruktionsartefakte durch CT-basierte Schwächungskorrektur zu erfassen). Die PET- und CT-Aufnahmen wurden für die visuelle Auswertung in 3 Ebenen und als rotierende Animationen (Maximum-Intensitätsprojektionen, MIPs) präsentiert. Die Bildfusion erfolgte mittels einer speziellen Software für Kombinationsgeräte (Fusion Viewer®).

3.3 Auswertung der Befunde

Die PET/CT-Aufnahmen wurden von einem Facharzt für Nuklearmedizin und einem Facharzt für Radiologie unter Kenntnis der klinischen Befunde und der Ergebnisse anderer bildgebender Modalitäten im Konsensverfahren befundet. Die Auswertung der Befunde erfolgte rein visuell anhand von Anreicherungsmustern. Für die semiquantitative Analyse wurde zusätzlich SUV (SUVmax und SUVmean) bestimmt. Bei der Differenzierung wurde dieser jedoch in den meisten Fällen aufgrund deutlich überlappender Werte nicht berücksichtigt. Je nach Indikation wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt: Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese, Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern, Patienten mit V. a. Großgefäßvaskulitis und Patienten mit V. a. Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems (Abbildung 15).

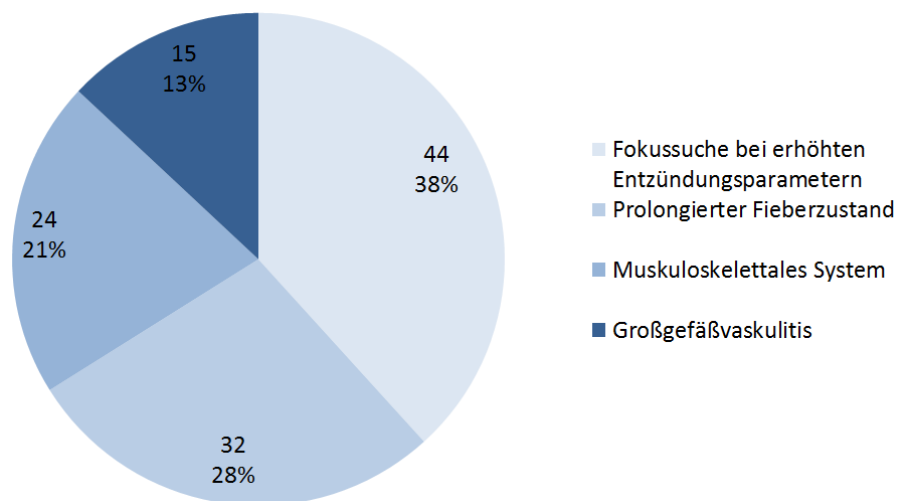


Abbildung 15: Aufteilung der Patienten nach Fragestellung

Für jeden Patienten wurde ein Hauptbefund und falls vorhanden ein Nebenbefund erhoben. Der Hauptbefund bezog sich auf die klinische Fragestellung und der Nebenbefund auf die Zusatzbefunde, die in der PET/CT neben dem Hauptbefund nachweisbar waren (diagnostischer Zugewinn).

Anhand der Krankenakten wurden die Ergebnisse der PET/CT evaluiert. Zur Verifizierung der Befunde wurden die Histologie (Goldstandard), bakteriologische, serologische, bildgebende Verfahren und der klinische Verlauf herangezogen.

Ein Hauptbefund wurde als richtig positiv (RP) bewertet, wenn durch weiterführende Diagnostik bzw. den klinischen Verlauf ein entzündlicher oder tumoröser Prozess bestätigt wurde.

Pathologische PET/CT-Befunde, die durch andere Methoden oder den klinischen Verlauf nicht bestätigt wurden, galten als falsch positiv (FP).

Richtig negative Befunde (RN) lagen vor, wenn mit nicht-szintigraphischen Verfahren ein Tumor oder eine Entzündung ausgeschlossen wurde.

Falsch negativ (FN) waren PET/CT Befunde, die im Bereich eines malignen Tumors oder eines entzündlichen Prozesses, die mit anderen Untersuchungsmethoden festgestellt wurden, ein physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster zeigten.

Als diagnoseweisend wurden PET/CT-Befunde angesehen, wenn retrospektiv ersichtlich war, dass die FDG-PET/CT entscheidend zur endgültigen Diagnose beigetragen hatte.

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte anonymisiert, damit keine Rückschlüsse auf den Namen, das Alter oder die Schwere der Erkrankung des Patienten gezogen werden konnten.

Zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der PET/CT in Hinblick auf die einzelnen Entitäten wurden die Sensitivität (SE) und die Spezifität (SP) sowie der positive und der negative prädiktive Wert (PPW, NPW) und die diagnostische Treffsicherheit (Genauigkeit) nach folgenden Formeln berechnet:

Sensitivität	$PR/(RP + FN)$
Spezifität	$RN/(RN + FP)$
Positiver prädiktiver Wert	$RP/(RP + FP)$
Negativer prädiktiver Wert	$RN/(RN + FN)$
Genauigkeit	$(RP + RN)/(RP + RN + FP + FN)$

Tabelle 2: *Statistische Auswertung* (RP: richtig positiv, RN: richtig negativ, FP: falsch positiv, FN: falsch negativ)

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Ergebnisse

Bei den insgesamt 115 FDG-PET/CT-Untersuchungen fand sich in 41 Fällen eine physiologische und in 74 Fällen pathologische Aktivitätsverteilung.

Bei der Gesamtauswertung waren 65 Befunde richtig positiv und 33 Befunde richtig negativ. In vier Fällen waren die Ergebnisse falsch positiv und in 13 Fällen falsch negativ.

Daraus resultieren eine Sensitivität und Spezifität von 83 % bzw. 89 %, ein PPW und ein NPW von 94 % bzw. 72 %. Bei 52 Patienten (45 %) konnte ein diagnoseweisender Befund gestellt werden.

Die Sensitivität und Spezifität in den einzelnen Patientengruppen wurde in Tabelle 3 angegeben.

	Patienten	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	Diagnoseweisend
	N	%	%	%	%
Gesamtkollektiv	115	83	89	85	45
Fokussuche bei prolongiertem Fieber unklarer Genese	32	70	100	78	38
Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	44	88	70	84	52
Großgefäßvaskulitis	15	67	100	87	40
Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems	24	100	89	96	46

Tabelle 3: Ergebnisse

4.1.1 Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

In diesem Patientenkollektiv wurden 32 Patienten, davon 21 Männer und 11 Frauen im Alter von 14-90 Jahren untersucht.

In 16 Fällen zeigte sich ein unauffälliges Aktivitätsverteilungsmuster. Hierbei konnte in 9 Fällen auch mit anderen Untersuchungsverfahren kein entzündlicher

oder maligner Fokus nachgewiesen werden, sodass diese Befunde als richtig negativ gewertet wurden.

Eine Cerebellitis, in zwei Fällen eine Endokarditis, eine Schrittmachersonden-Infektion, eine Cholangitis, einmal M. Still und ein myelodysplastisches Syndrom wurden mit dieser Methode nicht detektiert.

Bei 16 Patienten waren die Befunde richtig positiv. Hierbei lagen in der Mehrzahl der Fälle (n = 10) Infektionskrankheiten vor (infiziertes Aortenconduit n = 2, eine VP-Shunt-Infektion im Bauchraum, eine Cholangitis, ein infizierter Fixateur interne mit Abszedierung, eine mesenteriale Lymphadenopathie bei Yersinieninfektion, eine antibiotikaassoziierte Kolitis, eine chronische Bronchitis und eine Pneumonie n = 2). In einem Fall handelte es sich um ein Lymphom, in drei Fällen um rheumatische Erkrankungen (M. Still n = 2, entzündlicher Schub eines M. Crohn n = 1) und in zwei Fällen um andere Ursachen (eine Lungenembolie bei einer tiefen Venenthrombose und eine Knochenmarkaktivierung bei Verdacht auf eine systemisch entzündliche Erkrankung unklarer Genese).

In 12 Fällen war das Ergebnis diagnoseweisend (38 %).

Bei 10 Patienten lieferte die PET/CT Zusatzinformationen (pleomorphes Adenom der Parotis, Perikarderguss und Splenomegalie, mediastinale Lymphadenopathie bei einer Bronchopneumonie, Pneumonie, Hepatosplenomegalie, Nierenbeckenkelchsystem-Aufstau, Myositis der Glutealmuskulatur, Dekubitus peritrochantär, aktivierte Osteochondrose, Knochenmarkexpansion).

Bei 4 Patienten wurden die Zusatzbefunde von den überweisenden Ärzten nicht weiter abgeklärt und in die Auswertung nicht aufgenommen.

Zusammenfassend fanden sich in dieser Patientengruppe 16 richtig positive und 9 richtig negative Befunde. 7 Befunde waren falsch negativ.

Daraus ergaben sich Sensitivität und Spezifität von 70 und 100 %. Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 100 bzw. 56 %.

	Patienten	RP	RN	FP	FN	Diagnost. Gewinn
	n	n	n	n	n	n
Fokussuche bei prolongiertem Fieber unklarer Genese	32	16	9	0	7	10

Tabelle 4: Ergebnisse der Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese in der FDG-PET/CT

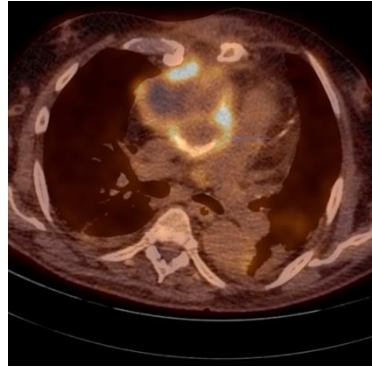
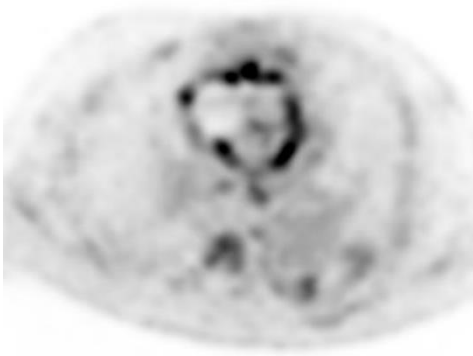


Abbildung 16: Infiziertes Aortenconduit bei einem Patienten mit FUO. (Pat. Nr. 8; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

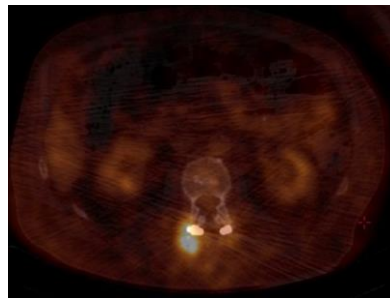


Abbildung 17: Infizierter Fixateur interne bei Z. n. dorsaler Stabilisierung. (Pat. Nr. 62; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

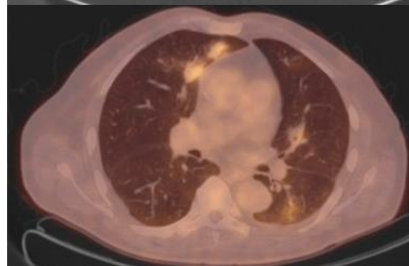
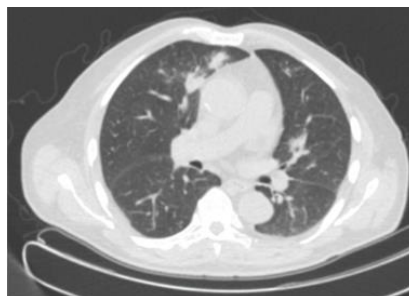


Abbildung 18: Pilzpneumonie bds. (←) nach Chemotherapie wegen eines Mantelzell-Lymphoms am Zungengrund (*). (Pat. Nr. 88; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

4.1.2 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

In dieser Patientengruppe wurden 44 Patienten, davon 31 Männer und 13 Frauen im Alter von 31-91 Jahren untersucht.

Bei 11 Patienten fand sich ein physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster. Bei 7 dieser Patienten konnte auch mit anderen Untersuchungsverfahren kein entzündlicher oder maligner Prozess diagnostiziert werden, sodass diese Befunde als richtig negativ gewertet wurden.

Eine echokardiographisch nachgewiesene Schrittmachersonden-Infektion (flotierende Vegetationen), eine Protheseninfektion nach Aortenklappenersatz, eine Panarteriitis nodosa und ein Pemphigus vulgaris ließen sich mit dieser Methode nicht detektieren. Diese Befunde gelten somit als falsch negativ.

Bei 33 Patienten zeigten sich pathologische Anreicherungen. Bei 30 dieser Patienten erbrachte die FDG-PET/CT richtig positive Befunde. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen (n = 18) um Infektionen (septische Parotitis, Infektion eines Herzschrittmachers, abszedierte Aortenklappenendokarditis, Perikarditis n = 2, Pneumonie n = 2, ein Pleuraempyem, eine Cholangitis n = 2, Abszesse n = 2, eine Weichteilentzündung nach Insektenstich, septische Arthritis n = 4, eine Spondylitis), in 5 Fällen um Malignome (ein Ösophaguskarzinom, ein cholangiozelluläres Karzinom, ein hepatozelluläres Karzinom, ein Pankreaskarzinom, ein Non-Hodgkin-Lymphom), in 4 weiteren Fällen um autoimmune Erkrankungen (Großgefäßvaskulitis n = 2, eine autoimmune Pankreatitis, eine Synovioarthritis aus dem rheumatischen Formenkreis) und in den 3 übrigen Fällen um sonstige Ursachen (eine Wundheilungsstörung im Bereich der Bauchdecke nach Explantation einer Morphinpumpe, eine idiopathische Lungenfibrose, eine aseptische Hüft-TEP-Lockerung).

Bei 3 Patienten erwiesen sich die Befunde als falsch positiv, da sie mit anderen Untersuchungsmethoden nicht verifiziert werden konnten. Dabei handelte es sich um eine Infektion eines zentralen Venenkatheters, eine Schrittmachersonden-Infektion und Osteomyelitis nach Explantation einer infizierten Hüft-TEP.

23 Befunde waren diagnoseweisend (52 %).

Bei 10 Patienten fanden sich in der FDG-PET/CT Zusatzbefunde (eine Schilddrüsenautonomie, Pneumonie n = 3, Hamartom, V. a. eine Lebermetastase bei Z. n. Nierenzellkarzinom, Leberzirrhose, ein Leberhämangiom, eine Leberzyste, eine Nierenzyste).

Bei 9 Patienten wurden die Zusatzbefunde von den überweisenden Ärzten nicht weiter abgeklärt und wurden in die Auswertung nicht aufgenommen.

Zusammenfassend ergaben sich in diesem Patientenkollektiv 30 richtig positive und 7 richtig negative Befunde. 3 Befunde waren falsch positiv und 4 falsch negativ.

Daraus errechnen sich eine Sensitivität und Spezifität von 88 und 70 %. Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 91 bzw. 64 %.

	Patienten	RP	RN	FP	FN	Diagnostischer Zugewinn
	n	n	n	n	n	n
Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern	44	30	7	3	4	10

Tabelle 5: Ergebnisse der Fokussuche bei Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern in der FDG-PET/CT

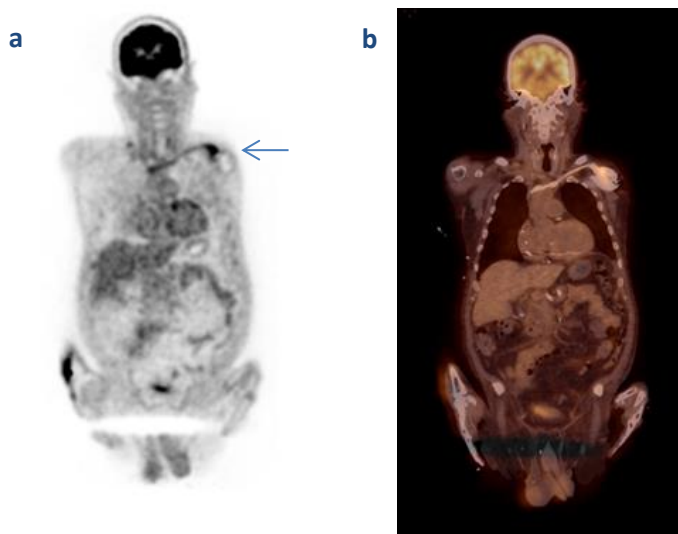


Abbildung 19: Mehranreicherung des Tracers entlang der Herzschrittmacherelektrode in der FDG-PET (a) und PET/CT (b) im Sinne einer Schrittmacher-Infektion bei einem Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern unklarer Genese. (Pat. Nr. 26; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

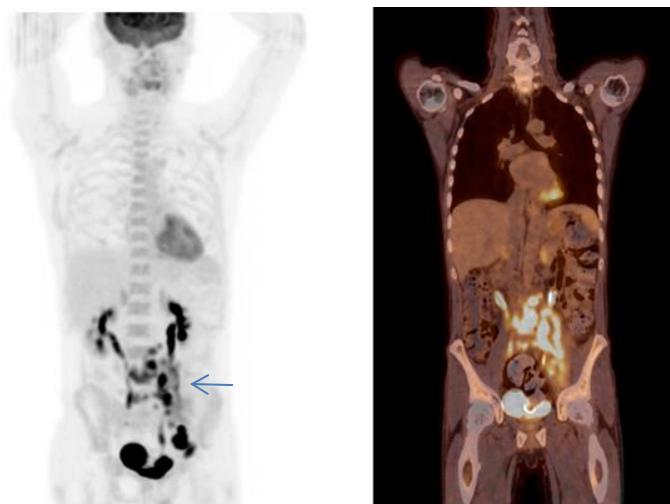


Abbildung 20: Isolierte Lymphomanifestation retroperitoneal und links parailiakkal mit deutlich gesteigertem Glukosemetabolismus bei Erstdiagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms. (Pat. Nr. 64; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

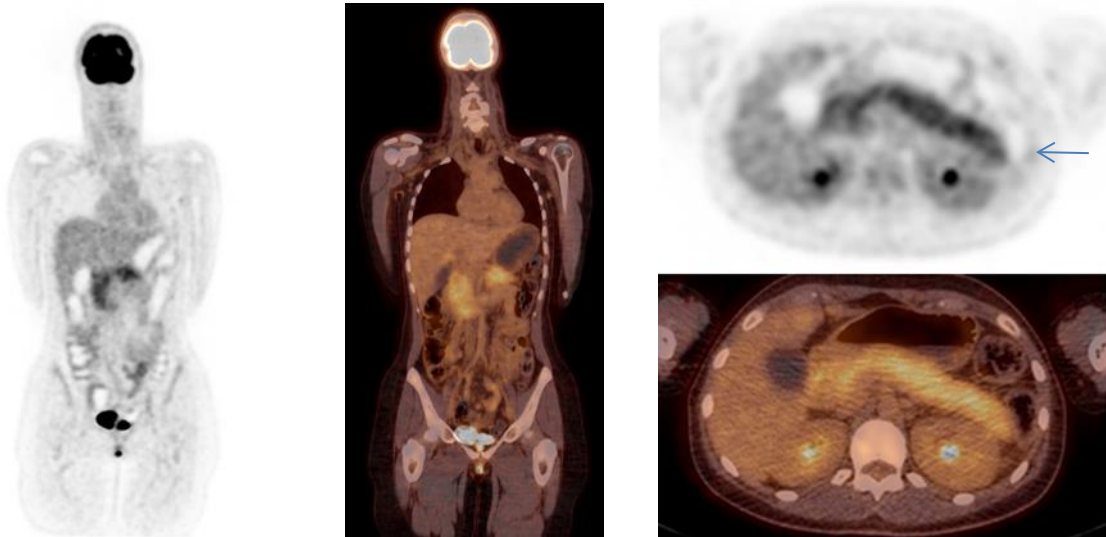


Abbildung 21: Diffuse Aktivitätsmehrbelegung im gesamten Pankreas in der PET und PET/CT im Sinne einer autoimmunen Pankreatitis. (Pat. Nr. 101; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

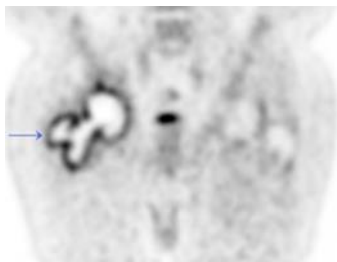


Abbildung 22: Anreicherung um den Prothesenhals, die gesamte Pfanne sowie entlang des Endoprothesenschaftes bei einer aseptischen Hüft-TEP-Lockerung rechts. (Pat. Nr. 1; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

4.1.3 Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis

In dieser Patientengruppe wurden 15 Patienten, davon 5 Männer und 10 Frauen im Alter von 30-83 Jahren untersucht.

Bei 4/15 Patienten wurde eine Großgefäßvaskulitis (Riesenzellarteriitis n = 2, Takayasu-Arteriitis n = 2) richtig positiv diagnostiziert.

Bei 11/15 Patienten fand sich ein physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster. Bei 9 dieser Patienten konnte auch mit anderen Untersuchungsverfahren keine Großgefäßvaskulitis nachgewiesen werden, sodass diese Befunde als richtig negativ eingestuft wurden.

In 2 Fällen ließ sich unter einer Therapie mit Glukokortikoiden eine Großgefäßvaskulitis nicht detektieren (falsch negativ).

6-mal war das Ergebnis diagnoseweisend (40 %).

Bei 5 Patienten hat die FDG-PET/CT Zusatzbefunde erbracht (eine pulmonale Metastase bei Z. n. Mammakarzinom, floride Lungenfibrose, Pneumonie, Bauch-aortenektasie, eine Ovarialzyste).

Bei zwei Patienten wurde ein Zusatzbefund vom überweisenden Arzt nicht weiter abgeklärt und in die Auswertung nicht aufgenommen.

Insgesamt fanden sich in dieser Patientengruppe 4 richtig positive und 9 richtig negative Befunde. Zwei Befunde waren falsch negativ. Es fanden sich keine falsch positiven Befunde.

Daraus ergeben sich eine Sensitivität und Spezifität von 67 und 100 %. Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 100 bzw. 82 %.

	Patienten	RP	RN	FP	FN	Diagnostischer Zugewinn
	n	n	n	n	n	n
Großgefäßvaskulitis	15	4	9	0	2	5

Tabelle 6: Ergebnisse in der Diagnostik der Großgefäßvaskulitis in der FDG-PET/CT

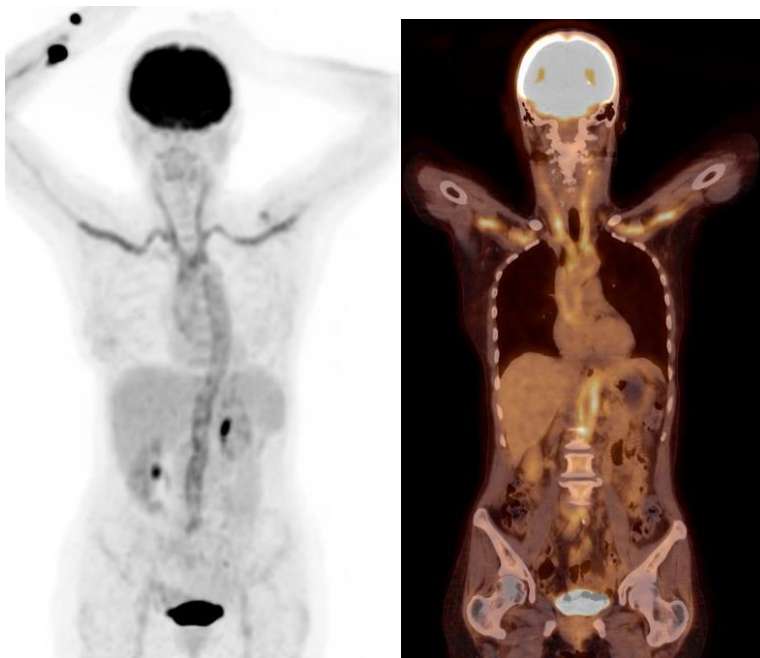


Abbildung 23: Großgefäßvaskulitis mit Einbeziehung der gesamten Aorta, der A. carotis und A. subclavia bds. (Pat. Nr. 68; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG)

4.1.4 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

In diesem Patientenkollektiv wurden 24 Patienten, davon 14 Männer und 10 Frauen im Alter von 8-85 Jahren untersucht.

Bei 21 Patienten zeigte sich ein erhöhter Tracer-Uptake. Bei 15 dieser Patienten erbrachte die FDG-PET/CT richtig positive Befunde (11 Infektionen und 4 nicht-infektiöse Erkrankungen bzw. Veränderungen des muskuloskelettalen Systems). Hierbei handelte es sich um eine septische Arthritis, einen paravertebralen Weichteilinfekt nach Entfernung eines Fixateur interne, Spondylitis/Spondylo-diszitis (n = 4), septische Hüft-TEP Lockerung (n = 2), infizierte Girdlestone-Hüfte

(n = 2) bei Z. n. Hüft-TEP Explantation wegen septischer Hüft-TEP-Lockerung, eine Osteomyelitis des Femurs nach Entfernung einer infizierten Hüft-TEP, floride Synovialitis bzw. Synovioarthritis aus dem rheumatischen Formenkreis (n = 3) und eine reaktive Synovioarthritis bei einer Yersinien-Infektion.

In einem Fall wurde in der LWS bei reparativen Vorgängen nach operativer Sanierung einer Spondylodiszitis ein falsch positiver Befund erhoben.

Bei 8 Patienten konnte auch mit anderen diagnostischen Verfahren keine Affektion des muskuloskelettalen Systems nachgewiesen werden. Diese Befunde wurden als richtig negativ klassifiziert.

Elfmal war das Ergebnis diagnoseweisend (46 %).

Bei 4 Patienten zeigten sich in der FDG-PET/CT Zusatzbefunde (Chondritis der Ohrmuscheln, unifokale Schilddrüsenautonomie, eine gutartige Raumforderung paravertebral, Bronchialkarzinom).

Bei 7 Patienten wurden die Zusatzbefunde von den überweisenden Ärzten nicht weiter abgeklärt und wurden in die Auswertung nicht aufgenommen.

Zusammenfassend fanden sich in dieser Patientengruppe 15 richtig positive und 8 richtig negative Befunde. Ein Befund war falsch positiv. Es gab keine falsch negativen Befunde.

Daraus errechnen sich eine Sensitivität und Spezifität von 100 und 89 %. Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 94 bzw. 100 %.

	Patienten	RP	RN	FP	FN	Diagnostischer Zugewinn
	n	n	n	n	n	n
Entzündungen des muskuloskelettalen Systems	24	15	8	1	0	4

Tabelle 7: Ergebnisse in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems in der FDG-PET/CT

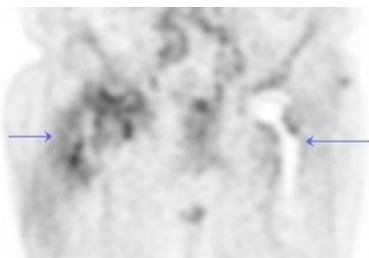


Abbildung 24: Infizierte Girdlestone-Hüfte rechts. Kein Hinweis auf eine Hüft-TEP-Lockerung links (Pat. Nr. 27; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG).



Abbildung 25: Anreicherung entlang der Endoprothese mit Übergriff auf die angrenzenden Weichteile bei infizierter Hüft-TEP rechts. (Pat. Nr. 48; Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

Fieber ist eine physiologische Sollwert-Erhöhung der Körperkerntemperatur, die im Hypothalamus durch Prostaglandine vermittelt wird und durch spezifische Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor (endogene Pyrogene) ausgelöst wird. Endogene Pyrogene werden bei Entzündungen und malignen Erkrankungen durch aktivierte Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und durch die Tumorzellen selbst freigesetzt. Bei Fieber kommt es zur gesteigerten Wärmebildung durch Muskelzittern (Schüttelfrost) und einer maximalen Vasokonstriktion der peripheren Gefäße, was wiederum zur verbesserten Immunantwort führt, da die Aktivität der Immunzellen bei höheren Temperaturen zwischen 38 und 41 °C gesteigert wird (Brück 1987).

Fieber unklarer Genese (FUO) wurde Anfang der 1960er Jahre von Petersdorf und Beeson als Fieber über 38,3 °C definiert, das länger als drei Wochen besteht und während eines einwöchigen stationären Aufenthaltes nicht geklärt werden kann. Somit werden virale Infekte, die innerhalb von drei Wochen selbstlimitierend verlaufen, nicht dazu gezählt. Im Zuge des rasanten diagnostischen und therapeutischen Fortschritts hat sich seitdem das Krankheitsspektrum, das mit FUO einhergeht, deutlich verändert. Dementsprechend haben Durrack und Street 1991 die Definition von FUO modifiziert und basierend auf dem Risikoprofil und Rahmenbedingungen des Auftretens der Erkrankung eine Einteilung des Fiebers unklarer Genese in vier Kategorien vorgenommen: klassisches FUO, nosokomiales FUO, neutropenes FUO und HIV-assoziiertes FUO (Tabelle 8) (Petersdorf und Beeson 1961).

Klassisches FUO	Nosokomiales FUO	Neutropenes FUO	HIV-assoziiertes FUO
Immunkompetente ambulante Patienten	Stationäre Patienten	Patienten mit Neutropenie nach Chemotherapie	HIV-infizierte Patienten
Temperatur > 38,3 °C > 3 Wochen Diagnostik nach drei Tagen stationär oder drei ambulanten Besuchen	Temperatur > 38,3 °C > 3 Tage	Temperatur > 38,3 °C > 3 Tage	Temperatur > 38,3 °C > 4 Wochen bei ambulanten Patienten > 3 Tage bei stationären Patienten
Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Verschiedenes	Nosokomiale Infektionen, katheterassoziierte Infektionen, postoperative Komplikationen	Infektionen (bakteriell, fungal, viral)	HIV-Infektion, opportunistische Keime, Tumoren

Tabelle 8: *Moderne Fassung und die Hauptursachen des FUO (vgl. Durack und Street 1991; Hayakawa et al. 2012; Salzberger et al. 2013)*

Beim klassischen FUO handelt es sich um immunkompetente Patienten mit Fieber von mindestens drei Wochen Dauer, das während eines dreitägigen stationären Krankenhausaufenthalts bzw. im Rahmen dreier ambulanter Besuche nicht geklärt werden kann. Die Ursachen des klassischen FUOs werden in vier Hauptgruppen eingeteilt: Infektionskrankheiten, nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen, maligne Tumoren und sonstige Ursachen. Zu den häufigsten Infektionskrankheiten zählen hier Endokarditis, abdominelle Abszesse und die Tuberkulose, die in vielen Fallserien einen negativen Hauttest aufweist (Salzberger et al. 2013).

Autoimmunerkrankungen und granulomatöse Erkrankungen wie Vaskulitis können ebenfalls FUO auslösen. Die häufigsten Vertreter sind hier M. Still, Polymyalgia rheumatica und Riesenzellerarteriitis. Auch Neoplasien wie Lymphome, Nierenzellkarzinom, Lebermetastasen, myeloproliferative Erkrankungen und Kolonkarzinom können zu FUO führen (Weber und Fontana 2012).

Darüber hinaus gehören Leberzirrhose, Medikamentenunverträglichkeit, subakute Thyreoiditis und rezidivierende Thromboembolien zu den Ursachen von FUO (sonstige Ursachen) (Hayakawa et al. 2012).

Im Vergleich zu den älteren Publikationen hat sich in den letzten Jahren das Spektrum der mit FUO assoziierten Erkrankungen aufgrund der besseren diagnostischen Möglichkeiten verändert, wobei Autoimmunerkrankungen zunehmend diagnostiziert werden. Stattdessen hat die Anzahl der mit FUO assoziierten malignen Erkrankungen abgenommen (Dong et al. 2011).

Als nosokomiales FUO wird Fieber definiert, das während eines stationären Aufenthaltes auftritt und innerhalb von drei Tagen ergebnislos untersucht wird. Bei stationären Patienten ändert sich das Spektrum der potentiell pathogenen

Keime (nosokomiale Infektionen), wobei insbesondere katheterassoziierte Infektionen (zentralvenöse Katheter, Blasenkatheter) bzw. postoperative Komplikationen (infizierte Hämatome, Fremdmaterialinfektionen der Endoprothesen oder Herzschrittmacher) und Arzneimittelfieber zu beachten sind (Weber und Fontana 2012).

Neutropenes Fieber wird als Fieber bei Patienten nach Chemotherapie mit weniger als 500 Leukozyten pro mm^3 definiert, das innerhalb von drei Tagen ohne Ergebnis auf einen Fokus hin untersucht wird.

Bei HIV-infizierten Patienten spielen differentialdiagnostisch vor allem opportunistische Keime und Tumoren eine wichtige Rolle.

Bei bis zu 50 % der Fälle bleibt die Ursache des FUOs trotz intensiver Diagnostik ungeklärt (Balink et al. 2012; Bleeker-Rovers et al. 2007).

Die Prognose der Patienten mit FUO hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung ab. Die Mortalitätsrate bei diesen Patienten beträgt 12-35 % (52-100 % bei Patienten mit Malignomen und 8-22 % bei Patienten mit Infektionen). Patienten, bei denen die Ursache des FUOs nicht nachgewiesen werden konnte, haben die beste Prognose. Bei den meisten dieser Patienten kommt es spontan zur vollständigen Rückbildung der Symptome und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 97 % (Hayakawa et al. 2012).

Das Krankheitsprofil der in diese Studie aufgenommenen Patienten mit Fieber ähnelt insgesamt dem klassischen FUO, ohne dass hierfür alle Kriterien bei den einzelnen Patienten erfüllt waren.

Das breite Spektrum der infrage kommenden Erkrankungen bei FUO erfordert ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen und setzt oftmals eine interdisziplinäre Zusammenarbeit voraus. Bis heute gibt es keinen standardisierten diagnostischen Algorithmus, wie dieses Problem angegangen werden soll.

Eine niederländische Arbeitsgruppe hat ein systematisches diagnostisches Vorgehen bei FUO vorgeschlagen. Es beginnt mit einer ausführlichen Anamnese und wiederholten klinischen Untersuchung, die bereits einen Schlüssel zur richtigen Diagnose liefern kann. Führen Anamnese und klinische Untersuchung zu keiner Verdachtsdiagnose, wird eine umfassende laborchemische Diagnostik inklusive der Entzündungswerte (CRP, BSG), der Rheumafaktoren, der serologischen virusspezifischen Marker und Blutkulturen sowie Durchführung von Echokardiographie, Röntgen-Thorax und Ultraschall des Abdomens empfohlen. Sollte auch das nicht zielführend sein, wird nach Ausschluss einer habituellen Hyperthermie, Arzneimittelfieber, selbstinduzierten Fiebers und Endokarditis (Duke-Kriterien) eine FDG-PET/CT Diagnostik statt CT empfohlen (van der Ende et al. 2013).

PET bzw. PET/CT-Befunde, die nicht weiter differenziert werden können, werden anschließend invasiv abgeklärt.

Entzündungen, die zu morphologischen Veränderungen führen, insbesondere abszedierende Prozesse lassen sich problemlos mit den konventionellen Schnittbildverfahren wie Ultraschall, CT oder MRT detektieren. Ähnlich verhält es sich mit den soliden Tumoren. Problematisch sind Infektionen, autoimmune

Erkrankungen wie z. B. das Frühstadium einer Großgefäßvaskulitis oder diffus wachsende maligne Erkrankungen, wenn keine morphologischen Veränderungen nachweisbar sind. In diesen Fällen kann der Fokus lange unentdeckt bleiben. Darüber hinaus kann mit den konventionellen Schnittbildmethoden nicht zwischen aktiven und residualen Befunden insbesondere bei dickwandigen Zysten, Gefäßprothesen oder Vaskulitis differenziert werden.

Die konventionelle Entzündungsszintigraphie mit markierten Leukozyten hat bei fokal granulozytären Prozessen eine hohe diagnostische Genauigkeit (darauf wird im nächsten Kapitel näher eingegangen).

Nichtgranulozytäre Prozesse wie autoimmune oder granulomatöse Erkrankungen bzw. maligne Tumoren, wie es bei FUO häufig der Fall ist, entgehen jedoch in der Regel dem szintigraphischen Nachweis mit markierten Leukozyten (Meller et al. 1998).

FDG wird anders als bei der herkömmlichen Entzündungsszintigraphie nicht nur in aktivierten Granulozyten, sondern auch in Makrophagen, Lymphozyten und Tumorzellen aufgenommen. Auf diese Weise können mit der FDG-PET bzw. PET/CT auch chronisch-infektiöse und nicht infektiöse Erkrankungen sowie maligne Tumoren dargestellt werden (Meller et al. 2007).

Seshadri et al. fanden in einer Studie mit 23 Patienten eine diagnostische Überlegenheit der FDG-PET gegenüber der Leukozytenszintigraphie mit Indium bei Patienten mit FUO. Die Sensitivität der PET war im Vergleich zur Leukozytenszintigraphie signifikant höher (86 versus 20 %, $p < 0,01$), was auf eine höhere Zahl richtig positiver Befunde in der PET zurückzuführen ist (Seshadri et al. 2012).

In einer 2011 publizierten Metaanalyse zum Stellenwert des FDG-PET bzw. PET/CT bei der Abklärung von FUO haben Dong et al. 9 Studien mit insgesamt 388 Patienten (fünf Studien mit FDG-PET und vier Studien mit FDG-PET/CT) ausgewertet. Dabei fanden sich eine hohe gepoolte Sensitivität von 0,83 und eine moderate Spezifität von 0,58 für FDG-PET und eine hohe gepoolte Sensitivität und Spezifität von 0,98 bzw. 0,86 für FDG-PET/CT. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Flächen unter den beiden ROC-Kurven und dem Q^* -Index für PET und PET/CT ($Z = 0,566$, $p > 0,05$). Im Vergleich zur PET hat die PET/CT fast doppelt so häufig zur abschließenden Diagnose beigetragen (62,1 versus 32,2 %) (Dong et al. 2011).

Der klinische Nutzen der FDG-PET und FDG-PET/CT bei der Etablierung einer endgültigen Diagnose fällt bei FUO in den publizierten Studien insgesamt unterschiedlich aus. Das lässt sich dadurch erklären, dass bei den einzelnen Patienten die Definition des FUO von den Kriterien des klassischen FUOs abweicht. Darüber hinaus ist das diagnostische Vorgehen in verschiedenen medizinischen Einrichtungen nicht einheitlich (durch das Fehlen standardisierter diagnostischer Algorithmen). Des Weiteren beeinflusst das unterschiedliche Studiendesign prospektiv versus retrospektiv (Selection-Bias), die Heterogenität der Patientengruppen (Spectrum-Bias), die unterschiedliche PET- bzw. PET-CT-Technik inklusive der Patientenvorbereitung und Durchführung der Untersuchung sowie

Verwendung eines Röntgen-Kontrastmittels und oft fehlende histologische Abklärung der in der PET erhobenen Befunde (Systematic-Bias) die Ergebnisse. Infolge dessen ist auch die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung eines Fokus mit dieser Technik bei Patienten mit FUO schwierig, z. B. wenn überwiegend „diagnostische Problemfälle“ am Ende der diagnostischen Kette zur PET oder PET/CT überwiesen werden (Balink et al. 2012).

Der Vorteil der FDG-PET gegenüber der konventionellen Schnittbilddiagnostik ist der Nachweis von metabolischen Vorgängen im Körper noch bevor morphologische Veränderungen eingetreten sind. Darüber hinaus kann mit der FDG-PET bei morphologisch manifesten Erkrankungen die Floridität der entzündlichen Prozesse eingeschätzt werden. Ferner lassen sich durch den Einsatz von FDG-PET als Ganzkörperscan pathologische Befunde in zuvor nicht erwarteter anatomischer Lokalisation detektieren (Meller et al. 1998).

Im Vergleich zur konventionellen Entzündungsszintigraphie zeichnet sich FDG-PET und -PET/CT durch eine höhere Bildauflösung aus, sodass auch kleinere entzündliche Läsionen identifiziert werden können. Darüber hinaus ist der Befund mit der PET-Technik bereits eine Stunde nach Injektion des Tracers diagnostizierbar (statt 24 Stunden bei der Entzündungsszintigraphie), was bei den oft schwer kranken Patienten mit FUO von entscheidender Bedeutung ist.

FDG reichert sich in Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Tumorzellen an, sodass ein wesentlich breiteres Spektrum an Erkrankungen abgebildet werden kann. Neben den akut granulozytären Prozessen können auch chronische infektiöse Entzündungen, autoimmune und granulomatöse Erkrankungen und verschiedene maligne Tumoren mit der PET dargestellt werden. Dabei ist die unspezifische Akkumulation des Tracers in diesen Entitäten eher als Vorteil anzusehen, den alle diese Erkrankungen FUO verursachen können. Die mit der FDG-PET detektierten pathologischen Befunde werden anschließend einer gezielten bioptischen Abklärung unterzogen.

Bei den kombinierten PET/CT-Geräten profitiert die PET-Diagnostik von der präzisen Lokalisation der PET-Befunde im Körper, die die hochauflösende CT bietet. Darüber hinaus können durch die morphologischen Zusatzinformationen benigne und maligne Befunde besser differenziert werden, wodurch die Anzahl der falsch positiven Befunde reduziert wird.

In der FUO-Diagnostik haben FDG-PET und FDG-PET/CT einen hohen Stellenwert und sind allen anderen radiologischen und nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren überlegen. Der gezielte Einsatz vom FDG-PET in Kombination mit CT beschleunigt den diagnostischen Prozess und ist kosteneffektiv. Invasive, zeitraubende Untersuchungen und wiederholte unnötige Tests können dadurch vermieden und der stationäre Aufenthalt verkürzt werden (Becerra Nakayo et al. 2012).

FDG-PET liefert die besten Ergebnisse, wenn die Entzündungswerte (CRP, BSG) erhöht und das Fieber kontinuierlich und nicht episodisch ist (Bleeker-Rovers et al. 2007).

Falsch positive Befunde in der FDG-PET wurden beim erhöhten Uptake in Lymphknoten beschrieben, die bioptisch keinen pathologischen Befund ergaben und somit nicht ursächlich für das FUO waren (van der Ende et al. 2013).

Inkorrekte Interpretation des physiologischen Uptakes des Achsenskeletts bzw. Granulationsgewebe nach chirurgischen Eingriffen kann ebenfalls falsch positive Befunde ergeben (van der Ende et al. 2013; Meller et al. 2002a).

Falsch negative Befunde finden sich in Organen mit physiologisch gesteigertem FDG-Uptake wie Hirn, Herz, biliodigestives System und harnableitendes System, die dadurch überdeckt und nicht erkannt werden können. Nicht alle Tumoren zeigen eine intensive FDG-Speicherung. FDG-schwach oder FDG-nicht avide Tumoren lassen sich ebenfalls mit der FDG-PET nicht zuverlässig diagnostizieren. Antibiotika und immunsuppressive Therapie können zusätzlich die Befunde verfälschen. Darüber hinaus werden kleine Läsionen (< 4-6 mm) technisch bedingt mit der FDG-PET nicht dargestellt und entgehen so der Detektion (z. B. Kleingefäßvaskulitis).

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich bei den Patienten mit prolongiertem Fieber (n = 32) eine Sensitivität und Spezifität von 70 und 100 %. Bei 12 Patienten (38 %) war die FDG-PET/CT diagnoseweisend, was sich mit den publizierten Daten deckt. In den meisten Fällen handelte es sich um Infektionen (n = 10), was sich dadurch erklären lässt, dass FDG-PET/CT an der UMG in der Entzündungsdiagnostik relativ häufig als Second-Line-Modalität eingesetzt wird. In drei Fällen lagen Autoimmunerkrankungen, in einem Fall ein maligner Tumor und in den zwei übrigen Fällen sonstige Ursachen vor. Bei 9/32 (28 %) Patienten konnte trotz ausführlicher Diagnostik kein Fokus identifiziert werden.

Bei einem Patienten mit einer klinischen Verdachtsdiagnose eines M. Still ließ sich in der FDG-PET/CT kein metabolisches oder morphologisches Korrelat nachweisen. Das kann darauf zurückgeführt werden, dass diese sehr seltene Systemerkrankung bei Erwachsenen in einzelnen Fällen nur mit FUO bzw. erhöhten Entzündungsparametern oder Arthralgien einhergehen kann.

Die übrigen falsch negativen Befunde in dieser Patientengruppe können durch die Limitationen der FDG-PET bzw. PET/CT erklärt werden. Bei physiologisch erhöhtem Uptake des Tracers im Gehirn, Herz, Leber und Achsenskelett war eine Cerebellitis, zweimal eine Endokarditis, einmal eine Herzschrittmacherinfektion, eine Cholangitis und ein myelodysplastisches Syndrom nicht erkennbar.

5.1.2 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Klassische Entzündungsparameter wie CRP (C-reaktives Protein) und BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) spiegeln eine systemische Entzündungsreaktion wieder und sind bei akuten und chronischen Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Trauma und malignen Tumoren erhöht.

CRP gehört als unspezifischer Entzündungsmarker neben Coeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, Ferritin, Prokalzitinin und Transferrin zu den Akute-Phase-Proteinen (APP) und wird in der Leber gebildet. Die Synthese der Akute-Phase-

Proteine wird durch Zytokine (Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor) gesteuert, die im Rahmen einer Entzündung durch aktivierte Leukozyten insbesondere Makrophagen und Monozyten freigesetzt werden (Gabay und Kushner 1999). BSG hängt wiederum von der Konzentration der APP ab und ist alters-, geschlechts- und gewichtsabhängig (Gruys et al. 2005). Im Vergleich zu CRP hat sie eine langsamere Kinetik, weshalb der CRP-Wert in der Entzündungsdiagnostik der BSG überlegen ist und als der sicherste Indikator zur Erkennung eines entzündlichen Prozesses gilt.

Die diagnostischen Prinzipien und das Erkrankungsspektrum bei den Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern unklarer Genese (Inflammation of Unknown Origin, IUO) sind ähnlich wie bei Patienten mit FUO („zwei Seiten einer Medaille“) (Vanderschueren und Knockaert 2014; Balink et al. 2012). Im Vergleich zur FUO gibt es jedoch nur wenige Daten über den klinischen Nutzen der FDG-PET und FDG-PET/CT bei Patienten mit IUO.

In einer prospektiven Studie haben Vanderschuren et al. 57 Patienten mit IUO mit 57 FUO-Patienten verglichen. Die Entzündung unklarer Genese definierten sie als Erkrankung von mehr als 3 Wochen Dauer mit erhöhten Werten von CRP (> 30 mg/l) oder BSG, Temperatur $< 38,3$ °C ohne erkennbaren Fokus trotz angemessener Untersuchung nach drei ambulanten Besuchen oder drei Tagen im Krankenhaus. Dabei fanden sie, dass die diagnostischen Ergebnisse, das Krankheitsspektrum, der klinische Nutzen der FDG-PET und die Prognose in den beiden Patientengruppen ähnlich waren (Vanderschueren et al. 2009).

Vergleichbare Ergebnisse fanden Lensen et al. in einer anderen Studie mit 86 älteren Patienten (> 50 Jahre) bei der Abklärung einer signifikant erhöhten BSG (≥ 50 mm/h) mit FDG-PET/CT (Lensen et al. 2013).

Ähnliche Ergebnisse beschreiben Balink et al. in einer Multicenterstudie über den diagnostischen Nutzen der FDG-PET/CT bei 140 IUO-Patienten mit erhöhten CRP-Werten (über 20 mg/l) bzw. erhöhter BSG (über 20 mm/h) (Balink et al. 2014).

Das Krankheitsspektrum der Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern in unserer Studie ähnelt ebenfalls dem der FUO-Patienten. Im Vergleich zu den publizierten Daten war der Anteil der Patienten mit Infektionen jedoch höher als der Anteil der Patienten mit nicht infektiösen Erkrankungen. Dies kann durch eine niedrigere Prävalenz der Großgefäßvaskulitis in der vorliegenden Studie erklärt werden.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich bei Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern ($n = 44$) eine Sensitivität und Spezifität von 88 % und 70 %. In 52 % der Fälle war die FDG-PET/CT diagnoseweisend, was sich mit den publizierten Daten deckt. Bei den richtig positiven Befunden ($n = 30$) handelte es sich um infektiöse Erkrankungen ($n = 18$), Autoimmunerkrankungen ($n = 4$), maligne Tumoren ($n = 5$) und in den drei übrigen Fällen um sonstige Ursachen. Bei 7/44 (16 %) Patienten konnte trotz ausführlicher Diagnostik kein Fokus identifiziert werden.

Drei Befunde wurden falsch positiv gewertet (Infektion eines zentralen Venenkatheters, eine Herzschrittmacherinfektion und eine Osteomyelitis nach Explantation einer infizierten Hüft-TEP).

Die falsch negativen Befunde in dieser Patientengruppe lassen sich durch die Limitationen der FDG-PET erklären. Eine Herzschrittmacherinfektion und eine Aortenklappeninfektion nach Aortenklappenersatz wurden bei physiologisch erhöhten myokardialen Uptake übersehen. Eine Panarteriitis nodosa entging der Diagnose und ist als Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße mit der PET bzw. PET/CT aufgrund der eingeschränkten Ortsauflösung (4-6 mm) nicht zu diagnostizieren. Bei einem Patienten mit Erstdiagnose eines Pemphigus vulgaris konnte in der FDG-PET/CT nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden kein pathologischer Befund erhoben werden.

5.1.2.1 Patienten mit Sepsis unklarer Genese

Sepsis ist eine komplexe systemische entzündliche Reaktion des Körpers (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) auf eine unkontrollierte Infektion. Unbehandelt führt sie zur Organminderperfusion einhergehend mit Hypoxämie, Desorientiertheit, Oligurie und metabolischer Azidose (schwere Sepsis), Blutdruckabfall trotz adäquater Volumengabe (septischer Schock) und schließlich zum Tod. Entsprechend der ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) Konsensus Konferenz (1992) wird SIRS als ein Krankheitsbild definiert, bei dem zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sein müssen: 1. Fieber/Hypothermie, 2. Tachykardie, 3. Tachypnoe, 4. Leukozytose/Leukopenie (Reinhart et al. 2010).

Sepsis kann als Folge von Verletzungen, operativen Eingriffen oder als Komplikation bei Pneumonie, Peritonitis und Harnwegsinfekten auftreten. Aufgrund von unspezifischen Symptomen und Mangel an wegweisenden Diagnoseverfahren wird sie oft erst spät erkannt. Initiale Versäumnisse führen schnell zu schwerwiegenden Schäden, die nicht mehr wiedergutmacht werden können. Sepsis ist ein medizinischer Notfall und das Überleben des Patienten hängt von der rechtzeitigen antibiotischen Therapie, Kreislaufstabilisierung durch Volumenersatz und frühzeitiger Lokalisation und Sanierung des infektiösen Fokus ab. Sepsis nimmt an Häufigkeit zu, hat eine hohe Letalität von 55 % und ist in Deutschland die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt (Engel et al. 2007).

Früherkennung von okkulten Infektionsherden bei Sepsis und schnelle Therapie senkt die Mortalität der kritisch kranken Patienten.

Bei fokal granulozytären Prozessen hat die konventionelle Entzündungszintigraphie mit in-vitro- und in-vivo-markierten Leukozyten eine hohe diagnostische Genauigkeit.

In einer Studie mit ¹¹¹In-markierten Leukozyten haben Kelly et al. bei septischen Patienten eine Sensitivität und Spezifität von 89 % und 95 % erzielt (Kelly et al. 1990).

Ähnlich gute Ergebnisse haben Meller et al. in einer anderen Studie mit markierten Antikörpern (Anti-Granulozyten-Antikörpern, BW 250/183) bei Patienten mit granulozytären Entzündungen erreicht (Sensitivität und Spezifität von 73 % und 97 %) (Meller et al. 1998).

Der Vorteil der FDG-PET(CT) gegenüber der konventionellen Entzündungszintigraphie ist die höhere Bildauflösung und schnelle Diagnostik (eine Stunde versus 24 Stunden) ohne direkten Umgang mit Blut. FDG-PET verfügt über eine hohe Treffsicherheit auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen (z. B. chronische Osteomyelitis), im Achsenskelett (Spondylitis), in der Leber, Milz und im Gefäßsystem (Bleeker-Rovers et al. 2005; Simons et al. 2010).

Im Vergleich zur konventionellen Bildgebung (Ultraschall, MRT, CT) zeigt FDG-PET pathologische Befunde bereits im Frühstadium einer Erkrankung unabhängig von morphologischen Veränderungen und ermöglicht eine Differenzierung zwischen entzündlich aktiven und residuellen Befunden. Darüber hinaus erzeugt es einen kompletten Ganzkörperscan in einem einzigen Untersuchungsgang und gewährleistet eine zuverlässige artefaktfreie Diagnostik sogar bei einliegenden Metallimplantaten. FDG wirkt nicht nephrotoxisch und kann auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Es wird in sehr kleinen Mengen verabreicht und löst im Vergleich zum MR- und Röntgenkontrastmittel keine Allergien oder Unverträglichkeitsreaktionen aus.

Über den Stellenwert der FDG-PET und FDG-PET/CT in der Diagnostik okkulten Infektionsherde bei Sepsis gibt es nur wenige systematische Arbeiten.

Bleeker-Rovers et al. haben 2005 in einer retrospektiven Studie zum Stellenwert der FDG-PET bei Patienten mit Bakteriämie und v. a. septische Metastasen bei 45 % der Fälle neue klinisch relevante Infektionsherde detektiert, die in der konventionellen Bildgebung nicht nachweisbar waren (Bleeker-Rovers et al. 2005).

2010 hat die gleiche niederländische Arbeitsgruppe bei 30 % der Fälle verglichen mit den anderen Untersuchungsverfahren neue infektiöse Herdbefunde in der FDG-PET/CT bei Patienten mit Sepsis diagnostiziert. Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW betragen in dieser Studie 100 %, 87 %, 89 % und 100 % (Vos et al. 2010).

2013 haben Tseng et al. in einer anderen Studie bei 66 % der Patienten mit Sepsis, die zuvor ausführlich untersucht wurden, neue okkulte septische Herde in der FDG-PET/CT identifiziert. Bei 25 % der Fälle wurde anschließend das Therapieregime geändert. Interessanterweise ergab sich in dieser Studie nur bei 33 % der septischen Patienten mit bekannter Leberzirrhose und erhöhtem AST-Wert (Aspartat-Aminotransferase) ein positiver FDG-PET/CT-Befund. Darüber hinaus konnte bei allen Patienten mit Infektionen des muskuloskeletalen Systems und zusätzlich erhöhtem AP-Wert (alkalische Phosphatase) ein entzündlicher Fokus im Skelettsystem diagnostiziert werden (Tseng et al. 2013).

2009 hat die zuvor erwähnte niederländische Arbeitsgruppe 33 intensivpflichtige, beatmete septische Patienten mit FDG-PET/CT untersucht. Dabei fand sich eine hohe Sensitivität von 100 %. Aufgrund von 3 falsch positiven Befunden

betrug die Spezifität 79 %. Der PPW und der NPW lagen bei 88 % und 100 % (Simons et al. 2010).

FDG-PET und FDG-PET/CT haben bei Patienten mit V. a. okkulte Infektionsherde bei Sepsis eine hohe Trefferquote auch bei radiologisch nicht erkennbaren Befunden und liefern zuverlässige Ergebnisse selbst bei Hyperglykämie und Leukopenie nach Chemotherapie (Rabkin et al. 2010; Vos et al. 2012).

Wie oben bereits erwähnt, fanden Tseng et al. einen signifikanten Effekt der AST und der erhöhten AP auf positive PET-Befunde. Das lässt sich dadurch begründen, dass eine ungestörte Leukozytenfunktion und damit FDG-Anreicherung auf eine intakte Leberfunktion und einen geregelten Glukosehaushalt (Glykogenmetabolismus) angewiesen ist. Erhöhte AP-Konzentration im Blut deutet wiederum auf destruktive Knochenerkrankungen hin, was die hohe Detektionsrate pathologischer PET-Befunde im Skelettsystem bei diesen Patienten erklärt (Tseng et al. 2013).

FDG-PET und FDG-PET/CT führen schnell zur Diagnose, sodass eine geeignete Therapie (gezielte antibiotische Therapie bzw. Drainageanlage) rechtzeitig eingeleitet werden kann (Bleeker-Rovers et al. 2005).

Sie haben einen hohen negativen prädiktiven Wert, wodurch invasive Untersuchungen und unnötige Therapien vermieden werden können (Vos et al. 2012). Früherkennung von okkulten septischen Herden mit FDG-PET oder FDG-PET/CT reduziert die Morbidität, Mortalität und Rezidivrate bei Patienten mit Sepsis (Vos et al. 2010).

Der Nachteil dieser Methoden ist, dass in Organen mit einem hohen physiologischen Uptake pathologische PET-Befunde verdeckt und nicht erkannt werden können (Meningitis, Endokarditis, Cholangitis, Colitis, Nephritis, Harnwegsinfekte). Der hohe physiologische Uptake des Tracers kann ebenfalls zu falsch positiven PET-Befunden führen (z. B. bei gesteigerter Colonaktivität).

In dieser retrospektiven Studie wurden die wenigen septischen Patienten (n = 5) als Untergruppe bei Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern ausgewertet. Bei drei dieser Patienten fanden sich multiple septische Metastasen in Gelenken, Lunge und Weichteilen. Ein Patient hatte eine Infektion einer Herzschrittmachersonde, die bei hohem physiologischen myokardialen Uptake nicht gesehen wurde. Bei einem anderen Patienten mit Sepsis konnte außer Synovialitis multipler Gelenke kein infektiöser Herdbefund identifiziert werden.

5.1.3 Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis

Vaskulitis ist eine entzündliche Gefäßerkrankung, die sich in der Wand oder in der Adventitia unterschiedlicher Gefäßabschnitte (Arterien, Venen, Kapillaren) abspielt und zu schwerwiegenden lokalen Dauerschäden bzw. Schäden im Versorgungsgebiet führen kann. Ein Großteil der Arteriitiden wird durch Autoimmunerkrankungen verursacht. Die gegenwärtig am meisten benutzte Klassifikation nach Chapel Hill Consensus Conference teilt die autoimmunen Vaskulitiden nach dem Kaliber in Vaskulitis der großen, der mittelgroßen und der kleinen Gefäße ein (Kellner 2013).

Takayasu-Arteriitis (TA) und Riesenzellarteriitis (RZA) gehören zu den primären Großgefäßvaskulitiden und können beim Befall der extrakraniellen großen Gefäße zu einem ähnlichen klinischen Krankheitsbild führen.

Die TA (auch als Pulseless disease bzw. Aortenbogensyndrom genannt) betrifft vor allem Frauen mit einem mittleren Alter von 35 Jahren bei Krankheitsbeginn. Es handelt sich um eine Vaskulitis der Aorta und deren Hauptäste, wobei Pulmonal- und Koronararterien in seltenen Fällen miteinbezogen werden. TA ist weltweit verbreitet und tritt am häufigsten in asiatischen Ländern auf. Die Ätiologie ist unbekannt. Histologisch findet sich in der Frühphase eine granulomatöse Entzündung im Bereich der Media, Intima und Adventitia, die später in eine konzentrische Fibrose übergeht und zur Aortenstenose bzw. Stenose größerer Gefäße führen kann (Hagedorn und Thomas 1996; Thomas 2006).

In Korrelation zum histologischen Befund verläuft TA biphasisch und beginnt mit unspezifischen klinischen Symptomen wie Fieber unklarer Genese, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Arthralgien und erhöhten Entzündungsparametern. Im späteren Verlauf kommt es abhängig vom betroffenen Gefäßabschnitt zur Durchblutungsstörung, die vor allem die Aorta, proximale A. subclavia, die hirnversorgenden Halsarterien, Viszeral-, bzw. Nierenarterien und seltener Pulmonal- und Koronararterien betrifft. Typische klinische Symptome sind Claudicatio intermittens der Extremitäten insbesondere der Arme, zerebrale Ischämie assoziiert mit Visusverlust (bei Beteiligung der Carotiden und Vertebralarterien), Aortenklappeninsuffizienz (bei Dilatation der thorakalen Aorta), koronare Herzkrankheit, Arrhythmie und Herzinsuffizienz (bei kardialer Mitbeteiligung), Hypertonus (bei Befall der Nierenarterien) und Angina abdominalis (bei entzündlicher Stenose der Mesenterialarterien) (Both et al. 2009).

1990 hat American College of Rheumatology (ACR) zur Abgrenzung von anderen Vaskulitiden 6 Kriterien definiert, von denen mindestens 3 beim Vorliegen einer TA erfüllt sein müssen (Tabelle 9) (Röther et al. 1999).

Takayasu Arteriitis	Riesenzellarteriitis
<ol style="list-style-type: none"> 1. Beginn der Symptome < 40 Jahre 2. Claudicatio mindestens einer Extremität 3. Verminderte Pulse der A. radialis bzw. der A. ulnaris 4. Auskultierbare Geräusche über der A. subclavia oder der Aorta 5. Systolische Blutdruckdifferenz der Arme 6. Angiographischer Nachweis von Stenosen 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Beginn der Symptome > 50 Jahre 2. Neu aufgetretene umschriebene Kopfschmerzen 3. Verdickung, Pulsation und lokaler Druckschmerz der A. temporalis 4. Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit > 50 mm in der ersten Stunde 5. Typischer pathologischer Befund der Temporalarterie mit Nachweis von Riesenzellen
Mindestens 3 von 6 Kriterien müssen erfüllt sein	Mindestens 3 von 5 Kriterien müssen erfüllt sein

Tabelle 9: ACR-Kriterien der TA und Riesenzellarteriitis (nach Röther et al. 1999)

RZA wird bei steigender Tendenz im Vergleich zur TA häufiger diagnostiziert und wird öfters bei Kaukasiern beobachtet. Das Durchschnittsalter beträgt über 50 Jahre, wobei Frauen häufiger erkranken als Männer. Bevorzugt betroffen sind die Äste der A. carotis insbesondere die A. temporalis. Grundsätzlich können jedoch alle Körperregionen inklusive der Aorta (in 15 % der Fälle), distale A. axillaris, A. subclavia, proximale A. brachialis und Femoropoplitealgefäße in das Entzündungsgeschehen miteinbezogen sein. Wie bei TA ist die Ätiologie unklar. Histologisch findet sich eine riesenzellhaltige granulomatöse Entzündung am Übergang der Intima zur Media, die durch Zerstörung der elastischen Fasern der Elastica interna und Intimaproliferation gekennzeichnet ist und schließlich in eine Intimafibrose mit Einengung des Gefäßlumens übergeht. Das klinische Bild wird durch Kopfschmerzen, begleitet von Appetitlosigkeit, Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Depressionen bestimmt. Die Symptomatik ist von den betroffenen Gefäßen abhängig. Typisch ist eine geschlängelt verlaufende, schmerzhaft verdickte, pulslose Temporalarterie. Eine gefürchtete Komplikation ist die Beteiligung der A. carotis interna, die zu zerebralen Ausfällen und bei Befall der A. ophthalmica zur Sehinderung bis hin zur Erblindung führen kann. In 70 % der Fälle ist die RZA mit einer Polymyalgia rheumatica aus dem rheumatischen Formenkreis assoziiert, die mit morgendlichen Schmerzen im Schultergürtel und im Becken einhergeht (Thomas und Gebert 1996; Thomas 2006). Häufig findet sich eine erhöhte BSG. Ähnlich wie bei der TA kommt es durch die frühzeitige Kortikoidtherapie zur kompletten Remission.

Für die Diagnose einer RZA müssen 3 von 5 ACR-Kriterien erfüllt sein (Tabelle 9). Als diagnostischer Goldstandard gilt hier eine Biopsie der A. temporalis, die jedoch durch segmentalen Gefäßbefall bzw. extrakranielle Manifestation falsch negative Ergebnisse liefern kann (Thomas 2006).

Die Diagnostik der Großgefäßvaskulitis (GGV) ist aufgrund ihrer unspezifischen klinischen Symptomen und Laborkonstellation insbesondere im Frühstadium der Erkrankung vor dem Eintreffen entzündlicher Stenosen und bei extrakranieller Manifestation eine Herausforderung und führt nicht selten zur deutlichen Verzögerung der Diagnose. Die FDG-PET(CT) leistet hierbei eine wertvolle Hilfestellung und kann die Diagnose und damit auch die Therapie beschleunigen (Hauser und Walter 2007).

FDG reichert sich aufgrund eines erhöhten Energiebedarfs in aktivierten Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Plasmazellen an, wodurch eine Darstellung der chronisch entzündlichen Prozesse bei Vaskulitis möglich ist.

In einer 2015 erschienenen Metaanalyse über den Stellenwert der FDG-PET bzw. PET/CT in der Diagnostik einer GGV werden eine hohe Sensitivität und Spezifität von 90 % bzw. 98 % bei RZA (4 Studien, 57 Patienten) versus 87 % und 73 % bei TA (7 Studien, 191 Patienten) angegeben (Soussan et al. 2015).

Blockmans et al. haben 1999 als erste Arbeitsgruppe den Stellenwert der FDG-PET bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica (PMR) und RZA evaluiert und fanden bei 4/5 Patienten mit Polymyalgia rheumatica und bei 4/6 Patienten mit

RZA eine erhöhte Aufnahme des Tracers in den großen intrathorakalen Arterien, die signifikant höher war als bei 1/23 Kontrollpatienten ($p < 0,01$). Darüber hinaus zeigte sich ein erhöhter vaskulärer Uptake bei einem Teil der Patienten in den Ober- und Unterschenkeln (Blockmans et al. 1999).

2003 wurde von Meller et al. eine visuelle Gradeinteilung des vaskulären Uptakes im Vergleich zur Leber etabliert (Abbildung 26), wobei gleiche oder relativ vermehrte FDG-Aufnahme als Vaskulitis gewertet wird (Meller et al. 2003).

Aufgrund physiologischer Aktivitätsaufnahme der Gefäße erlauben SUV-Werte allein keine sichere Differenzierung zwischen Vaskulitis und Normalbefunden, die insbesondere bei älteren Patienten schwierig sein kann (Müller et al. 2007).

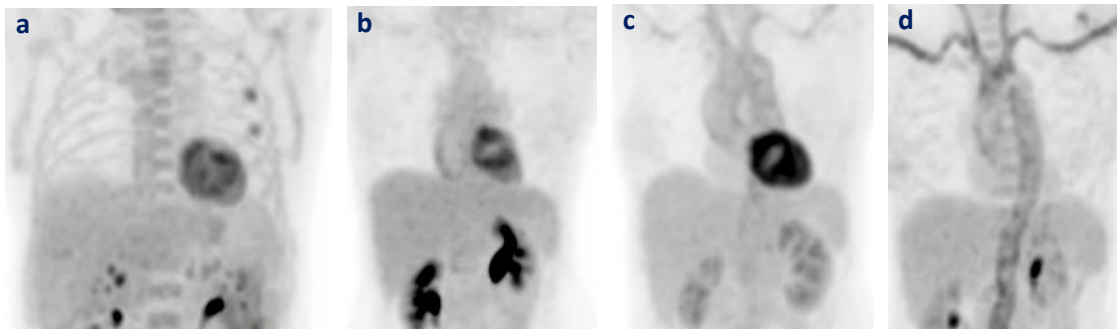


Abbildung 26: Vaskuläre Traceraufnahme im Vergleich zur Leber (4-Punkt-Skala) nach Meller et al. a Grad 0 = kein Uptake, b Grad 1 = Anreicherung schwächer als die der Leber, c Grad 2 = Anreicherung ähnlich wie die der Leber, d Grad 3 = Anreicherung stärker als die der Leber) (Aufnahmen: Nuklearmedizin, UMG) (vgl. Meller et al. 2003)

Die Korrelation zwischen der entzündlichen Aktivität der GGV und den Entzündungsparametern wird kontrovers diskutiert. 2000 haben Blockmans et al. 25 Patienten mit RZA und PMR untersucht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Entzündungsparametern (BSG, CRP) bei Patienten mit und ohne erhöhten vaskulären Uptake (Blockmans et al. 2000).

Im Gegensatz dazu berichteten Walter et al. 2005 in einer Studie mit 26 Patienten mit GGV von einer signifikanten Korrelation zwischen den beiden Entzündungsparametern BSG und CRP und dem erhöhten vaskulären Uptake ($p = 0,002$ und $p = 0,007$) (Walter et al. 2005).

FDG-PET wird nicht nur in der Diagnostik der GGV sondern auch bei Verlaufskontrolle einer medikamentösen Therapie eingesetzt. In einer prospektiven Studie mit 15 Patienten mit GGV normalisierte sich der vaskuläre Uptake in Korrelation zu den Entzündungsparametern früher als die entzündlichen Veränderungen in der MRT (Meller et al. 2003).

Bei RZA der A. vertebralis (VA) ist FDG-PET dem Ultraschall überlegen. Pfadenhauer et al. haben 2011 46 Patienten mit aktiver RZA untersucht und die Ergebnisse mit klinischen, sonographischen und histologischen Befunden verglichen. 15/46 Patienten hatten einen erhöhten FDG-Uptake in der VA. Demgegenüber fanden sich im Ultraschall bei 5/15 Patienten mit positiver PET der VA und bei 3/31 Patienten mit unauffälliger PET der VA konzentrisch echoarme

Befunde, die mit einer Vaskulitis vereinbar waren. Bei 2/46 Patienten war ausschließlich die VA betroffen (Pfadenhauer et al. 2011).

Bei extrakranieller Manifestation der GGV insbesondere im Bereich der thorakalen Aorta und bei der tiefergelegenen Aorta abdominalis, der Nieren- und Viszeralarterien ist eine Feindiagnostik der Gefäßwand mit Ultraschall wegen eingeschränkter Eindringtiefe nur sehr begrenzt möglich.

In der Frühphase sind GGV typische Befunde in der FDG-PET bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zur MRT häufiger zu finden, da metabolische Veränderungen den morphologischen normalerweise vorausgehen. Meller et al. fanden 2003 für beide Untersuchungsmethoden vergleichbare Resultate, FDG-PET identifizierte jedoch mehr betroffene Gefäßläsionen als MRT (Meller et al. 2003).

Eine Studie von Blockmans et al. von 2006 mit 35 Patienten mit RZA hat gezeigt, dass eine zuverlässige Voraussage einer Rezidivwahrscheinlichkeit mit der FDG-PET nicht möglich ist. Nach der Therapie war der FDG-Uptake der betroffenen Gefäße zwar rückläufig, es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Rezidiv (Blockmans et al. 2006).

Im Gegensatz dazu liefert FDG-PET bei Patienten mit RZA prognostische Informationen für die Entwicklung eines Aortenaneurysmas. Patienten mit einem erhöhten Uptake der Aorta thoracica bei Erstmanifestation hatten in einer Studie von Blockmans et al (46 Patienten mit biopsiegesicherter RZA) ein höheres Risiko ein Aortenaneurysma zu entwickeln als Patienten ohne Aortitis (Blockmans et al. 2008).

Die Kombination aus FDG-PET und der Computertomographie ermöglicht eine metabolische und morphologische Beurteilung der betroffenen Gefäße in einem Untersuchungsgang. Durch die gleichzeitig durchgeführte kontrastmittelgestützte CT können insbesondere Gefäßstenosen, Okklusionen und Aneurysmen erfasst werden, die in der PET allein nicht nachweisbar sind. Darüber hinaus lassen sich die Gefäße mit erhöhtem FDG-Uptake durch die CT besser identifizieren. In einer Studie mit 13 Patienten mit GGV haben Henes et al. in der CT bei 8 Patienten Gefäßstenosen gefunden (Henes et al. 2008). Kobayashi et al. haben in einer Studie mit 14 Patienten durch die präzise Zuordnung des pathologischen Uptakes dank CT eine Vaskulitis der Pulmonalarterien diagnostiziert. Diese kann bei TA in seltenen Fällen auch isoliert auftreten (Kobayashi et al. 2005; Lie 1998; Lie 1996).

Für die Beurteilung der A. temporalis ist die FDG-PET aufgrund ihrer limitierten Ortsauflösung von 4–6 mm nicht geeignet (Brodmann et al. 2004).

Arteriosklerotisch veränderte Gefäße zeigen in der FDG-PET aufgrund von Makrophageneinwanderung bzw. Proliferation glatter Muskelzellen einen erhöhten Glukosemetabolismus. Aus diesem Grund kann eine Abgrenzung gegenüber einer Vaskulitis mit geringer Krankheitsaktivität trotz des unterschiedlichen Anreicherungsmechanismus (ringförmig bei der Arteriosklerose oder linear und kontinuierlich bei GGV) schwierig sein (Tatsumi et al. 2003; Ben-Haim et al. 2004; Both et al. 2009). Bei den kombinierten PET/CT Geräten kann die CT bei

der Identifizierung kalzifizierter Plaques, die mit der Arteriosklerose einhergehen, behilflich sein.

In der Primärdiagnostik einer GGv bei immunsuppressiv vorbehandelten Patienten erlaubt FDG-PET bei therapiebedingt reduziertem FDG-Uptake der betroffenen Gefäßabschnitte keine zuverlässigen Aussagen (Papathanasiou et al. 2012).

In dieser retrospektiven Arbeit wurde bei vier Patienten GGv diagnostiziert (2 x RZA und 2 x TA). Neun Befunde waren richtig negativ und zwei Untersuchungen falsch negativ. Daraus ergibt sich eine hohe SP von 100 %. Die 2 falsch negativen Befunde und die daraus resultierende relativ niedrige SE von 67 % lassen sich dadurch erklären, dass die beiden Patienten unter immunsuppressiver Therapie standen und zum Zeitpunkt der Untersuchung in der FDG-PET/CT kein pathologischer vaskulärer Uptake nachweisbar war.

5.1.4 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

In dieser Patientengruppe wurden alle Patienten mit einer Osteomyelitis, septischer Prothesenlockerung und septischer Arthritis richtig positiv bewertet. Es gab keine falsch negativen Befunde. Daraus ergibt sich eine hohe Sensitivität von 100 % für die FDG-PET/CT in der Detektion entzündlicher Prozesse im muskuloskelettalen System, die mit den Ergebnissen aus der verfügbaren Literatur vergleichbar ist. Die Spezifität von 89 % fiel dagegen niedriger aus, was durch einen falsch positiven Befund (bei postoperativen Veränderungen nach kürzlich stattgehabter Knochenoperation) in der relativ kleinen Patientengruppe (n = 24) erklärt werden kann.

5.1.4.1 Akute und chronische Osteomyelitis des Achsen- und Extremitätenskeletts

Osteomyelitis (OM) ist eine Entzündung des Knochenmarks und des Knochens, die überwiegend durch Bakterien verursacht wird.

Sie kann durch eine hämatogene Streuung von Keimen (endogen) oder durch direkte Fortleitung benachbarter Infektionsherde (exogen) nach offenen Frakturen, chirurgischen Eingriffen oder bei Infektion der benachbarten Weichteile hervorgerufen werden.

Endogene Osteomyelitis tritt am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen auf. Dabei werden aufgrund einer vermehrten Vaskularisation, vermindertem regionalen Blutfluss und fehlenden Phagozyten in den regionalen Kapillaren vor allem die am schnellsten wachsenden Metaphysen der großen langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten befallen. Bei Kindern bis zum 2. Lebensjahr wird die Epiphyse von den Ästen der A. nutricia der Diaphysen versorgt. Auf diesem Weg kann die Infektion von der Metaphyse auf die Epiphyse und das Gelenk überspringen, wobei eine primär epiphyseale Manifestation relativ selten ist. Bei älteren Kindern bildet die Epiphyse aufgrund einer getrennten Blutversorgung eine Barriere und verhindert das Übergreifen

der Infektion auf das Gelenk (Abbildung 27). Die Entzündung folgt nun den Volkmann- und Havers-Kanälen und kann zu subperiostalen Abszessen führen (Jundt 2012).

Bei Erwachsenen sind hauptsächlich die kleinen Knochen bei Infektionsherden an den Händen oder Füßen (z. B. Panaritium) und im Stammskelett vor allem die Wirbelkörper betroffen (Bohndorf und Bühne 2005). Grundsätzlich kann jedoch eine Osteomyelitis im jedem Knochen auftreten. Auch multifokale Osteomyelitis herde sind möglich (Sciuk et al. 1992).

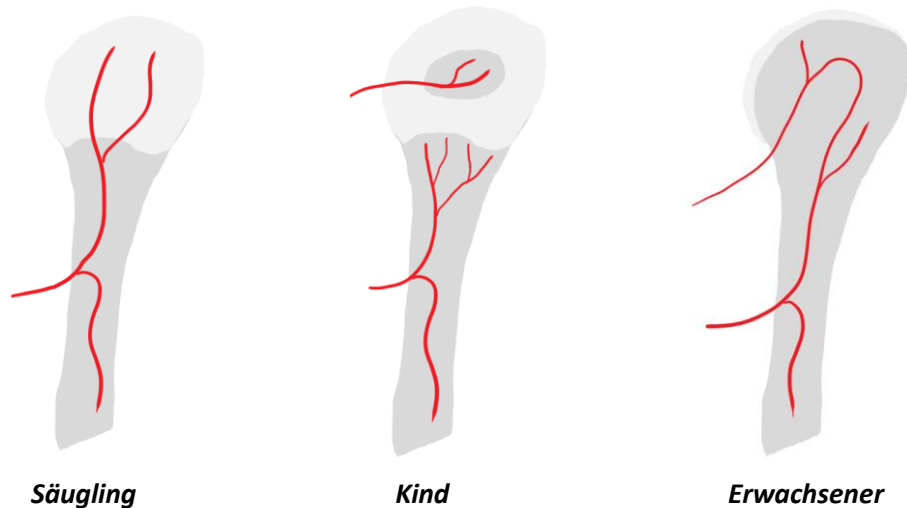


Abbildung 27: Unterschiedliche Gefäßversorgung eines Röhrenknochens bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen, die der altersspezifischen Ausbreitung der Osteomyelitis zugrunde liegt. (Abbildung: eigene Darstellung)

Die akute Phase der OM wird durch ein eitriges Exsudat aus Fibrin, vielen polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen charakterisiert, das sich im Markraum ausbreitet und bis zur Kortikalis und zum Periost reichen kann (Jundt 2012).

Durch das initial ausgeprägte Ödem und dadurch bedingten erhöhten Binnendruck können aufgrund einer Durchblutungsstörung Knochennekrosen (Sequester) entstehen, die die Entzündung aufrechterhalten.

Bei einer unzureichenden Therapie, Antibiotikaresistenz der Erreger bzw. reduzierter Immunabwehr des Organismus kann eine akute OM in eine chronisch rezidivierende Form übergehen (Symptomdauer länger als 4-6 Wochen) und zu kutaner Fistelbildung führen (Bohndorf und Bühne 2005; Jundt 2012). Es kommt zur Knochendestruktion und im weiteren Verlauf zur Markraumfibrose (Delling 1997). Daneben findet sich Granulationsgewebe bestehend aus blutgefüllten Kapillaren, lymphoplasmazellulären Infiltraten und vereinzelt Granulozyten als morphologisches Korrelat einer persistierenden bakteriellen Infektion (Thomas 2006).

Die Diagnose der OM beginnt mit den Röntgenaufnahmen. Die Zeichen einer akuten OM finden sich im Röntgenbild etwa 10 Tage nach Symptombeginn (bei

Verlust von Knochenmatrix um 30 %). Magnetresonanztomographie (MRT) und Skelettszintigraphie erlauben früher die Diagnose als das Röntgenbild.

In der Skelettszintigraphie sind Veränderungen des Knochenmetabolismus innerhalb von 24-72 Stunden nach Symptombeginn sichtbar.

Bei einer floriden OM ist eine regionale Traceranreicherung in der Regel in allen drei Phasen (arterielle, venöse und Knochenmineralisationsphase) zu sehen. Bei Neugeborenenosteomyelitis werden dagegen aufgrund eines erhöhten Gewebedrucks und damit verminderter Tracerpenetration nicht selten kalte Herde beobachtet.

Insgesamt hat die Skelettszintigraphie jedoch in der Diagnostik der akuten hämatogenen Osteomyelitis ohne Hinweis auf ein Trauma eine hohe Sensitivität und Spezifität (mittlere Sensitivität und Spezifität betragen 92 % bzw. 89 %) und ist somit bei dieser Fragestellung in der Nuklearmedizin die Methode der Wahl (Meller et al. 2002b).

Termaat et al. haben in einer 2005 publizierten Meta-Analyse zur diagnostischen Genauigkeit radiologischer und nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren bei chronischer Osteomyelitis 23 Studien mit insgesamt 1269 Patienten ausgewertet. Dabei wurden die Ergebnisse vom konventionellen Röntgen, Computertomographie, MRT, Skelettszintigraphie, Leukozytenszintigraphie, Galliumszintigraphie sowie FDG-PET miteinander verglichen. Die Leukozytenszintigraphie wurde mit monoklonalen Antikörpern (BW 250/183) und markierten Granulozyten (mit ^{111}In - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) durchgeführt. Hierbei wies die FDG-PET mit einer gepoolten Sensitivität und Spezifität von 96 % und 91 % die höchste Treffsicherheit auf und war den anderen nuklearmedizinischen Verfahren und der MRT überlegen. Dagegen lagen die Werte für das konventionelle Röntgen und die CT deutlich niedriger (Termaat et al. 2005).

Zhuang et al. haben in einer anderen Studie, die durch die zuvor genannte Meta-Analyse nicht erfasst wurde, für FDG-PET bei 22 Patienten mit Verdacht auf eine OM ähnliche Ergebnisse erzielt (Sensitivität / Spezifität / Treffsicherheit von 100 % / 88 % / 91 %) (Zhuang et al. 2000).

Bezüglich des Stellenwertes der FDG-PET/CT in der Osteomyelitisdiagnostik gibt es nur wenige publizierte Daten. Hartmann et al. haben 2006 in einer Studie 33 Patienten mit v. a. eine chronische OM nach stattgehabtem Trauma mit FDG-PET/CT untersucht, wobei 18/33 Patienten osteosynthetisch versorgt wurden. Zur Diagnosesicherung wurden histologische und mikrobiologische Befunde herangezogen. Es ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit von 94 %, 87 % und 91 % für das Gesamtkollektiv, 88 %, 100 % und 90 % für das Stammskelett und 100 %, 85 % und 91 % für die Extremitäten (Hartmann et al. 2007).

Jacunski et al. haben 2008 in einer anderen Studie 24 Patienten mit v. a. Osteomyelitis mit FDG-PET/CT untersucht, wobei die PET/CT-Befunde histologisch abgeklärt wurden. Dabei fanden sich eine SE von 90 % und eine SP von 63 % (Jacunski et al. 2008).

FDG reichert sich physiologisch nur diskret im blutbildenden Knochenmark und im Knochen an. Darüber hinaus normalisiert sich der FDG-Uptake bei postoperativen und posttraumatischen Prozessen in der Regel bereits nach 3 Monaten, sodass der Nachweis von entzündlichen Herden im Stammskelett und peripheren Skelettsystem mit FDG-PET im Vergleich zur Drei-Phasen-Skelettszintigraphie mit einer höheren Sensitivität und insbesondere Spezifität gelingt, ohne dass es durch allgemeine Knochenumbauvorgänge beeinflusst wird.

Gegenüber konventioneller Entzündungsszintigraphie verfügt FDG-PET über eine höhere räumliche Bildauflösung und erlaubt eine zuverlässigere Detektion akut entzündlicher Läsionen im Stammskelett (die sonst durch physiologische Anreicherung der markierten Antikörper bzw. der markierten Granulozyten oder durch Minderanreicherung im Knochenmark nicht darstellbar sind) aber auch bei chronisch-entzündlichen Prozessen des Skelettsystems (mit geringer Floridität).

Ein klarer Vorteil der FDG-PET gegenüber der CT und MRT besteht darin, dass die PET durch Metallimplantate (keine Metallartefakte), Metallabrieb und Ödeme nicht beeinflusst wird.

Gegenüber der alleinigen PET bietet PET/CT durch die Kombination von metabolischen und morphologischen Informationen eine genaue Differenzierung zwischen Knochen- und Weichteilinfektion sowie zwischen benignen und malignen Befunden, wodurch die Spezifität weiter gesteigert wird. Darüber hinaus lässt sich durch die CT die Lokalisation und Ausdehnung des Infektionsherdes im Knochen und in den angrenzenden Weichteilen genau beurteilen, was wiederum eine exakte Operationsplanung und minimalinvasive CT-gesteuerte Interventionen möglich macht.

Falsch positive Befunde finden sich in der FDG-PET posttraumatisch, postoperativ bei reparativen Veränderungen (Schuesser et al. 2003; Winter et al. 2001) und bei Fremdkörperreaktionen (Winter et al. 2002).

Ein unauffälliger FDG-PET-Befund schließt dagegen eine Osteomyelitis weitestgehend aus.

In der vorliegenden Studie fanden sich bei der Fragestellung nach einer OM bei vier Patienten mit einer Osteomyelitis im Achsenskelett (Spondylitis) und drei Patienten mit einer chronischen OM im peripheren Skelettsystem (infizierte Girdlestone-Hüfte n = 2, Osteomyelitis des Femurschaftes n = 1) richtig positive Befunde.

5.1.4.2 Hüft- und Knie-TEP-Infektion

In Deutschland werden jährlich rund 200.000 künstliche Hüft- und 170.000 künstliche Kniegelenke eingesetzt (Schnabel und Borelli 2011). Moderne Endoprothesen (EP) bestehen aus einer Metalllegierung, die für eine feste Verankerung des Implantats im Knochen verantwortlich ist und einem hochwertigen Spezialkunststoff bzw. Keramik mit einem geringen Reibungsmoment, aus dem Gelenkflächen nachgebildet werden.

Die Endoprothesen werden zementfrei durch Einwachsen des Knochens in poröse Implantatoberflächen oder durch Einzementierung fixiert (Offner und Bohle 2012).

Die Wahl der Methode hängt vom Alter des Patienten und der Qualität des Knochens ab. Bei jungen Menschen (< 65 Jahre) werden zementfreie Endoprothesen bevorzugt, da sie zu einem geringen Knochenverlust beim Prothesenwechsel führen. Bei älteren Menschen (> 65 Jahre), bei denen ein Prothesenwechsel nicht mehr zu erwarten ist und bei ausgeprägter Osteoporose, werden zementierte EP eingesetzt (Krötz et al. 2005).

Eine aseptische Implantatlockerung gehört zu den häufigsten Komplikationen einer Arthroplastik (Malchau et al. 2000).

In Abhängigkeit von der Biokompatibilität führen eingebrachte Fremdmaterialien immer zu einer biologischen Reaktion (Offner und Bohle 2012). Durch mechanischen Abrieb von Implantatbestandteilen gelangen Abriebpartikel (aus Metallen, Kunststoffen, Keramik und Zement) ins periartikuläre Gewebe und lösen durch Phagozytoseprozesse der Makrophagen eine Entzündungskaskade aus (Fremdkörperreaktion, Partikelkrankheit), die im Verlauf der Zeit zu einer Knochenresorption und Implantatlockerung führt (Otto 2008). In seltenen Fällen können sie granulomatöse Pseudotumoren induzieren, die erhebliche Ausmaße annehmen können (Offner und Bohle 2012). Im Zuge der Fremdkörperreaktion entsteht an den Grenzflächen zwischen Knochen und Endoprothese bzw. Knochen und Zement eine Periimplantatmembran, die aus Makrophagen, Riesenzellen, Fibroblasten und wenigen Lymphozyten aufgebaut ist. Polymorphkernige Granulozyten gehören nicht zu den typischen Bestandteilen der periprotetischen Membran (Otto 2008).

Auch Mikrobewegungen im Implantatlager (bei Fehlanlage oder Fehlbelastung) führen zur Auslockerung der EP.

Weniger häufig kommt es zu einer Protheseninfektion, die schwerwiegender ist und jederzeit direkt postoperativ oder nach einem jahrelangen komplikationslosen Verlauf auftreten kann (Krötz et al. 2005). Über Adhäsine binden sich die Bakterien an Metall, Kunststoffe und Knochen fest und bilden dort Kolonien, die durch einen bakterieneigenen Biofilm aus Proteinen und Zuckern umgeben sind (Harrasser et al. 2012; Walter und Hoffmann 2009). Im Biofilm wechseln die Bakterien von einer löslichen (planktonischen) in eine fossile Form, die mit einem geringen Grundumsatz und reduzierter Reproduktionsrate einhergeht. In der fossilen Form sind die Bakterien gegen Antibiotika unempfindlich, zumal ihnen der Biofilm zusätzlich einen effektiven Schutz gegen das Immunsystem bietet. In einer planktonischen Form bei einer frühen postoperativen Infektion (definiert als Infektion bis vier Wochen postoperativ), weisen die Bakterien hohe Stoffwechselraten und rasche Vermehrung auf und sind einer hochdosierten antibiotischen Therapie unter Prothesenerhalt gut zugänglich. Nach Ausbildung eines bakteriellen Biofilms ist ein Implantatwechsel unumgänglich und ein Prothesenerhalt nicht mehr möglich (Otto 2008; Walter und Hoffmann 2009; Böhler et al. 2008). Darüber hinaus wird durch das Vorhandensein von

Implantatmaterial die lokale Immunkompetenz deutlich herabgesetzt, sodass die periprothetische Infektion im weiteren Verlauf auf die angrenzenden Weichteile unter Ausbildung von Abszessen und Fisteln übergreifen kann und zu einer hämatogenen Streuung führen kann (Walter und Hoffmann 2009).

Der Beginn einer Endoprotheseninfektion kann abrupt (akute Infektion) oder auch schleichend und unspezifisch sein (chronische Infektion, Low-grade-Infekt). Bei einer akuten Implantatinfektion können klinisch lokale Schmerzen, Schwellung, Rötung, Fieber und Anstieg der Entzündungsparameter vorhanden sein. Bei einer chronischen Infektion durch niedrig virulente Erreger können die lokalen bzw. systemischen Entzündungszeichen fehlen. Die Diagnose einer Endoprotheseninfektion beruht auf dem Erregernachweis durch Gelenkpunktion und bildgebende Verfahren. Eine endgültige Diagnose wird durch eine Knochenbiopsie gestellt. Histologisch sind bei einer akuten Infektion viele und bei einer chronischen Infektion nur vereinzelt Granulozyten nachweisbar. Die Kultur von der Gelenkpunktion kann infolge einer Kontamination durch Hautkeime verfälscht und irreführend sein und nicht die für die OM verantwortlichen Keime identifizieren (Weber und Fontana 2012). Darüber hinaus ist sie von der Technik der Probegewinnung, Art und Dauer der Inkubation und Auswertung abhängig und wird durch eine antibiotische Therapie beeinflusst.

Zement- bzw. Implantatbruch, eine periprothetische Fraktur oder eine Prothesendislokation sind beweisend für eine Implantatlockerung im konventionellen Röntgenbild. Darüber hinaus lässt sich bei einer aseptischen Implantatlockerung in den konventionellen Röntgenaufnahmen ein Resorptionssaum im gesamten Verlauf der Prothese abgrenzen. Im Vergleich dazu können sich bei einer septischen Prothesenlockerung umschriebene Osteolysen vermehrter Transparenz an der Grenze zwischen dem Implantat und dem Knochen ausbilden (Krötz et al. 2005). Diese Befunde sind zwar für eine Prothesenlockerung charakteristisch, jedoch nicht immer anzutreffen.

Eine präoperative Differenzierung zwischen einer aseptischen und septischen Prothesenlockerung ist wichtig, da eine optimale chirurgische Behandlung von der richtigen Diagnose abhängt.

Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind aufgrund ausgeprägter implantatbedingter Artefakte bei dieser Fragestellung wenig hilfreich.

Die Diagnose einer Protheseninfektion ist schwierig, weil die Anamnese, Klinik, Laborbefunde, Mikrobiologie und Bildgebung oftmals keine eindeutigen Ergebnisse liefern und wird in der Regel nur durch eine Kombination verschiedener Untersuchungsverfahren gestellt.

Skelettszintigraphie ist weit verbreitet und wird oft zur Diagnostik einer Prothesen-Lockerung eingesetzt. Diese Methode ist hoch sensitiv und schließt bei einem unauffälligen Befund eine EP-Lockerung weitestgehend aus. Ein erhöhter Knochenstoffwechsel tritt jedoch sowohl bei aseptischer als auch septischer Prothesenlockerung auf, sodass eine Differenzierung der Lockerungsursache mit dieser Methode nicht möglich ist.

Darüber hinaus führt ein EP-Einbau bei einer zementierten EP zum gesteigerten Knochenstoffwechsel bis 12 Monate nach dem operativen Eingriff. Bei nicht zementierten EP findet sich gesteigerter Knochenumbau periprothetisch noch länger.

Der diagnostische Wert der Skelettszintigraphie in der Diagnostik einer Protheseninfektion wird in der Literatur mit 50-70 % angegeben und kann durch eine Kombination mit einer Entzündungsszintigraphie gesteigert werden (Palestro 2014; Palestro et al. 1991).

In der internationalen Literatur wird von einer hohen diagnostischen Wertigkeit einer kombinierten Entzündungs-Knochenmark-Szintigraphie berichtet. Dieses Verfahren erlaubt eine Differenzierung zwischen einem Protheseninfekt und periprothetisch versprengtem Knochenmark, was sonst zu einer Fehlinterpretation und falsch positiven Befunden führen kann.

In einer Studie von Palestro et al. wurden 50 Patienten mit zementierten Hüft-Endoprothesen mit kombinierter Indiumleukozytenszintigraphie und ^{99m}Tc-Schwefelkolloid untersucht. Dabei ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit von 100/97/98 %, die höher lagen als die bei Leukozytenszintigraphie alleine (87/94/92 %) (Palestro et al. 1990b).

Ähnlich gute Ergebnisse hat dieselbe Arbeitsgruppe auch bei der Diagnostik infizierter Knie-TEP ermittelt. Dabei lag die diagnostische Genauigkeit bei 95 % versus 78 % bei Leukozytenszintigraphie alleine (Palestro et al. 1991).

In Europa werden bei Verdacht auf eine Protheseninfektion vorwiegend markierte Antikörper/Antikörperfragmente verwendet. Im Vergleich zur Leukozytenszintigraphie ist dieses Verfahren einfacher anzuwenden und erfordert keinen direkten Umgang mit Blut. Eine 2013 erschienene Meta-Analyse zur diagnostischen Genauigkeit markierter Antikörper bei Protheseninfektion (19 Studien mit insgesamt 755 Prothesen) ergab eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 83 % bzw. 79 %. Dabei wurden 15 Studien mit Sulesomab (Anti-Granulozyten-Antikörperfragmente) und vier Studien mit Besilesomab (Anti-Granulozyten-Antikörper, BW 250/183) durchgeführt (Xing et al. 2013).

Inzwischen gibt es Studien, die die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET bei Detektion infizierter Endoprothesen evaluiert haben. Im Jahr 2000 wurden von Zhuang et al. Befundmuster postuliert (Tabelle 10), die bevorzugt bei aseptischer oder septischer Hüftprothesenlockerung beobachtet werden (Zhuang et al. 2001). Grundsätzlich lassen sich hier drei Hauptmerkmale unterscheiden, die in der Abbildung 28 und Tabelle 10 zusammengefasst wurden (Reinartz et al. 2005; Delank et al. 2006).

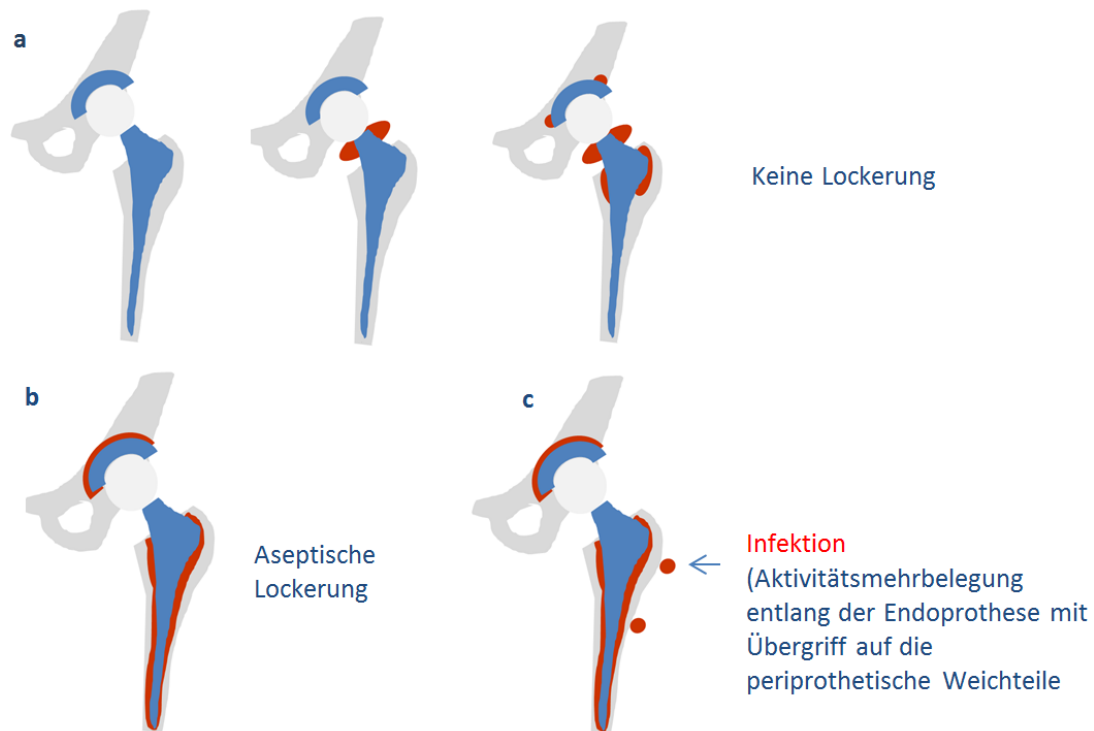


Abbildung 28: Aktivitätsverteilungsmuster bei aseptischer (b) und septischer (c) Hüft-TEP-Lockerung in der FDG-PET. a Keine Lockerung. (Abbildung: eigene Darstellung in Anlehnung an die Klassifikation von Reinartz et al. 2005; Delank et al. 2006)

Keine Lockerung	Aseptische Lockerung	Septische Lockerung
Keine periprothetische Anreicherung	Anreicherung um den Prothesenhals und gesamte Prothesenpfanne bzw. in weiten Teilen des Implantatlagers im Bereich des Prothesenschaftes	Erhöhter Tracer-Uptake im Implantat-Knochen-Interface mit Übergriff auf die angrenzenden Weichteile
Anreicherung um den Prothesenhals bzw. randständig um die Prothesenpfanne oder um den proximalen Prothesenschaft		

Tabelle 10: Befundmuster in der FDG-PET bei Patienten mit Hüft-TEP (in Anlehnung an Zhuang et al. 2001; Reinartz et al. 2005; Delank et al. 2006)

Anhand von diesen Kriterien hat Zhuang et al. in einer Studie mit Patienten mit V. a. Hüftprotheseninfektion eine hohe SE, SP und Genauigkeit der FDG-PET (90 %, 89 % bzw. 89 %) erreicht (Zhuang et al. 2001).

Ähnlich gute Ergebnisse haben Reinartz et al. mithilfe der gleichen Befundmuster bei 63 Patienten mit 92 Hüftprothesen erzielt, wobei die FDG-PET der Skelettszintigraphie in diesem Patientenkollektiv deutlich überlegen war (Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit von 94 %, 95 %, 95 % versus 68 %, 76 %, 74 %) (Reinartz et al. 2005).

Im Vergleich dazu haben zwei weitere Arbeitsgruppen berichtet, dass eine Unterscheidung zwischen einer septischen und aseptischen Prothesenlockerung mit FDG-PET nicht sicher möglich sei, da in beiden Fällen ähnliche Befundmuster

auftreten. Kisielinski et al. haben bei 10/12 Patienten vor einer geplanten operativen Revision periprothetisch einen deutlich gesteigerten Glukosemetabolismus (bei Hüft- und Knieprothesen) in der FDG-PET detektiert, von denen nur ein Patient einen Protheseninfekt aufwies. Bei den übrigen neun Patienten mit intensiven FDG-Uptake hatten sieben Patienten eine Fremdkörperreaktion und bei zwei Patienten fand sich histologisch Granulationsgewebe im Implantatlager mit Makrophagenbeteiligung (Kisielinski et al. 2003). 2006 haben Delank et al. in einer Studie mit 27 Patienten (5 Knie- und 22 Hüftprothesen) eine Sensitivität von 100 % in der Detektion von Protheseninfektion und 45 % bei Nachweis einer Fremdkörperreaktion erreicht (Delank et al. 2006).

In einer Meta-Analyse vom 2008 (11 Studien, 635 Hüft- und Knieprothesen) fanden sich für FDG-PET bei Protheseninfekt eine gepoolte Sensitivität und Spezifität von 82 % und 86 %. Die Ergebnisse der hier eingeschlossenen Studien sind nicht einheitlich. Je nach Arbeitsgruppe liegt die Sensitivität zwischen 22-100 % und Spezifität zwischen 61-100 %. Die heterogenen Resultate können durch die zum Teil kleinen Patientenkollektive und unterschiedliche Referenzstandards bei der Validierung der PET-Befunde erklärt werden (Histologie und Mikrobiologie als Goldstandard im Vergleich zum klinischen Verlauf). Die Gesamtspezifität der FDG-PET von Hüft-Prothesen war dabei signifikant höher als die der Knieprothesen (89,8 % vs. 74,8 %, $p = 0,0164$), was darauf zurückzuführen ist, dass die Aktivitätsverteilung im Bereich der Knie-TEP sehr variabel ist und bisher keine charakteristischen Muster für das Vorliegen einer septischen Knie-TEP herausgearbeitet wurden (Kwee et al. 2008).

Gegenüber der Skelettszintigraphie kommt es in der Regel zu einer Normalisierung des FDG-Uptakes bereits 3 Monate nach einem operativen Eingriff (Zhuang et al. 2003). In einigen Fällen zeigt sich jedoch bei asymptomatischen Patienten ein persistierender unspezifischer Uptake um den Prothesenhals lange nach der Operation (Zhuang et al. 2002).

Falsch positive Befunde in der FDG-PET treten postoperativ bei periprothetischem Granulationsgewebe, Implantatlockerung bei Fremdkörperreaktion gegen Abriebpartikel und bei Synovialitis auf (Kisielinski et al. 2003; Delank et al. 2006; Zhuang et al. 2002; Schmidt et al. 2007). Ein unauffälliger FDG-PET-Befund schließt dagegen eine Protheseninfektion eindeutig aus.

FDG-PET liefert bei der Fragestellung nach einer Protheseninfektion im Vergleich zur Entzündungsdiagnostik mit markierten Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten ähnlich gute Ergebnisse (SE/SP von ca. 80 %). Aufgrund der Limitationen der beiden Methoden (unspezifischer Knochenmark-Uptake in der konventionellen Entzündungsszintigraphie bzw. schwierige Differenzierbarkeit zwischen septischer und aseptischer Prothesenlockerung in der FDG-PET) wird jedoch eine Entwicklung innovativer Tracer gefordert. Ein vielversprechender neuer PET-Tracer in der Entzündungsdiagnostik ist ^{68}Ga -Pentixafor, der zur Detektion des Chemokinrezeptors CXCR4 eingesetzt wird und physiologisch von Entzündungszellen (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Neutrophilen und Eosinophilen) und Stammzellen des hämatopoetischen

Systems exprimiert wird (Teicher und Fricker 2010). Der Stellenwert dieses Verfahrens bei der Detektion infizierter Endoprothesen muss allerdings erst in Zukunft in prospektiven klinischen Studien evaluiert werden.

In der vorliegenden Studie wurden drei Patienten mit der Frage nach einem Protheseninfekt untersucht. Bei zwei dieser Patienten wurde ein Protheseninfekt richtig positiv diagnostiziert, wobei der Befund mit dem in der Literatur beschriebenen Befundmuster an der Hüfte korrelierte. Bei einem Patienten wurde eine aseptische Hüft-TEP Lockerung attestiert, die durch einen weiteren klinischen Verlauf bestätigt wurde.

5.1.4.3 Septische Arthritis

Septische Arthritis ist eine hochakute bakterielle Infektion, die sich mit einer schmerzhaften Schwellung, Überwärmung und Funktionseinschränkung manifestiert und innerhalb von 24 Stunden zur irreversiblen Knorpelschädigung führen kann. In den meisten Fällen wird eine Gelenkinfektion durch eine hämatogene Streuung verursacht und kann durch eine geschwächte Immunlage begünstigt werden. Die zweithäufigste Ursache sind intraartikuläre Kortisoninjektionen. Seltene Ursachen sind operative Eingriffe und perforierende Gelenkverletzungen. In der Regel ist das Kniegelenk betroffen, gefolgt von Hüft- und Sprunggelenk (Diefenbeck et al. 2012). Die Diagnose ergibt sich aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborbefund, Röntgen und Punktion. Die Therapie besteht aus arthroskopischer Gelenkspülung, Drainage und einer hochdosierten intravenösen antibiotischen Therapie.

In der Diagnostik einer akuten septischen Arthritis schneidet kein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren überragend ab. Die Skelettszintigraphie ist zwar hochsensitiv jedoch nicht spezifisch. In der Entzündungsszintigraphie mit markierten Leukozyten bzw. Antikörpern kann ebenfalls nicht zuverlässig zwischen einer septischen und aseptischen Arthritis differenziert werden (Palestro und Love 2007; Meller et al. 2002b). Positive Befunde finden sich bei rheumatoiden Arthritis, akuter Gichtarthritis und bei Pseudogicht (Chondrokalzinose) (Uno et al. 1986; Palestro et al. 1990a; Palestro und Goldsmith 1992). FDG-PET(CT) zeigt wiederum häufig eine unspezifische synoviale Anreicherung auch bei asymptomatischen Patienten (die auf reparative Prozesse zurückgeführt wird) und hat in der Diagnostik einer septischen Arthritis keinen Stellenwert (Schulthess et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit fanden sich in der FDG-PET/CT bei allen Patienten mit einer septischen Synovialitis bzw. septischer Arthritis (n = 6) richtig positive Befunde.

5.1.5 Zusatzbefunde

Bei der Anwendung der FDG-PET/CT als Ganzkörpermethode kommen gelegentlich neben dem Hauptbefund (der sich auf die ursprüngliche Fragestellung des Klinikers bezieht) Zusatzbefunde zur Darstellung, die in dieser Arbeit gesondert

aufgelistet und ausgewertet wurden. Übereinstimmend mit der publizierten Literatur wurde nur ein Teil dieser Nebenbefunde von den überweisenden Kliniken abgeklärt. Dabei zeigte sich, dass einige dieser Befunde (wie z. B. ein Bronchialkarzinom beim Patienten Nr. 29 mit einer Spodylodiszitis oder eine Lungenmetastase bei Z. n. Mammakarzinom beim Patienten Nr. 32 mit einer floriden Aortitis) klinisch relevant waren.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte der Stellenwert der Time of Flight FDG-PET/CT in der Diagnostik entzündlicher Prozesse evaluiert werden.

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der Daten von 115 Patienten (m = 71, w = 44) mit entzündungsspezifischen Fragestellungen, die im Zeitraum von 2009 bis 2012 in der Abteilung Nuklearmedizin der UMG untersucht wurden. Als Referenz dienten histologische, bakteriologische, serologische, bildgebende Befunde und der klinische Verlauf. Follow-up über 3 Monate. Alle Patienten wurden mit FDG-PET/CT (Gemini TF, Philips, Germany) untersucht. Bei 72 Patienten wurde zusätzlich kontrastmittelgestützte Computertomographie durchgeführt.

Im Gesamtkollektiv ergaben sich eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 89 %. Der positive prädiktive Wert betrug 94 % und der negative prädiktive Wert 72 %. Bei 52 Patienten (45 %) war die FDG-PET/CT bei der Etablierung einer endgültigen Diagnose hilfreich (diagnoseweisend).

Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese (n = 32) lagen bei 70 % und 100 %. Der positive prädiktive Wert betrug 100 % und der negative prädiktive Wert 56 %. Bei 12 Patienten (38 %) war die FDG-PET/CT diagnoseweisend.

Die Sensitivität und Spezifität bei Patienten, die zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern überwiesen wurden (n = 44), betrugen 88 % und 70 %. Der positive prädiktive Wert betrug 91 % und der negative prädiktive Wert 64 %. Bei 23 Patienten (52 %) war die FDG-PET/CT diagnoseweisend.

Bei Patienten mit V. a. eine Großgefäßvaskulitis (n = 15) ergaben sich eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 100 %. Der positive prädiktive Wert betrug 100 % und der negative prädiktive Wert 82 %. Bei 6 Patienten (40 %) war die FDG-PET/CT diagnoseweisend.

In der Gruppe der Patienten mit V. a. Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems (n = 24) lagen die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 89 %. Der positive prädiktive Wert betrug 94 % und der negative prädiktive Wert 100 %. Bei 11 Patienten (46 %) war die FDG-PET/CT diagnoseweisend.

Schlussfolgerung: die FDG-PET/CT weist bei Fieber unklarer Genese, Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern, bei Großgefäßvaskulitis und bei Infektionen des muskuloskelettalen Systems eine hohe diagnostische Wertigkeit auf. Im Vergleich zu den publizierten FDG-PET-Daten liegt die Anzahl der diagnoseweisenden Befunde tendenziell höher.

7 Literaturverzeichnis

(Assessment report for Scintimun 2009) =

o. V. (2009): ASSESSMENT REPORT FOR Scintimun - International Nonproprietary Name: besilesomab - Procedure No. EMEA/H/C/001045. Assessment Report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. European Medicines Agency, London. Abgerufen am 20.02.2016 von: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001045/WC500075578.pdf

(Bachor und Fiedler 2010) =

Bachor P, Fiedler F: Teilchenstrahlung in der Medizin, Mainz, 08.12.2010 (Vortragsreihe: Seminar zum F-Praktikum. Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Institut für Kernphysik). Abgerufen am 06.06.2015 von: http://wwwa1.kph.uni-mainz.de/Vorlesungen/WS10/FP-Seminar/10-11-22_TeilchenstrahlungMedizin.pdf

(Baghaei et al. 2013) =

Baghaei H, Wong W, Li H: Principles of Positron Emission Tomography Imaging. In: Kim EE, Lee M, Inoue T, Wong W (Hrsg.): Clinical PET and PET/CT. Principles and applications. Springer, New York 2013, 3–27

(Balink et al. 2012) =

Balink H, Verberne HJ, Bennink RJ, van Eck-Smit BLF (2012): A Rationale for the Use of F18-FDG PET/CT in Fever and Inflammation of Unknown Origin. *Int J Mol Imaging*, Article ID 165080

(Balink et al. 2014) =

Balink H, Bennink RJ, Veeger NJGM, van Eck-Smit BLF, Verberne HJ (2014): Diagnostic utility of (18)F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin. *Clin Nucl Med* 5, 419–425

(Becerra Nakayo et al. 2012) =

Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, Cordero García JM (2012): Análisis de costo-efectividad en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y el papel de la (18)F-FDG PET-TC: propuesta de algoritmo diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 4, 178–186

(Becker 1999) =

Becker W: Entzündungen. In: Büll U, Schicha H, Biersack H, Knapp WH, Reiners C, Schober O, Bares R (Hrsg.): Nuklearmedizin. Thieme, Stuttgart [u.a.] 1999, 433–453

(Becker 2000) =

Becker W (2000): Diagnostische Möglichkeiten der Nuklearmedizin bei chronischen Infektionen. *Radiologe* 6, 561–567

(Beer und Botterweck 2014) =

Beer S, Botterweck H: PET. In: Dössel O, Buzug TM (Hrsg.) unter Mitarbeit von Aach T, Flohr T, Mertelmeier T, Kötz K, Beer S, Botterweck H, Ermert H, Schaeffter T, Gleich B, Borgert J: Biomedizinische Technik. Medizinische Bildgebung. De Gruyter, Berlin 2014, 173–202

(Beers et al. 2007) =

Beers MH: Das MSD-Manual der Diagnostik und Therapie, 7. Auflage, entspricht der 18. US-amerikan. Orig.-Ausg.; Elsevier, Urban & Fischer, München 2007

(Ben-Haim et al. 2004) =

Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O (2004): Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 11, 1816–1821

(Beyer 2004) =

Beyer T (2004): Kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) für die klinische Onkologie. Technische Grundlagen und Akquisitionsprotokolle. *Nuklearmediziner* 4, 236–245

(Beyer 2011) =

Beyer T: Physik/Technik. In: Mohnike W, Hör G, Schelbert H (Hrsg.): PET/CT-Atlas. Interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2011, 7–34

(Beyer et al. 2002) =

Beyer T, Yau YY, Kaepplinger S, Bruckbauer T (2002): PET/CT-Tomographie mit neuem PET-Detektormaterial für ultraschnelle Bildgebung in der klinischen Onkologie. *Electromedia* 70, 167–172

(Biersack 2009) =

Biersack H (2009): Bewertung der PET-CT. Produktsicherheit, klinischer Nutzen, Erstattung im deutschen und US-amerikanischen Gesundheitssystem. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesund* 6, 594–600

(Bleeker-Rovers et al. 2005) =

Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Wanten GJA, van der Meer JWM, Corstens FHM, Kullberg B, Oyen WJG (2005): 18F-FDG PET in detecting metastatic infectious disease. *J Nucl Med* 12, 2014–2019

(Bleeker-Rovers et al. 2007) =

Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PFM, Oyen WJG, van der Meer JWM (2007): A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 1, 26–38

(Bleeker-Rovers et al. 2008) =

Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FHM, Oyen WJG (2008): Imaging of infectious diseases using [18F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* **1**, 17–29

(Blockmans et al. 1999) =

Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, Bobbaers H, Mortelmans L (1999): New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford)* **5**, 444–447

(Blockmans et al. 2000) =

Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L (2000): Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* **3**, 246–249

(Blockmans et al. 2001) =

Blockmans D, Knockaert D, Maes A, de Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L (2001): Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* **2**, 191–196

(Blockmans et al. 2006) =

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* **1**, 131–137

(Blockmans et al. 2008) =

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)* **8**, 1179–1184

(Bockisch et al. 2004) =

Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Veit P, Müller S, Pink R, Rosenbaum S, Kühl H (2004): Grundlagen und klinischer Nutzen von PET-CT. *Radiologe* **11**, 1045–1054

(Boerman et al. 2001) =

Boerman OC, Dams ET, Oyen WJ, Corstens FH, Storm G (2001): Radiopharmaceuticals for scintigraphic imaging of infection and inflammation. *Inflamm Res* **2**, 55–64

(Böhler et al. 2008) =

Böhler N, Bröll H, Dorn U, Graninger W, Hirschl AM (2008): Protheseninfektionen in der Orthopädie. *Österr Ärztsztg Supplementum, Juni 2008*, 2–16

(Bohdorf und Bühne 2005) =

Bohdorf K, Bühne K: Entzündliche Erkrankungen. In: Stäbler A (Hrsg.) unter Mitarbeit von Bohdorf K, Bühne K, Erlemann R, Freyschmidt J, Layer G, Wörtler K: Handbuch diagnostische Radiologie (hrsg. v. Freyschmidt J). Muskuloskelettales System 2. Entzündliche Erkrankungen, Knochen- und Gelenktumoren. Springer, Berlin [u.a.] 2005, 1–124

(Both et al. 2009) =

Both M, Moosig F, Gross WL, Heller M (2009): Grossgefäßvaskulitiden. Bildgebung und interventionelle Therapie. Radiologe 10, 947–963

(Brodmann et al. 2004) =

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) 2, 241–242

(Brück 1987) =

Brück K: Wärmehaushalt und Temperaturregelung. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, Berlin 1987, 660–682

(Buysschaert et al. 2004) =

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 3, 151–156

(Degenhardt und Thon 2007) =

Degenhardt C, Thon A (2007): Blitzschnelle Einblicke. Funktionale Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie entlarvt Krebs im Frühstadium. Phys J 7, 23–30

(Delank et al. 2006) =

Delank K, Schmidt M, Michael JW, Dietlein M, Schicha H, Eysel P (2006): The implications of 18F-FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. BMC Musculoskelet Disord, 20

(Delling 1997) =

Delling G: Skelettsystem. In: Remmele W (Hrsg.) unter Mitarbeit von Anemüller W, Helmchen U, Helpap B, Mohr W, Schubert GE, Städtler F, Störkel S, Tronnier M, Wolff HH: Pathologie 5. Männliches Genitale - Niere - Ableitende Harnwege und Urethra - Skelettsystem - Gelenke, Sehnen und Sehnengleitgewebe, Bursen, Faszien - Haut. Springer, Berlin/Heidelberg 1997, 263–382

(Diefenbeck et al. 2012) =

Diefenbeck M, Abitzsch D, Hofmann GO (2012): Die Gelenkinfektion. Bekanntes und neue Trends. Unfallchirurg 6, 489–495

(Dong et al. 2011) =

Dong M, Zhao K, Liu Z, Wang G, Yang S, Zhou G (2011): A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 3, 834–844

(Durack und Street 1991) =

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

(Eckardt und Meier 2008) =

Eckardt J, Meier N: Technische Grundlagen und Aspekte des Strahlenschutzes. In: Schober O, Heindel W (Hrsg.): Referenz-Reihe Radiologie. PET-CT. Thieme, Stuttgart/New York 2008, 1–12

(Eisenhut und Mier 2001) =

Eisenhut M, Mier W: Radipharmazeutische Chemie, Radiopharmazie. In: Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T (Hrsg.): Nuklearmedizin. Thieme, Stuttgart/New York 2001, 83–101

(Elser 2003) =

Elser H: In-vivo-Organuntersuchungen. In: Elser H (Hrsg.) unter Mitarbeit von Hafner-Grab J, Knoch T, Müller-Schauenburg W, Nagel A, Reinel U: Leitfaden Nuklearmedizin. Praktische Anleitung und Prüfungswissen für medizinisch-technische Assistenten in der Radiologie (MTAR). Steinkopff, Darmstadt 2003, 125–278

(Engel et al. 2007) =

Engel C, Brunkhorst FM, Löffler M (2007): Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. *Med Welt*, 307–310

(Fend und Thomas 2003) =

Fend F, Thomas C: Entzündungen. In: Büttner R, Thomas C (Hrsg.) unter Mitarbeit von Fend F, Mennel HD, Moll R, Schmid KW, Schmitz-Moormann P: Pathologie (hrsg. v. Thomas C), Band A: Allgemeine Pathologie. Schattauer, Stuttgart [u.a.] 2003, 141–157

(Fleischmann 2008) =

Fleischmann D: Kontrastmittelapplikation bei Mehrschicht-CT. In: Brüning R, Küttner A, Flohr T (Hrsg.): Mehrschicht-CT. Ein Leitfaden. Springer, Berlin [u.a.] 2008, 49–60

(Gabay und Kushner 1999) =

Gabay C, Kushner I (1999): Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 6, 448–454

(Gedigk und Helpap 2012) =

Gedigk P, Helpap B: Entzündung. In: Eder M, Gedigk P (Hrsg.): Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Springer-Verlag, Berlin/New York 2012, 114–187

(Geworski et al. 2005) =

Geworski L, Knoop BO, Munz DL: Bildgebende Messtechnik in der Nuklearmedizin (International Forum Nuclear Medicine Charité Berlin); Zuckschwerdt, München [u.a.] 2005

(Goerres et al. 2002) =

Goerres GW, Kamel E, Seifert B, Burger C, Buck A, Hany TF, von Schulthess GK (2002): Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET/CT system. *J. Nucl. Med.* 11, 1469–1475

(Gorovits und Charron 2003) =

Gorovits N, Charron MJ (2003): What we know about facilitative glucose transporters. Lessons from cultured cells, animal models, and human studies. *Biochem Mol Biol Educ* 3, 163–172

(Gruys et al. 2005) =

Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ (2005): Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 11, 1045–1056

(Haberkorn 2001) =

Haberkorn U: Entzündungen/Infektionen. In: Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. Thieme, Stuttgart/New York 2001, 342–357

(Hagedorn und Thomas 1996) =

Hagedorn M, Thomas C: Haut. In: Thomas C (Hrsg.) unter Mitarbeit von Adler C, Dienes HP, Emons B, Falk S, Gabbert H, Gebert G, Gröne H, Hagedorn M, Heene R: *Spezielle Pathologie*. Schattauer, Stuttgart 1996, 51–94

(Hämisch und Egger 2002) =

Hämisch Y, Egger M: Positronenemissionstomographie (PET) - funktionale Diagnostik und Therapiemanagement in der modernen Medizin. Ein technologischer Überblick. In: Kramme R (Hrsg.): *Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. Springer, Berlin 2002, 207–233

(Hämisch und Egger 2007) =

Hämisch Y, Egger M: Positronenemissionstomographie (PET) kombiniert mit Computertomographie (PET-CT) - Hybridbildgebung zur funktionalen Diagnostik und Therapiemanagement. Ein technologischer Überblick. In: Kramme R (Hrsg.): *Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. Springer, Berlin 2007, 285–310

(Harrasser et al. 2012) =

Harrasser N, Lenze U, Pohl F (2012): Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie. *Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis* 1, 16–22

(Hartmann et al. 2007) =

Hartmann A, Eid K, Dora C, Trentz O, Schulthess GK von, Stumpe KDM (2007): Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 5, 704–714

(Hauguel-de Mouzon et al. 1997) =

Hauguel-de Mouzon S, Challier JC, Kacemi A, Caüzac M, Malek A, Girard J (1997): The GLUT3 glucose transporter isoform is differentially expressed within human placental cell types. *J Clin Endocrinol Metab* 8, 2689–2694

(Hauser und Walter 2007) =

Hauser A, Walter M (2007): [18 F]FDG-PET bei Großgefäß-Vaskulitiden. *Nuklearmedizin* 2, 132–139

(Hayakawa et al. 2012) =

Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH (2012): Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 4, 307–316

(Heiss et al. 1985) =

Heiss W, Beil C, Herholz K, Pawlik G, Wagner R, Wienhard K: Atlas der Positronen-Emissions-Tomographie des Gehirns. Atlas of positron emission tomography of the brain; Springer, Berlin [u.a.] 1985

(Henes et al. 2008) =

Henes JC, Müller M, Krieger J, Balletshofer B, Pfannenberger AC, Kanz L, Kötter I (2008): [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 3 Suppl 49, S47-52

(Hof 2014) =

Hof H: Bakteriologie. In: Hof H, Dörries R (Hrsg.) unter Mitarbeit von Geginat G, Schlüter D, Wendt C: Duale Reihe. Medizinische Mikrobiologie. Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, Klinische Infektiologie, Hygiene. Thieme, Stuttgart 2014, 277–462

(Jacunski et al. 2008) =

Jacunski J, Rosenberg R, Skirgaudas M, Suecof L: Accuracy of 18F-FDG PET/CT for Diagnosis of Osteomyelitis: A Retrospective Comparison of PET/CT Imaging Findings to Histopathologic Diagnosis, Chicago, 02.12.2008 (Vortragsreihe: Scientific Assembly and Annual Meeting. Radiological Society of North America). Abgerufen am 11.11.2015 von: <http://archive.rsna.org/2008/6006147.html>

(Jundt 2012) =

Jundt G: Knochen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H (Hrsg.): Pathologie. Elsevier, Urban & Fischer, München 2012, 851–879

(Kalender 1999) =

Kalender WA (1999): Grundlagen und Technik der Spiral-CT. *Radiologe* 9, 809–819

(Kalender 2006) =

Kalender WA: Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen, 2., überarb. und erw. Auflage; Publicis Corporate Publishing, Erlangen 2006

(Kauffmann et al. 2001) =

Kauffmann GW, Wunsch C, Schneider B: Röntgendiagnostik. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R (Hrsg.): Radiologie. Urban und Fischer, München/Jena 2001, 85–252

(Keidar et al. 2008) =

Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O (2008): Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med 12, 1980–1985

(Kellner 2013) =

Kellner U: Kreislauf und Gefäßsystem. In: Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C (Hrsg.) unter Mitarbeit von Schüller S: Kurzlehrbuch Pathologie. Thieme, Stuttgart 2013, 79–99

(Kelly et al. 1990) =

Kelly MJ, Kalff V, Hicks RJ, Spicer WJ, Spelman DW (1990): 111In-oxine labelled leukocyte scintigraphy in the detection and localization of active inflammation and sepsis. Med J Aust 7, 352–357

(Kinahan und Fletcher 2010) =

Kinahan PE, Fletcher JW (2010): PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. Semin Ultrasound CT MR 6, 496–505

(Kisielinski et al. 2003) =

Kisielinski K, Cremerius U, Büll U, Hermanns B, Wirtz DC, Niethard FU (2003): Erste Erfahrungen mit der Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der Diagnostik schmerzhafter Knie- und Hüfttotalendoprothesen. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2, 153–159

(Kniess und Steinbach 2009) =

Kniess T, Steinbach J (2009): PET-Tracer für die onkologische Diagnostik: Welche radiomarkierten Substanzen sind relevant? Onkologische Pharmazie 4, 4–11

(Kobayashi et al. 2005) =

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 6, 917–922

(Kopka und Wagner 2008) =

Kopka K, Wagner S: Radioaktive Arzneimittel für die PET. In: Schober O, Heindel W (Hrsg.): Referenz-Reihe Radiologie. PET-CT. Thieme, Stuttgart/New York 2008, 13–24

(Krause et al. 2007) =

Krause B, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007): FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie. Nuklearmedizin 6, 291–301

(Krause et al. 2009) =

Krause BJ, Beyer T, Bokisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N: Leitlinie zur FDG-PET/CT in der Onkologie. In: Eckardt J, Geworski L, Lerch H, Reiners C, Schober O (Hrsg.): Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Klinik und Messtechnik. Schattauer, Stuttgart/New York 2009, 192–207

(Krötz et al. 2005) =

Krötz M, Höpfner S, Pfeiffer K: Bildgebende Diagnostik der Endoprothetik. In: Stäbler A (Hrsg.) unter Mitarbeit von Adam G, Baur-Melnyk A, Bonél HM, Erlemann R, Freyschmidt J, Hodler J, Höpfner S, Imhof H, Kainberger F: Handbuch diagnostische Radiologie (hrsg. v. Freyschmidt J). Muskuloskelettales System 3. Systemische Skeletterkrankungen, Erkrankungen der Gelenke. Springer, Berlin [u.a.] 2005, 419–428

(Kwee et al. 2008) =

Kwee TC, Kwee RM, Alavi A (2008): FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 11, 2122–2132

(Lange 2002) =

Lange D: Physikalisch-technische Grundlagen der Nuklearmedizin. In: Schlegel W, Bille J (Hrsg.): Medizinische Physik, Band 2: Medizinische Strahlenphysik. Springer, Berlin/Heidelberg 2002, 171–210

(Lensen et al. 2013) =

Lensen KDF, Voskuyl AE, van der Laken CJ, Comans EFI, van Schaardenburg D, Arntzenius AB, Zwijnenburg T, Stam F, Gompelman M, Zant FMVD (2013): 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in elderly patients with an elevated erythrocyte sedimentation rate of unknown origin. PLoS ONE 3, e58917

(Lewellen 2008) =

Lewellen TK (2008): Recent developments in PET detector technology. Phys Med Biol 17, R287-317

(Lie 1996) =

Lie JT (1996): Isolated pulmonary Takayasu arteritis: clinicopathologic characteristics. Mod Pathol 5, 469–474

(Lie 1998) =

Lie JT (1998): Pathology of isolated nonclassical and catastrophic manifestations of takayasu arteritis. Int J Cardiol, S11-S21

(Lind et al. 2007) =

Lind T, Kim U, Kühl H, Antoch G, Jentzen W, Freudenberg LS, Bokisch A: PET/CT-Protokolle in der Onkologie. In: Krause BJ, Buck AK, Schwaiger M (Hrsg.): Nuklearmedizinische Onkologie. Ecomed Medizin, Landsberg 2007, 131–142

(Löffler 2003) =

Löffler G: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, 5. Auflage; Springer, Berlin/Heidelberg 2003

(Löffler und Müller 2014) =

Löffler G, Müller M: Mechanismen der Glukosehomoöstase. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Löffler G, Petrides PE (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Berlin/Heidelberg 2014, 199–213

(Maher et al. 1992) =

Maher F, Vannucci S, Takeda J, Simpson IA (1992): Expression of mouse-GLUT3 and human-GLUT3 glucose transporter proteins in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2, 703–711

(Malchau et al. 2000) =

Malchau H, Herberts P, Söderman P, Odén A: Prognosis of Total Hip Replacement. Update and Validation of Results from the Swedish National Hip Arthroplasty Registry 1979-1998, Orlando, USA, 15.-19.03.2000 (Vortragsreihe: 67th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Department of Orthopaedics, Göteborg University, Sweden). Abgerufen am 11.11.2015 von: <http://www.mcmmincentre.co.uk/pdf/update-validation-results-from-swedish-hip-arthroplasty-registry.pdf>

(Mawlawi und Townsend 2009) =

Mawlawi O, Townsend DW (2009): Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* March 2009, Volume 36, Issue 1 Supplement, 15–29

(Meller o. J.) =

Meller J (o. J.): Verfahrensweisung für die Technetium-99m-Nanokolloidszintigraphie mit bei der Diagnose einer Osteomyelitis. Leitlinien; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. Abgerufen am 31.05.2015 von: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/ent_nano.php

(Meller 2009a) =

Meller J: Verfahrensweisung für die 99mTc-Antigranulozytenszintigraphie mit kompletten Antigranulozyten-Antikörpern und Fab-Fragmenten bei kompletten Antigranulozyten-Antikörpern und Farb-Fragmenten bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen. In: Eckardt J, Geworski L, Lerch H, Reiners C, Schober O (Hrsg.): Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Klinik und Messtechnik. Schattauer, Stuttgart/New York 2009, 141–145

(Meller 2009b) =

Meller J: Verfahrensanweisung zur Entzündungsdiagnostik mit [18F]Fluor-2'-Desoxyglucose (FDG). In: Eckardt J, Geworski L, Lerch H, Reiners C, Schober O (Hrsg.): Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Klinik und Messtechnik. Schattauer, Stuttgart/New York 2009, 146–151

(Meller und Becker 2001) =

Meller J, Becker W (2001): Nuklearmedizinische Diagnostik bei Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO). Nuklearmedizin 3, 59–70

(Meller und Ivancevic 2009) =

Meller J, Ivancevic V: Differenzialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen. In: Eckardt J, Geworski L, Lerch H, Reiners C, Schober O (Hrsg.): Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin. Klinik und Messtechnik. Schattauer, Stuttgart/New York 2009, 116–122

(Meller et al. 1998) =

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 7, 1248–1253

(Meller et al. 2000) =

Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, Luig H, Becker W (2000): Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med 11, 1617–1625

(Meller et al. 2002a) =

Meller J, Sahlmann CO, Lehmann K, Siefker U, Meyer I, Schreiber K, Altenvoerde G, Becker W (2002): F-18-FDG-Hybrid-Kamera-PET bei Patienten mit postoperativem Fieber. Nuklearmedizin 1, 22–29

(Meller et al. 2002b) =

Meller J, Siefker U, Becker W (2002): Nuklearmedizinische Diagnostik erregerbedingter Skeletterkrankungen. Nuklearmediziner 4, 238–249

(Meller et al. 2003) =

Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Conrad M, Vosshenrich R (2003): Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 5, 730–736

(Meller et al. 2007) =

Meller J, Sahlmann C, Scheel AK (2007): 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med 1, 35–45

(Mueckler 1994) =

Mueckler M (1994): Facilitative glucose transporters. Eur J Biochem 3, 713–725

(Müller et al. 2007) =

Müller M, Henes JC, Heners H, Kötter I, Claussen CD, Pfannenbergs C, Bares R, Reimold M (2007): Vasculitisnachweis mit der F-18 FDG-PET/CT. Quantifizierung der Gefäßwandaktivität bei Vasculitispatienten und einem Kontrollkollektiv. RöFo S1, VO_318_4

(Müller et al. 2012) =

Müller C, Höfler G, Imhof BA, Holländer GA: Entzündung. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H (Hrsg.): Pathologie. Elsevier, Urban & Fischer, München 2012, 43–73

(Müller-Schauenburg 2003) =

Müller-Schauenburg W: Positronenemissionstomographie (PET). In: Elser H (Hrsg.) unter Mitarbeit von Hafner-Grab J, Knoch T, Müller-Schauenburg W, Nagel A, Reinel U: Leitfaden Nuklearmedizin. Praktische Anleitung und Prüfungswissen für medizinisch-technische Assistenten in der Radiologie (MTAR). Steinkopff, Darmstadt 2003, 256–263

(Musmann et al. 2005) =

Musmann P, Schramm N, Weber S: Tomographische Bildrekonstruktion für die hochauflösende Positronen-Emissions-Tomographie (PET). In: Hartmann U (Hrsg.): Aktuelle Methoden der Laser- und Medizinphysik. Tagungsband der 2. Remagener Physiktage 2004, Remagen, 29. September bis 1. Oktober 2004. VDE-Verl., Berlin 2005, 12–15

(Nehrbass-Ahles und Fiedler 2010) =

Nehrbass-Ahles C, Fiedler F: Teilchenstrahlung in der Medizin: Positronen-Emission-Tomographie, Mainz, 17.05.2010 (Vortragsreihe: Seminar zum F-Praktikum. Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Institut für Kernphysik). Abgerufen am 06.06.2015 von: <http://www.physik.uni-mainz.de/F-Praktikum/SS2010/ChristophNehrbass.pdf>

(Newiger 1998) =

Newiger H: Meßtechnik der PET. In: Ruhlmann J (Hrsg.): PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendung. Springer, Berlin [u.a.] 1998, 3–9

(Offner und Bohle 2012) =

Offner FA, Bohle RM: Fremdmaterialimplantate. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H (Hrsg.): Pathologie. Elsevier, Urban & Fischer, München 2012, 971–976

(Ostertag 1992) =

Ostertag H (1992): Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo-Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. Physikalische Blätter 2, 77–83

(Otto 2008) =

Otto M (2008): Klassifikation bei Protheseninsuffizienz und Partikelbestimmung. *Pathologe*, 232–239

(Palestro 2014) =

Palestro CJ (2014): Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol* 7, 446–458

(Palestro und Goldsmith 1992) =

Palestro CJ, Goldsmith SJ (1992): In-111 labeled leukocyte imaging in a case of pseudogout. *Clin Nucl Med* 5, 366–367

(Palestro und Love 2007) =

Palestro CJ, Love C (2007): Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: conventional agents. *Semin Musculoskelet Radiol* 4, 335–352

(Palestro et al. 1990a) =

Palestro CJ, Vega A, Kim CK, Swyer AJ, Goldsmith SJ (1990): Appearance of acute gouty arthritis on indium-111-labeled leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 5, 682–684

(Palestro et al. 1990b) =

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* 12, 1950–1955

(Palestro et al. 1991) =

Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ (1991): Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology* 3, 645–648

(Papathanasiou et al. 2012) =

Papathanasiou ND, Du Y, Menezes LJ, Almuhaideb A, Shastry M, Beynon H, Bomanji JB (2012): ¹⁸F-Fludeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *Br J Radiol* 1014, e188-94

(Petersdorf und Beeson 1961) =

Petersdorf RG, Beeson PB (1961): Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 40, 1–30

(Pfadenhauer et al. 2011) =

Pfadenhauer K, Weinerth J, Hrdina C (2011): Vertebral arteries: a target for FDG-PET imaging in giant cell arteritis? Clinical, ultrasonographic and PET study in 46 patients. *Nuklearmedizin* 1, 28–32

(Pfluger et al. 2004) =

Pfluger T, La Fougère C, Stauss J, Santos R, Vollmar C, Hahn K (2004): Kombinierte Hybridsysteme (PET/CT, SPECT/CT) versus multimodale Bildgebung mit getrennten Systemen. *Radiologe* 11, 1105–1112

(Prokop 2013) =

Prokop M: Grundlagen. In: Prokop M, Engelke C (Hrsg.): Referenz-Reihe Radiologie. Ganzkörper-Computertomographie. Spiral- und Multislice-CT. Thieme, Stuttgart 2013, 1–50

(Rabkin et al. 2010) =

Rabkin Z, Israel O, Keidar Z (2010): Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative ¹⁸F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A Comparative analysis. *J. Nucl. Med.* 7, 1015–1020

(Reinartz et al. 2005) =

Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schaefer WM, Niethard F, Buell U (2005): Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning. *J Bone Joint Surg Br* 4, 465–470

(Reinhart et al. 2010) =

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H, Bardutzky J, Dempfle C, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S (2010): Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 4, 347–370

(Reith 2011) =

Reith W: Kontrastmittel. In: Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (Hrsg.): Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Springer, Berlin/Heidelberg 2011, 55–60

(Röther et al. 2012) =

Röther E, Röther J, Peter HH: Kriterien zur Diagnose und Klassifikation rheumatischer Erkrankungen, 5. Auflage; GlaxoWellcome 2012

(Saha 2010) =

Saha GB: Basics of PET imaging. Physics, chemistry, and regulations, 2nd ed.; Springer, New York/London 2010

(Salzberger et al. 2013) =

Salzberger B, Müller-Schilling M, Fleck M (2013): Fieber ungeklärter Ursache. *Z Rheumatol* 3, 255–266

(Schicha et al. 2007) =

Schicha H, Schober O, Dietlein M: Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung, 6., überarb. und aktualisierte Auflage; Schattauer, Stuttgart [u.a.] 2007

(Schiesser et al. 2003) =

Schiesser M, Stumpe KDM, Trentz O, Kossmann T, Schulthess GK von (2003): Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology* 2, 391–398

(Schmidt et al. 2007) =

Schmidt M, Delank K, Dietlein M, Schicha H (2007): Nuklearmedizinische Abklärung bei vermuteter Infektion einer Hüft- oder Knie-TEP. *Nuklearmediziner* 2, 140–153

(Schnabel und Borelli 2011) =

Schnabel P, Borelli S (2011): Endoprothesenregister: Höchsten Anforderungen genügen. *Dtsch Arztebl Int* 48, 2598–2602

(Schober et al. 2014) =

Schober O, Pixberg M, Riemann B: Nuklearmedizin für Neurochirurgen. In: Moskopp D, Wassmann H (Hrsg.): *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*. Schattauer 2014, 110–117

(Schubiger und Westera 2002) =

Schubiger A, Westera G (2002): Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Spezifische Diagnostik durch Abbildung der biochemischen Prozesse im menschlichen Körper. *BioFokus* 62, 1–10

(Schulthess et al. 2001) =

von Schulthess GK, Meier N, Stumpe KD (2001): Joint accumulations of FDG in whole body PET scans. *Nuklearmedizin* 6, 193–197

(Sciuk et al. 1992) =

Sciuk J, Erlemann R, Schober O, Peters PE (1992): Bildgebende Diagnostik der Osteomyelitis. *Dtsch Arztebl Int* 28-29, A-2462-A-2473

(Seshadri et al. 2012) =

Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K (2012): Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect* 1, 71–79

(Simons et al. 2010) =

Simons KS, Pickkers P, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG, van der Hoeven JG (2010): F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 3, 504–511

(Soussan et al. 2015) =

Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, Mekinian A (2015): Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95(14), e622

(Tarantola et al. 2003) =

Tarantola G, Zito F, Gerundini P (2003): PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J. Nucl. Med.* 5, 756–769

(Tatsumi et al. 2003) =

Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Wahl RL (2003): Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology* 3, 831–837

(Teicher und Fricker 2010) =

Teicher BA, Fricker SP (2010): CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 11, 2927–2931

(Termaat et al. 2005) =

Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJTM (2005): The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 11, 2464–2471

(Thomas und Gebert 1996) =

Thomas C, Gebert G: Herz - Gefäße. In: Thomas C (Hrsg.) unter Mitarbeit von Adler C, Dienes HP, Emons B, Falk S, Gabbert H, Gebert G, Gröne H, Hagedorn M, Heene R: Spezielle Pathologie. Schattauer, Stuttgart 1996, 156–212

(Thomas 2006) =

Thomas C: Histopathologie (Pathologie), 14. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2006

(Townsend 2004) =

Townsend DW (2004): Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore* 2, 133–145

(Townsend 2008) =

Townsend DW (2008): Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J. Nucl. Med.* 6, 938–955

(Tseng et al. 2013) =

Tseng JR, Chen KY, Lee MH, Huang CT, Wen YH, Yen TC (2013): Potential usefulness of FDG PET/CT in patients with sepsis of unknown origin. *PLoS ONE* 6, e66132

(Uno et al. 1986) =

Uno K, Matsui N, Nohira K, Suguro T, Kitakata Y, Uchiyama G, Miyoshi T, Uematsu S, Inoue S, Arimizu N (1986): Indium-111 leukocyte imaging in patients with rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 3, 339–344

(van der Ende et al. 2013) =

van der Ende EL, Punwasi RVG, van Daele PLA, Schurink KAM (2013): Diagnostic value of FDG-PET/CT in fever of unknown origin - A systematic review. *Erasmus Journal of Medicine* vol 2 no 3, 32–37

(Vanderschueren und Knockaert 2014) =

Vanderschueren S, Knockaert D (2014): Tackling fever and inflammation of unknown origin: the do's and don'ts. *Acta Clin Belg* 6, 412–417

(Vanderschueren et al. 2009) =

Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert DDC (2009): Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 4, 415–418

(Vos et al. 2010) =

Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PFM, van Dijk APJ, Cuijpers MLH, Adang EMM, Wanten GJA, Kullberg BJ, Oyen WJG (2010): 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med* 8, 1234–1240

(Vos et al. 2012) =

Vos FJ, Donnelly JP, Oyen WJG, Kullberg B, Bleeker-Rovers CP, Blijlevens NMA (2012): 18F-FDG PET/CT for diagnosing infectious complications in patients with severe neutropenia after intensive chemotherapy for haematological malignancy or stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1, 120–128

(Walter und Hoffmann 2009) =

Walter G, Hoffmann R (2009): Implantat-assoziierte Infektionen in Orthopädie und Unfallchirurgie. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 1, 8–14

(Walter et al. 2005) =

Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche 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* 6, 674–681

(Weber und Fontana 2012) =

Weber R, Fontana A: Fieber - Status febrilis. In: Battegay E (Hrsg.) unter Mitarbeit von Siegenthaler W u.a.: Siegenthalers Differenzialdiagnose. Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose. Thieme, Stuttgart 2012, 108–210

(Winter et al. 2001) =

de Winter F, van de Wiele C, Vogelaers D, de Smet K, Verdonk R, Dierckx RA (2001): Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-position emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am* 5, 651–660

(Winter et al. 2002) =

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* 2, 132–133

(Wolff und Strowitzki 2004) =

Wolff M, Strowitzki T (2004): Passive Glukosetransporter (GLUT) - Bedeutung bei der Etablierung der Schwangerschaft. Journal für Fertilität und Reproduktion (Ausgabe für Österreich) 3, 24–32

(Xing et al. 2013) =

Xing D, Ma X, Ma J, Wang J, Chen Y, Yang Y (2013): Use of anti-granulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of periprosthetic infection in patients after total joint arthroplasty: a diagnostic meta-analysis. PLoS ONE 7, e69857

(Yu 2006) =

Yu S (2006): Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. Biomed Imaging Interv J 4, e57

(Zhuang et al. 2000) =

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 4, 281–284

(Zhuang et al. 2001) =

Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, van Acker F, Shnier D, Garino JP, Fitzgerald RH, Alavi A (2001): The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. J Nucl Med 1, 44–48

(Zhuang et al. 2002) =

Zhuang H, Chacko TK, Hickeson M, Stevenson K, Feng Q, Ponzo F, Garino JP, Alavi A (2002): Persistent non-specific FDG uptake on PET imaging following hip arthroplasty. Eur J Nucl Med Mol Imaging 10, 1328–1333

(Zhuang et al. 2003) =

Zhuang H, Sam JW, Chacko TK, Duarte PS, Hickeson M, Feng Q, Nakhoda KZ, Guan L, Reich P, Altimari SM (2003): Rapid normalization of osseous FDG uptake following traumatic or surgical fractures. Eur J Nucl Med Mol Imaging 8, 1096–1103

8 Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
APP	Akute-Phase-Proteine
AST	Aspartat-Aminotransferase
bds.	beidseits
BGO	Bismutgermanat
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EP	Endoprothese
FÄ	Fachärztin
FDG	Fluordeoxyglukose
FN	falsch negativ
FOV	<i>Field of View</i>
FP	Falsch positiv
FUO	Fieber unklarer Genese
Ga	Gallium
GGV	Großgefäßvaskulitis
GLUT	Glukosetransporter
HAMA	Humane Anti-Maus-Antikörper
HE	Hounsfield-Einheiten
HWZ	Halbwertszeit
IL	Interleukin
In	Indium
IUO	<i>Inflammation of Unknown Origin</i>
Km	Michaeliskonstante
LOR	<i>Line of Response</i>
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat-Kristall
LYSO	Lutetiumyttriumoxoorthosilicat-Kristall
MIP	Maximum-Intensitätsprojektion
MIRD	<i>Medical International Radiation Dose</i>
MLEM	<i>Maximum-Likelihood Expectation Maximisation Algorithmus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NaI	Natriumiodid
NPW	negativer prädiktiver Wert
OM	Osteomyelitis
OSEM	<i>Ordered Subsets Expectation Maximisation Algorithmus</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPW	positiver prädiktiver Wert
RAMLA	<i>Row Action Maximum Likelihood Algorithm</i>
RN	richtig negativ

ROI	<i>Region of Interest</i>
RP	richtig positiv
RZA	Riesenzellarteriitis
SE	Sensitivität
SP	Spezifität
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SSK	Strahlenschutzkommission
SUV	<i>Standard Uptake Value</i>
TA	Takayasu-Arteriitis
Tc	Technetium
TOF	<i>Time of Flight</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
V. a.	Verdacht auf
VA	A. vertebralis
Z. n.	Zustand nach

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Physikalische Eigenschaften der in der PET verwendeten Detektormaterialien.....	11
Tabelle 2:	Statistische Auswertung.....	33
Tabelle 3:	Ergebnisse	34
Tabelle 4:	Ergebnisse der Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese in der FDG-PET/CT	35
Tabelle 5:	Ergebnisse der Fokussuche bei Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern in der FDG-PET/CT	38
Tabelle 6:	Ergebnisse in der Diagnostik der Großgefäßvaskulitis in der FDG-PET/CT	40
Tabelle 7:	Ergebnisse in der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems in der FDG-PET/CT	41
Tabelle 8:	Moderne Fassung und die Hauptursachen des FUO	43
Tabelle 9:	ACR-Kriterien der TA und Riesenzellarteriitis	52
Tabelle 10:	Befundmuster in der FDG-PET bei Patienten mit Hüft-TEP	63

10 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Leukozytenmigration.	2
Abbildung 2: Positronenzerfall und Annihilation.	8
Abbildung 3: Verlauf der Line of Response (LOR).	9
Abbildung 4: Wahre (a) und falsche Koinzidenzen (b und c)	9
Abbildung 5: PET-Detektorsystem.....	12
Abbildung 6: Chemische Struktur von Glukose und FDG	14
Abbildung 7: Vereinfachtes Strukturmodell eines passiven Glukosetransporters	16
Abbildung 8: Insulinabhängige Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen.....	17
Abbildung 9: Drei-Kompartiment-Modell von FDG nach Sokoloff.....	18
Abbildung 10: Formel für den standardisierten Aufnahmewert (SUV)	19
Abbildung 11: Aktivitätsverteilungsmuster in der ¹⁸ F-FDG-PET.....	21
Abbildung 12: PET/CT	24
Abbildung 13: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs	29
Abbildung 14: PET/CT-System Gemini FT 16	30
Abbildung 15: Aufteilung der Patienten nach Fragestellung	32
Abbildung 16: Infiziertes Aortenconduit	36
Abbildung 17: Infizierter Fixateur interne	36
Abbildung 18: Pilzpneumonie bds.	36
Abbildung 19: Mehranreicherung des Tracers entlang der Herzschriltmacherelektrode in der FDG-PET (a) und PET/CT (b) im Sinne einer Schrittmacher-Infektion	38
Abbildung 20: Isolierte Lymphommanifestation retroperitoneal und links parailiakal mit deutlich gesteigertem Glukosemetabolismus bei Erstdiagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms	38

Abbildung 21: Diffuse Aktivitätsmehrbelegung im gesamten Pankreas in der PET und PET/CT im Sinne einer autoimmunen Pankreatitis	39
Abbildung 22: Anreicherung um den Prothesenhals, die gesamte Pfanne sowie entlang des Endoprothesenschaftes bei einer aseptischen Hüft-TEP-Lockerung rechts	39
Abbildung 23: Großgefäßvaskulitis.....	40
Abbildung 24: Infizierte Girdlestone-Hüfte rechts	41
Abbildung 25: Anreicherung entlang der Endoprothese mit Übergriff auf die angrenzenden Weichteile bei infizierter Hüft-TEP rechts.....	41
Abbildung 26: Vaskuläre Traceraufnahme im Vergleich zur Leber (4-Punkt-Skala) nach Meller et al.	54
Abbildung 27: Unterschiedliche Gefäßversorgung eines Röhrenknochens bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen.....	57
Abbildung 28: Aktivitätsverteilungsmuster bei aseptischer (b) und septischer (c) Hüft-TEP-Lockerung in der FDG-PET	63

11 Anlagen

11.1 Hauptbefunde

11.1.1 Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
6	TVT und Lungenembolie mit Infarktpneumonie nach Kortikoidbehandlung	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
7	M. Still	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
8	Superinfiziertes Pseudaneurysma der Aorta ascendens	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
11	Lokale Peritonitis bei liegendem VP-Shunt	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
16	FUO	Endokarditis der Aorten- und Mitralklappe	FN	Nein
23	FUO	M. Still	FN	Nein
31	FUO	FUO	RN	Nein
40	Akut entzündlicher Schub bei M. Crohn DD Colitis ulcerosa	Wie in der PET/CT	RP	Nein
42	FUO	FUO	RN	Nein
49	FUO	Endokarditis	FN	Nein
57	FUO	MDS	FN	Nein
60	Cholangitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
61	FUO	FUO	RN	Nein
62	Spondylodiszitis nach dorsaler Fusion	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
63	FUO	FUO	RN	Nein
67	FUO	ICD-Sonden Infektion	FN	Nein
69	Lymphom der perirenaln Weichteile	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
75	M. Still	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
76	FUO	FUO	RN	Ja
78	FUO	FUO	RN	Nein
81	Yersinieninfektion der mesenterialen Lymphknoten	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
83	FUO	FUO	RN	Nein
84	Colitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
86	FUO	FUO	RN	Nein
88	Pilzpneumonie	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
91	KM-Aktivierung	V. a. systemisch entzündliche Erkrankung unklarer Ätiologie	RP	Nein

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
99	FUO	Cholangitis nach Whipple-OP	FN	Nein
108	Chronische Peribronchitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
110	Pneumonie	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
111	Infiziertes Aortenconduit	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
112	FUO	FUO	RN	Nein
115	FUO	Cerebellitis bei Susac-Syndrom	FN	Nein

11.1.2 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
1	Aseptische Hüft-TEP Lockerung rechts	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
9	Wundheilungsstörung im Unterbauch	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
10	Synovioarthritis großer und kleiner Gelenke	Arthritis	RP	Ja
12	Ösophaguskarzinom	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
14	Cholangitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
15	IUO	ICD-Sonden Infektion	FN	Nein
19	DD Entzündliches, DD tumoröses Geschehen in der Leber	HCC	RP	Nein
24	ICD-Sonden Infektion	Kollagenose	FP	Nein
25	Synovialitis des linken Kniegelenkes sowie des rechten OSG und USG	Unspezifische Arthritis	RN	Nein
26	Schrittmacherinfektion	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
33	ZVK-Infektion	IUO	FP	Nein
35	IUO	Endokarditis bei Z. n. AKE 2006	FN	Nein
36	Septische Parotitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
41	Cholangitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
43	IUO	Pankreasinsuffizienz	RN	Ja
44	IUO	Panarteritis nodosa	FN	Nein
46	IUO	IUO	RN	Nein
47	IUO	Pemphigus vulgaris	FN	Nein
51	Abszess der Leber	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
52	IUO	IUO	RN	Nein
53	Aktivierte idiopathische Lungenfibrose	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
54	Pleuropneumonie	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
55	Pulmonale Abszesse	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
58	Großgefäßvaskulitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
59	Metastasiertes Cholangiokarzinom der Leber	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
64	Morbus Hodgkin	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
68	Großgefäßvaskulitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
70	Pneumonie	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
72	Perikarditis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
74	Kniegelenkempyem	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
77	Spondylitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
80	IUO	IUO	RN	Ja
82	IUO	IUO	RN	Ja
87	Osteomyelitis im distalen Femur und proximalen Tibia rechts	Postoperative Veränderungen nach Explantation einer Knie-TEP wegen einer periprothetischen Infektion	FP	Nein
92	Aortenklappenendokarditis mit Abszessbildung	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
95	IUO	IUO	RN	Nein
96	Pleuraempyem	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
100	Metastasiertes Pankreaskarzinom	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
101	Autoimmune Pankreatitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
104	Infiziertes Hüftgelenk links mit Abszessbildung intrapelvin entlang des M. iliacus links	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
105	Pericarditis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
106	Multiple Abszesse: Sternoklavikulargelenk rechts, M. pectoralis major rechts und links gluteal	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
107	Septische Polyarthrit und Pneumonie bei Z. n. einer traumatischen Fußverletzung	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
113	Weichteilentzündung im Bereich des rechten Sprunggelenkes	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein

11.1.3 Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
2	Takayasu-Arteriitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
32	Großgefäßvaskulitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
34	Riesenzellarteriitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
37	Takayasu-Arteriitis in Remission	Wie PET/CT-Befund	RN	Nein

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
39	Ausschluß: Großgefäßvaskulitis	Essentielle Kryoglobulinämie mit cerebraler Beteiligung	RN	Nein
45	Unter Glukokortikoidmedikation kein Hinweis auf eine Großgefäßvaskulitis	V. a. Riesenzellarteriitis	FN	Nein
50	Takayasu-Arteriitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
65	Ausschluss einer Großgefäßvaskulitis	Siehe PET/CT-Befund	RN	Nein
89	Kein Hinweis auf eine Großgefäßvaskulitis	Panarteriitis nodosa	RN	Nein
93	Takayasu-Arteriitis in Remission	Siehe PET/CT-Befund	RN	Nein
94	Takayasu-Arteriitis in Remission	Siehe PET/CT-Befund	RN	Ja
102	Ausschluß: Großgefäßvaskulitis	Siehe PET/CT-Befund	RN	Nein
103	Ausschluß: Großgefäßvaskulitis	Dilatative zerebrale Angiopathie unklarer Genese	RN	Ja
109	Ausschluß: Großgefäßvaskulitis	V. a. primär progressive Aphasie	RN	Nein
114	Unter Glukokortikoidmedikation kein Hinweis auf eine Großgefäßvaskulitis	V. a. Takayasu- Arteriitis	FN	Nein

11.1.4 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
3	Kein Hinweis auf eine OM	Arthrose	RN	Ja
4	Spondylitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
5	Septische Hüft-TEP Lockerung	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
13	Infizierte Girdlestone Hüfte	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
17	Floride rheumatoide Arthritis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
18	Synovioarthritis multipler Gelenke	Reaktive Yersinien- Arthritis DD eitrige Arthritis	RP	Nein
20	Septische Arthritis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
21	Aseptische Hüft-TEP Lockerung	Siehe PET/CT-Befund	RN	Ja
22	Spondylodiszitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein

Pat. Nr.	PET-CT-Befund	Endgültige Diagnose	PET-CT-Ergebnis	PET-CT-Richtungsweisend
27	Osteomyelitis des Femurs bei Girdlestone Hüfte nach Hüft-TEP Explantation rechts wegen periprothetischer Infektion	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
28	Aktivierte Coxarthrose	Kein Hinweis auf eine OM	RN	Ja
29	Spondylodiszitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
30	Kein Hinweis auf eine OM	Chronischer Schmerzsyndrom Fibromyalgiesyndrom	RN	Nein
38	Osteoporotische Sinterung des LWK 3	Lumbalgie bei älterer Sinterungsfraktur	RN	Nein
48	Hüft-TEP Infektion rechts mit Übergriff auf die periprothetische Weichteile	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
56	Rheumatoide Arthritis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
66	Polyarthrit	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
71	Coxarthrose	Siehe PET/CT-Befund	RN	Ja
73	Infizierte Girdlestone Hüfte	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
79	Spondylodiszitis	Siehe PET/CT-Befund	RP	Ja
85	Epiduraler Abszess	Siehe PET/CT-Befund	RP	Nein
90	Spondylitis	Postentzündliche Veränderungen bei Z. n. Spondylodiszitis	FP	Nein
97	Kein Hinweis auf eine OM	Idiopathische Trigeminusneuralgie mit Exzerebration nach Sinusitis	RN	Nein
98	Kein Hinweis auf eine OM	Ausschluß: Osteomyelitis	RN	Nein

11.2 Zusatzbefunde

11.2.1 Fokussuche bei Patienten mit prolongierten Fieberzuständen unklarer Genese

Pat. Nr.	Zusatzbefunde in der PET/CT
6	Dekubitus peritrochantär bds.
7	Perikarderguss Splénomegalie
16	Aktivierte Osteochondrose
23	Hepatosplenomegalie
40	Knochenmarkexpansion
49	Bihiläre Adenopathie bei Bronchiopneumonie
57	Pleomorphes Adenom der Parotis

60	Myositis der Glutealmuskulatur
99	NBKS-Aufstau
111	Pneumonie

11.2.2 Patienten zur Fokussuche bei erhöhten Entzündungsparametern

Pat. Nr.	Zusatzbefunde in der PET/CT
14	Leberzirrhose
15	Pneumonie
26	Pneumonie
43	Leberhämangiom
52	Hamartrom
74	Pneumonie
92	Autonomie der Schilddrüse
104	Lebermetastase bei Z. n. Nierenzellkarzinom
105	Nierenzyste
113	Leberzyste

11.2.3 Patienten mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis

Pat. Nr.	Zusatzbefunde in der PET/CT
32	Lungenmetastase bei Z. n. Mamma-CA
45	Bauchaortenektasie
65	Ovarialzyste
103	Floride Lungenfibrose
114	Pneumonie

11.2.4 Patienten mit Verdacht auf Entzündungszustände des muskuloskelettalen Systems

Pat. Nr.	Zusatzbefunde in der PET/CT
3	Unifokale Schilddrüsenautonomie
29	Bronchial-CA
38	Gutartige Raumforderung paravertebral
66	Chondritis der Ohrmuscheln

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Meller für sein Vertrauen in mich, die Überlassung des Themas, sein besonderes Engagement, die zahlreichen konstruktiven Besprechungen, seine Geduld und die Unterstützung bei der Auswertung und Korrektur der Doktorarbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Doktor Sahlmann, der sich als Zweitkorrektor zur Verfügung gestellt hat.

Frau Ortrud Gerke und allen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die freundliche Unterstützung während meiner Doktorarbeit bei allen terminlichen und technischen Fragen.