

## DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

### **mIBG-Szintigraphie bei Kindern**

Stand: 4/2013 – AWMF-Registernummer: 031-040

#### **Autoren**

M. Schmidt

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln

B. Hero

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Kinderonkologie und –Hämatologie, Universitätsklinikum Köln (für die Neuroblastomstudiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH))

T. Pfluger

Klinik für Nuklearmedizin, LMU München

K. Hahn

Klinik für Nuklearmedizin, LMU München

C. Franzius

Zentrum für Nuklearmedizin und PET/CT; Zentrum für morphologische und molekulare Diagnostik (ZeMoDi), Bremen sowie Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster

#### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Nikolaistraße 29

37073 Göttingen

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

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: [office@nuklearmedizin.de](mailto:office@nuklearmedizin.de)

#### **Weitere Beteiligte**

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

## Danksagung

Die Autoren danken den Autoren der „Guideline for Radioiodinated MIBG Scintigraphy in Children“ des Paediatric Committee der European Association of Nuclear Medicine (EANM) von 2002, die Grundlage für die Übersetzung und Überarbeitung der deutschen Leitlinie war:

- P. Olivier  
CHU Nancy, Frankreich
- P. Colarinha  
Instituto Português de Oncologia, Lissabon, Portugal
- J. Fettich  
University Medical Centre Ljubljana, Slovenien
- S. Fischer  
Klinik für Nuklearmedizin, LMU München, Deutschland
- K. Hahn  
Klinik für Nuklearmedizin, LMU München, Deutschland
- U. Porn  
Klinik für Nuklearmedizin, LMU München, Deutschland
- J. Frökier  
Aarhus University Hospital – Skejby, Dänemark
- F. Giammarile  
Centre Léon Bérard, Lyon, Frankreich
- I. Gordon  
Great Ormond Street Hospital for Children, London, Großbritannien
- L. Kabasakal  
Cerraphasa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Aksaray, Türkei
- M. Mann  
Red Cross Hospital Cape Town, Südafrika
- M. Mitjavila  
Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spanien
- A. Piepsz  
AZ VUB and CHU St Pierre, Brüssel, Belgien
- R. Sixt  
Sahlgrenska University Hospital Oestra, Göteborg, Schweden
- J. van Velzen  
ARPES, EANM

## Deutsche Übersetzung (2002)

K. Hahn. Der Nuklearmediziner 2002; 25: 101-105.

Die Autoren danken auch Dr. C. A. Hofnagel, Dr. J. Lumbroso und Dr. S. Miller für ihre hilfreichen Ratschläge, die in die zugrunde liegenden Guidelines der EANM eingeflossen sind. Weiterhin danken die Autoren Dr. W. Eschner, Dr. M. Lassmann und Dr. J. Eckardt für ihre wertvollen Anregungen aus dem Bereich der Medizinphysik und dem Strahlenschutz.

## I. Zielsetzung

Zweck dieser Leitlinie ist es, dem nuklearmedizinischen Team Hilfestellung für die tägliche Routinepraxis zu geben. Die zugrundeliegenden EANM-Empfehlungen und die Überarbeitungen wurden beeinflusst durch die „Consensus Guidelines for mIBG Scintigraphy“ (Paris, 6. November 1997) der Europäischen Neuroblastomgruppe, die Beschlüsse des Onkologischen Committees der Französischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (15) sowie die interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Diagnostik und Therapie des Neuroblastoms (20). Diese zugrunde liegenden EANM-Empfehlungen sind nach vorliegenden Publikationen aktualisiert und an die Gegebenheiten in Deutschland angepasst worden. Sie sollten immer im Zusammenhang mit lokalen und aktuellen nationalen Qualitätsstandards und Vorschriften gesehen werden.

## II. Hintergrundinformationen und Definitionen

Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) ist ein Aralkylguanidin Noradrenalin Analog, das, mit  $^{131}\text{I}$  oder  $^{123}\text{I}$  markiert, die szintigraphische Darstellung von neuroektodermalen Tumoren ermöglicht, einschließlich von Neuroblastomen, Phäochromozytomen, Ganglioneuromen und Paragangliomen (14, 26, 28, 32, 39, 61, 63, 68). Auch bei anderen Tumoren, wie medullären Schilddrüsenkarzinomen, Karzinoiden, Merkelzell-Tumoren der Haut und Metastasen dieser Tumoren konnte eine mIBG-Aufnahme gezeigt werden (29, 72). Allerdings spielt bei den letztgenannten Tumoren die mIBG-Szintigraphie eher eine untergeordnete Rolle.

Beim Neuroblastom handelt es sich um einen der häufigsten soliden malignen Tumoren des Kindes. In Deutschland werden Kinder mit Neuroblastomerkrankung üblicherweise im Rahmen von Studienprotokollen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt, z. B. derzeit das Neuroblastom-Studienprotokoll NB 2004.

Bei ca. 40 % der Patienten liegt bei Diagnose ein Stadium 4 (INSS-Klassifikation) mit Nachweis von Fernmetastasen z. B. in Knochenmark, Knochen oder Lymphknoten vor. Da die Ausbreitung der Erkrankung mit der Prognose korreliert und somit das Ausmaß der Therapie beeinflusst, ist ein exakter Nachweis aller Tumorherde von wesentlicher Bedeutung, um die Ausbreitung der Erkrankung zu bestimmen (27, 30, 51, 73). Der Nachweis mIBG-positiven Resttumorgewebes am Ende der Induktionschemotherapie geht mit einer schlechteren Prognose für das Gesamtüberleben einher (60).

Die Spezifität von mIBG zum Nachweis von Tumoren des sympathischen Nervensystems beträgt nahezu 100 %. Die Sensitivität zum Nachweis einzelner Neuroblastom-Herde liegt bei 80 % und die Sensitivität hinsichtlich eines korrekten Staging bei 90-95 %, da es mIBG-negative Neuroblastome gibt, und sehr kleine Herde dem Nachweis mit der mIBG-Szintigraphie entgehen können (6, 12, 24, 26, 33, 34, 35, 41, 46, 50, 51).

Die hohe Tumoraffinität von mIBG ermöglicht den therapeutischen Einsatz von mIBG bei einer Markierung mit  $^{131}\text{I}$  (22, 42, 43, 58).

Obwohl die mIBG-Therapie und die mIBG-Szintigraphie viele Gemeinsamkeiten aufweisen, befassen sich diese Empfehlungen nur mit dem Einsatz von mIBG zur Diagnose und Verlaufskontrolle. Sie enthalten Informationen über Indikationen, Aufnahmeparameter, Auswertung und Interpretation der mIBG-Szintigraphie bei neuroektodermalen Tumoren. Ziel ist es dabei, Szintigraphien mit höchster Qualität zu erhalten.

In der Vergangenheit bestanden unterschiedliche Meinungen zum jeweiligen Wert von mIBG- und Skelettszintigraphie bei Neuroblastomen. In wenigen Fällen zeigt die Skelettszintigraphie Herde, die mIBG-negativ sind. Häufiger ist die Konstellation, dass die mIBG-Szintigraphie positiv und die Skelettszintigraphie unauffällig ist (18). Es sollte beachtet werden, dass die Mehranreicherungen in der Skelettszintigraphie unspezifisch sind und auch durch andere Läsionen als Neuroblastomherde hervorgerufen werden können. Die Skelettszintigraphie wurde zur Unterscheidung eines Knochenbefalls von einem reinen Knochenmarkbefall eingesetzt. Bei den initialen Staging-Untersuchungen bei Patienten mit Neuroblastomen kann daher die Skelettszintigraphie ergänzend zur mIBG-Szintigraphie eingesetzt werden, während die Skelettszintigraphie bei Verlaufuntersuchungen von geringerer Bedeutung ist (33). Auf die mIBG-Szintigraphie kann beim initialen Staging nicht verzichtet werden. Die Unterscheidung zwischen einem reinen Knochenmarkbefall und einem Knochenbefall ist heutzutage von eher untergeordneter

Bedeutung, weil biologische Risikofaktoren (z. B. nMyc und 1p-Deletion) eine viel größere prognostische Bedeutung haben. Demzufolge nimmt die Bedeutung der Skelettszintigraphie ab, auch weil in der Bildgebung heutzutage der Vergleich zwischen mIBG-Szintigraphie und MRT eine viel größere praktische Bedeutung hat.

### III. Allgemeine Indikationen

- Charakterisierung von neuroektodermalen Tumoren einschließlich Neuroblastomen, Phäochromozytomen und Ganglioneuromen
- Staging der Erkrankung
- Verlaufskontrollen von Neuroblastomen während/nach Therapie, insbesondere bei Patienten mit Stadium 4, sowie bei Rezidivverdacht
- Vor Resektion des Primärtumors und ggf. nach Resektion bei V. a. verbliebenes Resttumor-gewebe
- Verlaufskontrolle nach Therapie, um präklinische Rezidive, insbesondere im Knochenmark auszuschließen und im Verlauf bei klinisch auffälligen Befunden, insbesondere bei Knochenschmerzen
- Indikationsstellung einer mIBG-Therapie (58)

**Kontraindikationen:** keine.

### IV. Durchführung

Die überweisenden Ärzte sollten darüber informiert werden, dass mit radioaktivem Iod markiertes mIBG ein Zyklotronprodukt ist und daher nicht jederzeit zur Verfügung steht, sondern erst Tage nach Bestellung verfügbar ist. Außerdem kann abhängig von der verwendeten Iodmarkierung ein größerer Zeitraum (Tage) zwischen der Injektion der Substanz und den Szintigraphien notwendig sein.

#### A. Information über relevante frühere Untersuchungen

Die Krankengeschichte des Kindes, Gründe zur Durchführung der mIBG-Szintigraphie, Labordaten, frühere Behandlungen (z. B. Operationen, Chemo- und/oder Strahlentherapie) sowie diagnostische Befunde sollten bei der Szintigraphie vorliegen. Ebenso sollten die aktuell verabreichten Medikamente bekannt sein (siehe unten, B.4.)

#### B. Patientenvorbereitung

##### 1. Bei der Anmeldung des Kindes

Eltern und Kind sollten detaillierte Informationen über die gesamte Untersuchung erhalten. Eine Schilddrüsenblockade muss erfolgen (siehe B.3.). Es muss außerdem sichergestellt sein, dass alle Maßnahmen (siehe C. Vorsichtsmaßnahmen) vor der mIBG-Injektion sowohl Eltern als auch Pflegepersonal (bei stationären Kindern) sorgfältig erklärt werden. Dies sollte am besten durch ein Informationsblatt erfolgen. Eine gute Hydrierung zur Reduzierung der Strahlenexposition wird empfohlen.

##### 2. Vor der Injektion

Eine Anästhesiecreme kann verwendet werden, um die i.-v.-Injektion für das Kind angenehmer zu machen; dabei ist eine Wartezeit von etwa 60 Minuten bis zum Wirkungseintritt erforderlich.

##### 3. Schilddrüsenblockade

Die Schilddrüsenblockade ist wichtig, um die Schilddrüse des Kindes vor einer unnötigen Strahlenexposition zu schützen, da die Schilddrüse von Kindern strahlenempfindlicher als die von Erwachsenen ist. Es stehen die folgenden Alternativen zur Verfügung:

- Na-Perchlorat (Irenat®): mindestens 15-30 Minuten vor der mIBG-Injektion, ca. 1 Tropfen / kg KG, mindestens 10 Tropfen, maximal 20 Tropfen. Als praktisches Protokoll ist eine Blockierung von Tag -1 (Tag vor der mIBG-Applikation) bis Tag

+3 mit 1 Tropfen / kg KG / Tag verteilt auf 3-6 Einzeldosen verbreitet. Angesichts einer Halbwertszeit von Perchlorat von ca. 2 Stunden, erscheint die Verabreichung beginnend am Untersuchungstag ausreichend, unter praktischen Gesichtspunkten mit 4 Einzeldosen pro Tag. Bei der Diagnostik unter Verwendung von <sup>123</sup>I-mIBG ist die Gabe von Na-Perchlorat (Irenat®) zur Schilddrüsenblockade üblich.

- Kaliumiodid kann alternativ angewandt werden, was aber bei der Diagnostik unter Verwendung von <sup>123</sup>I-mIBG unüblich ist. Kaliumiodid wird bei der mIBG-Therapie zur Schilddrüsenblockade eingesetzt. Kaliumiodid würde bei einer seltenen Unverträglichkeit von Na-Perchlorat bevorzugt werden, bei zuvor ungenügender Blockierung oder bei Gabe von <sup>131</sup>I-mIBG: Die europäische pädiatrische Verfahrensanweisung aus dem Jahr 2002 empfahl folgendes Vorgehen: Beginnend am Tag vor der mIBG-Injektion bis zum Tag nach der Injektion sollten Kinder mit einem Alter von 1 Monat bis 3 Jahren 32 mg Kaliumiodid täglich erhalten, von 3-13 Lebensjahren 65 mg und bei älteren Kindern 130 mg täglich. Neugeborene erhalten 16 mg Kaliumiodid nur am Tag vor der mIBG-Injektion. Die europäische Verfahrensanweisung zur mIBG-Szintigraphie von Erwachsenen aus dem Jahr 2010 empfahl als Erwachsenendosis 130 mg Kaliumiodid / Tag von Tag -1 mit Fortführung über 1-2 Tage bei Verwendung von <sup>123</sup>I-mIBG mit einer Dosisanpassung für Kinder (2). Die Autoren der europäischen mIBG-Therapieleitlinie aus dem Jahr 2008 wählten eine gewichtsbezogene Dosierung: Kinder < 5 kg 16 mg Kaliumiodid, 5-15 kg 32 mg Kaliumiodid, über 15-50 kg 65 mg Kaliumiodid, über 50 kg 130 mg Kaliumiodid (16). Es ist zu beachten, dass Kaliumiodid üblicherweise über Sonderanforderung in der Apotheke bestellt werden muss und daher nicht kurzfristig verfügbar ist.

#### 4. Medikamenteninteraktionen

Viele Medikamente beeinflussen die mIBG-Aufnahme und Speicherung (3, 16, 69). Deshalb sollten vor und nach der mIBG-Injektion sowie während der Szintigraphien etwaige Begleitmedikationen genau mit dem überweisenden Arzt besprochen werden.

**Tabelle 1**

Liste ausgewählter Medikamente mit Interferenz zur mIBG-Aufnahme

Interferenz	Ausgewählte Medikamente
Hemmung des Uptake 1 Systems	Trizyklische Antidepressiva, Kokain, Opioide, Labetalol, Metoprolol, Antipsychotika (z. B. Phenothiazine)
Hemmung der Aufnahme in intrazelluläre, Katecholamin-speichernde Granula	Reserpin, Tetrabenazin
Kompetition um die Aufnahme in Katecholamin-speichernde Granula	Norepinephrin, Serotonin, Guanethidin
Ausschüttung / Entleerung aus den Katecholamin-speichernden Granula	Reserpin, Guanethidin, Labetalol, Sympathomimetika (z. B. Phenylpropanolamin, Amphetamine, Dopamin, Isoproterenol, Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin, Xylometazolin)
Erhöhter Uptake und Retention	Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Amlodipin)
Phytomedizin	Ginseng
Weitere Medikamente	ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalapril) Amiodaron (Cordarex), Digoxin

Die im Kindesalter verbreitetsten Medikamenten mit Interferenzen sind Bronchodilatoren, die Fenoterol enthalten (z. B. Berotec®), Salbutamol (z. B. Pädiamol®, Bronchospray®, Sultanol®), Terbutalin (z. B. Bricanyl®) und Nasentropfen/-sprays mit Xylometazolin (z. B. Otriven®).

Die Verwendung von frei verkäuflichen Medikamenten sollte ebenfalls immer bedacht werden. Insgesamt ergeben sich im Kindesalter selten praktische Probleme, da die Kinder eher selten die gelisteten Medikamente einnehmen oder ein vorübergehendes Absetzen oft möglich ist. Allerdings existieren keine genauen Daten, die den Einfluss der o. g. Medikamente auf die mIBG-Speicherung exakt quantifizieren, so dass eine Aussage schwierig ist, wie häufig falsch negative mIBG-Szintigramme unter o. g. Medikation vorkommen bzw. ob die fortgesetzte Einnahme der o. g. Medikamente eine mIBG-Anreicherung tatsächlich vollständig blockieren kann.

### C. Vorsichtsmaßnahmen

- Prüfung, ob Schilddrüsenblockade erfolgt ist.
- Prüfung von etwaigen Medikamenteninteraktionen.
- mIBG soll langsam i. v. injiziert werden (Ausnahme: trägerfreies mIBG (31)).

### D. Radiopharmazeutikum

#### 1. Isotop

- Iod-123 (<sup>123</sup>I)
- (Iod-131 (<sup>131</sup>I)), nur in sehr seltenen Ausnahmefällen für diagnostische Zwecke, siehe D.2)

#### 2. Pharmazeutikum

- mIBG (meta-Iodbenzylguanidin)

<sup>123</sup>I-mIBG ist bei Kindern das Standard-Radiopharmazeutikum, das Szintigraphien mit hoher Qualität erzeugt. Die Gammaenergie von 159 keV bei <sup>123</sup>I ist für die Bildgebung geeigneter als die von 360 keV bei <sup>131</sup>I. Bei der niedrigeren Strahlenexposition ist es außerdem möglich, höhere Aktivitäten von <sup>123</sup>I als von <sup>131</sup>I zu verwenden. Zudem stehen die Ergebnisse der Untersuchung bei Verwendung von <sup>123</sup>I-mIBG früher zur Verfügung.

Aufgrund der oben aufgeführten Vorteile sollte <sup>131</sup>I-mIBG, das in anderen Ländern weiter verbreitet ist, in Deutschland üblicherweise nicht zur diagnostischen Szintigraphie eingesetzt werden. Es kann ggf. zur Abschätzung der Tumorspeicherung bei der Planung einer <sup>131</sup>I-mIBG-Therapie verwendet werden.

#### 3. Erforderliche Aktivitäten

(siehe unten, V. Weitere wissenschaftliche Studien sind für folgende Punkte erforderlich):

Die empfohlene Aktivität in der Nuklearmedizin richtet sich nach den Diagnostischen Referenzwerten der Strahlenschutzkommission (1, 2). Die jeweiligen Aktivitäten sollten gemäß den Empfehlungen des Paediatric Committee der EANM in Relation zum Körpergewicht reduziert werden (25, 37, 38, 54). Die zurzeit aktuelle Publikation der Strahlenschutzkommission bezieht sich auf die EANM-Empfehlungen aus dem Jahr 1990 (54). Die letzte EANM-Empfehlung (58) ist (noch) nicht Grundlage einer Publikation der Strahlenschutzkommission. In einer älteren Version der EANM-Dosiskarte wurde die Aktivität für Erwachsene mit 200 MBq festgelegt. In der aktuellen Publikation wird die Erwachsenenaktivität mit (370-)400 MBq angegeben (25, 37, 38). Diese höhere Aktivität ist gerechtfertigt und sinnvoll, da heute in der Regel eine SPECT-Untersuchung durchgeführt wird. Zudem ist eine ausreichend hohe Aktivität für eine zuverlässige Darstellung von Tumor und Metastasen sowie eine qualitativ hochwertige SPECT unerlässlich. Die angegebenen Aktivitäten sollten daher

keinesfalls unterschritten werden, weil eine schlechte Aufnahmezustatik und unzureichende Bildqualität im Regelfall eine Wiederholungsuntersuchung impliziert mit der Konsequenz einer in der Summe höheren Strahlenexposition. Höhere Aktivitäten können u. a. erforderlich sein, um kleine Tumormanifestationen sicher beurteilen zu können (siehe auch V.).

Minimale Aktivität:

$^{123}\text{I}$ -mIBG = 80 MBq  
 $(^{131}\text{I}$ -mIBG = 35 MBq, nur in Ausnahmen für diagnostische Zwecke, siehe oben, D.2)

Empfohlene Aktivität für 70 kg KG:

$^{123}\text{I}$ -mIBG = (370 -) 400 MBq  
 $(^{131}\text{I}$ -mIBG = 75 MBq, nur in Ausnahmen für diagnostische Zwecke, siehe oben, D.2)

**Tabelle 2**

Anpassung der  $^{123}\text{I}$ -mIBG-Aktivitäten an das Körpergewicht (nach 25, 37, 38, 54)

Körpergewicht (kg)	Aktivität für $^{123}\text{I}$ -mIBG [MBq]	
	Anpassung nach EANM Dosiskarte, Version 1990 (54)	Anpassung nach aktueller EANM Dosiskarte, Version 2007 / 1.5.2008 (25, 37, 38)
3	80	80
4	80	80
6	80	80
8	85	80
10	100	80
12	118	88
14	133	100
16	148	112
18	163	124
20	170	136
30	229	192
40	281	248
50	325	300
60	355	356
65	370	376
70	370	400

#### 4. Injektionstechnik

Langsame Injektion in eine periphere Vene, Nachspülen mit physiologischer Kochsalzlösung. Mögliche, nicht allergische Nebenwirkungen von mIBG (Erbrechen, Tachykardie, Blässe, abdominale Schmerzen) sind bei langsamer Injektion sehr selten und werden bei Verwendung von trägerfreiem mIBG nicht beschrieben (31, 44, 49). Eine schnelle Injektion, die zu den oben angegebenen Nebenwirkungen führt, ist bei Verwendung von geträgertem mIBG daher kontraindiziert. Wenn möglich, sollte die Injektion nicht in einen zentralen Venenkatheter erfolgen; wenn dies unbedingt erforderlich ist, dann sehr, sehr langsam.

## 5. Strahlenexposition

Abhängig von der verwendeten Aktivität und dem Alter des Kindes:

z. B. 5,6 mSv für ein 5 Jahre altes Kind (18 kg KG), das 124 MBq  $^{123}\text{I}$ -mIBG erhalten hat (70).

## E. Durchführung der Untersuchung

Eine kindgerechte Umgebung, kindgerechtes Verhalten und eine spezielle, kindgerechte Ausbildung der/des MTRA sowie in die Untersuchung einbezogene Eltern sind sehr hilfreich, um eine Kooperation des Kindes zu erreichen. Eine Sedierung ist bei kooperativem Kind in der Regel für eine technisch hochwertige Untersuchung nicht erforderlich (55). Insbesondere bei Kindern in der schwierigen Altersgruppe zwischen 1 und 3 Jahren kann eine Sedierung zur Durchführung der Untersuchung notwendig sein, wenn eine ruhige Lagerung für den ganzen Untersuchungszeitraum trotz der genannten Bemühungen nicht zu erreichen ist. Die Entscheidung zur Sedierung wird im Regelfall mit den zuweisenden Kinderonkologen getroffen.

### 1. Untersuchungszeitpunkt

Bei Verwendung von  $^{123}\text{I}$ -mIBG sollten die Aufnahmen 20-24 Stunden nach Injektion angefertigt werden. Um die Dynamik der Anreicherung beurteilen zu können, kann es sinnvoll sein zusätzlich bereits nach ca. 4-6 Stunden Aufnahmen zu akquirieren. Bei unklaren Befunden können weitere Spätaufnahmen – nie später als 48 Stunden p. i. – sinnvoll sein.

Bei Verwendung von  $^{131}\text{I}$ -mIBG werden die Aufnahmen generell 48 Stunden p. i. angefertigt und können 3 Tage p. i. oder später wiederholt werden.

### 2. Kollimator

Es sollten entsprechend den Herstellerempfehlungen Kollimatoren für  $^{123}\text{I}$  bzw.  $^{131}\text{I}$  verwendet werden.

### 3. Positionierung des Kindes

Die besten Bilder erhält man, wenn das Kind möglichst kollimatornah liegt, am besten direkt auf dem Kamerakopf. Wenn vorhanden, sollte ein Spezialtisch mit einer Öffnung für den Kollimator verwendet werden, der eine Lage des Kindes direkt auf dem Kamerakopf ermöglicht. Vor den Aufnahmen sollte die Blase entleert werden bzw. eine frische Windel angezogen werden. Auf eine symmetrische Lagerung des Kindes ist zu achten. Eine Aufnahme in einer zweiten Ebene kann hilfreich sein.

### 4. Aufnahmerichtungen

Bei Kindern, die die ganze Untersuchungszeit ruhig auf der Kamera liegen, können Ganzkörperaufnahmen mit seitlichen Einzelaufnahmen des Kopfes/Schädels sinnvoll sein. Alternativ können Einzelaufnahmen des ganzen Körpers angefertigt werden:

- Kopf/Schädel ventral, dorsal
- Kopf/Schädel rechts- und links-seitlich (unter Einschluss der Arme)
- Thorax ventral, dorsal
- Abdomen ventral, dorsal
- Becken (leere Blase!) ventral, dorsal (seitlich, wenn Blase nicht leer)
- Beine und Füße ventral, dorsal

Die Aufnahmen sollten entsprechend den Einstellungen der Skelettszintigraphien durchgeführt werden, z. B. Großzehen nach innen gedreht und Knie zusammen.



## 5. Computervorgaben

### a. Statische Einzelaufnahmen

Aufnahmezeit minimal 10 Minuten oder 250 Kilocounts per Einzelaufnahme (Kompromiss zwischen bester Bildqualität und erreichbarer Aufnahmezeit). Eine Pixelgröße von etwa 2 mm entspricht einer 256 x 256-Matrix bzw. 128 x 128 mit Zoom.

### b. Ganzkörperaufnahmen

Für Ganzkörperaufnahmen hat sich eine Scangeschwindigkeit von 5 cm/min oder eine Gesamtaufnahmezeit von 30 Minuten als sinnvoll herausgestellt. Die minimalen Laufgeschwindigkeiten sind den Gerätebeschreibungen vor Ort zu entnehmen.

## 6. Zusätzliche Bilder

### a. SPECT

Eine SPECT-Untersuchung erlaubt die bessere anatomische Zuordnung der mIBG-Speicherung, ist in den meisten Fällen unerlässlich und gehört grundsätzlich zum Untersuchungsstandard. Auf keinen Fall sollte sie bei mIBG-Speicherungen in/oder am Rande der Leber oder nahe der Blase bzw. an anderen physiologischerweise intensiv mIBG-speichernden Regionen fehlen. Darüberhinaus können mit der SPECT kleine oder nur gering mIBG-speichernde Tumorherde besser erkannt werden. Insbesondere erlaubt die Darstellung mittels SPECT den Vergleich mit anderen Schnittbildverfahren (MRT/CT) (13, 56, 57).

### b. Landmarking

Sollten Schwierigkeiten auftreten, zwischen einer mIBG-Aufnahme im Tumor und einer Abflussstörung im Nierenbecken zu unterscheiden, kann entweder Furosemid (Lasix®) benutzt werden, um das Nierenbecken auszuwaschen oder in Ausnahmefällen mit MAG3/DTPA die Niere markiert werden. Nur in seltenen Fällen ist ein Blasenkatheter erforderlich; selbst bei Neuroblastomen im Becken führt die Blasenaktivität selten zu Problemen. Das Kind sollte jedoch – falls es kooperativ ist – angehalten werden, die Blase vor den Szintigraphien zu entleeren. Der Einsatz von Landmarking-Methoden ist bei Einsatz von SPECT und angesichts der Verfügbarkeit von MRT und SPECT-CT heutzutage sicher eine extreme Ausnahme.

## F. Interventionen

Nicht vorhanden.

## G. Auswertung

Die Auswertung der planaren Untersuchungsdaten sollte abgeschlossen sein bevor das Kind die Abteilung verlassen hat, um ggf. Zusatzaufnahmen veranlassen zu können. SPECT-Untersuchungen sollten in transversaler, sagittaler und koronaler Schnittebene beurteilt werden. Die Schichtdicke sollte der Auflösung des Gammakamerasystems entsprechen.

## H. Darstellung der Bilder

Schwarz-weiß-Abbildungen aller planaren Szintigramme, SPECT in zwei Ebenen (z. B. transversal und coronal). Bei Ganzkörper-Szintigrammen ventrale und dorsale Aufnahmen in zwei Ausspielungen. Bei der Übermittlung an die Neuroblastom-Studiengruppe sind DICOM-Daten inklusive der SPECT-Akquisitionsdaten wünschenswert.

## I. Interpretation/Befundung/Fehlermöglichkeiten

Das Management von Neuroblastompatienten erfolgt in der Regel interdisziplinär (z. B. im Rahmen von Tumorboards). Auf die Leitlinien internationaler Fachgesellschaften ist zu verweisen (5).

## 1. Normalverteilung von mIBG

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, sind Kenntnisse über die normale mIBG-Speicherung erforderlich (4, 40, 41). mIBG wird physiologischerweise durch Leber, Milz, Myokard, Speicheldrüsen und Nebennieren aufgenommen. Die Myokardspeicherung kann besonders bei Kindern unter 1 Jahr relativ hoch sein. In anderen Altersstufen findet sich eine vergleichbare Speicherung in Leber und Myokard. Auch in der Skelettmuskulatur, Nasenmukosa, Lunge, Harntrakt, Kolon, Gallenblase und Schilddrüse kann sich eine mIBG-Speicherung mit unterschiedlicher Intensität finden, die entweder durch eine hohe adrenergische Innervation oder Catecholaminausscheidung (oder beides) bedingt ist. Bei ca. 10 % der Patienten zeigt sich eine mIBG-Aufnahme in braunem Fettgewebe im Hals/Schulter-Bereich (11, 48).

Freies Iod bewirkt eine SchilddrüsenSpeicherung (die unbedingt blockiert werden sollte, siehe B.2.) sowie Speicherungen im Magen-Darm-Trakt (4). Das knöcherne Skelett zeigt keine mIBG-Speicherung. In den Extremitäten findet sich nur eine leichte Aktivität in den Muskeln; die Knochen selbst können dann als kalte Areale (besonders bei den Kniegelenken) zur Darstellung kommen.

## 2. Pathologie

Eine pathologische mIBG-Speicherung findet sich in Primärtumoren des sympathischen Nervensystems und Metastasen einschließlich Lymphknoten, Leber, Knochen und Knochenmark. Die Intensität der Speicherung kann in benignen und malignen Tumoren identisch sein. Auch eine Reifung des Neuroblastoms muss zu keiner Änderung der Speicherintensität führen. Eine Speicherung des mIBG im Skelettsystem kann entweder fokal betont oder diffus ausgeprägt und entweder durch Knochenmetastasen, Knochenmarkinfiltrationen oder beides bedingt sein.

## 3. Falsch negative Befunde

Einer oder mehrere Herde können aus folgenden Gründen übersehen werden:

- physiologische Gründe: durch eine limitierte Auflösung können kleine Herde nicht zur Darstellung kommen,
- anatomische Gründe: kleine Herde, die nahe am Primärtumor, an großen Metastasen oder in Regionen mit hoher physiologischer Speicherung (Myokard, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Leber, Niere, Blase und Kolon) liegen, können übersehen werden (4, 50),
- kein oder ein nur niedriger Tumoruptake kann durch die Tumorerheterogenität, Tumornekrosen, Fehlen von Granula, fehlender Traceraufnahme des Tumors, durch pharmakologische Blockierungen oder durch unbekannte Gründe bedingt sein (12).

## J. Qualitätskontrolle

Wegen der langen Aufnahmezeiten ist es wichtig, alle Bilder auf Bewegungsartefakte hin zu überprüfen. Dies sollte erfolgen, bevor das Kind die Abteilung verlassen hat.

## V. Weitere wissenschaftliche Studien sind für folgende Punkte erforderlich

- Es gibt zur Zeit keine wissenschaftliche Basis für die Angabe einer „korrekten“ zu injizierenden Aktivität. Erfahrungen aus der mIBG-Therapie haben jedoch gezeigt, dass die Sensitivität des Tumor- und Metastasennachweises durch mIBG mit einer Erhöhung der verwendeten Aktivität ansteigt (17, 21). Dabei sollte auch daran gedacht werden, dass ein richtiges Staging der Neuroblastompatienten von größter klinischer Bedeutung ist.
- Der diagnostische Zugewinn durch eine SPECT/CT mit einer Low-dose-CT gegenüber einer alleinigen SPECT oder gegenüber einer SPECT/MRT-Fusion oder einer side-by-side-Befundung (52) ist bisher unzureichend charakterisiert. Publikationen zu diesem Thema sind erforderlich. In der klinischen Praxis ist für die Festlegung des Patientenmanagements die zusammenschauende Wertung morphologischer und funktionell-bildgebender Verfahren üblich, die Aufnahme an einer Hybridkamera kann dies erleichtern. Da der side-by-side-Vergleich von

funktioneller und morphologischer Bildgebung ein klinischer Standard ist, ist unter dem Gesichtspunkt des ALARA-Prinzips mit dem Ziel einer möglichst geringen Strahlenexposition für Kinder der Nutzen integrierter PET-MRT-Geräte, die aktuell auf den Markt kommen, zu evaluieren.

- PET-CT mit FDG: Mittlerweile vorliegende Publikationen berichten über den möglichen Nutzen der FDG-PET beim Neuroblastom (8, 36, 45, 64). Danach ist  $^{123}\text{I}$ -mIBG sensitiver als FDG, weshalb der routinemäßige Einsatz der FDG-PET beim Neuroblastom nicht empfohlen wird. Es zeichnet sich aber ab, dass bei mIBG-negativen Neuroblastomen oder bei diskrepanten Befunden zwischen mIBG-Szintigraphie und morphologischer Bildgebung eine FDG-PET sinnvoll sein kann (45, 59, 62, 65). Durch FDG-PET (Läsions-Sensitivität 78 %) konnten zusätzliche Herdbefunde im Vergleich zur  $^{123}\text{I}$ -mIBG-Szintigraphie (Läsions-Sensitivität 50 %) detektiert werden.
- PET-CT mit Non-FDG-Radiopharmaka: Für spezifische PET-Tracer wie  $^{11}\text{C}$ -Hydroxyephedrin (HED) und  $^{18}\text{F}$ -DOPA gibt es Publikationen, die den Einsatz bei Tumoren des sympathischen Systems vielversprechend erscheinen lassen (9, 23, 53, 66, 67, 71). Eine einzige Arbeit vergleicht die  $^{11}\text{C}$ -HED-PET/CT mit der  $^{123}\text{I}$ -mIBG-SPECT/CT und kommt an wenigen Neuroblastom-Patienten zu dem Schluss dass die  $^{11}\text{C}$ -HED-PET/CT mindestens den gleichen diagnostischen Nutzen hat (6). Hier sind weitere Vergleichsstudien mit größeren Patientenzahlen notwendig. Auch mit  $^{18}\text{F}$ -Dopa wurden mehr Läsionen als mit der  $^{123}\text{I}$ -mIBG-Szintigraphie entdeckt (53). Bei der Auswahl der zur Verfügung stehenden diagnostischen Radiopharmaka ist die Therapiekonsequenz zu berücksichtigen. mIBG und Somatostatinrezeptor-basierte Radiopharmaka bieten hier den Vorteil, dass sie die Option einer Radionuklidtherapie eröffnen.
- Der diagnostische Zugewinn der PET-CT mit Low-dose-CT gegenüber der alleinigen PET oder gegenüber einer PET-MRT-Fusion bzw. side-by-side-Befundung ist für alle genannten PET-Tracer nicht eindeutig definiert (7, 19). Allerdings ist für die Festlegung des Patientenmanagements die zusammenschauende Wertung morphologischer und funktionellbildgebender Verfahren tägliche klinische Praxis. Die Hybridbildgebung erleichtert dies. Die nachträgliche Software-gestützte Bildfusion von Untersuchungen, die zu separaten Zeitpunkten an unterschiedlichen Geräten durchgeführt wurden, hat oft das Problem unterschiedlicher Patientenlagerung. Auch ist der Zeitaufwand oft erheblich, weshalb sich dieses Vorgehen nicht wirklich breit durchgesetzt hat.
- Somatostatinrezeptor-Diagnostik und -Therapie: Bei mIBG-negativen Neuroblastomen kommt als szintigraphisches Verfahren der nachgeordneten Wahl die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie in Betracht. Aktuelle Publikationen berichten über PET-CT unter Verwendung  $^{68}\text{Ga}$ -markierter Peptide zur Darstellung Somatostatinrezeptor-positiver Neuroblastome (32). Im Falle der Rezeptorpositivität kann als therapeutische Option eine Peptid-Radiorezeptortherapie (mit  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate) diskutiert werden (10).

## VI. 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.

## VII. Literatur

1. Diagnostische Referenzwerte in der Nuklearmedizin. Empfehlungen der Strahlenschutzkommission - Verabschiedet in der 167. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 6./7. Juli 2000.

2. Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. Bundesanzeiger 2003; 143: 17503-4. [Die "Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen" des Bundesamtes vom Strahlenschutz vom 25. September 2012 nennt keine neuen Referenzwerte für die mIBG-Szintigraphie.]
3. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Pepe G, Reske SN, Castellani MR, Chiti A. European Association for Nuclear Medicine. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 2436-2446.
4. Bonnin F, Lumbroso J, Tenenbaum F, et al. Refining interpretation of MIBG scans in children. J Nucl Med 1994; 35: 803-810.
5. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, Giammarile F, Schmidt M, Shulkin BL, Matthay KK, Lewington VJ, Sarnacki S, Hero B, Kaneko M, London WB, Pearson AD, Cohn SL, Monclair T. International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology 2011; 261: 243-257
6. Franzius C, Hermann K, Weckesser M, et al. Whole-body PET/CT with C-11-metahydroxyephedrine in tumors of the sympathetic nervous system: feasibility study and comparison with I-123-mIBG SPECT/CT. J Nucl Med 2006; 47: 1635-1642.
7. Franzius C, Juergens K, Schober O. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? For. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 960-965.
8. Franzius C, Lang K, Wormanns D, et al. PET/CT and PET – application in pediatric oncology. Der Nuklearmediziner 2004; 27: 315-323.
9. Franzius C, Riemann B, Vormoor J, et al. Metastatic neuroblastoma demonstrated by whole-body PET-CT using C-11-HED. Nuklearmedizin 2005; 44: N4-N5.
10. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, Aldridge M, Waddington W, Gaze MN. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. J Nucl Med 2011; 52: 1041-1047
11. Gelfand M. I-123-MIBG uptake in the neck and shoulders of a neuroblastoma patient: damage to sympathetic innervation blocks uptake in brown adipose tissue. Pediatr Radiol 2004; 34: 577-579.
12. Gelfand M. Meta-iodobenzylguanidine in children. Semin Nucle Med 1993; 23: 231-242.
13. Gelfand M, Elgazzar A, Kriss V, et al. Iodine-123-MIBG SPECT versus planar imaging in children with neural crest tumors. J Nucl Med 1994; 35: 1753-1757.
14. Georger B, Hero B, Harms D, et al. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. Cancer 2001; 91: 1905-1913.
15. Giammarile F, Boneu A, Edeline V, et al. Guide de réalisation de la scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine (mIBG) en oncologie pédiatrique. Med Nucl 2000; 24: 35-41.
16. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G; EANM. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1039-1047.
17. Giammarile F, Lumbroso J, Ricard M, et al. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: influence of high-dose on tumour site detection. Eur J Nucl Med 1995; 22: 1180-1183.
18. Gordon I, Peters A, Gutman A, et al. Skeletal assessment in neuroblastoma - the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. J Nucl Med 1990; 31: 129-134.
19. Hahn K, Pfluger T. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? Against. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 966-968.

20. Hero B, Berthold F, Engert H, et al. Neuroblastom. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. 2005.
21. Hickeson M, Charron M, Maris J, et al. Biodistribution of post-therapeutic versus diagnostic I-131-MIBG scans in children with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 268-274.
22. Hoefnagel C, De Kraker J, Valdes Olmos R, et al. [131I]MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1995; 39 (Suppl. 1): 61-64.
23. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with F18-DOPA whole-body PET - initial results. *Radiology* 2002; 222: 507-512.
24. Jacobs A, Delree M, Desprechins B, et al. Consolidating the role of \*I-MIBG-scintigraphy in childhood neuroblastoma: five years of clinical experience. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 157-159.
25. Jacobs F, Thierens H, Piepsz A, Bacher K, Van de Wiele C, Ham H, Dierckx RA. Optimized tracer-dependent dosage cards to obtain weightindependent effective doses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 581-588.
26. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzyl-guanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2596-2606.
27. Kaarsch P, Spix C. Jahresbericht 2005 (1980 - 2004) – Deutsches Kinderkrebsregister.
28. Khafagi F, Shapiro B, Fischer M, et al. Phaeochromocytoma and functioning paraganglioma in childhood and adolescence: role of iodine 131 metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 191-198.
29. Khafagi F, Shapiro B, Gross M. The adrenal gland. In: *Clinical Nuclear Medicine*. Maisey M, Britton K, Gilday D (eds.). Chapman&Hall: London 1989; 271-291.
30. Kinnier-Wilson L, Draper G. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; 3: 301-307.
31. Knickmeier M, Schäfers M, Schober O. Two years' experience using no-carrier-added meta-[I-123]iodobenzylguanidine in clinical studies. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 941.
32. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, Decristoforo C, Gabriel M, Santner W, Kranewitter C, Warwitz B, Waitz D, Kendler D, Virgolini IJ. Functional imaging in phaeochromocytoma and neuroblastoma with 68Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and 123I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 865-873.
33. Kushner B, Cheung N. Exploiting the MIBG-avidity of neuroblastoma for staging and treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 863-864.
34. Kushner B, Yeh S, Kramer K, et al. Impact of metaiodobenzylguanidine scintigraphy on assessing response of high-risk neuroblastoma to dose-intensive induction chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1082-1086.
35. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 1172-1188.
36. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3397-3405.
37. Lassmann M, Biassoni L, Monieus M, et al. The New EANM Dosage Card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 796–798.
38. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C; EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1666 - 1668. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2141.

39. Leung A, Shapiro B, Hattner R, et al. Specificity of radioiodinated MIBG for neural crest tumors in childhood. *J Nucl Med* 1997; 38: 1352-1357.
40. Lumbroso J, Giammarile F, Hartmann O, et al. Upper clavicular and cardiac meta-[123I]iodobenzylguanidine uptake in children. *Q J Nucl Med* 1995; 39: 17-20.
41. Lumbroso J, Guermazi F, Hartmann O, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988; 271: 689-705.
42. Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M. Therapeutic use of [131I]-metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. "Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique" and Nuclear Medicine Co-investigators. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 220-223.
43. Mairs R. Neuroblastoma therapy using radiolabelled [131I]meta-iodobenzylguanidine ([131I]MIBG) in combination with other agents. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1171-1173.
44. Mairs RJ, Cunningham SH, Russell J, et al. No-carrier-added Iodine-131-MIBG: Evaluation of a therapeutic preparation. *J Nucl Med* 1995; 36: 1088-1095.
45. Melzer HI, Coppentrath E, Schmid I, Albert MH, von Schweinitz D, Tudball C, Bartenstein P, Pfluger T. <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy/SPECT versus <sup>18</sup>F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1648-1658.
46. Moyes J, McCready V, Fullbrook A. Neuroblastoma MIBG in its diagnosis and management: Springer, 1989.
47. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodo-benzyl-guanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 24: 672-682.
48. Okuyama C, Ushijima Y, Kubota T, et al. I-123-Metaiodobenzylguanidine uptake in the nape of the neck of children: likely visualization of brown adipose tissue. *J Nucl Med* 2003; 44: 1421-1425.
49. Owens J, Bolster AA, Prosser JE, et al. No-carrier-added I-123-MIBG: an initial clinical study in patients with pheochromocytoma. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 437-440.
50. Parisi M, Greene M, Dykes T, et al. Efficacy of metaiodobenzylguanidine as a scintigraphic agent for the detection of neuroblastoma. *Invest Radiol* 1992; 27: 768-773.
51. Perel Y, Conway J, Kletzel M, et al. Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 13-18.
52. Pfluger T, Schmied C, Porn U, et al. Integrated imaging using MRI and I-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1115-1124.
53. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, Nanni C, Bianchi P, Cistaro A, Sorrentino S, Cabria M, Pession A, Puntoni M, Villavecchia G, Fanti S. Comparison of <sup>18</sup>F-dopa PET/CT and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 1: 57-71.
54. Piepsz A, Hahn K, Roca I, et al. A radiopharmaceutical schedule for image in pediatric. Recommendations of the pediatric task group of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med* 1990; 17: 127-129.
55. Pintelon H, Jonckheer M, Piepsz A. Paediatric nuclear medicine procedures: routine sedation or management of anxiety. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 664-666.
56. Rufini V, Fisher G, Shulkin B, et al. Iodine-123-MIBG imaging of neuroblastoma: utility of SPECT and delayed imaging. *J Nucl Med* 1996; 37: 1464-1468.
57. Rufini V, Giordano A, Di Giuda D, et al. [123I]MIBG scintigraphy in neuroblastoma: a comparison between planar and SPECT imaging. *Q J Nucl Med* 1995; 4: 25-28.

58. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 411-428.
59. Schmidt M, Simon T, Hero B, et al. Is there a benefit of I-131-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 145-151.
60. Schmidt M, Simon T, Hero B, Schicha H, Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1552-1558.
61. Shapiro B, Copp J, Sisson J, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 1985; 26: 576-585.
62. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011; 41: 345-353.
63. Shulkin B, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998; 39: 679-688.
64. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, et al. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 1996; 199: 743-750.
65. Shulkin BL, Koeppe RA, Francis IR, et al. Pheochromocytomas that do not accumulate metaiodobenzylguanidine: Localization with PET and administration of FDG. *Radiology* 1993; 186: 711-715.
66. Shulkin BL, Wieland DM, Baro ME, et al. PET Hydroxyephedrine Imaging of Neuroblastoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 16-21.
67. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, et al. PET Scanning with Hydroxyephedrine: An Approach to the Localization of Pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 1125-1131.
68. Sisson J, Shulkin B. Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 217-223.
69. Solanki K, Bomanji J, Moyes J, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13: 513-521.
70. Stabin M, Gelfand M. Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 93-112.
71. Trampal C, Engler H, Juhlin C, et al. Pheochromocytomas: Detection with C-11 Hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2004; 230: 423-428.
72. Wieland D, Wu J, Brown L, et al. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; 21: 349-353.
73. Young JJ, Ries L, Silverberg E, et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58 (Suppl. 2): 598-602.