



**Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.**

## **Radiologie / Nuklearmedizin**

Inhalt:

1. VHL-Rundbrief Dezember/2015; Heft 4; Jahrgang 16  
Nuklearmedizin in Diagnose und Therapie bei VHL  
von PD Dr. Ruf, Leitender Oberarzt, Klinik für Nuklearmedizin, Universität Freiburg
2. von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung  
März 2010  
Beitrag: Radiologie / Nuklearmedizin
3. VHL-Rundbrief Mai/2007; Heft 2; Jahrgang 8  
Artikel von Prof. Dr. M. Langer, Direktor der Abt. Röntgendiagnostik, Uniklinik Freiburg  
Thema: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

VHL-Rundbrief Dezember/2015; Heft 4; Jahrgang 16  
Zusammenfassung Vortrag PD Dr. Ruf, Leitender Oberarzt, Klinik für Nuklearmedizin, Universität Freiburg  
Thema: Nuklearmedizin in Diagnose und Therapie bei VHL

Das Krankheitsbild der von Hippel-Lindau Erkrankung (VHL) setzt sich aus mehreren Veränderungen in verschiedenen Organsystemen zusammen. In der Diagnostik kommt dabei der Bildgebung ein besonderer Stellenwert zu. Hier ist insbesondere die radiologische Schnittbildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und seltener die Computertomographie (CT) zu nennen. Aber auch die Nuklearmedizin kann einen wertvollen Beitrag zur Diagnostik und Therapie leisten. Im Gegensatz zur radiologischen Diagnostik bzw. zur Strahlentherapie, bei der ein Patient von außen „durchleuchtet“ oder „bestrahlt“ wird, werden dem Patienten bei der nuklearmedizinischen Bildgebung radioaktiv markierte Medikamente (sog. Radiopharmaka oder „Tracer“) verabreicht (meist als intravenöse Spritzengabe). Die Verteilung des Tracers innerhalb des Patienten kann dann anhand der ausgesandten Strahlung bildgebend aufgezeichnet werden. In Abhängigkeit der Substanzklasse, die radioaktiv markiert wird, können unterschiedlichste Vorgänge bzw. (Krankheits-) Prozesse im Körper sichtbar gemacht werden (z.B. krankhaft erhöhter Zuckerstoffwechsel bei Tumoren, Markierung von tumortypischen Strukturen der Zelloberfläche etc.).

Die Bildgebung mit sogenannten „Gammastrahlern“ wird als Szintigraphie bezeichnet. Eine Weiterentwicklung der konventionellen szintigraphischen Bildgebung ist die sogenannte Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bei der anstelle von Gammastrahlern Positronenstrahler für die radioaktive Markierung des Medikaments zum Einsatz kommen.

Unter Berücksichtigung von physikalischen Faktoren und z.B. Bildrekonstruktionsverfahren kann man grob sagen, dass die Bildqualität der PET, und damit auch die Empfindlichkeit des Nachweises eines krankhaften Befunds, derjenigen der konventionellen Szintigraphie überlegen ist. Prinzipiell ist anzumerken, dass es keine nuklearmedizinischen Radiopharmaka gibt, die alle möglichen Veränderung im Rahmen der VHL-Erkrankung nachweisen können. Die nuklearmedizinische Bildgebung bei VHL kommt primär bei der Diagnostik von Tumoren des sog. sympathischen/parasympathischen paraganglionären Systems bzw. der Nebenniere (d.h. Paragangliome bzw. Phäochromozytome) und Tumoren der Bauchspeicheldrüse (Pankreastumoren) zum Einsatz. Diese tumorösen Veränderungen, die auch bei der VHL-Erkrankung auftreten können, zählen zu den sogenannten neuroendokrinen Tumoren (NET), die sich letztlich von hormonbildenden Zellen bzw. deren Vorläufern ableiten.

Zunehmend werden bei den o.g. neuroendokrinen Tumor-manifestationen, auch bei VHL, Radiopharmaka verwendet, welche an den sogenannten Somatostatinrezeptor binden. Dieses Zelloberflächenmolekül wird in vielen dieser Tumor-zellen in erhöhtem Maße ausgebildet. Hierbei gibt es eine Vielzahl von diesen sogenannten Somatostatinrezeptorliganden, da quasi nach dem „Baukastenprinzip“ sowohl die radioaktive Markierung als auch das an den Rezeptor bindende Eiweißmolekül (Peptid) ausgetauscht bzw. modifiziert werden kann.

Während die Somatostatinrezeptorszintigraphie seit über 20 Jahren etabliert ist, kann heutzutage der „große Bruder“, die Somatostatinrezeptor-PET als Goldstandard der NET-Diagnostik bezeichnet werden. Sowohl bei der konventionellen Szintigraphie als auch der PET konnte gezeigt werden, dass gerade bei der NET-Diagnostik die sogenannte Hybridbildgebung, also die Kombination mit einer kontrastmittelgestützten CT, in Form einer Untersuchung als SPECT/CT bzw. PET/CT einen wesentlichen Fortschritt für die Tumordiagnostik lieferten, da sich die radiologische CT-Komponente und die nuklearmedizinische Komponente einander ergänzen. Da es sich bei diesen Untersuchungen um Ganzkörperdiagnostiken handelt, können somit hochempfindlich neuroendokrine Veränderungen im gesamten Körper aufgespürt werden, was insbesondere im Falle einer bösartigen Entartung eines Tumors mit möglicher Streuung (Metastasierung) in andere Körperregionen von Bedeutung ist.

Die am häufigsten verwendeten Tracer für die PET-Diagnostik in Deutschland sind die Gallium-68 (68Ga) markierten Peptide DOTATOC oder DOTATATE.

Bezugnehmend auf das „Baukastenprinzip“ der Somatostatinrezeptorliganden ist auch eine Markierung der Peptide mit Strahlern möglich, die aufgrund ihrer höherenergetischeren Strahlung eine abtötende Wirkung auf benachbarte Zellen ausüben. Für diese Tumorthherapie werden sogenannte Beta-Strahler wie Yttrium-90 (90Y) oder Lutetium-177 (177LU) verwendet, die ihrerseits wiederum an die Peptide DOTATOC oder DOTATATE gekoppelt sind. In der Regel wird die Therapie in 3-5 Zyklen etwa alle 8-12 Wochen stationär verabreicht.

Die Therapie mit diesen Betastrahlern wird auch als Peptidrezeptorradiationuklidtherapie (PRRT) bezeichnet. Die PRRT wird seit über 20 Jahren erfolgreich für die Behandlung neuroendokriner Tumoren eingesetzt und zeichnet sich durch ihre gute Verträglichkeit und hohe Ansprechrate aus, insbesondere wenn man die Therapie mit einer „klassischen“ Chemotherapie vergleicht. Da es sich bei den Somatostatinrezeptorliganden der PRRT jedoch nicht um zugelassene Medikamente im eigentlichen Sinne handelt und kontrollierte prospektive Studien zur ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit erst langsam verfügbar werden, hat diese Therapieform trotz Anerkennung in den Leitlinien zur NET-Behandlung den Status einer Zweitlinientherapie. Dies bedeutet, dass die PRRT meist bei nicht operablen Tumoren und im Falle einer systemischen Erkrankung, d.h. Metastasierung zum Einsatz kommt. Die Ergebnisse einer jüngst vorläufig ausgewerteten Phase-III-Studie zum Einsatz von 177LU-DOTATATE sind jedoch vielversprechend und eine „Aufwertung“ der Therapie in den Leitlinien ist zu erwarten.

Der Vollständigkeit halber muss noch kurz auf das Radiopharmakon MIBG hingewiesen werden, welches in Kombination mit Iod-123 bzw. Iod-131 in der Diagnostik bzw. Therapie von Phäochromozytomen eingesetzt werden kann.

Abschließend ist noch die sogenannte Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) zu erwähnen, welche bei einer Metastasierung in die Leber, zum Einsatz kommt. Bei der SIRT erfolgt die Tumorbestrahlung über in die tumorversorgenden Blutgefäße eingebrachte mikroskopisch kleine Harz- oder Glaskügelchen, die im Gefäßbett der Tumoren „hängen bleiben“. Da diese Kügelchen mit dem Betastrahler Yttrium-90 beladen sind, erfolgt eine lokale Bestrahlung basierend auf der Tumormehrdurchblutung, also unabhängig von zellspezifischen Zielstrukturen wie bei der PRRT.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Tracern werden die Kügelchen nicht systemisch z.B. in eine Armvene gespritzt sondern von einem interventionellen Radiologen mittels Kathetersystemen in das Stromgebiet der Leberarterien „vor Ort“ platziert. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den radiologischen Kollegen, der auch die interventionelle „Machbarkeit“ des Eingriffs überprüfen muss, ist daher unabdingbar. Kann eine SIRT durchgeführt werden, so hat sich bei vielen Tumorerkrankungen gezeigt, dass das Verfahren mindestens genauso gute Ergebnisse wie herkömmliche Partikel- oder Chemoembolisationen erwirkt bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und weniger erforderlichen Therapiesitzungen. Da eine SIRT lediglich eine Behandlung der Lebermetastasierung erlaubt, wird sie meist nur bei einem reinen Leberbefall oder bei einer zumindest dominant die Leber betreffenden Tumorerkrankung eingesetzt.

Zusammengefasst kann die Nuklearmedizin bei der VHL-Erkrankung hinsichtlich neuroendokriner Tumormanifestationen einen wertvollen Beitrag zur Diagnostik und Therapie im Rahmen der interdisziplinären Betreuung leisten.

von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung  
März 2010

Beitrag: Radiologie / Nuklearmedizin

Dr. Weber, St. Gallen (Schweiz); PD Dr. Meyer, Freiburg; Dr. Baumann, Freiburg

### **Zusammenfassung**

Die bildgebenden Verfahren der Radiologie und Nuklearmedizin haben das Ziel, die durch die von der von Hippel-Lindau-Krankheit hervorgerufenen Veränderungen an Organen festzustellen, ihren Verlauf zu überwachen und deren Auswirkungen auf benachbarte Organe zu beschreiben. Die dabei am häufigsten eingesetzten radiologischen Verfahren zur Abbildung der Morphologie (d.h. der Lage, Größe und Beschaffenheit von Organen oder Tumoren) stellen die Magnetresonanztomografie (MRT), die Computertomografie (CT) und der Ultraschall (US) dar. In Ergänzung hierzu werden häufig auch nuklearmedizinische Verfahren eingesetzt. Dies sind die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Einzelphotonenemissionstomografie (SPECT) und Szintigrafie, welche in erster Linie die Funktion von Organen oder Tumoren darstellen und damit die Art und Ausbreitungsdiagnostik ergänzen. Seltener kann auch eine Katheteruntersuchung der Blutgefäße (Angiografie) notwendig sein, um stark durchblutete Tumoren zu veröden und um eine nachfolgende Operation dadurch zu erleichtern. Schließlich können einige nuklearmedizinische Verfahren auch zur weiteren Behandlung von Phäochromozytomen und Inselzelltumoren eingesetzt werden.

### **Bildgebende Verfahren**

#### **MRT**

Die Magnetresonanztomografie verwendet nach heutigem Wissensstand ungefährliche Magnetfelder, um Serienschichtbilder des Körpers herzustellen. Der Vorteil ist eine hervorragende Bildqualität, die es ermöglicht, selbst unter 1 mm große Strukturen darzustellen. Als Nachteil werden von den Patienten die lange Untersuchungsdauer von 20 bis 45 Minuten, die besonders für Menschen mit Platzangst problematische enge „Röhre“ sowie die Lautstärke, empfunden. Die Gabe von geeignetem Kontrastmittel ist bei VHL-Tumoren wichtig, da so eine bessere Darstellung dieser Veränderungen gelingt. Sehr kleine Tumoren wie Hämangioblastome des ZNS lassen sich nur mit Kontrastmittel (KM) aufspüren. Ein Problem ist die nach Gabe von gadolinumhaltigem KM auftretende sog. Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), welche in seltenen Fällen bei eingeschränkter Nierenfunktion auftritt. Sie führt zu einer Verhärtung der Haut und kann auch zu einer Beteiligung innerer Organe führen. In schweren Fällen kann es zu einer Bewegungseinschränkung der Gelenke, sowie Funktionsstörungen von Lungen, Herzmuskel, Skelettmuskulatur und Zwerchfell kommen. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung wird daher vor der MRT-Untersuchung immer eine Bestimmung der Nierenfunktion vorgenommen. Bestimmt wird das Serumkreatinin. Wenn die glomeruläre Filtrationsrate, ein Maß für die Nierenentgiftungsleistung über 30 ml/min beträgt, darf Kontrastmittel gegeben werden. Weiter ist zu beachten, dass die MRT starke Magnetfelder verwendet, die zu einer Erhitzung und Verschiebung von Metallen (Implantate wie Gelenkersatz, Gefäßklammern etc.) und Funktionszerstörung von Geräten wie Herzschrittmachern, Hörgeräten oder Schmerz-/Insulinpumpen führen kann. Daher wird vor jeder MRT-Untersuchung nach derlei Gefahrenquellen vom Personal gefragt und ggf. geprüft, welche hiervon MRT-kompatibel sind. Sollte eine MRT nicht möglich sein, stehen andere Methoden wie die CT oder der Ultraschall zur Verfügung.

#### **CT**

Die Computertomografie setzt anders als die MRT Röntgenstrahlen ein, welche ebenfalls eine heutzutage hervorragende Darstellung der Körperorgane bietet. Vorteile sind dabei die schnellere Untersuchungszeit (ca. 2 bis 10 Minuten), die kürzere „Röhre“, welche auch bei Platzangst eine Untersuchung ermöglicht, und die sehr gute Darstellung knöcherner Strukturen. Einen Nachteil stellt allerdings die Strahlenbelastung dar, welche bei häufigen oder auf mehrere Körperteile ausgedehnten Untersuchungen von Bedeutung ist. Deshalb muss die Notwendigkeit einer CT sorgfältig vom Arzt geprüft werden. Das für die CT verwendete Kontrastmittel ist eine jodhaltige

zähe Flüssigkeit, die zu seltenen allergischen Reaktionen, einer Verstärkung einer Überfunktion der Schilddrüse mit Herzrasen bis hin zum Herzstillstand und Durchfall etc. und bei eingeschränkter Nierenfunktion auch eine Verschlechterung derselben bis zur kompletten Funktionsuntüchtigkeit führen kann. Deshalb wird vor jeder KMGabe ein Schilddrüsen (TSH) und ein Nierenfunktionswert (Kreatinin) bestimmt, wenn der Verdacht auf eine Störung besteht.

### **Ultraschall**

Beim Ultraschall werden über einen sogenannten Schallkopf akustische Signale in den Körper gesandt, die an den Grenzflächen zwischen verschiedenen Geweben im Körper reflektiert werden. Die aus dem Körper reflektierten Schallwellen werden wieder im Schallkopf registriert. Anhand der Dauer, die der Schall vom Aussenden bis zum Wiedereintreffen benötigt und anhand der Stärke der Reflexionen können nahezu in Echtzeit Schnittbilder berechnet werden. Nebenwirkungen dieser Methode sind nicht bekannt, aber die Eindringtiefe des Schalls ist begrenzt. Aufgrund der Schalleitungs- und Reflexionseigenschaften sind vor allem zystische Veränderungen hervorragend darstellbar, aber auch Weichteilstrukturen und Veränderungen an den inneren Organen können untersucht werden. Knochen und Luft stellen jedoch für den Ultraschall Hindernisse dar, so dass die Untersuchung z.B. im Schädel, an den Lungen oder bei großen Luftansammlungen im Darm eingeschränkt ist. Die Ultraschalluntersuchung wird nicht standardisiert als Bildserie dokumentiert und ist somit von dem Untersucher in Bildauswahl und Interpretation abhängig. Prinzipiell kann diese Methode zur Verlaufskontrolle von Bauchorganveränderungen bei der VHLErkrankung herangezogen werden. MRT oder CT sind hinsichtlich der Dokumentation überlegen und aus diesem Grunde vorzuziehen und nach heutigem Wissenstand Standardverfahren für die Verlaufskontrollen.

### **Nuklearmedizinische Bildgebung und Therapie**

Die Nuklearmedizin beschäftigt sich mit der Anwendung offener radioaktiver Stoffe für die Diagnostik und Therapie zahlreicher Erkrankungen. Bei den eingesetzten radioaktiven Stoffen (sog. Radiopharmaka) handelt es sich um radioaktiv markierte körpereigene oder körperfremde Substanzen, die im Körper an bestimmten Stoffwechsel oder Signalwegen (z.B. Zucker oder Botenstoffstoffwechsel) oder Transportprozessen (z.B. Botenstofftransport, Substanzausscheidung über die Nieren) teilnehmen. Die Verteilung eines Radiopharmakons im Körper kann dann über die von ihm ausgesandte Strahlung mittels spezieller Kamerasysteme verfolgt werden, so dass auf diese Weise die zugrunde liegenden Stoffwechsel, Signal und Transportprozesse sichtbar gemacht werden können. Da die Radiopharmaka in äußerst geringen Dosen injiziert werden, sind Nebenwirkungen extrem selten. Auch Allergien spielen keine relevante Rolle. Die physikalische Halbwertszeit gibt die Geschwindigkeit des radioaktiven Zerfalls der zur Markierung verwendeten radioaktiven Atome (Radionuklide) und damit die Abnahme der Strahlung mit der Zeit an. Nach einer Halbwertszeit ist die Strahlung auf die Hälfte abgefallen, nach zwei Halbwertszeiten auf ein Viertel, usw. Die in der Diagnostik eingesetzten Radionuklide haben überwiegend Halbwertszeiten im Bereich von wenigen Stunden (z.B. Fluor18 = 110 Minuten oder Technetium99m = 6 Stunden). Da Radiopharmaka zusätzlich noch über den Urin und/oder Stuhl ausgeschieden werden, ist ihre tatsächliche Halbwertszeit im Körper oft erheblich kürzer. Die resultierende Strahlenbelastung durch die nuklearmedizinische Diagnostik ist daher meist recht gering und vergleichbar mit konventionellen Röntgenaufnahmen oder der CT. Auch für Angehörige sind daher keine speziellen Sicherheitsmaßnahmen notwendig. Die Anwendung nuklearmedizinischer Methoden verbietet sich bei Schwangeren und muss bei Kindern und stillenden Frauen besonders sorgsam gegenüber dem theoretischen Strahlenrisiko abgewogen werden.

Die sehr selektive Anreicherung von Radiopharmaka kann neben der Diagnostik auch zur Therapie von Tumoren genutzt werden, indem das Radiopharmakon im Gegensatz zur Diagnostik nicht mit einem sog. GammaStrahler (d.h. den Körper durchdringende elektromagnetische Strahlung), sondern mit einem BetaStrahler markiert wird. BetaStrahlung besteht aus Elektronen, die aufgrund ihrer geringen Reichweite den Tumor kaum verlassen, so dass sie ihre gesamte Strahlungsenergie in diesem abgeben und ihn im günstigen Fall vollständig abtöten. Die Halbwertszeit von zur Therapie eingesetzter Radionuklide ist meist deutlich länger (z.B. Jod131 = 8 Tage oder Lutetium177 = 6,7 Tage), was erwünscht ist, um eine hohe Strahlendosis im Tumor zu erreichen. Auch werden bei der Therapie höhere Dosierungen eingesetzt, so dass die Patienten aus Strahlenschutzgründen stationär aufgenommen werden. Zum Schutz der Umwelt und der

Angehörigen werden hierbei radioaktive Abwasser und Abfälle gesammelt. Eine Entlassung der Patienten erfolgt nach wenigen Tagen, wenn die von ihnen ausgehende Strahlung unterhalb der natürlichen Umgebungsstrahlung eines Jahres liegt.

### **Szintigrafie**

Bei der konventionellen Szintigraphie wird die Verteilung des Radiopharmakons und damit der Anreicherungsprozess zweidimensional (d.h. in Ansichten des Körpers von vorne oder hinten und von der Seite) abgebildet. Hierfür werden sog. Detektorköpfe (meist zwei), die den Ort und die Intensität der Strahlung erfassen, über der jeweiligen Körperregion positioniert oder sie fahren bei sog. GanzkörperSzintigrammen den Körper langsam von Kopf bis Fuß ab. Zur bildlichen Darstellung wird die Strahlungsintensität in jedem Bildpunkt farbkodiert, beispielweise erscheinen bei der häufig verwendeten Schwarz/WeißSkala Regionen hoher Anreicherung des Radiopharmakons dunkelgrau bis schwarz und solche mit geringer Anreicherung weiß bis hellgrau (oder andersherum).

### **SPECT**

Die Einzelphotonenemissionstomographie oder SPECT (engl. singlephoton emission computed tomography) ist die Fortentwicklung der konventionellen Szintigraphie zu einem dreidimensionalen Schnittbildverfahren, das erlaubt, die Verteilung des Radiopharmakons überlagerungsfrei mittels Schnittbilder in beliebiger Schnitfführung durch den Körper darzustellen. Hierdurch werden die Erkennbarkeit kleinerer Speicherherde und deren räumliche Zuordnung verbessert. Voraussetzung für die Berechnung solcher Schnittbilder ist, dass bei der SPECTMessung die Detektorköpfe die jeweilige Körperregion langsam umkreisen.

### **PET**

Die Positronenemissionstomographie oder PET nutzt sog. Positronenstrahler (z.B. Fluor18) zur dreidimensionalen Bildgebung. Beim Zerfall der freigesetzten Positronen entstehen zwei Gammastrahlungsquanten, die entgegengesetzt zueinander den Körper verlassen und so mit dem Detektorring, der PETKamera, gemessen werden können. Anders als bei den o.g. Verfahren wird der Patient also bei der PET von einem Kamerasystem ringförmig umgeben. Da dieser Ring recht weit und nicht sehr tief ist, wird die PETMessung oft auch bei Platzangst problemlos toleriert. Die besonderen physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Strahlung und der PETSysteme selbst erlauben eine optimale Bildqualität (Auflösung und Empfindlichkeit). Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von PETRadiopharmaka (die kurze HWZ erfordert teils eine aufwendige VorOrtHerstellung) ist die PET meist nur in großen Krankenhäusern bzw. Universitätskliniken verfügbar, auch wenn ihre Verbreitung in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

### **SPECT/CT und PET/CT**

Die SPECT/CT und PET/CT sind neueste Entwicklungen. Es handelt es sich um Kombinationsgeräte aus SPECT bzw. PET und CT, die in nur einem Untersuchungsgang eine kombinierte funktionelle (SPECT bzw. PET) und morphologische (CT) Bildgebung erlauben. Somit ist in der Regel nur noch ein Untersuchungstermin erforderlich. Auch die Aussagekraft der SPECT bzw. PET einerseits und der CT andererseits wird durch die gemeinsame Befundung erhöht. Beispielsweise lässt sich bei Radiopharmaka mit nur geringer Speicherung im gesunden Gewebe eine sichere anatomische Zuordnung von krankhaften Speicherherden erzielen, was z.B. eine optimale Operations oder Bestrahlungsplanung erlaubt.

### **Bildgebung einzelner Untersuchungsregionen**

#### **ZNS**

Das Zentralnervensystem setzt sich aus dem Gehirn, dem Hirnstamm und dem Rückenmark und seinen Hüllen, den Hirnhäuten, zusammen. Im hinteren und unteren Teil des Gehirns liegt das Kleinhirn, wo bei der VHLerkrankung Blutgefäßstumoren, sogenannte Hämangioblastome entstehen können.

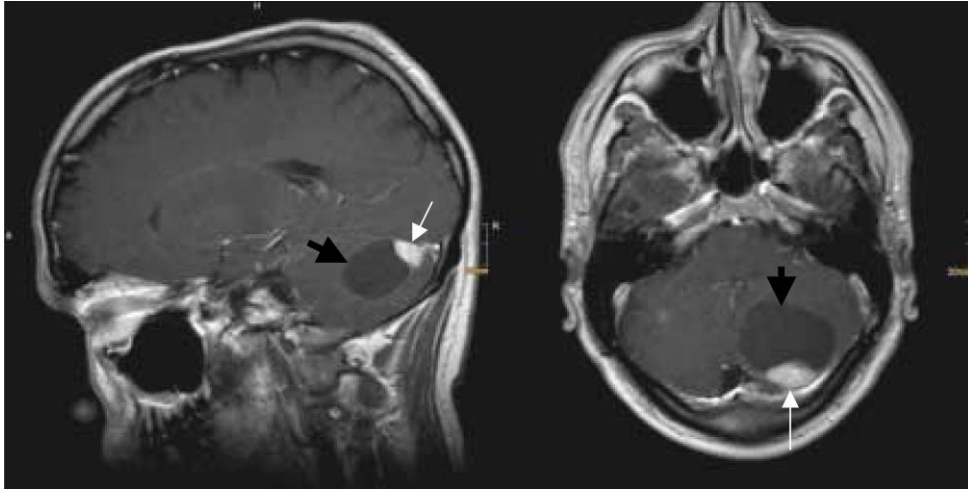


Abb. 20: Zystisches Kleinhirnhämangioblastom mit wandständigem solidem Tumoranteil (weiße Pfeile) und großer Tumorzyste (schwarze Pfeile). Kernspintomographie mit Kontrastmittel (Gadolinium).

Weitere häufige Lokalisationen sind der Hirnstamm und das Rückenmark. Im Großhirn sind Hämangioblastome dagegen sehr selten. Diese Tumoren werden mit Abstand am besten in der MRT mit Kontrastmittel (KM) dargestellt. Durch eine Flüssigkeitsabsonderung dieser Tumoren entstehen bei nicht wenigen Hämangioblastomen flüssigkeitsgefüllte Anteile, die von einer zarten Membran umgeben sind (Zyste) (Abb. 20 und 21). Bei sehr großen Tumorknoten kann allerdings vor einer Operation eine Darstellung der üblicherweise sehr starken Durchblutung mittels Katheterangiografie nötig sein, um das Operationsrisiko durch Darstellung der Gefäßversorgung und eventueller gleichzeitig durchzuführender Verödung dieser Gefäße zu verringern (Abb. 22). Sehr selten können Tumore des Felsenbeins vorliegen, welche zu einer Schwerhörigkeit mit Ertaubung führen können.

Diese Tumoren des endolymphatischen Sacks (ELST) gehen typischerweise von einer Innenohrstruktur im Felsenbein aus und wachsen rasch bis in die hintere Schädelgrube in Nachbarschaft des Kleinhirns. Die typischerweise mit vorliegende knöcherne Zerstörung des Felsenbeines kann besser mit der CT als MRT erkannt werden; der Tumor selbst wird besser im MRT erkannt.





Abb. 21: Hämangioblastom des Rückenmarks in Höhe des 11. Brustwirbels. Knötchenartige KMAufnahme (dünner Pfeil) mit dazugehöriger Zyste (dicker Pfeil).

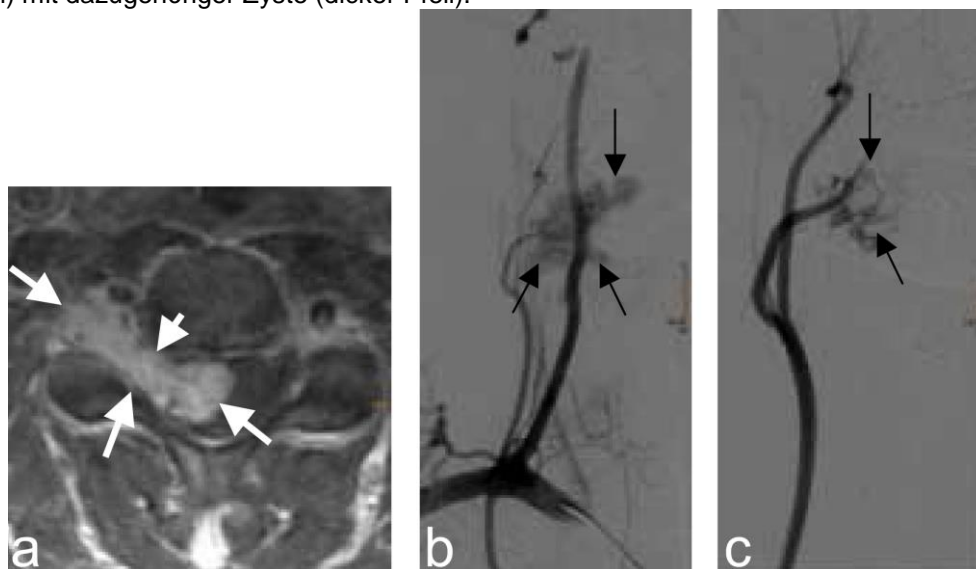


Abb. 22: Darstellung eines Hämangioblastoms der Halswirbelsäule mit kräftiger Durchblutung im a MRT (weiße Pfeile), b in der Angiografie (schwarze Pfeile) vor und c nach Verödung.

### Innere Organe

Die Bildgebung der inneren Organe fokussiert sich beim VHL-Patienten auf Nieren, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse (Pankreas), da hier die häufigsten Veränderungen wie Zysten, Phäochromozytome und Nierenzellkarzinome, aber auch seltenerer Krankheitsfolgen, wie Zystadenome oder endokrine Pankreastumoren auftreten.

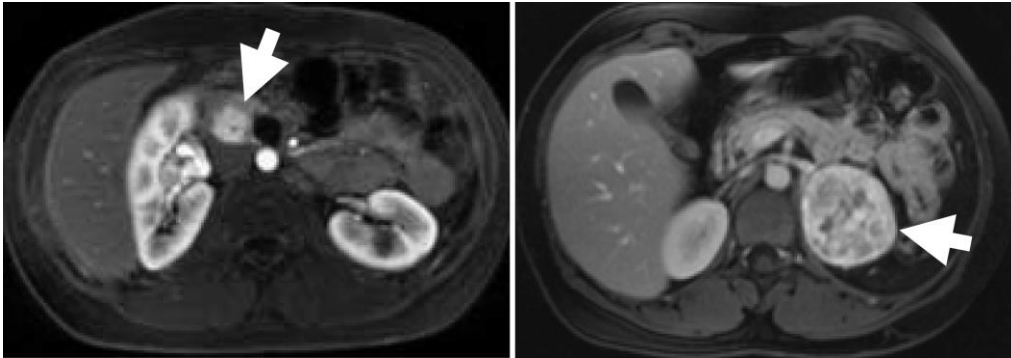


Abb. 23:

Die T2gewichtete Bildgebung zeigt mehrere Zysten der rechten Niere signalreich (links). Die größte Zyste (Pfeil) weist dabei mehrere Septen auf. Auf dem korrespondierenden T1gewichteten Bild (Mitte) erscheinen dabei einzelne Zystenanteile signalreich, was auf einen Proteinreichtum des Zystenflüssigkeit hinweist. Solche Zysten nennt man „komplizierte Zysten“, sie müssen besonders genau kontrolliert werden. Bei einem anderen Patienten bestehen multiple Pankreaszysten (rechts).

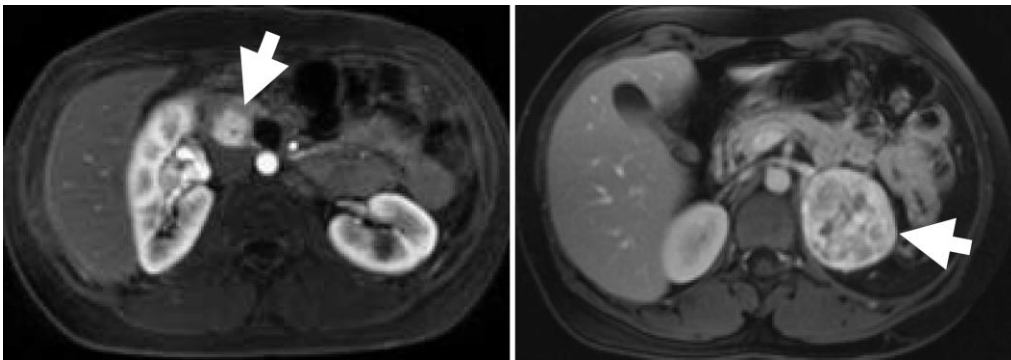


Abb. 24: T1gewichtete MRTBilder mit Fettsättigung nach Kontrastmittelgabe. Bei einem Fall eines neuroendokrinen Tumors im Pankreaskopf (links) und eines großen Phäochromozytoms der linken Nebenniere (rechts) zeigt sich exemplarisch die frühe und intensive Kontrastmittelaufnahme.

Wie beschrieben, stehen dafür verschiedene Verfahren zur Verfügung. Neben der Kenntnis der typischen Manifestationen der VHL-Erkrankung, kommt der minutiösen Verlaufskontrolle die höchste Bedeutung zu. Zysten können im Verlauf an Größe zu oder abnehmen oder sogar unter Narbenbildung ganz verschwinden. Insbesondere an der Niere können sich aber auch Karzinome aus Zysten entwickeln oder neue Tumore mit zystischer Komponente entstehen, wobei die Veränderungen meist langsam vonstatten gehen.

Die beste Reproduzierbarkeit unter Vermeidung von Röntgenstrahlen erlaubt die MRT, die bei bekannten Veränderungen jährlich erfolgen sollte. Dabei ist die Kombination aus Flüssigkeitssensitiven Bildern (T2gewichtete) und Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe (bei erhaltener Nierenfunktion) unverzichtbar. Da Phäochromozytome, neuroendokrine Tumore und Hämangioblastome des miterfassten Spinalkanals sehr früh Kontrastmittel anreichern, sollte dabei auch eine früharterielle Bildgebung erfolgen.

### Phäochromozytome

Morphologisch werden Phäochromozytome am besten mit der MRT dargestellt. Die nuklearmedizinische Bildgebung erlaubt die Darstellung der endokrinen Aktivität (Funktion) dieser Nebennierenmarkstumoren und damit eine Art und ggf. Ausbreitungsdiagnostik. Für die Szintigraphie inkl. SPECT bei Phäochromozytomen wird allgemein [<sup>123</sup>I]MIBG verwendet, welches mit einer Bestellzeit von 23 Tagen im Voraus überall in Deutschland verfügbar ist. [<sup>123</sup>I]MIBG wird im Wesentlichen über den Botenstofftransporter für das sog. Noradrenalin in Phäochromozytomzellen aufgenommen. Da die Aufnahme in andere Zellen meist nur sehr gering

ist, entspricht ein positiver Befund in der [<sup>123</sup>I]MIBGSzintigraphie in der Regel auch einem adrenalen oder extraadrenalen Phäochromozytom oder einem Tochtergeschwulst im Falle von malignen Phäochromozytomen.

Kleinere Phäochromozytome können der Szintigraphie und SPECT aber auflösungsbedingt entgehen. Dieser Nachteil wird durch die SPECT/CT teilweise aufgehoben. Um eine Aufnahme des radioaktiven Jod123 in die Schilddrüse und damit eine relevante Strahlenexposition dieses Organs zu vermeiden, ist eine Vorbehandlung mit PerchloratTropfen notwendig, bei Erwachsenen mindestens 30 Minuten vor der [<sup>123</sup>I]MIBGInjektion (idealerweise und insbesondere bei Kindern bereits 1 Tag zuvor bis 2 Tage danach). Die Aufnahmen selbst werden 4 und 24 Stunden nach der Injektion angefertigt, so dass [<sup>123</sup>I]MIBGUntersuchungen relativ langwierig sind. Ein weiterer Nachteil ist, dass zahlreiche Medikamente die Untersuchung mit [<sup>123</sup>I]MIBG stören können, so dass diese nach Möglichkeit in Absprache mit den behandelnden Ärzten abzusetzen sind; hierzu zählen verschiedene Blutdruck und Herzmedikamente sowie Antidepressiva. Neben der mit dem GammaStrahler Jod123 markierten Substanz gibt es auch ein mit dem BetaStrahler Jod131 markiertes [<sup>131</sup>I]MIBG, welches sich zur Therapie von inoperablen und/oder metastasierten Phäochromozytomen eignet. Auch wenn eine solche Behandlung das Tumorstadium meist nur aufhält oder zu einer geringen Tumorrückbildung führt, verbessert sie die Lebensqualität oft erheblich.

Gegenüber der Bildgebung mit [<sup>123</sup>I]MIBG stellt die [<sup>18</sup>F]DOPAPET bzw. PET/CT eine erhebliche Verbesserung dar, die seit einigen Jahren in größeren Kliniken zur Verfügung steht. [<sup>18</sup>F]DOPA wird als Vorstufe der von Phäochromozytomen produzierten Botenstoffe in diese aufgenommen und angereichert. Eine Schilddrüsenblockade ist nicht notwendig und die Untersuchungszeit beträgt bei modernen PET/CTTomographen von der Injektion bis zum Untersuchungsende nur etwa eine Stunde. Im Vergleich zur [<sup>123</sup>I]MIBGSPECT besitzt [<sup>18</sup>F]DOPAPET ferner einen höheren Bildkontrast sowie eine deutlich höhere Auflösung, so dass selbst kleinste Phäochromozytome sowie evtl. Absiedlungen mit unübertroffener Genauigkeit erfasst werden.

### **Inselzelltumoren**

Zur nuklearmedizinischen Diagnostik von Inselzelltumoren bzw. neuroendokrinen Tumoren stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, deren erfolgreicher Einsatz von der Art und Größe der Tumore abhängt. Zahlreiche dieser Tumore, die BotenstoffRezeptoren für das sog. Somatostatin auf ihrer Oberfläche tragen, lassen sich mit der [<sup>111</sup>In]OctreotidSPECT und [<sup>68</sup>Ga]DOTATOCPET (auch bei kleineren Tumoren) nachweisen. In inoperablen Fällen können neuroendokrine Tumoren ferner mit betastrahlendem [<sup>90</sup>Y]DOTATOC oder [<sup>177</sup>Lu] DOTATATE behandelt werden, sofern sie ausreichend Somatostatinrezeptoren tragen (d.h. in der [<sup>111</sup>In]OctreotidSPECT oder [<sup>68</sup>Ga]DOTATOCPET kräftig zur Darstellung kommen). Eine weitere Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Nierenfunktion, da [<sup>177</sup>Lu]DOTATATE und [<sup>90</sup>Y]DOTATOC über die Nieren ausgeschieden werden.

Die sog. Nierenzintigraphie oder Isotopennephrographie erlaubt eine Bestimmung der nach Körperseite (links/rechts) und ggf. auch Nierenanteil (z.B. oberer, mittlerer und unterer Anteil) getrennten Ausscheidungsleistung (sog. Clearance) der Nieren. Dies kann von großer Bedeutung für die Operationsplanung von Nierentumoren sein, wenn es gilt, die nach der Operation, bei der ggf. auch gesunde Nierenanteile entfernt werden müssen, noch zu erwartende RestNierenfunktion abzuschätzen. Hierbei kommt in der Regel das Radiopharmakon [<sup>99m</sup>Tc]MAG3 zum Einsatz. Die [<sup>99m</sup>Tc]MAG3Szintigraphie ist auch unter strahlenhygienischen Aspekten ein sehr schonendes Verfahren und wird so gerade auch für Kinder empfohlen (Messzeit ca. 30 bis 45 Minuten). Abgesehen von einer ausreichenden Trinkmenge vor der Untersuchung (ca. 10 ml pro kg Körpergewicht) ist i.d.R. keine besondere Vorbereitung notwendig. Bei bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. KreatininWert > 3 mg/dl) und wenn es darum geht, besonders kleine Nierenareale zu beurteilen (z.B. bei kindlichen Nieren), ist die [<sup>99m</sup>Tc]MAG3Szintigraphie nur eingeschränkt sinnvoll. Hierfür ist die sog. [<sup>99m</sup>Tc]DMSASPECT geeigneter, welche allerdings eine etwas höhere Strahlenexposition sowie längere Untersuchungsdauer bedingt (20 bis 30 Minuten Aufnahmezeit nach einer Wartezeit von 2 bis 3 Stunden nach Injektion) Zur Diagnostik von Tochtergeschwulsten in den Knochen (sog. Knochenmetastasen) wird häufig eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Hierfür werden meist die Radiopharmaka [<sup>99m</sup>Tc]HDP oder [<sup>99m</sup>Tc]MDP verwendet. Diese Substanzen (sog. Diphosphonate) nehmen am

Knochenstoffwechsel teil und reichern sich so in Knochengebieten mit lebhaftem Stoffwechsel an. Zwei Stunden nach Injektion des Radiopharmakons werden die Aufnahmen als GanzkörperSzintigraphie von Kopf bis Fuß angefertigt. Besondere Vorbereitungen sind nicht erforderlich. Der Patient sollte aber in der Pause zwischen Injektion und der Aufnahme reichlich trinken (ca. 1 bis 2 Liter) und häufiger die Blase leeren. Dies fördert zum einen die Substanzausscheidung und reduziert damit die Strahlenbelastung, zum anderen verbessert es die Bildqualität. Neben der o.g. GanzkörperSzintigraphie erfolgen meist auch Zusatzaufnahmen (z.B. als seitliche Aufnahmen oder als SPECT) von Knochen und Gelenkregionen mit unklaren Befunden. Wichtig ist, dass neben bösartigen Prozessen auch zahlreiche gutartige Veränderungen zu einer Steigerung des Knochenstoffwechsels führen können. Hierzu zählen insbesondere Knochenbrüche (frische, aber auch ältere), Knochenoperationen (z.B. Prothesen), Prellungen (insbes. der Rippen) und sehr häufig degenerative Gelenkveränderungen (Gelenkverschleiß). Daher ist es wichtig, im Gespräch mit dem Nuklearmediziner auf solche Veränderungen hinzuweisen, sofern sie bekannt sind. Verbleiben unklare Befunde, werden zusätzlich oft weitere gezielte Röntgenuntersuchungen empfohlen. Es ist anzumerken, dass Metastasen von Nierenzellkarzinomen oft vornehmlich zu einem Knochenabbau führen, so dass die Radiopharmakonanreicherung vermindert oder nur im Randbereich der Metastase gesteigert sein kann. Dies schränkt die Aussagekraft der Knochenszintigraphie bei dieser speziellen Tumorart etwas ein.

VHL-Rundbrief Mai/2007; Heft 2; Jahrgang 8

Artikel von Prof. Dr. M. Langer, Direktor der Abteilung Röntgendiagnostik, Universitätsklinik Freiburg

Thema: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

Seit Anfang des Jahres 2007 müssen Betroffene, die ihre Kontrolluntersuchungen in Freiburg machen lassen, ihre Nierenfunktion im Vorwege bei ihrem Hausarzt untersuchen lassen, damit die Kernspinn (MRT) Untersuchungen durchgeführt werden können. Der Grund für diese Vorsichtsmaßnahme sind Berichte über eine Unverträglichkeit des Kontrastmittels Gadolinium DTPA bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei 3-5 Prozent der Personen mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion, die unter Umständen bereits DIALYSEPFLICHTIG ist, kann die Erkrankung „Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)“ auftreten. Da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann, hat sich die Universitätsklinik Freiburg zu dieser Vorsichtsmaßnahme entschieden. Der U.S. Food and Drug Administration (FDA) liegen mehr als 90 Fälle von NSF vor. Die meisten Betroffenen waren einer deutlich höheren Gadolinium DTPA Dosis ausgesetzt, als dieses bei den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen der Fall ist. Um jedoch zu vermeiden, dass Patienten auf Grund von MRT Untersuchungen NSF entwickeln, wurde diese Vorsichtsmaßnahme getroffen. Es gibt bislang auch noch keine Richtlinie, wie mit Betroffenen verfahren werden soll, die einen zu hohen Kreatininwert haben. Dieses muss immer im Einzelfall entschieden werden. In der Regel werden für diese Patienten MRT Untersuchungen OHNE Gabe von intravenösen Kontrastmitteln durchgeführt. Viele Fragestellungen sind hierdurch schon recht gut zu beantworten. Im folgenden das Anschreiben von Prof. Dr. M. Langer, Direktor der Abteilung Röntgendiagnostik der Radiologischen Universitätsklinik Freiburg an die überweisenden Ärzte (in Klammern die „Übersetzung“ für Laien):

### **Patientensicherheitsinformation**

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,  
die Abteilung Röntgendiagnostik möchte Sie über einen aktuellen, für die Patientensicherheit wesentlichen Sachverhalt informieren.

Gemäß aktueller Verlautbarungen der FDA (U.S. Food and Drug Administration) wird auf einen möglichen Zusammenhang der Entwicklung einer Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) mit der vorausgehenden i.v. Injektion gadoliniumhaltiger (Gd) MRT-Kontrastmittel aufmerksam gemacht. Die Erkrankung betrifft soweit bisher bekannt, hauptsächlich Patienten mit manifester (bestehender) Niereninsuffizienz. Es kommt dabei zu schmerzhaften, flächenhaften Hautschwellungen und –verdickungen v.a. im Bereich der Extremitäten, die im Verlauf von Tagen bis Wochen entstehen. Im Anschluss an die Hautveränderungen können Kontrakturen (Versteifungen) der Gelenke auftreten, die in manchen Fällen bis zur Bewegungsunfähigkeit führen. Daneben klagen die Patienten über Muskelschwäche. Die NFS ist eine systemische Erkrankung, die eine Fibrose (Vernarbung) innerer Organe auslösen kann und für die es bislang keine Heilung gibt. Der FDA liegen bislang 90 NFS-Fälle nach Exposition (Verabreichung) mit Gd-Kontrastmitteln vor. Viele der Patienten erhielten höhere Kontrastmitteldosen (> 1mmol/kg KG) im Rahmen der MR-Angiographie. Es wird angenommen, dass alle auf dem Markt erhältlichen Gd-Kontrastmittel eine NFS auslösen können. Die Pathogenese (Krankheitsentstehung) ist noch ungeklärt, der Zusammenhang mit Gd-haltigen KM-Injektionen wird derzeit weltweit einer intensiven Prüfung unterzogen.

Um unsere gemeinsamen Patienten nicht zu gefährden, hat die Abteilung Röntgendiagnostik bis auf weiteres eine Änderung der Prozessabläufe in der Magnetresonanztomographie (MRT) vorgenommen.

- 1. Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz erhalten ab sofort keine Gd-haltigen Kontrastmittel. Ausnahme: Untersuchung aus vitaler Indikation. Zwingend ist sofort nach der Exposition (Verabreichung) eine Dialyse vorzusehen.**
- 2. Für alle Patienten, bei denen eine MRT mit Gd-Kontrastmitteln vorgesehen ist, müssen aktuelle Kreatininwerte zur Untersuchung vorliegen, analog zur Computertomographie. Bei Werten über 1,5 mmol/l ist die Gd-Injektion nicht mehr indiziert (angezeigt).**

Um einen reibungslosen Ablauf der Untersuchungen auch weiterhin zu gewährleisten, bittet Sie die Abteilung Röntgendiagnostik um Ihre uneingeschränkte Kooperation und gleichzeitig für Ihr Verständnis für diese Maßnahmen.