

¹¹¹Indium-Pentetreotidszintigraphie beim Medulloblastom: Ein Vergleich mit
der Magnetresonanztomographie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Urs Elke
aus Bochum

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. H.-J. Biersack
2. Gutachter: Professor Dr. med. H. Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 14. Mai 2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. H.-J. Biersack

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung und Fragestellung	8
2.1 Pathologie und Epidemiologie	8
2.2 Klinische Symptomatik	10
2.3 Bildgebende Diagnostik	11
2.4 Therapie	12
2.5 Fragestellung	14
3. Patienten und Methoden	15
3.1 Patienten	15
3.2 Bildgebende Verfahren	15
3.2.1 ¹¹¹ In-Pentetreotid Szintigraphie	15
3.2.2 Magnetresonanztomographie	16
3.3 Auswertung	17
4. Ergebnisse	19
4.1 Epidemiologische Ergebnisse	19
4.2 Ergebnisse der läsionenbezogenen Auswertung	19
4.3 Ergebnisse der untersuchungsbezogenen Auswertung	21
5. Diskussion	24
5.1 Epidemiologie	24
5.2 Bildgebende Verfahren	25
6. Zusammenfassung	32
7. Literaturverzeichnis	33
8. Danksagung	41
9. Lebenslauf	42

1. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
D-Phe	D-Phenylalanin (Aminosäure)
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
FDG	Fluordesoxyglucose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FN	Falsch Negativ
FP	Falsch Positiv
Gd	Gadolinium
HIT-SKK	Hirntumor-Säuglinge und Kleinkinder Studie
HWZ	Halbwertszeit
¹¹¹ In	Indium-111
¹²³ I-MIBG	Iod-123-Metaiodbenzylguanidin
keV	Kiloelektronenvolt
LCS	Liquor cerebrospinalis
MB	Medulloblastom
MBq	Megabequerel
MRT	Magnetresonanztomographie
mT	Millitesla (Einheit für die magnetische Feldstärke)
MTX	Methotrexat
NPW	negativer prädiktiver Wert
PET	Positronen Emissions Tomographie
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor
PPW	positiver prädiktiver Wert
RN	Richtig Negativ
RP	Richtig Positiv
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie
SRS	Somatostatinrezeptorzintigraphie
SSR	Somatostatinrezeptor
sst	Somatostatinrezeptor Subtyp

T1	Longitudinale Magnetisierung der Protonen bei der MRT
T2	Transversale Magnetisierung der Protonen bei der MRT
^{99m}Tc	^{99m}Tc Technetium, metastabiles Technetium mit einer HWZ von 6h
Tc-HMPAO	Technetium-Hexamethylpropylaminoxid
Tc-ECD	Technetium-Ethylcysteinat-Dimer
^{201}Tl	Thallium-201
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem

2. Einleitung

2.1 Pathologie und Epidemiologie

Die Bezeichnung Medulloblastom (MB) wurde im Jahr 1925 durch die beiden Ärzte H. Cushing und P. Bailey geprägt wie von Rutka und Hoffman, 1996, beschrieben. Zunächst wurde diese Tumorentität als „Spongioblastoma cerebelli“ bezeichnet, jedoch war Cushing und Bailey klar, dass ein Spongioblast keine gute Charakterisierung einer Zelle des Nervensystems war. Daraufhin beschlossen sie in Anlehnung an die Hypothese von fünf originären

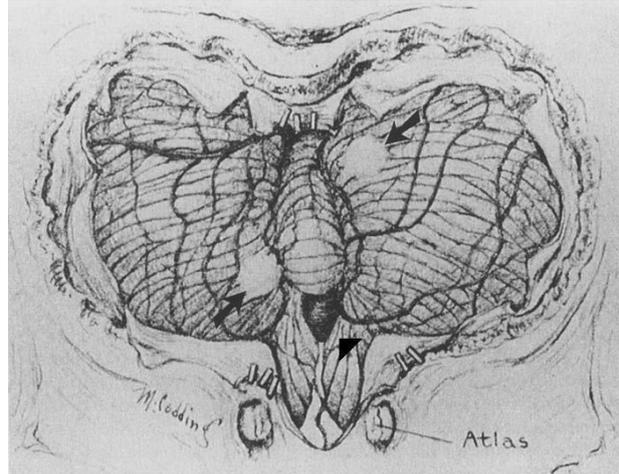
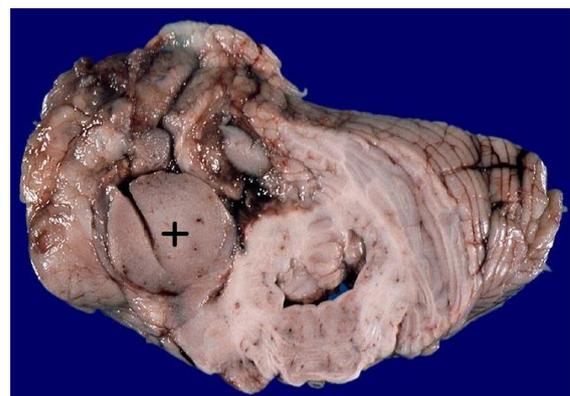


Abbildung 1: Intraoperative Skizze eines Medulloblastoms (Pfeilspitze) und zweier Metastasen (Pfeile) von H. Cushing. (Quelle: Harvey Cushing: Selected papers on neurosurgery. Yale University Press, 1969, pp 168)

Stammzellen des Gehirns, die von Shaper im Jahr 1897 propagiert worden war, die Tumorzellen als potenziell omnipotent anzusehen und sie somit als Medulloblast und den Tumor als Medulloblastom zu bezeichnen (Rutka und Hoffman, 1996).

Beim MB handelt es sich um einen hochmalignen Tumor des Zentralnervensystems (ZNS). Der Tumor entsteht aus primitiven neuroektodermalen Zellen, aus denen sich in der Entwicklungsgeschichte Teile des ZNS entwickelt haben. Deswegen wird er seit 1983 zu der Klasse der als PNET bezeichneten Tumoren gezählt (Rorke, 1983). Etwa 75% der MB finden sich im Kleinhirnwurm, die restlichen 25% im Dach des 4. Ventrikels oder etwas seltener

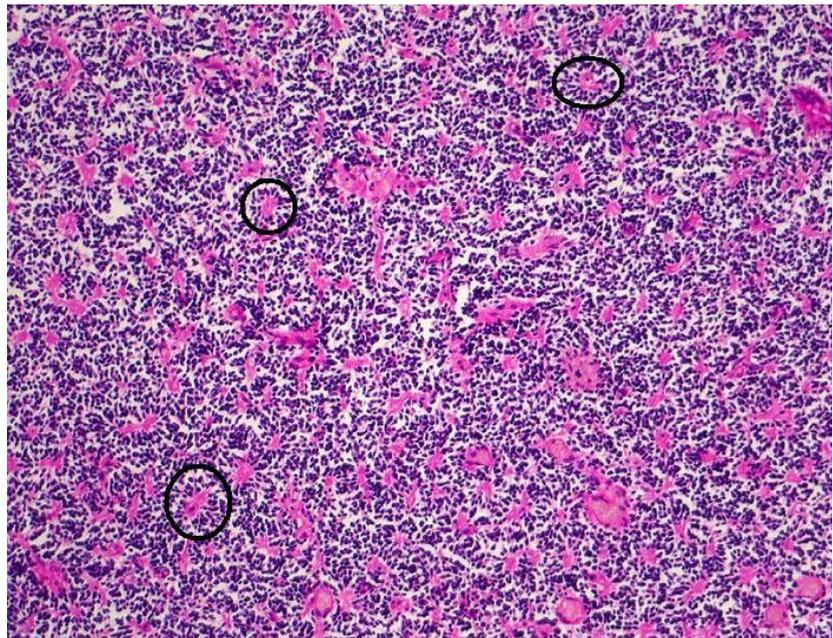


[PathoPic](#)®

Abbildung 2: Makroskopisches Präparat eines Medulloblastom (+) im Kleinhirn mit peritumorösen Gewebeveränderungen. (Institut f. Pathologie, Universität Basel, 2008
Zugriffsdatum: 01.12.2008)

in einer der beiden Kleinhirnhemisphären (Abb. 1 und 2). Für die Ätiologie des MB werden zurzeit mehrere unterschiedliche Mutationen in Tumorsuppressorgenen (PTCH2, PTCH1, APC u. a.) auf verschiedenen Chromosomen (1, 5, 9, 10 u. a.) diskutiert (Zakrzewska et al., 2004). Allerdings gibt es auch einige Syndrome, die mit einer höheren Erkrankungsrate als die der Durchschnittsbevölkerung einhergehen. Dazu zählen am ehesten das Gorlin-Syndrom (sog. Basalzellnävus-Syndrom) (Amlashi et al., 2003), das Turcot-Syndrom, das Rubinstein-Taybi-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom (familiäres Krebsyndrom) und die Ataxia teleangiectasia (Taylor et al., 2000). Der Tumor zeigt eine frühe Ausbreitung über den Liquor cerebrospinalis mit Filiae im Bereich der gesamten Neuraxis und gelegentlich auch sog. Abtropfmetastasen, die solide Tumormassen im Subarachnoidalraum darstellen (Niemeyer, 2004). Fernmetastasen in andere Körperregionen und Organe sind eher selten, finden sich jedoch, wenn sie auftreten, häufig im Knochenmark. Histologisch weist das MB häufig ein Wachstum auf,

das mit Bildung von neuroblastischen Pseudorosetten einhergeht, sog. Homer-Wright Rosetten (Abb. 3). Das Medulloblastom ist mit einer Inzidenz von bis zu ca. 25% die häufigste Entität solider Hirntumore bei Kindern. Es tritt mit einem mittleren Erkrankungsalter von 5 Jahren hauptsächlich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auf (Niemeyer, 2004). Bei Erwachsenen macht das Medullo-



[PathoPic](#)®

Abbildung 3: Mikroskopisches Bild eines Medulloblastoms mit hyperchromatischen Zellen ohne Zytoplasma. Man erkennt mehrere Homer-Wright-Rosetten am typischen eosinophilen Zentrum aus Zellfortsätzen (Kreise). (HE-Färbung). (Institut f. Pathologie, Universität Basel 2008, Zugriffsdatum: 01.12.2008)

blastom gerade mal 1-5% aller Hirntumore aus (Kleihues et al., 2001; Packer et al., 1999a). Die Geschlechterverteilung ist mit 1,5 zu 1 zu Ungunsten der Männer verschoben.

2.2 Klinische Symptomatik

Die Verdachtsdiagnose Medulloblastom wird meist aufgrund der doch sehr typischen klinischen Beschwerden gestellt. Diese Beschwerden werden jedoch nicht selten am Anfang übersehen oder nicht ernst genommen, da sie nicht permanent vorhanden sind, sondern intermittierend und in unregelmäßigen Abständen auftreten. Sie werden häufig für drei oder mehr Monate als vorübergehend betrachtet und toleriert, bevor dann die Diagnose gestellt wird. Zu diesen häufigsten unspezifischen Symptomen zu Beginn der Erkrankung gehören in 70-90% der Fälle Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen (insbesondere morgendliches Nüchternerebrechen) und Lethargie. Sie entstehen aufgrund eines langsam ansteigenden intracraniellen Druckes und sind daher auch keiner bestimmten Lokalisation im Gehirn zuzuordnen. Den angestiegenen intracraniellen Druck kann man anhand verschiedener Untersuchungsparameter erkennen. Dazu zählen vor allem die Fundoskopie, bei der sich eine deutliche Stauungspapille zeigt, und die neurologische Untersuchung der Hirnnerven (besonders des Nervus abducens, N. VI). Eine Schädigung dieses Nerven zeigt sich durch die Unfähigkeit die Augen abduzieren zu können.

Die späteren Symptome des Tumorprogresses sind direkte Folge einer Kompression von gesundem Kleinhirngewebe oder einer Invasion desselben durch den Tumor. Zu diesen Symptomen gehören Ataxie der oberen Extremität und ein Unvermögen, den Körperstamm aufrecht zu halten. Bei zusätzlichem Wachstum in den Hirnstamm können weitere Hirnnerven ausfallen mit Hörverlust, Schwindel und Gangunsicherheit (Mac Donald, 2006).

2.3 Bildgebende Diagnostik

Für die Diagnose eines Medulloblastoms wird die histopathologische Untersuchung des resezierten Gewebes und für die Lokalisationsdiagnostik die MRT standardmäßig herangezogen.

Magnetresonanztomographie

Bei der MRT handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, das wie die Computertomographie ein nichtinvasives Schnittbildverfahren darstellt. Es werden jedoch statt Röntgenstrahlen starke äußere Magnetfelder zur Bildgebung genutzt. Dazu werden in das starke externe Magnetfeld Radiowellen einer bestimmten Frequenz in kurzen Pulsen eingestrahlt. Das untersuchte Gewebe besitzt bestimmte kernspintomographische Eigenschaften, die sich durch verschiedene Parameter wie Protonendichte und Relaxationszeiten T1 und T2 beschreiben lassen. Die unterschiedlichen Eigenschaften der Gewebe werden im Bild durch verschiedene Graustufen dargestellt. Die o. g. Relaxationszeiten T1 (longitudinal) und T2 (transversal)

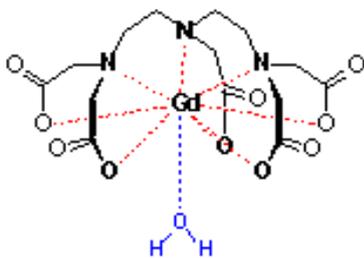


Abbildung 4: Struktur von Gadolinium-Diethylenetriaminopentacetat

sind gewebespezifische Zeitkonstanten, die angeben, wie lange ca. 2/3 der Protonen eines bestimmten Gewebes benötigen, um in den Ausgangszustand zurückzukehren (Lackner, 2006). Das bei der Untersuchung eingesetzte Kontrastmittel ist das paramagnetische Metall Gadolinium, welches aufgrund seiner toxischen Eigenschaften nur in komplexer Form mit dem Chelatormolekül DTPA verwendet werden darf

(Abb. 4), da so die Toxizität für den menschlichen Körper verloren geht (Weinmann et al., 1984). Eine weitere Eigenschaft des Gd-DTPA, die besonders bei der Diagnostik von tumorösen Prozessen im Hirn von Bedeutung ist, ist die Unfähigkeit, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Ein Kontrastmittelaustritt in das Hirnparenchym kann daher immer als Hinweis auf eine zerstörte bzw. beschädigte Blut-Hirn-Schranke gedeutet werden (Wesbey et al., 1984).

2.4 Therapie

Die Therapie des Medulloblastoms basiert im Allgemeinen auf drei Therapiesäulen. Diese sind: Chirurgische Resektion, Strahlen- und Chemotherapie.

Bei der Operation ist es immer das Ziel, den Tumor in toto zu entfernen. Dies ist allerdings nicht immer möglich, insbesondere dann, wenn der Tumor sehr dicht an lebenswichtigen Arealen im Bereich des Hirnstamms liegt oder Teile dessen bereits infiltriert. Einige Operateure implantieren vor der eigentlichen Tumorentfernung eine Ventrikeldrainage, um einen bereits bestehenden oder möglicherweise postoperativ auftretenden Hydrozephalus kontrollieren zu können. Dieses Vorgehen wird jedoch kontrovers diskutiert. Eine Möglichkeit, diese präoperative Drainageanlage zu vermeiden, ist die Gabe von Dexamethason, einem hochpotenten Abkömmling des Cortisons (Sutton et. al., 1996) (AWMF-Leitlinien, 2008).

Die Strahlentherapie wird wie die Chemotherapie nach einem genau festgelegten Therapieplan und der aktuellen Studienlage durchgeführt. Die hintere Schädelgrube und damit das ursprüngliche Tumorbett werden mit einer Gesamtdosis von 54Gy in 30 Fraktionen bestrahlt. Die Neuroachse wird mit einer Gesamtdosis von 24-36Gy in 20 Fraktionen bestrahlt. Bei Kindern unter 3 Jahren wird bis zur Vollendung des dritten Lebensjahres aufgrund von schweren neurokognitiven Funktionsstörungen auf die Strahlentherapie verzichtet. Generell sollte man aber mit der postoperativen Strahlentherapie immer so früh wie möglich anfangen, soweit es der Gesundheitszustand des Patienten zulässt. Dabei orientiert man sich an den aktuellsten Therapieprotokollen für das Medulloblastom (Sutton et al., 1996) (AWMF-Leitlinien, 2008).

Mit der Chemotherapie wird ebenfalls direkt postoperativ begonnen. Sie wird parallel zur Strahlentherapie fortgesetzt. Auch hier orientiert man sich an den aktuellen Therapieplänen und Studienprotokollen. Standardmäßig gibt man eine Kombination aus drei verschiedenen Chemotherapeutika. Dieses sind Nitrosoharnstoffverbindungen (z.B. CCNU oder BCNU), Platinderivate (z.B. Cis-Platin oder Carbo-Platin) und Alkaloide (z.B. Vincristin oder Etoposid) (Packer et al., 1999). Bei Kindern unter drei Jahren wird die Zeit bis zur Strahlentherapie mit einer alleinigen Chemotherapie überbrückt (AWMF-Leitlinien, 2008).

Die 5-Jahre-Überlebensrate ohne Progression bzw. ohne Rezidiv nach kombinierter Radiochemotherapie und Operation beträgt $85\pm 6\%$ bzw. $83\pm 6\%$. Bei Patienten mit Metastasen bei Diagnosestellung haben $67\pm 15\%$ ein progressionsfreies Intervall von 5 Jahren im Vergleich zu $90\pm 6\%$ bei Patienten, die nur einen Primärtumor haben (Packer et al., 1994).

Aufgrund der zugleich hohen Rezidivrate von 40-60% bzw. Metastasierungsrate von 30-40% (Dunkel et al., 1996) ist es erforderlich, eine schonende und zugleich effiziente Methode zu entwickeln, die sowohl Metastasen als auch Rezidive früh und korrekt erkennt.

2.5 Fragestellung

Octreotidszintigraphie

Aufgrund der Tatsache, dass neuroektodermale Tumore eine hohe Expression von Somatostatinrezeptoren aufweisen, werden seit ca. 10 Jahren Somatostatinanaloga, die mit ^{111}In markiert wurden,

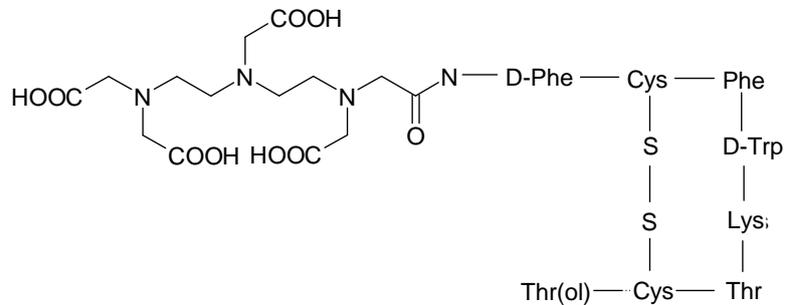


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Octreotidmoleküls verknüpft mit DTPA.

für die Diagnostik und die Nachsorge dieser Tumoren benutzt. Dabei wird ^{111}In , welches γ -Strahlen aussendet, mit dem Protein Octreotid (Abb. 5) komplexiert. Diese γ -Strahlung wird von einer sog. Gamma-Kamera detektiert und für die Erstellung von Summationsbildern, aber auch Schnittbildern des ganzen Körpers oder einzelner Körperregionen genutzt. (Kweekeboom et al., 2002; Breeman et al., 2001). Man macht sich bei diesem Verfahren zunutze, dass Medulloblastomzellen häufig Somatostatinrezeptoren der Typen 1-5 (sst1-5) exprimieren, wobei die Subtypen 1 und 2 besonders häufig und stark exprimiert werden. Da ^{111}In -Pentetreotid (Octreoscan®), ein Somatostatinanalogon, eine sehr hohe Affinität zum sst2-Rezeptor aufweist, wie mehrere Untersuchungen zeigen (Reubi et al., 1987; Müller et al., 1998 und Frühwald et al., 1999), bietet es gute Voraussetzungen, zum Nachweis von Metastasen, postoperativen Tumorresiduen und Rezidivtumoren eingesetzt zu werden. Bislang wurde nur eine einzige Studie, neben einigen Fallberichten, veröffentlicht, die ausschließlich Patienten mit Medulloblastom inkludierte (Müller et al., 1998). Da die SRS eine potenzielle adjuvante Therapiemöglichkeit im Sinne einer Somatostatinrezeptor vermittelten gezielten Strahlentherapie darstellt (Beutler et al., 2005), wurden in den untersuchten Patientenfällen SRS in Ergänzung zu den durchgeführten MRT-Untersuchungen durchgeführt. Für diese Arbeit wurden die Ergebnisse beider Untersuchungstechniken retrospektiv mit der Frage nach der möglichen Rolle der ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie bei der Nachsorgediagnostik von Medulloblastomen untersucht.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In diese retrospektive Studie wurden zehn Patienten, zwei weibliche und acht männliche, eingeschlossen, bei denen in den Jahren 1987 bis 2003 ein Medulloblastom diagnostiziert wurde. Es handelt sich um sieben Kinder mit einem mittleren Erkrankungsalter von 9 ± 3.3 Jahren und einer Altersverteilung von 4 bis 14 Jahren. Die drei übrigen Patienten waren Erwachsene im Alter von 26, 27 und 28 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose. Alle Patienten wurden nach der operativen Entfernung des Tumors im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung sowohl mittels Magnetresonanztomographie (MRT) als auch Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) untersucht. Der zeitliche Abstand zwischen den von uns verglichenen Aufnahmen beträgt im Median 9.5 Tage mit einer Weite von 119 Tagen. Innerhalb dieses Zeitraums gehen wir von keiner relevanten Veränderung im Untersuchungsgebiet aus und somit findet man nahezu identische Situationen in beiden Untersuchungen im untersuchten Gebiet. Insgesamt wurden 21 SRS und 20 MRT durchgeführt.

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Behandlung einen oder mehrere Zyklen einer Radio- und/oder Chemotherapie entsprechend dem jeweiligen Krankheitsfortschritt und den jeweils gültigen HIT- oder HIT-SKK-Studienprotokollen (Rutkowski et al., 2005). Die für die Studie notwendigen Informationen wurden nach schriftlicher Zustimmung der Patienten oder deren Eltern anhand der Patientenakten, radiologischer Befunde und nuklearmedizinischer Befunde erfasst.

3.2 Bildgebende Verfahren

3.2.1 ¹¹¹In-Pentetreotid Szintigraphie

Es wurden insgesamt 21 SRS an den zehn Patienten durchgeführt und bei allen wurde ¹¹¹In-Pentetreotid (Octreoscan®, Mallinckrodt Diagnostics, Petten, The Netherlands) als Nuklid verwendet. Es handelt sich bei dieser Substanz um einen Metallkomplex, an den

über eine Aminosäure (D-Phe) ein zyklisches Protein (Octreotid) gebunden ist und der den Patienten intravenös injiziert wurde. Das komplexierte Metall ist ^{111}In , ein γ -Strahler mit einer HWZ von 67,44h (Eschner et Wellner, 2003a) und wird in einem Zyklotron erzeugt. Dabei wurde jedem Patienten eine durchschnittliche Radioaktivität von $109 \pm 35\text{MBq}$ ($37\text{-}177\text{MBq}$) verabreicht. Nach vier, 24 und 48 Stunden wurden planare Aufnahmen des Schädels und Ganzkörperaufnahmen gemacht. Die SPECT-Aufnahmen (Single Photon Emission Computertomographie) des Schädels wurden vier Stunden nach der Injektion mit einer Doppelkopf-Gammakamera durchgeführt, die mit einem Allzweck-Collimator bestückt war. Dieser wurde auf einen Fotoppeak von 173 bis 247keV und ein Fenster von 20% eingestellt. Die planaren Schädelaufnahmen wurden mit einer 128×128 Matrix für 15 Minuten aufgenommen. Bei diesen Aufnahmen handelt es sich nicht um Schnittbilder, sondern um Summationsbilder der entsprechenden Körperregion, die bei einer festen Kameraeinstellung gemacht werden. Für die SPECT-Aufnahmen wurden 64 Projektionen mit einer Aufnahmezeit von 40 Sekunden pro Bild in einer 64×64 Matrix angefertigt. Bei dieser Technik werden Schichtaufnahmen des Körpers durch unterschiedliche Einstellungen einer um den Körper rotierenden Gammakamera angefertigt, wodurch im Vergleich zur planaren Szintigraphie eine bessere Orts- und Größenauflösung (bis unter 1cm) erreicht wird. Weiterhin bietet sich die Möglichkeit, die Bilder unmittelbar mit anderen Schnittbildverfahren (CT oder MRT) zu vergleichen (Eschner et Wellner, 2003b). Ein Nachteil der SPECT ist allerdings der etwas höhere Zeitaufwand, insbesondere bei größeren Körperregionen.

Die koronaren und transversalen Bilder wurden rechnergestützt rekonstruiert und ohne Kenntnisse der klinischen Daten interpretiert. Ein Tumorrezidiv wurde als eine verstärkte Octreotidanreicherung im ehemaligen Tumorbett definiert. Pathologische Anreicherungen außerhalb des Tumorbetts oder extracranial wurden als metastasensuspikte Läsionen definiert.

3.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT wurden an einem 1,5 Tesla System (Intera oder NT, PHILIPS Medical System, Best, The Netherlands) aufgenommen. Dieses Gerät war mit einem Standardgradientensystem ausgestattet (Amplitude 30mT/s, Anstiegszeit 200 μ s). Es

wurden axiale T2-gewichtete Turbospinecho-, FLAIR- (Fluid Attenuated Inversion Recovery) und T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen vom Schädel und der Wirbelsäule angefertigt. Nach intravenöser Gabe von 0,2mmol Gd-DTPA (Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat, Magnevist®) pro kg Körpergewicht wurden Bilder mit T1-gewichteter Spinecho-Sequenz in axialer, koronarer und sagittaler Ebene gemacht. Die verschiedenen Aufnahmesequenzen wurden zur besseren Beurteilung der möglichen Tumorrezidive angefertigt. Für die Auswertung wurden die FLAIR- und KM- verstärkten SE-Sequenzen herangezogen, da diese am besten zur Beurteilung geeignet waren. Die angefertigten MRT-Aufnahmen wurden von einem Neuroradiologen, ebenfalls ohne Kenntnis der klinischen Daten, beurteilt. Eine Kontrastmittel anreichernde Läsion am Ort des Primärtumors wurde als Rezidiv gewertet, eine Anreicherung im übrigen Hirnparenchym als metastasensuspekte Läsion, Signalverstärkung im Bereich der cerebralen oder spinalen Meningen als Meningeosis carcinomatosa.

3.3 Auswertung

Die Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden wurden miteinander korreliert und anhand der Ergebnisse der weiteren Nachsorgeuntersuchungen und des Verlaufs der Krankheit des jeweiligen Patienten als richtig oder falsch klassifiziert. Wir haben die beiden Untersuchungsmethoden unter drei unterschiedlichen Betrachtungsweisen ausgewertet. Die Ergebnisse der gesamten Untersuchungen, die jeweils beschriebenen Läsionen in allen Untersuchungen und die craniellen bzw. spinalen Läsionen wurden miteinander korreliert und hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positiven prädiktiven Werts (PPW) und negativen prädiktiven Werts (NPW) untersucht. Dabei wurden auch zwischen den Untersuchungen durchgeführte Chemotherapiezyklen bei den Patienten berücksichtigt, insbesondere unter dem Aspekt der Befundbeurteilung als falsch bzw. richtig positiv oder negativ.

Histopathologische Untersuchungen konnten zur Verifizierung von Tumorrezidiven nicht gewonnen werden, da keiner der Patienten in diesem Stadium seiner Erkrankung von einer Operation profitiert hätte und diese demnach nicht durchgeführt wurde.

Die Auswertung, Erstellung und Bearbeitung der Dissertationsschrift und der darin enthaltenen Tabellen und Bilder erfolgte rechnergestützt mit einem Personal Computer,

Microsoft® Windows® XP Home Edition und den Programmen Microsoft® Word 2003, Microsoft® Excel 2003 und Adobe® Photo Shop 5.0®. Der Datenschutz konnte aufgrund von Nummernzuteilung für jeden Patienten gewahrt werden.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Ergebnisse

Die zehn von uns untersuchten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Datenauswertung eine durchschnittliche Überlebensdauer von 73,1 Monaten bei einer Überlebenszeitspanne von 9 – 156 Monaten (Tabelle 3). Neun der zehn Patienten waren bereits an den Folgen der Tumorerkrankung verstorben, lediglich ein Patient lebte noch zum Zeitpunkt der Datenauswertung mit einer Überlebenszeit von 15 Monaten nach Diagnosestellung. Die Häufigkeitsverteilung des Medulloblastoms bei unseren Patienten lag mit 4:1 deutlich zum Nachteil der männlichen Patienten im Gegensatz zu 1,5:1 bei Creutzig et Henze, 2004. Unser Patientenkollektiv hatte insgesamt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50%, was nur 5% über den Ergebnissen von Roberts et al., 1991 liegt bzw. identisch mit denen von Zhang et Zhou, 1999 ist. Die Patienten, die im Kindesalter erkrankten, hatten eine Überlebensrate von 42,8% in 5 Jahren, die erkrankten Erwachsenen eine Rate von 66%. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei unseren Patienten insgesamt 20%, was einer um 7% geringeren Überlebensrate als bei Zhang et Zhou, 1999 entspricht.

4.2 Ergebnisse der läsionenbezogenen Auswertung

In unserer Untersuchung wurden insgesamt 21 Untersuchungsvergleiche von MRT und SRS an zehn Patienten erhoben. Beide Untersuchungsmethoden zeigten zusammen 44 Läsionen, wobei nicht jede Läsion in beiden Untersuchungsverfahren nachweisbar war. Die Abbildung 6 zeigt beispielhaft zwei konkordante Läsionen, die sowohl in der MRT als auch in der SRS bei Patient Nr. 3 gefunden wurden. Die Analyse aller 44 Läsionen im Vergleich beider Methoden ist in Tabelle 1 dargestellt. Dabei zeigt sich eine schlechtere Sensitivität (42,1% SRS vs. 89,5% MRT) und ein schlechterer NPW (18,5% SRS vs. 42,9% MRT) für die Untersuchungen der SRS. Bei der Spezifität (83,3% SRS vs. 50,0% MRT) schneidet die SRS im Vergleich zum MRT jedoch deutlich besser ab. Beim PPW (94,1% SRS vs. 91,9% MRT) ist die SRS der MRT nur marginal überlegen.

Bei der läsionenbezogenen Auswertung fällt auf, dass bei der SRS fünfeinhalbmal so viele falsch negative Läsionen gefunden wurden wie bei der MRT, was insbesondere daran liegt, dass in der SRS mehr spinale und intracranielle Läsionen nicht entdeckt wurden, wie man in Tabelle 2 sieht.

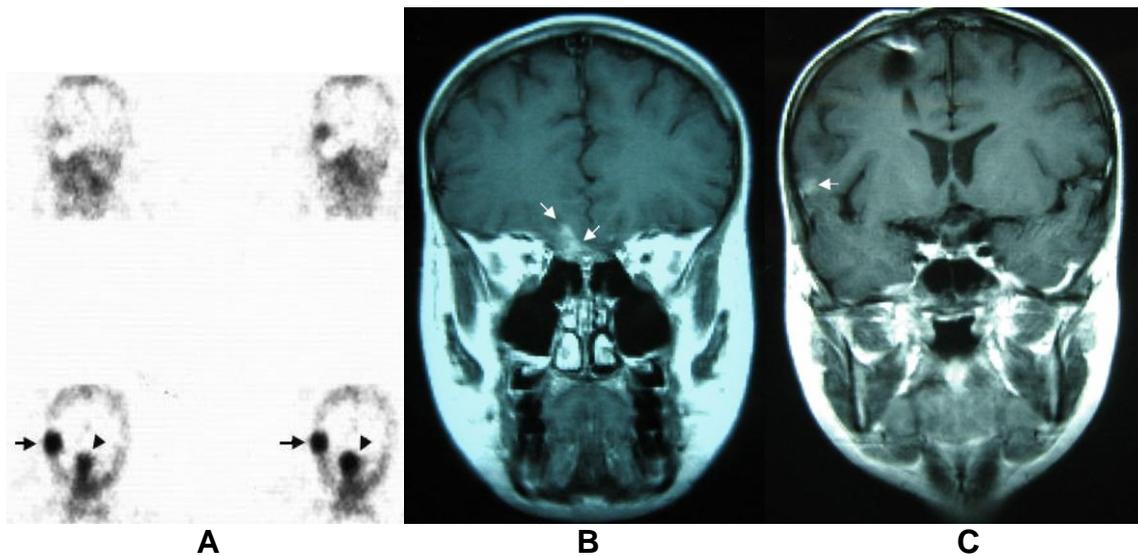


Abbildung 6: Darstellung von zwei konkordanten Läsionen in den koronaren Schichten von MRT und SRS bei Patient 3. Rechts temporal gelegene Läsion (A: Pfeil; B: Pfeil) und fronto-basal gelegene Läsion (A: Pfeilkopf; C: Pfeil). Eine dritte konkordante Läsion ist hier nicht dargestellt.

4.3 Ergebnisse der untersuchungsbezogenen Auswertung

Die Auswertung nach Untersuchung, dargestellt in Tabelle 3, bedeutet, dass jede Untersuchung, die einem Patienten zugeordnet wird, als ganze entweder positiv oder negativ beurteilt wurde, unabhängig davon, ob auch falsch negative bzw. falsch positive Läsionen gefunden wurden. Ausschlaggebend für die Bewertung war, dass man in der MRT- bzw. der SRS-Untersuchung mindestens eine richtig positive Läsion fand, damit die gesamte Untersuchung als richtig positiv angesehen wurde. Genauso verfahren wir auch für die Bewertung der echt negativen, falsch positiven und falsch negativen Läsionen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Auswertung aller gefundenen Läsionen in MRT und SRS.

*RP: Richtig positiv; RN: Richtig negativ; FP: Falsch positiv; FN: Falsch negativ; PPW: Positiver prädiktiver Wert; NPW: Negativer prädiktiver Wert; SRS: Somatostatinrezeptorszintigraphie; MRT: Magnetresonanztomographie

	Gesamtläsionen	
	SRS*	MRT*
RP*	16	34
RN*	5	3
FP*	1	3
FN*	22	4
Sensitivität	42.1%	89.5%
Spezifität	83.3%	50.0%
PPW*	94.1%	91.9%
NPW*	18.5%	42.9%

Tabelle 2: Auswertungsergebnisse aller gefundenen intracraniellen und spinalen Läsionen in MRT und SRS.

*RP: Richtig positiv; RN: Richtig negativ; FP: Falsch positiv; FN: Falsch negativ; PPW: Positiver prädiktiver Wert; NPW: Negativer prädiktiver Wert; SRS: Somatostatinrezeptorszintigraphie; MRT: Magnetresonanztomographie

	Intracranielle Läsionen		Spinale Läsionen	
	SRS*	MRT*	SRS*	MRT*
RP*	15	26	1	9
RN*	3	2	2	0
FP*	1	1	0	2
FN*	14	4	8	0
Sensitivität	51.7%	86.7%	11%	100%
Spezifität	75.0%	66.7%	100%	0%
PPW*	93.8%	96.3%	100%	82%
NPW*	17.6%	33.3%	20%	-

Auch diese Daten haben wir nach denselben Kriterien wie bereits zuvor die Einzelläsionen ausgewertet. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Darstellung der untersuchungsbezogenen Auswertung, des Erkrankungsalters, der Überlebenszeit und der Therapien zwischen den Untersuchungen im zeitlichen Verlauf.

m: männlich; w: weiblich; SRS: Somatostatinrezeptorzintigraphie; MRT: Magnetresonanztomographie; Tx: Chemotherapie

Nr.	♂/♀	Erkrankungs- alter in Jahren	Über- lebens- monate	1. SRS	1. MRT	Tx	2. SRS	2. MRT	Tx	3. SRS	3. MRT	Tx	4. SRS	4. MRT	Tx	5. SRS	5. MRT
1	m	27	67	+	+	Tx	+	+	Tx	+	--	--	+	+	Tx	--	+
2	m	28	18	--	+												
3	m	9	110	+	+												
4	m	9	132	+	+	Tx	--	+	Tx	--	+	Tx	--	+			
5	m	11	38	--	--	Tx	--	--									
6	m	26	84	+	+	Tx	+	+									
7	m	6	44	--	+												
8	w	14	156	--	+	Tx	+	+	Tx	--	+						
9	m	4	9	+	+												
10	w	10	15+	+	+												

Betrachtet man die Ergebnisauswertung nach Untersuchungen (Tab. 4), so zeigt sich eine deutlich bessere Spezifität für die SRS-Untersuchung mit 100% im Gegensatz zu lediglich 66,7% für die MRT-Untersuchung. Ebenfalls besser im Vergleich zur MRT, wenn auch nicht so deutlich wie bei der Spezifität, schneidet die SRS beim positiven prädiktivem Wert mit 100% vs. 94,4% ab.

Beim Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden bezüglich Sensitivität schneidet die MRT mit 94,4% deutlich besser ab als die SRS mit lediglich 61,1%. Auch beim negativ

Tabelle 4: Auswertungsergebnisse der patientenbezogenen MRT- und SRS-Untersuchungen.

*RP: Richtig positiv; RN: Richtig negativ; FP: Falsch positiv; FN: Falsch negativ; PPW: Positiver prädiktiver Wert; NPW: Negativer prädiktiver Wert; SRS: Somatostatinrezeptorzintigraphie; MRT: Magnetresonanztomographie

	SRS*	MRT*
RP*	11	17
RN*	3	2
FP*	0	1
FN*	7	1
Sensitivität	61.1%	94.4%
Spezifität	100.0%	66.7%
PPW*	100.0%	94.4%
NPW*	30.0%	66.7%

prädiktivem Wert liegt die MRT mit 66,7% ungefähr zweimal häufiger richtig als die SRS mit nur 30,0%. Jedoch sind die Ergebnisse für dieses letzte Merkmal bei beiden Untersuchungen nicht besonders gut.

Betrachtet man die Ergebnisse aller drei Auswertungen (Läsionen, Untersuchungen und cranielle/spinale Läsionen), so findet man durchaus eine gleichsinnige Tendenz der Ergebnisse. Die SRS ist bei allen drei Auswertungen spezifischer als die MRT, jedoch genauso regelmäßig schlechter in Sensitivität und negativem prädiktivem Wert. Beim positiv prädiktivem Wert schneidet die SRS in allen bis auf einer Auswertung immer besser ab, jedoch nicht so deutlich wie in der Spezifität bzw. die MRT bei Sensitivität und negativ prädiktivem Wert.

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie

Das Medulloblastom ist der häufigste Hirntumor im Kindesalter mit einem Inzidenzgipfel um das siebte Lebensjahr und entsteht meistens im Vermis cerebelli. In unserem Patientenkollektiv betrug das mittlere Erkrankungsalter bei den im Kindes- und Jugendalter erkrankten Patienten $9 \pm 3,3$ Jahre und liegt somit etwas höher. Bezieht man auch die drei im Erwachsenenalter erkrankten Patienten mit ein, so erhöht sich das mediane Erkrankungsalter auf 10,5 Jahre. Diese Zahlen zeigen deutlich, dass diese Tumorentität bei Erwachsenen sehr selten auftritt, was auch den Ergebnissen von Bloom und Bessel (1990) entspricht, wonach nur ca. 1% der Erwachsenen über 18 Jahre betroffen ist. Entsprechend der WHO-Einteilungen für Hirntumore wird das Medulloblastom der bösartigsten Kategorie WHO-Grad IV zugeordnet (Reddy, 1999). Die Prognose für den Krankheitsverlauf ist am stärksten abhängig vom Erkrankungsalter, dem Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose und dem Erfolg der ersten operativen Resektion der Tumormasse (Jenkin, 1996). Patienten mit einer lokalen Tumorausbreitung und einer totalen oder zumindest fast totalen Resektion des Tumors, sog. low-risk Patienten, haben eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit einer disseminierten Tumorausbreitung und einer inkompletten Resektion des Tumors, sog. high-risk Patienten.

Bei unserem Kollektiv waren die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate mit 50% bzw. 20% nahezu identisch mit den Ergebnissen von Roberts et al., 1991 und Zhang et Zhou, 1999. Da in vielen Fällen eine vollständige Entfernung des Primärtumors nicht gelingt, wird im Anschluss an die Operation mit einer simultanen Radiochemotherapie begonnen, da die kombinierte Radiochemotherapie das progressionsfreie Intervall der Patienten und die Überlebensraten verbessert (Packer et al., 1994)

5.2 Bildgebende Verfahren

Die Lokalisation des MB ist durch verschiedene bildgebende Verfahren möglich. Am einfachsten und günstigsten ist die CT-Diagnostik, allerdings wird dennoch der MRT der Vorzug gegeben, da hier eine bessere und präzisere Aussage bezüglich der Ausbreitung und Lagebeziehung des Tumors zu benachbarten ZNS-Strukturen möglich ist (Meyers et al., 1992).

Es werden auch einige nuklearmedizinische Verfahren für die Tumordiagnostik bei MB-Patienten angewandt. Dazu zählen vor allem die Knochenszintigraphie (Tomita et al., 1990), ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT oder ^{99m}Tc -ECD-SPECT bei neurologischen Komplikationen und Nebenwirkungen, wie z. B. Mutismus (Sagiuchi et al., 2001 und Ersahin et al., 2002), ^{111}In -DTPA-SPECT für den Nachweis eines normalen Flusses des LCS (Chamberlain, 1994) sowie ^{123}I -MIBG (Naitoh et al., 2002), ^{201}Tl (Rollins et al., 1995 und Lee et al., 1995), ^{111}In -Pentetreotid-SPECT (Hervas et al., 2003 und Müller et al., 1998) und FDG-PET (Holthoff et al., 1993 und Mineura et al., 1991-92) für den Tumor- oder den Rezidivnachweis.

Von diesen genannten Verfahren ist das für die Diagnostik und Bestimmung des Tumorgewebes ^{111}In -Pentetreotid-SPECT das vielversprechendste für die Zukunft. Dies liegt an der Tatsache, dass sich diese Technik die besondere Eigenschaft der MB-Zellen zunutze macht, sehr viele sst-2-Rezeptoren auf ihrer Zellmembran zu exprimieren (Frühwald et al., 1999).

Aufgrund der Tatsache, dass Somatostatinanaloga sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie des MB genutzt werden können, dient der Nachweis einer starken Akkumulation des Somatostatins in den Tumorzellen bei der Diagnostik auch dem Aufzeigen einer potenziellen Behandlungsalternative für die Zukunft. Weiterhin wird dadurch auch eine zerstörte Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen, da das wasserlösliche Octreotid nur bei gestörter Blut-Hirn-Schranke an die Tumorzellen herankommt (Müller et al., 1998 und Haldemann et al., 1995).

Diese Erkenntnis einer intakten Blut-Hirn-Schranke als Diffusionshindernis für Octreotid ist somit eine Möglichkeit für falsch negative Ergebnisse der SRS bei MB-Patienten, jedoch kann man schließen, dass diese funktionelle bildgebende Methode spezifisch für SSR-positive MB-Rezidive ist, da alle Läsionen in einer Studie von Müller et al., 1998 eine deutliche Aufnahme von ^{111}In -Pentetreotid zeigten.

Unsere Ergebnisse zeigten eine hohe Sensitivität der MRT für die läsionenbezogene und patientenbezogene Analyse (89,5% und 94,4%), verglichen mit den Sensitivitäten für die In-111-Pentetreotidszintigraphie von 42,1% und 61,1%, jedoch gibt es im Vergleich mit anderen Studien zur Octreotidszintigraphie bei Medulloblastomen ähnliche Ergebnisse, wie man der Tabelle 5 entnehmen kann. In den dort genannten Studien wurde eine ähnliche Zahl an Patienten analysiert, 10 bei Yüksel et al., 2008, 13 bei Müller et al., 1998 (modifiziert) und 11 bei Khanna et al., 2008 (modifiziert). In der letztgenannten Studie wurde die Szintigraphie nicht mit der MRT verglichen.

Tabelle 5: Übersichtstabelle patientenbezogener Ergebnisse der eigenen Arbeit und zwei weiterer Studien über die Octreotidszintigraphie in der Medulloblastomdiagnostik im Vergleich zum MRT. (n= Anzahl der untersuchten Patienten; PPW= pos. prädiktiver Wert; NPW= neg. prädiktiver Wert)

Übersichtstabelle der SRS- und MRT-basierten Studien beim MB					
	Yüksel et al. 2008 (n=10)		mod. n. Müller et al. 1998 (n=13)		mod. n. Khanna et al. 2008 (n=11)
	SRS	MRT	SRS	MRT	SRS
Sensitivität	61%	94%	70%	70%	91%
Spezifität	100%	67%	96%	84%	100%
PPW	100%	94%	88%	64%	90%
NPW	30%	66%	90%	88%	100%

Für den großen Nachteil bezüglich der Sensitivität der In-111-Pentetreotidszintigraphie, insbesondere bei der läsionenbezogenen Analyse, gibt es verschiedene Gründe. Viele spinale Läsionen in der In-111-Pentetreotidszintigraphie wurden nicht erkannt. Ein Grund kann die häufig sehr geringe Größe der spinalen Metastasen sein, wie man an den Größen von weniger als 1cm Durchmesser bei allen in der MRT gefundenen spinalen Metastasen erkennt. Der Größenfaktor fiel insbesondere dann auf, wenn es sich bei den spinalen Metastasen nicht um einen soliden Tumor handelte, sondern ein diffuser Befall der Leptomeninx im Sinne einer Meningeosis carcinomatosa vorlag. In einem solchen Fall war die örtliche Konzentration des Octreotids nicht hoch genug, um ein eindeutiges Signal, was sich vom Hintergrundrauschen ausreichend abheben konnte, zu erzeugen. Ein weiterer Grund für die hohe Fehlerzahl bei der spinalen Diagnostik liegt auch in der starken Abschwächung des Signals durch die

Wirbelsäulenknöchel, aber auch in der Überlagerung der Signale durch prävertebral gelegene Organe, wie z.B. Leber oder Herz, die natürlicherweise eine hohe Aufnahme von Octreotid haben und so das schwache spinale Signal durch ein kräftiges Signal aus dem jeweiligen Organ einfach überlagert wird. Auch postoperative Narben können eine gering vermehrte Traceraufnahme zeigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen, wie es auch bei einer unserer Patientinnen der Fall war (Abbildung 7).

Betrachtet man jedoch die Spezifität der beiden Untersuchungen, so erkennt man eine deutlich höhere Spezifität der In-111-Pentetreotidszintigraphie gegenüber der MRT bei der läsionenbezogenen (83,3% vs. 50%) und bei der patientenbezogenen (100% vs. 66,7%) Analyse. Diese höhere Spezifität der In-111-Pentetreotidszintigraphie wird auch von anderen Autoren beschrieben.

Aus unseren o. g. Ergebnissen ziehen wir das Resümee, dass die MRT-Untersuchung weiterhin das Mittel der Wahl im Rahmen der Primärdiagnostik ist. Es sollte jedoch im weiteren Krankheitsverlauf auf jeden Fall eine In-111-Pentetreotidszintigraphie in Erwägung gezogen werden, um ein positives MRT-Ergebnis zu verifizieren und

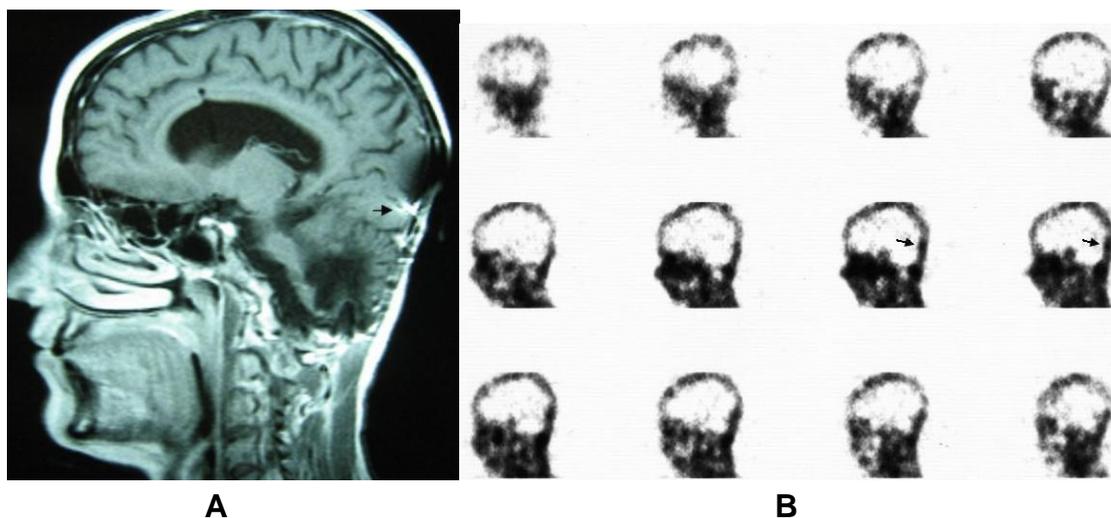


Abbildung 7: ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie (B) und MRT (A) von Patient 8 zeigt eine potenzielle Quelle für falsch-positive SRS-Befunde. Das sagittale SPECT zeigt eine geringe Aufnahme von Octreotid im occipitalen und suboccipitalen Bereich (Pfeile), die sich jedoch im MRT als ein postoperativer Defekt und ein Clipartefakt darstellen (Pfeil). Diese geringe Anreicherung in der SRS ist höchstwahrscheinlich durch postoperative Regenerationsprozesse verursacht.

insbesondere im Verlauf eine bessere Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und postoperativen Narbengewebe machen zu können. Ein positives MRT-Ergebnis wird durch eine pathologisch erhöhte Aufnahme des Tracers in einer Läsion weiter untermauert. Diese Tatsache könnte, ja sollte sogar das weitere Patientenmanagement und die Entscheidungen bezüglich der zu ergreifenden Therapiemaßnahmen beeinflussen.

Des Weiteren kann anhand eines unserer Patienten eindrücklich demonstriert werden, wie wertvoll die In-111-Pentetreotidszintigraphie für die Detektion weitentfernt gelegener Metastasen durch eine Ganzkörperszintigraphie ohne eine zusätzliche oder unnötige Strahlenexposition (Abb. 8) ist.

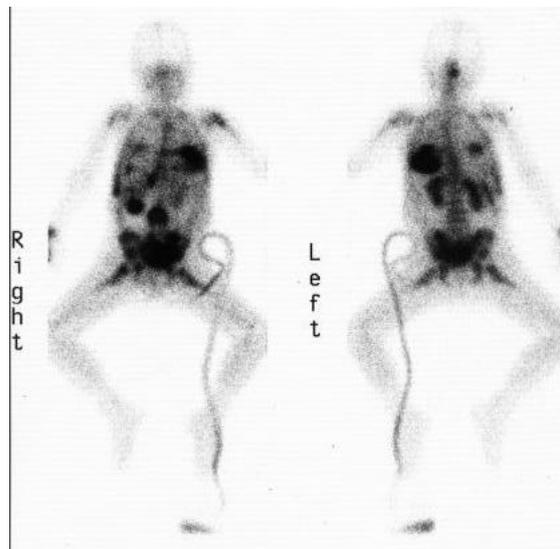


Abbildung 8: ^{111}In -Pentetreotid Ganzkörperszintigraphie von Patient 9. Die Untersuchung zeigt multiple Metastasen in Knochen, Lunge und Abdomen.

Eine weitere Anwendung der In-111-Pentetreotidszintigraphie könnte die Kombination mit der Gamma-Knife gesteuerten Operation sein. Hierzu kann präoperativ eine Szintigraphie durchgeführt werden, um basierend auf der hohen Expressionsdichte der sst2-Rezeptoren auf den Medulloblastomzellen und der hohen Affinität des In-111-Pentetreotids zu den genannten Rezeptoren eine ausreichende Anreicherung des Tracers im Tumorgewebe zu gewährleisten. Auf diese Weise wäre eine In-toto-Resektion des Tumors unter Schonung des nicht befallenen angrenzenden Gewebes möglich, wie dies auch schon bei anderen Gamma-Knife gesteuerten Tumorentfernungen möglich ist und beschrieben wurde (Adams et Baum, 2000 und Anderson, 2003).

Beim Medulloblastom handelt es sich um einen sehr strahlensensiblen Tumor, was der Strahlentherapie eine immense Bedeutung und Notwendigkeit für eine erfolgreiche Behandlung des Medulloblastoms zukommen lässt. Die Strahlentherapie wie auch die Chemotherapie haben jedoch auch starke Nebenwirkungen, z. B. endokrinologische (Wachstumsstörungen und Hypothyreoidismus), kognitive (Mutismus) und ototoxische (Hörminderung). Diese unerwünschten, aber nicht seltenen Nebenwirkungen der Radio- und Chemotherapie werden immer wieder bei jungen Kindern, die sich solchen Therapien unterzogen haben, beschrieben (Martelli et al., 1998).

Studien von Strojjan et al., 2000, und Duffner, 2004, dass eine kombinierte Radio-Chemotherapie negative Synergieeffekte, bezogen auf die Inzidenz von malignen Zweittumoren wie z. B. sekundär induzierter intracranieller Hirntumore wie maligne Meningeome (Kawahara et al., 2007) , hat. Aber auch andere Zweittumore, wie eine akute Leukämie, können auftreten (Haddy et al., 2006; de Vathaire et al., 1989).

Aufgrund der zuvor beschriebenen, nicht zu vergessenden Nebenwirkungen der Radio- und Chemotherapie wird der In-111-Pentetreotidszintigraphie in Zukunft eine weitere mögliche Bedeutung zukommen. Eine prätherapeutische Beurteilung mittels In-111-Pentetreotidszintigraphie kann die Basis sein für eine anschließende intrathekale oder intravenöse Therapie mit markierten octreotidanalogen Molekülen, die mit strahlenemittierenden Elementen verknüpft sind. Dies würde aufgrund lokaler Bestrahlung zu einer deutlichen Reduktion der Nebenwirkungen einer externen Strahlentherapie führen. Vor einigen Jahren publizierte Studien über

Radionuklidtherapie von Hirntumoren, bei denen mit Radionukliden, z. B. Jod-125 Partikeln (Rostomily et al., 2001), markierte monoklonale Antikörper (Coakham et al., 1998; Cokgor et al., 2000; Reardon et al., 2002) und Somatostatinanaloga (Merlo et al., 1999; Schumacher et al., 2002; Vaidyanathan et al., 2003 und Beutler et al., 2005; Müller et al., 1998) appliziert wurden, sind sehr vielversprechend. Es werden jedoch noch weitere Studien nötig sein, um die genauen Behandlungsindikationen und die Therapieverfahren für Medulloblastome oder PNET zu erforschen und festzulegen. Eine dieser weiterführenden Arbeiten wurde kürzlich von Vaidyanathan et al., 2003 vorgelegt. Darin wird eine signifikant höhere Anreicherung Glucose-konjugierter Octreotidanaloga wie z. B. ^{131}I -Gluc-TOC und ^{131}I -Gluc-TOCA in menschlichem Medulloblastomgewebe beschrieben, als dies bisher mit ^{131}I -TOCA möglich war. Das Ergebnis ist ein deutlich verbessertes Tumor-Hintergrund-Signal.

Wie in den vorangehenden Seiten erläutert, gibt es in der Zukunft viele potenzielle Einsatzmöglichkeiten für die In-111-Pentetreotidszintigraphie in Diagnostik und Therapie. Allerdings müssen vorher noch weitere Untersuchungen bezüglich der Anwendbarkeit und der Verträglichkeit durchgeführt werden. Vielleicht ist ein erster möglicher Schritt i. R. der therapeutischen Anwendung eine supportive Behandlung von Malignomen oder derer Metastasen, insbesondere von Medulloblastomen und PNET.

Für die Diagnostik muss vor allem die Rezeptor-/Gewebespezifität der Liganden verbessert werden, um eine möglichst niedrige Zahl von falsch positiven Ergebnissen zu produzieren.

Wünschenswert für unsere Studie wäre eine Korrelation der bildmorphologischen Befunde in der MRT und SRS mit histopathologischen und immunhistologischen Untersuchungen der detektierten Gewebe. Dies würde den ermittelten Spezifitäten und Sensitivitäten noch eine höhere Aussagekraft verleihen. Leider sind diese Daten i. R. des klinischen Standardprocedures bei erkrankten Patienten nicht zu erheben, da die betroffenen Patienten nicht von einer Operation oder Histologiegewinnung im weiteren Verlauf profitieren und so kein klinisch relevanter Grund vorliegt den Patienten eine Operation oder Biopsie angedeihen zu lassen. Dieses Vorgehen stünde nur im Sinne der Forschung und ist ethisch nicht zurechtfertigen. Lediglich die generelle Erkrankung

an einem MB ist histologisch gesichert, was natürlich dem Einschlusskriterium für die Studie entsprach.

Somit musste wie auch in anderen Studien auf diesen Goldstandard der Histologie verzichtet werden. Wir haben stattdessen den zeitlichen und klinischen Verlauf der Patienten als Goldstandard genommen, an dem wir die beiden bildgebenden Verfahren gemessen haben (s. Tabelle 3, S. 22).

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen und radiologischen bzw. nuklearmedizinischen Daten von 10 Patienten im Alter zwischen 4 und 28 Jahren verwendet. Die Patienten wurden an der Universitätsklinik Bonn, aber auch an anderen Kliniken in Deutschland wegen eines Medulloblastoms behandelt. Neun der zehn untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben, ein Patient lebte zu diesem Zeitpunkt 15 Monate nach Diagnosestellung.

Alle Patienten wurden im Krankheitsverlauf mittels nicht-invasiver bildgebender Verfahren kontrolliert, um einen Therapieerfolg bzw. ein Therapieversagen zu dokumentieren.

Für die Bildgebung werden beim Medulloblastom zwei Verfahren genutzt. Als Standardverfahren hat sich die native und KM-verstärkte MRT-Untersuchung etabliert. Das zweite Verfahren ist eine nuklearmedizinische Untersuchung, die Octreotidszintigraphie, bei der radionuklidmarkierte Moleküle das Tumorgewebe selektiv darstellen. Im Rahmen dieser Studie wurden diese beiden Untersuchungsmethoden bezüglich Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert (PPW) und negativ prädiktivem Wert (NPW) verglichen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die MRT-Untersuchung bezüglich der Sensitivität (89-100% vs. 42-61%) und des NPW (42-66% vs. 18-30%) überlegen ist. Bezogen auf die Spezifität zeigte sich jedoch ein deutlich besseres Abschneiden der Octreotidszintigraphie mit 75-100% gegenüber 50-66%. Auch der PPW war für die Szintigraphie mit 94-100% gegenüber 82-96% etwas besser.

Aus diesen Ergebnissen kann man ableiten, dass die MRT-Untersuchung das Mittel der Wahl für die Ausschlussdiagnostik ist, da sie eine deutlich höhere Sensitivität und NPW hat, jedoch kann man sich die Spezifität der Szintigraphie bei der Differenzierung von Narbengewebe zu nutzen machen. Außerdem ergeben sich Möglichkeiten für die Szintigraphie, in Zukunft nicht nur diagnostisch genutzt zu werden, sondern auch im Rahmen einer Therapie eingesetzt zu werden, in dem man Radionuklide mit rezeptor-selektiven Molekülen verknüpft, die eine lokale und punktgenaue Bestrahlung ermöglichen. Die Nebenwirkungen einer Bestrahlung des gesamten Neurokranium und der Neuroachse könnten dadurch deutlich gesenkt werden, was insbesondere bei dem sehr jungen Patientenkollektiv eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Senkung der Inzidenz von Sekundärmalignomen bedeutet.

7. Literaturverzeichnis

Adams S, Baum RP. Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 59-67

Amlashi SF, Riffaud L, Brassier G, Morandi X. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer* 2003; 98: 618-624

Anderson NE. Late complications in childhood central nervous system tumour survivors. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 677-683

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2008: Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter. <http://leitlinien.net/>; Zugriffsdatum: 10.12.2008

Beutler D, Avoledo P, Reubi JC, Macke HR, Muller-Brand J, Merlo A, Kuhne T. Three-year recurrence-free survival in a patient with recurrent medulloblastoma after resection, high-dose chemotherapy, and intrathecal Yttrium-90-labeled DOTA(0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-octreotide radiopeptide brachytherapy. *Cancer* 2005; 103: 869-873

Bloom HJ, Bessell EM. Medulloblastoma in adults: A review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 763–772

Breeman WA, de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooij PP, Visser TJ, Krenning EP. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1421-1429

Chamberlain MC. Pediatric leptomeningeal metastasis: 111In-DTPA cerebrospinal fluid flow studies. *J Child Neurol* 1994; 9: 150-154

Coakham HB, Kemshead JT. Treatment of neoplastic meningitis by targeted radiation using ¹³¹I-radiolabelled monoclonal antibodies. *J Neurooncol* 1998; 38: 225-232

Cohen BH, Bury E, Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in childhood brain tumors. *Neurology* 1989; 39: 1178-1183

Cokgor I, Akabani G, Kuan CT, Friedman HS, Friedman AH, Coleman RE, McLendon RE, Bigner SH, Zhao XG, Garcia-Turner AM, Pegram CN, Wikstrand CJ, Shafman TD, Herndon JE 2nd, Provenzale JM, Zalutsky MR, Bigner DD. Phase I trial results of iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with newly diagnosed malignant gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3862-3872

Creutzig U, Henze G. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. 2004

de Vathaire F, François P, Hill C, Schweisguth O, Rodary C, Sarrazin D, Oberlin O, Beurtheret C, Dutreix A, Flamant R. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of second malignant neoplasms after cancer in childhood. *Br J Cancer*. 1989; 59: 792-796

Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist*. 2004; 10: 293-310

Dunkel IJ, Finlay JL. High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for patients with medulloblastoma. *J Neurooncol* 1996; 29: 69-74

Ersahin Y, Yararbas U, Duman Y, Mutluer S. Single photon emission tomography following posterior fossa surgery in patients with and without mutism. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 318-325

Eschner W, Wellner U. Physikalische Grundlagen. In: Schicha, Schober, Hrsg. *Nuklearmedizin*. Stuttgart – New York: Schattauer Verlag, 2003a: 18-19

Eschner W, Wellner U. Nuklearmedizinische Untersuchungen. In: Schicha, Schober, Hrsg. Nuklearmedizin. Stuttgart – New York: Schattauer Verlag, 2003b: 73-74

Frühwald MC, O'Dorisio MS, Pietsch T, Reubi JC. High expression of somatostatin receptor subtype 2 (sst₂) in medulloblastoma: Implications for diagnosis and therapy. *Pediatr Res* 1999; 45: 697-708

Haddy N, Le Deley MC, Samand A, Diallo I, Guérin S, Guibout C, Oberlin O, Hawkins M, Zucker JM, de Vathaire F. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2757-2764

Haldemann AR, Rosler H, Barth A, Waser B, Geiger L, Godoy N, Markwalder RV, Seiler RW, Sulzer M, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy in central nervous system tumors: role of blood-brain barrier permeability. *J Nucl Med* 1995; 36: 403-410

Hervas I, Perez-Velasco R, Bello P, Mateo A. In-111 octreotide scintigraphy in adult medulloblastoma. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 343-344

Holthoff VA, Herholz K, Berthold F, Widemann B, Schröder R, Neubauer I, Heiss WD. In vivo metabolism of childhood posterior fossa tumors and primitive neuroectodermal tumors before and after treatment. *Cancer* 1993; 72: 1394-1403

Jenkin D. The radiation treatment of medulloblastoma. *J Neurooncol* 1996; 29: 45-54

Institut f. Pathologie, Universität Basel, 2008: Medulloblastom. <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=003695>; Zugriffsdatum: 01.12.2008

Institut f. Pathologie, Universität Basel 2008: Medulloblastom: Homer Wright Rosetten <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-fra.cfm?id=005242>; Zugriffsdatum: 01.12.2008

Kawahara I, Masui K, Horie N, Matsuo T, Kitagawa N, Tsutsumi K, Nagata I, Morikawa M, Hayashi T. Radiation-induced meningioma following prophylactic radiotherapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Neurosurg*. 2007; 43: 36-40

Khanna G, O`Dorisio MS, Menda Y, Glasier C, Deyoung B, Smith BJ, Graham M, Juweid M. Somatostatin receptor scintigraphy in surveillance of pediatric brain malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 561-566

Kleihues P, Kiessling M, Wiestler OD. Tumoren des Nervensystems. In: Böcker, Denk, Heitz, Hrsg. *Pathologie*. München – Jena: Urban & Fischer Verlag, 2001: 314-320

Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 84-91

Lackner KJ. Geschichte und technisch-physikalische Grundlagen. In: Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M, Hrsg. *Einführung in die Radiologie – Diagnostik und Interventionen*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2006: 20-22

Lee JD, Kim DI, Lee JT, Chang JW, Park CY. Indium-111-pentetreotide imaging in intra-axial brain tumors: comparison with thallium-201 SPECT and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36: 537-541

Mac Donald T, 2006; <http://www.emedicine.com/ped/topic1396.htm>; Zugriffsdatum: 04.12.2008

Martelli H, Ricard M, Larroquet M, Wioland M, Paraf F, Fabre M, Josset P, Helardot PG, Gauthier F, Terrier-Lacombe MJ, Michon J, Hartmann O, Tabone MD, Patte C, Lumbroso J, Gruner M. Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I- or 125I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine. *Surgery* 1998; 123: 51-57

Merlo A, Hausmann O, Wasner M, Steiner P, Otte A, Jermann E, Freitag P, Reubi JC, Müller-Brand J, Gratzl O, Mäcke HR. Locoregional regulatory peptide receptor targeting with the diffusible somatostatin analogue 90Y-labeled DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (DOTATOC): a pilot study in human gliomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1025-1033

Meyers SP, Kemp SS, Tarr RW. MR imaging features of medulloblastomas. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 859-865

Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Shishido F, Uemura K. Demonstration of cerebral radiation injury with metabolic positron emission tomography images. *Pediatr Neurosurg* 1991-92; 17: 200-202

Müller HL, Fruhwald MC, Scheubeck M, Rendl J, Warmuth-Metz M, Sörensen N, Kühl J, Reubi JC. A possible role for somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow-up of children with medulloblastoma. *J Neurooncol* 1998; 38: 27-40

Naitoh Y, Sasajima T, Kinouchi H, Mikawa S, Mizoi K. Medulloblastoma with extensive nodularity: single photon emission CT study with iodine-123 metaiodobenzylguanidine. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1564-1567

Niemeyer C. Krebserkrankungen. In: Koletzko, Hrsg. *Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer Verlag, 2004: 342

Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, Mulne L, Boyett J, D'Angio G, Wechsler-Jentsch K, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994; 81: 690-698

Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-Oncology* 1999a; 1: 232-250

Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, Muraszko K, Rorke LB, Wara WM, Cohen BH, Boyett JM. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 1999b; 17: 2127-2136

Reardon DA, Akabani G, Coleman RE, Friedman AH, Friedman HS, Herndon JE 2nd, Cokgor I, McLendon RE, Pegram CN, Provenzale JM, Quinn JA, Rich JN, Regalado LV, Sampson JH, Shafman TD, Wikstrand CJ, Wong TZ, Zhao XG, Zalutsky MR, Bigner DD. Phase II trial of murine (131)I-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1389-1397

Reddy AT, Packer RJ. Medulloblastoma. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 681-685

Reubi JC, Lang W, Maurer R. Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system. *Cancer Res* 1987; 47:5758-5764

Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1991; 50: 134-144

Rollins NK, Lowry PA, Shapiro KN. Comparison of gadolinium-enhanced MR and thallium-201 single photon emission computed tomography in pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1995; 22: 8-14

Rorke LB The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropath Exp Neurol* 1983; 42: 1-15

Rostomily RC, Halligan J, Geyer R, Stelzer K, Lindsley K, Berger MS. Permanent low-activity (125)I seed placement for the treatment of pediatric brain tumors: preliminary experience. *Pediatr Neurosurg.* 2001; 34: 198-205

Rutka JT, Hoffman HJ. Medulloblastoma: A historical perspective and overview. *J Neurooncol* 1996; 29: 1-7

Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352: 978-986

Sagiuchi T, Ishii K, Aoki Y, Kan S, Utsuki S, Tanaka R, Fujii K, Hayakawa K. Bilateral crossed cerebello-cerebral diaschisis and mutism after surgery for cerebellar medulloblastoma. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 157-160

Schumacher T, Hofer S, Eichhorn K, Wasner M, Zimmerer S, Freitag P, Probst A, Gratzl O, Reubi JC, Maecke R, Mueller-Brand J, Merlo A. Local injection of the 90Y-labelled peptidic vector DOTATOC to control gliomas of WHO grades II and III: an extended pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 486-493

Sutton LN, Phillips PC, Molloy PT. Surgical management of medulloblastoma. *J Neurooncol* 1996; 29: 9-21

Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT. Molecular insight into medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor biology from hereditary syndromes: a review. *Neurosurgery* 2000; 47: 888-901

Tomita T, Das L, Radkowski MA. Bone metastases of medulloblastoma in childhood; correlation with flow cytometric DNA analysis. *J Neurooncol* 1990; 8: 113-120

Vaidyanathan G, Friedman HS, Affleck DJ, Schottelius M, Wester HJ, Zalutsky MR. Specific and high-level targeting of radiolabelled octreotide analogues to human medulloblastoma xenografts. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1868-1876

Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 619-624

Yüksel M, Lutterbey G, Biersack HJ, Elke U, Hasan C, Gao Z, Bode U, Ezziddin S. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in medulloblastoma: a comparison with magnetic resonance imaging. *Acta Oncol.* 2007; 46: 111-117

Wesbey GE, Engelstad BL, Brasch RC. Paramagnetic pharmaceuticals for magnetic resonance imaging. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16: 145-155

Zhang R, Zhou L. Medulloblastoma. *Chin Med J.* 1999; 112: 297- 301

Zakrzewska M, Rieske P, Debiec-Rychter M, Zakrzewski K, Polis L, Fiks T, Liberski PP. Molecular abnormalities in pediatric embryonal brain tumors - analysis of loss of heterozygosity on chromosomes 1, 5, 9, 10, 11, 16, 17 and 22. *Clin Neuropathol.* 2004; 23: 209- 217

8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H.-J. Biersack für das Überlassen des Dissertationsthemas und Herrn Dr. med. S. Ezziddin für die Betreuung der Arbeit und Unterstützung bei Datenbearbeitung und –akquisition.

Ebenso gilt mein Dank PD Dr. med. G. Lutterbey für die neuroradiologische Beurteilung der verwendeten MRT-Untersuchungen und Prof. Dr. med. M. Yuksel für die Hilfe bei der Publikation der Arbeit.

Zum Schluss danke ich allen, die mich bei der Erstellung meiner Arbeit konstruktiv und motivierend unterstützt haben. An dieser Stelle möchte ich meine Eltern und meine Freundin Kristina Kewitz erwähnen.