

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen

Stand: 6/2015 – AWMF-Registernummer: 031-018

Autoren

J. Meller

Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

C.-O. Sahlmann

Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

V. Ivancevic

Radiologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Celle

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Nikolaistraße 29

37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)

Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU)

European Association of Nuclear Medicine (EANM)

I. Zielsetzung

Ziel dieser Leitlinien ist die Unterstützung nuklearmedizinisch tätiger Ärzte bei der Indikationsstellung zur Entzündungsszintigraphie in verschiedenen klinischen Situationen.

II. Hintergrund

Nuklearmedizinische Verfahren bei der Entzündungsdiagnostik müssen immer die klinische Situation des Patienten berücksichtigen und stellen wie jedes bildgebende Verfahren eine Ergänzung zur klinischen Diagnosefindung und anderen bildgebenden, serologischen, bakteriologischen und laborchemischen Verfahren dar. Es gibt kein optimales radioaktives Arzneimittel, das für alle klinischen Situationen bei entzündlichen Erkrankungen geeignet wäre. Die Auswahl eines Radiopharmazeutikums zur Entzündungsdiagnostik richtet sich primär nach der Pathophysiologie des entzündlichen Prozesses und der Biodistribution des eingesetzten Tracers unter kritischer Bezugnahme auf die zu erwartende Strahlenexposition des Patienten. Unter Berücksichtigung dieser Parameter sowie evidenzbasierter Ergebnisse der Literatur ergeben sich die folgenden Empfehlungen zum Einsatz unterschiedlicher entzündungsaffiner Radiopharmaka.

III. Empfehlungen zum Einsatz entzündungsaffiner Radiopharmaka

(Reihenfolge nach Nützlichkeit der Untersuchung bei einer bestimmten Indikation)

A. Fieber unklarer Genese (FUO)

- FDG
- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper oder ^{99m}Tc -Leukozyten
- ^{111}In -Oxin-markierte Leukozyten

Rationale: Fieber bei immunkompetenten und nicht neutropenischen Patienten, das über mindestens drei Wochen persistiert und dessen Ursache sich trotz einwöchiger adäquater Diagnostik nicht eruieren lässt, wird als Fieber unbekannter Ursache (oder englisch: FUO = "fever of unknown origin") bezeichnet. Ein Teil dieser Patienten (40-60 %) weist auto-immune Erkrankungen, Kollagenosen oder Malignome auf. Bei 20-50 % der Fälle finden sich Entzündungen und Infektionserkrankungen. Somit unterscheiden sich Patienten mit FUO deutlich von Patienten mit neutropenischen, nosokomialen oder postoperativen Fieberzuständen, die in der Regel auf akute entzündliche Prozesse zurückzuführen sind. Formal besitzen in-vitro oder in-vivo radioaktiv markierte Leukozyten eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik einer granulozytären Entzündung. Da bei FUO-Patienten die Prävalenz solcher Entzündungen aber gering ist, tragen markierte Leukozyten nur selten zur Abklärung der endgültigen Fieberursache bei und sollten eher bei der Suche nach einem Ausgangsherd bei einer okkulten Sepsis eingesetzt werden. FDG ist gegenwärtig das einzige kommerziell verfügbare Radiopharmazeutikum, das neben einer Reihe von Tumoren auch granulozytäre, autoimmune und granulomatöse Entzündungen visualisieren kann. Als unspezifischem Tracer ist FDG daher bei der Fokussuche bei FUO der Vorzug vor anderen Methoden zu geben. Eine PET/CT ist dabei der reinen PET-Technologie vorzuziehen (1-3). Bei einem Einsatz als „second line“-Untersuchung ist die Methode bei ca. 30 % der Patienten diagnoseweisend und kosteneffektiv (4). Erst in zweiter Linie sollten markierte Leukozyten verwendet werden. Aufgrund der besseren Abbildungsqualität und niedrigeren Strahlenexposition im Vergleich zu ^{111}In -markierten Zellen sind hier ^{99m}Tc -markierte Leukozyten zu bevorzugen (5).

B. Nosokomiales Fieber, okkulte Sepsis oder FUO nach Operationen innerhalb der letzten sechs Monate

- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper oder ^{99m}Tc -markierte Leukozyten oder FDG
- ^{111}In -Oxin-markierte Leukozyten

Rationale: Die Ursache nosokomialer, septischer und postoperativer Fieberzustände ist in den allermeisten Fällen eine granulozytäre Pathologie. In dieser Situation weisen markierte Leukozyten eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung eines Fokus auf. ^{99m}Tc -markierte Zellen eignen sich theoretisch aufgrund der besseren Abbildungsqualität und niedrigeren Strahlenexposition besser als ^{111}In -markierte Leukozyten, wobei allerdings Vergleichsuntersuchungen fehlen (6, 7, 8). Die FDG-PET/CT erscheint mindestens gleich sensitiv, zeigt aber bei postoperativen Patienten gelegentlich falsch positive Befunde im

Operationsgebiet (9, 10, 11). Bei Einbeziehung der FDG-PET/CT in die diagnostische Abklärung einer Gram-positiven Bakteriämie ist eine verringerte Mortalität der Patienten nachgewiesen worden (10). Aussagekräftige vergleichende Untersuchungen zwischen der FDG-PET/CT und markierten autologen Leukozyten bei der Fragestellung existieren z. Z. nicht.

C. Osteomyelitis peripherer unverletzter Knochen (akute Form, unverletzter Knochen)

- Dreiphasen-Skelettszintigraphie
- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper oder ^{99m}Tc -markierte Leukozyten

Rationale: Bei der Diagnostik einer akuten Osteomyelitis am unverletzten Knochen liegt die Sensitivität und Spezifität der Dreiphasen-Skelettszintigraphie bei über 90 %, so dass der Einsatz spezifischerer entzündungsszintigraphischer Verfahren nur in Einzelfällen (z. B. bei der Abgrenzung zu einem Tumor) notwendig ist (Übersicht über die Literatur in 12).

D. Osteomyelitis peripherer Knochen (posttraumatische und postoperative Situation; chronische Verlaufsformen, Z. n. Knie- und Hüft-TEP)

- Dreiphasen-Skelettszintigraphie (Ausschlussdiagnostik)
- FDG (Nachweis und Ausschlussdiagnostik)
- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper oder ^{99m}Tc -markierte Leukozyten (vorzugsweise in Kombination mit der Dreiphasen-Skelettszintigraphie oder als SPECT/CT)
- ^{111}In -Oxin-markierte autologe Leukozyten

Rationale: Die Dreiphasen-Skelettszintigraphie hat einen hohen Stellenwert in der Ausschlussdiagnostik einer chronischen Osteomyelitis, weil ihre Sensitivität bei diesem Krankheitsbild exzellent ist, weil sie ubiquitär verfügbar und kostengünstig ist. Ihre Spezifität ist jedoch insgesamt unbefriedigend (Übersicht über die Literatur in 12). Die FDG-PET hat die höchste Genauigkeit im Nachweis und Ausschluss einer chronischen Osteomyelitis (13, 14, 15). Es wird erwartet, dass der Einbezug der PET/CT-Technologie einen Zugewinn an Spezifität erbringt. Aussagekräftige Studien zu diesem Thema fehlen noch.

Die Sensitivitäten von Knochenszintigraphie, Leukozytenszintigraphie des peripheren Skeletts und kombinierter Knochen- und Leukozytenszintigraphie waren in einer Meta-Analyse der FDG-PET vergleichbar, ausreichend spezifisch zeigten sich jedoch nur die Leukozytenszintigraphie bzw. die kombinierte Knochen- und Leukozytenszintigraphie (14). Die diagnostische Richtigkeit der Szintigraphie mit ^{99m}Tc -HMPAO-markierten autologen Leukozyten scheint der ^{111}In -Leukozytenszintigraphie gleichwertig zu sein. Das gleiche gilt für die Verwendung ^{99m}Tc -markierter monoklonaler Antikörper und von Fab'-Fragmenten (16, 17). Die ^{99m}Tc -basierten Methoden sollten heute aufgrund der im Vergleich zur ^{111}In -Leukozytenszintigraphie deutlich geringeren Strahlenexposition bevorzugt eingesetzt werden. Dies gilt vor allem für den Einsatz in der Pädiatrie.

E. Septische Knie- und Hüft-Endoprothese

- Dreiphasen-Skelettszintigraphie (Ausschlussdiagnostik)
- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper oder ^{99m}Tc -markierte Leukozyten (in Kombination mit der Dreiphasen-Skelettszintigraphie oder als SPECT/CT)
- FDG
- ^{111}In -Oxin-markierte autologe Leukozyten

Rationale: Ähnlich wie bei der chronischen Osteomyelitis weist die Dreiphasen-Skelettszintigraphie einen hohen Stellenwert in der Ausschlussdiagnostik einer septischen Endoprothesenlockerung auf. Eine normale Szintigraphie schließt eine (septische) Lockerung weitgehend aus (Übersicht in 18). In der internationalen Literatur wird immer wieder auf die kombinierte Entzündungs- und Knochenmarkdiagnostik mit markierten Leukozyten und ^{99m}Tc -Schwefelkolloid als valide Methode bei dieser Fragestellung hingewiesen. In Mittel-

europa ist ^{99m}Tc -Schwefelkolloid allerdings nicht verfügbar, Vergleichsuntersuchungen mit anderen entzündungsszintigraphischen Methoden fehlen.

In einer Meta-Analyse wurde der Stellenwert der Entzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten Antigranulozyten-Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten evaluiert. Dabei gingen 13 Studien mit valider Referenz in die Auswertung ein (522 Implantate; Sensitivität: 83 % [95 % Konfidenzintervall (CI): 75 %, 89 %], Spezifität: 80 % [95 % CI: 75 %, 84 %]). Subgruppenanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen semiquantitativer und visueller Auswertung, Art der Auswertung (verblindet vs. nicht verblindet) und in der diagnostischen Richtigkeit der Methoden bei Knie oder Hüft-Prothesen (19). Der Einbezug von SPECT-CT erhöht sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Szintigraphie mit Antigranulozyten-Antikörpern (20). In einer weiteren Metaanalyse wird der FDG-PET eine vergleichbare diagnostische Richtigkeit attestiert, jedoch auch auf die sehr heterogene Datenlage verwiesen. Die Differenzierung zwischen Abriebgranulomen und Infektion bleibt schwierig. Insbesondere haben sich bislang keine einheitlichen diagnostischen Kriterien für eine septische Lockerung etablieren können und die Ergebnisse bei Knie-Endoprothesen sind insgesamt unbefriedigend (21).

F. Osteomyelitis der Wirbelsäule

- FDG

Rationale: Die Sensitivität der Dreiphasen-Skelettszintigraphie bei der Spondylodiszitis ist unzureichend (22). Sowohl bei Einsatz monoklonaler Antigranulozyten-Antikörper als auch bei der Szintigraphie mit markierten Leukozyten findet man bei der Spondylodiszitis meist keine Mehranreicherung sondern entweder einen Normalbefund oder eine unspezifische Aktivitätsminderbelegung (12). Die FDG-PET ist das einzige nuklearmedizinische Verfahren, mit dem eine Infektion der Wirbelsäule mit einer hohen Treffsicherheit diagnostiziert und ausgeschlossen werden kann und eine verlässliche Einschätzung der Floridität des Krankheitsprozesses möglich ist (13, 14, 15). Es wird erwartet, dass der Einbezug der PET/CT-Technologie einen Zugewinn an Spezifität erbringt. Aussagekräftige Studien zu diesem Thema fehlen noch.

G. Vaskulitis der großen und mittelgroßen Arterien

- FDG

Rationale: Prospektive Untersuchungen der letzten Jahre haben übereinstimmend gezeigt, dass die FDG-PET ein sensitives und spezifisches Verfahren bei der Diagnostik der Vaskulitis großer und mittelgroßer Arterien darstellt (Übersicht in 23). Dabei handelt es sich in Mitteleuropa in der Regel um Patienten mit einer Riesenzellarteriitis. Auch in der Verlaufskontrolle ist die FDG-PET als valide Methode einzusetzen (24, 25, 26). Zur Auswertung hat sich ein semiquantitativer Score (Gefäßuptake in Bezug auf den Leberuptake) bzw. die Bestimmung der SUV-Werte bewährt. In einer Metaanalyse (27) lag die Sensitivität bei 80 % [95 % Konfidenzintervall (CI) 0.63-0.91], und die Spezifität bei 89 % (95 % CI 0.78-0.94), wobei die entsprechenden Werte bei noch unbehandelten Patienten deutlich höher (> 90 %) liegen (24, 25, 26). Bei Patienten unter Immunsuppression hingegen ist die Sensitivität eingeschränkt (28). Ob die PET/CT-Technologie einen Zugewinn an diagnostischer Richtigkeit erbringt, bleibt abzuwarten.

H. Gefäßprotheseninfektion

- FDG
- ^{99m}Tc -markierte Leukozyten
- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper
- ^{111}In -Oxin-markierte Leukozyten

Rationale: Die Diagnostik von Gefäßprotheseninfektionen erfolgt primär durch computertomographische Techniken. Szintigraphische Methoden sind bei der Diagnostik der Gefäßprotheseninfektion als Ergänzungsdiagnostik sinnvoll, da sie eine vergleichbare Sensitivität bei tendenziell höherer Spezifität in den ersten drei postoperativen Monaten aufweisen (Übersicht in 29). Dabei zeigen ^{99m}Tc -markierte Leukozyten eine vergleichbare diagnostische Richtigkeit wie ^{111}In -markierte Leukozyten. Obwohl Vergleichsuntersuchungen zu anderen

szintigraphischen Verfahren fehlen, erreicht die FDG-PET/CT bei Low-grade-Infekten die höchste Sensitivität (> 90 %) und Spezifität (> 80 %) und sollte mittlerweile als nuklearmedizinische Methode der Wahl bei o. a. Indikation angesehen werden. Dabei ist zu beachten, dass nur ein fokal erhöhter Uptake diagnoseweisend ist, während ein mäßig erhöhter diffuser Uptake nach Implantation von Gefäßprothesen als unspezifisch zu werten ist (30, 31, 32, 33).

I. Endokarditis

- ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper
- ^{99m}Tc -markierte Leukozyten

Rationale: Szintigraphische Methoden spielen bei der Diagnose einer Endokarditis eine nur untergeordnete Rolle. Sie sind indiziert bei negativer oder nicht durchführbarer transösophagealer Echokardiographie und dem klinischen Verdacht auf Endokarditis und zur Beurteilung der Floridität von Klappenvegetationen. Aussagekräftige Daten existieren bislang nur für die ^{99m}Tc -markierte Anti-CD66 Antikörper-SPECT (Übersicht über die Literatur in 29, 34).

J. Renale Infektionen

- ^{111}In -Oxin-markierte autologe Leukozyten

Rationale: ^{111}In -Oxin-markierte Leukozyten werden als einziges Radiopharmazeutikum nicht renal eliminiert und können für die Diagnostik renaler Infektionen eingesetzt werden (Übersicht über die Literatur in 35, 36).

K. Entzündliche Darmerkrankungen

- ^{99m}Tc -markierte Leukozyten
- ^{111}In -Oxin-markierte Leukozyten
- FDG

Rationale: Die Wertigkeit der Szintigraphie mit ^{99m}Tc - und ^{111}In -markierten Leukozyten bei entzündlichen Darmerkrankungen wurde ausgiebig untersucht und belegt (Übersicht über die Literatur in 37). Sowohl für ^{99m}Tc - als auch ^{111}In -markierte Leukozyten wurden Methoden zur Quantifizierung der Ergebnisse beschrieben (38, 39). Aus methodologischen und strahlenhygienischen Gründen werden ^{99m}Tc -markierte Leukozyten bevorzugt. Zur Früherkennung entzündlicher Darmerkrankungen scheint die kombinierte Anwendung der Sonographie und Szintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten Leukozyten die diagnostische Genauigkeit zu verbessern (40). ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenantikörper konnten sich wegen schlechterer Sensitivität und unspezifischer Darmaktivität nicht etablieren (41, 42, 43, 44). Die FDG-PET/CT scheint gegenüber etablierten nuklearmedizinischen Verfahren keinen wesentlichen Vorteil zu erbringen (45, 46, 47, 48). Insbesondere fehlen Vergleichsuntersuchungen zum nuklearmedizinischen Goldstandard. Ein Zugewinn gegenüber der CT-Enterographie konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

IV. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

V. Literatur

1. Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 51-63.
2. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, Krabbe PF, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 694-703.
3. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, Kitajima K, Tateishi U, Morooka M, Ito K, Minamimoto R, Murakami K. A meta-analysis of the value of fluoride-oxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol*. 2011; 80: 834-844.
4. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, Cordero García JM. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG-PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl*. 2012; 31 : 178-86.
5. Meller J, Becker W. Nuklearmedizinische Diagnostik bei Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO). *Nuklearmedizin* 2001; 40: 59-70.
6. Bearcroft PW, Miles KA. Leucocyte scintigraphy or computed tomography for the febrile post-operative patient? *Eur J Radiol* 1996; 23: 126-129.
7. Davies SG, Garvie NW. The role of Indium-labeled leukocyte imaging in pyrexia of unknown origin. *Br J Radiol* 1990; 63: 850-854.
8. Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG-PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 622-626.
9. Simons KS, Pickkers P, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ, van der Hoeven JG. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2010; 36: 504-511.
10. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Cuijpers ML, Adang EM, Wanten GJ, Kullberg BJ, Oyen WJ. 18F-FDG-PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med* 2010; 51: 1234-1240.
11. Meller J, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. FDG-Hybrid-Camera-PET in patients with post-operative fever. *Nuklearmedizin* 2002; 29: 22-29.
12. Meller J, Siefker U, Becker W. Nuklearmedizinische Diagnostik erreggerbedingter Skeletterkrankungen. *Nuklearmediziner* 2002; 25: 122-132.
13. Meller J, Sahlmann CO, Liersch T, Tang HP, Alavi A. Nonprosthesis Orthopedic Applications of 18F Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose PET in the Detection of Osteomyelitis. *PET Clin* 2006; 1: 107-121.
14. Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJTM. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2464-2471.
15. Ivancevic V. Nuklearmedizinische Entzündungsdiagnostik, Update 2007: Osteomyelitis. *Nuklearmediziner* 2007; 30: 123-131.
16. Meller J, Liersch T, Oezerden MM, Sahlmann CO, Meller B. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 582-598.
17. Richter WS, Ivancevic V, Meller J, Lang O, Le Guludec D, Szilvazi I, Amthauer H, Chossat F, Dahmane A, Schwenke C, Signore A. 99mTc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with 99mTc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 899-910.

18. Schmidt M, Delank K-S, Dietlein M, Schicha H. Nuklearmedizinische Abklärung bei vermutterter Infektion einer Hüft- oder Knie-TEP. *Nuklearmediziner* 2007; 30: 140-153.
19. Pakos EE, Trikalinos TA, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocytescintigraphy with ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibodies—a meta-analysis. *Radiology*. 2007; 242: 101-108.
20. Graute V, Feist M, Lehner S, Haug A, Müller PE, Bartenstein P, Hacker M. Detection of low-grade prosthetic joint infections using ^{99m}Tc-antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 1751-1759.
21. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2122-2132.
22. Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ et al. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: indium-111-leukocyte and technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy *J Nucl Med* 1991; 32: 1861-1865.
23. Hauser ASD, Walter MA. [¹⁸F]FDG-PET bei Großgefäß-Vaskulitiden *Nuklearmediziner* 2007; 30: 132-139.
24. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Vosschenrich R. Early Diagnosis and Follow-up of Aortitis with [¹⁸F]FDG-PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 730-736.
25. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003; 61: 323-329.
26. Scheel AK, Meller J, Vosschenrich R, et al. Diagnosis and follow-up of aortitis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1507-1510.
27. Besson FL, Parienti JJ, Biennu B, Prior JO, Costo S, Buvard G, Agostini D. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1764-1772.
28. Papathanasiou ND, Du Y, Menezes LJ, Al-Muhaideb A, Shastry M, Beynon H, Bomanji JB. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose PET/CT in the evaluation of large-vessel vasculitis: diagnostic performance and correlation with clinical and laboratory parameters. *Br J Radiol* 2012; 85: e188-e194.
29. Tesche S, Meller B, Siefker U, Hamann A, Sahlmann CO, Meller J. Nuklearmedizinische Entzündungsdiagnostik: Seltene und spezielle Indikationen. *Nuklearmediziner* 2007; 30: 140-154.
30. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, Israel O, Nitecki S. Prosthetic vascular graft infection: the role of ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2007; 48: 1230-1236.
31. Wassilius J, Malmstedt J, Kalin B, Larsson S, Sundin A, Hedin U, et al. High ¹⁸F-FDG uptake in synthetic aortic vascular grafts on PET/CT in symptomatic and asymptomatic patients. *J Nucl Med* 2008; 49: 1601-1605.
32. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using ¹⁸F-FDG PET/CT: Our experience with 96 prostheses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 850-858.
33. Bruggink JL, Glaudemans AW, Saleem BR, Meerwaldt R, Alkefaji H, Prins TR, Slart RH, Zeebregts CJ. Accuracy of FDG-PET-CT in the diagnostic work-up of vascular prosthetic graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 40: 348-354.
34. Ivancevic V, Munz DL. Nuclear medicine imaging of endocarditis. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 93-99.
35. Meller J, Sahlmann CO, Becker W. Nuclear medicine studies in the dialysis patient. *Semin Dial* 2002; 15: 269-276.
36. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 326-333.

37. Annovazzi A, Bagni B, Burroni L, D'Alessandria C, Signore A. Nuclear medicine imaging of inflammatory/infective disorders of the abdomen. *Nucl Med Commun.* 2005; 26: 657-664.
38. Bennink RJ, Peeters M, Rutgeerts P, Mortelmans L. Evaluation of early treatment response and predicting the need for colectomy in active ulcerative colitis with 99mTc-HMPAO white blood cell scintigraphy. *J Nucl Med* 2004; 45: 1698-1704.
39. Cheow HK, Voutnis DD, Evans JW, Szczepura KR, Swift EA, Bird NJ, Ruparelia P, Solanki CK, Ballinger JR, Chilvers ER, Middleton SJ, Peters AM. Quantification of disease activity in patients undergoing leucocyte scintigraphy for suspected inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32: 329-337.
40. Rispo A, Imbriaco M, Celentano L, Cozzolino A, Camera L, Mainenti PP, Manguso F, Sabbatini F, D'Amico P, Castiglione F. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: combined use of bowel sonography and 99mTc-HMPAO leukocyte scintigraphy. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 376-382.
41. Papos M, Nagy F, Naraii G, Rajtar M, Szantai G, Lang J, Csernay L. Anti-granulocyte immunoscintigraphy and [99mTc]hexamethylpropyleneamine-oxime-labeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 412-420.
42. Segarra I, Roca M, Baliellas C, Vilar L, Ricart Y, Mora J, Puchal R, Martin-Comin J. Granulocyte-specific monoclonal antibody-technetium-99m-BW 250/183 and indium-111 oxine-labelled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 715-719.
43. Ivancevic V, Munz DL. Nonspecific bowel activity in ⁹⁹Tc^m-labelled monoclonal anti-granulocyte-antibody imaging. *Nucl Med Commun* 1992; 12: 899-900.
44. Ivancevic V, Wolter A, Munz DL. Nonspecific bowel activity in imaging inflammation with Tc-99m labeled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment MN3. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 71-74.
45. Skehan SJ, Issenman R, Nernagh J, Nahmias C, Jacobson K. 18F-fluorodeoxyglucose positron tomography in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Lancet* 1999; 354: 836-837.
46. Neurath MF; Vehling D; Schunk K; Holtmann M; Brockmann H; Helisch A; Orth T; Schreckenberger M; Galle PR; Bartenstein P. Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydro-magnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1978-1985.
47. Groshar D, Bernstine H, Stern D, Sosna J, Eligalashvili M, Gurbuz EG, Niv Y, Fraser G. PET/CT enterography in Crohn disease: correlation of disease activity on CT enterography with 18F-FDG uptake. *J Nucl Med.* 2010; 51: 1009-1014.
48. Ahmadi A, Li Q, Muller K, Collins D, Valentine JF, Drane W, Polyak S. Diagnostic value of noninvasive combined fluorine-18 labeled fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography enterography in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 974-981.

Anhang 1*

Entzündungsdiagnostik mit [¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose (FDG)

Autoren

J. Meller
Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Göttingen
C.-O. Sahlmann
Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen
Tel.: +49 (0)551 48857-401
Fax: +49 (0)551 48857-401
E-Mail: office@nuklearmedizin.de

* Anhang 1 der DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)
„Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen
Erkrankungen“
(Stand: 6/2015 – AWMF-Registernummer: 031-018)

I. Zielsetzung

Die folgende Empfehlung gibt Hilfestellungen bei der Durchführung, Interpretation und Befundung der FDG-PET bei der Diagnostik entzündlicher Erkrankungen mit dedizierten PET- und PET/CT-Systemen.

II. Hintergrundinformation und Definition

Pathophysiologischer Hintergrund: Im Rahmen von Studien, die sich mit dem Einsatz von FDG und dedizierten PET-Systemen beschäftigten, wurde darüber berichtet, dass nicht nur Tumorgewebe, sondern auch entzündliche Prozesse einen deutlich erhöhten Uptake von FDG zeigen. Die Anreicherung des Tracers erfolgt sowohl in aktivierten Granulozyten als auch in aktivierten mononukleären Zellen und in Elementen des Granulationsgewebes (Fibroblasten, Makrophagen, Kapillarendothel) und scheint hauptsächlich Folge einer Überexpression hochaffiner Glukosetransporter-Isotypen zu sein (Übersicht in 5, 6, 7). Erst in den letzten zehn Jahren wurden systematische klinische Arbeiten zum Einsatz von FDG, vorwiegend mit dedizierten PET-Systemen (dPET), aber auch mit Koinzidenz-Kameras (kPET) bei entzündlichen Erkrankungen publiziert, die es ermöglichen, zu einzelnen Entitäten Aussagen über den Stellenwert der Methode zu machen (Übersicht in 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11).

Rechtlicher Hintergrund: Im Rahmen von PET/CT-Untersuchungen kommen sowohl radioaktive Stoffe als auch Röntgenstrahlung zur Anwendung. Bei diesen Untersuchungen sind daher die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) bzw. der Röntgenverordnung (RöV) sowie andere einschlägige Rechtsvorschriften, z. B. das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG), das Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz, MPG) und aufgrund dieser Gesetze erlassene Verordnungen zu beachten.

Definition PET/CT-Technik: s. Abschnitt III der DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (AWMF-Registernr. 031-028).

III. Indikationen

Es wird auf den Hauptteil der hier vorliegenden Handlungsempfehlung verwiesen. Die Zulassung für das Radiopharmazeutikum bezieht sich auf die Indikationen „Tumordiagnostik“ und „Vitalitätsdiagnostik am Myokard“. Insofern ist der Einsatz von FDG z. Zt. als „Off-Label-Use“ zu bezeichnen.

IV. Untersuchung

A. Anamnese

Angaben über einen bestehenden Diabetes, vorausgegangene Operationen, eine vorausgegangene externe Radiatio oder Chemotherapie sind unerlässlich. Bei dem Verdacht auf eine chronische Osteomyelitis sind Angaben über den Zeitpunkt und die Art vorausgegangener Operationen und eine klinische Inspektion der infrage kommenden Region notwendig. Bei prolongierten Fieberzuständen sollte nach organbezogenen Beschwerden gefahndet werden. Falls diagnostische CT-Untersuchungen mit jodhaltigem Kontrastmittel geplant sind müssen anamnestische Angaben über frühere Kontrastmittelzwischenfälle, Metformineinnahme, zu Schilddrüsenerkrankungen sowie ein aktueller Serum-Kreatininwert und TSH-Wert vorliegen. Im Fall einer Schwangerschaft oder Stillzeit einer Patientin: siehe DGN-Handlungsempfehlung „Nuklearmedizinische Bildgebung“ (AWMF-Registernr. 031-030).

B. Serum-Glukosespiegel

Vor der Untersuchung sollte der Serum-Glukosespiegel bestimmt werden. Optimal sind Serum-Glukosespiegel < 100-120 mg/dl. Höhere Spiegel sind keine Kontraindikation zur Untersuchung, die bei entzündungsspezifischen Fragestellungen bis zu Blutglukosewerten von ca. 200 mg/dl durchgeführt werden kann. Die Aufnahme von FDG in Entzündungszellen wird im Unterschied zu Tumorgewebe durch erhöhte Glukosespiegel nur geringgradig gehemmt (13, 14).

C. Spezielle Vorbereitung

Die Patienten sollten vor der Untersuchung mindestens vier bis sechs Stunden nichts essen und koffein- und glukosehaltige Getränke vermeiden. Hierdurch wird u. a. die Glukoseaufnahme in das Myokard und in der quergestreiften Muskulatur reduziert und ein ausreichend

niedriger Blutzuckerspiegel gewährleistet. Eine parenterale Ernährung oder glukosehaltige Infusionen müssen vier bis sechs Stunden vor der FDG-Applikation abgesetzt werden.

Am Morgen des Untersuchungstages kann Wasser ad libitum getrunken werden. Vor Applikation des Radiopharmakons wird der Patient über eine halbe Stunde ohne zu sprechen bequem gelagert. Der Patient muss alle Metallgegenstände ablegen. Jede muskuläre Anstrengung sollte auf ein Minimum begrenzt werden, um die Aufnahme des Radiopharmazeutikums im Muskel gering zu halten. Auf eine ausreichende Hydrierung (10-20 ml/kg KG) sollte geachtet werden. Solange keine medizinische Kontraindikation besteht, kann ein orales Kontrastmittel für gastrointestinale Untersuchungen verabreicht werden, um eine bessere Darstellung der intestinalen Strukturen in der CT zu erreichen. Dabei wird ein Negativ-Kontrast durch eine Mannit-/Wasserlösung (z. B. 2,5 g Mannit auf einen Liter Wasser) empfohlen. Während und nach der Applikation von FDG verbleibt der Patient über eine Stunde in Ruhe, bei bequemer Lagerung wie oben beschrieben. In allen Fällen sollte der Patient nach einstündiger Wartezeit die Blase vor Beginn der Untersuchung leeren, um die Strahlenexposition für die Blase und das harnableitende System zu reduzieren und die Bildqualität zu verbessern.

D. Darmuptake von FDG

Es konnte gezeigt werden, dass eine Prämedikation mit Butylscopolamin (20 mg) bei FDG-PET-Patienten eine effektive Maßnahme zur Reduktion einer differentialdiagnostisch manchmal schwer zu interpretierenden Darmanreicherung darstellt. Insbesondere bei Patienten mit FUO oder okkulten Sepsis sollte von dieser Maßnahme Gebrauch gemacht werden, da das Abdomen immer mituntersucht wird. Kontraindikationen (Glaukom, Harnverhalt) sind zu beachten (10).

E. Blasenkatheeter

Hydrierung und die Gabe eines Schleifendiuretikums (z. B. 20 mg Furosemid) sind Möglichkeiten, störende Aktivitäten im Nierenbecken und in den Ureteren zu vermeiden und die Blasenaktivität (und Strahlenexposition) zu reduzieren. Für spezielle Fragestellungen im Abdomen und Becken kann eine Blasenkatheeterisierung mit einem 3-Wege-Spülkatheter nach der Injektion bis zum Zeitpunkt der Akquisition verwendet werden, um störende Aktivität in der Blase zu eliminieren. Von letzterer Möglichkeit sollte allerdings möglichst wenig Gebrauch gemacht werden (Einzelabsprache!).

F. Pharmakologische Vorbereitung

Eine Reduktion des Uptakes in braunem Fettgewebe kann durch Aufenthalt des Patienten in einem warmen Raum, nicht selektive Betablocker (40-80 mg Propranolol) und Diazepam (5-10 mg) erreicht werden. Ein hoher Muskeltonus kann ebenfalls mit Diazepam (5-10 mg) reduziert werden. Die Medikamente sollen 30 Minuten vor der FDG-Applikation verabreicht werden. Die Kontraindikationen für die einzelnen Substanzgruppen sind streng zu beachten.

G. Radiopharmazeutikum

Bei heutigen PET- und PET/CT-Systemen werden beim Erwachsenen ca. 200-400 MBq intravenös appliziert. Bei der Untersuchung von Kindern werden 5-10 MBq/kg FDG appliziert.

H. Strahlenexposition

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

Strahlenexposition bei Erwachsenen und Kindern (5 Jahre)

Radiopharmakon		Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy)	Effektive Dosis (mSv/MBq)*
FDG	Erwachsene	400	Harnblase (0,16)	0,019
	Kinder (5 Jahre)	5-10 MBq/kg	Harnblase (0,32)	0,05

¹ICRP Publication 80: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Annals of the ICRP Volume 28/3, 2000.

I. Akquisition

Die Akquisition entspricht im Wesentlichen dem in Abschnitt V (E, F, G, H) in der DGN-Handlungsempfehlung „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (AWMF-Registernr. 031-028) gemachten Ausführungen. Die in dieser Leitlinie gemachten Ausführungen gelten auch für die PET/CT mit entzündungsspezifischer Fragestellung. Die Akquisition bei der Entzündungsdiagnostik richtet sich nach der zugrunde liegenden Fragestellung und den verfügbaren Systemen (PET, PET/CT) und umfasst folgende Möglichkeiten (12):

1. Teilkörpertomographie

Dieser Akquisitionsmodus wird verwendet, wenn der entzündliche Herd bereits bekannt ist, beispielsweise bei der Frage nach einer chronischen Osteomyelitis. Durch sequentielle Aufnahmen (z. B. nach 30 und 120 Minuten p. i.) und Bestimmung des SUV (Standardized Uptake Value) in der frühen und späten Phase könnte eine Differenzierung zwischen tumorbedingten und entzündlichen Läsionen möglich sein, die Datenlage hierzu ist aber unzureichend (9). Eine solche Differentialdiagnose stellt sich häufiger bei pathologischen Befunden im Achsenskelett.

2. Ganzkörpertomographie

Bei Fieber unklarer Genese und bei der Suche nach einem septischen Fokus sollte prinzipiell eine Ganzkörpertomographie mit Einbezug der gesamten Extremitäten erfolgen.

J. Bildverarbeitung, Datenauswertung, Dokumentation, Befundbeschreibung, Interpretationskriterien

Diese Punkte entsprechen im Wesentlichen dem in Abschnitt VI (A, B, C, D) der o. g. DGN-Handlungsempfehlung „FDG-PET/CT in der Onkologie“ vorgeschlagenen Vorgehen.

V. Befundinterpretation

In diesem Abschnitt werden Hilfestellungen zur Befundung von PET/CT-Bildern bei entzündungsspezifischen Fragestellungen gegeben:

A. Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Nach intravenöser Applikation wird FDG rasch in glukosestoffwechselaktive Organe und Gewebe aufgenommen. Die intravaskuläre Clearance beträgt ca. 95 % in fünf Minuten. FDG zeigt in der Niere nach glomerulärer Filtration eine im Vergleich zur Glukose relativ geringe Rückresorption, was zu einer raschen Clearance des Radiopharmakons aus dem intravasalen Kompartiment führt. Die Nieren, die Ureteren und die Blase stellen sich regelmäßig dar. Eine hohe Anreicherung von FDG lässt sich in Organen mit einem physiologisch hohen Glukosestoffwechsel beobachten. Dementsprechend findet sich ein hoher Uptake vor allem im ZNS. Ein mäßiger Uptake wird in der Leber, dem roten Knochenmark und der Milz beobachtet. Da der Herzmuskel physiologischerweise bevorzugt freie Fettsäuren und nicht Glukose verstoffwechselt, um seinen Energiebedarf zu decken, ist im Myokard bei nüchternen und normoinsulinämischen Patienten nur ein geringer Uptake zu beobachten. Der FDG-Uptake in der Skelettmuskulatur ist abhängig von der Aktivierung der entsprechenden Muskelgruppen zum Zeitpunkt der Applikation und dementsprechend äußerst variabel.

Ein Uptake im Waldeyer-Rachenring und ein Thymusuptake von FDG im Kindes- und Jugendalter sind physiologisch. Ein physiologischer Uptake findet sich zudem häufig an den Stimmlippen, der Schilddrüse und den großen Kopfspeicheldrüsen. Braunes Fettgewebe, die laktierende Mamma, die Brustareolen, sowie der weibliche Genitaltrakt (Uterus während Regelblutung, Corpus luteum, Zyste) zeigen ebenfalls eine physiologische FDG-Aufnahme.

Die Synovia der großen Gelenke stellt sich bei bis zu 50 % der Patienten dar. Dieser häufig unspezifische Befund darf im Kontext einer Entzündungssuche nicht als Nachweis einer Synovitis gewertet werden.

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

Bei vielen Patienten ist eine physiologische und nicht voraussagbare Anreicherung im Gastrointestinaltrakt zu beobachten. Diese findet sich vor allem im Kolon mit *Punctum maximum* im Zökum und Rektum-Sigmoid und geringer ausgeprägt auch im Duodenum und Oesophagus und im Magen.

B. Pathologische Anreicherungen

Jede nicht physiologische Aktivitätsanreicherung muss als pathologischer Befund angesehen werden. Bei FUO-Patienten und Patienten mit okkulten Sepsis ist das Ziel der Untersuchung einen entzündlichen oder tumorösen Fokus zu identifizieren, der dann gezielt weiter abgeklärt werden kann. Die unspezifische Anreicherung des Radiopharmakons in inflammatorischem und tumorösem Gewebe ist dabei von Vorteil.

- Nach Knochenfrakturen und bei postoperativen Patienten findet sich bis zu drei Monate nach Trauma oder Operation ein in der Regel durch reparative Vorgänge bedingt erhöhter Uptake am Frakturort oder im Operationsfeld, der von einem entzündlichen Prozess mittels PET-Kriterien nicht zu unterscheiden ist. Meist ist aber eine Differenzierung durch Einbezug der CT-Komponente möglich.
- Sterile Biopsiestellen, Injektionsstellen und Hämatome lassen sich mittels PET-Kriterien nicht von Abszedierungen unterscheiden. Unter Einbezug der CT-Komponente ist dies jedoch meist möglich.
- Benigne Tumore, die kein FUO auslösen können zeigen z. T. einen deutlich erhöhten FDG-Uptake. Hierzu zählen: Hypophysenadenome, Nebennierenadenome, Schilddrüsenadenome, Speicheldrüsentumoren (Whartin-Tumor oder pleomorphes Adenom), adenomatöse Polypen und villöse Adenome des Kolons, Zystadenome des Ovars (Thekom), Riesenzelltumore, aneurysmatische Knochenzysten und Leiomyome.
- Bei Patienten mit einer chronischen Osteomyelitis ist jede Anreicherung im Knochenmarkraum oder der Kompakta verdächtig auf einen entzündlichen Prozess, während die Differenzierung entzündlicher Weichteilprozesse von einem erhöhten muskulären Uptake gelegentlich schwierig sein kann. Im Achsenskelett beginnt der entzündliche Prozess mit erhöhtem FDG-Uptake in der Regel im Diskus intervertebralis und greift auf zwei benachbarte Wirbelsegmente und die ventralen Weichteile über. Nach Fusionsoperationen an der Wirbelsäule hat sich der erhöhte Uptake um die Bohrlöcher an den Bogenwurzeln nach spätestens zwei Monaten normalisiert.
- Bei FUO-Patienten ist ein kräftig erhöhter diffuser Uptake in der Schilddrüse vereinbar mit einer immunogenen Hyperthyreose oder einer subakuten Thyreoiditis.
- Für die Polymyalgia rheumatica wird ein bilateral erhöhter Uptake in den Schultergelenken und ein bei bis zu 51 % der Patienten erhöhter Uptake in einzelnen *Processi spinosi* als typisch angesehen. Eine Großgefäßvaskulitis liegt bei ca. 30 % der Patienten vor.
- Ein zirkulärer langstreckig erhöhter Uptake in der Aortenwand, insbesondere in der A. thoracica ist immer verdächtig auf eine Vaskulitis. Differentialdiagnostisch muss an aktivierte arteriosklerotische Plaques gedacht werden, wobei das CT hier weiterhilft. Das Ausmaß des physiologischen vaskulären Uptakes in den großen und mittelgroßen Gefäßen in einem altersentsprechenden Normalkollektiv muss bekannt sein, um einen entzündlichen Prozess in diesen Gefäßregionen verlässlich zu diagnostizieren. Als Faust-

regel gilt, dass bei Patienten über 50 Jahren ein Uptake der Gefäßwand, der höher als der Leberuptake ist, als pathologisch zu betrachten ist.

- Bei Patienten mit Gefäßprothesen ist ein fokal erhöhter Uptake an der Insertionsstelle auch ohne pathomorphologisches Korrelat in der CT hoch verdächtig auf eine Infektion.
- Nach Implantation einer Hüft-Endoprothese wird ein isoliert erhöhter FDG-Uptake im Prothesenhals, ein erhöhter FDG-Uptake im Prothesenhals und in Teilen der Pfanne sowie ein erhöhter FDG-Uptake im Prothesenhals und im proximalen Prothesenschaft als unspezifischer Befund gewertet.
- Eine fehlerhafte Überlagerung der PET- und CT-Daten kann Schwächungskorrekturartefakte verursachen. PET-Bilder ohne Schwächungskorrektur und PET/CT-Fusionsbilder können zur Identifikation solcher Artefakte herangezogen werden.
- Metallimplantate und hohe CT-Kontrastmittelkonzentrationen können durch die Verwendung herkömmlicher CT-basierter Schwächungskorrekturalgorithmen zu Bildartefakten führen, die zu einer Verfälschung der berechneten Tracerkonzentrationen führen können.

VI. Qualitätskontrolle von FDG und Geräten

Hier wird auf das in Abschnitt VII der DGN-Handlungsempfehlung „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (AWMF-Registernr. 031-028) vorgeschlagene Vorgehen verwiesen.

VII. Fehlerquellen

- **Granulationsgewebe:** Nach einer externen Radiatio und Operationen in Weichteilgewebe und an parenchymatösen Organen kann die FDG-Aktivitätsaufnahme über einen variablen Zeitraum (meist ein bis drei Monate, in Einzelfällen länger) erhöht sein.
- **Konsolidierung knöcherner Frakturen:** Nach unkomplizierten Frakturen und Operationen im Skelettsystem kann die Aufnahme von FDG über einen variablen Zeitraum (meist ein bis zwei Monate, in Einzelfällen länger) erhöht sein.
- **Muskulärer Uptake:** Ein erhöhter muskulärer Uptake kann die Befundung einer Weichteilinfektion, insbesondere im Bereich der Extremitäten und paraspinal, sowie die Diagnose einer Vaskulitis im Zervikalbereich erschweren.
- **Aktivität im Nierenbecken:** Residuelle Aktivität in den ableitenden Harnwegen kann zur Fehldiagnose eines entzündlichen Prozesses führen.
- Ein **Thymusuptake** von FDG im Kindes- und Jugendalter ist physiologisch.
- **Aktivität in der Kehlkopfmuskulatur** sollte nicht mit einem entzündlichen Prozess verwechselt werden.
- Eine **externe Radiatio** und eine **Chemotherapie** können die FDG-Aufnahme reduzieren.

VIII. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

IX. Literatur

1. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, Agostini D. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1764-1772.
2. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, Corstens FH, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003; 61: 323-329.
3. Bruggink JL, Glaudemans AW, Saleem BR, Meerwaldt R, Alkefaji H, Prins TR, Slart RH, Zeebregts CJ. Accuracy of FDG-PET-CT in the diagnostic work-up of vascular prosthetic graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 348-35.
4. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: systematic review and metaanalysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2122-32.
5. Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 51-63.
6. Meller J, Sahlmann CO, Liersch T, Tang PH, Alavi A. Nonprosthesis Orthopedic Applications of ¹⁸F Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose in the Detection of Osteomyelitis. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 719-933.
7. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. ¹⁸F-FDG-PET an PET/CT in Fever of Unknown Origin. *J Nucl Med* 2007; 48: 35-45.
8. Neurath MF; Vehling D; Schunk K; Holtmann M; Brockmann H; Helisch A; Orth T; Schreckenberger M; Galle PR; Bartenstein P. Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydro-magnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1978-1985.
9. Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Meller J. Dual Time Point 2-[¹⁸F]Fluoro-2'-Deoxyglucose (FDG)-PET in Chronic Bacterial Osteomyelitis (COM). *Nucl Med Commun* 2004; 25: 819-823.
10. Stahl A, Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Effect of N-butylscopolamine on intestinal uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET imaging of the abdomen. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 241-245.
11. Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJTM. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2464-2471.
12. von Schulthess GK, Stumpe KDM; Engel-Bicik I. Clinical PET imaging of inflammatory diseases. In: von Schulthess GK, editor. *Clinical positron emission tomography (PET)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2000; 229-248.
13. Zhuang HM, Cortes-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martinez-Lazaro R, Lee JH, Loman JC, Rossman MD, Alavi A. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1123-1128.
14. Zhuang HM, Cortes-Blanco A, Pourdehnad M, Adam LE, Yamamoto AJ, Martinez-Lazaro R et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1123-1138.

Anhang 2*

^{99m}Tc -HMPAO-Leukozytenszintigraphie bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen

Autoren

V. Ivancevic
Radiologisch-Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Celle

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen
Tel.: +49 (0)551 48857-401
Fax: +49 (0)551 48857-401
E-Mail: office@nuklearmedizin.de

* Anhang 2 der DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)
„Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen
Erkrankungen“
(Stand: 6/2015 – AWMF-Registernummer: 031-018)

I. Zielsetzung

Diese Empfehlung soll bei der standardisierten Durchführung und Befundung von Untersuchungen mit ^{99m}Tc -HMPAO-markierten autologen Leukozyten hilfreich sein.

II. Hintergrundinformation und Definition

Die Szintigraphie mit ^{99m}Tc -HMPAO-markierten autologen Leukozyten bildet die Verteilung der radioaktiv markierten Leukozyten im Körper des Patienten ab. Zu diesem Zweck werden Eigenleukozyten des Patienten gewonnen, in vitro markiert und anschließend reinjiziert. Die Szintigraphie erfolgt in Form von Einzel- und/oder Ganzkörperaufnahmen sowie ggf. in SPECT-Technik. Aus rechtlichen Gründen muss bei allen Zellmarkierungen, bei denen eine Retransfusion markierter autologer Zellen erfolgt, in der anwendenden Praxis oder Klinik ein Transfusionsbeauftragter anwesend sein. HMPAO ist in Deutschland nur zur Untersuchung der regionalen Hirnperfusion zugelassen.

III. Indikationen

Es wird auf den Hauptteil der hier vorliegenden Handlungsempfehlung verwiesen.

IV. Untersuchung

A. Patientenvorbereitung

Bei Kindern hilft eine Nahrungskarenz von zwei bis vier Stunden, den Darmtransit und damit die hepatobiliäre Ausscheidung zu reduzieren. Bei Erwachsenen liegen dazu wenige Daten vor.

B. Anamnestische und klinische Angaben

Neben der allgemeinen Anamnese sind Informationen über Traumata, Operationen, Implantate, Haut- oder Weichteilinfektionen sowie eventuell liegende Drainagen, Zugänge, Schrittmacher, Ports oder Sonden unerlässlich. Die Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren sollten bekannt sein.

C. Vorsichtsmaßnahmen

Beim Umgang mit Blutproben, insbesondere bei gleichzeitiger Markierung mehrerer verschiedener Patientenproben muss eine absolut verlässliche Identifizierung der einzelnen Blutproben während des gesamten Isolations- und Markierungsvorgangs gewährleistet sein. Idealerweise sollte nur eine Markierung an einem Tag stattfinden. Cave: Verwechslungsgefahr! Die isolierten und markierten Zellen sollten so bald wie möglich reinjiziert werden, am besten innerhalb von ein bis zwei Stunden nach der Blutentnahme, jedoch nicht später als drei bis vier Stunden (1).

D. Radiopharmazeutikum

HMPAO ist ein lipophiler Komplex, der die Leukozytenzellmembran durchdringt und intrazellulär retiniert wird. Leukozytenmigration, Chemotaxis, Phagozytose, Adhäsion und Superoxidbildung werden bei vorschriftsmäßiger Markierung nicht beeinträchtigt (2). Milz, Harnblase und Dünndarm erhalten die höchste Strahlenexposition (3).

E. Zellisolierung und Zellmarkierung (nach 4, 5, 6)

Bei Erwachsenen werden die Leukozyten aus 20-40 ml Venenblut isoliert. Für eine gute Isolationsausbeute sollte die Leukozytenzahl im peripheren Blut nicht unter 2.000/ μl liegen. Die Blutentnahme erfolgt in eine Spritze, die mit ACD als Antikoagulans und mit Hydroxyethylstärke (HES) als Sedimentationsbeschleuniger gefüllt ist. Bei Kindern wird zur Isolierung der Leukozyten je nach Körpergröße und Gewicht weniger Blut benötigt. Das minimale Blutprobenvolumen sollte jedoch 10-15 ml nicht unterschreiten. Zur Markierung sollte nur das nicht stabilisierte HMPAO verwendet werden. Das Zellisolierungs- und Markierungsschema ist in Abbildung 1 dargestellt (nach 7), die Strahlenexposition in Tabelle 1. Bei Erwachsenen sollten 185-370 MBq ^{99m}Tc -HMPAO-markierte Leukozyten reinjiziert werden. Für Kinder werden üblicherweise 3,7-7,4 MBq/kg injiziert. Die minimale Aktivität sollte jedoch 18-37 MBq nicht unterschreiten. Die maximal applizierte Aktivität für Kinder sollte die Erwachsenenaktivität nicht überschreiten. Variationen dieser Zellisolierungs- und Markierungsvorschrift sind möglich (8).

Abbildung 1

Zellisierungs- und Markierungsschema (nach 7)

Vorbemerkung:

Die Zellisolierung und -Markierung sollte in einer laminaren Strömungskammer unter Verwendung sterilen Entnahmematerials bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Während des gesamten Markierungsvorgangs müssen sterile Schutzhandschuhe getragen werden. Auf eine genaue Beschriftung, insbesondere bei paralleler Markierung mehrerer Patientenproben, muss peinlich geachtet werden. Das dem Patienten entnommene Blutvolumen und die eingesetzte Radioaktivität richten sich nach dem Körpergewicht bzw. bei Kindern nach den einschlägigen Empfehlungen.

1. Blutabnahme über eine großlumige (19 G) Kanüle in zwei Spritzen:
 - 30 ml Blut in Spritze A, die 5 ml ACD-A und 6 ml HES enthält und
 - 15 ml in Spritze B, die 2,5 ml ACD-A enthält
2. Sorgfältiges und vorsichtiges Mischen des Inhaltes beider Spritzen. Hat der Patient weniger als 5.000 Leukozyten μl^{-1} , sollte mehr als 45 ml Blut abgenommen werden
3. Sedimentierung des Blutes in Spritze A für 45 bis 60 Minuten
4. Überführen des gemischten Inhaltes der Spritze B in ein 30-ml-Röhrchen, Zentrifugierung bei 60-80 g für zehn Minuten bei Raumtemperatur, Aufbewahren des Überstandes (zellfreies Plasma) als Zellmarkierungs- und Resuspensionsmedium
5. Überführen des Überstandes (zellfreies Plasma) aus Röhrchen A in ein 30-ml-Röhrchen ohne Aufwirbeln des Sedimentes
6. Zentrifugierung des Sedimentes bei 150 g für fünf Minuten.
7. Überstand aus Punkt 6 (plättchenreiches Plasma) dekantieren, am Boden befindliches Leukozytenpellet in 1 ml zellfreiem Plasma aus Punkt 4 resuspendieren.
8. Zugabe von 1 ml frisch präpariertem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ($< 740 \text{ MBq}$) und vorsichtiges Mischen
9. Inkubation mindestens zehn Minuten bei Raumtemperatur, dann Zugabe von 3 ml des zellfreien Plasmas aus Punkt 4.
10. Erneutes Zentrifugieren bei 60-80 g für fünf Minuten.
11. Absaugen des Überstandes, um das nicht zellgebundene HMPAO zu entfernen und gleichzeitig Aufbewahren zur späteren Berechnung der Markierungsausbeute
12. Waschen des Zellpellets in 1 ml zellfreiem Plasma aus Punkt 4, dabei gewonnenen Überstand ebenfalls aufheben.
13. Resuspension der markierten Zellen in 3-5 ml zellfreiem Plasma aus Punkt 4
14. Radioaktivitätsmessung der beiden Überstände aus den Punkten 11 und 12
15. Reinjektion der markierten Zellen
16. Berechnung der Markierungsausbeute (Ausbeute = zellgebundene Aktivität x 100 / Gesamtaktivität). Die zellgebundene Aktivität berechnet sich dabei aus der Differenz der Gesamtaktivität aus Punkt 8 und der Summe der Aktivitäten der beiden Überstände aus den Punkten 11 und 12

Variationen dieses Schemas sind möglich.

Tabelle 1

Strahlenexposition für Patienten bei der Szintigraphie mit ^{99m}Tc-HMPAO-markierten Leukozyten (Dosisberechnung nach ICRP 53, S. 323)

Radiopharmakon		Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy)	Effektive Dosis (mSv/MBq)*
^{99m} Tc-HMPAO	Erwachsene	185-370	Milz (0,0,15)	0,017
	Kinder	92-185	Milz (0,48)	0,054

F. Datenakquisition

Die Szintigraphie sollte an einer Großfeldkamera mit niederenergetischen hoch auflösenden Kollimatoren erfolgen. Die Fenstereinstellung liegt wie für ^{99m}Tc üblich bei 140 keV ± 15-20 %. Planare Frühaufnahmen von Becken und Abdomen 0,5-1 Stunde p. i. sind unerlässlich. Der optimale Aufnahmezeitpunkt liegt für entzündliche Darmerkrankungen bei drei Stunden p. i. (9). Planare Einzelaufnahmen sollten mindestens 500.000 Impulse aufweisen. Ganzkörperszintigramme werden ab ca. vier Stunden p. i. von ventral und dorsal mit mindestens jeweils 250.000 Impulsen vom Schädel bis zum einschließlich Becken angefertigt sowie von den Extremitäten, zumindest soweit klinisch indiziert. Einzelaufnahmen der Extremitäten sollten vier bis acht Stunden p. i. mit einer Aufnahmedauer von 10 Minuten und ggf. nach 16 Stunden mit mindestens 15 Minuten je Aufnahme angefertigt werden. Bei vielen Fragestellungen sind SPECT-Untersuchungen hilfreich (10, 11, 12). Tabelle 2 zeigt die zeitlichen Untersuchungsabläufe bei verschiedenen Erkrankungen.

Tabelle 2

Untersuchungsabläufe der ^{99m}Tc-HMPAO-Leukozytenszintigraphie bei verschiedenen Erkrankungen (13, 14)

Diagnose	Frühaufnahmen	Spätaufnahmen I	Spätaufnahmen II 16-24 h p. i.
Abdomineller Abszess	Erwachsene: 0,5-1 h p. i. Kinder: 20-40 min p. i.	bis 4 h p. i.	selten erforderlich
Entzündliche oder ischämische Darmerkrankungen	Erwachsene: 0,5-1 h p. i. Kinder: 20-40 min p. i.	bis 3 h p. i.	wegen physiologischer Darmaktivität nicht ergiebig
Thorakale Infektionen	erschwert durch Blutpoolüberlagerung	4-8 h p. i.	bei negativem Ergebnis der früheren Aufnahmen
Osteomyelitis	nicht erforderlich	4-8 h p. i.	bei negativem Ergebnis der früheren Aufnahmen

V. Befundinterpretation (nach 2, 15, 16, 17)

A. Normalbefund

Die biologische Halbwertszeit von ^{99m}Tc-markierten Leukozyten liegt bei vier Stunden. Aktivität in Herz, Lunge und großen Gefäßen einschließlich der Ilofemoralf Gefäße ist noch in den Aufnahmen vier bis acht Stunden p. i. zu beobachten. Ausprägung und Dauer der Lungendarstellung hängen zum größten Teil vom Grad der durch den Markierungsstress hervorgerufenen Zellaktivierung ab. Darmaktivität als Folge einer hepatobiliären Ausscheidung von heterophilen ^{99m}Tc-Komplexen sieht man bei 20-30 % der Kinder ein bis zwei

Stunden p. i. und bei 2-6 % der Erwachsenen drei bis vier Stunden p. i. Diese Ausscheidung wird üblicherweise zuerst im terminalen Ileum und/oder Colon ascendens beobachtet. Sie nimmt mit der Untersuchungsdauer zu und verlagert sich entsprechend der Darmperistaltik nach aboral ins Colon transversum/descendens/sigmoideum. Nieren- und Harnblasenaktivität wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach 15-30 Minuten beobachtet. Aus diesem Grunde ist eine Blasenentleerung vor Aufnahmebeginn erforderlich. Bei etwa 4 % der Patienten ist eine physiologische Anreicherung in der Gallenblase nach zwei bis vier Stunden erkennbar und bei 10 % der Patienten auch nach 24 Stunden. Im Falle einer Cholezystitis sieht man ein hufeisenförmiges Anreicherungsmuster. Bei normaler Biodistribution stellen sich insgesamt zeitversetzt und teilweise überlappend folgende Organe dar:

- Lunge
- Blutpool des Herzens und der großen Gefäße
- Milz
- Leber (ggf. Gallenblase)
- hämopoetisch aktives Knochenmark
- Nieren, Harnblase

B. Pathologische Befunde

Eine pathologische Darmanreicherung stellt sich zumeist bereits nach 15-30 Minuten dar und nimmt bis etwa drei Stunden p. i. zu. Lokalisation und Ausmaß der Entzündung können schon ein bis zwei Stunden p. i. verlässlich beurteilt werden. Ein Wandern der Aktivität nach aboral ist Ausdruck des Transits markierter Leukozyten im Darmlumen zusammen mit physiologischer Ausscheidung eines sekundären ^{99m}Tc -HMPAO-Komplexes und/oder einer Darmblutung. Die Lungenaktivität ist nach etwa 0,5 bis vier Stunden ausreichend abgebaut außer bei Lungenödem, diffusen Lungenentzündungen, Atelektasen, Niereninsuffizienz oder Respiratory-distress-Syndrom. Fokale Leberaktivität oder fokale abdominelle Aktivität sind indikativ für Entzündungen oder Infektionen, wobei die Intensität vom Entzündungsgrad abhängt. Infektionen der Wirbelsäule können als umschriebene mehr- oder minderanreichernde Läsionen zur Darstellung kommen. Photopenische Defekte können Ausdruck einer Spondylitis aber auch Folge einer Kompressionsfraktur, Metastase oder einer Bestrahlung, Operation oder anatomischen Deformation sein.

VI. Qualitätssicherung

Entscheidend für den Untersuchungserfolg ist eine stringente und standardisierte Befolgung der Markierungsvorschrift. Die Berechnung der Markierungsausbeute ist in Punkt 16 der Abbildung 1 beschrieben, wobei es jedoch keinen definierten Normbereich für den Anteil der zellgebundenen Aktivität gibt. Wichtig ist eine visuelle Kontrolle der markierten Zellsuspension vor der Reinjektion. Es sollte kein Verklumpen der Leukozyten eingetreten sein. Ein Verklumpen erkennt man in einem Tropfen der Zellsuspension, den man auf einem Objektträger unter dem Mikroskop betrachtet. Sind die Leukozyten teilweise verklumpt, sollte die Zellsuspension durch einen 16-g-Filter gefiltert werden, um die verklumpten Zellen zu entfernen. Die Ermittlung der injizierten Zellzahl ist optional. Eine grobe Abschätzung kann in einer Zählkammer erfolgen. Die Anzahl der Zellen je ml ist der Mittelwert der Zellzahlen je kleinem Quadrat multipliziert mit 2×10^7 .

VII. Fehlerquellen

Unspezifische, hepatobiliär ausgeschiedene Darmaktivität kann zu Fehlinterpretationen führen (18). Bei entzündlichen Darmerkrankungen können Aufnahmen, die später als drei Stunden p. i. erstellt werden, sowohl falsch positiv als auch falsch negativ ausfallen:

- Falsch positiv sind sie, wenn unspezifische Darmaktivität oft fälschlich für einen entzündlichen Prozess gehalten wird. Hier sind die Frühaufnahmen hilfreich. Wenn diese überhaupt keine Darmanreicherung aufweisen, ist davon auszugehen, dass eine deutlich ausgeprägte Anreicherung später als drei Stunden p. i. unspezifischer Darmaktivität entspricht.
- Falsch negativ können sie sein, wenn unspezifische Darmaktivität eine schwach ausgeprägte Entzündung maskiert.

Eine Knochenmarkeexpansion oder Hyperplasie kann die normale Knochenmarkverteilung beeinflussen.

Falsch negative Ergebnisse können bei sehr schneller Ausscheidung der markierten Leukozyten aus dem entzündeten Darmsegment in das Darmlumen auftreten, insbesondere im Dünndarm bei Diarrhoe.

Starke Harnblasenaktivität kann Entzündungsherde im kleinen Becken verschleiern. Aus diesem Grunde ist eine Harnblasenentleerung vor Aufnahmebeginn wichtig (ggf. Katheterisierung).

Die physiologische Nierenaktivität erschwert die Diagnose einer Pyelonephritis oder kleinerer Nierenabszesse. Hier sind ^{111}In -Oxin-markierte Leukozyten zuverlässiger.

Chronische abgekapselte Abszesse oder „low grade“-Infekte, insbesondere in den Knochen, werden häufig übersehen.

Residuale diffuse Lungenaktivität, zumeist bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz, kann fokale Infektionen überlagern, insbesondere vier bis sechs Stunden p. i.

Falsch positive Ergebnisse kommen vor bei sehr schnellem Darmtransit und einer fokalen Akkumulation im Zökum, insbesondere wenn die Untersuchung bei Kindern frühzeitig (z. B. eine Stunde p. i.) durchgeführt wird.

Aktive gastrointestinale Blutungen oder verschluckte radioaktiv markierte Leukozyten bei Entzündungen im HNO-Bereich oder in der Lunge können zu einer falsch positiven intestinalen Anreicherung führen.

Fokale Ansammlungen markierter Leukozyten bei Peritonitis können fälschlicherweise als Abszess aufgefasst werden.

Ebenso können Hämatome oder peritumorale, leukozytäre Infiltrationen und Lymphome einen Abszess vortäuschen. Nicht infizierte Gefäßprothesen oder Shunts können sich z. B. bei reparativen Prozessen oder nach Blutungen wie ein entzündlicher Fokus darstellen.

VIII. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

IX. Literatur

1. Paavola PC, Carreman FL, Thorson LM, et al. Optimal storage temperatures and times for ¹¹¹In-indium-oxine labeled leukocytes. *J Nucl Med Technol* 1995; 23: 23-126.
2. Kipper SL. Radiolabeled leukocyte imaging of the abdomen. In: Freeman LM (ed.) *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press 1995: 81-128.
3. Brown ML, Hung JC, Vetter RJ, et al. The radiation dosimetry and normal value study of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocytes. *Invest Radiol* 1994; 29: 443-7.
4. Danpure HJ, Osman S, Carroll MJ. Development of a clinical protocol for radiolabeling of mixed leukocytes with ^{99m}Tc-hexamethylpropylenamine oxime. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 465-75.
5. Mortelmans L, Malbrain S, Stuyck J, et al. In vitro and in vivo evaluation of granulocyte labeling with (^{99m}Tc)d,l-HMPAO. *J Nucl Med* 1989; 30: 2022-8.
6. Dewanjee MK. The chemistry of ^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 1990; 20: 5-7.
7. Roca J, Comin R, Becker W, et al. A consensus protocol for white cells labeling with ^{99m}Tc-hexamethylpropylen-amine-oxime. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 797-9.
8. de Vries EFJ, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ^{99m}Tc-HMPAO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 842-848.
9. Sans M, Fuster D, Llach J, et al. Optimization of technetium-^{99m}Tc-HMPAO leukocyte scintigraphy an evaluation of active inflammatory bowel disease. *Digest Dis Sci* 2000; 45: 1828-35.
10. Biancone L, Scillaci O, Capocetti F, et al. Technetium-^{99m}Tc-HMPAO labelled leukocyte single photon emission computerized tomography (SPECT) for assessing Crohn's disease extent and intestinal infiltration. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 344-54.
11. Weon YC, Yang SO, Choi YY, et al. Use of ^{99m}Tc-HMPAO leukocyte scans. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 519-26.
12. Quirce R, Carril JM, Gutiérrez-Mendiguchia C, Serrano J, Rabasa JM, Bernal JM. Assessment of the diagnostic capacity of planar scintigraphy and SPECT with ^{99m}Tc-HMPAO-labelled leukocytes in superficial and deep sternal infections after median sternotomy. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 453-9.
13. Becker W. *Leukozytenszintigraphie zur Diagnostik entzündlicher Erkrankungen*. GIT Verlag 1988.
14. Becker W, Schomann E, Fischbach W, Börner W, Gruner KR. Comparison of ^{99m}Tc-HMPAO and In-111-oxin-labelled granulocytes in man: first clinical results. *Nucl Med Commun* 1988; 9: 35-47.
15. Datz FL. The current status of radionuclide infection imaging. In: Freeman LM (ed.) *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press 1993: 47-76.
16. Peters AM. The utility of [^{99m}Tc]HMPAO-leukocyte for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 92-109.
17. Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ, et al. Inflammation: imaging with ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocytes. *Radiology* 1988; 166: 767-72.
18. Reynolds JH, Graham D, Smith FW. Imaging inflammation with ^{99m}Tc HMPAO labelled leucocytes. *Clin Radiol* 1990; 42: 195-8.

Anhang 3*

^{99m}Tc -Antigranulozytenszintigraphie mit kompletten Antigranulozyten-Antikörpern und Fab'-Fragmenten bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen

Autoren

J. Meller
Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401
Fax: +49 (0)551 48857-401
E-Mail: office@nuklearmedizin.de

* Anhang 3 der DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)
„Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen“
(Stand: 6/2015 – AWMF-Registernummer: 031-018)

I. Zielsetzung

Diese Qualitätsempfehlungen sollen bei der Durchführung, Interpretation und Befundung von Antigranulozytenszintigraphien bei Patienten mit entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen hilfreich sein.

II. Hintergrundinformation und Definition

Die Szintigraphie mit monoklonalen ^{99m}Tc -markierten Anti-Granulozyten-Antikörpern (Mab) erlaubt es, die Verteilung des Antikörpers im Körper des Patienten mittels Einzelaufnahmen, Ganzkörperaufnahmen und mittels SPECT-Untersuchungen zu visualisieren. Auf diese Weise kann diese Methode nicht nur zur Entzündungsszintigraphie, sondern auch zur Knochenmarkszintigraphie herangezogen werden, da neben Leber und Milz auch das Knochenmark physiologischerweise zur Darstellung kommt (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 17, 18, 19).

In Deutschland sind zurzeit zwei ^{99m}Tc -markierte Antikörperkonstrukte für die Indikation „Osteomyelitis der peripheren Knochen“ zugelassen.

Besilesomab (Scintimun[®]) ist ein muriner IgG1 Mab (frühere Bezeichnung: BW 250/183) der an CD66b bindet. CD66b ist ein 95-100 kD schweres, dem „Carcinoembryonic Antigen“ (CEA) ähnliches Glykoprotein, das auch als CEACAM8, CD67 und NCA-95 bezeichnet wird und an der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten und ihren etwas unreiferen Vorstufen im roten Knochenmark exprimiert wird (9, 18, 22).

IMMU-MN3 (Leucoscan[®]) ist ein monoklonales murines IgG1 Fab'-Fragment. Es bindet an das "non-specific cross-reacting antigen 90" (NCA-90, CEACAM6, CD66c), einem Mitglied der CEA-Superfamilie, das an der Oberfläche von neutrophilen Granulozyten und ihren etwas unreiferen Vorstufen im roten Knochenmark exprimiert wird (Übersicht in 1, 2, 4, 18).

III. Indikation

Es wird auf den Hauptteil der hier vorliegenden Handlungsempfehlung verwiesen.

IV. Untersuchung

A. Patientenvorbereitung

Aufgrund möglicher, jedoch sehr selten auftretender (< 1 : 2 000) allergischer Reaktionen auf das Radiopharmazeutikum, sollte ein stabiler peripherer venöser Zugang gelegt werden und der Patient 15-30 Minuten nach Applikation nachbeobachtet werden.

B. Anamnestische und klinische Angaben

Eine klinische Anamnese und Ergebnisse früherer Untersuchungen sind zur Befundinterpretation wichtig. Insbesondere sind stattgehabte Traumata oder Operationen zu erfragen. Drainagen, eingebrachtes Fremdkörpermaterial, Haut- oder Weichteilinfektionen, die Lage nasogastraler Sonden oder eines Tracheo- und Kolostomas und ggf. Ports oder Schrittmacher sind zu dokumentieren. Die Ergebnisse, die mit anderen bildgebenden Verfahren erhoben wurden, sollten bekannt sein (1-7).

C. Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen

Vor Applikation von Besilesomab muss ein Screening Test auf humane Antimaus-Antikörper (HAMAs) erfolgen. Eine Injektion bei positivem HAMA-Titer ist kontraindiziert. Auch bei fehlendem HAMA-Nachweis sollte die Injektion immer unter Notfallbereitschaft und über einen venösen Zugang stattfinden.

Die Induktion von HAMAs ist dosisabhängig. Die Inzidenz liegt nach frühen Berichten zwischen 4,8 % bei Applikation von 125 µg (23) und 20-30 % bei Applikation von 400 µg Mab (14). In der 2011 publizierte europäischen Zulassungsstudie fanden sich nach Applikation von 1 mg Besilesomab bei 13,8 % der Patienten HAMA-Werte > 40 µg/l. Es wird empfohlen einem Patienten nicht mehr als 250 µg des Mab zu applizieren. Bei Vorliegen von HAMAs muss damit gerechnet werden, dass der injizierte ^{99m}Tc -markierte Antikörper komplexiert und im retikuloendothelialen System der Leber phagozytiert wird, so dass zu wenig Antikörper zur szintigraphischen Diagnostik einer Entzündung verbleiben. Anaphylaktische Reaktionen wurden in dieser Situation in Einzelfällen beobachtet. Eine HAMA-Induktion durch ^{99m}Tc -markierte Antigranulozytenfragmente erfolgt nicht (4). Scintimun[®] enthält Sorbitol. Patienten mit einer hereditären Fruktose-Intoleranz sollte dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden.

D. Radiopharmazeutikum

Besilesomab (Scintimun®) zeigt nach intravenöser Applikation eine rasche Clearance aus dem Blutkompartiment. In der Lunge und der Leber findet keine spezifische Bindung statt. Hingegen steigt die Aktivität über Milz und Knochenmark, als Ausdruck eines spezifischen Anreicherungsmechanismus in diesen Organen, nach Ende der Injektion kontinuierlich an. Hierbei ist die Anreicherung im Knochenmark auf eine Bindung an Granulozyten und ihre Vorstufen zurückzuführen. Der Aktivitätsanstieg über der Milz ist Ausdruck eines "homing" von markierten Granulozyten, wie man es auch von anderen markierten Blutzellen her kennt. Im Knochenmark binden ca. 45-55 % des markierten Antikörpers mit hoher Affinität an Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten und reife Granulozyten. 15 % des Antikörpers verbleiben in der Leber und ca. 8 % in der Milz. Die restliche Aktivität im Blutpool (10-20 % der gesamten Aktivität) ist in etwa zur Hälfte an zirkulierende Granulozyten gebunden und liegt zur Hälfte als freier Antikörper vor (1, 5, 6).

Die Verteilung von IMMUN-3 (Leucoscan®) im RES ist ähnlich der Verteilung des zuvor besprochenen kompletten Antikörpers, allerdings findet sich mit IMMUN-3 eine vergleichsweise geringe Anreicherung im Knochenmark. Das Radiopharmakon wird fast vollständig über die Nieren ausgeschieden, wo es auch tubulär gestapelt wird. Hier finden sich bis 24 Stunden p. i. im Vergleich zu anderen Organen die höchsten Uptakewerte. Der Antikörper im Blutpool ist nur zu ca. 10 % an zirkulierende Granulozyten gebunden und zu 90 % als freies Antikörperfragment verfügbar (4, 6).

Bei Erwachsenen sollten vom IgG1-Antikörper ca. 800 MBq ^{99m}Tc-Mab injiziert werden (s. Tabelle 1). Höhere Aktivitäten sind im Einzelfall indiziert (z. B. Anästhesie- und Intensivpatienten, sehr unruhige Patienten etc.). Beim Fab'-Fragment sollten ebenfalls ca. 800 MBq injiziert werden (s. Tabelle 1).

Vom IgG1-Antikörper sollten für die Entzündungsdiagnostik nicht mehr als 200-250 µg des Proteins injiziert werden. Dies entspricht etwa einem Viertel der Proteinmenge der kommerziell verfügbaren Assays. Es empfiehlt sich daher ein Fläschchen mit ca. 3,7 GBq zu markieren und nur etwa ein Viertel der so markierten Antikörper zur Injektion zu entnehmen. In den zur Verfügung gestellten Kits des ^{99m}Tc-NCA-90-Fragmentes sind nur 0,31 mg Protein enthalten. Hier kann der Inhalt eines Fläschchens komplett injiziert werden. Jedoch können auch zwei Patienten mit dieser Proteinmenge untersucht werden.

E. Strahlenexposition für ^{99m}Tc-Anti-NCA-95- und ^{99m}Tc-Anti-NCA-90-Antikörper

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

Strahlenexposition für ^{99m}Tc-Anti-NCA-95- und ^{99m}Tc-Anti-NCA-90-Antikörper

Radiopharmakon	Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy)	Effektive Dosis (mSv/MBq)*
^{99m} Tc-Anti-NCA-95-IgG1	800	Knochenmark (0,029)	0,011
^{99m} Tc-Anti-NCA-90-Fragment	800	Niere (0,021)	0,008

F. Datenakquisition

Die Untersuchungen sollten mit einer Großfeldkamera und einem niederenergetischen (Ultra-)High-Resolution-Kollimator erfolgen. Die Fenstereinstellung liegt bei 140 keV ± 15-20 %.

1. Scintimun®

Ganzkörperaufnahmen bzw. Einzelaufnahmen des Ganzkörpers sind nach zwei bis vier und nach 16 bis 24 Stunden durchzuführen. 24-Stunden-Aufnahmen sind bei den meisten Fragestellungen sensitiver als frühe Aufnahmen und daher essentiell und dürfen nur in Ausnahmefällen unterlassen werden. Planare Einzelaufnahmen werden

mit 500 000 Counts oder über fünf bis zehn Minuten pro Einzeleinstellung angefertigt. Ganzkörperszintigramme sollten von anterior und posterior und Einzelaufnahmen von Schädel, Brustkorb, Abdomen und Becken sowie auch von den Extremitäten, zumindest soweit klinisch indiziert, angefertigt werden. Einzelaufnahmen der Extremitäten sollten nach vier Stunden, mindestens zehn Minuten und nach 24 Stunden mit mindestens 15 Minuten pro Einstellung angefertigt werden. Prinzipiell sollten, insbesondere bei der Suche nach einem entzündlichen Fokus, SPECT-Untersuchungen des Körperstammes erfolgen. Der beste Aufnahmezeitpunkt liegt hierbei, aufgrund der niedrigeren Hintergrundaktivität bei 16 bis 24 Stunden p. i. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 18, 20). Eine primäre (online) oder sekundäre Fusion mit CT-Bildern ist bei der örtlichen Zuordnung von Befunden sehr hilfreich (11, 13).

2. Leucoscan®

Ganzkörperaufnahmen bzw. Einzelaufnahmen des Ganzkörpers sind zweimal, frühestens nach einer Stunde, Spätaufnahmen nach acht bis 24 Stunden durchzuführen. Planare Einzelaufnahmen werden mit 500 000 Counts oder über fünf bis zehn Minuten pro Einzeleinstellung angefertigt. Ganzkörperszintigramme sollten von anterior und posterior und Einzelaufnahmen von Schädel, Hirn, Abdomen und Becken sowie auch von den Extremitäten, zumindest soweit klinisch indiziert, angefertigt werden. Prinzipiell sollten, insbesondere bei der Suche nach einem entzündlichen Fokus, SPECT-Untersuchungen des Körperstammes erfolgen. Aufgrund der niedrigeren Hintergrundaktivität empfiehlt sich bei der Endokarditisdiagnostik ein Untersuchungszeitpunkt 16 bis 20 Stunden p. i. (2, 4, 5, 6).

V. Befundinterpretation

A. Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Beim Einsatz des IgG1-Antikörpers kommt es physiologischerweise zu einer kräftigen Darstellung des Knochenmarks, der Milz und etwas schwächer der Leber. Es findet sich immer eine flauere Darstellung beider Nieren und der Blase als Ausscheidungsorgane. Nach etwa 20 bis 24 Stunden beobachtet man bei einem Teil der Patienten eine unspezifische Darmaktivität.

Beim Einsatz des ^{99m}Tc-Antigranulozytenfragmentes kommt es zu einer weniger intensiven Darstellung des Knochenmarkes, einer kräftigen Darstellung der Leber und einer schwächeren Darstellung der Milz bei jedoch intensiver Darstellung beider Nieren und der Blase. Nach etwa vier bis sechs Stunden beobachtet man bei einem Teil der Patienten eine unspezifische Darmaktivität.

B. Pathologischer Befund

Beim Einsatz des ^{99m}Tc-IgG1-NCA-95-Antikörpers ist jede Anreicherung des Radiopharmakons, die über eine physiologische Aktivitätsbelegung hinausgeht, als entzündungs- oder infektionstypisch anzusehen. Die Akkumulation des Tracers in einem entzündlichen Fokus nimmt von vier bis 24 Stunden p. i. zu. Aufgrund dieser Dynamik kann z. B. zwischen einer physiologischen Knochenmarkanreicherung (Knochenmarksinsel bei Totalendoprothesen oder Granulationsgewebe ohne Zunahme der Aktivitätsbelegung über die Zeit) und Entzündungen (z. B. periprothetisch mit relativer Zunahme der Aktivitätsbelegung über die Zeit) unterschieden werden. Eine semiquantitative Auswertung kann hierbei hilfreich sein (15, 16).

Bei der Frage nach Endokarditis ist es wichtig, dass eine SPECT-Untersuchung nach Klärung des Blutpools etwa 20 bis 24 Stunden nach der Injektion erfolgt.

Bei der Differentialdiagnose zwischen Pseudoarthrosen und Osteomyelitiden ist bei der Interpretation Vorsicht geboten, da es aufgrund einer erhöhten Kapillarpermeabilität zu einer unspezifischen Exsudation von ^{99m}Tc-markierten Antigranulozyten-Antikörpern in der Pseudoarthrose kommen kann. Das Gleiche gilt für einen Zeitraum von bis zu zwölf Wochen nach knochenchirurgischen oder Gelenkeingriffen. Pneumonien werden mit keinem der beiden Antikörper erkannt, während Lungenabszesse sensitiv diagnostiziert werden können. Bei der Diagnostik von entzündlichen Darmerkrankungen ist bei Verwendung markierter Antikörper nicht von einem Abtransport von Aktivität zu distal gelegenen Darmsegmenten auszugehen, wie dies von autologen markierten Zellen bekannt ist. Zu einem späten

Zeitpunkt dargestellte Darmsegmente sind somit immer als erkrankt zu diagnostizieren (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13).

VI. Qualitätskontrolle

Eine Qualitätskontrolle der Markierungsausbeute mit ^{99m}Tc mittels DC ist obligat. Erwünscht ist eine Markierungsausbeute > 95 %.

VII. Fehlerquellen

Die Biodistribution ^{99m}Tc -markierter Antigranulozyten-Antikörper weicht vom Verteilungsmuster ^{111}In -Oxin-markierter- oder ^{99m}Tc -HMPAO-markierter Leukozyten ab. Beim Einsatz des IgG1-Antikörpers ist nur selten mit einer unspezifischen Darmaktivität zu rechnen, wohl aber beim Einsatz des Antikörperfragmentes. Beim Einsatz des NCA-95-Antikörpers muss für die Diagnose einer Darmentzündung eine Aufnahme nach 24 Stunden erfolgen. Beim Einsatz des NCA-90-Fab-Fragmentes müssen diese Aufnahmen nach drei bis vier Stunden abgeschlossen sein, da danach die unspezifische Darmaktivität zunimmt. Geringe Darmaktivitäten können auch früher nachweisbar sein.

Falsch-positive Ergebnisse gibt es bei Hämatomen, bei Girdlestone-Hüften, peritumorale leukozytärer Infiltration und bei Lymphomen. Nicht infizierte Gefäßprothesen oder Shunts können z. B. bei reparativen Prozessen oder Nachblutungen eine Entzündung vortäuschen (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13).

Falsch negative Befunde sind bei stammnahen Osteomyelitiden und Abszessen, die unter einem hohen Druck stehen, möglich. Diese Befunde stellen sich häufig als Aktivitätsminderanreicherungen dar (11). Falsch negative Befunde sind zudem bei Gefäßprotheseninfektionen und orthopädischen Infektionen unter antibiotischer Therapie möglich (10, 21).

VIII. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

IX. Literatur

1. Becker W, Borst U, Fischbach W, Pasurka B, Schäfer R, Börner W. Kinetic data of in-vivo labeled granulocytes in humans with a murine ^{99m}Tc -labelled monoclonal antibody. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 361-366.
2. Becker W. Entzündungsdiagnostik mit autologen Leukozyten und murinen monoklonalen Antikörpern. *Nuklearmediziner* 1992; 15: 273-286.
3. Becker W, Dölkemeyer U, Gramatzki M, Schneider MU, Scheele J, Wolf F. Use of immunoscintigraphy in the diagnosis of fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 1078-1083.
4. Becker W, Goldenberg DM, Wolf F. The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infections lesions. *Sem Nucl Med* 1994; 14: 142-153.
5. Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1195-1211.
6. Becker W, Palestro CJ, Winship J, Feld T, Pinsky CM, Wolf F, Goldenberg DM. Rapid Imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (Leukoscan). *Clin Orth Rel Res* 1996; 329: 2643-2272.
7. Becker W. Imaging osteomyelitis and the diabetic foot. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 9-20.
8. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 326-333.
9. Bosslet K, Lüben G, Schwarz A, Hundt E, Hathus HP, Seiler FR, Muhrer C, Klöppel G, Kayser K, Sedlacek HH. Immunohistochemical Localization and Molecular Characteristics of Three Monoclonal Antibody-Defined Epitopes Detectable on Carcinoembryonic Antigen (CEA). *Int J Cancer* 1985; 36: 75-84.
10. Boubaker A, Bischof Delaloye A, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B. Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prosthesis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 139-147.
11. Graute V, Feist M, Lehner S, Haug A, Müller PE, Bartenstein P, Hacker M. Detection of low-grade prosthetic joint infections using ^{99m}Tc -antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 1751-1759.
12. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN. Fluorine-18-FDG PET and Technetium-99m Antigranulocyte Antibody Scintigraphy in Chronic Osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998; 39: 2145-2152.
13. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergl C, Storek D, Dammann F, Vonthein R, Claussen CD, Bares R. The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1665-1673.
14. Joseph K, Höffken H, Bosslet K, Schorlemmer HU. In vivo labelling of granulocytes with ^{99m}Tc anti-NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 367-373.
15. Klett R, Kordelle J, Stahl U, Khalisi A, Puille M, Steiner D, Bauer R. Immunoscintigraphy of septic loosening of knee endoprosthesis: a retrospective evaluation of the antigranulocyte antibody BW 250/183. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1463-1466.
16. Klett R, Steiner D, Puille M, Khalisi A, Matter HP, Stürz H, Bauer R. Antigranulocyte scintigraphy of septic loosening of hip prosthesis: influence of different analyzing methods. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 75-79.
17. Meller J, Ivancevic V, Conrad M, Gratz S, Munz DL, Becker W. Clinical Value of Immunoscintigraphy in Patients with Fever of Unknown Origin. *J Nucl Med* 1998; 39: 1248-1253.
18. Meller J, Liersch T, Oezerden MM, Sahlmann CO, Meller B. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 582-598.
19. Meller J, Siefker U, Becker W. Nuklearmedizinische Diagnostik erregurbedingter Skeletterkrankungen. *Nuklearmediziner* 2002; 25: 238-249.

20. Morguet AJ, Munz DL, Ivancevic V, Werner GS, Sandrock D, Bokemeier M, Kreuzer H. Immunoscintigraphy using technetium-99m-labeled anti-NCA-95 antigranulocyte antibodies as an adjunct to echocardiography in subacute infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1171-1180.
21. Richter WS, Ivancevic V, Meller J, Lang O, Le Guludec D, Szilvazi I, Amthauer H, Chossat F, Dahmane A, Schwenke C, Signore A. ^{99m}Tc-besilesomab (Scintimun) in peripheral osteomyelitis: comparison with ^{99m}Tc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 899-910.
22. Schwarz A, Steinsträsser A. A novel approach to ^{99m}Tc-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 1987; 28: 721.
23. Seybold K, Trinkler M, Frey LD, Locher J Th. Antigenicity of Antigranulocytes Antibodies assessed by Hama Follow-up in Patients undergoing Immunoscintigraphy of Infections. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 940.



Anhang 4*

^{111}In -Oxin-Leukozyten-Szintigraphie bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen

Autoren

J. Meller
Abteilung Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen
Tel.: +49 (0)551 48857-401
Fax: +49 (0)551 48857-401
E-Mail: office@nuklearmedizin.de

* Anhang 4 der DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)
„Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen“
(Stand: 6/2015 – AWMF-Registernummer: 031-018)

I. Zielsetzung

Diese Empfehlungen sollen bei der Durchführung, der Interpretation und Befundung von Szintigrammen hilfreich sein, die durch Verwendung von ^{111}In -Oxin-markierten autologen Leukozyten erstellt wurden.

II. Hintergrundinformation und Definition

Die Szintigraphie mit ^{111}In -Oxin-markierten Leukozyten erlaubt es, die Verteilung der markierten Zellen im Körper des Patienten mittels Einzelaufnahmen, Ganzkörperaufnahmen und mittels SPECT-Untersuchungen zu erkennen. Auf diese Weise kann diese Methode nicht nur zur Entzündungsszintigraphie, sondern auch zur Knochenmarkszintigraphie herangezogen werden, da neben Leber und Milz auch das Knochenmark physiologischerweise zur Darstellung kommt. Der Tracer ^{111}In -Oxin ist in Deutschland zur Markierung autologer Leukozyten zugelassen. Aus rechtlichen Gründen muss bei allen Zellmarkierungen, bei denen eine Retransfusion markierter autologer Zellen erfolgt, ein Transfusionsbeauftragter in der anwendenden Praxis oder Klinik anwesend sein.

III. Indikation

Es wird auf den Hauptteil der hier vorliegenden Handlungsempfehlung verwiesen. Die Indikationsstellung ist angesichts der verfügbaren Technetium-markierten Tracer zur in-vivo- und in-vitro-Markierung autologer Leukozyten eng zu stellen.

IV. Untersuchung

A. Patientenvorbereitung

Eine spezielle Vorbereitung der Patienten ist nicht erforderlich. Aufgrund der niedrigen intravenös verabreichten Aktivitäten ist die Akquisitionsdauer zur Erstellung von Szintigrammen sehr lang. Dies macht einen weitgehend stabilen Allgemeinzustand und die Mitarbeit des Patienten erforderlich.

B. Anamnestische und klinische Angaben

Eine klinische Anamnese und Ergebnisse früherer Untersuchungen sind zur Befundinterpretation wichtig. Insbesondere sind stattgehabte Traumata oder Operationen zu erfragen. Drainagen, eingebrachtes Fremdkörpermaterial, Haut- oder Weichteilinfektionen, die Lage nasogastraler Sonden oder eines Tracheo- und Kolostomas sind ebenso wie Schrittmacher oder Ports zu dokumentieren. Informationen zu Hautinfektionen oder Dekubitalulzera sind genauso wichtig wie die Kenntnis der Injektionsstelle. Die Ergebnisse, die mit anderen bildgebenden Verfahren erhoben wurden, sollten bekannt sein. Ein aktuelles Dreiphasen-Skelettszintigramm sollte vorliegen, mindestens aber eine Röntgenaufnahme der zu untersuchenden Region (1, 2, 6, 8).

C. Vorsichtsmaßnahmen

Für die Präparation autologer Leukozyten müssen alle Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit potentiell infektiösen Blutprodukten eingehalten werden. Die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten müssen eingehalten werden. Die isolierten und radioaktiv markierten Leukozyten sollten so schnell wie möglich wieder reinjiziert werden. Dies ist üblicherweise nach ein bis zwei Stunden nach der Blutabnahme möglich (1, 2).

D. Radiopharmazeutikum

Erwachsenen werden etwa 40-80 ml venöses Blut entnommen. Bei Kindern richtet man sich nach der Körpergröße und nach der aktuellen Leukozytenzahl. Die minimale Volumenmenge liegt bei etwa 20 ml. Die aktuelle Leukozytenzahl der Patienten sollte etwa bei 2 000 Zellen pro ml liegen. Das Blut wird aus einer peripheren Vene langsam in eine Spritze abgenommen, die mit ACD (ACD-A entsprechend der Europäischen Pharmakopöe) als Antikoagulans gefüllt ist und mit Hydroxyäthylstärke als Sedimentationsbeschleuniger. Zur Leukozytenmarkierung gibt es in der Literatur eine Reihe von Variationen (4, 5, 6, 7, 8, 11, 20, 22, 25).

E. Zellisolation und Zellmarkierung

Die Zellmarkierung sollte in einer Sicherheitswerkbank Klasse 2 unter sterilen Bedingungen (Reinraumklasse A) bei Raumtemperatur durchgeführt werden (9, 20, 27). Während des ganzen Markierungsvorganges müssen sterile Handschuhe getragen werden. Prinzipiell empfiehlt es sich, nicht mehr als eine Zellmarkierung pro Tag durchzuführen um Patientenblutproben nicht miteinander zu verwechseln. Bei mehreren Patienten pro Tag muss streng darauf geachtet werden, die jeweiligen Patientenblutproben eindeutig namentlich zu kennzeichnen.

Abbildung 1 zeigt schematisch das Vorgehen zur Zellisolation und Markierung.

Die Reinjektion der radioaktiv markierten Leukozyten erfolgt ebenfalls intravenös über eine großlumige Nadel (18-20 G). Sollte ein intravenöser Dauerzugang verwendet werden, sollte vorab mit Kochsalz gespült werden und anschließend mit einer Kochsalzinjektion von mindestens 10 ml beendet werden.

Die Reinjektion der radioaktiv markierten Leukozyten sollte spätestens zwei Stunden nach Abnahme der Zellen vom Patienten erfolgen (17). Werden die markierten Zellen länger als drei Stunden außerhalb des Körpers aufbewahrt, verlieren sie erheblich an Vitalität.

Erwachsenen werden üblicherweise 20-25 MBq reinjiziert (s. Tabelle 1). Bei Kindern wird die Dosis oberflächen- bzw. körpfergewichtorientiert, so dass in der Regel zwischen 0,25-0,5 MBq/kg Körpergewicht reinjiziert werden (s. Tabelle 2). Die nicht zu unterschreitende Aktivität liegt bei ca. 1,8-2,3 MBq und die nach oben hin nicht zu überschreitende maximale Aktivität liegt bei 18,5 MBq (20).

Abbildung 1

Zellisolation und -markierung mit ^{111}In -Oxin

1. Blutabnahme über eine großlumige (18-20 G) Nadel in zwei Spritzen:
 - 30 ml Blut in die erste Spritze, die 5 ml ACD-A und 6 ml Hydroxyäthylstärke (HES) enthält und
 - 15 ml Blut in die zweite Spritze, die 2,5 ml ACD-A enthält
2. Sorgfältiges Mischen des Inhaltes in beiden Spritzen. Sollte der Patient weniger als 5 000 Leukozyten/ml haben, sollte mehr als 45 ml Blut abgenommen werden.
3. Sedimentation des Blutes für 45 bis 60 Minuten in Spritze A
4. Überführen des gemischten Inhaltes von Spritze B in ein 30 ml Röhrchen, Zentrifugation bei 60-80 g für 10 min bei Raumtemperatur, Aufbewahrung des Überstandes (zellfreies Plasma) als Zellmarkierungs- und Resuspensionsmedium
5. Überstand (zellfreies Plasma) aus Röhrchen A in ein 30-ml-Röhrchen ohne Aufwirbeln des Sedimentes überführen.
6. Zentrifugation 150 g/5 min
7. Hierbei gewonnenen Überstand (plättchenreiches Plasma) entfernen, am Boden des Röhrchens befindliches Leukozytenpellet in 3-5 ml resuspendieren (mit 0,9 % NaCl-Lösung)
8. Erneute Zentrifugation 150 g/5 min
9. Hierbei gewonnenen Überstand entfernen und Leukozytenpellet in 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung resuspendieren
10. Zugabe von 20-37 MBq ^{111}In -Oxin und vorsichtiges Durchmischen
11. Inkubation von mindestens zehn Minuten bei Raumtemperatur, dann zusätzlich 3 ml 0,9 % NaCl-Lösung zugeben
12. Erneutes Zentrifugieren 60-80 g/5 min
13. Entfernen des Überstandes, um das nicht-zellassozierte Radiopharmakon zu entfernen
14. Aufheben des Überstandes zur Berechnung der Markierungsausbeute
15. Waschen des Zellpellets mit 1-3 ml zellfreiem Plasma, Überstand ebenfalls aufheben

16. Resuspension der markierten Zellen in 3-5 ml des zellfreien Plasmas
17. Radioaktivitätsmessung der beiden Überstände
18. Reinjektion der markierten Zellen
19. Berechnung der Markierungsausbeute = zellgebundene Radioaktivität x 100 / Gesamtaktivität, die den Zellen zugesetzt wurde

Tabelle 1
Strahlenexposition bei Erwachsenen und Kindern (5 Jahre)

Radiopharmakon		Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy)	Effektive Dosis (mSv/MBq)*
¹¹¹ Indium-Oxin-Leukozyten*	Erwachsene	10-18,5 i.V.	Milz (5,5)	0,59
	Kinder (5 Jahre)	0,15-0,25 i.V.	Milz (17,0)	1,8

¹ICRP 53, S. 256.

F. Datenakquisition

In Abhängigkeit von der klinischen Situation sollten üblicherweise Szintigramme nach ein bis vier Stunden und 16 bis 24 Stunden nach der Injektion der markierten Zellen angefertigt werden. Noch spätere Aufnahmen haben üblicherweise keinen zusätzlichen Informationsgewinn, außer bei Patienten bei denen eine erhöhte Untergrundaktivität in den 24-Stunden-Aufnahmen vorliegt (z. B. bei Dialyse-Patienten). Die Aufnahmedauer von Einzelaufnahmen liegt zwischen 10 und 20 Minuten oder länger, je nach Lokalisation, insbesondere bei der unteren Extremität (12, 13).

Obligat ist eine einmalige planare Abdomenaufnahme, selbst wenn sich die Fragestellung dezidiert auf eine andere Region (z. B. untere Extremität bei peripherer Osteomyelitis) bezieht. Diese Aufnahme dient zur in-vivo-Qualitätskontrolle der Markierung. Bei funktionsintakten Leukozyten muss die Milz die höchste Aktivitätsakkumulation im Untersuchungsgebiet aufweisen (1, 2).

Ganzkörperszintigramme sind insbesondere bei nosokomiale Fieber, einer okkulten Sepsis oder postoperativem Fieber sinnvoll. Bei diesen Indikationen empfehlen sich zusätzlich SPECT-Aufnahmen des Körperstammes.

Einer Leukozytenszintigraphie bei Verdacht auf Osteomyelitis sollte immer eine Dreiphasen-Skelettszintigraphie vorausgehen. Röntgenbilder sind insbesondere nach eingebrachten Fremdmaterialien (Osteosynthesen, Gelenkprothesen) hilfreich für die Interpretation. Dies ermöglicht u. a. eine bessere anatomische Lokalisation von pathologischen Anreicherungen (12, 16, 18, 19).

Bei Osteomyelitis-Verdacht werden in der Regel Einzelaufnahmen der betroffenen Körperregion in diversen Sichten angefertigt. In Einzelfällen (z. B. Fußwurzel oder Schädelbefall) sind SPECT-Aufnahmen zu empfehlen.

Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) sind frühe Einzelaufnahmen des Abdomens aus ventraler und dorsaler Sicht 0,5 bis eine Stunde und zwei bis drei Stunden p. i. erforderlich (2).

Bei dem Verdacht auf eine renale Infektion erfolgen Einzelaufnahmen nach vier und 24 Stunden. Auch hier kann eine SPECT zur exakten Lokalisationsdiagnostik erforderlich sein.

Zur Anfertigung wird eine Großfeld-Gammakamera mit einem mittlereenergetischen Kollimator verwendet. Die Energiepeaks liegen bei 173 keV und 247 keV (je ± 20 %). Beide Energiefenster werden für die Bildgebung benutzt.

Ganzkörperszintigramme werden ebenfalls mit einer Großfeldkamera angefertigt. Die Scangeschwindigkeiten liegen dabei bei etwa 5-6 cm/min. Insgesamt liegt die Scandauer

somit bei 25-35 Minuten. Bei SPECT-Aufnahmen sollten eine 128 x 128-Matrix, 30 sec/Winkelschritt und 3°/Winkelschritt verwendet werden.

Während der szintigraphischen Untersuchung von der Reinjektion bis zur letzten Aufnahme sollten z. B. bei Gelenkinfektionen keine Punktions erfolgen, um die markierten Zellen nicht zu eliminieren und Blutungen in der Punktionsstelle zu vermeiden, die einen falsch positiven Uptake hervorrufen.

V. Befundinterpretation

A. Physiologisches Aktivitätsverteilungsmuster

Die Normalverteilung der ¹¹¹Indium-Oxin-markierten Leukozyten im Körper entspricht etwa der Verteilung des retikuloendothelialen Systems in Leber, Milz, Knochenmark und den großen Blutgefäßen. Man findet weder Nieren-, Darm- noch Blasenaktivität.

B. Pathologischer Befund

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Die Szintigramme werden 0,5 bis eine und zwei bis drei Stunden nach der Injektion angefertigt. Es muss bedacht werden, dass nach drei bis sechs Stunden die ¹¹¹Indium-Leukozyten in das Darmlumen gelangen, von wo aus sie mit dem Stuhl rektalwärts transportiert werden und somit spätere Aufnahmen nichts mehr zur Lokalisation der Entzündung beitragen. Eine Stuhlsammlung über 96 Stunden kann jedoch für wissenschaftliche Fragestellungen zur exakten Beurteilung der Entzündungsaktivität durchgeführt werden (2).

Abszesslokalisation: Etwa ein Drittel bis die Hälfte aller Abszesse werden bereits vier Stunden nach Reinjektion erkennbar und mehr als 90 % nach 24 Stunden. Die Intensität der granulozytären Akkumulation übersteigt üblicherweise die der Leberaktivität. Bei dieser Indikation ist eine Anreicherung des Radiopharmazeutikums auch in der frühen postoperativen Phase zuverlässig zu interpretieren, da im Unterschied zu anderen Tracern mit keiner unspezifischen Exsudation in das Operationsgebiet zu rechnen ist (24).

Osteomyelitis-Diagnostik: Die Aktivitätsbelegung im Bereich einer Osteomyelitis ist üblicherweise höher als die des umgebenden Gewebes oder aber der gleichen Region der Gegenseite, sofern es sich um eine Extremität handelt (20, 23, 15).

Wenn Prothesen beim Patienten bekannt sind, ist die normale Knochenmarkanreicherung unterbrochen oder verschwunden. Um eine Knochenmarkinsel von einer Entzündung zu differenzieren, kann man visuell evaluieren, ob die relative Anreicherung in einem Fokus im Vergleich zur Anreicherung in gesundem Knochenmark im Verlauf zunimmt. Des Weiteren kann man einen Quotienten aus dem mittleren Impulsinhalt der betroffenen Region und dem mittleren Impulsinhalt gesunden Knochenmarks erstellen. Steigt dieser Quotient zwischen frühen und späten Aufnahmen mehr als 10-15 % an, muss man von einer Osteomyelitis ausgehen.

Renale Infektionen / Transplantat-Niere: Bei renalen Infektionen findet sich meist schon nach zwei bis vier Stunden eine deutliche Akkumulation der markierten Zellen. Diese ist entweder fokal betont (Abszess) oder diffus (interstitielle Nephritis). Bei diffuser Mehranreicherung in einer Transplantat-Niere muss differentialdiagnostisch an eine Infektion (bakteriell oder viral (CMV)), an eine Abstoßung oder an eine Schädigung durch nephrotoxische Medikamente gedacht werden.

VI. Qualitätskontrolle

Die Markierungsausbeute von ¹¹¹Indium-Oxin-markierten Leukozyten wird durch erneute Zentrifugation nach Markierung (ca. 150 g für acht Minuten) ermittelt. Der Überstand wird verworfen, das Zellpellet wird in zellfreiem Plasma oder in physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert und dessen Aktivität gemessen. Ebenso wird der verworfene Überstand gemessen. Die Markierungsausbeute entspricht dem Quotienten aus: resuspendierte ¹¹¹Indium-Leukozyten-Aktivität / resuspendierte ¹¹¹Indium-Leukozytenaktivität + Überstandsaktivität.

Eine Überprüfung auf das Verklumpen von Leukozyten sollte in jedem Fall durch sorgfältige Inspektion gegen helles Licht der zur Resuspension vorgesehenen Leukozytenpräparation erfolgen. Die Beurteilung einer repräsentativen Probe unter dem Mikroskop ist empfehlenswert (20).

VII. Fehlerquellen

Häufige Ursachen für eine falsch-positive Weichteilanreicherung sind Dauerzugänge über die reinjiziert wurde, akzessorisches Milzgewebe, eine akute Blutung, Hämatome, entzündliche Reaktionen auf Fremdkörper oder Prothesenmaterial, nekrotisch zerfallende Tumore, Blasenkathe-ter, nasogastrale Sonden, Tracheostomata und ein frischer Myokardinfarkt (Übersicht in 14).

Mögliche falsch-negative Ergebnisse findet man bei chronischen Abszessen die älter als drei Wochen sind, ausgesprochen lymphozytär vermittelten Infektionen (Tuberkulose, virale Infekte, granulomatöse Prozesse etc.) und niedriggradigen oder chronischen Osteomyelitiden.

Ein unspezifischer, nicht entzündlich bedingter Darm-Uptake kommt bei Darmstomata, gastro-intestinalen Blutungen oder Infarkten, Abszessfisteln oder durch verschluckte markierte Zellen bei Bronchitis, Sinusitis oder Pneumonie vor.

Einen unspezifischen, nicht infektiösen Knochen-Uptake findet man bei aktiver rheumatoider Arthritis oder entzündlich aktivierter Arthrose, akutem Knocheninfarkt oder Fremdkörperreaktion und traumatischer Arthropathie. Eine heterotope, insbesondere periprothetisch lokalisierte Knochenbildung zeigt häufig einen intensiven Uptake.

Gründe für einen abnorm niedrigen oder fehlenden ¹¹¹Indium-Oxin-Leukozyten-Uptake sind Infektionen im stammnahen Skelettsystem. Diese Befunde imponieren bereits nach wenigen Tagen immer als Minderanreicherung oder als "Cold Spot".

VIII. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

IX. Literatur

1. Becker W. Guidelines for Indium-111-oxine leukocyte scintigraphy in inflammatory or infectious diseases. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 244-6.
2. Becker W, Fischbach W, Reiners C, et al. Three-phase white Blood cell scan: diagnostic validity in abdominal inflammatory diseases. *J Nucl Med* 1986; 27: 1109-1115.
3. Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Rennen HJ, Corstens FH, Oyen WJ. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2935-2950.
4. Coleman RE. Radiolabeled leukocytes. In: Freeman LM, Weissmann HS (eds.). *Nuclear Medicine annual*. New York: Raven Press, Ltd 1982.
5. Danpure HJ, Osman S. A review of methods of separating and radiolabelling human leucocytes. *NuclMed Commun* 1988; 9: 681-5.
6. Datz FL. 111-Indium-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 92-109.
7. Datz FL. Abdominal abscess detection: Gallium-67, 111-In- and 99m-Tc-labeled leukocytes, and polyclonal and monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 51-64.
8. Datz FL. The current status of radionuclide infection imaging. In: Freeman LM (ed.). *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press, Ltd 1993.
9. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, Mikolajczak R, Westera G, Gmeiner-Stopar T, Decristoforo C; Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 3: 1049-1062.
10. Fernandez-Ulloa M, Hughes JA, Krugh KB, et al. Bone imaging in infections: artifacts from septal overlap between a 99m-Tc tracer and 111-In leukocytes. *J Nucl Med* 1983; 24: 589-592.
11. Kumar V. Radiolabeled white blood cells and direct targeting of micro-organisms for infection imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 325-338.
12. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol* 2004; 32: 47-57.
13. Magnuson JE, Brown ML, Hauser MF, et al. 111-Indium-labeled leukocyte in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities. *Radiology* 1988; 168: 235-239.
14. McAfee JG, Samin A. 111-Indium-labeled leukocytes: a review of problems in image interpretation. *Radiology* 1985; 155: 122-129.
15. Medina M, Viglietti AL, Gozzoli L, Lucano A, Ravasi L, Lucignani G, et al. ¹¹¹Indium labelled white blood cell scintigraphy in cranial and spinal septic lesions. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1473-1480.
16. Meller J, Köster G, Liersch T, Siefker U, Lehmann K, Meyer I, Schreiber K, Altenvoerde G, Becker W. Chronic bacterial osteomyelitis – prospective comparison of ¹⁸F-FDG-imaging with a double head coincidence camera (DHCC) and ¹¹¹In-labeled autologous leucocytes. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 53-60.
17. Paavola PC, Carremon FL, Thorson LM, et al. Optimal storage temperatures and times for 111-Indium-oxine-labeled leukocytes in man. *J Nucl Med Technol* 1995; 23: 126.
18. Palestro CJ, Kim CK, Sawyer AJ, et al. Total hip arthroplasty periprosthetic 111-Indium-labeled leukocyte activity and complementary technetium-99m-sulfur colloid imaging in suspected infection. *J Nucl Med* 1990; 31: 1950-1955.
19. Palestro CJ. Musculoskeletal infection. In: Freeman LM (ed.). *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press, Ltd 1994.
20. Roca M, de Vries EFJ, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with ¹¹¹In-oxine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 835-841.

21. Seabold JE. Imaging of vascular graft infection: nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. New York: Churchill Livingstone 1995.
22. Seabold JE, Forstrom LA, Schauwecker DS, Brown ML, Datz FL, McAfee JG, et al. Procedure guideline for ¹¹¹Indium-leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. J Nucl Med 1997; 38: 997-1001.
23. Seabold JE, Simonson TM, Weber PC, et al. Cranial osteomyelitis: diagnosis and follow-up with ¹¹¹In white blood cell and ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone SPECT, CT and MR imaging. Radiology 1995; 196: 779-788.
24. Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, Lavender JP. ¹¹¹Indium-labelled leucocytes for localisation of abscesses. Lancet 1976; 7994: 1056-8.
25. Thakur ML. Cell labeling: achievements, challenges and prospects. J Nucl Med 1981; 22: 1011-1014.
26. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, et al. ¹¹¹Indium labeled autologous leukocytes in man. J Nucl Med 1978; 18: 1012-1019.
27. Draft Monographs and General Texts for Comment. PHARMEUROPA 2011; 23: 633-638.

