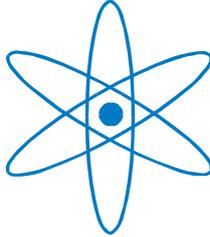


PHYSIK-DEPARTMENT



Biokinetische und messtechnische Grundlagen zum
szintigraphischen und intraoperativen Nachweis von
Wächterlymphknoten der Prostata mit
 ^{99m}Tc -Nanokolloid

Dissertation

von

Hermann Johann Wengenmair



TECHNISCHE UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

E18 Lehrstuhl für Physik I
Technische Universität München

Biokinetische und messtechnische Grundlagen zum szintigraphischen
und intraoperativen Nachweis von Wächterlymphknoten der Prostata
mit ^{99m}Tc -Nanokolloid

Hermann Johann Wengenmair

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Physik der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. L. van Hemmen

Prüfer der Dissertation:

1. Prüfer: Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

2. Prüfer Univ.-Prof. Dr. St. Paul

Die Dissertation wurde am 12.10.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Physik am 29.11.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen	4
1. Einleitung	5
2. Anatomische und funktionelle Grundlagen	9
2.1 Anatomie und Funktion der Prostata	9
2.2 Anatomie und Funktion des Lymphsystems	12
2.3 Lymphabfluss der Prostata	14
2.4 Bisherige Techniken der pelvinen Lymphadenektomie	16
2.5 Das Konzept des Wächterlymphknotens	17
3. Einfluss der Injektionstechnik auf die Biokinetik und die szintigraphische Darstellung der Wächterlymphknoten	20
3.1 Einmalige Injektion in die Zentren der beiden Prostatalappen beim Menschen	22
3.1.1 Patienten	22
3.1.2 Injektions- und Aufnahmetechnik	22
3.1.3 Auswertung	23
3.1.4 Ergebnisse	24
3.1.5 Diskussion	28
3.2 Tierexperimentelle Untersuchungen am Hund	31
3.2.1 Zweck des Versuchs	31
3.2.2 Wahl der Tierart	31
3.2.3 Versuchsvariablen	32
3.2.4 Versuchsdurchführung	33
3.2.5 Ergebnisse	35
3.2.5.1 Darstellung von Wächterlymphknoten	35
3.2.5.2 Aktivitätsanreicherung in den Wächterlymphknoten	37
3.2.5.3 Abtransport des Kolloids aus der Prostata	40
3.2.5.4 Übertritt des Kolloids in die Harnblase	42
3.2.5.5 Hämatogener Transport und Anreicherung im RES von Leber und Milz	43
3.2.6 Diskussion	46
3.3 Mehrmalige Injektion in die periphere Prostatakapsel und in die Zentren der beiden Prostatalappen beim Menschen	49
3.3.1 Patienten	49
3.3.2 Injektionstechnik	49
3.3.3 Aufnahmetechnik und Auswertung	50
3.3.4 Ergebnisse	50
3.3.5 Diskussion	53
3.4 Konsequenzen der Biokinetik auf die Durchführung der Lymphszintigraphie	55
3.4.1 Optimaler Zeitpunkt der Akquisition	55
3.4.2 Injektionstechnik	56
3.4.3 Interpretation der Lymphszintigraphie	58

4. Strahlenexposition von Patient und Personal	59
4.1 Strahlenexposition des Patienten	59
4.1.1 Methodik	60
4.1.1.1 Emittierte Strahlung beim Zerfall von ^{99m}Tc	60
4.1.1.2 Emittierte Strahlungsenergie in den Quellorganen	62
4.1.1.3 Geometrische Verhältnisse und Ermittlung der Organdosen	63
4.1.1.4 Ermittlung der effektiven Dosis	65
4.1.2 Mittlere Lebenszeit von ^{99m}Tc in den einzelnen Organen	66
4.1.3 Organdosen und effektive Dosis des Patienten	68
4.1.4 Diskussion	70
4.2 Strahlenexposition des Personals	72
4.2.1 Methodik	72
4.2.2 Aufenthaltsdauer und Aufenthaltsort des Personals	73
4.2.3 Dosisleistung am Patienten und Präparat	74
4.2.4 Dosis des Personals	76
4.2.5 Diskussion	77
5. Gammasonden	78
5.1 Messtechnische Grundlagen	78
5.1.1 Auswahl geeigneter Messprinzipien für Gammasonden	78
5.1.2 Absorptionsvermögen des Detektors	79
5.1.3 Halbleiterdetektoren	82
5.1.4 Szintillationsdetektoren	86
5.2. Aufbau, Kollimierung und Funktion von Gammasonden	90
5.2.1 Sondenaufbau	90
5.2.2 Kollimierung	91
5.2.3 Funktionalitäten von Gammasonden	93
5.3 Qualitätskriterien und Anforderungen beim Prostata-Karzinom	93
5.3.1 Ortsselektivität	94
5.3.1.1 Ortsauflösung im Nahfeld	94
5.3.1.2 Räumliche Selektivität im Fernfeld	95
5.3.1.3 Abschirmung	97
5.3.2 Nachweisempfindlichkeit	97
5.3.3 Energieauflösung	98
5.3.4 Form der Sonde	99
5.3.5 Messwertanzeige	99
5.4 Qualitätstests von kommerziell erhältlichen Sonden	100
5.4.1 Sondensysteme	100
5.4.2 Testergebnisse	103
5.4.3 Zusammenfassung	108
5.5 Ausblick	109
5.5.1 Intraoperative Messung von Positronen- und Betastrahlern	109
5.5.2 Tiefenmessung von ^{99m}Tc -markierten Wächterlymphknoten	112

6. Zusammenfassung	113
Anhang	116
A. Fachwortverzeichnis	116
B. Statistische Prüfungen	119
B.1 Prüfung, ob die Nachweisrate der Wächterlymphknoten bei zentraler Injektion in die Prostatalappen beim Hund statistisch signifikant besser ist als bei Injektion in die periphere Prostatakapsel	119
B.2 Prüfung, ob die Restaktivität in der Prostata des Menschen bei kombinierter Injektionstechnik signifikant größer ist als bei Injektion nur in das Zentrum der Prostatalappen	120
B.3 Prüfung, ob beim Menschen die Anreicherung in den SLN bei kombinierter Injektionstechnik signifikant größer ist als bei Injektion nur in das Zentrum der Prostatalappen	122
B.4 Prüfung, ob die Anzahl der intraoperativ nachgewiesenen SLN je Patient bei kombinierter Injektionstechnik signifikant größer ist als bei Injektion nur in das Zentrum der Prostatalappen	124
Literatur	125
Publikationen des Autors	134
Danksagung	136

Vorbemerkungen

Mit der Anwendung der Wächterlymphknotendiagnostik beim Prostatakarzinom wurde erstmals im Jahre 1998 am Klinikum Augsburg begonnen. Innerhalb von sieben Jahren wurde diese Methode beim Prostatakarzinom in der Augsburger Arbeitsgruppe bei mehr als 1000 Patienten angewandt. Ein interdisziplinäres Team erarbeitete hierbei grundlegende Erkenntnisse zur Durchführung der Injektion, der Lymphszintigraphie, der operativen Vorgehensweise und der histologischen Untersuchung.

Im Rahmen dieser Arbeit werden biokinetische sowie messtechnische Grundlagen und deren Konsequenzen behandelt.

Zur Untersuchung der Biokinetik wurden Messungen an einzelnen Patienten durchgeführt, welche über die routinemäßige Durchführung der SLN-Diagnostik hinausging. Die Patienten wurden hierbei über die Untersuchung aufgeklärt und waren mit der Anfertigung zusätzlicher, zeitaufwendiger Szintigraphien einverstanden. Den Patienten wurde gegenüber den routinemäßig untersuchten Patienten keine zusätzliche Aktivität appliziert.

Die Erforschung des Einflusses der Injektionstechnik auf die szintigraphische Darstellung von Wächterlymphknoten der Prostata erfolgte anhand tierexperimenteller Untersuchungen. Die im Jahr 2000 beantragten und im Jahr 2001 durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (Aktenzeichen: Wa 1533/1-1). Bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Tierexperimente kooperierten folgende Institute:

- Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
- Institut für experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München
- Klinik für Urologie des Zentralklinikums Augsburg
- Klinik für Nuklearmedizin des Zentralklinikums Augsburg

Die interdisziplinäre Verständigung wird oftmals durch den Gebrauch vielfältiger Fachbegriffe erschwert. Im Anhang werden deshalb medizinische und physikalische Fachbegriffe allgemeinverständlich erklärt.

1. Einleitung

Das Wächterlymphknotenkonzept ist eine der wichtigsten Entwicklungen der klinischen Onkologie des letzten Jahrzehnts [39]. Es basiert auf der Annahme, dass die lymphatische Metastasierung zunächst nur in Lymphknoten erfolgt, welche den Tumor direkt drainieren [69]. Diese Lymphknoten sind die primären Filterstationen von Tumorzellen in der Lymphe und werden deshalb als Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymph-Node, SLN) bezeichnet [11]. Eine Tumordinvasion in andere Lymphknoten erfolgt dem Konzept zufolge erst dann, wenn bereits ein Wächterlymphknoten tumorbefallen ist. Skip-Metastasen, d.h. tumorfreie SLN bei metastasierten nachgeschalteten Lymphknoten werden als sehr selten eingestuft.

Hiermit ergibt sich die Möglichkeit, durch die histologische Untersuchung der Wächterlymphknoten auf den Metastasierungszustand des gesamten Lymphsystems zu schließen. Tumornegative SLN implizieren demnach ein metastasenfreies Lymphsystem.

Bei den ersten Studien zum SLN-Konzept wurde beim Malignen Melanom Farbstoff um den Tumor injiziert und die Färbung der Lymphbahn und des Lymphknotens zum Nachweis und zur Lokalisierung des SLN genutzt. Da der Farbstoff nicht im SLN gebunden wird, sondern nach kurzer Zeit in nachgeschaltete Lymphknoten weiter abfließt, bedarf es zur zuverlässigen intraoperativen Lokalisierung des Wächterlymphknotens viel Erfahrung. Deswegen setzte sich die Verwendung von radioaktiv markierten Kolloiden durch, welche über die Lymphbahnen abfließen und größtenteils im Sentinel-Lymphknoten phagozytiert werden [54]. Hiermit kann der Lymphabfluss anhand szintigraphischer Aufnahmen dargestellt und der Wächterlymphknoten mit einer Gammasonde intraoperativ lokalisiert werden.

Durch die Entfernung einzelner Wächterlymphknoten kann gegenüber der Standardentfernung von kompletten Lymphknotenregionen der operative Eingriff und die damit verbundene Morbidität des Patienten wesentlich verringert werden. Wächterlymphknoten, welche außerhalb des Standard-Resektionsgebietes liegen, können zusätzlich gezielt entfernt werden. Zudem können die wenigen Wächterlymphknoten mit aufwendigeren histologischen Methoden untersucht werden, als dies bei der Dissektion einer kompletten Lymphknotenregion mit wesentlich mehr Lymphknoten möglich wäre [103; 108].

Die SLN-Diagnostik beim Malignen Melanom stellt bereits heute ein Routineverfahren dar [99; 101]. Die Falsch-Negativ-Rate liegt bei den meisten Arbeitsgruppen unter 1% [3; 70]. Auch beim Mamma-Karzinom ist diese moderne Methode bereits evaluiert und vielerorts klinischer Standard [10; 98]. Axilläre Lymphknoten-Metastasen können mit einer Falsch-Negativ-Rate unter 5% nachgewiesen werden [8; 32]. Zusätzlich werden parasternale oder subklavikuläre Wächterlymphknoten dargestellt, die entweder entfernt oder bestrahlt werden können. Die Anwendung des SLN-Konzeptes beim Penis-Karzinom liefert zuverlässig gute Ergebnisse [11; 104]. Ebenso erfolgreich ist die Anwendung des SLN-Konzeptes beim Vulva-Karzinom. Bei nur etwa 100 publizierten Fällen trat keine falsch-negative Bewertung bei Anwendung der SLN-Methode auf [16; 47; 95]. Zu anderen lymphatisch metastasierenden Tumorentitäten wie das Kolon-Karzinom [5], das Schilddrüsen-Karzinom [12; 31], das Zervix-Karzinom [15], das Magen-Karzinom [35; 80] oder das Bronchial-Karzinom [63] existieren bisher nur wenig gesicherte Ergebnisse der SLN-Diagnostik.

Zu den lymphatisch metastasierenden Tumoren zählt auch das Prostata-Karzinom, die zweithäufigste Tumorentität des Mannes. In Deutschland wird jährlich bei 30.000 Patienten ein Prostata-Karzinom neu diagnostiziert; 11.000 dieser Patienten sterben jährlich an der Erkrankung [34]. Das Prostata-Karzinom ist bei Männern über 50 Jahre die häufigste Krebstodesursache [20]. Bei etwa einem Drittel der Patienten wird bei der erstmaligen Diagnose bereits eine Metastasierung festgestellt [34]. Bei einer Lymphknoten-Metastasierung ergeben sich oft weitreichende therapeutische Konsequenzen. Zur Behandlung ist dann eine alleinige lokale Therapie nicht mehr ausreichend. Die korrekte Feststellung des Lymphknotenstatus ist daher von großer Bedeutung.

Die primär gefährdeten Lymphknoten beim Prostata-Karzinom befinden sich in vielen und zum Teil schwer operablen Regionen. Die vollständige Dissektion aller Lymphknotenregionen, in denen sich Prostata-drainierende Lymphknoten befinden können, ist nicht möglich; sie würde eine hohe Komplikations- und Morbiditätsrate nach sich ziehen. Andererseits ist seit langem bekannt, dass die Nachweisrate von Lymphknoten-Metastasen umso größer ist, je umfangreicher die Lymphknotendissektion durchgeführt wird [33; 65; 83].

Als Ergebnis der Abwägung zwischen möglichen eingriffsbedingten Komplikationen und Sicherheit beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen beschränkte man das Dissektionsgebiet der pelvinen Lymphadenektomie auf einzelne Lymphknotenregionen. Bezüglich der Ausdehnung der pelvinen Lymphadenektomie gibt es jedoch keinen einheitlichen Standard.

Einen Ausweg aus der Gratwanderung zwischen Morbidität des Patienten und Sicherheit bei der Bewertung des Lymphknotenstadiums kann die SLN-Diagnostik bieten. Bei ihr wird der lymphatische Abfluss individuell dargestellt. Hierdurch sind wesentlich weniger Lymphknoten zu entfernen als bei der Dissektion von ganzen Lymphknotenregionen. Zwar ist die Anzahl der mit der Prostata direkt verbundenen Wächterlymphknoten größer als beim Mamma-Karzinom oder Malignen Melanom, aber in der Regel dennoch kleiner als die Anzahl der entfernten Lymphknoten bei der Dissektion einer einzigen Lymphknotenregion [107]. Gegenüber der Entfernung von einzelnen Lymphknotenregionen ist bei der SLN-Diagnostik eine geringere Morbiditätsrate bei erheblich gesteigerter diagnostischer Aussagekraft über den Metastasierungszustand des Lymphsystems zu erwarten. Das Prostata-Karzinom ist damit ein erfolgsversprechendes Anwendungsgebiet der SLN-Diagnostik.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der biokinetischen und messtechnischen Grundlagen zum szintigraphischen und intraoperativen Nachweis der Wächterlymphknoten der Prostata mit ^{99m}Tc -Nanokolloid (Nanocoll[®], Firma Nycomed Amersham Sorin).

Zunächst wurden die Verteilung und Kinetik des Kolloids im Körper nach Injektion in die menschliche Prostata untersucht. Da die Anreicherung in den einzelnen Wächterlymphknoten stark variierte, stellte sich die Frage nach den hierfür verantwortlichen Einflussfaktoren der Injektion. Der Einfluss des intraprostatischen Injektionsortes und des Injektionsvolumens auf die szintigraphische Nachweisbarkeit der Wächterlymphknoten und auf die Biokinetik konnte nur durch mehrmalige Injektion am gleichen Individuum untersucht werden, weshalb Tierexperimente initiiert wurden. Ausgehend von den Ergebnissen des Tierexperiments wurde die bisherige Injektionstechnik am Menschen modifiziert. Eine eventuelle Verbesserung des Wächterlymphknoten-Nachweises musste durch erneute Untersuchung der Biokinetik bei dieser Injektionstechnik am Menschen überprüft werden.

Die Kenntnis der bis dahin unbekanntenen Biokinetik war Voraussetzung für die optimale Durchführung der Lymphszintigraphie und intraoperativen Lokalisierung von Wächterlymphknoten mit einer Gammasonde. Sie hat darüber hinaus Konsequenzen auf die Interpretation der szintigraphischen Darstellung.

Zur Überprüfung der rechtfertigenden Indikation nach Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) war eine Nutzen-Risiko-Analyse des Verfahrens durchzuführen. Ausgehend von den Ergebnissen der biokinetischen Daten erfolgte hierzu die Berechnung der Organdosen und der effektiven Dosis des Patienten.

Da bei dieser Methode im Operationssaal Patienten mit inkorporierten radioaktiven Stoffen behandelt werden und radioaktive Präparate in der Pathologie zu untersuchen sind, war die Strahlenexposition des betroffenen Personals abzuschätzen. Eventuelle strahlenschutzrechtliche Konsequenzen für diese bisher nicht nach Strahlenschutzrecht überwachten Beschäftigten waren zu diskutieren.

Im Gegensatz zur Lymphszintigraphie gab es zur intraoperativen Lokalisierung keine allgemeingültigen technischen Vorgaben der erforderlichen Messeigenschaften von hierbei eingesetzten Gammasonden. Zur standardisierten Beschreibung der Messcharakteristik mussten geeignete Kriterien erarbeitet werden. Die erforderlichen Eigenschaften waren speziell für das Prostatakarzinom abzuleiten. Die Eignung von kommerziell erhältlichen SONDENSYSTEMEN für die Anwendung der SLN-Diagnostik beim Prostatakarzinom war durch einen breit angelegten standardisierten Test der Messgeräte zu überprüfen.

2. Anatomische und funktionelle Grundlagen

2.1 Anatomie und Funktion der Prostata

Die Prostata ist eine akzessorische Geschlechtsdrüse, welche unterhalb der Harnblase und vor dem Rektum liegt [96] (Abbildung 2.1). Ihre Aufgabe besteht in der Bildung eines Sekretes, welches bei der Ejakulation dem Samen beigemischt wird und bewegungsauslösend auf die Spermien wirkt. Das in der Prostata gebildete dünnflüssige Sekret besteht aus Phosphatasen und Spermin; es nimmt einen Volumenanteil von 30 - 40% am Ejakulat ein [74].

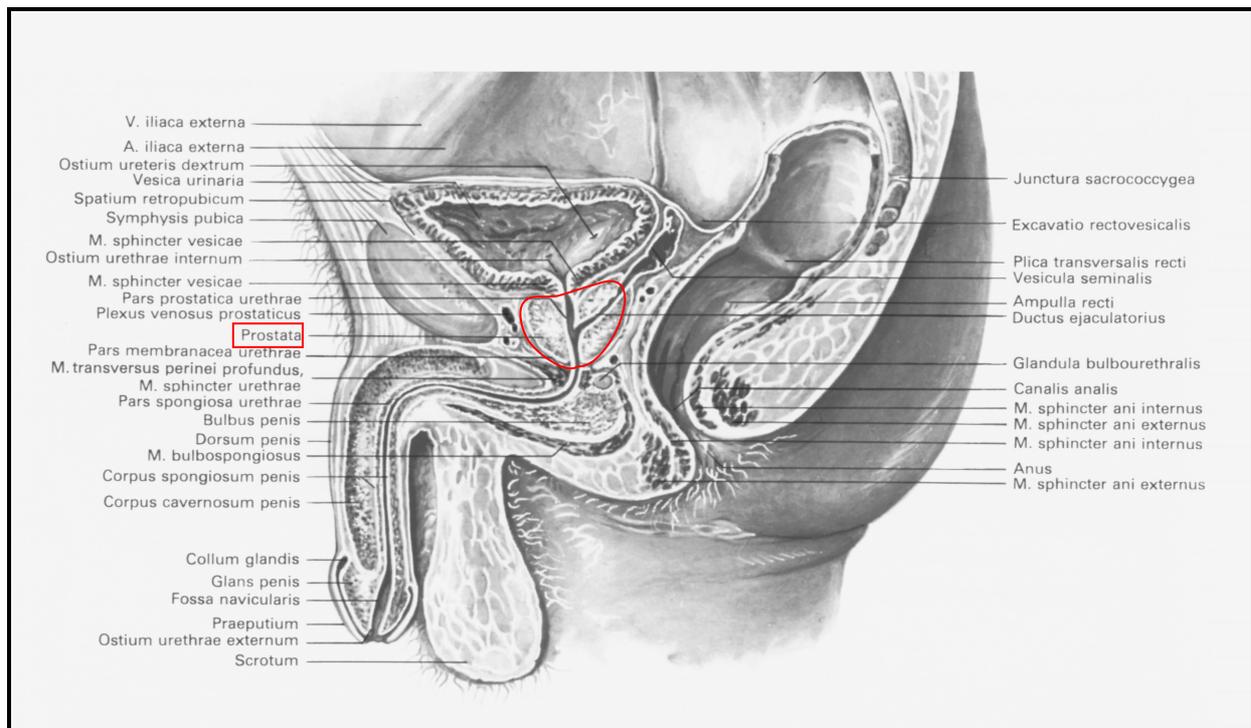


Abbildung 2.1: Sagittalschnitt des männlichen Beckens [7]: Die Prostata liegt direkt unterhalb der Harnblase (Vesica urinaria) und wird vom Harnleiter durchquert (Pars prostatica urethrae). Dieser wird oberhalb und unterhalb der Prostata durch Schließmuskel verschlossen (Musculus sphincter vesicae und Musculus sphincter urethrae). Von den Samenblasen (Vesicula seminalis) aus dringt der Samenleiter (Ductus ejaculatorius) in die Prostata ein und mündet in die Pars prostatica urethrae.

Das muskulös-bindegewebige Stützgerüst der Prostata verleiht dem ganzen Organ eine derbe Konsistenz und verdichtet sich an seiner Oberfläche zu einer konzentrisch gebauten Kapsel. Diese besteht aus straffem Bindegewebe und glatten Muskeln und umhüllt das ganze Organ. Das Parenchym der Prostata besteht aus 30 - 40 verzweigten tubuloalveolären Einzeldrüsen, die über die Prostataausführungsgänge (Ductuli prostatici) und den Samenhügel (Colliculus seminalis) in die Harnröhre (Urethra) münden [74].

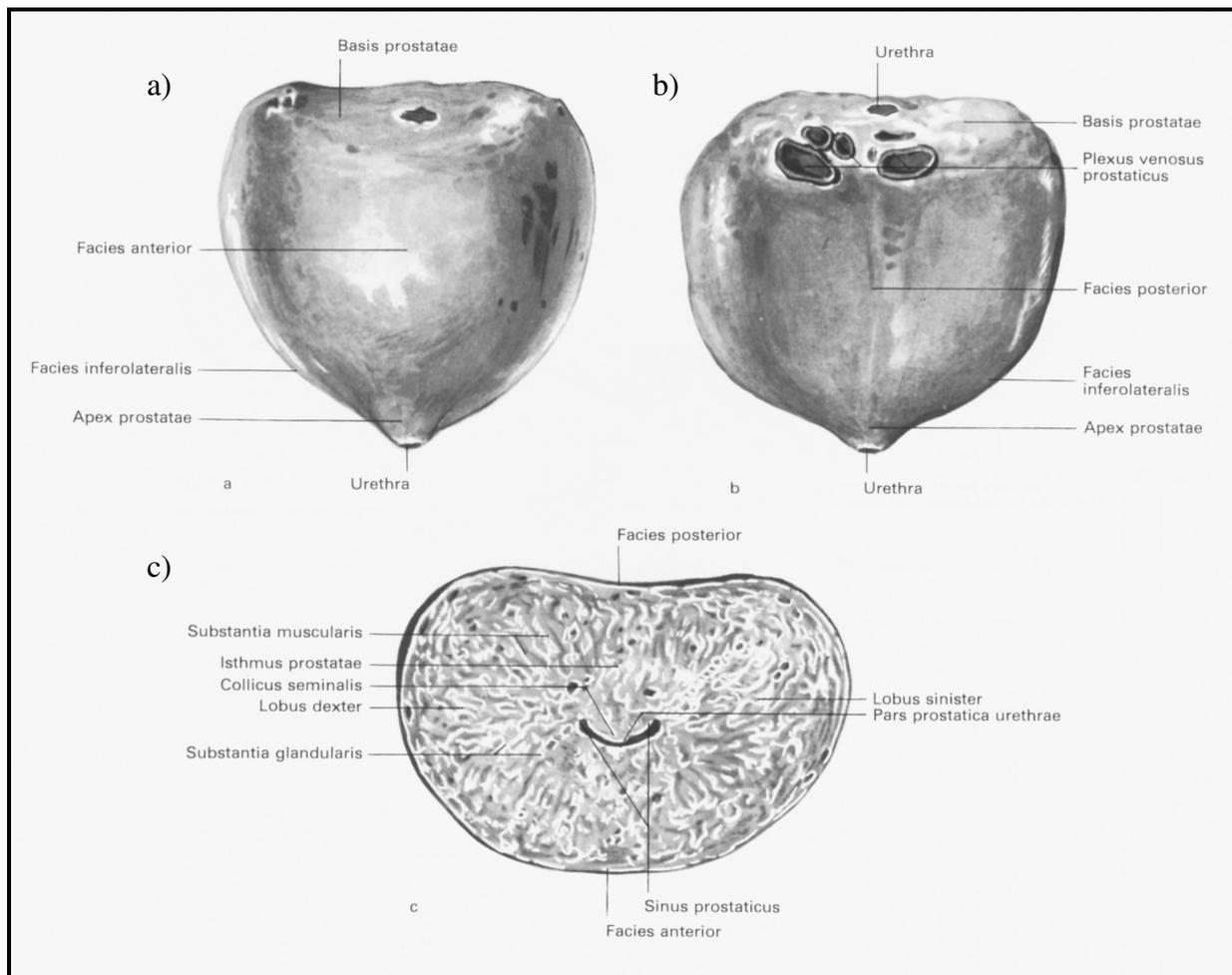


Abbildung 2.2: Form und Querschnitt der Prostata [7]: In der Ansicht von vorne (a) ist die der Harnblase angepasste Form der Prostata-Basis (Basis prostaticae) zu erkennen. Nach unten hin verjüngt sich die Prostata spitz um die Urethra, welche die Prostata von oben nach unten durchdringt. In der Ansicht von hinten (b) ist das periprostatiche Venengeflecht (Plexus venosus prostaticus) demonstriert. Im Querschnitt (c) ist die muskulös-bindegewebige Struktur (Substantia muscularis) dargestellt, in welche die tubuloalveolären Drüsen (Substantia glandularis) eingebettet sind. Die konkave Form der posterioren Oberfläche deutet die beiden Prostatalappen (Lobus dexter und Lobus sinister) an.

Beim Erwachsenen wird die Prostata ihrer Form und Größe nach häufig mit einer Rosskastanie verglichen (Abbildung 2.2). Ihr Volumen variiert beim gesunden Mann zwischen 10 und 50 ml. Nach dem 50. Lebensjahr vergrößert sie sich häufig, was zu Miktionsstörungen führen kann. Die Prostata ist an der zum Schambein hin gerichteten Vorderfläche etwas abgeflacht. Die dem Rektum zugewandte Hinterfläche weist eine leicht konkave Form auf, wodurch die Prostata äußerlich in zwei Lappen (Lobus dexter und Lobus sinister) getrennt wird. Die Prostata-Basis schmiegt sich in ihrer Form der Harnblase an. An der dorsalen Seite der Basis berührt die Prostata die beiden Samenblasen (Vesiculae seminales). Die untere Seite der Prostata verengt sich um die Harnröhre zu einer Spitze (Apex prostaticae).

Die Harnröhre durchquert auf ihrem Weg von der Blase zum Penis die Prostata in schräger Richtung. Der Harnröhrenabschnitt innerhalb der Prostata (Pars prostatica urethrae) beschreibt dabei eine leicht nach vorne gerichtete Krümmung. Da die Harnröhren-Hinterwand hierbei stärker gekrümmt ist als die Vorderwand, bildet sich innerhalb der Harnröhre eine Erweiterung aus, die Sinus prostaticus genannt wird. In diese ragt von hinten als sagittaler Wulst der Samenhügel. Am höchsten Punkt des Colliculus seminalis befindet sich die kleine unpaarige Öffnung des Utriculus prostaticus. Beidseits dieser Öffnung münden auch die beiden Samenleiter (Ductus ejaculatorii) in die Harnröhre. Diese nähern sich in ihrem Verlauf von den Samenblasen durch die Prostata einander fast bis zur Berührung, bleiben aber durch den Utriculus prostaticus getrennt.

Der Urinabfluss aus der Harnblase wird von einem Schließmuskel (Sphincter vesicae), welcher vor Eintritt der Harnröhre in die Prostata liegt, verhindert. Die willkürliche Regulation des Harnröhrenverschlusses erfolgt über den unterhalb der Prostata-Spitze gelegenen Schließmuskel (Sphincter urethrae). Seine auf die Prostata übergreifenden Fasern pressen bei der Ejakulation gemeinsam mit der um die Prostataspitze geschlossenen Muskelhülle das Prostatasekret in die Harnröhre.

Die Prostata bezieht ihr Blut aus den Arteriae rectales mediae, pudendae internae et vesicales inferiores. Das venöse Blut sammelt sich in Venengeflechten, welche die gesamte Prostataoberfläche umgeben, aber vorwiegend im lateralen (Plexus venosus prostaticus) und ventralen (Plexus santorini) periprostatischen Gewebe liegen.

Von besonderer praktischer Bedeutung ist die Nachbarschaft des Rektums. Die Prostata kann vom Rektum aus auf ihre Größe, Konsistenz und Verschieblichkeit untersucht werden. Zur Sentinel-Lymphknotendiagnostik wird das radioaktiv markierte Kolloid vom Rektum aus in die Prostata injiziert. Die Kontrolle des Injektionsortes erfolgt hierbei ebenfalls vom Rektum aus durch Ultraschalldarstellung der Prostata.

2.2 Anatomie und Funktion des Lymphsystems

Das Lymphsystem besteht aus Lymphgefäßen und lymphatischen Organen [61]. Die Lymphgefäße leiten die Lymphflüssigkeit (Lymphe) zentral in das Venensystem ab. Die lymphatischen Organe, zu denen Lymphknoten, Milz, Tonsillen und Thymus zählen, und das lymphatische Gewebe der Schleimhäute dienen einerseits als Abwehrgewebe und andererseits als Bildungsorte der Lymphozyten.

Das Lymphgefäßsystem stellt ein dem Venensystem parallelgeschaltetes Drainagesystem dar. Es dient in erster Linie dem Abtransport von Eiweißen und anderen Stoffen, die aufgrund ihrer Partikelgröße oder Konzentration nicht vom Interzellularraum in die venösen Blutkapillaren übertreten können. Das Lymphgefäßsystem beginnt in der Peripherie und mündet in die Venenwinkel. Der Verlauf der Kollektoren ist dabei durch zwischengeschaltete Lymphknoten unterbrochen. Die Lymphe ist eine wasserklare Flüssigkeit, weshalb die Lymphgefäße ohne künstliche Farbstofffüllung kaum sichtbar und präparierbar sind.

Den Ursprung des Lymphgefäßsystems bildet ein im interstitiellen Bindegewebe von Haut und Schleimhäuten gelegenes Kapillarnetz [61]. Dessen fingerförmige Ausbuchtungen weisen im Vergleich zu den Blutkapillaren ein weitaus größeres Lumen von bis zu 100 µm auf. Sie können durch interendotheliale Öffnungen, den so genannten „open junctions“, welche wie Einwegklappen wirken, Interzellularflüssigkeit, korpuskuläre Elemente, Zelltrümmer und auch Tumorzellen aufnehmen (Abbildung 2.3). Wegen der zahlreichen seitlichen schlitzförmigen Öffnungen ist die Kapillare einem Drainagerohr vergleichbar, bei dem Dank der Klappen die Drainageleistung vom Interzellularraum in die Kapillare gerichtet ist. Im Gegensatz zum Übertritt in den Blutkreislauf müssen die lymphpflichtigen Lasten beim Eintritt in die Lymphkapillaren keine Membran durchdringen [24].

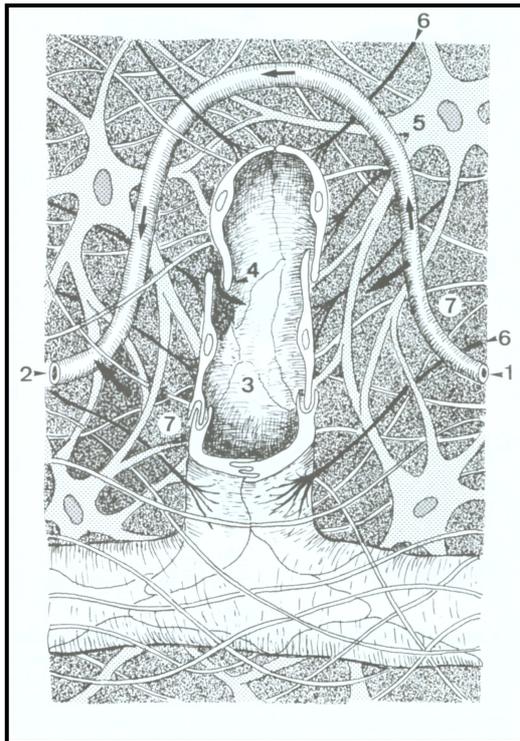


Abbildung 2.3: Lymphkapillare und Blutkapillare im Bindegewebe [61]: Die Blutkapillare weist ein wesentlich kleineres Lumen auf als die Lymphkapillare. Während der Stoffaustausch aus und in die Blutkapillare durch eine Membran erfolgt, kann die Lymphkapillare lymphpflichtige Substanzen über interendotheliale Öffnungen, welche wie Einwegventile wirken, aufnehmen.

- 1: arterieller Ast der Blutkapillare
- 2: venöser Ast der Blutkapillare
- 3: fingerförmige Ausbuchtung der Lymphkapillare
- 4: interendotheliale Öffnung („open junction“)
- 5: Bindegewebszelle (Fibrozyt)
- 6: Ankerfilament zur Fixierung der Lymphkapillare
- 7: Interzellularraum

Über Präkolektoren wird die Lymphe in die Lymphgefäße befördert. Der Transport der Lymphe in den Lymphgefäßen erfolgt im Gegensatz zum Blutkreislauf nicht durch eine Pumpe sondern mittels verschiedenartiger Fördermechanismen. Hierbei werden beispielsweise aktive oder passive Bewegungen der Extremitäten, der Atmung oder auch die Blutgefäßpulsation zur Kontraktion von Lymphgefäßsegmenten genutzt. Zahlreiche Lymphgefäßklappen wirken dabei - ähnlich der Wirkungsweise von Rückschlagventilen - einem Rückfluss entgegen.

Die in den Lymphstrom zwischengeschalteten Lymphknoten kommen in Gruppen oder als Knotenkette entlang der Blutgefäße vor und sind meistens in Fettgewebe eingelagert. Sie stellen lymphatische Organe mit folgenden Funktionen dar [61]:

- a) Durch Filtration der Lymphe üben die Lymphknoten eine Schutzfunktion aus. Der Lymphstrom wird verlangsamt, so dass die im Lymphknoten stationierten Makrophagen in der Lage sind, korpuskuläre Elemente, Zelltrümmer, Tumorzellen, Bakterien und Antigene abzufangen und zu phagozytieren.
- b) Die aus der Lymphe aufgenommenen Antigene werden den T- und B-Zellen dargeboten und lösen eine Immunantwort aus, in deren Rahmen Lymphozyten produziert werden.
- c) Lymphknoten regulieren den Proteingehalt der Lymphe.

Durch die Filterfunktion ist die Konzentration von Schadstoffen innerhalb der Lymphknoten sehr hoch. Die Lymphknoten sind damit der Gefahr einer potentiellen Schädigung ausgesetzt. So kann es beispielsweise zu einer Ansiedlung von in der Lymphe enthaltenen Tumorzellen kommen, wodurch eine Lymphknotenmetastase entsteht.

Lymphknoten können rund, oval, nieren- oder spindelförmig sein. Die physiologische Größe hängt von der Konstitution, vom Lebensalter, von der funktionellen Belastung und der Lymphknotenregion ab. Sie variiert beim Erwachsenen zwischen 0,2 und 3 cm. Die Gesamtanzahl von Lymphknoten eines Menschen wird auf etwa 600 - 700 geschätzt.

Die Anzahl der eine Körperregion drainierenden Lymphknoten variiert individuell erheblich. Bezüglich der Lage von zugehörigen Lymphknoten eines Körperareals kann für die Gesamtheit der Patienten nur eine ungefähre Region benannt werden. Eine exakte Aussage über die Lokalisation von mit einem Körperteil verbundenen Lymphknoten ist nur durch eine individuelle Abbildung des Lymphabflusses möglich.

2.3 Lymphabfluss der Prostata

Die primär drainierenden Lymphknoten der Prostata befinden sich in vielen und zum Teil schwer operablen Regionen. Die parenchymatösen Lymphkapillaren ziehen überwiegend an den dorsolateral der Organbasis gelegenen Gefäßstiel und folgen diesem zu den Beckenlymphknoten im Bereich der Arteria und Vena iliaca interna, externa und communis (Abbildung 2.4). Einzelne Lymphgefäße schließen sich denen der ventralen Rektumoberfläche bzw. der Harnblase an und ziehen in den präsaacralen Bereich. Weiterhin finden sich mehrere Lymphgefäße aus der ventrokaudalen bzw. lateralen Drüsenportion der Prostata, die in die Lymphknoten der Fossa obturatoria drainieren. Es bestehen intraglanduläre und intrakapsuläre Anastomosen, die auch die kontralaterale Drainage zu Lymphknoten der Gegenseite ermöglichen [2]. Kubik beschreibt weiterhin, dass die aus der Prostata heraustretenden Lymphgefäße einen sehr grobmaschigen Plexus periprostaticus bilden, aus dessen subkapsulärem Geflecht die efferenten Kollektoren ihren Ursprung nehmen [61].

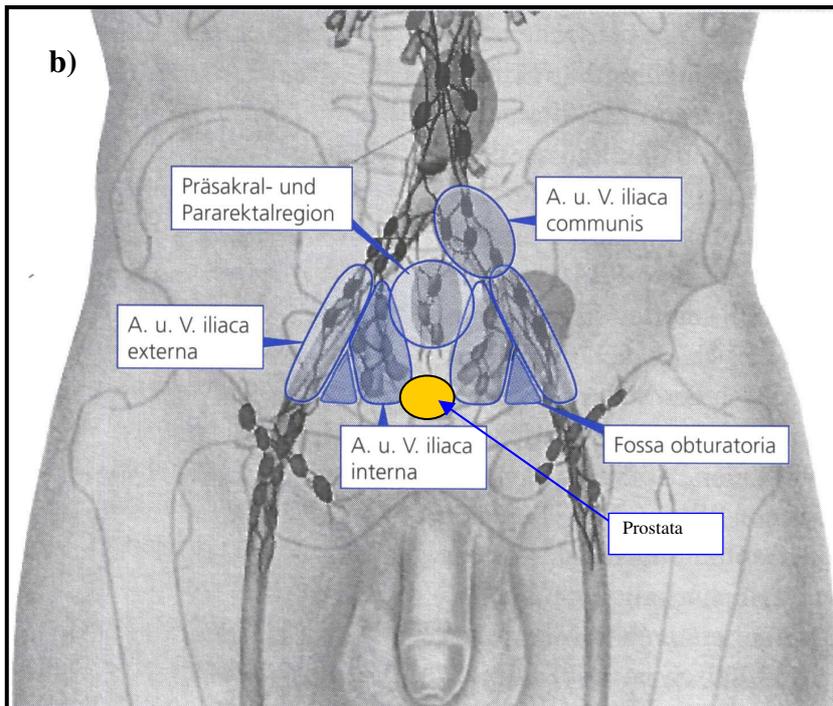
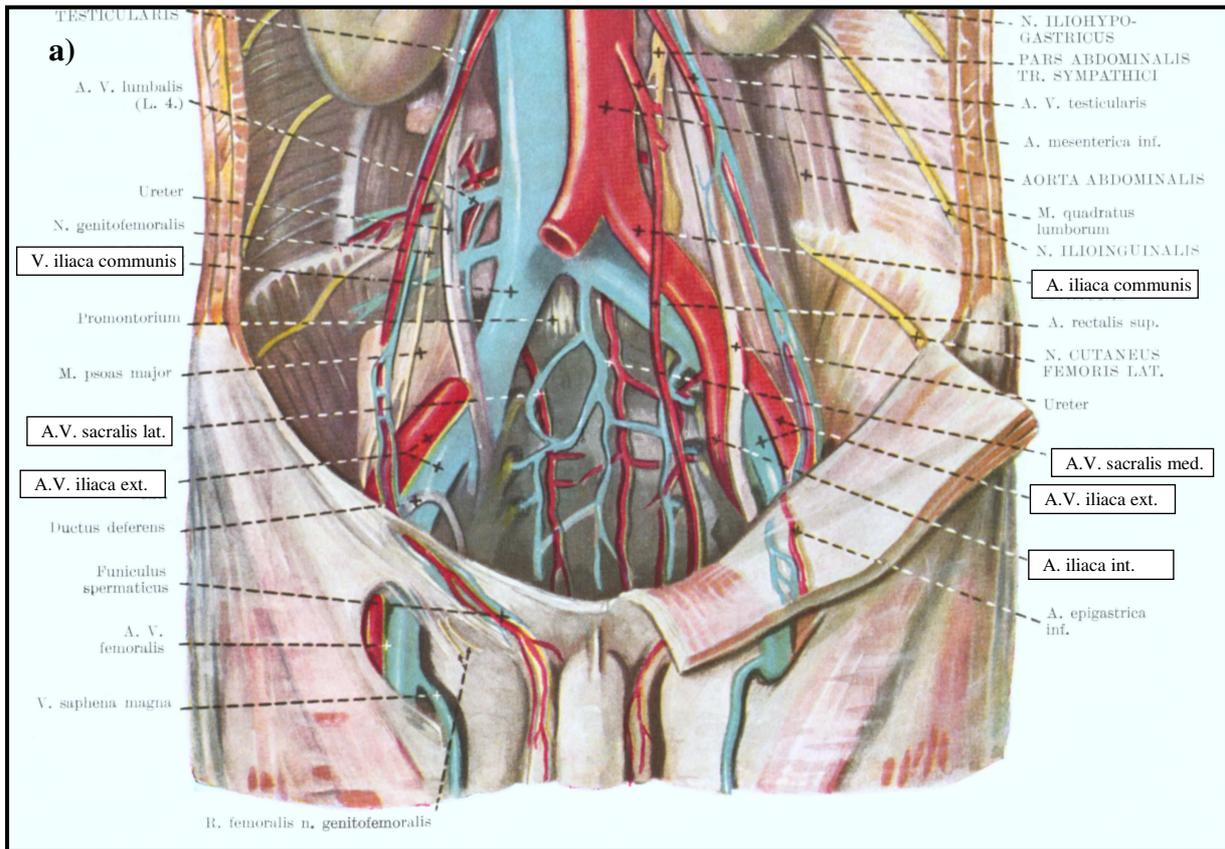


Abbildung 2.4: Der Lymphabfluss der Prostata orientiert sich an den Blutgefäßen des Intraabdominalraumes: Die Lymphbahnen ziehen von der Prostata vorwiegend entlang der Arteriae bzw. Venae iliaca externa, interna und sacralis über die A./V. iliaca communis nach oben zu den Einmündungen in die Venen (a) [57]. Entlang dieser Gefäße befinden sich damit auch die Lymphknoten, die primär mit der Prostata verbunden sind. Die Lymphknotenregionen (b) sind entsprechend der zugehörigen Gefäße benannt [40]. Die Fossa obturatoria beschreibt das Bindegewebe zwischen Vena iliaca externa und Vena iliaca interna.

2.4 Bisherige Techniken der pelvinen Lymphadenektomie

Die vollständige Dissektion aller Lymphknotenregionen, in denen sich Prostata-drainierende Lymphknoten befinden können, ist nicht möglich; sie würde eine hohe Komplikations- und Morbiditätsrate nach sich ziehen. Bei ausgedehnter pelviner Lymphadenektomie variieren die Angaben zur Komplikationsrate in der Literatur zwischen 22% und 51% [21; 73; 83]. Stone konnte belegen, dass die Komplikationsrate des Eingriffs mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten deutlich ansteigt [90]. Bei der Resektion von durchschnittlich neun Lymphknoten lag die Komplikationsrate bei nur 2,1%. Sie stieg bei durchschnittlich 18 entfernten Lymphknoten auf 35,9% an. Aus diesem Grund beschränkte man die Ausdehnung der pelvinen Lymphadenektomie auf einzelne Lymphknotenregionen (Tabelle 2.1).

Bezüglich der Auswahl der zu entfernenden Lymphknotenregionen gibt es keinen einheitlichen operativen Standard. Die Minimalvariante, die lediglich das Lymphgewebe der Fossa obturatoria, begrenzt durch die Vena iliaca externa und den Nervus obturatorius umfasst, wird vorwiegend angewandt [21; 119]. Weingärtner et al. propagierte eine modifizierte Lymphadenektomie, welche den Bereich um die Arteria und Vena iliaca externa, das Lymphgewebe der Fossa obturatoria und das Gebiet um den Nervus obturatorius beinhaltet [111]. Schuessler et al. betrachten darüber hinaus auch die Lymphknotenregionen entlang der Arteria iliaca communis und des Nervus genitofemoralis als Standard-Resektionsgebiet [83]. Die deutsche Gesellschaft für Urologie fordert in ihrer aktuellen Leitlinie die Entfernung des Lymphgewebes der Fossa obturatoria und der Arteria iliaca interna [68].

Methoden	Zu entfernende Lymphknotenregionen
Minimalvariante	Fossa obturatoria
Variante nach Weingärtner	Fossa obturatoria bis zum Nervus obturatorius; Arteria und Vena iliaca externa
Variante nach Schuessler	Fossa obturatoria bis zum Nervus obturatorius; Arteria und Vena iliaca externa; Arteria iliaca communis; Nervus genitofemoralis
Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie	Fossa obturatoria; Arteria und Vena iliaca interna

Tabelle 2.1: Unterschiedliche Ausdehnung des Dissektionsgebietes bei der pelvinen Lymphadenektomie der am häufigsten angewandten Methoden.

Es ist seit langem bekannt, dass die Nachweisrate von Lymphknoten-Metastasen umso größer ist, je umfangreicher die Lymphknotendissektion durchgeführt wird. Bei Einschränkung des Dissektionsgebietes auf die Fossa obturatoria beträgt die Sensitivität des Nachweises von Lymphknoten-Metastasen beispielsweise nur ca. 50% [33; 65; 83].

Die unterschiedliche Ausdehnung des Dissektionsgebietes bei der pelvinen Lymphadenektomie entstammt der Gratwanderung zwischen möglicher Morbidität des Patienten und Sicherheit bei der Bewertung des Lymphstadiums, welche jeder Urologe nach seiner persönlichen Überzeugung unterschiedlich bewertet. Der individuell unterschiedliche Lymphabfluss der Prostata kann im Gegensatz zur Sentinel-Lymph-Node-Ektomie (SLNE) bei diesen Methoden jedoch nicht berücksichtigt werden.

2.5 Das Konzept des Wächterlymphknotens

Durch die lymphatische Drainage des Tumorareals gelangen Tumorzellen in das Lymphsystem. Der Transport erfolgt hierbei nicht diffus, sondern in Lymphbahnen. Dem Tumorgebiet kann somit ein oder mehrere Lymphknoten zugeordnet werden, welche als primäre Filterstationen fungieren. Diese Lymphknoten bezeichnet man als Wächterlymphknoten oder Sentinel-Lymphknoten (Abbildung 2.5). Da in diesen Lymphknoten der Großteil der in der Lymphe befindlichen Tumorzellen phagozytiert werden, nimmt die Konzentration von Tumorzellen stark ab. Die Wahrscheinlichkeit einer Tumoransiedlung ist daher in primär drainierenden Lymphknoten wesentlich größer als in anderen Lymphknoten.

Hieraus ergibt sich folgende Implikation: Sind die Wächterlymphknoten tumorfrei, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in anderen Lymphknoten sehr klein. Mit großer Sicherheit kann ein metastasenfreies Lymphsystem angenommen werden, obwohl nur wenige Wächterlymphknoten entfernt und begutachtet wurden.

Jeder Lymphknoten ist Wächterlymphknoten des Körperbereiches, dessen Lymphe er ohne Vorfiltration durch einen anderen Lymphknoten aufarbeitet. Die Wächterfunktion bezieht sich also immer auf ein bestimmtes Körper- bzw. Tumorareal. Die Anzahl der Wächterlymphknoten hängt von der Lokalisation des Tumors ab und variiert selbst bei identischer Tumurlage von Patient zu Patient erheblich. Beim Mamma-Karzinom filtern primär meist ein bis drei Wächterlymphknoten die Lymphe des Tumorgebietes. Beim Prostatakarzinom muss die gesamte Prostata als tumorbefallen angesehen werden. Somit sind alle Wächterlymphknoten der Prostata auch Wächterlymphknoten des eigentlichen Tumors. Die Anzahl von Prostata-Wächterlymphknoten liegt bei den einzelnen Patienten üblicherweise zwischen zwei und zehn (siehe Kapitel 3.3.5).

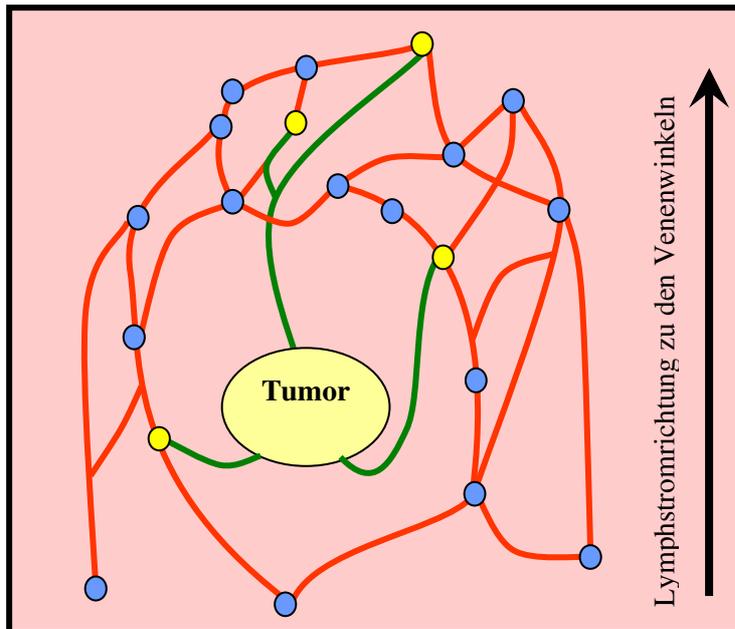


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des Unterschiedes zwischen SLN (gelb) und Nicht-SLN (blau): Lymphbahnen und Lymphknoten bilden eine netzähnliche Struktur, welche Lymphe aus unterschiedlichen Körperbereichen drainiert und filtriert. Der Tumor ist über einzelne Lymphbahnen (grün) mit dem Lymphsystem verbunden. Die Wächterlymphknoten sind hierbei die Lymphknoten, in welche von der Tumorregion unfiltrierte Lymphe einströmt.

Nach Applikation eines lymphpflichtigen, radioaktiv markierten Kolloids in oder um den Tumor kann der Lymphabfluss durch szintigraphische Aufnahmen beobachtet werden. Zum Teil sind die radioaktivitätsgefüllten Lymphbahnen kurz nach Injektion im Szintigramm sichtbar. Außer in den Wächterlymphknoten kumuliert das radioaktive Kolloid auch in nachgeschalteten Lymphknoten. Zur Unterscheidung zwischen Wächterlymphknoten und nachgeschalteten Lymphknoten beim Mamma-Karzinom und Malignen Melanom nannte Vogt folgende vier Kriterien [101]:

- 1.) Eine im Szintigramm dargestellte Lymphbahn zwischen Tumor und Lymphknoten beweist den SLN-Charakter dieses Knotens.
- 2.) Ist der Lymphknoten bereits kurz nach der Applikation erkennbar, handelt es sich um einen SLN. Zur Anreicherung in nachgeschalteten Lymphknoten muss das Kolloid erst den Wächterlymphknoten passieren, was einige Minuten Zeit beansprucht.
- 3.) Wächterlymphknoten reichern als primäre Filterstation das Kolloid stärker an als nachgeschaltete Lymphknoten.
- 4.) Mit der Distanz zum Tumor nimmt auch die Wahrscheinlichkeit der direkten Verbindung zwischen Tumor und Lymphknoten ab.

Nachdem die Wächterlymphknoten szintigraphisch anhand oben genannter Kriterien identifiziert wurden, werden diese operativ entfernt. Dies erfolgt in der Regel am Folgetag der Injektion. Mit einer Gammasonde werden die Wächterlymphknoten anhand ihrer kumulierten Aktivität intraoperativ lokalisiert. Die Überprüfung des Metastasenbefalls der Wächterlymphknoten erfolgt dann durch histologische Methoden [103; 108].

Vorteile der Wächterlymphknotendiagnostik gegenüber der Dissektion ganzer Lymphknotenregionen sind:

- 1.) Mit dem Tumor verbundene Lymphknoten können individuell lokalisiert und entfernt werden, auch wenn sie außerhalb des Standard-Dissektionsgebietes liegen.
- 2.) Die Nebenwirkungsrate ist durch den kleineren chirurgischen Eingriff geringer.
- 3.) Durch die geringere Anzahl relevanter Lymphknoten können diese mit aufwendigen aber sensitiveren histologischen Verfahren auf eine mögliche Metastasierung hin untersucht werden.

3. Einfluss der Injektionstechnik auf die Biokinetik und die szintigraphische Darstellung der Wächterlymphknoten

Zur dynamischen Lymphszintigraphie haben sich ^{99m}Tc -markierte Kolloide aus denaturiertem Humanalbumin durchgesetzt. Diese wurden ursprünglich zur szintigraphischen Darstellung des reticuloendothelialen Systems (RES) nach intravenöser Injektion entwickelt. Sie unterscheiden sich im wesentlichen durch die Größe der Partikel. Zur dynamischen Lymphszintigraphie beim Malignen Melanom und Mamma-Karzinom wird heute ^{99m}Tc -Nanokolloid (Nanocoll[®], Firma Nycomed Amersham Sorin) bevorzugt. Vorteil des Nanokolloids ist hierbei der rasche lymphatische Transport des Tracers, der eine hohe Aktivitätskonzentration in den Lymphbahnen zur Folge hat. Hierdurch können oftmals die Lymphbahnen szintigraphisch dargestellt werden und erlauben eine Unterscheidung der primär erreichten SLN von nachgeschalteten Lymphknoten. Die Partikelgröße des kommerziell erhältlichen Nanokolloids ist bei 95% der Teilchen kleiner als 80 nm. Nur 1% der Partikel ist größer als 100 nm [54]. Das Kolloid ist an das radioaktive Übergangsmetall ^{99m}Tc gebunden, welches mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu ^{99}Tc zerfällt. Hierbei wird unter anderem Gammastrahlung mit einer Photonenenergie von 140,5 keV emittiert. Anhand dieser Strahlung kann die Verteilung des Kolloids im Körper von außen beobachtet werden.

Beim Malignen Melanom und beim Mamma-Karzinom wird das Radiokolloid meist subkutan, intradermal oder peritumoral appliziert. Nach subkutaner Injektion von ^{99m}Tc -Nanokolloid erfolgt der Transport des Tracers über die Lymphgefäße in die regionären Lymphknoten. Das Kolloid wird in den retikulären Zellen funktionstüchtiger Lymphknoten gespeichert. Die Anreicherung (Uptake) in den einzelnen Lymphknoten liegt beim Malignen Melanom typischerweise in der Größenordnung zwischen 0,1% und 1% der applizierten Aktivität und nach peritumorale Injektion beim Mamma-Karzinom bei ca. 0,1% [75]. Ein großer Teil des Nanokolloids wird an der Injektionsstelle von Histiozyten phagozytiert. Beim Mamma-Karzinom und Malignen Melanom beträgt die Retention von ^{99m}Tc -Nanokolloid an der Injektionsstelle hierdurch mehr als 95%. Nur ein kleiner Anteil von ca. 1% gelangt in die Blutbahn und wird vorwiegend im RES von Leber, Milz und Knochenmark gespeichert [102]. Spuren der verabreichten Aktivität werden über die Nieren ausgeschieden [72].

Da sich das Prostata-Karzinom nicht zuverlässig auf einen Teilbereich der Prostata lokalisieren lässt, müssen alle mit der Prostata in direkter Verbindung stehende Wächterlymphknoten markiert werden. Im Gegensatz zum Malignen Melanom und Mamma-Karzinom interessieren beim Prostata-Karzinom somit die SLN des gesamten Organs und nicht eines Organ-Teilbereichs. Es stellt sich somit die Frage, wie die Applikation optimalerweise erfolgen soll, um alle SLN der Prostata radioaktiv zu markieren.

Frühere Untersuchungen zur Lymphszintigraphie der Prostata hatten lediglich das Ziel das intraprostatiche Lymphsystem nachzuweisen und das regionäre Lymphabflussgebiet festzulegen [56; 89; 118]. Gardiner gelang es als erstem durch transrektale Injektion eines ^{99m}Tc markierten Kolloides (Partikelgröße 4 - 12 nm) in die Prostatakapsel den lymphatischen Abfluss szintigraphisch nachzuweisen. Bei allen 40 Patienten wurde zumindest ein einseitiger Transport nachgewiesen [29]. Zuckier hatte mit dieser Technik bei acht von neun Patienten Erfolg [121]. Es wurde jedoch nicht untersucht, ob durch zusätzliche Injektionen in das Prostataparenchym weitere Lymphknoten zur Darstellung kämen. Andere Injektionstechniken wie die transperineale intraparenchymatöse Injektion oder die offene periprostatiche Injektion blieben erfolglos. Bei den damaligen Untersuchungen wurde weder die Reproduzierbarkeit noch die Biokinetik des Lymphabflusses betrachtet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss der Injektionstechnik auf die Biodistribution und auf die szintigraphische Darstellung der Wächterlymphknoten untersucht. Dabei wurden Injektionsanzahl, intraprostaticher Injektionsort und Injektionsvolumen variiert. Es wurden Messungen am Menschen und Tierexperimente am Hund durchgeführt.

3.1 Einmalige Injektion in die Zentren der beiden Prostatalappen beim Menschen

3.1.1 Patienten

Zehn zufällig ausgewählte Patienten mit Prostata-Karzinom im Alter zwischen 62 und 76 Jahren (Mittelwert 68 Jahre) wurden nach eingehender Aufklärung und Zustimmung in die Untersuchung einbezogen [117]. Der PSA-Wert der Patienten lag zwischen 5,3 und 15,7 ng/ml. Aus der Biopsie resultierte ein Gleason Score zwischen vier und sieben. Der Primärtumor war klinisch lokal begrenzt (\leq cT2). Das Prostatavolumen lag im Mittel bei 28 ml und variierte zwischen 10 und 35 ml.

3.1.2 Injektions- und Aufnahmetechnik

Unter transrektaler sonographischer Kontrolle wurde in beide Prostatalappen je 80 bis 100 MBq ^{99m}Tc -markiertes Nanokolloid in jeweils 1 ml physiologischer NaCl-Lösung injiziert. Es wurde jeweils einmal in das Zentrum des Prostatalappens appliziert. Die korrekte Lage der Nadelspitze wurde durch Vorinjektion von ca. 0,2 ml physiologischer NaCl-Lösung sonographisch kontrolliert. Nach Injektion des Radiotracers wurde die Nadel mit maximal 0,5 ml NaCl-Lösung nachgespritzt. Damit erhielt jeder Prostatalappen ca. 1,5 bis 2 ml Flüssigkeit [38]. Die transrektale Applikation des Radiotracers wurde von allen Patienten ohne bzw. mit nur geringen Beschwerden toleriert.

Wie in der täglichen Routine üblich, wurden kurz nach Applikation und ca. 2 - 3 Stunden post injectionem (p.i.) ventrale und dorsale Zielaufnahmen der Prostataregion angefertigt [100]. Zur Bestimmung der Kolloid-Verteilung und der Biokinetik wurden bei diesen Patienten zusätzliche Ganzkörperszintigraphien mit einer Gammakamera (Sophy DSX, GE Medical Systems) durchgeführt. Es erfolgte die Akquisition von mindestens drei Aufnahmen innerhalb der ersten drei Stunden. Zur Untersuchung der Spätphase der Biokinetik wurde eine zusätzliche Ganzkörperszintigraphie am Folgetag der Injektion (ca. 17 Stunden p.i.), kurz vor der Operation aufgenommen. Aufnahmeparameter der Ganzkörper- und Zielaufnahmen waren hierbei: „Low-Energy-All-Purpose“-Kollimator (LEAP), Matrix 128 x 512 bzw. 128 x 128, Scan-Geschwindigkeit 14 cm/min bzw. 10 min/Bild. Zur quantitativen Bestimmung der Harnblasenkontamination wurde das erste Szintigramm ohne Blasenentleerung nach der Injektion durchgeführt. Zur überlagerungsfreien Darstellung des Beckenbereiches wurde vor weiteren Aufnahmen die Blase entleert. Die Aktivitätsbestimmung des ausgeschiedenen Urins erfolgte mit einem Szintillationszähler.

3.1.3 Auswertung

Zur Bestimmung der Aktivitätsanreicherung in den Organen wurden "Regions Of Interest" (ROIs) über Prostata, Blase, Leber, Milz und den Lymphknoten in den Szintigraphien festgelegt und die akquirierten Impulsraten in diesen Organbereichen bestimmt. Die Berichtigung der Überlagerung mit benachbarten Organen erfolgte durch eine Hintergrund-Korrektur der Zählrate. Aus den vier nacheinander aufgenommenen Szintigraphien konnte der zeitliche Aktivitätsverlauf in den Organen bestimmt werden. Der Organ-Uptake ergab sich aus dem Verhältnis von ROI-Zählrate zu Ganzkörperzählrate. Hierzu wurden die Zählraten innerhalb der ventralen und dorsalen ROI bzw. des Ganzkörpers geometrisch gemittelt und mit der physikalischen Halbwertszeit von sechs Stunden auf den Zeitpunkt der Applikation hin zerfallskorrigiert [26]. Die Ganzkörperzählrate der ersten Akquisition (10 Minuten p.i.), bei der sich die gesamte applizierte Aktivität noch im Körper befand, entsprach 100% der applizierten Aktivität. Die Beschreibung der Aktivitätsaufnahme in Leber, Milz und Sentinel-Lymphknoten erfolgte durch den maximalen Uptake. Die Aktivität in der Harnblase wurde anhand der ersten Aufnahme und die Restspeicherung der Prostata zwei Stunden p.i. ermittelt. Die Bestimmung der effektiven Halbwertszeiten von Leber und Milz erfolgte durch Anpassung einer Exponential-Funktion an die Zählrate/Zeit - Wertepaare nach Erreichen der maximalen Zählrate.

Da eine klare Trennung der Aktivität in der Harnblase von der in der Prostata nur schwer möglich ist, wurde zur Überprüfung der ROI-Methode bei vier Patienten zusätzlich eine Aktivitätsmessung des Katheter-Urins vorgenommen. Die Szintigramme nach der Blasenentleerung zeigten bei allen Patienten nur geringe Restharmengen, so dass eine verlässliche Messung der Aktivität in der Harnblase durch den ausgeschiedenen Urin erfolgte.

Die Messung der Aktivität in den Wächterlymphknoten erfolgte zusätzlich zur bereits beschriebenen Methode mit einer Szintillationsmesssonde. Einige SLN mit geringem Uptake waren szintigraphisch nicht erkennbar. Auch SLN in unmittelbarer Nähe zur Prostata konnten nur intraoperativ mit der Gammasonde lokalisiert werden.

3.1.4 Ergebnisse

Innerhalb von 1,5 Stunden nach der Applikation war ein rascher Abtransport des Tracers aus der Prostata zu beobachten. Nach dieser Zeit lag die effektive Halbwertszeit zwischen 5,1 und 5,9 Stunden (Mittelwert: 5,5 Stunden) und entsprach weitgehend der physikalischen Halbwertszeit von ^{99m}Tc . Daraus kann geschlossen werden, dass nur noch ein geringer Abtransport stattfindet. Im Gegensatz zur peritumoralen Injektion beim Mamma-Karzinom und Malignen Melanom zeigte sich 1,5 Stunden nach intraprostatischer Injektion eine wesentlich geringere Retention des Radiokolloids von durchschnittlich 9% (Tabelle 3.1). Der Aktivitätsverlauf eines Patienten ist exemplarisch in Abbildung 3.1 dargestellt.

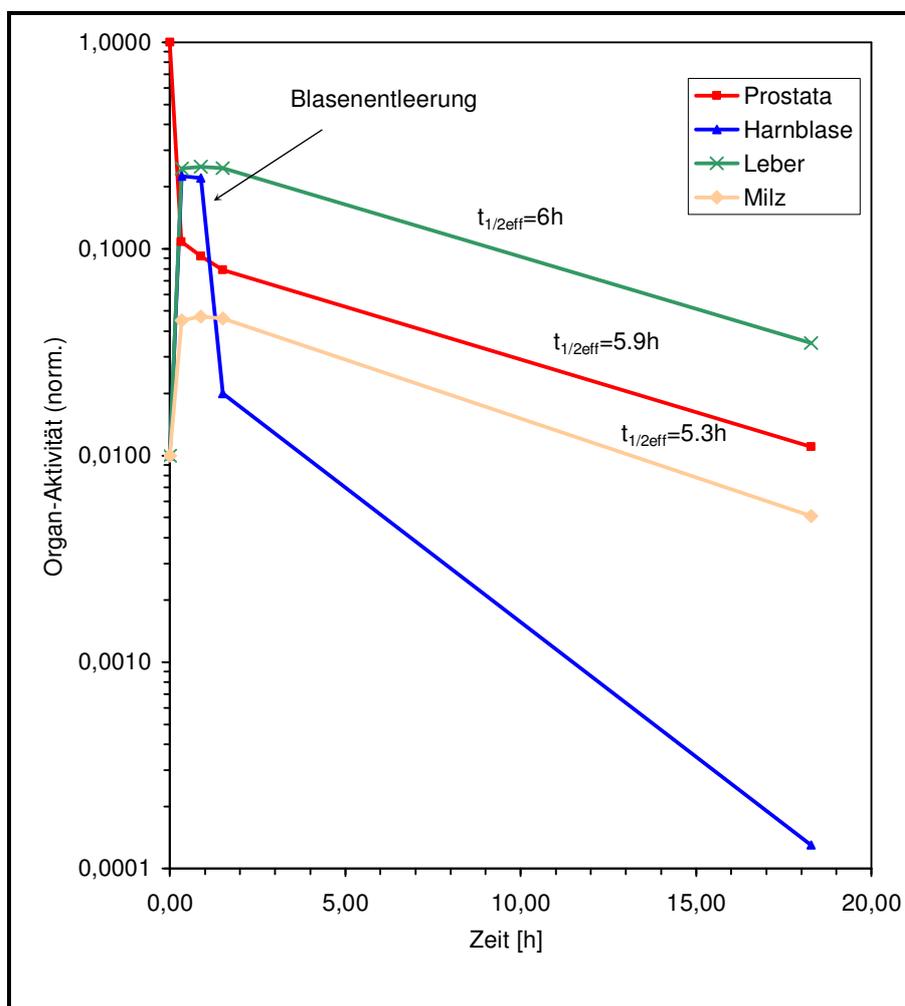


Abbildung 3.1: Aktivitätsverlauf nach jeweils einer zentralen Injektion von ^{99m}Tc -Nanokolloid in die Prostatalappen am Beispiel von Patient 1. Bereits 20 Minuten p.i. verblieb nur noch ca. 10% der injizierten Aktivität in der Prostata. Der Großteil der abgeflossenen Aktivität befindet sich in der Leber und im Urin. Die Aktivität in der Harnblase nimmt durch die Blasenentleerung rasch ab. In den anderen Organen ist die zeitliche Veränderung der Aktivität ab zwei Stunden nach Injektion vorwiegend durch den physikalischen Zerfall von ^{99m}Tc mit einer Halbwertszeit von sechs Stunden zu erklären. Die restliche, nicht aufgeführte Aktivität befindet sich hauptsächlich im Blut und in retikulären Zellen des roten Knochenmarks.

Postoperative Messungen an operativ entfernten Prostatae einiger Patienten zeigten stark inhomogene Aktivitätsverteilungen innerhalb der Prostata. Die Aktivität verteilte sich nicht auf die gesamte Prostata, sondern war an den Injektionsstellen konzentriert. Die szintigraphische Darstellung der Aktivitätsverteilung in den Prostataschichten eines Patienten ist exemplarisch in Abbildung 3.2 dargestellt.

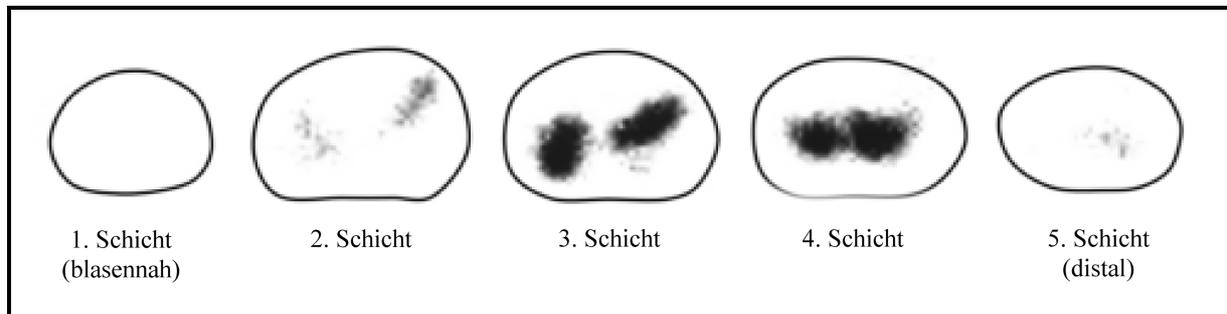


Abbildung 3.2: Aktivitätsverteilung in der Prostata 20 Stunden nach Injektion. Die retropubisch ektomierte Prostata wurde in 8 mm dicke Schichten geschnitten. Die Szintigraphie dieser Schichten zeigte eine deutliche Aktivitätskonzentration an den Injektionsstellen. Es kam zu keiner homogenen Verteilung des Kolloids in der Prostata.

Bereits 20 Minuten p.i. zeigte sich eine deutliche Aktivitätsanreicherung in Leber, Milz, Harnblase und einzelnen Lymphknoten (Abbildung 3.3). Die Anreicherung im Knochenmark der Wirbelsäule ist eine Stunde p.i. im Szintigramm deutlich zu erkennen. Für Leber und Milz wurde das Maximum der Aktivitätsanreicherung entsprechend des beobachteten Abtransports des Radionuklids aus der Prostata innerhalb von 1,5 Stunden erreicht. Der durchschnittliche maximale Traceruptake der Leber betrug 25,6%, der der Milz 2,1%. Die effektive Halbwertszeit entsprach jeweils der physikalischen Halbwertszeit des Radionuklids von sechs Stunden. Die maximale Blasenaktivität zeigte sich bereits bei der ersten Aufnahme, wenige Minuten nach Applikation. Hierbei variierte die individuelle Anreicherung in der Harnblase erheblich (4,3% - 43,5%). Der Vergleich des ermittelten Aktivitätsanteils in der Harnblase mittels ROI-Technik mit den Aktivitätsmessungen des ausgeschiedenen Urins bei vier Patienten zeigte, dass diese erheblichen individuellen Schwankungen keinesfalls durch methodische Fehler zu erklären sind (Tabelle 3.1).

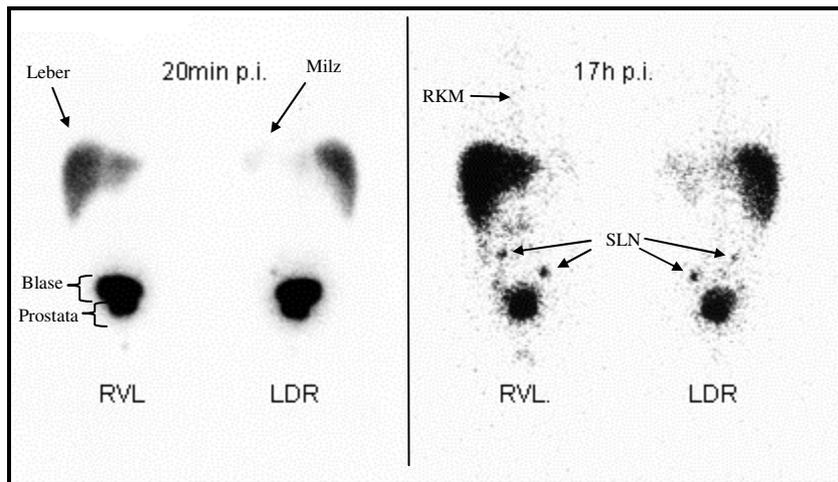


Abbildung 3.3: Ganzkörper-Szintigramm nach intraprostatischer Injektion von ^{99m}Tc -Nanokolloid. Ansichten von vorne (RVL) und von hinten (LDR) zu unterschiedlichen Zeitpunkten. 20 Minuten nach Injektion ist die Aktivität in der Harnblase, in der Leber und in der Milz dargestellt. In der Spätphase sind auch das rote Knochenmark (RKM) und die Wächterlymphknoten zu erkennen.

Die Anreicherung in den Lymphknoten ist innerhalb von 1,5 Stunden abgeschlossen. Die zerfallskorrigierte Aktivität in den SLN zeigte in Einzelfällen danach nur noch eine unwesentliche Zunahme. Die Summe des Traceruptakes aller SLN eines Patienten betrug durchschnittlich 0,5% bei einer Streubreite von 0,11% bis 1,05% (Tabelle 3.1). Es reichert sich Sentinel-Lymphknoten im Bereich von Arteria iliaca externa, medial der Arteria iliaca interna, der Fossa obturatoria, der Arteria iliaca communis und prä-sacral an. SLN im Bereich der Arteria iliaca interna sind häufig aufgrund ihrer räumlichen Nähe zur Injektionsstelle und aufgrund einer Blasenkontamination nicht szintigraphisch, jedoch intraoperativ nachweisbar (Tabelle 3.1).

Der Vergleich der SLN-Uptakebestimmung durch die postoperative Gammasondenmessung mit den Ergebnissen der ROI-Methode zeigte eine relativ gute Übereinstimmung (Faktor 0,8 - 1,4). Die zerfallskorrigierte Aktivitätsakkumulation eines einzelnen Wächterlymphknotens betrug durchschnittlich 0,11% der applizierten Aktivität. Sie variierte um mehrere Größenordnungen zwischen 0,007% und 0,63%. Die empirische Standardabweichung lag bei 0,13% der injizierten Aktivität. Es gab keinen Zusammenhang zwischen Metastasierungswahrscheinlichkeit und SLN-Uptake [117].

Die restliche Aktivität findet sich vornehmlich in retikulären Zellen des Knochenmarks und im Blut. Vereinzelt kommen Anreicherungen im Darm und in den Nieren zur Darstellung. Ein Großteil der applizierten Aktivität befindet sich somit 1,5 Stunden p.i. durch den hämatogenen Transport im RES von Leber, Milz und rotem Knochenmark und im Blut.

a)	Prostata		Leber		Milz		Harnblase
	Restaktivität	t _{1/2eff} [h]	Uptake	t _{1/2eff} [h]	Uptake	t _{1/2eff} [h]	Uptake aus ROI/(Urinmessung)
Patient 1	8,4%	5,9	29,2%	6,0	5,5%	5,3	25,0%
Patient 2	7,4%	5,6	21,9%	5,6	0,7%	5,9	37,0%
Patient 3	10,0%	5,3	12,2%	5,9	1,1%	5,7	43,5%
Patient 4	3,4%	5,3	30,7%	5,3	1,3%	5,7	29,0%
Patient 5	18,9%	5,8	14,9%	5,8	1,2%	6,0	30,7%
Patient 6	10,8%	5,7	34,4%	6,0	1,7%	5,6	8,3% / (10%)
Patient 7	7,1%	5,1	20,0%	6,0	1,8%	5,9	7% / (11%)
Patient 8	7,7%	5,8	47,2%	5,8	3,6%	5,6	4,3%
Patient 9	11,6%	5,5	21,3%	5,9	1,2%	5,5	26,9% / (40%)
Patient 10	4,2%	5,3	23,9%	6,0	3,2%	6,0	25,5% / (28%)
Mittelwert	9,0%	5,5	25,6%	5,8	2,1%	5,7	23,7%
Std. Abweichung	4,4%	0,3	10,2%	0,2	1,5%	0,2	12,5%

b)	SLN-Summe	SLN1	SLN2	SLN3	SLN4	SLN5	SLN6	SLN7
	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake
Patient 1	0,23%	0,06%	0,05%	0,06%	0,06%			
Patient 2	0,33%	0,11%	0,09%	0,05%	0,04%	0,02%	0,02%	0,01%
Patient 3	0,29%	0,24%	0,03%	0,02%				
Patient 4	0,69%	0,40%	0,08%	0,08%	0,07%	0,07%		
Patient 5	0,34%	0,23%	0,11%					
Patient 6	1,05%	0,28%	0,27%	0,24%	0,13%	0,07%	0,04%	0,02%
Patient 7	0,11%	0,06%	0,05%					
Patient 8	0,90%	0,63%	0,11%	0,08%	0,08%			
Patient 9	0,14%	0,06%	0,04%	0,02%	0,01%	0,007%		
Patient 10	0,67%	0,37%	0,22%	0,08%				
Mittelwert	Summe 0,47%	Einzeln 0,113%	szintigraphisch sichtbare Lymphknoten					
Std.-Abweich.	0,33%	0,133%	nur intraoperativ nachgewiesene Lymphknoten					

Tabelle 3.1: Biokinetische Daten von zehn zufällig ausgewählten Patienten nach jeweils einer zentralen Injektion von ^{99m}Tc-Nanokolloid in die Prostatalappen. Für Leber, Milz und Harnblase wurde der maximale Uptake bestimmt. Die in der Prostata verbliebene Restaktivität zum Zeitpunkt 17 Stunden p.i. ist zerfalls-korrigiert im Verhältnis zur appl. Aktivität angegeben.

- Kolloid-Uptake und effektive Halbwertszeiten in verschiedenen Organen zeigen eine große Varianz.
- Maximaler Kolloid-Uptake in den SLN. Insbesondere Wächterlymphknoten mit nur geringer Anreicherung konnten szintigraphisch nicht erkannt werden. Darüber hinaus konnten einzelne SLN aufgrund ihrer Nähe zur Prostata nur intraoperativ mit der Gammasonde nachgewiesen werden.

3.1.5 Diskussion

Für die szintigraphische Darstellung aller Wächterlymphknoten der Prostata ist die intraprostatiche Verteilung des injizierten Kolloids von großer Bedeutung. Eine homogene Verteilung des Tracers im gesamten Prostataparenchym hätte dessen Drainage durch alle von der Prostata ausgehenden Lymphbahnen zur Folge. Hierdurch wäre eine Aktivitätsanreicherung in allen Wächterlymphknoten der Prostata zu erwarten. Nach einmaliger Injektion in das Zentrum jedes Prostatalappens wurde postoperativ jedoch eine höchst inhomogene Verteilung der Aktivität nachgewiesen, was Zweifel an der Darstellung des gesamten Lymphabflusses der Prostata aufkommen lässt. Es ist anzunehmen, dass die Aktivität innerhalb der Prostata zwar von den tubuloalveolären Einzeldrüsen über die Prostataausführungsgänge und den Samenhügel in die Harnröhre transportiert werden kann, der Transport zwischen den Einzeldrüsen jedoch nicht möglich ist. Offensichtlich gibt es kaum Verbindungen, welche den Kolloidaustausch zwischen den Einzeldrüsen erlauben.

Im Gegensatz zur SLN-Diagnostik beim Mamma-Karzinom oder Malignen Melanom findet nach intraprostaticher Injektion ein starker Transport des Radiokolloids statt. Der Abfluss des Radiotracers aus der Prostata erfolgt über den Blutkreislauf, durch direkten Übertritt via Harnröhre in die Blase und durch lymphatischen Transport.

Unmittelbar nach der Injektion findet sich eine hohe Aktivität in der Harnblase. Ursächlich kann dafür, wegen der sehr frühen Erscheinungszeit, eine renale Elimination des Radiotracers ausgeschlossen werden. Zudem wurden die Nieren nur äußerst schwach dargestellt. Ebenso kommt eine direkte intravesikale Injektion nicht in Frage, da die Lage der Injektionsnadel in jedem Falle mittels transrektaler Sonographie kontrolliert wurde. Vermutlich ist der Übertritt des Kolloids über Prostataausführungsgänge und Colliculus seminalis in die Pars prostatica urethrae und von dort in die Harnblase zu erklären.

Der starke hämatogene Transport des Tracers ist Anzeichen für die Verletzung von Blutgefäßen bei der Injektion. Der Stich durch bzw. in die Prostatakapsel, aber auch die Injektion der - relativ zum Prostatavolumen - großen Flüssigkeitsmenge (3 - 4 ml) kann zum Zerreißen kleiner Blutgefäße führen. Eine Reduzierung des Injektionsvolumens scheint aus diesen Gründen zwar sinnvoll, eine Beeinträchtigung der Darstellung von SLN ist hierdurch jedoch nicht auszuschließen (siehe Kapitel 3.2).

Die Anreicherung in den einzelnen Organen, wie auch die Aktivitätsaufnahme in den Lymphknoten zeigte eine große Varianz, deren Ursache unklar ist. Individuelle anatomische Unterschiede der Patienten, wie z. B. unterschiedliches Prostatavolumen, könnten hierfür ausschlaggebend sein.

Als weitere Ursache für die unterschiedliche Intensität der Radionuklidanreicherung kommt die exakte intraprostatiche Lage der Injektionsnadel in Frage. Da sich die Aktivität innerhalb der Prostata kaum verteilt, sondern sich am Injektionsort konzentriert, könnte schon ein geringfügig differierender Injektionsort zu anderen Aktivitätsaufnahmen der Organe führen. Es ist denkbar, dass der retrograde urethrale Aktivitätsabfluss in die Harnblase stärker wird, wenn die Distanz des Injektionsspots zur Urethra sich nur geringfügig verringert. Der hämatogene Transport wird sehr stark sein, wenn ein intraprostatices Blutgefäß zufällig von der Nadel getroffen wird. Ebenso könnte die Intensität der Anreicherung in den einzelnen Lymphknoten von der Injektionsstelle abhängen. Durch intraprostatiche Lymphgefäße werden verschiedene Areale der Prostata auch in verschiedene Lymphknoten drainiert, so dass bei unterschiedlichem Injektionsort die einzelnen Lymphknoten unterschiedlich stark anreichern könnten. Auch die Unabhängigkeit der Metastasierungs-Wahrscheinlichkeit von der Aktivitätsanreicherung funktionstüchtiger Wächterlymphknoten [117] gibt Anlass zur Vermutung, dass die Stärke der Aktivitätsanreicherung bei der angewendeten Injektionstechnik eher zufällig generiert wird als dass sie den Lymph- und damit Tumorzellfluss repräsentiert. Eine SLN-Charakterisierung durch das Kriterium der Intensität der Aktivitätsanreicherung ist somit nicht zulässig.

Auch bei der Lymphabflussszintigraphie mit anderen Tracern wurden Unterschiede der Anreicherung bei Variation des Injektionsortes festgestellt. So konnte beispielsweise Stone durch eine Injektion von ^{99m}Tc markiertem Phytat in die dorsale Prostatkapsel eine Anreicherung in Lymphknoten nachweisen, während bei einer zentralen Injektion in die Prostatalappen keine Lymphknoten dargestellt wurden [89]. Bei unterschiedlichem Injektionsort in der Kapsel fand demgegenüber Gardiner mit ^{99m}Tc markiertem Antimonsulfid keine Unterschiede in der Darstellung der Lymphknoten [30]. Dabei wurde eine einzige Injektion in der Mittelebene der Prostata mit zwei lateralen Injektionen verglichen.

Mit der beidseitigen, zentralen Injektionstechnik wurde bei mehr als 96% der Patienten mit Lymphknoten-Metastasen mindestens ein tumorpositiver Wächterlymphknoten nachgewiesen [105; 107]. Neben den wenigen falsch-negativen Patienten zeigten sich jedoch zusätzliche Fälle mit befallenen Lymphknoten, denen wegen ihrer Lage kein vorgeschalteter befallener SLN zugeordnet werden konnte. Dies bedeutet, dass der befallene Lymphknoten selbst Wächterlymphknoten war und nicht als solcher erkannt wurde. Wenn bei diesen Patienten ein positiver SLN in einer anderen Lymphknotenregion nachgewiesen wurde, war der Patient nicht als falsch-negativ zu werten, obwohl die Darstellung der SLN partiell als fehlerhaft anzusehen ist.

Es ist daher wünschenswert, die Injektionstechnik dahingehend zu modifizieren, dass alle SLN zuverlässig dargestellt werden. Die Aktivitätsanreicherung muss in allen SLN so stark sein, dass sie zur szintigraphischen Darstellung und zur intraoperativen Messung mit der Gammasonde ausreicht. Nur schwach anreichernde Wächterlymphknoten können zumindest szintigraphisch nicht erfasst werden und bergen daher ein Fehlerpotential in sich.

Der Einfluss der Injektionstechnik auf die Darstellung der Wächterlymphknoten konnte wegen der interindividuellen Vielfalt des Lymphabflusses nur durch mehrmalige Injektion am gleichen Individuum untersucht werden. Dies war beim Menschen sowohl aus ethischen wie auch aus Strahlenschutzgründen nicht zu vertreten. Es wurden daher tierexperimentelle Untersuchungen initiiert.

3.2 Tierexperimentelle Untersuchungen am Hund

3.2.1 Zweck des Versuchs

Es war zu überprüfen, ob die starke Variation der Aktivitätsanreicherung in Lymphknoten und Organen individuelle, patientenbezogene Ursachen hatte, oder ob sie auf die Injektionstechnik zurückzuführen war. Hierbei war abzuklären, welchen Einfluss der intraprostatiche Injektionsort und das Injektionsvolumen auf die Biokinetik ausüben.

Ebenso musste die individuelle Reproduzierbarkeit der Wächterlymphknoten-Darstellung überprüft werden. Aus der Literatur sind lediglich Einzelfälle bekannt, bei denen wiederholte intraprostatiche Tracerinjektionen zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Prostata-Lymphszintigraphie durchgeführt wurden. In der eigenen Arbeitsgruppe erhielten zwei Patienten eine wiederholte zentrale intraprostatiche Injektion [106]. Die identische Injektionstechnik zeigte hierbei die Anreicherung der gleichen Lymphknoten.

Der Nachweis der Reproduzierbarkeit und der Einfluss von Injektionsparametern musste wegen der interindividuellen Vielfalt des Lymphabflusses durch eine intraindividuelle Wiederholung geführt werden. Dies war beim Menschen insbesondere aus Gründen des Strahlenschutzes ethisch nicht vertretbar. Die Experimente wurden deshalb am Tier durchgeführt.

3.2.2 Wahl der Tierart

Voraussetzung für die Übertragbarkeit von Ergebnissen des Tierexperiments auf den Menschen ist die anatomische und funktionelle Vergleichbarkeit der prostatistischen Lymphdrainage.

Neben der Prostata von Primaten ist die von Hunden mit der des Menschen bzgl. Aufbau, Lage, Größe und insbesondere Lymphabfluss prinzipiell vergleichbar [67; 93; 94].

Beim Hund fand Suzuki - analog zum Lymphabfluss der Prostata beim Menschen - für unterschiedliche Regionen der Hundeprostate unterschiedliche Lymphabflussgebiete [94]. Dies gelang durch intraprostatiche Injektionen von "India ink" in verschiedene Regionen der Prostata und nachfolgender Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie bei insgesamt acht Hunden. Die Autoren beschrieben die Existenz von drei verschiedenen Lymphabflussgebieten, wobei das bevorzugte Lymphabflussgebiet der Prostata die interne Iliacalregion ist. Der Lymphabfluss der dorsalen, blasennahen Prostata verläuft entlang der Ureteren in die Lymphknoten beidseits der Arteria iliaca communis. Die Lymphgefäße der Apex prostatae ziehen an der hinteren Beckenwand zu den prä-sacralen Lymphknoten. Die Existenz unter-

schiedlicher Lymphabflussregionen beim Hund ist eine wichtige Voraussetzung für die Übertragbarkeit von experimentellen Ergebnissen der Prostatalymphszintigraphie auf den Menschen.

Beim Foxhound ist, wie beim Beagle, die Prostata durch transrektalen Ultraschall exakt darstellbar [13]. Das Prostatavolumen wurde durch Untersuchungen an 77 Hunden von Atalsonographisch bestimmt [1]. Er wies eine positive Relation des Prostatavolumens zum Gewicht und Alter der Tiere nach. Beim Foxhound ist das Prostatavolumen vergleichbar zu dem des Menschen. Aus diesen Gründen wurde das Tierexperiment an Foxhounds durchgeführt.

3.2.3 Versuchsvariablen

Da sich das Kolloid in der Prostata der Patienten nicht verteilt, stellte sich die Frage, ob durch jeweils eine einzelne, zentrale Injektion in einen Prostatalappen der gesamte Lymphabfluss der Prostata dargestellt wird. In der Literatur beschriebene Lymphszintigraphien waren, abgesehen von der eigenen Arbeitsgruppe, nur dann erfolgreich, wenn in die periphere Prostatakapsel injiziert wurde [29; 30]. Da sich das eigene Untersuchungsprotokoll in mehreren Parametern gegenüber den publizierten erfolglosen Darstellungsversuchen bei Injektion in das zentrale Prostataparenchym unterschied, war der ausschlaggebende Grund hierfür nicht ersichtlich. Das Injektionsvolumen der eigenen Arbeitsgruppe lag mit 3 – 4 ml, also durchschnittlich 1/10 des Prostatavolumens, deutlich höher als das von Zuckier applizierte Volumen von nur 0,1 ml [121]. Auch Stone injizierte nur 0,5 ml in die Prostata [89].

Aus diesen Überlegungen heraus wurden an jedem Hund Versuche mit den in Tabelle 3.2 aufgeführten Injektionsparametern durchgeführt.

	Anzahl der Injektionen	Ort der Injektionen	Appl. Volumen im Verhältnis zum Prostatavolumen
Versuch A	2	Zentrum d. Prostatalappens	10%
Versuch B (wie Versuch A)	2	Zentrum d. Prostatalappens	10%
Versuch C	4	Periphere Prostatakapsel	10%
Versuch D	2	Zentrum d. Prostatalappens	1%

Tabelle 3.2: Variation der Injektionstechnik bei den einzelnen Versuchen. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit wurde die Injektionstechnik des Versuches A wiederholt. Anmerkung: Die Reihenfolge der Durchführung war: Versuch A, Versuch C, Versuch B, Versuch D.

Die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der szintigraphischen Abbildung von SLN der Prostata erfolgte anhand zweier Experimente mit gleicher Injektionsweise. Hierbei wurde die Injektionstechnik angewendet, die bisher in der eigenen Arbeitsgruppe am Patienten praktiziert wurde. Unter sonographischer Kontrolle der Nadelführung wurde transrektal zweimal in das Zentrum eines jeden Prostatalappens injiziert. Das gesamte Injektionsvolumen betrug 1/10 des Prostatavolumens, welches sonographisch bestimmt wurde.

In Versuch C wurde viermal in die periphere Prostatapropaganda (zwei Injektionen je Prostatalappen) injiziert. Das Injektionsvolumen blieb bei 10% des Prostatavolumens. Die angewendeten Injektionstechniken sind in Abbildung 3.4 schematisch dargestellt.

Die Variation des Injektionsvolumens erfolgte im Versuch D wieder bei Injektion in das Zentrum der Prostatalappen, da hierbei in den ersten drei Experimenten ein besserer SLN-Nachweis erfolgte (siehe Kapitel 3.2.5.1). Das Injektionsvolumen wurde hierbei auf 1/100 des Prostatavolumens reduziert.

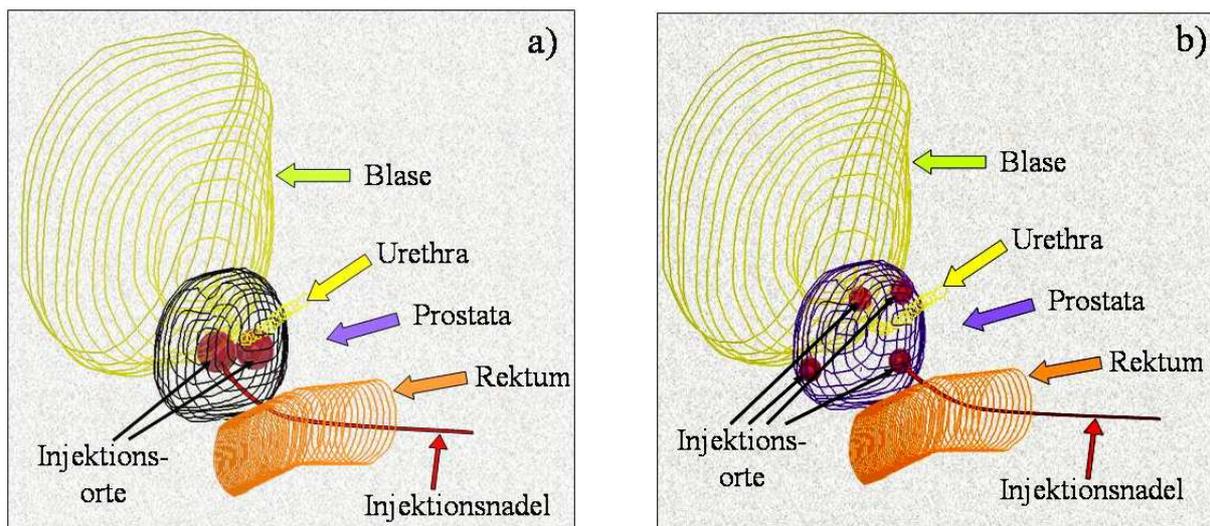


Abbildung 3.4: Verschiedene am Hund angewandte Injektionstechniken. Die Injektionsnadel wurde mit einer Führungshilfe vom Rektum aus unter transrektaler sonographischer Kontrolle in unterschiedliche Bezirke der Prostata platziert.

- a) 2 Injektionen in das Zentrum der Prostatalappen (Versuche A, B, D)
- b) 4 Injektionen in die periphere Prostatapropaganda (Versuch C)

3.2.4 Versuchsdurchführung

Die Orientierungsstudie wurde an sechs Hunden durchgeführt [109]. Die erforderliche Anzahl an Tieren ergab sich unter folgender Annahme: Ist eine Injektionsstrategie bei allen Hunden

erfolgreich, liegt bei einem 95% Konfidenzintervall die untere Grenze des Erfolgs dieser Strategie bei 54%.

Bei den Hunden handelte es sich um junge, ausgewachsene Foxhounds mit einem Körpergewicht zwischen 36 und 40 kg. Die Abmessungen der Prostata wurden sonographisch bestimmt und das Volumen unter Annahmen eines Ellipsoides berechnet. Es lag zwischen 16 und 42 ml bei einem Mittelwert von 27 ml. Ähnlich wie beim Menschen wurde das ^{99m}Tc markierte Nanokolloid unter transrektaler Ultraschallkontrolle injiziert. Die injizierte Aktivität betrug jeweils ca. 100 MBq. Über einen Blasenkatheter wurde der Urin gesammelt und die darin enthaltene Aktivität mit einem Szintillationsdetektor bestimmt. Sowohl die Injektion, wie auch die szintigraphischen Aufnahmen fanden bei allen Versuchen unter Vollnarkose der Tiere statt [82]. Zwischen zwei Versuchen am gleichen Tier lag eine mittlere Zeitspanne von vier Wochen. Der geringste zeitliche Abstand war bei einer einzigen Untersuchung eine Woche.

Zur Bestimmung der Biokinetik des Tracers wurden mit einer Doppelkopf-Gammakamera (Silhouette LCS-Vertex, ADAC Laboratories) ventrale und dorsale Szintigraphien 10, 30, 60, 90, 120 Minuten und etwa 24 Stunden nach Injektion durchgeführt. Die Akquisition der Szintigraphien erfolgte mit einem LEHR-Kollimator (parallel) bei einer 128 x 128 Matrix. Zur Szintigraphie 24 Stunden p.i. erhielten die Versuchstiere eine erneute Narkose. Analog zu den bisherigen Auswertungen beim Menschen wurde mit Hilfe der ROI-Technik aus diesen Aufnahmen der Aktivitätsverlauf in den jeweiligen Organen bestimmt.

Zeitgleich mit den Szintigraphien wurde den Versuchstieren jeweils 1 ml Blut entnommen und die Aktivitätskonzentration mit einem Szintillationsdetektor ermittelt. Unter Annahme eines Gesamtblutvolumens von 2000 ml ließ sich die Aktivität im Blutkreislauf errechnen.

Zur besseren Beurteilung der Biokinetik wurden sämtliche gemessenen Zählraten um den physikalischen Zerfall von ^{99m}Tc korrigiert. Die Anreicherung in den Organen, SLN und die Aktivität in Blut und Urin wurde immer auf Prozent der injizierten Aktivität normiert.

Die Charakterisierung der SLN erfolgte am Kriterium der anatomischen Lage des Lymphknotens zur Prostata.

Die SLN-Nachweisrate eines Versuchs ergab sich aus der Anzahl der bei diesem Versuch dargestellten SLN im Verhältnis zur Anzahl aller Wächterlymphknoten des Hundes. Die Festlegung der Gesamtanzahl von Wächterlymphknoten eines Hundes erfolgte hierbei unter Berücksichtigung der Darstellungen aller Versuche.

3.2.5 Ergebnisse

3.2.5.1 Darstellung von Wächterlymphknoten

Es wurden vier bis sieben SLN (Mittelwert 5,2) je Hund dargestellt. Wegen einer einmaligen Fehlapplikation bei Hund 091 konnte dieser Versuch nicht gewertet werden. (Tabelle 3.3).

	Anzahl der SLN	SLN-Nachweisrate			
		Versuch A	Versuch B	Versuch C	Versuch D
Hund 089	7	7/7	7/7	6/7	7/7
Hund 090	5	3/5	4/5	3/5	3/5
Hund 091	5	Fehlapplikation	5/5	4/5	5/5
Hund 238	4	4/4	4/4	4/4	4/4
Hund 273	5	5/5	5/5	5/5	5/5
Hund 297	5	5/5	5/5	4/5	5/5
Mittelwert	5,2	94,5%		84,3%	93,3%

Tabelle 3.3: Anzahl der Wächterlymphknoten der Versuchstiere und SLN-Nachweisrate bei den verschiedenen Versuchsdurchführungen. Bei Injektion in das Zentrum der Prostatalappen (Versuch A, B, D) war die Nachweisrate von SLN unabhängig vom Injektionsvolumen besser als bei mehrmaliger Injektion in die Prostatakapsel (Versuch C).

Die Reproduzierbarkeit bei zentraler Injektion in die Prostatalappen (Versuch A und B) konnte unter identischen Bedingungen in vier Fällen gezeigt werden. In Abbildung 3.5 ist die reproduzierbare Darstellung aller SLN von Hund 238 bei allen Versuchsdurchführungen exemplarisch dargestellt. Da bei Hund 091 bei gleichem intraprostatischen Injektionsort selbst unter Reduzierung des Injektionsvolumens (Versuch D) die gleichen SLN zu Darstellung kamen, kann die Reproduzierbarkeit auch hier angenommen werden. Bei Hund 090 unterschied sich die Darstellung in einem einzelnen Wächterlymphknoten.

Die SLN-Nachweisrate lag bei Injektion in das Zentrum der Prostatalappen (Versuch A und B) mit 94,5% höher als bei peripherer Injektion (Versuch C) mit nur 84,3%. Bei Hund 090 wurde jedoch unter Anwendung der peripheren Injektion ein Wächterlymphknoten dargestellt, der bei keinem Versuch mit Injektion in das Zentrum der Prostatalappen zur Darstellung kam. In Versuch A wurden sogar zwei SLN nicht dargestellt. Nur bei diesem Versuchstier konnten nach der zentralen Injektion die SLN nicht vollzählig abgebildet werden, während dies bei der peripheren Injektion viermal nicht gelang. Hieraus ergibt sich, dass die zentrale Applikation in die Prostatalappen mit geringer Signifikanz ($\alpha=0,1$) eine zuverlässigere Darstellung der SLN liefert (Anhang B.1).

Aus diesem Grund wurde die Reduzierung des Injektionsvolumens auf 1/100 des Prostatavolumens bei Injektion in das Zentrum der Prostatalappen durchgeführt. Durch die Reduzierung des Injektionsvolumens fand keine Beeinträchtigung der Nachweisrate statt. Nur bei einem Hund kam ein Lymphknoten nicht zur Darstellung, der jedoch auch bei größerem Injektionsvolumen nur in einem der beiden Versuche dargestellt wurde.

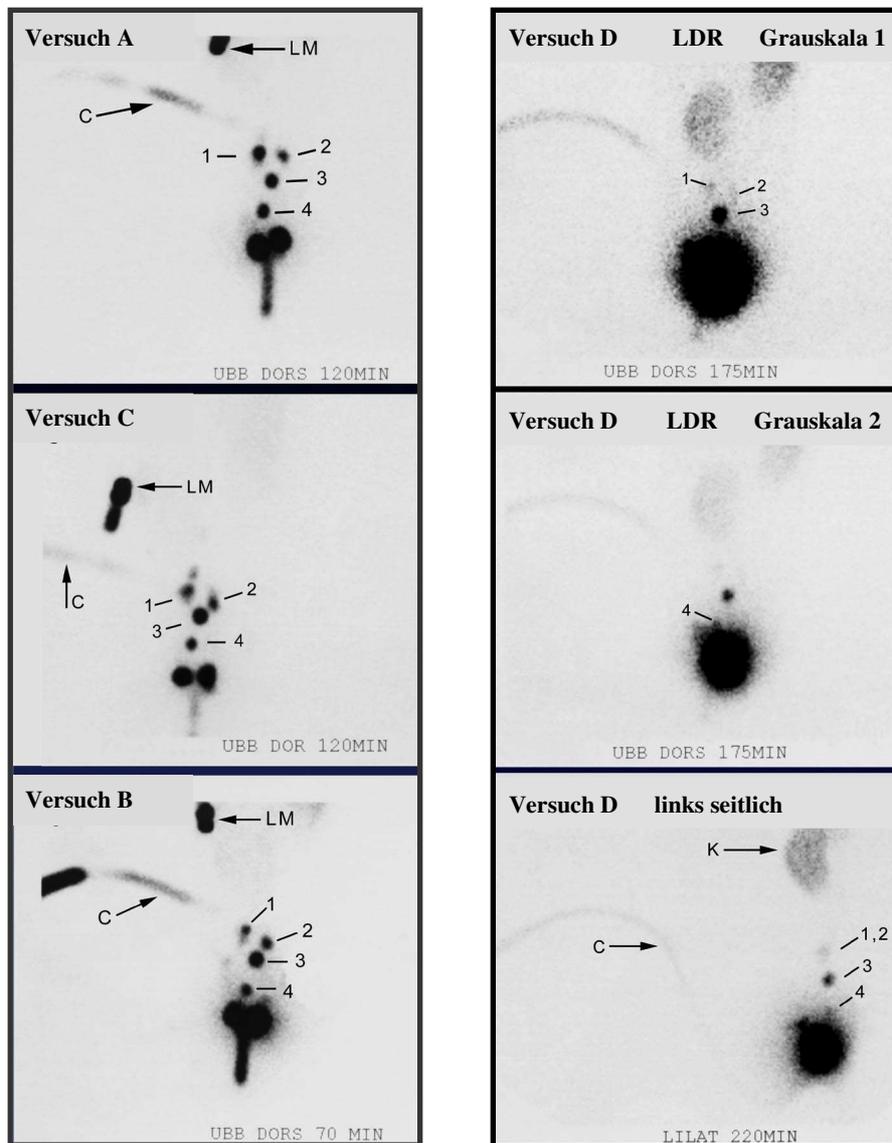


Abbildung 3.5: Exemplarische Darstellung der Reproduzierbarkeit der Prostata-Lymphszintigraphie am Beispiel von Hund 238. Alle vier SLN kommen in den Versuchen A - C deutlich zur Darstellung. Nach Injektion in die periphere Prostatakapsel (Versuch D) ist ein weiterer Lymphknoten proximal von SLN1 abgebildet, der aufgrund seiner anatomischen Lage als nachgeschaltet zu bewerten ist. Bei geringem Injektionsvolumen (Versuch D) reichern SLN1 und SLN2 nur schwach an, sind jedoch von dorsal bei Darstellung mit Grauskala 1 (dunklere Darstellung) zu erkennen. Der SLN4 ist wegen hoher Aktivität in der Harnblase von dorsal nur in der Grauskala 2 (hellere Darstellung) und in der seitlichen Aufnahme zu erkennen. Die Abbildung der SLN war somit bei allen Injektionstechniken reproduzierbar.

1,2,3,4 = SLN1, SLN2, SLN3, SLN4

LM = landmarking mit externer ^{99m}Tc -Punktquelle

C = Katheter

K = Niere

3.2.5.2 Aktivitätsanreicherung in den Wächterlymphknoten

Der Mittelwert der SLN-Anreicherung war nach Injektion in die Prostatakapsel mit 0,46% geringfügig kleiner als nach Injektion in das Zentrum der Prostatalappen. Bei größerem Injektionsvolumen wurde eine mittlere Aktivitätsanreicherung von 0,66%, bei kleinem Injektionsvolumen 0,58% erreicht. Die Varianz der Anreicherung in den einzelnen SLN war bei geringem Injektionsvolumen am größten. Die Unterschiede der Aktivitätsanreicherung bei den verschiedenen Injektionstechniken waren nicht signifikant (Abbildung 3.6).

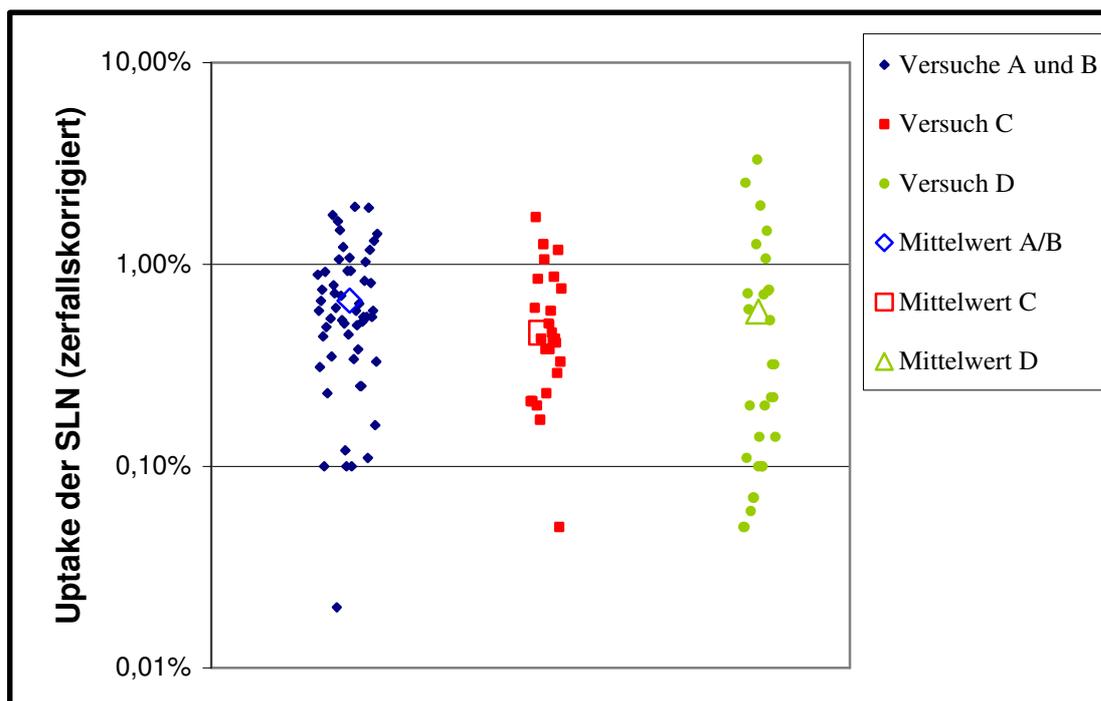


Abbildung 3.6: Der Mittelwert der Aktivitätsanreicherung von dargestellten Wächterlymphknoten zeigte bei verschiedener Injektionstechnik keine signifikanten Unterschiede. Die Streuung der Werte war bei kleinem Injektionsvolumen (Versuch D) am größten.

Die intraindividuellen Schwankungen des SLN-Uptakes waren meist sehr ausgeprägt. Exemplarisch sind in Abbildung 3.7 die Anreicherungen in den SLN bei den einzelnen Versuchen mit Hund 273 dargestellt. Auch bei gleicher Injektionstechnik (Versuch A und B) veränderte sich der Uptake der einzelnen SLN enorm. Während SLN3 bei Versuch A beispielsweise nur sehr schwach zur Darstellung kam (Uptake 0,02%), war er im Wiederholungsversuch sehr deutlich zu erkennen und wies eine Anreicherung von 1,2% der applizierten Aktivität auf. Die Stärke der Anreicherung ist somit keinesfalls reproduzierbar.

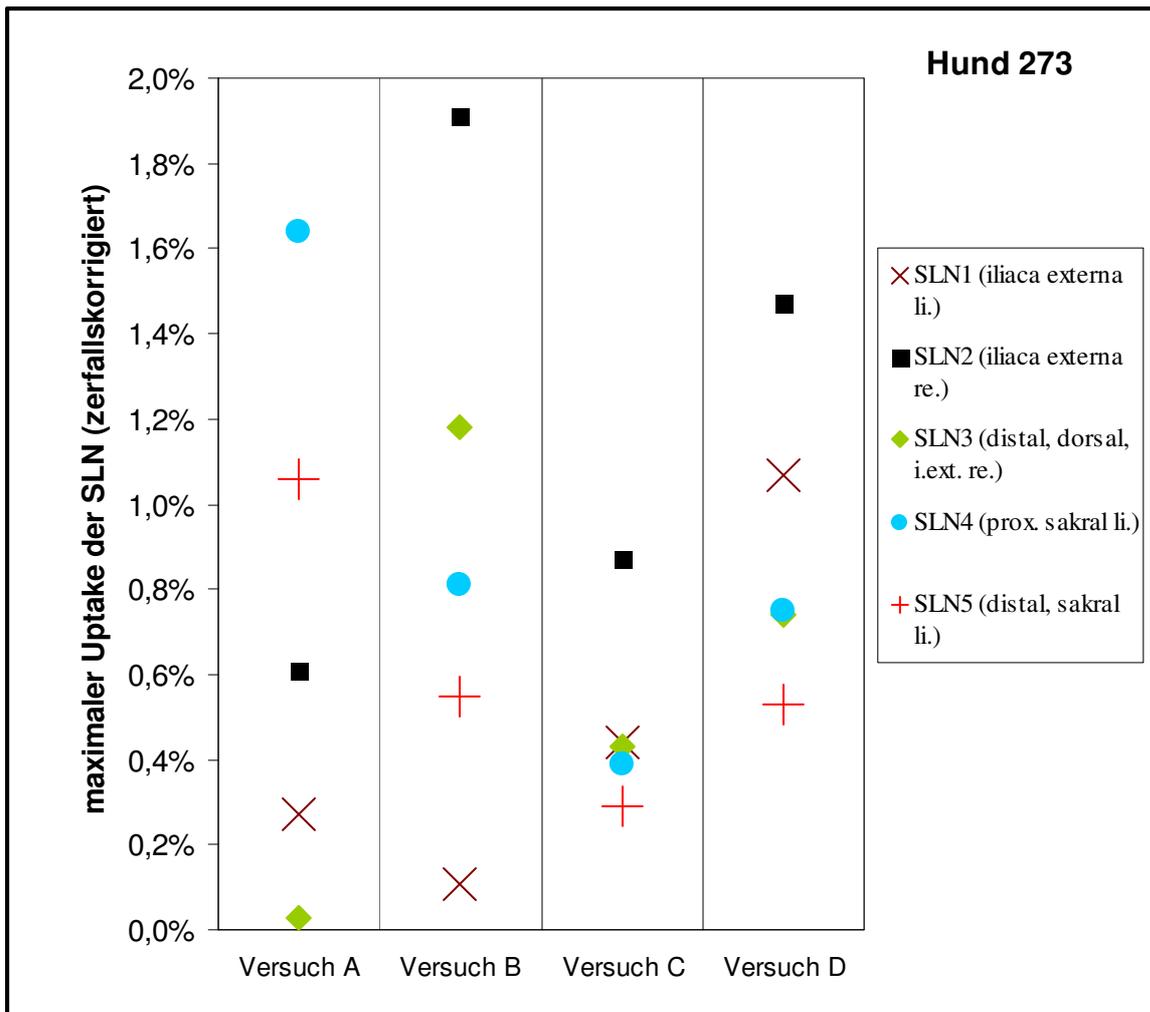


Abbildung 3.7: Aktivitätsanreicherung in den Wächterlymphknoten von Hund 273 bei den einzelnen Versuchen: Selbst bei identischer Versuchsdurchführung (Versuch A und B) unterschied sich die Aktivitätsaufnahme der einzelnen SLN sehr deutlich.

Bei einem Injektionsvolumen von 10% des Prostata volumens war das Maximum der zerfallskorrigierten Anreicherung in den SLN meist innerhalb zwei Stunden nach Injektion erreicht. Bei Injektion in die Prostatakapsel (Versuch C) geschah dies bei 24 von 26 der nachgewiesenen Wächterlymphknoten (92%); bei Injektion in das Zentrum der Prostatalappen (Versuch A) waren es 20 von 24 SLN (83%).

Demgegenüber war die Aktivitätsanreicherung bei einem Injektionsvolumen von 1% des Prostatalappens (Versuch D) nur bei 11 von 29 der dargestellten SLN innerhalb von zwei Stunden abgeschlossen (38%). In der Mehrzahl der Fälle wurde durch die Szintigraphie am Folgetag eine zerfallskorrigiert höhere Anreicherung nachgewiesen. Bei geringerem Injektionsvolumen strömt das Kolloid also langsamer von der Prostata zu den Lymphknoten. Exemplarisch ist dies anhand zweier Versuche an Hund 297 in Abbildung 3.8 dargestellt.

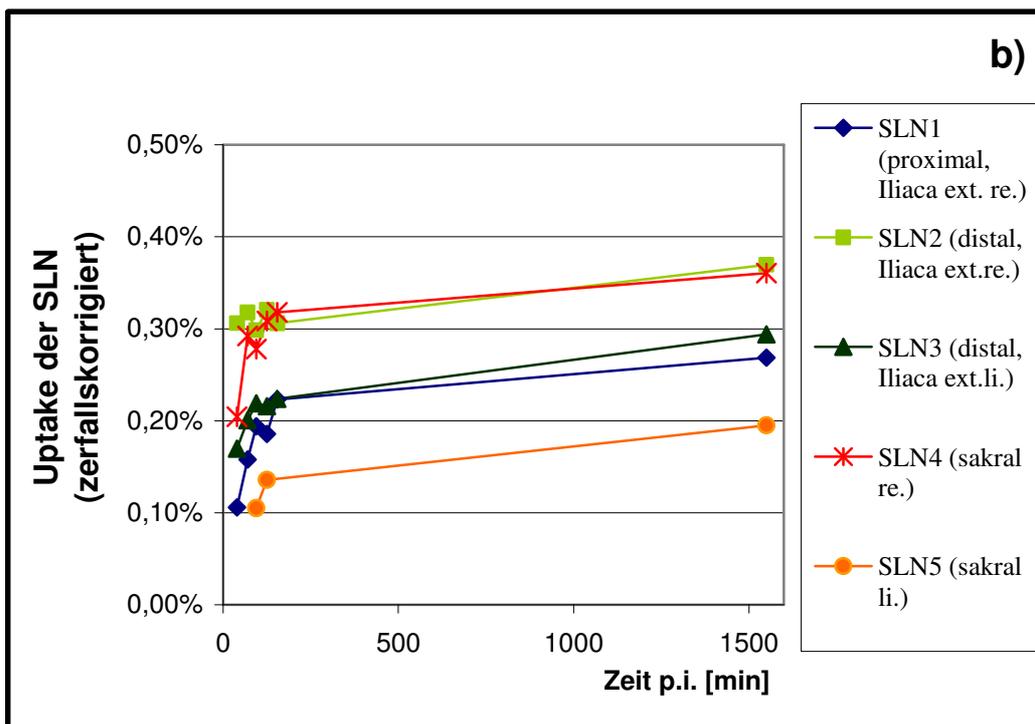
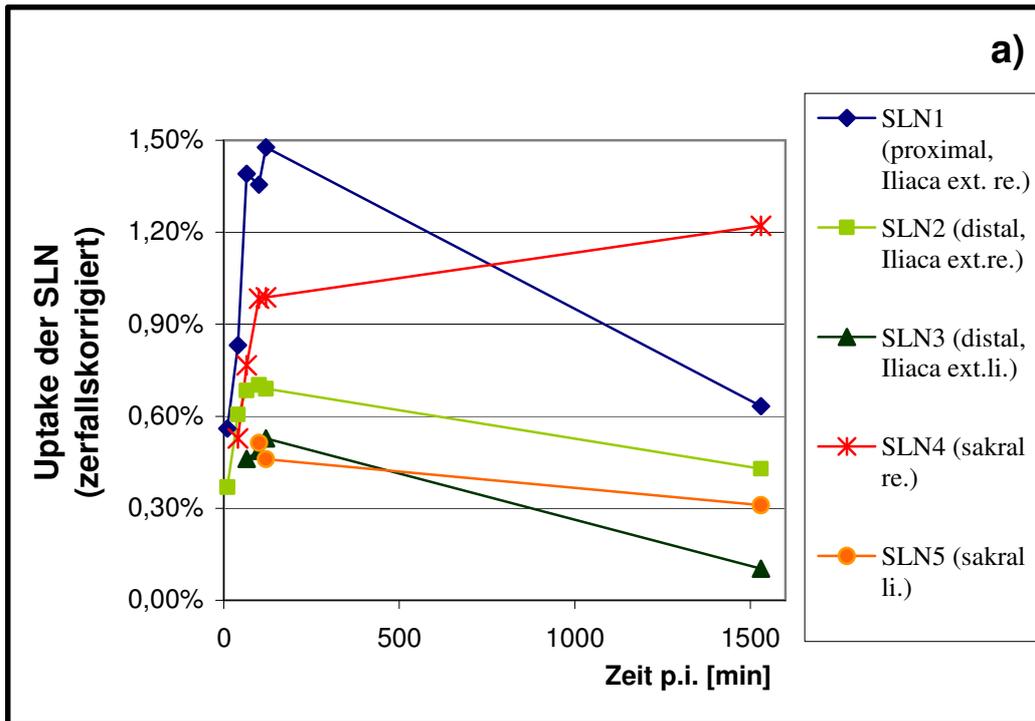


Abbildung 3.8: Zeitlicher Verlauf der Aktivitätsanreicherung in den SLN von Hund 297 nach Injektion von ^{99m}Tc -Nanokolloid jeweils in das Zentrum der Prostatalappen

- Bei einem Injektionsvolumen von 2,2 ml (Versuch A) ist das Maximum der zerfallskorrigierten Aktivitätsanreicherung in den meisten SLN zwei Stunden nach Injektion erreicht.
- Bei einem Injektionsvolumen von 0,22 ml (Versuch D) steigt die zerfallskorrigierte Aktivität auch zwei Stunden nach Injektion weiter an.

3.2.5.3 Abtransport des Kolloids aus der Prostata

Bei allen Versuchen war ein starker Abtransport des Kolloids aus der Prostata zu beobachten. Bereits zehn Minuten nach Applikation ist durchschnittlich nur noch etwa 1/3 der injizierten Aktivität in der Prostata. Auch hier gab es eine große Varianz der Werte. Sogar bei Wiederholung der Injektionstechnik am gleichen Individuum wurden merkliche Unterschiede festgestellt (Abbildung 3.9).

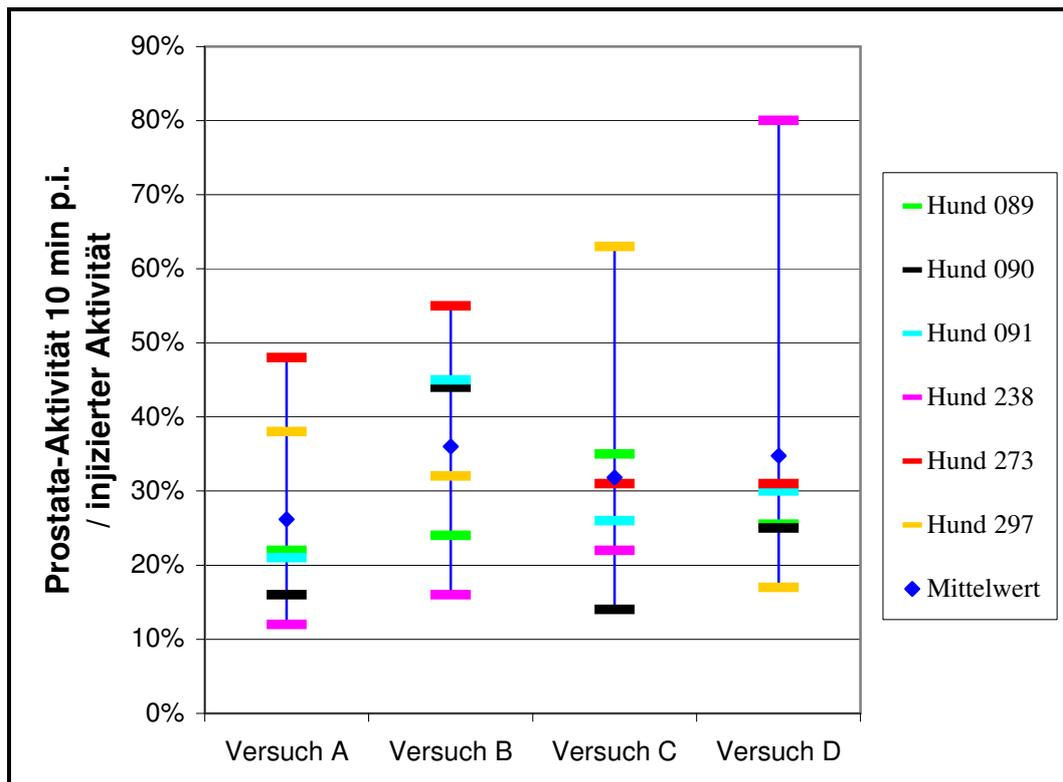


Abbildung 3.9: Prostata-Aktivität zehn Minuten nach Injektion bei den einzelnen Versuchen. Die in der Prostata verbliebene Aktivität variierte bei den Versuchen zwischen 12% und 80%, wobei keine signifikanten Unterschiede bei den verschiedenen Injektionstechniken zu beobachten waren. Bei Wiederholung der gleichen Injektionstechnik (Versuch A und B) am gleichen Individuum ergaben sich sehr unterschiedliche Werte.

Die zerfallskorrigierte Aktivität in der Prostata nahm bei allen Versuchen stetig ab. Meist war die Aktivitätsabnahme in zwei Phasen zu beobachten. In der ersten Phase nahm die Aktivität mit kurzer biologischer Halbwertszeit von 20 - 60 Minuten ab. Diese Phase war bei den einzelnen Versuchen unterschiedlich stark ausgeprägt und dauerte unterschiedlich lang. In der zweiten Phase erfolgte nur noch eine langsame Verminderung der zerfallskorrigierten Prostataaktivität, die jedoch bei keinem Versuch zum Stillstand kam.

Auch in dieser Spätphase gab es bei den verschiedenen Injektionstechniken keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Restaktivität in der Prostata. Tabelle 3.4 zeigt die zerfallskorrigierte Restaktivität in der Prostata 24 Stunden nach Injektion im Verhältnis zur injizierten Aktivität bei den einzelnen Versuchsdurchführungen.

	Zerfallskorrigierte Restaktivität in der Prostata / injizierte Aktivität		
	Zentrale Injektion; 10% Volumen (Versuch A)	Kapselnahe Injektion; 10% Volumen (Versuch C)	Zentrale Injektion; 1% Volumen (Versuch D)
Hund 089	3%	8%	6%
Hund 090	4%	4%	6%
Hund 091	10%	9%	10%
Hund 238	1%	5%	21%
Hund 273	11%	4%	6%
Hund 297	7%	17%	4%
Mittelwert	6,0%	7,8%	8,8%

Tabelle 3.4: Zerfallskorrigierte Restaktivität in der Prostata 24 Stunden nach Injektion. Bei kleinem Injektionsvolumen ist die verbliebene Aktivität in der Prostata mit 8,8% der injizierten Aktivität größer als bei zehnfachem Injektionsvolumen. Dies ist aufgrund der breiten Varianz und der kleinen Versuchsanzahl jedoch nicht statistisch signifikant.

3.2.5.4 Übertritt des Kolloids in die Harnblase

Im Urin fand sich unmittelbar nach der Applikation durchschnittlich fast die Hälfte der injizierten Aktivität. Der Anteil des in die Harnblase übergetretenen Kolloids variierte bei den einzelnen Untersuchungen zwischen 7% und 72%. Auch bei Wiederholung der gleichen Injektionstechnik am gleichen Hund zeigten sich erhebliche Unterschiede bezüglich des Übertritts von Aktivität in die Harnblase (Abbildung 3.10). Signifikante Unterschiede bei den einzelnen Injektionstechniken konnten daher nicht festgestellt werden.

Eine renale Ausscheidung des Kolloids kann ausgeschlossen werden, da sich die Aktivität, wie in den Szintigraphien dargestellt, bereits unmittelbar nach Applikation im Urin befand. Die Nieren wurden, wenn überhaupt, nur schwach und zu einem späteren Zeitpunkt (ab einer Stunde p.i.) dargestellt. Es handelt sich daher um einen direkten Übertritt des Kolloids in die Harnblase.

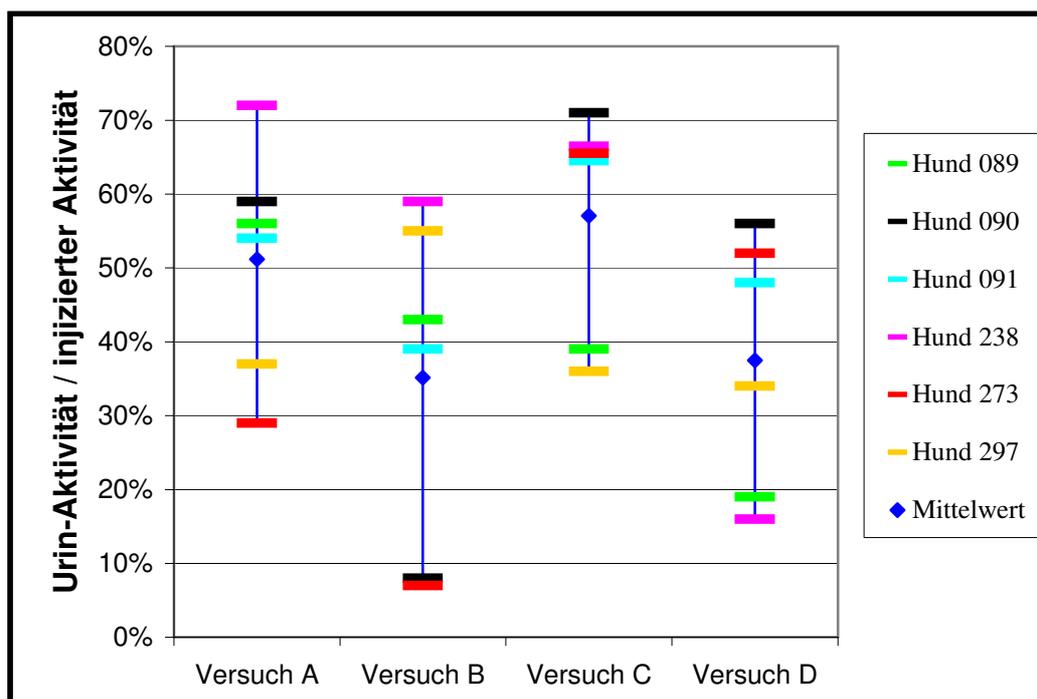


Abbildung 3.10: In den Urin übergetretene Aktivität im Verhältnis zur injizierten Aktivität. Auch bei gleicher Injektionstechnik am gleichen Individuum (Versuch A und B) zeigte sich ein stark unterschiedlicher Aktivitätsfluss in die Harnblase. Die Varianz der Werte war bei allen Injektionstechniken sehr groß.

3.2.5.5 Hämatogener Transport und Anreicherung im RES von Leber und Milz

Zehn Minuten nach Injektion fand sich durchschnittlich 1,8% der applizierten Aktivität im Blutkreislauf. Die Werte schwankten bei den einzelnen Versuchen zwischen 0,18% und 8%, wobei selbst bei gleicher Versuchsdurchführung am gleichen Tier erhebliche Unterschiede beobachtet wurden (Abbildung 3.11). Ein Zusammenhang zwischen Injektionstechnik oder Injektionsvolumen und hämatogenem Transport konnte nicht festgestellt werden.

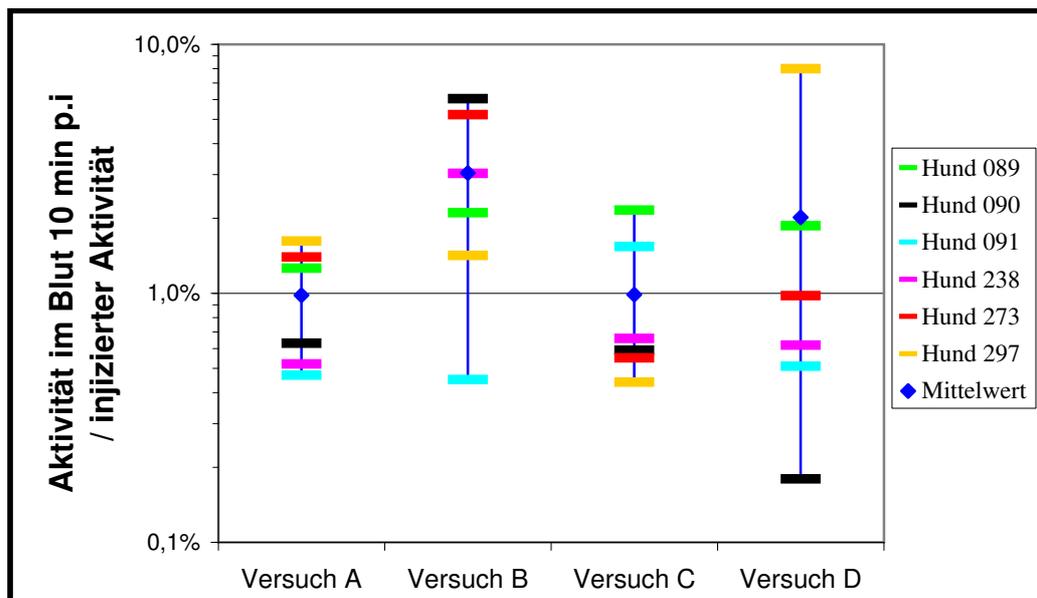


Abbildung 3.11: Im Blutkreislauf zirkulierende Aktivität zehn Minuten nach der Applikation. Auch hier variierten die gemessenen Werte bei den einzelnen Versuchen sehr stark. Sie zeigten bei Wiederholung der Injektionstechnik am gleichen Tier keine Reproduzierbarkeit.

Der Verlauf der Aktivität im Blut zeigte in 71% der Versuche einen biphasischen Verlauf. Die biologische Halbwertszeit der ersten Phase dieser Versuche lag im Mittel bei einer Stunde und variierte in den einzelnen Versuchen zwischen 20 Minuten und 2,4 Stunden. Bei Versuchen in denen die anfängliche Aktivität im Blut gering war, konnte diese Phase nicht beobachtet werden. Eine zweite Phase mit einer wesentlich längeren biologischen Halbwertszeit wurde bei allen Versuchen verzeichnet. Sie schwankte zwischen 12 und 40 Stunden und lag im Mittel bei 25 Stunden.

Zwischen der kurz nach der Injektion im Blut gemessenen Aktivität und der Anreicherung in Leber und Milz bestand eine lineare Korrelation ($R^2=0,92$). Die maximale Anreicherung in Leber und Milz war um den Faktor 4,3 größer als die Aktivität, die zehn Minuten nach Injektion im Blut zirkulierte.

Demzufolge schwankte auch die Aktivitätsanreicherung in Leber und Milz unabhängig von der Versuchsdurchführung erheblich (Abbildung 3.12). Es fanden sich bei den einzelnen Experimenten zwischen 1% und 34% (Mittelwert 8,4%) des applizierten Tracers in Leber und Milz. Wurde im Blut nur ein monophasischer Aktivitätsverlauf festgestellt, war die Anreicherung in der Leber gering. Der Uptake lag dann im Mittel bei 3,1% und variierte zwischen 1% und 4,6%. Die zerfallskorrigierte Aktivität in Leber und Milz erreichte bei 62% der Versuchsdurchführungen innerhalb von 2,5 Stunden ein Maximum. Danach war eine langsame Verminderung des Wertes zu beobachten. Die mittlere biologische Halbwertszeit lag dann bei zwei Tagen. Die Messung am Folgetag zeigte bei 38% der Versuchsdurchführungen eine weitere Zunahme der zerfallskorrigierten Aktivität in Leber und Milz.

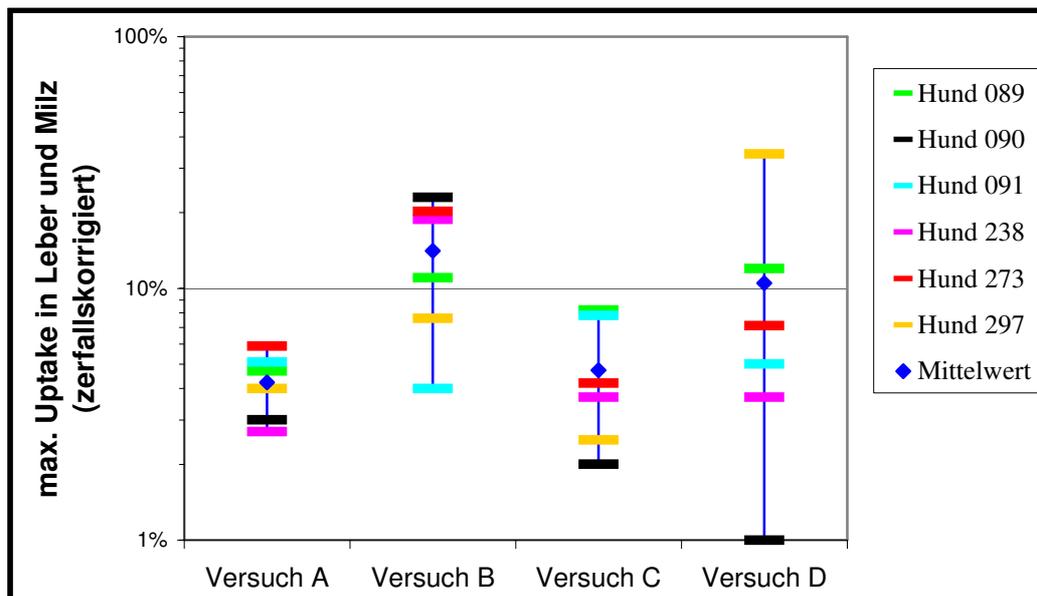


Abbildung 3.12: Maximale Aktivitätsanreicherung in Leber und Milz bei den einzelnen Versuchsdurchführungen. Die Werte sind im wesentlichen proportional zur Aktivität im Blut direkt nach der Applikation. Bei Wiederholung der Injektionstechnik am gleichen Tier lag keine Reproduzierbarkeit der Anreicherung in Leber und Milz vor.

In der Spätphase (ab zwei Stunden p.i.) stimmte die biologische Halbwertszeit des Tracers in der Prostata und im Blut bei den einzelnen Versuchen gut überein (Abbildung 3.13). Dies zeigt, dass der späte Abfluss des Tracers aus der Prostata vorwiegend über den Blutkreislauf erfolgt. Die Aktivität im Blut resultiert vorwiegend durch die Abgabe der Prostata und nicht durch Elimination von Aktivität aus Leber und Milz. Die biologische Halbwertszeit von Leber und Milz ist wesentlich länger als die der Aktivität im Blut.

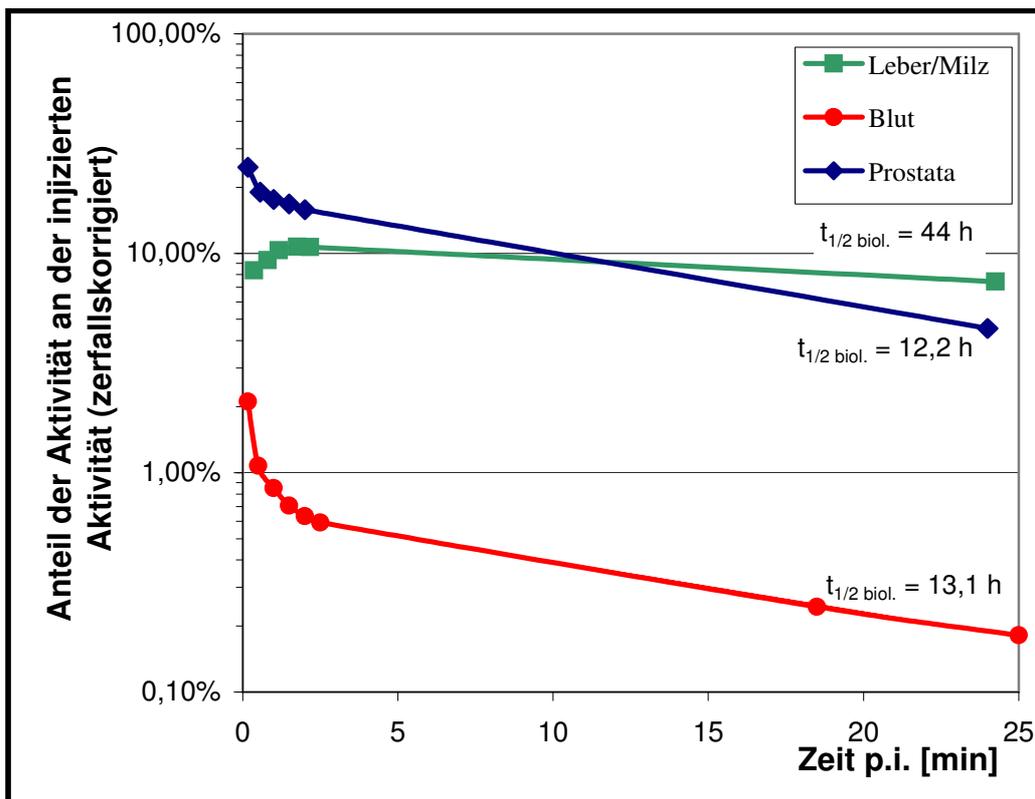


Abbildung 3.13: Exemplarischer Verlauf der zerfallskorrigierten Aktivität in Leber, Milz, Prostata und Blut am Beispiel von Hund 089 nach Injektion in das Zentrum der Prostatalappen bei einem Injektionsvolumen von 3 ml. In der Spätphase nimmt die Aktivität von Prostata und Blut mit fast identischer biologischer Halbwertszeit ab.

3.2.6 Diskussion

Die komplette Darstellung aller Wächterlymphknoten ist dann zu erwarten, wenn im gesamten Prostataparenchym Nanokolloid deponiert wird. Dies gelingt bei einer zentralen Injektion in die beiden Prostatalappen offensichtlich besser als bei mehreren Injektionen in die periphere Kapsel des Organs. Hierfür spricht, dass die Darstellung der Wächterlymphknoten nach zentraler Injektion bei fünf von sechs Hunden reproduzierbar war und bei peripherer Injektionstechnik nur bei einem Tier zusätzliche Wächterlymphknoten dargestellt wurden. Demgegenüber konnten nach der Injektion in die periphere Prostatakapsel fünf Wächterlymphknoten szintigraphisch nicht erkannt werden.

Die Intensität der Anreicherung des Kolloids in den einzelnen SLN variierte auch beim gleichen Individuum, bei gleicher Injektionstechnik und bei gleichem Injektionsvolumen erheblich. Die Stärke der Anreicherung ist deshalb nicht als Kriterium zur Charakterisierung eines Wächterlymphknotens geeignet. Sie resultiert vielmehr aus Gegebenheiten bei der Injektion, die weder zu erfassen noch zu beeinflussen sind. Hierzu zählt wahrscheinlich schon eine geringfügige, zufällige Abweichung des intraprostatatischen Injektionsortes. Da sich das Kolloid in der Prostata nicht verteilt [117], und unterschiedliche Areale der Prostata in verschiedene Lymphknoten drainieren [2], kann es schon bei geringfügig anderem Injektionsort zu unterschiedlichen Aktivitätsanreicherungen der Lymphknoten kommen, die sogar die szintigraphische Darstellbarkeit beeinflussen.

Die Reduzierung des Injektionsvolumens hatte auf die durchschnittliche Anreicherung der SLN keinen Einfluss. Sie unterschied sich aber in der Kinetik derart, dass das Maximum des Kolloid-Uptakes in der Mehrzahl der SLN erst am Folgetag detektiert wurde. Ursache hierfür könnte der geringere interstitielle Druck bei geringerem Injektionsvolumen sein [28].

Sowohl der direkte Aktivitätsübertritt in die Harnblase, wie auch der hämatogene Tracertransport zeigten bei allen Versuchen erhebliche Schwankungen. Bei der Wiederholung des gleichen Versuchs am gleichen Hund wurde keine Reproduzierbarkeit festgestellt. Auch hier hängt der Transport von nicht exakt erfassbaren Faktoren ab, wie eventuell der genauen Lage der Injektionsnadel bei der Applikation oder dem zufälligen Treffen von Blutgefäßen mit der Nadel.

Die Reduzierung des Injektionsvolumens konnte den Aktivitätsübertritt in die Harnblase nicht signifikant verringern. Das Entweichen von Aktivität in die Urethra bedarf offenbar keines hohen Druckes, sondern hängt in erster Linie von der Nähe der Injektion zu den Prostataausführungsgängen ab.

Der hämatogene Transport des Kolloids aus der Prostata erfolgte meist in zwei Phasen. Die erste Phase resultierte wahrscheinlich von der Verletzung kleiner Blutgefäße beim Einstich in die Prostata. Hierfür spricht, dass unmittelbar nach der Injektion in kurzer Zeit viel Aktivität in das Blut gelangte und von retikulären Zellen in Leber, Milz und rotem Knochenmark phagozytiert wurden. Die akkumulierte Aktivität in Leber und Prostata ist linear proportional zur Blut-Pool-Aktivität in der Frühphase. Nach kurzer Zeit war diese Phase abgeschlossen. Danach zeigte sich ein wesentlich langsamerer hämatogener Transport aus der Prostata, so dass die Anreicherung in der Leber in der Mehrzahl der Fälle nicht weiter anstieg.

Im Vergleich zu Prostatalymphszintigraphien beim Hund in früheren Arbeiten kamen in der eigenen Studie wesentlich mehr Lymphknoten zur Darstellung. Es wurden SLN in Lymphknotenregionen nachgewiesen (paraprostatisch, paravesikal) [37], die bisher weder szintigraphisch noch mit Farbstoffen zur Darstellung kamen [56; 66; 89]. Da sich die eigene Lymphszintigraphie in mehreren Parametern von den in der Literatur beschriebenen Versuchsdurchführungen unterschied, ist die Ursache der besseren Lymphknotendarstellung nicht eindeutig geklärt. Als wahrscheinlichste Ursache hierfür ist die wesentlich höhere Injektionsaktivität bei besserer bildgebender Messtechnik anzunehmen. Hierfür spricht, dass die Anreicherung in den SLN bei allen Versuchsdurchführungen stark variierte und daher mit geringerer Injektionsaktivität schwach akkumulierende Lymphknoten nicht erkennbar gewesen wären. Aber auch das unterschiedliche Radiopharmazeutikum und die andersartige Injektionstechnik kommen als Ursache für die geringere Anzahl szintigraphisch dargestellter Lymphknoten früherer Arbeiten in Betracht. Das Injektionsvolumen kann dagegen aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit als Ursache ausgeschlossen werden.

Vergleicht man die Anreicherung in den Organen zwischen Hund und Mensch, fallen deutliche Unterschiede auf. Der hämatogene Transport des Nuklids war beim Hund wesentlich geringer. Es wurde beim Hund nur eine durchschnittliche Kolloid-Anreicherung von 8% in Leber und Milz beobachtet, während sie beim Menschen bei ca. 28% lag. Dementsprechend kam beim Hund das rote Knochenmark nur schwach zur Darstellung. Beim Hund befand sich 24 Stunden p.i. mit durchschnittlich 32% des injizierten Tracers (zerfallskorrigiert) wesentlich mehr Aktivität in der Prostata als dies beim Menschen festgestellt wurde. Hier wurde 1,5 Stunden p.i. nur noch eine durchschnittliche Restaktivität von 9% festgestellt. Auch die Ausscheidung von Aktivität über den Urin unterschied sich zwischen Mensch und Hund deutlich. Sie lag beim Hund mit durchschnittlich 45% fast doppelt so hoch wie beim Menschen mit 24%.

Trotz dieser Unterschiede in der Biokinetik des Kolloids dürften folgende Ergebnisse des Tierversuchs auf den Menschen übertragbar sein:

1. Bei zwei Injektionen jeweils in das Zentrum der Prostatalappen werden mehr Wächterlymphknoten dargestellt als nach vier Injektionen in die periphere Prostatakapsel. Beide Injektionstechniken allein liefern jedoch nicht die komplette Darstellung aller SLN.
2. Einzelne Wächterlymphknoten werden bei gleicher Injektion nicht reproduzierbar dargestellt. Für den Großteil der SLN ist die Darstellung jedoch reproduzierbar.
3. Die Reduzierung des Einzelvolumens einer Injektion wirkt sich nicht nachteilig auf die Darstellung der SLN aus.
4. Der hämatogene Transport und der direkte Übertritt des Kolloids in den Urin kann durch ein kleineres Injektionsvolumen nicht signifikant verringert werden.
5. Die Intensität der Anreicherung in den SLN hängt von nicht kontrollierbaren Parametern bei der Injektion ab. Die Charakterisierung von Wächterlymphknoten darf deshalb auf keinen Fall anhand der Anreicherungsstärke erfolgen.
6. Der hämatogene Transport und der direkte Übertritt von Aktivität in den Urin hängen ebenfalls größtenteils von nicht kontrollierbaren Einflussfaktoren bei der Injektion ab.

Eine bessere Darstellung aller SLN ist bei einer Kombination von zentraler und peripherer Injektion zu erwarten. Da bei Reduzierung des Injektionsvolumens vergleichbar gute Ergebnisse bei der Darstellung der SLN erreicht wurden, könnten hierbei die Injektionsvolumina und Aktivitäten der einzelnen Injektionen verringert und das Gesamtinjektionsvolumen beim bisherigen Volumen von ca. 3 - 4 ml (beim Menschen) beibehalten werden. Die homogenere Verteilung der gleich bleibenden Gesamtaktivität von 200 MBq dürfte sich als Summe der hier untersuchten Verfahren in einer höheren Nachweiswahrscheinlichkeit von SLN bei gleichmäßigerer Anreicherung niederschlagen.

3.3 Mehrmalige Injektion in die periphere Prostatakapsel und in die Zentren der beiden Prostatalappen beim Menschen

Ausgehend von den Ergebnissen der tierexperimentellen Untersuchung wurde die Injektionstechnik beim Patienten modifiziert. Es wurde nun eine Kombination aus zentraler und peripherer Injektion in beide Prostatalappen durchgeführt. Die Biokinetik dieser Injektionsmethode wurde am Menschen ermittelt und mit der bisherigen Vorgehensweise (Kapitel 3.1) verglichen.

3.3.1 Patienten

Wieder wurden zehn Patienten zufällig ausgewählt. Sie wurden über die Untersuchung aufgeklärt und waren mit den zusätzlichen zeitaufwendigen Szintigraphien einverstanden. Alle Patienten im Alter zwischen 57 und 73 Jahren (Mittelwert 65 Jahre) hatten ein klinisch lokal begrenztes Prostata-Karzinom (\leq cT2). Der PSA-Wert lag zwischen 6,0 und 8,3 ng/ml. Aus der Biopsie resultierte bei neun Patienten ein Gleason-Score von maximal 6; bei einem Patient (Patient 19) ergab sich ein Gleason-Score von 9. Ein Patient wies später Metastasen in drei Wächterlymphknoten auf. Bei zwei weiteren Patienten wurde durch die SLNE eine singuläre Lymphknoten-Metastasierung nachgewiesen. Das Prostatavolumen variierte zwischen 12 und 42 ml bei einem Mittelwert von 30 ml.

3.3.2 Injektionstechnik

Über sechs Injektionen wurde nun die gleiche Gesamtaktivität (200 MBq) bei gleichem Injektionsvolumen von 3 - 4 ml appliziert. Vom Rektum aus erfolgten in jeden Prostatalappen zwei Injektionen in die periphere Prostatakapsel und eine Injektion in das Zentrum des Prostatalappens. An jedem Injektionsort wurde unter transrektaler, sonographischer Kontrolle 30 - 40 MBq ^{99m}Tc markiertes Nanokolloid in ca. 0,2 ml injiziert. Die Lage der Nadel wurde bei jeder Position durch Vorinjektion von 0,1 ml NaCl-Lösung sonographisch kontrolliert. Nach Applikation des Kolloids wurde jeweils ca. 0,2 ml physiologische NaCl-Lösung nachgespritzt, um Aktivität aus dem Totvolumen der Nadel in die Prostata zu spülen. Die Patienten tolerierten die transrektale Applikation gut.

3.3.3 Aufnahmetechnik und Auswertung

Die Aufnahmetechnik und die Auswertung wurden analog zur Untersuchung der Biokinetik nach zentraler Injektion in beide Prostatalappen durchgeführt (Kapitel 3.1.2 und 3.1.3).

3.3.4 Ergebnisse

Schon bei der ersten Aufnahme war ein deutlicher Aktivitätsverlust in der Prostata zu verzeichnen. Zwei Stunden nach Applikation erfolgte der Abtransport des Tracers aus der Prostata mit einer mittleren effektiven Halbwertszeit von 5,5 Stunden bei einer Streuung zwischen fünf und sechs Stunden (Tabelle 3.5). Sie entsprach weitestgehend der physikalischen Halbwertszeit von ^{99m}Tc . Es fand damit zwei Stunden nach Injektion nur noch ein geringer Kolloidabfluss aus der Prostata statt. Die in der Prostata nach zwei Stunden verbliebene Aktivität war mit durchschnittlich 19,2% signifikant höher ($\alpha=0,05$) als nach zentraler Injektion (siehe Anhang B.2).

Genau wie bei den bisherigen Untersuchungen zeigte sich bereits 20 Minuten p.i. eine deutliche Aktivitätsanreicherung in Leber, Milz, Harnblase und einzelnen Lymphknoten. Das Aktivitätsmaximum von Leber und Milz wurde wieder etwa zwei Stunden nach Injektion erreicht. Die durchschnittliche maximale Traceranreicherung der Leber betrug 26,6% und variierte zwischen 2,9% und 41%. Die Milz erreichte einen durchschnittlichen maximalen Uptake von 1,4%, der ebenso stark variierte. Die effektive Halbwertszeit zwei Stunden nach Injektion entsprach etwa der physikalischen Halbwertszeit des Radionuklids von sechs Stunden. Die Aktivität im Urin wurde bereits bei der ersten Aufnahme, wenige Minuten nach Applikation, beobachtet. Hierbei schwankte die individuelle Anreicherung mit Werten zwischen 4,8% und 64% erheblich, wobei der höchste Wert als Ausnahme anzusehen ist. Es ergab sich ein durchschnittlicher Übertritt von 25% in die Harnblase. Der Vergleich des ermittelten Aktivitätsanteils in der Harnblase mittels ROI-Technik mit den Aktivitätsmessungen des ausgeschiedenen Urins zeigte eine gute Übereinstimmung.

a)	Prostata		Leber		Milz		Harnblase
	Restaktivität	t _{1/2eff} [h]	Uptake	t _{1/2eff} [h]	Uptake	t _{1/2eff} [h]	Uptake aus ROI/Urinnmessung
Patient 11	11,4%	5,2	2,9%	6,0	0,3%	6,0	64% / 61%
Patient 12	35,8%	5,0	28,8%	5,6	1,0%	6,0	4,8% / 5,2%
Patient 13	21,7%	5,5	17,5%	6,0	1,0%	5,3	31% / 24%
Patient 14	19,6%	6,0	35,7%	5,7	0,7%	6,0	11% / 9%
Patient 15	39,5%	5,8	11,2%	5,6	0,8%	6,0	20% / 16%
Patient 16	13,2%	5,0	39,9%	5,7	1,4%	5,4	13% / 8%
Patient 17	23,4%	5,5	24,7%	5,8	2,4%	6,0	27% / 31%
Patient 18	8,2%	5,8	25,7%	5,8	1,1%	5,9	42% / 36%
Patient 19	11,6%	5,5	41,2%	5,9	2,8%	5,9	24% / 22%
Patient 20	7,4%	5,3	38,6%	6,0	2,0%	6,0	33% / 31%
Mittelwert	19,2%	5,5	26,6%	5,8	1,4%	5,9	25,0%
Std. Abweichung	11,2%	0,3	12,9%	0,2	0,8%	0,3	17,2%

b)	SLN-Summe	SLN1	SLN2	SLN3	SLN4	SLN5	SLN6	SLN7
	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake	Uptake
Patient 11	0,50%	0,09%	0,18%	0,05%	0,03%	0,06%	0,06%	0,03%
Patient 12	0,46%	0,08%	0,18%	0,18%	0,03%			
Patient 13	1,12%	0,67%	0,25%	0,10%	0,11%			
Patient 14	1,55%	0,19%	0,19%	0,12%	1,00%	0,06%		
Patient 15	0,96%	0,21%	0,17%	0,05%	0,27%	0,06%	0,10%	0,10%
Patient 16	1,71%	0,85%	0,54%	0,32%				
Patient 17	1,86%	0,21%	0,60%	0,27%	0,30%	0,33%	0,15%	
Patient 18	1,86%	0,14%	0,17%	0,09%	0,05%	0,30%	0,90%	0,21%
Patient 19	0,36%	0,17%	0,03%	0,05%	0,05%	0,060%		
Patient 20	1,32%	0,40%	0,04%	0,13%	0,50%	0,12%	0,13%	
Mittelwert	Summe 1,2%	Einzel 0,217%	szintigraphisch sichtbare Lymphknoten					
Std.-Abweich.	0,58%	0,233%	nur intraoperativ nachgewiesene Lymphknoten					

Tabelle 3.5: Biokinetische Daten von zehn zufällig ausgewählten Patienten nach jeweils einer zentralen Injektion von ^{99m}Tc-Nanokolloid in das Zentrum der Prostatalappen und weiteren vier Injektionen in die periphere Prostatakapsel. Für Leber, Milz und Harnblase wurde der maximale Uptake bestimmt. Die in der Prostata verbliebene Restaktivität zum Zeitpunkt 17 Stunden p.i. ist zerfallskorrigiert im Verhältnis zur appl. Aktivität angegeben.

- a) Kolloid-Uptake und effektive Halbwertszeit in verschiedenen Organen. Die Werte zeigen eine große Varianz.
b) Maximaler Kolloid-Uptake in den SLN. Die durchschnittliche Anreicherung ist doppelt so hoch als bei alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen. Die Varianz der Werte ist kleiner.

Die Anreicherung in den Lymphknoten war innerhalb von drei Stunden abgeschlossen. Bei keinem SLN wurde am Folgetag eine nennenswert höhere zerfallskorrigierte Aktivität festgestellt. Die Summe des Traceruptakes aller SLN eines Patienten betrug durchschnittlich 1,2%; die Streuung lag zwischen 0,36% und 1,86% (Tabelle 3.5). Es reicherten sich Sentinel-Lymphknoten im Bereich der Arteria iliaca externa, der Fossa obturatoria, der Arteria iliaca communis, medial der Arteria iliaca interna und präasacral an. Mit einer Ausnahme konnten ausschließlich SLN im Bereich der Arteria iliaca interna aufgrund der räumlichen Nähe zur Prostata szintigraphisch nicht erkannt werden; sie wurden bei der intraoperativen Messung lokalisiert und deren Aktivität anhand der Messung mit der Gammasonde bestimmt (Tabelle 3.5).

Die Aktivitätsaufnahme eines einzelnen Wächterlymphknotens betrug zerfallskorrigiert durchschnittlich 0,22% der injizierten Aktivität. Sie variierte mit einer empirischen Standardabweichung von 0,23% der injizierten Aktivität. Damit lag der durchschnittliche Kolloid-Uptake in den SLN doppelt so hoch als bei einmaliger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen. Abbildung 3.14 lässt auch unter Berücksichtigung der Streuung der Messwerte die bessere Anreicherung bei der modifizierten Injektionstechnik erkennen. Hierbei ist die Aktivitätsanreicherung in den einzelnen SLN der jeweils zehn untersuchten Patienten beider Kollektive dargestellt. Bei alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen erreichten nur 13 von 42 SLN einen Uptake von mindestens 0,1%, während es bei kombinierter Injektionstechnik 38 von 52 SLN waren. Die untere Grenze der SLN-Anreicherung war bei modifizierter Injektionstechnik 0,03% der injizierten Aktivität. Bei ursprünglicher Injektionstechnik wurden bei acht von 42 SLN (=19%) eine geringere Kolloidaufnahme festgestellt. Der Unterschied der Aktivitätsanreicherung in den Wächterlymphknoten bei den beiden Injektionstechniken ist statistisch signifikant mit $\alpha=0,01$ (siehe Anhang B.3).

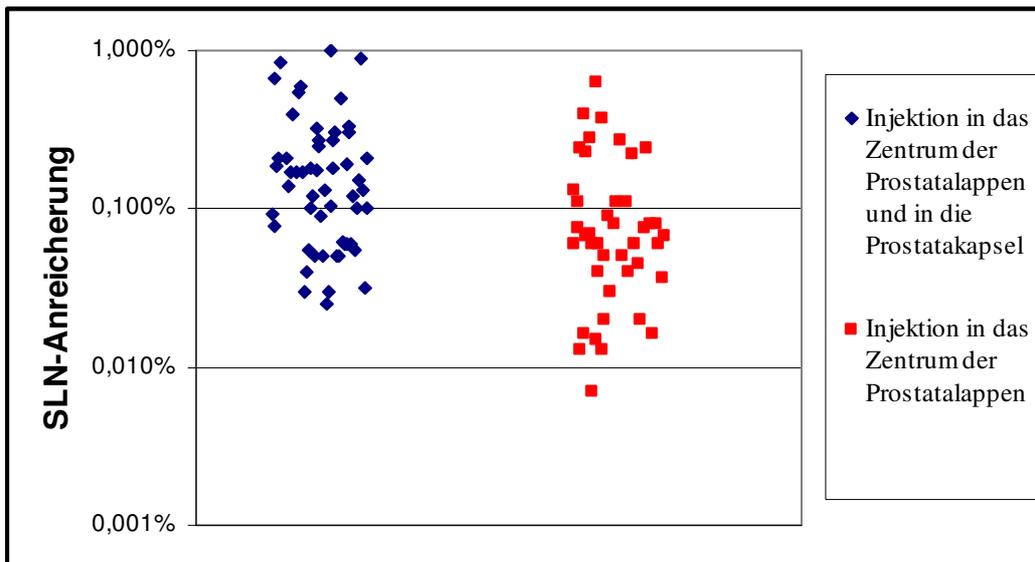


Abbildung 3.14: Vergleich der Anreicherung in den SLN bei verschiedenen Injektionstechniken. Bei mehrmaliger Injektion wird eine bessere Anreicherung des Kolloids in den Wächterlymphknoten erreicht.

Außer in den bereits beschriebenen Organen fand sich Aktivität vornehmlich in den retikulären Zellen des Knochenmarks und im Blut. Geringe, nicht quantifizierbare Aktivitäten kamen im Darm und in den Nieren zur Darstellung.

3.3.5 Diskussion

Analog zu den Ergebnissen der Tierversuche und der Untersuchung nach Injektion in das Zentrum der Prostatalappen beim Menschen zeigte sich auch nach mehrmaliger Injektion in das Prostataparenchym eine große Streubreite des hämatogenen und urethralen Transportes, der sich in sehr unterschiedlichen Aktivitäten in Leber, Milz und im Urin widerspiegelte. Der Mittelwert der Kolloidanreicherung in diesen Kompartments zeigte bei den verschiedenen Injektionstechniken am Menschen keine signifikanten Unterschiede. Eine gezielte Beeinflussung des Flusses von Aktivität über diese Transportwege scheint durch Veränderung der Injektionstechnik nicht möglich zu sein. Die Intensität des Abflusses hängt vielmehr von anderen, nicht beeinflussbaren Faktoren ab. Hierzu zählt eventuell die zufällige Verletzung von Blutgefäßen bei der Applikation oder die Nähe der Injektionsstelle zu den Prostataausführungsgängen.

Demgegenüber zeigte sich nach mehrmaliger Injektion eine signifikant höhere in der Prostata verbliebene Aktivität. Beim Menschen stieg der Anteil der nicht abtransportierten Aktivität von durchschnittlich 9% der applizierten Aktivität bei einmaliger Injektion je Seite auf nun 19,2% an. Auch beim Hund wurde bei mehrmaliger Injektion oder kleinerem Injektionsvolumen eine Steigerung der Restaktivität in der Prostata festgestellt. Diese war jedoch wegen der geringen Anzahl an Versuchen statistisch nicht signifikant. Als Ursache für die höhere Restaktivität in der Prostata kommt das kleinere applizierte Volumen je Injektion in Betracht. Hierbei baut sich kein so hoher lokaler Druck bei der Injektion auf, wodurch weniger Aktivität über Blutgefäße und Harnröhre abgeführt werden könnte. Wegen der verhältnismäßig geringen Rest-Prostataaktivität wirkt sich deren Steigerung nicht signifikant auf die Anreicherungen in Leber oder im Urin aus, zumal diese stark variierten.

Bei Kombination von zentraler und peripherer Injektion wurde eine deutliche Steigerung der durchschnittlichen Anreicherung in den SLN festgestellt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Prostata homogener mit dem Kolloid beladen wird. Eine inhomogene Verteilung des Kolloids in der Prostata, wie sie bei nur einer Injektion je Prostataseite festgestellt wurde, reicht offensichtlich nicht aus, um alle Lymphbahnen aus der Prostata ausreichend mit Aktivität zu versorgen, so dass die Anreicherung in vielen SLN nur sehr gering ausfällt. Zudem verbleibt bei kombinierter Injektionstechnik mehr Aktivität in der Prostata, so dass auch mehr Aktivität über das Lymphsystem drainiert werden kann.

Die Anzahl der SLN bei den jeweils zehn untersuchten Patienten war in der Gruppe mit kombinierter Injektionstechnik höher. Dies lässt auch vermuten, dass bei inhomogener Kolloidverteilung einige Wächterlymphknoten nicht oder nur sehr wenig Aktivität anreichern und daher nicht als SLN erkannt werden.

Die Injektionstechnik wurde daher bei den Patienten auf die modifizierte Strategie umgestellt. Retrospektiv konnte nun die Anzahl von intraoperativ lokalisierten SLN bei beiden Injektionstechniken verglichen werden. Bei 322 Patienten wurden nach zentraler Injektion insgesamt 1801 SLN mit der Gammasonde lokalisiert und gezielt entfernt. Dies entspricht durchschnittlich 5,6 SLN pro Patient bei einer empirischen Standardabweichung von 3,0 SLN je Patient. Bei modifizierter Injektionstechnik konnten bei 201 Patienten insgesamt 1522 SLN intraoperativ lokalisiert werden (Mittelwert 7,6 SLN/Patient; Standardabweichung 3,9 SLN/Pat.). Die Anzahl der nachgewiesenen SLN je Patient ist somit bei modifizierter Injektionstechnik statistisch signifikant größer ($\alpha=0,001$) als bei einmaliger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen (Anhang B.4).

3.4 Konsequenzen der Biokinetik auf die Durchführung der Lymphszintigraphie

3.4.1 Optimaler Zeitpunkt der Akquisition

Die szintigraphische Darstellung und der Erfolg bei der intraoperativen Messung hängen von folgenden Faktoren ab:

- a) Signal der Wächterlymphknoten
- b) Störsignal von Aktivität in anderen Organen
- c) Statistisches Rauschen (=Standardabweichung) des Messsignals

Das Signal der Wächterlymphknoten erreicht bei einem Injektionsvolumen von ca. 10% des Prostatavolumens zwei Stunden nach Injektion ein Maximum und nimmt dann weitestgehend mit der physikalischen Halbwertszeit des Nuklids ab. Nur in wenigen Fällen kommt es zwei Stunden p.i. zu einer weiteren Anreicherung des Kolloids, welche dann sehr gering ausfällt. Bei wesentlich kleinerem Injektionsvolumen ist, wie in den Tierversuchen beobachtet, die Kolloid-Akkumulation in den SLN erst wesentlich später abgeschlossen.

Ursache der Störstrahlung ist im wesentlichen die Aktivität in der Prostata, im roten Knochenmark und im Urin. Die Aktivität im Urin resultiert hauptsächlich vom direkten Übertritt über die Harnröhre unmittelbar nach Injektion. Die Blasenentleerung kurz nach Injektion und kurz vor der Szintigraphie kann die Störung des Messsignals der Wächterlymphknoten durch Aktivität im Urin verringern. Bei Patienten mit Restharnverhalt ist eine mehrmalige Blasenentleerung zu empfehlen.

Die Aktivität im roten Knochenmark entstammt dem hämatogenen Kolloidtransport und ist daher zur Aktivität in Leber und Milz proportional. Sie nimmt zwei Stunden nach der Injektion, genau wie die Aktivität in der Prostata ungefähr mit der physikalischen Halbwertszeit ab.

Das Verhältnis von SLN-Signal zum Störsignal aus Prostata und Knochenmark bleibt bei einem Injektionsvolumen von ca. 10% des Prostatavolumens daher nach zwei Stunden in etwa gleich.

Die Standardabweichung des Messsignals der Wächterlymphknoten ist proportional zu $1/n^{1/2}$, wobei n die Anzahl der gemessenen Photonen (=Counts) darstellt [76]. Da sich diese zwei Stunden nach der Injektion mit der effektiven Halbwertszeit von ca. sechs Stunden verringert, nimmt der statistische Fehler des Messsignals mit der doppelten effektiven Halbwertszeit zu.

$$s \sim \frac{1}{\sqrt{n}} = \frac{1}{\sqrt{n_{2h} \cdot e^{-\ln(2) \cdot \frac{\Delta t}{t_{eff} / 2}}}} = \frac{1}{\sqrt{n_{2h}}} \cdot e^{\frac{\ln(2) \cdot \Delta t}{2 \cdot t_{eff} / 2}}$$

- s: Standardabweichung des Messsignals
n: Messsignal (Counts)
n_{2h}: Messsignal zwei Stunden nach Injektion
Δt: Zeitdifferenz zwischen Messzeitpunkt und zwei Stunden p.i.
t_{eff1/2}: effektive Halbwertszeit der Aktivität im SLN

Der optimale Zeitpunkt zum Nachweis der SLN ist demnach zwei Stunden nach Injektion. Zu diesem Zeitpunkt herrscht bereits das beste Verhältnis von SLN-Aktivität zur Hintergrundaktivität, sofern die Aktivität in der Blase vollständig ausgeschieden wurde. Zum anderen nimmt ab diesem Zeitpunkt der statistische Fehler der Messung weiter zu.

3.4.2 Injektionstechnik

Die Aktivität in den einzelnen SLN hängt entscheidend von der Injektion ab. Bei mehrmaliger Injektion in einen Prostatalappen ist der SLN-Uptake durchschnittlich doppelt so hoch wie bei einmaliger Injektion in das Zentrum eines Prostatalappens. Hierbei treten keine extrem geringen Aktivitäten in den SLN auf, welche sowohl den szintigraphischen, wie auch intraoperativen Nachweis nur schwer und unzuverlässig zulassen würden.

Durch die Steigerung der akkumulierten Aktivität in den SLN bei kombinierter Injektionstechnik werden mehr Wächterlymphknoten dargestellt. Dies zeigt, dass eine einzelne Injektion je Prostatalappen nicht ausreicht, um alle SLN des Organs radioaktiv zu markieren. Da bei modifizierter Injektionstechnik eine deutliche Steigerung der unteren Grenze des SLN-Signals erreicht wird, können hierbei die Wächterlymphknoten zuverlässiger dargestellt werden. Abbildung 3.15 zeigt exemplarisch ein Lymphszintigramm bei modifizierter Injektionstechnik.

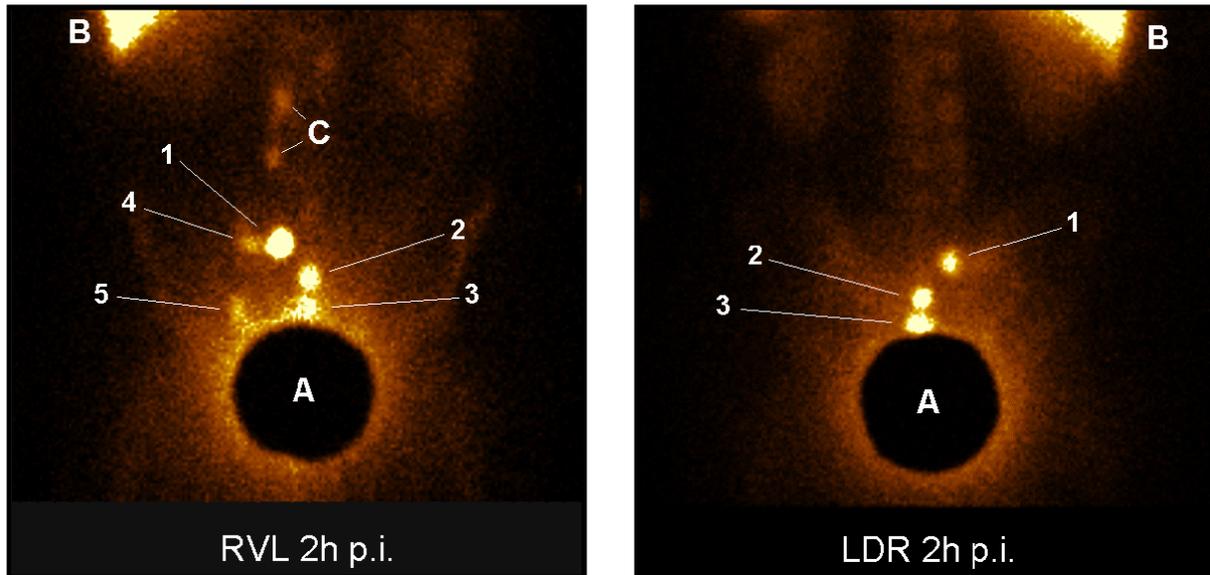


Abbildung 3.15: Beispiel einer Lymphszintigraphie: Durch sechs Injektionen in die periphere Prostatakapsel und in das Zentrum der Prostatalappen wurde ca. 260 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid appliziert. Das Injektionsvolumen betrug insgesamt ca. 2,5 ml, wobei das Prostatavolumen sonographisch zu 32 ml bestimmt wurde. Mit einem LEAP-Kollimator wurden bei einer Matrix von 128 x 128 ventrale (RVL) und dorsale (LDR) statische Aufnahmen angefertigt. Die intensive Strahlung der Prostata wurde zur besseren Bewertung des prostatanahen Bereichs mit einer 2 mm dicken Bleischeibe (A) ausgeblendet. Die Akquisition erfolgte zwei Stunden nach Applikation bei einer Aufnahmezeit von jeweils zehn Minuten.

Es stellten sich folgende Wächterlymphknoten dar:

- 1: stark anreichernder SLN an der Arteria iliaca communis rechts
- 2: medial gelegener SLN in der Lymphknoten-Region der Arteria iliaca interna
- 3: medial, weit dorsal gelegener pararektaler SLN
- 4: nur ventral dargestellter SLN an der Arteria iliaca externa rechts
- 5: nur ventral abgebildeter SLN in der Fossa obturatoria rechts

Zusätzlich zu den SLN sind paraaortale Lymphknoten (C) dargestellt, die aufgrund ihrer proximalen Lage als nachgeschaltete Non-SLN zu betrachten sind. Neben der stark anreichernden Leber (B) ist auch die Anreicherung im Knochenmark und eine schwache Belegung der Nieren zu erkennen.

3.4.3 Interpretation der Lymphszintigraphie

Die Aktivitätsaufnahme der Wächterlymphknoten variiert auch bei gleicher Injektionstechnik am gleichen Individuum erheblich. Sie ist daher kein geeignetes Kriterium zur Charakterisierung der SLN.

Die Anreicherung des Kolloids in den SLN unterscheidet sich beim Prostata-Karzinom deutlich von der beim Malignen Melanom. Der durchschnittliche Kolloid-Uptake beträgt bei bereits optimierter Injektionstechnik nur 0,22%. Einige SLN reichern weniger als 0,05% der injizierten Aktivität an. Im Gegensatz zum Malignen Melanom findet der Transport des Kolloids von der Prostata über die Lymphbahnen in die Wächterlymphknoten nur sehr langsam statt. Das Maximum der Anreicherung in den SLN wird meist erst zwei Stunden nach Injektion erreicht. Dies führt dazu, dass die Aktivitätskonzentration in den Lymphbahnen so gering ist, dass diese nicht szintigraphisch darzustellen sind. Eine SLN-Charakterisierung am Kriterium der dargestellten Lymphbahn ist somit nicht möglich.

Wegen der langsamen Anreicherung sind viele SLN erst 1 - 2 Stunden nach Injektion szintigraphisch erkennbar. Aufnahmen in der Frühphase liefern daher kein verlässliches Argument, dass ein erst spät dargestellter Lymphknoten auch wirklich nachgeschaltet ist. Frühaufnahmen liefern daher keine verwertbare Zusatzinformation. Somit entfällt zur Unterscheidung von Wächterlymphknoten und Nicht-Wächterlymphknoten auch das Kriterium der frühen Erscheinungszeit von SLN im Szintigramm.

Von den vier Kennzeichen, welche Vogt zur Charakterisierung der SLN vorschlug [101], ist beim Prostata-Karzinom nur das Kriterium der nahen Lage des SLN zum Tumor anwendbar. Da der Lymphabfluss der Prostata in die Lymphknotenregionen um die Arteria iliaca externa, Arteria iliaca interna, Fossa obturatoria und präsaacral in der Regel durch getrennte Lymphbahnen erfolgt, sind aktivitätsanreichernde Lymphknoten erst dann als nachgeschaltet anzusehen, wenn sie proximal der Einmündung der Arteria iliaca interna in die Arteria iliaca externa liegen.

4. Strahlenexposition von Patient und Personal

Der Einsatz von radioaktiv markierten Kolloiden bei der Sentinel-Lymphknotendiagnostik ist mit einer Strahlenexposition des Patienten und des Personals verbunden. Während die spezifische Dosis des Patienten nach subkutaner Injektion, z.B. beim Malignen Melanom oder Mamma-Karzinom, bereits eruiert wurde [72], fehlten für die intraprostatiche Injektion hierzu die biokinetischen Daten.

Auch die Strahlenexposition des Personals hängt von der Biokinetik des Kolloids ab. Während beispielsweise nach subkutaner Injektion 95% der injizierten Aktivität an der Injektionsstelle verharren, wird nach intraprostaticher Injektion ein großer Teil der Aktivität über den Urin ausgeschieden und trägt damit nicht mehr zur Strahlenexposition des Personals bei der Operation oder bei der histologischen Untersuchung von chirurgisch entferntem Gewebe bei.

Anhand der Ergebnisse der biokinetischen Untersuchungen wurde die Strahlenexposition von Patient und Personal ermittelt.

4.1 Strahlenexposition des Patienten

Nach intraprostaticher Injektion verteilt sich das radioaktiv markierte Kolloid inhomogen im Körper, so dass die einzelnen Organe sehr unterschiedlicher Strahlungsintensität ausgesetzt sind. Die Energiedosis der Organe hängt von folgenden Faktoren ab:

- a) Art und Energie der emittierten Strahlung
- b) Geometrische Verhältnisse zwischen Zielorgan und Quellorgan
- c) Aktivitätsaufnahme und Speicherung in den Quellorganen

Zur besseren Vergleichbarkeit der Strahlenexposition des Patienten mit anderen Anwendungen ionisierender Strahlung in der Medizin ist aus den einzelnen Organdosen die effektive Dosis zu berechnen. Diese berücksichtigt sowohl die Wirkung der Strahlungsart, wie auch die Strahlenempfindlichkeit der betroffenen Organe.

4.1.1 Methodik

4.1.1.1 Emittierte Strahlung beim Zerfall von ^{99m}Tc

Beim Zerfall von ^{99m}Tc handelt es sich um einen isomeren Übergang des metastabilen Nuklids in das quasi stabile Endprodukt ^{99}Tc . Die Halbwertszeit von ^{99m}Tc beträgt 6,02 Stunden, während das Reaktionsprodukt ^{99}Tc eine Halbwertszeit von $2,12 \times 10^5$ Jahre aufweist. Es sind zwei Möglichkeiten des Übergangs in den quasi-stabilen Zustand möglich. Der direkte Übergang in den Grundzustand beinhaltet eine Energie von 142,6 keV; er erfolgt mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 1,4%. Der indirekte und häufigere Weg in den Grundzustand setzt sich aus zwei Übergängen mit den beiden Energiewerten von 2,1 keV und 140,5 keV zusammen (Abbildung 4.1).

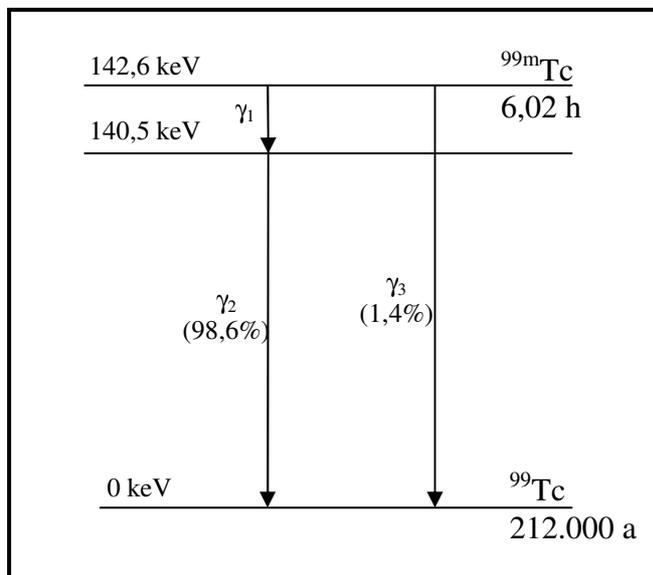


Abbildung 4.1: Zerfallsschema von ^{99m}Tc .

Wird diese Strahlungsenergie nicht durch Gammastrahlung abgeführt, sondern auf die Elektronenhülle übertragen, so entstehen Konversionselektronen. Durch Wechselwirkung der Gammastrahlung mit der Atomhülle treten zusätzlich auch Auger-Elektronen und Röntgenquanten aus. Beim Zerfall von ^{99m}Tc werden die in Tabelle 4.1 aufgeführten Strahlungsarten und Strahlungsenergien emittiert [49].

Strahlungsart	Häufigkeit pro Zerfall	Energie pro Emission [keV]	emittierte Energie pro Zerfall [keV]
γ_1 :M-Konv.-Elektron	0,9140	1,749	1,60E+0
γ_1 :N-Konv.-Elektron	0,0757	2,174	1,65E-1
γ_2	0,8890	140,5	1,25E+2
γ_2 :K-Konv.-Elektron	0,0879	119,4	1,05E+1
γ_2 :L ₁ -Konv.-Elektron	0,0097	137,4	1,33E+0
γ_2 :L ₂ -Konv.-Elektron	0,0006	137,7	8,40E-2
γ_2 :L ₃ -Konv.-Elektron	0,0003	137,8	4,15E-2
γ_2 :M-Konv.-Elektron	0,0019	140,0	2,70E-1
γ_2 :N-Konv.-Elektron	0,0004	140,5	5,21E-2
γ_3 :K-Konv.-Elektron	0,0069	121,6	8,41E-1
γ_3 :L ₁ -Konv.-Elektron	0,0012	139,6	1,63E-1
γ_3 :L ₂ -Konv.-Elektron	0,0002	139,9	3,39E-2
γ_3 :L ₃ -Konv.-Elektron	0,0007	140,0	1,04E-1
γ_3 :M-Konv.-Elektron	0,0004	142,2	5,97E-2
K _{α1} Röntgen	0,0403	18,37	7,39E-1
K _{α2} Röntgen	0,0212	18,25	3,86E-1
K _{β1} Röntgen	0,0069	20,62	1,42E-1
KLL Auger-Elektron	0,0145	15,35	2,23E-1
KLX Auger-Elektron	0,0058	17,77	1,02E-1
LMM Auger-Elektron	0,0710	2,053	1,46E-1
LMX Auger-Elektron	0,0305	2,468	7,53E-2
MXY Auger-Elektron	1,1100	0,409	4,54E-1
Legende			
kurze Reichweite		Summe:	1,62E+1
Photonen 140,5 keV			1,25E+2
Photonen ~ 20 keV			1,27E+0

Tabelle 4.1: Emittierte Strahlung beim Zerfall von ^{99m}Tc [49]. Zusammenfassung der emittierten Energie pro Zerfall in Gruppen mit ähnlicher Reichweite und Durchdringungsfähigkeit.

Bei ^{99m}Tc kann die emittierte Strahlung in drei Gruppen mit ähnlicher Reichweite und Durchdringungsfähigkeit zusammengefasst werden (Tabelle 4.1). Für Photonen mit einer Energie von ca. 140 keV beträgt die Halbwertschichtdicke im mit Gewebe vergleichbaren Wasser 45 mm [81]. Photonen mit einer Energie von 20 keV weisen eine Halbwertschichtdicke in Wasser von ca. 10 mm auf [6]. Elektronen haben bei einer maximalen Energie von ca. 140 keV eine Reichweite in Wasser von maximal 0,24 mm [26] und werden daher als nicht penetrierend eingestuft.

4.1.1.2 Emittierte Strahlungsenergie in den Quellorganen

Die Anzahl der Zerfälle in einem Organ j kann durch Integration der Aktivität über die Zeit ermittelt werden:

$$n_j = \int_0^{\infty} A_{(t)} \cdot dt$$

Im Falle eines exponentiellen Verlaufs der Aktivität im Organ j ergibt sich die Anzahl der Zerfälle zu:

$$n_j = \int_0^{\infty} A \cdot U_j \cdot e^{-\ln(2) \cdot \frac{t}{t_{1/2}^{\text{eff } j}}} \cdot dt = \frac{A \cdot U_j}{\ln(2)} \cdot t_{1/2}^{\text{eff } j} = A \cdot \tau_j$$

- n_j : Anzahl der Zerfälle im Organ j
- A : Applizierte Aktivität
- U_j : Anteil der im Organ j gespeicherten Aktivität (Uptake)
- $t_{1/2}^{\text{eff } j}$: effektive Halbwertszeit des Nuklids im Organ j
- τ_j : mittlere Lebenszeit des Nuklids im Organ j

Dieser exponentielle Verlauf liegt für die Aktivität in Leber, Milz, Prostata und rotem Knochenmark vor. Für den Blaseninhalt kann angenommen werden, dass der Aktivitätsübertritt sehr schnell erfolgt und eine Blasenentleerung nach der Zeit t_{ent} erfolgt.

$$n_{\text{Blase}} = \int_0^{t_{\text{ent}}} A \cdot U_{\text{Blase}} = A \cdot U_{\text{Blase}} \cdot t_{\text{ent}} = A \cdot \tau_{\text{Blase}}$$

- n_{Blase} : Anzahl der Zerfälle in der Harnblase
- A : Applizierte Aktivität
- U_{Blase} : Anteil der in den Urin übergetretenen Aktivität
- t_{ent} : Zeitdauer zwischen Injektion und Blasenentleerung
- τ_{Blase} : mittlere Lebenszeit des Nuklids in der Harnblase

Die im Organ j emittierte Energie kann dann durch Multiplikation der Energie pro Zerfall mit der Anzahl der Zerfälle n_j berechnet werden. Hierbei werden Strahlungsarten mit ähnlicher Reichweite und Halbwertschichtdicke in Gruppen k zusammengefasst.

4.1.1.3 Geometrische Verhältnisse und Ermittlung der Organdosen

Zur Berechnung der Schwächung und Absorption von Strahlung ist eine genaue Kenntnis der Distanz sowie der Dichte und chemischen Zusammensetzung des absorbierenden Gewebes erforderlich. Anhand der von der Internationalen Kommission für Strahlenschutz publizierten Daten [48] entstanden mathematische Modelle für den menschlichen Körper [86]. Unter anderem wurde ein Modell für den erwachsenen Mann unter der Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg definiert. Bei diesen Modellen sind Lage, Form, Volumen und Dichte von insgesamt 35 Organen oder Organinhalten mathematisch definiert. Bei der chemischen Zusammensetzung wird zwischen Knochen, Lunge und übrigen Gewebe unterschieden. Es wird von einer homogenen Aktivitätsverteilung in den Quellorganen ausgegangen.

Das Verhältnis von im Zielorgan i absorbierter Energie zur im Quellorgan j emittierter Energie bezeichnet man als absorbierten Bruchteil $\varphi_{(i \leftarrow j)}$ oder φ_{ij} . Diese absorbierten Bruchteile wurden für verschiedene Photonenenergien k berechnet [86].

$$\varphi_{ijk} = \frac{E_{abs\ i}}{E_{em\ j}}$$

k : Strahlungsart

φ_{ijk} : absorbiertes Bruchteil der im Zielorgan absorbierten Energie von der im Quellorgan emittierten Energie

$E_{abs\ i}$: Absorbierte Energie im Zielorgan i

$E_{em\ j}$: Emittierte Energie im Quellorgan j

Bei Photonen mit einer Energie von weniger als 12 keV und bei Elektronen ist die Reichweite der Strahlung wesentlich kleiner als die Ausdehnung des Volumens. Bei dieser nicht penetrierenden Strahlung wird die gesamte emittierte Energie im Quellorgan selbst absorbiert. Man spricht von einer Eigenbestrahlung. Es gilt dann:

$$\varphi_{ijk} = 1 \quad \text{wenn } i = j, \text{ sonst } 0 \quad (\text{für } k = \text{nicht penetrierende Strahlung})$$

Die Energiedosis im Zielorgan ergibt sich durch Summierung aller Energiebeiträge der einzelnen Quellorgane.

$$D_i = \frac{1}{m_i} \cdot \sum_j \sum_k n_j \cdot E_k \cdot \varphi_{ijk}$$

- D_i : Dosis im Zielorgan i
 m_i : Masse des Zielorgans i
 E_k : emittierte Energie pro Zerfall der Photonenenergie k
 n_j : Zerfälle im Quellorgan j

Für vorgegebene Radionuklide kann diese Formel vereinfacht werden zu:

$$D_i = \sum_j n_j \cdot S_{ij} \quad \text{mit} \quad S_{ij} = \frac{1}{m_i} \cdot \sum_k E_k \cdot \varphi_{ijk}$$

Die S-Werte wurden für ausgewählte Nuklide (u.a. für ^{99m}Tc) bereits berechnet und publiziert [87].

Bei der Bestimmung der Energiedosis in den einzelnen Organen sind somit die Zerfälle in den aktivitätsanreichernden bzw. aktivitätsbeladenen Organen zu berücksichtigen. Da im mathematischen Modell des erwachsenen Menschen die Prostata nicht definiert wurde, ist die Prostataaktivität dem nicht spezifizierten Restkörper zuzuordnen [86]. Aktivität außerhalb von Prostata, Harnblase, Leber und Milz wurde vornehmlich in den retikulären Zellen des roten Knochenmarks gespeichert. Im Rahmen einer konservativen Dosisabschätzung wurde diese Restaktivität vollständig dem roten Knochenmark zugeordnet.

4.1.1.4 Ermittlung der effektiven Dosis

Aus der Energiedosis der einzelnen Organe wird die effektive Dosis unter Berücksichtigung des Strahlungs-Wichtungsfaktors w_R und der Organ-Wichtungsfaktoren w_T bestimmt. Der Strahlungs-Wichtungsfaktor w_R , der die unterschiedliche Wirkung verschiedener Strahlungsarten auf die menschlichen Zellen berücksichtigt, wurde von der ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) für Elektronen und Photonen mit 1 Sv/Gy bewertet [52]. Die Organ-Wichtungsfaktoren w_T zur Berechnung der effektiven Dosis berücksichtigen die unterschiedliche Strahlungsempfindlichkeit der Organe. Sie wurden von der ICRP (International Commission on Radiological Protection) folgendermaßen festgelegt (Tabelle 4.2):

Organ	Organ-Wichtungsfaktor w_T
Keimdrüsen	0,20
Rotes Knochenmark, Kolon, Lunge, Magen	jeweils 0,12
Blase, Brust, Leber, Speiseröhre, Schilddrüse	jeweils 0,05
Haut, Knochenoberfläche	jeweils 0,01
Nebennieren, Gehirn, Dünndarm, Niere, Muskel, Bauchspeicheldrüse, Milz, Thymus ¹ , Gebärmutter ²	insgesamt 0,05

Tabelle 4.2: Strahlungs-Wichtungsfaktoren w_T zur Berechnung der effektiven Dosis [85]. Die Faktoren berücksichtigen die unterschiedliche Strahlungsempfindlichkeit der Organe.

¹) Thymus ist bei Erwachsenen nicht zu berücksichtigen

²) Gebärmutter ist nur bei weiblichen Personen zu berücksichtigen

Die effektive Dosis ergibt sich zu:

$$E = w_R \cdot \sum_i D_i \cdot w_{Ti}$$

- E: effektive Dosis
 w_R : Strahlungs-Wichtungsfaktor
 D_i : Energiedosis des Organs i
 w_{Ti} : Organ-Wichtungs-Faktor

Die Berechnung nach MIRD liefert separate Organdosen für das obere Kolon (Colon transversum und ascendens) und das untere Kolon (Colon descendens und Sigma). Bei der Berechnung der effektiven Dosis ist die mittlere Dosis des Kolons zu berücksichtigen. Diese erhält man durch Wichtung der einzelnen Dosen mit der Masse des jeweiligen Kolonabschnittes. Im Modell wurde für das untere Kolon eine Masse von 160 g und für das obere Kolon eine Masse von 210 g festgelegt [86]. Die mittlere Kolondosis errechnet sich zu:

$$D_{Kolon} = \frac{D_{unt.Kolon} \cdot m_{unt.Kolon} + D_{ob.Kolon} \cdot m_{ob.Kolon}}{m_{unt.Kolon} + m_{ob.Kolon}}$$

4.1.2 Mittlere Lebenszeit von ^{99m}Tc in den einzelnen Organen

Zur Berechnung der spezifischen Organdosen müssen die mittleren Lebenszeiten τ des applizierten Nuklids in den einzelnen Organen bekannt sein. Diese wurden aus den ermittelten Daten der biokinetischen Untersuchung bei kombinierter Injektionstechnik errechnet. Der effektiven Halbwertzeit der Aktivität im roten Knochenmark wurde die physikalische Halbwertzeit von ^{99m}Tc mit sechs Stunden zugrunde gelegt. Gemäß Kapitel 4.1.1.2 berechnet sich die mittlere Lebenszeit für Organe mit exponentiellem Aktivitätsverlauf zu:

$$\tau_j = \frac{U_j \cdot t_{1/2\text{eff } j}}{\ln(2)}$$

- τ_j : mittlere Lebenszeit des Nuklids im Organ j
 U_j : Anteil der im Organ j gespeicherten Aktivität (Uptake)
 $t_{1/2\text{eff } j}$: effektive Halbwertzeit des Nuklids im Organ j

Die Aktivität im Urin verbleibt nur bis zur Entleerung in der Blase. Es wurde eine vollständige Entleerung eine Stunde nach Applikation angenommen. Die mittlere Lebenszeit ergibt sich entsprechend Kapitel 4.1.1.2 zu:

$$\tau_{Blase} = U_{Blase} \cdot t_{ent}$$

τ_{Blase} : mittlere Lebenszeit des Nuklids in der Harnblase

U_{Blase} : Anteil der in den Urin übergetretenen Aktivität

t_{ent} : Zeitdauer zwischen Injektion und Blasenentleerung

Die berechneten mittleren Lebenszeiten von ^{99m}Tc in den Organen sind in Tabelle 4.3 aufgeführt.

	Prostata τ [h]	Leber τ [h]	Milz τ [h]	Urin τ [h]	r. Knochenmark τ [h]
Patient 11	0,855	0,180	0,021	0,640	1,849
Patient 12	2,582	2,327	0,088	0,048	2,560
Patient 13	1,722	1,510	0,079	0,310	2,490
Patient 14	1,697	2,936	0,063	0,110	2,854
Patient 15	3,305	0,905	0,068	0,200	2,469
Patient 16	0,952	3,281	0,109	0,130	2,813
Patient 17	1,857	2,067	0,208	0,270	1,948
Patient 18	0,686	2,150	0,094	0,420	1,991
Patient 19	0,920	3,507	0,238	0,240	1,766
Patient 20	0,566	3,341	0,173	0,330	1,645

Tabelle 4.3: Mittlere Lebenszeit τ von ^{99m}Tc in den Organen nach intraprostatischer Injektion von ^{99m}Tc -Nanokolloid in die Prostata. Es wurden vier Injektionen in die periphere Prostatapropaganda und zwei Injektionen in das Zentrum der Prostatapropaganda durchgeführt.

4.1.3 Organdosen und effektive Dosis des Patienten

Die Berechnung der Organdose erfolgte mit dem Computerprogramm Mirdose 3.1 [88]. Sie wurden für das Modell des erwachsenen Mannes mit einem Körpergewicht von 70 kg bestimmt. Die effektive Dosis wurde aus den Organdosen unter Berücksichtigung der Organwichtungsfaktoren bestimmt.

In Tabelle 4.4 sind die Organdosen der Patienten, deren Mittelwerte und empirische Standardabweichungen angegeben.

In der Leber wurde eine durchschnittliche spezifische Dosis von 27 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ erreicht, welche vorwiegend aus der im RES der Leber phagozytierten Aktivität resultierte. Die Leberdosis war damit die höchste Organdosis und erreichte bei einer applizierten Aktivität von 200 MBq einen Wert von 5,3 mGy.

Die spezifische Dosis des roten Knochenmarks erreichte durchschnittlich 16 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$. Da die Aktivität, die in der Szintigraphie keinem Organ zuzuordnen war, vollständig dem roten Knochenmark zugerechnet wurde, ist dieser Wert als Abschätzung des Maximalwertes zu betrachten. In der Realität wird im Mittel eine geringfügig kleinere Knochenmarkdosis erreicht werden.

Hauptsächlich ausgehend von der Aktivität im Urin betrug die mittlere spezifische Dosis der Harnblasenwand 13 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$. Die Dosis, die unter Annahme der vollständigen Entleerung nach einer Stunde berechnet wurde, lag bei einer Injektionsaktivität von 200 MBq demnach durchschnittlich bei 2,6 mGy.

Der spezifische Dosiswert der Milz kam vorwiegend durch Eigenbestrahlung, aber auch durch Aktivität in der Leber zustande. Es wurde ein Mittelwert von 11 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ berechnet.

Die spezifische effektive Dosis variierte bei den zehn Patienten zwischen 4,2 und 6,9 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$. Im Mittel betrug die spezifische effektive Dosis 5,9 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$, was bei einer applizierten Aktivität von 200 MBq mit einer effektiven Dosis von 1,2 mSv verbunden ist.

Die effektive Dosis setzte sich im Mittel anteilmäßig aus der Bestrahlung folgender Organe zusammen: rotes Knochenmark 31,4%, Leber 22,8%, Harnblasenwand 10,7%, Kolon 7,3% Lunge 6,8%, Magen 6,2%, Hoden 4,6%, Milz 1,4%, andere Organe 8,8%.

	Leber	Milz	Harnblase	rotes Knochenmark	unteres Kolon	oberes Kolon	Kolon (gesamt)	Lunge	Knochenoberfläche	Gallenblase	Hoden
	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]
Patient 11	2,95E-03	2,74E-03	2,73E-02	1,22E-02	3,21E-03	2,06E-03	2,56E-03	1,31E-03	8,21E-03	1,91E-03	1,48E-03
Patient 12	2,87E-02	9,76E-03	4,22E-03	1,79E-02	3,71E-03	4,67E-03	4,25E-03	4,11E-03	1,32E-02	9,88E-03	1,62E-03
Patient 13	1,89E-02	8,47E-03	1,45E-02	1,69E-02	3,61E-03	3,69E-03	3,66E-03	3,03E-03	1,19E-02	6,82E-03	1,54E-03
Patient 14	3,56E-02	7,60E-03	6,44E-03	1,96E-02	3,51E-03	4,72E-03	4,20E-03	4,22E-03	1,38E-02	1,14E-02	1,31E-03
Patient 15	1,23E-02	7,95E-03	1,07E-02	1,73E-02	4,35E-03	4,19E-03	4,26E-03	3,37E-03	1,29E-02	5,82E-03	2,16E-03
Patient 16	3,94E-02	1,13E-02	6,88E-03	1,91E-02	3,07E-03	4,49E-03	3,88E-03	4,11E-03	1,32E-02	1,20E-02	9,68E-04
Patient 17	2,53E-02	1,93E-02	1,27E-02	1,38E-02	3,28E-03	3,88E-03	3,62E-03	3,39E-03	1,03E-02	8,48E-03	1,49E-03
Patient 18	2,59E-02	9,36E-03	1,83E-02	1,36E-02	2,85E-03	3,27E-03	3,09E-03	2,80E-03	9,42E-03	8,03E-03	1,13E-03
Patient 19	4,18E-02	2,15E-02	1,10E-02	1,28E-02	2,57E-03	4,16E-03	3,47E-03	3,93E-03	9,38E-03	1,24E-02	9,86E-04
Patient 20	3,96E-02	1,61E-02	1,45E-02	1,18E-02	2,42E-03	3,79E-03	3,20E-03	3,54E-03	8,53E-03	1,16E-02	9,20E-04
Mittelwert	2,70E-02	1,14E-02	1,27E-02	1,55E-02	3,26E-03	3,89E-03	3,62E-03	3,38E-03	1,11E-02	8,83E-03	1,36E-03
Std. Abw.	1,28E-02	5,81E-03	6,69E-03	2,97E-03	5,74E-04	7,89E-04	5,60E-04	8,72E-04	2,14E-03	3,33E-03	3,82E-04

	Magen	Brust	Schilddrüse/ Speiseröhre	Haut	Neben- nieren	Gehirn	Dünndarm	Nieren	Muskel	Bauchspei- cheldrüse	eff. Dosis
	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mGy/MBq]	[mSv/MBq]
Patient 11	1,24E-03	7,12E-04	9,78E-04	6,90E-04	2,43E-03	9,30E-04	2,39E-03	1,88E-03	1,27E-03	1,89E-03	4,20E-03
Patient 12	3,73E-03	2,02E-03	2,19E-03	1,60E-03	7,50E-03	1,94E-03	4,43E-03	5,63E-03	2,77E-03	6,60E-03	6,31E-03
Patient 13	2,77E-03	1,49E-03	1,67E-03	1,22E-03	5,65E-03	1,53E-03	3,69E-03	4,26E-03	2,23E-03	4,86E-03	5,73E-03
Patient 14	3,57E-03	1,89E-03	1,80E-03	1,42E-03	8,15E-03	1,62E-03	4,34E-03	5,92E-03	2,62E-03	6,93E-03	6,85E-03
Patient 15	3,33E-03	1,93E-03	2,52E-03	1,67E-03	5,59E-03	2,24E-03	4,36E-03	4,44E-03	2,77E-03	4,95E-03	5,70E-03
Patient 16	3,44E-03	1,69E-03	1,39E-03	1,21E-03	8,29E-03	1,26E-03	4,01E-03	5,95E-03	2,36E-03	7,13E-03	6,83E-03
Patient 17	3,35E-03	1,60E-03	1,62E-03	1,27E-03	6,35E-03	1,43E-03	3,67E-03	4,90E-03	2,30E-03	6,03E-03	5,77E-03
Patient 18	2,42E-03	1,17E-03	9,86E-04	8,87E-04	5,65E-03	8,99E-04	3,04E-03	4,10E-03	1,79E-03	4,91E-03	5,54E-03
Patient 19	3,59E-03	1,57E-03	1,10E-03	1,10E-03	7,94E-03	9,47E-04	3,52E-03	5,85E-03	2,17E-03	7,46E-03	6,34E-03
Patient 20	3,10E-03	1,36E-03	8,67E-04	9,46E-04	7,27E-03	7,49E-04	3,19E-03	5,27E-03	1,93E-03	6,66E-03	6,03E-03
Mittelwert	3,05E-03	1,54E-03	1,51E-03	1,20E-03	6,48E-03	1,35E-03	3,66E-03	4,82E-03	2,22E-03	5,74E-03	5,93E-03
Std. Abw.	7,53E-04	3,93E-04	5,54E-04	3,10E-04	1,78E-03	4,90E-04	6,59E-04	1,25E-03	4,67E-04	1,66E-03	7,61E-04

Tabelle 4.4: Spezifische Organdosen und spezifische effektive Dosis nach intraprostatischer Applikation von ^{99m}Tc -Nanokolloid in die Prostata bei vier Injektionen in die periphere Prostatkapsel und zwei Injektionen in das Zentrum der Prostatalappen.

4.1.4 Diskussion

Ausgehend von der unterschiedlichen Biodistribution nach intraprostatischer Injektion ergeben sich auch für die Organdosen stark variierende Werte bei den einzelnen Patienten. Insbesondere wenn die Organdosis vorwiegend aus der Anreicherung eines einzelnen Organs resultiert, streut der Wert stark. Die empirische Varianz der Organdosis liegt dann bei etwa 50% des Mittelwertes. Da sich die effektive Dosis aus vielen Organdosen zusammensetzt, streut dieser Wert weit weniger als die Anreicherung in den einzelnen Organen. Die effektive Dosis eines Patienten lässt sich somit relativ gut durch den errechneten Mittelwert beschreiben.

Bei intraprostatischer Injektion von 200 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid erreichte die mittlere effektive Dosis einen Wert von 1,2 mSv. Diese Strahlenexposition ist damit halb so groß wie die durchschnittliche natürliche Strahlenexposition eines Jahres in Deutschland [60]. Sie beträgt nur 6% des Dosisgrenzwertes für beruflich strahlenexponierte Personen der Kategorie A von 20 mSv/Jahr.

Vergleicht man die effektive Dosis nach intraprostatischer Injektion von 200 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid mit der anderer nuklearmedizinischer und radiologischer Verfahren, stellt man fest, dass die Strahlenexposition im niedrigen bis mittleren Dosisbereich liegt [81]. So wird beispielsweise der Patient bereits bei der Primärdiagnostik des Prostata-Karzinoms einer weitaus höheren Strahlenexposition ausgesetzt, als bei der Darstellung der SLN mit ^{99m}Tc -Nanokolloid. In der Regel werden nach Diagnostizierung eines Prostata-Karzinoms eine Skelettszintigraphie und eine Abdomen-Computertomographie zum Nachweis von eventuellen Fernmetastasen durchgeführt. Bei der Skelettszintigraphie mit 700 MBq ^{99m}Tc -MDP beträgt die effektive Dosis durchschnittlich 4,0 mSv [51]. Bei einer computertomographischen Untersuchung des Abdomens liegt die mittlere effektive Dosis sogar bei 21,4 mSv [27].

Das Eintreten eines strahleninduzierten Schadens lässt sich aus den von der ICRP publizierten Risikokoeffizienten bei geringer Einzeldosis abschätzen [50]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese Risikokoeffizienten für ein Kollektiv gesunder Menschen aller Altersgruppen gültig sind. Das Kollektiv der Prostata-Karzinom-Patienten hat bei erstmaliger Diagnostizierung im Mittel das 65. Lebensjahr erreicht. Für Menschen im 65. Lebensjahr ist das strahleninduzierte Mortalitätsrisiko um den Faktor 4 geringer [50]. In Tabelle 4.5 ist unter Berücksichtigung des Alters der Patienten bei Applikation von 200 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid das theoretische Lebenszeitrisiko (Mortalität) durch Bestrahlung der jeweiligen Organe angegeben.

Exponiertes Organ	Risiko
Leber	1 : 500 000
Harnblase	1 : 500 000
Kolon	1 : 650 000
rotes Knochenmark	1 : 250 000
Lunge	1 : 600 000
Magen	1 : 600 000
Alle Organe	1 : 70 000

Tabelle 4.5: Strahleninduziertes Mortalitätsrisiko eines 65-jährigen Patienten bei intraprostatischer Injektion von 200 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid. Durch die Bestrahlung des roten Knochenmarks beträgt das theoretische Risiko des Patienten an einer hierdurch induzierten Leukämie zu versterben 1 : 250 000. Bei anderen Organen ist das Risiko noch kleiner. Unter Berücksichtigung der Bestrahlung aller Organe ergibt sich für den Patienten ein Risiko von 1 : 70 000. Das strahleninduzierte Risiko des Patienten ist somit als äußerst gering zu bewerten.

Zusätzlich zum Risiko ist auch die Latenzzeit zwischen Strahlenexposition und möglichem strahleninduzierten Tumortod zu betrachten. Bei einer strahleninduzierten Leukämie beträgt die mittlere Latenz 10 Jahre, wobei das Risiko mit 1 : 250.000 jedoch als äußerst gering einzustufen ist [55]. Bei soliden Tumoren steigt die strahlenverursachte Mortalität ab 15 Jahre nach der Bestrahlung langsam an. Unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und des Alters der Patienten liegt die Lebenserwartung der Mehrzahl der Patienten unter der Latenz der soliden Tumore. Die Wahrscheinlichkeit einer Lebenszeitverkürzung durch die Strahlenexposition ist somit sehr unwahrscheinlich.

Zur Prüfung der rechtfertigenden Indikation zur Durchführung einer nuklearmedizinischen Untersuchung nach Strahlenschutzverordnung (§80 StrlSchV) ist auch der Nutzen des Verfahrens zu berücksichtigen. Bei der pelvinen Lymphadenektomie in SLN-Technik ist die Sensitivität im Nachweis von Lymphknoten-Metastasen wesentlich besser als bei der Dissektion einzelner Lymphknotenregionen [107]. Bei alleiniger Dissektion der Lymphknoten in der Fossa obturatoria würden nur 40% der in SLN-Technik nachgewiesenen Lymphknoten-Metastasierungen erkannt werden, obwohl das Ausmaß des operativen Eingriffs und die damit verbundene Morbidität beider Verfahren vergleichbar ist. Eine ausgedehnte Lymphadenektomie mit vergleichbarer Sensitivität ist aber mit einer hohen Morbiditätsrate von ca. 35% der Patienten verbunden [90]. Da eine Lymphknoten-Metastasierung Auswirkungen auf das weitere therapeutische Vorgehen hat, profitiert eine große Anzahl von Patienten von der sensitiveren und schonenden Methode zum Nachweis von Lymphknoten-Metastasen.

Hierdurch lässt sich das kleine theoretische Risiko durch die Strahlenexposition zweifelsfrei rechtfertigen.

4.2 Strahlenexposition des Personals

Beim Umgang mit radioaktiven Substanzen zur SLN-Diagnostik beim Prostata-Karzinom müssen verschiedene Aspekte des Strahlenschutzes beachtet werden. Diese betreffen insbesondere den Umgang mit radioaktiven Stoffen bei der Applikation, im Operationssaal und in der Pathologie. Die Injektion des Radiopharmakons erfolgt durch den fachkundigen, nach Strahlenschutzrecht überwachten Nuklearmediziner in der Regel im genehmigten Kontrollbereich. Demgegenüber ist bei der Tätigkeit im OP und in der Pathologie vornehmlich Personal betroffen, welches nicht zum beruflich strahlenexponierten Personal gehört. Für diese Personengruppe ist nach EURATOM Grundnorm [19] eine effektive Dosis bis zu einem jährlichen Wert von einem Millisievert zulässig, sofern die jeweilige nationale Strahlenschutzgesetzgebung keine zusätzlichen Vorschriften bezüglich der Umgangsaktivität vorsieht. Bei voraussichtlicher Überschreitung dieses Grenzwertes muss auch dieses Personal der Strahlenschutzüberwachung unterliegen [19]. Aus diesem Grund müssen Überlegungen über die zu erwartende Strahlenexposition für Personal in OP und Pathologie angestellt werden.

4.2.1 Methodik

Durch Messungen mit amtlichen Personendosimetern (Filmplakette, Ringdosimeter) konnte keine Strahlenexposition des Personals nachgewiesen werden. Bei einer Filmplakette liegt die untere Nachweisgrenze bei 0,1 mSv je Monat; bei einem TLD-Ringdosimeter bei 1 mSv je Monat. Es war somit eine geringe Strahlenexposition des Personals im OP zu erwarten.

Die Abschätzung der Strahlenexposition erfolgte daher bei konservativen Annahmen von Aufenthaltsdauer und Abstand zum Patienten bzw. Präparat unter Berücksichtigung der Dosisleistung am Aufenthaltsort. Diese Vorgehensweise wurde bereits für andere Tätigkeiten an nuklearmedizinischen Diagnosepatienten außerhalb des Kontrollbereiches, wie beispielsweise die Pflege von nuklearmedizinisch untersuchten Patienten, von der Strahlenschutzkommission empfohlen [92].

4.2.2 Aufenthaltsdauer und Aufenthaltsort des Personals

Für die Tätigkeiten im OP ist die Strahlenexposition des Personals durch die Restaktivität im Patienten bedingt. Diese befindet sich vorwiegend in Leber, Milz, Knochenmark und Prostata. Die Dosisleistung am Aufenthaltsort des Personals hängt damit in erster Linie von der Distanz zum Körperstamm des Patienten ab.

Die Tätigkeiten bei einer Sentinel-Lymph-Node-Ektomie (SLNE) im OP lassen sich bezüglich des Abstandes zum Patienten folgendermaßen gruppieren:

- a) Tätigkeiten direkt am Patienten (0,1 - 1 m Distanz zum Rumpf des Patienten)
 - Narkoseeinleitung durch den Anästhesisten
 - Vorbereitung der Operation: Katheterlegen, Hautdesinfektion des Patienten durch Operateur oder Assistenten
 - SLNE, ggf. pelvine Lymphadenektomie, ggf. Prostatektomie durch Operateur und Assistenten
- b) Tätigkeiten in kleinem Abstand zum Patienten (1 - 2 m Distanz zum Rumpf des Patienten)
 - Vorbereitung der OP: Abdecken durch Operateur, Assistenten und OP-Pfleger
 - Narkoseüberwachung durch Anästhesisten
 - Instrumentation durch OP-Pfleger
- c) Tätigkeiten in großem Abstand zum Patienten (>2 m Distanz zum Rumpf des Patienten)
 - Händedesinfektion, Ankleiden, Instrumentenvorbereitung, Besprechung, Dokumentation durch Operateur, Assistenten, OP-Pfleger
 - Tätigkeit des 2. OP-Pflegers im nichtsterilen Bereich

Die durchschnittlichen Aufenthaltszeiten in den Abstandsbereichen bei einer SLNE mit anschließender Prostatektomie wurden folgendermaßen angenommen (Tabelle 4.6):

Abstand	Operateur	OP-Pfleger	Anästhesist
0,1-1 m	2,5 h	0,5 h	1 h
1 - 2 m	0,5 h	2,5 h	3 h
> 2 m	0,5 h	0,5 h	-

Tabelle 4.6: Durchschnittliche Aufenthaltszeiten der OP-Teilnehmer im Abstand zur Körperstamm-Oberfläche des Patienten bei einer Sentinel-Lymph-Node-Ektomie (SLNE) mit anschließender retropubischer Prostatektomie.

Die Strahlenexposition des Pathologen resultiert aus der Aktivität in den Präparaten. Die Aktivität in der entfernten Prostata ist wesentlich höher als die Aktivität in den Wächterlymphknoten. Die Schnittträger des Prostatapräparates werden in der Regel per Schnellschnitt sofort nach Prostatektomie histologisch untersucht. Die Wächterlymphknoten werden dagegen erst zu einem späteren Zeitpunkt aufgearbeitet. Daher ist die von den SLN ausgehende Strahlenexposition des Pathologen unbedeutend gegenüber der der Prostata. Im Folgenden wird deshalb nur die Prostata als Strahlungsquelle betrachtet.

Für die Schnellschnittuntersuchung einer Prostata wurde eine durchschnittliche Untersuchungszeit von 15 Minuten bei 20 cm Abstand zum Präparat angenommen.

4.2.3 Dosisleistung am Patienten und Präparat

Die vom Patient ausgehende Dosisleistung hängt von der Verteilung des Kolloids im Körper, der bereits ausgeschiedenen Aktivität, der individuellen Eigenabsorption bei unterschiedlichem Körpergewicht und der seit der Injektion verstrichenen Zeit ab.

Als Kalkulationsgrundlage der Strahlenexposition des OP-Personals wurde die Dosisleistung zwei Stunden nach Applikation bei zehn zufällig ausgewählten Patienten in verschiedenen Abständen gemessen. Die applizierte Aktivität betrug jeweils 200 MBq. Die Bestimmung der Photonen-Äquivalentdosis in verschiedenen Abständen erfolgte mit einer luftäquivalenten Ionisationskammer (Ionisationskammer KZ 25 P, Messgerät Tol-E / LB1310, Berthold). Die Energieabhängigkeit der Anzeige war für 140 keV-Photonen zu korrigieren. Da sich das Personal während der OP vorwiegend seitlich zum Patienten aufhält, wurde die Dosisleistung rechts und links des Patienten ermittelt und arithmetisch gemittelt.

Der operative Eingriff findet immer am Folgetag der Injektion statt. Zur Ermittlung der Dosisleistung 24 Stunden p.i. musste die Aktivitätsabnahme in den 22 Stunden nach Messung berechnet werden. Als effektive Halbwertszeit wurde entsprechend den Ergebnissen der biokinetischen Untersuchungen die physikalische Halbwertszeit von sechs Stunden zugrunde gelegt. Tabelle 4.7 zeigt die kalkulierten Dosisleistungen 24 Stunden nach Applikation.

Äquivalentdosisleistung 24h p.i. [nSv/h]	Abstand zum Patienten		
	10 cm	100 cm	200 cm
Patient 1	1304	72	19
Patient 2	794	42	11
Patient 3	612	35	9
Patient 4	1107	66	17
Patient 5	513	24	7
Patient 6	802	45	13
Patient 7	1178	69	19
Patient 8	1209	66	17
Patient 9	834	45	12
Patient 10	780	47	10
Mittelwert	913	51,1	13,4
Emp. Standardabweichung	269	16,2	4,3

Tabelle 4.7: Äquivalentdosisleistung 24 Stunden nach intraprostatischer Injektion von 200 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid. Es wurde rechts und links des Körperstammes in den angegebenen Abständen zur Körperoberfläche gemessen und die Werte arithmetisch gemittelt.

Bei der vom Präparat ausgehenden Strahlung kann in guter Näherung eine Punktquelle angenommen werden, da der Abstand zum Präparat wesentlich größer ist, als die Ausdehnung der Prostata. Die Eigenabsorption ist zu vernachlässigen, da die Prostata zur histologischen Begutachtung in dünne Scheiben geschnitten wird, deren Dicke wesentlich kleiner ist als die Halbwertschichtdicke der Photonenstrahlung [81]. Die vom Präparat ausgehende Äquivalentdosisleistung kann folgendermaßen berechnet werden:

$$\dot{H} = \frac{\Gamma_H \cdot A}{r^2}$$

- H: Äquivalentdosis
 Γ_H : Äquivalent-Dosisleistungskonstante
A: Aktivität
r: Abstand zur Quelle

Für ^{99m}Tc beträgt die Äquivalent-Dosisleistungskonstante 16,1 $\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{h}\cdot\text{GBq}$ [77].

Im Mittel verbleibt bei Kombination von peripherer und zentraler Injektionstechnik 19,2% des Kolloids in der Prostata (siehe Kapitel 3.3). Unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls befinden sich dann bei einer Injektionsaktivität von 200 MBq nach 24 Stunden noch durchschnittlich 2,4 MBq ^{99m}Tc in der Prostata.

In einem Abstand von 20 cm zum Präparat beträgt somit die mittlere Äquivalent-Dosisleistung 0,97 $\mu\text{Sv/h}$.

4.2.4 Dosis des Personals

Die Einfallsdosis der an der Operation beteiligten Personen und des Pathologen ist folgendermaßen zu berechnen:

$$H_i = \sum_j \dot{H}_{ij} \cdot \Delta t_{ij}$$

H_i : Äquivalentdosis an der Gewebeoberfläche der Person i

H_{ij} : Äquivalentdosis der Person i am Ort j

Δt_{ij} : Aufenthaltszeit der Person i am Ort j pro Patient

Im Rahmen einer konservativen Dosisabschätzung wurde der Aufenthalt in einem Abstandsbereich mit der Dosisleistung bei geringstem Abstand des jeweiligen Bereiches kalkuliert. Für die einzelnen Personengruppen ergaben sich je Patient folgende Einfallsdosen (Tabelle 4.8):

Personengruppe	Operateur	OP-Pfleger	Anästhesist	Pathologe
Einfallsdosis je Patient	2,3 μSv	0,6 μSv	1,1 μSv	0,2 μSv

Tabelle 4.8: Mittlere Einfallsdosis des Personals je Patient bei kombinierter peripherer und zentraler intraprostatischer Injektion von 200 MBq ^{99m}Tc -Nanokolloid und Operation am Folgetag der Applikation (24 Stunden p.i.).

4.2.5 Diskussion

Wenn ein Mitarbeiter an der Diagnostik von 250 Patienten beteiligt wäre, läge die Eintrittsdosis abhängig von der Personengruppe zwischen 0,075 und 0,58 mSv. Die Strahlenexposition des Personals in OP und Pathologie ist bei Anwendung der SLN-Diagnostik beim Prostata-Karzinom damit vergleichbar klein zu der beim Mamma-Karzinom [9]. Die Operationsdauer beim Prostata-Karzinom ist zwar wesentlich länger als beim Mamma-Karzinom, die Dosisleistung ist aber wegen der Verteilung der Aktivität im Inneren des Körperstammes kleiner. Außerdem werden nach intraprostatischer Injektion im Mittel 25% der applizierten Aktivität über den Urin ausgeschieden.

Die Strahlenexposition des Personals im OP und in der Pathologie liegt deutlich unterhalb des Grenzwertes von einem Millisievert pro Jahr, so dass das Personal nicht als beruflich strahlenexponiert anzusehen ist. Die Strahlendosis liegt unterhalb der Nachweisgrenze von üblichen Dosimetern zur Strahlenschutzüberwachung und unterhalb der natürlichen Strahlenexposition in Deutschland. Eine Strahlenschutzüberwachung des Personals mit der Konsequenz von physikalischer Strahlenschutzüberwachung, Einschränkung der Tätigkeit für Schwangere usw. ist daher nicht erforderlich.

Unter Berücksichtigung der Biokinetik des Tracers und des radioaktiven Zerfalls beträgt bei einer Applikationsaktivität von 200 MBq am Folgetag der Injektion (24 Stunden p.i.) die Restaktivität im Patienten durchschnittlich 9,4 MBq. In der Prostata befinden sich durchschnittlich 2,4 MBq, in den SLN sogar nur 27 kBq ^{99m}Tc .

Die Aktivität liegt damit unter der für Deutschland gültigen Aktivitäts-Freigrenze von 10 MBq für ^{99m}Tc . Somit sind aus rechtlicher Sicht keine Strahlenschutzmaßnahmen im OP und in der Pathologie zwingend vorzuschreiben. Dies gilt jedoch nicht, wenn wesentlich höhere Aktivitäten appliziert werden oder wenn das Zeitintervall zwischen Injektion und chirurgischem Eingriff kürzer ist. Bei Überschreitung der Freigrenze ist insbesondere die Kontaminationskontrolle des Personals, des OP-Raumes und der Instrumente notwendig. Zur Kontaminationsvermeidung sind die üblichen Maßnahmen im OP zum Infektionsschutz ausreichend.

Auch ohne rechtliche Verpflichtung sind Unterweisungen des OP- und Pathologie-Personals über die mögliche Strahlenexposition und die Kontaminationsgefahr zu empfehlen. Hierbei sollte auf bestehende Richtlinien hingewiesen werden, die bereits für die Durchführung der SLNE beim Malignen Melanom und Mamma-Karzinom erarbeitet wurden [23; 102].

5. Gammasonden

5.1 Messtechnische Grundlagen

5.1.1 Auswahl geeigneter Messprinzipien für Gammasonden

Zum Nachweis von ionisierender Strahlung kann grundsätzlich jeder Effekt ausgenutzt werden, der durch die Strahlung induziert wird. Die Effekte können hierbei physikalischer, chemischer oder sogar biologischer Natur sein. Die auf den verschiedenen Wirkungsweisen basierenden Nachweisverfahren unterscheiden sich bezüglich messbarer Größe, Messbereich, Fähigkeit zur energieselektiven Messung, Randbedingungen des Betriebs und Aufbau. Die Strahlungsdetektoren lassen sich in Bezug auf ihr Messprinzip wie in Tabelle 5.1 gruppieren.

Messprinzip	Messgröße	Anwendung	Sensitivität ¹⁾ , ²⁾	sofortige Anzeige des Messwertes	Energie-selektive Messung ²⁾
Ionisation in Flüssigkeiten oder Gasen	Elektrischer Strom bzw. Ladung	Ionisationskammer, Elektrometer	mäßig	ja	nein
		Proportionalzählrohr	gut	ja	nein
		Auslösezählrohr (Geiger-Müller-Zählrohr)	gut	ja	nein
Ionisation in Festkörpern	Elektrischer Strom bzw. Ladung	Halbleiter-, Leitfähigkeitsdetektor	sehr gut	ja	ja
Lumineszenz	Spontane Lichtemission	Szintillationsdetektor, Leuchtschirm/Bildverstärker, Verstärkerfolie	sehr gut	ja	ja
	UV-Lichtemission bei Lichtexposition	Speicherfolien	mäßig	nein	nein
	Lichtemission bei Erwärmung	Thermolumineszenzdosimeter (TLD)	mäßig	nein	nein
	Lichtemission bei UV-Exposition	Phosphatgläser	mäßig	nein	nein
	Lichtemission bei chem. Lösungsvorgang	Lyolumineszenzdosimetrie	schlecht	nein	nein
Chemische Reaktion	Farbveränderung	Eisensulfatdosimeter, Verfärbungsdosimeter aus org. Verbindungen	schlecht	nein	nein
	Chemische Radikale; Messung mit Elektronenspinresonanz	Alanindosimeter	schlecht	nein	nein
Photographische Wirkung	Optische Dichte nach Entwicklung	Filmemulsion	mäßig	nein	nein
Exoelektronen-emission	Oberflächenladungsemission nach therm. oder opt. Anregung	Evtl. Oberflächendosimetrie, Mikrodosimetrie oder Personendosimetrie	schlecht	nein	nein
Wärme	Temperatur	Kalorimeter	schlecht	nein (verzögert)	nein
Biologische Effekte	Zelluläre Veränderung	Ringchromosomenzählung, Fluoreszenzanalyse der DNS	mäßig	nein	nein
Ladungsfluss	Elektrischer Strom	Faraday-Cup	²⁾ nicht möglich	ja	²⁾ nicht möglich
Induktion	Elektrischer Strom	Induktionsmonitore	²⁾ nicht möglich	ja	²⁾ nicht möglich

Tabelle 5.1: Messprinzipien und Messgrößen verschiedener Detektoren und Verfahren zum Nachweis ionisierender Strahlung. Beschreibung einiger Eigenschaften der Messverfahren, welche bei Gammasonden zur SLNE von besonderer Bedeutung sind.

¹⁾ bei kleiner Detektorabmessung (~1cm³)

²⁾ bei 140 keV-Photonen

Da sich in den Wächterlymphknoten zum Messzeitpunkt nur eine geringe Aktivität von wenigen Kilobecquerel befindet, werden zur Lokalisierung der Wächterlymphknoten Detektoren mit hoher Messempfindlichkeit benötigt. Das Messsignal muss simultan zur intraoperativen Messung erfasst werden. Es ist eine energiselektive Messung der Photonen erforderlich, um im Gewebe Comptongestreuete Photonen aus dem Messsignal zu diskriminieren. Wegen der Richtungsänderung bei der Streuung würden diese Photonen die Ortsinformation verschlechtern. Die intraoperative Lokalisierung der Wächterlymphknoten erfolgt aus der durch den Hautschnitt eröffneten Höhle. Hierzu sind Sonden mit einem kleinen Durchmesser von etwa 10 - 20 mm erforderlich, welche bei Körpertemperatur betrieben werden (Tabelle 5.2).

Anforderung	Begründung
Hohe Messempfindlichkeit	Geringe Aktivität in den Wächterlymphknoten
Sofortige Anzeige des Messwertes	Lokalisierung der Wächterlymphknoten durch Auffinden des Signalmaximums
Kleine Detektorabmessung	Wenig Platz für die Gammasonde in der kleinen Operationshöhle
Energiselektive Messung der Photonen	Diskriminierung Comptongestreuter Photonen
Messung bei Körpertemperatur	Gammasonde befindet sich bei der Messung im Körperinneren

Tabelle 5.2: Zusammenfassung grundsätzlicher Anforderungen an Detektoren für Gammasonden

Alle diese Anforderungen können grundsätzlich nur bei Halbleiter- oder Szintillationsdetektoren erfüllt werden. Gammasonden basieren daher immer auf diesen Messprinzipien.

5.1.2 Absorptionsvermögen des Detektors

Die Schwächung von monochromatischer Gammastrahlung in einem Medium erfolgt exponentiell zur Transmissionslänge. Eine sensitive Messung der Photonen setzt eine starke Wechselwirkung im aktiven Detektorbereich voraus. Die Abmessungen des Detektors sollen deshalb mindestens so groß sein wie der Transmissionskoeffizient $1/\mu$ des jeweiligen Detektormaterials. In diesem Fall findet eine Wechselwirkung von mehr als 63% der Strahlung mit dem Detektor statt.

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot l} = I_0 \cdot e^{-\ln(2) \cdot l / l_{1/2}}$$

I: Intensität der transmittierten Strahlung

I_0 : Intensität der einfallenden Strahlung

μ : Schwächungskoeffizient

l: Transmissionslänge

$l_{1/2}$: Halbwertschichtdicke

Der Schwächungskoeffizient μ setzt sich hierbei aus den Schwächungskoeffizienten der verschiedenen Wechselwirkungen zusammen:

$$\mu = \tau + \sigma_{coh} + \sigma_c + \kappa$$

τ : Photo-Schwächungskoeffizient

σ_{coh} : Rayleigh-Koeffizient (Klassische Streuung)

σ_c : Compton-Koeffizient

κ : Paarbildungs-Koeffizient

Die Schwächungskoeffizienten des Detektormaterials der einzelnen Effekte sind näherungsweise folgendem Ausdruck proportional [60; 78]:

$$\mu_w \sim \rho \cdot \frac{Z^n}{A_r}$$

n	Wechselwirkung
4-5	Photoeffekt
1	Comptoneffekt
2	Paarbildungseffekt
2,5	Klassische Streuung

μ_w : Wechselwirkungskoeffizient

ρ : Dichte

Z: Ordnungszahl

A_r : relative Atommasse

Der empirisch ermittelte Exponent n nimmt für jede Wechselwirkung verschiedene Werte an.

Bei Photonen mit einer Energie von weniger als 1,022 MeV erfolgt nur Wechselwirkung durch Photoeffekt, Comptoneffekt und klassische Streuung. Bei der klassischen Streuung wird die gesamte Strahlungsenergie wieder abgegeben; es erfolgt keine Energieabsorption, welche zu einer Messung beitragen würde.

Der Wirkungsquerschnitt für Comptoneffekt ist linear proportional zur Dichte der Elektronen bzw. zur Ordnungszahl des Detektormaterials. Bei Comptonstreuung im Detektor wird nur ein Teil der Photonenenergie auf den Detektor übertragen. Das Signal ist deshalb nicht vom Signal gestreuter Photonen im Gewebe zu unterscheiden. Es trägt bei einer energieselektiven Messung daher nicht zum verwertbaren Signal bei.

Verwertbare Signale werden nur durch Photoabsorption im Detektor erzeugt. Hierdurch wird die gesamte Photonenenergie auf den Detektor übertragen, wodurch die Energie des Photons bestimmt werden kann. Der Wirkungsquerschnitt für Photoeffekt steigt mit der vierten bis fünften Potenz der Ordnungszahl steil an. Bei einer Photonenenergie von 140 keV überwiegt die Wirkung des Photoeffektes gegenüber der des Comptoneffektes erst ab einer Ordnungszahl von 32 (Abbildung 5.1). Zur Vermeidung von nicht verwertbaren Signalen und zur Steigerung von Photoeffekt-generierten Signalen sind daher beim Nachweis von ^{99m}Tc Detektormaterialien wünschenswert, welche eine noch höhere Ordnungszahl haben.

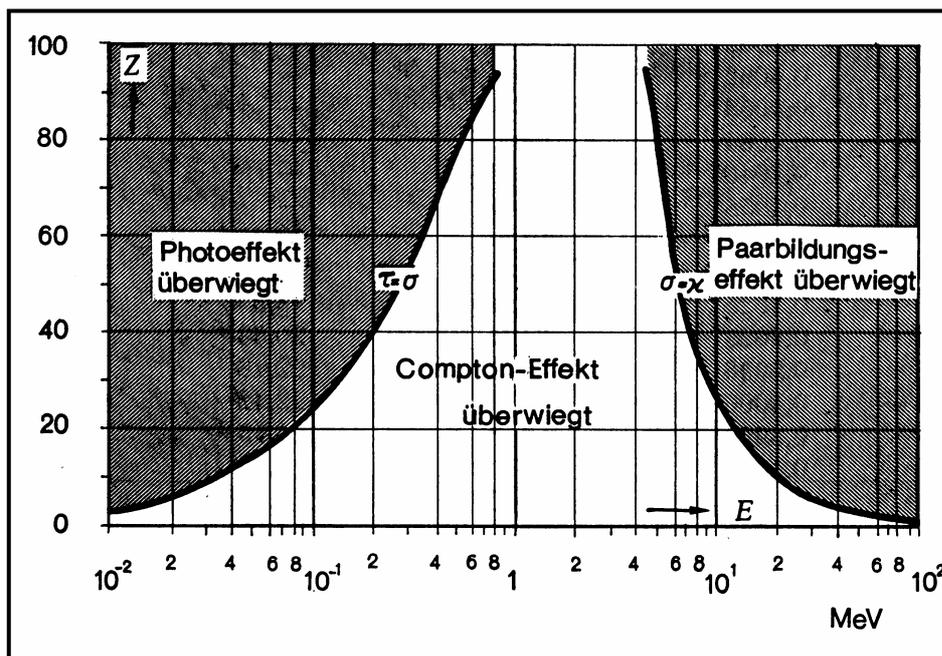


Abbildung 5.1: Vorwiegende Wechselwirkungsprozesse in Abhängigkeit von der Photonenenergie und der Ordnungszahl Z des Mediums [46]. Bei der von ^{99m}Tc emittierten Strahlung mit 140 keV Energie dominiert der Photoeffekt ab einer Kernladungszahl von 31.

Bei Detektormaterialien, die aus verschiedenen Elementen aufgebaut sind, dient die effektive Ordnungszahl als Maß für das Absorptionsvermögen. Die effektive Ordnungszahl errechnet sich nach Spiers zu [78]:

$$(Z_{\text{eff}})^{n-1} = \sum_i \alpha_i \cdot Z_i^{n-1} \quad \text{mit:} \quad \alpha_i = \frac{N_i \cdot Z_i}{\sum_i N_i \cdot Z_i}$$

Z_{eff} : Effektive Ordnungszahl

Z_i : Ordnungszahl des Elements i

N_i : Anzahl der Atome des Elements i entsprechend der chem. Bruttoformel

n : Wechselwirkungs-Exponent (für Photoeffekt: $n=4$)

α_i : Elektronenanteil des Elements i

5.1.3 Halbleiterdetektoren

Bei Halbleiterdetektoren unterscheidet man zwischen Oberflächensperrschichtdetektoren, diffundierten Detektoren, pin-Detektoren und lithiumgedrifteten Germanium- bzw. Siliziumdetektoren.

Oberflächensperrschichtdetektoren bestehen aus n-leitendem Grundmaterial (Ge oder Si), in dessen Oberfläche Sauerstoff eingebracht wird, so dass ein pn-Übergang entsteht. Auch durch Ionenimplantation oder Eindiffundieren von Donatoren in p-leitendes oder Akzeptoren in n-leitendes Grundmaterial lässt sich ein pn-Übergang in Oberflächennähe erzeugen. Die Diode ist bei einer angelegten Spannung in Sperrrichtung durch Ladungsverarmung in der intrinsischen Zone nichtleitend. Wird Gammastrahlung über den Photoeffekt in der ladungsfreien Zone absorbiert, so erzeugt das Photoelektron über eine Kaskade im Bereich weniger Mikrometer Elektron-Loch-Paare. Durch die angelegte Spannung fließen die Ladungsträger ab, sofern sie nicht rekombinieren. Die gemessene Ladungsmenge eines solchen Stromimpulses ist dabei proportional zur Energie der Gammastrahlung.

Die Dicke der intrinsischen Zone des pn-Übergangs bei überwiegender p-Dotierung hängt von der Stärke der Dotierung und der angelegten Spannung ab. Die Dicke der intrinsischen, aktiven Zone des pn-Übergangs kann dabei nur wenige hundert Mikrometer erreichen. Dies ist wesentlich kleiner als die Halbwertschichtdicke der Halbleitermaterialien bei 140 keV-Photonen. Diese beträgt beispielsweise bei Germanium 5 mm, bei Silizium 2 cm [59]. Die pn-Detektoren sind somit nicht zur sensitiven Messung von hochenergetischer Gammastrahlung geeignet; sie werden zum Nachweis von Teilchenstrahlung eingesetzt [58].

Zur Messung von Photonen mit einer Energie von 140 keV muss das Ionisationsvolumen eine wesentlich größere Schichtdicke aufweisen. Eine intrinsische Schichtdicke in der Größenordnung der Halbwertschichtdicke kann bei Germaniumdetektoren durch Lithiumdriftung erreicht werden. Die Kompensation der Ladungen von vorhandenen Verunreinigungen durch Lithium bewirkt einen so großen elektrischen Widerstand, dass hohe Spannungen angelegt werden können. Sie erzeugen eine bis zu 25 mm dicke Verarmungsschicht; es entsteht ein eigenleitender, sog. intrinsischer Kristall. Diese pin-Diode muss dann jedoch zur Verhinderung der Rückdiffusion von Lithium bei tiefen Temperaturen gelagert und betrieben werden. Auch ultrareine, eigenleitende Germaniumdetektoren müssen zur Vermeidung der thermisch induzierten Leitfähigkeit mit flüssigem Stickstoff gekühlt werden [43]. Dies ist jedoch nicht mit dem Betrieb einer intraoperativen Gammasonde zu vereinbaren.

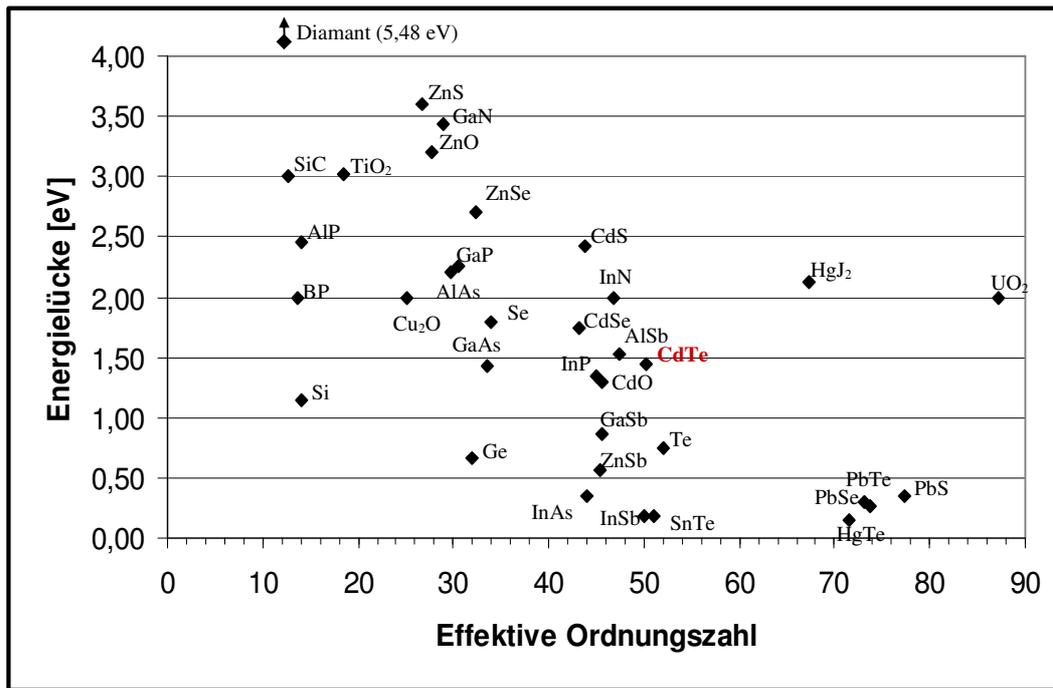


Abbildung 5.3: Effektive Ordnungszahl und Energielücke der wichtigsten Halbleitermaterialien. Energielücke aus [59]; Effektive Ordnungszahl berechnet nach Spiers [78] (siehe Kapitel 5.1.2).

Mit einer effektiven Ordnungszahl von 50 und einer Energielücke von 1,45 eV hat CdTe unter den Halbleiterdetektoren beste Voraussetzungen zum sensitiven Nachweis von 140 keV-Photonen bei Raumtemperatur.

Hochreines CdTe ist nicht als Detektormaterial geeignet, da sich oberhalb der Fermi-Energie zwischen Valenz- und Leitungsband zahlreiche tiefe Störstellen, sog. Traps befinden, welche die Lebenszeit der strahlungsinduzierten freien Ladungsträger erheblich verkürzen [62]. Durch Dotierung mit In, Al oder Cl als Elektronenspender lassen sich diese Traps auffüllen und inaktivieren. Mittels Temperaturbehandlung in gasförmigem Tellur wird die elektrische Leitfähigkeit eingestellt. Detektormaterial aus CdTe lässt sich hochohmig mit einem spezifischem elektrischen Widerstand von mehr als $5 \times 10^8 \Omega\text{cm}$ herstellen.

Bei CdZnTe sind einzelne Cadmium-Gitterplätze durch Zink ersetzt. Hierdurch kann ein größerer spezifischer Widerstand von bis zu $10^{11} \Omega\text{cm}$ erreicht werden [120]. Die Breite der verbotenen Zone, die effektive Ordnungszahl, die Dichte oder die Ladungsträgerbeweglichkeit werden durch den Austausch von einzelnen Cadmium-Atomen mit Zink nicht entscheidend verändert.

Die Erzeugung eines Elektron-Loch-Paares durch ionisierende Strahlung im intrinsischen CdTe-Kristall benötigt eine Energie von 4,5 eV. Durch die hohe Beweglichkeit der Elektronen - sie liegt mit $700 \text{ cm}^2/\text{Vs}$ etwa zehnfach höher als die Beweglichkeit der Löcher [59] - fließt bei einer angelegten Spannung von ca. 100 Volt Ladung über Gold oder Platinkontakte ab, die auf dem Kristall aufgedampft, aufgesputtert oder chemisch abgeschieden wurden. Der Ladungsfluss ist dabei proportional zur Energie des absorbierten Photons. Die Halbwertschichtdicke von 140 keV-Photonen beträgt in CdTe ca. 1,5 mm. CdTe- bzw. CdZnTe-Detektoren mit einer Dicke von 2 - 3 mm absorbieren somit vorwiegend durch den Photoeffekt 60 - 75 % der Strahlung. Die Energieauflösung der Detektoren ist mit etwa 6% bei 140 keV Photonenenergie besser als die von Szintillationsdetektoren [41]. CdTe- oder CdZnTe-Detektoren (= CZT-Detektoren) werden bereits heute bei vielen Gammasonden zum intraoperativen Nachweis von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anreicherungen verwendet [25; 79].

HgJ₂ und UO₂ übertreffen zwar die Absorptionseigenschaften von CdTe bei weitem, die Produktion von Detektor-geeigneten reinen Kristallen [22; 97] ist jedoch problembehaftet und teuer. UO₂ hat den Nachteil der Eigenradioaktivität.

PbTe, PbSe, PbS, Te, SnTe, HgTe und InSb weisen zwar sehr hohe effektive Ordnungszahlen auf, jedoch ist wegen der kleinen Bandlücke und des daraus resultierenden thermischen Rauschens ein Betrieb bei Raumtemperatur nicht möglich.

CdS und AlSb haben gegenüber CdTe neben der geringeren effektiven Ordnungszahl auch Nachteile durch geringere Dichten und Beweglichkeiten der Ladungsträger. Auch CdO und InN weisen erheblich geringere Ladungsträger-Beweglichkeiten auf als CdTe.

Die Beweglichkeit der Ladungsträger und die Dichte von CdSe ist zwar vergleichbar zu der von CdTe, mit einer effektiven Ordnungszahl von nur 43,3 ist CdSe aber bezüglich der Absorptionseigenschaft jedoch gegenüber CdTe nicht konkurrenzfähig. Dies gilt auch für InP mit geringerer Dichte und effektiver Ordnungszahl, obwohl InP eine wesentlich bessere Ladungsträgerbeweglichkeit besitzt als CdTe [59].

5.1.4 Szintillationsdetektoren

Die Anwendung von Szintillatoren zur Detektion ionisierender Strahlung begann vor mehr als 100 Jahren [18]. In der Anfangszeit wurde CaWO_4 zur Visualisierung von Röntgenstrahlung eingesetzt. Becquerel nutzte Uran-Salze zum Nachweis von radioaktiver Strahlung, Rutherford untersuchte die Streuung von Alpha-Teilchen mit ZnS . In den ersten Szintillationszählern kam ab ca. 1950 das von Hofstädter entwickelte Thallium-dotierte NaI zum Einsatz. Danach stieg die Anzahl der bekannten Szintillatoren rasch an. Zunächst wurden reine und dotierte Alkali-Halogenide untersucht. In den letzten 20 Jahren erlebte die Erforschung von neuen Szintillatoren eine Renaissance. Grund hierfür waren neue Verfahren in der Nuklearmedizin, Hochenergiephysik, Geophysik und weitere Forschungsanwendungen.

In der Nuklearmedizin finden zur Photonendetektion auch heute Szintillationskristalle mit hoher effektiver Ordnungszahl eine breite Anwendung. Diese ermöglicht eine starke Absorption der Gammastrahlung – vorwiegend durch den Photoeffekt. Als Beispiel sind in Abbildung 5.4 die Wechselwirkungskoeffizienten des am häufigsten verwendeten Szintillationskristalles Natriumjodid in Abhängigkeit von der Photonenenergie dargestellt.

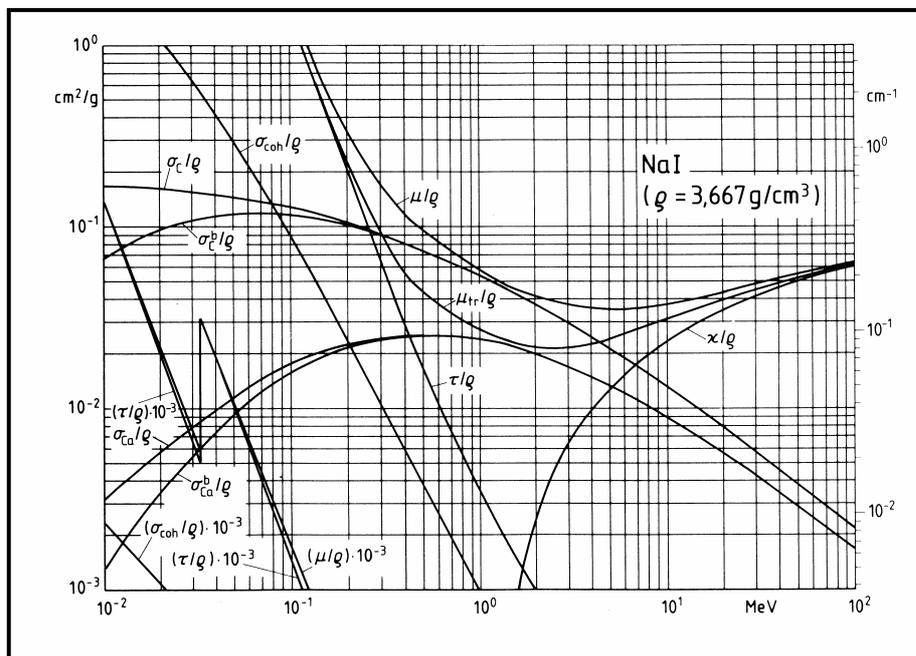


Abbildung 5.4: Wechselwirkungskoeffizienten von Natriumjodid in Abhängigkeit von der Photonenenergie: Bei 140 keV beträgt der Massenschwächungskoeffizient μ/ρ $0,66 \text{ cm}^2/\text{g}$, so dass bei einer Dichte von $3,67 \text{ g/cm}^3$ die Halbwertschichtdicke $2,9 \text{ mm}$ beträgt. Der Massenschwächungskoeffizient kommt bei dieser Energie vor allem durch den Massen-Photoschwächungskoeffizienten τ/ρ mit $0,5 \text{ cm}^2/\text{g}$ zustande. Der Comptoneffekt erzeugt mit $\sigma_c/\rho = 0,12 \text{ cm}^2/\text{g}$ einen deutlich geringeren Schwächungskoeffizienten. Der Massen-Rayleighschwächungskoeffizient σ_{coh}/ρ liegt bei nur $0,04 \text{ cm}^2/\text{g}$ [59].

Szintillatoren konvertieren die durch Strahlung verursachte Ionisation in sichtbares Licht. Die Intensität der Lichtemission ist hierbei nahezu linear proportional zur absorbierten Strahlungsenergie. Durch Messung der Einzelimpulsintensität eines solchen Lichtblitzes erfolgt die Energiebestimmung des Photons. Zur korrekten Bestimmung der Strahlungsenergie muss allerdings, wie bei der Messung mit Halbleiterdetektoren, eine vollständige Absorption von Sekundärelektronen und charakteristischer Röntgenstrahlung im Szintillator erfolgen. Mit Hilfe von Sekundärelektronenvervielfachern (= SEV, Photomultiplier) oder Photodioden können die Lichtblitze in elektrische Stromimpulse umgewandelt werden.

Bei organischen Szintillatoren beruht der Szintillationseffekt auf der Anregung von Molekülzuständen, die beim Zerfall Licht emittieren. Wegen ihrer geringen Ordnungszahl und der damit geringen Absorption sind organische Szintillatoren nicht zum sensitiven Nachweis von Gammastrahlung geeignet.

Bei anorganischen Kristallen werden bei der Absorption von Strahlungsenergie Elektron-Loch-Paare generiert [18]. Hierzu wird etwa die zwei- bis siebenfache Energie der Bandlücke benötigt. Durch Rekombination an Aktivator-Zentren werden Elektronen in Traps zwischen Valenz- und Leitungsband angehoben. Bei der Abregung der instabilen Zustände wird Licht emittiert. Die Abklingzeit des Szintillationslichtes ist durch die Lebensdauer dieser Zustände vorgegeben.

Zur Konvertierung ionisierender Strahlung in Licht steht heute eine Reihe von Detektormaterialien mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Verfügung. Eine Auswahl wichtiger anorganischer Szintillatoren ist in Tabelle 5.3 zusammengefasst.

Substanz	Dichte [g/cm ³]	Z _{eff}	Lichtausbeute relativ zu Anthrazen	Emittierte Wellenlänge [nm]	Abklingzeit [ns]
PbWO ₄	8,28	74	0,2	440; 530	6; 30
Bi ₄ Ge ₃ O ₁₂ (=BGO)	7,13	72	0,16-0,28	480	300
Lu ₂ SiO ₅ :Ce (=LSO:Ce)	7,4	64	0,9-1,7	420	40
CaWO ₄	6,06	62	1,0	430	3600
CdWO ₄ :Ce (=CWO:Ce)	7,9	61	0,7-0,9	480	5000
Lu _{0,8} Y _{0,2} AlO ₃ :Ce (=LuYAP)	7,7	59	0,4	367	160
Gd ₂ SiO ₅ :Ce (=GSO:Ce)	6,7	57	0,46	430	30-60
CsJ:Tl	4,5	54	0,95	420-540	550
LiJ:Eu	4,06	52	0,75	440	1400
CeF ₃	6,16	51	2	300; 340	5; 20
BaF ₂	4,9	51	0,5	225; 310	620; 0,6
CsS:Ag	4,8	51	2,0	760	>1000
NaJ:Tl	3,67	50	2,3	410	250
KJ:Tl	3,13	48	0,8	410	>1000
YAlO ₃ :Ce (=YAP:Ce)	5,55	31	0,9	347	28
Y ₃ Al ₅ O ₁₂ :Ce (=YAG:Ce)	4,57	30	0,35	550	70
ZnS:Ag	4,10	27	2-4	440	3000
Gläser	2,5	20	0,1	400	40-50
NaCl:Ag	2,17	16	1,15	245; 385	>1000

Tabelle 5.3: Eigenschaften von anorganischen Szintillatoren [14;17;42;44;45;53;58;64;84;110]. Die Lichtausbeute wird traditionell relativ zu der des organischen Szintillators Anthrazen angegeben. Die effektive Ordnungszahl Z_{eff} wurde für die photoelektrische Wechselwirkung berechnet (siehe Kapitel 5.1.2).

Neben einer hohen Ordnungszahl und Dichte ist auch eine hohe Lichtausbeute beim Nachweis von 140 keV-Photonen wünschenswert. Insbesondere bei der mittelhohen Photonenenergie von ^{99m}Tc sind hierbei größere Ansprüche zu stellen als beispielsweise bei der hochenergetischen Annihilationsstrahlung von Positronenemittern. Wismutgermanat (BGO) erzeugt bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durch die hohe Photonenenergie von 511 keV einen ausreichend hellen Lichtblitz; bei kleineren Photonenenergien hat BGO durch die geringe Lichtausbeute deutliche Nachteile gegenüber anderen Szintillatoren wie NaCl:Tl oder CsJ:Tl. ZnS:Ag weist zwar die höchste Lichtausbeute auf, ist aber wegen seiner geringen Transparenz und effektiven Ordnungszahl nicht zur Messung von 140 keV-

Photonen geeignet. CaWO_4 besitzt zwar bei sehr großer effektiver Ordnungszahl eine relativ hohe Lichtausbeute, es sind jedoch nur sehr kleine Kristalle erzeugbar.

Eine kurze Abklingzeit ist bei hohen Zählraten erforderlich, wie sie beispielsweise bei der PET im 3d-Modus auftreten. Bei der hochsensitiven Messung der geringen Aktivitäten in Wächterlymphknoten mit einer Gammasonde liegt die Zählrate üblicherweise zwischen 40 und 2.000 Counts je Sekunde (siehe Kapitel 5.3.2). Hierzu ist eine Abklingzeit von weniger als $10 \mu\text{s}$, was nahezu von allen Szintillatoren erreicht wird, vollkommen ausreichend.

Zum Nachweis von Gammastrahlung im Energiebereich zwischen 100 und 400 keV wird in der Nuklearmedizin meist NaJ:Tl oder CsJ:Tl verwendet. Letzteres wird trotz seiner geringeren Lichtausbeute häufig dem stark hygroskopischen NaJ vorgezogen, da es auch ungekapselt an Luft verwendet werden kann. CsJ weist zudem auch den Vorteil der höheren Ordnungszahl auf. NaJ kann dagegen relativ kostengünstig produziert werden und wird deshalb in Gammakameras mit großflächigen Kristallen verwendet.

Nicht nur die Eigenschaften des Szintillationskristalles, sondern auch die Komponenten zur Messung der Lichtemission spielen für die Eigenschaften des Szintillationszählers eine große Rolle. Der bei der Szintillation erzeugte Lichtblitz wird durch Sekundärelektronenvervielfacher (= SEV, Photomultiplier) oder durch Halbleiterdioden in einen elektrischen Stromimpuls umgewandelt. Um einen guten Einfall des Szintillationslichtes in den Lichtdetektor zu erreichen, wird dieser meist direkt am Szintillationskristall positioniert. In seltenen Fällen wird das Licht über einen Lichtleiter zum Detektor geführt. Der Kristall ist in allen anderen Richtungen von einem Reflektor umgeben, um das emittierte Licht möglichst nur am Lichtdetektor austreten zu lassen. Zur Vermeidung von Reflexionsverlusten wird zwischen Kristall und Lichtdetektor ein optisches Kontaktmittel verwendet [44].

Die spektrale Empfindlichkeit des Lichtdetektors muss der Wellenlänge des emittierten Szintillationslichtes angepasst sein. Hierbei weisen Photodioden eine hohe Quantenausbeute in einem breiten spektralen Bereich auf [120]. Avalanche-Photodioden (APD) erreichen bei einer Wellenlänge zwischen 380 und 700 nm eine Quantenausbeute von ca. 70%; bei Sekundärelektronenvervielfachern liegt sie dagegen nur bei 25%. Halbleiter-Lichtsensoren bieten gegenüber Photomultipliern den Vorteil der Kompaktheit, was eine Miniaturisierung der Gammasonde erlaubt. Weiterer Vorteil der Photodioden ist die preisgünstige Massenproduktion. Nachteilig im Vergleich zu Photomultipliern ist das hohe Rauschen, was bei kurzen Zeitfenstern und schnellen Signalen sowie bei Photonenenergien im niederenergetischen Bereich Probleme bereitet [120].

5.2. Aufbau, Kollimierung und Funktion von Gammasonden

5.2.1 Sondenaufbau

Eine Gammasonde zur intraoperativen Anwendung sollte einen möglichst kleinen Durchmesser aufweisen. Eine kompakte Anordnung des Detektors in der Abschirmung ist hierfür Voraussetzung. Einen relativ großen Raumbedarf haben Szintillationskristalle mit nachgeschalteten Photomultipliern. Vor wenigen Jahren wurde bei Gammasonden noch NaJ:TI zur Szintillation verwendet und die Lichtblitze mit Sekundärelektronenvervielfachern in elektrische Signale umgewandelt. Heute werden statt dessen kleinere Thallium-dotierte CsJ-Szintillationskristalle mit größerem Absorptionsvermögen eingesetzt. Der Durchmesser des Szintillators beträgt hierbei typischerweise 5 - 8 mm. Das optische Signal wird meist mit kompakten Silizium-Photodioden gemessen. Zusammen mit der seitlichen Abschirmung ergibt sich für den Messkopf damit ein Außendurchmesser von 10 – 15 mm.

Dieser Sondendurchmesser lässt sich auch mit CdTe- bzw. CdZnTe-Halbleiterdetektoren erreichen. Vorteil gegenüber den Szintillationsdetektoren ist hierbei die direkte Erzeugung des zu messenden Stromimpulses im absorbierenden Detektor, wodurch Probleme bei der Kontaktierung zweier Komponenten (Kristall, SEV) vermieden werden.

Durch die kompakte Bauweise des eigentlichen Messkopfes lassen sich Sonden mit unterschiedlichen Formen herstellen (Abbildung 5.5). Man unterscheidet zwischen geraden, gewinkelten und sehr langen, dünnen Sonden für minimal-invasive Zwecke (Laparoskopie-Sonden).

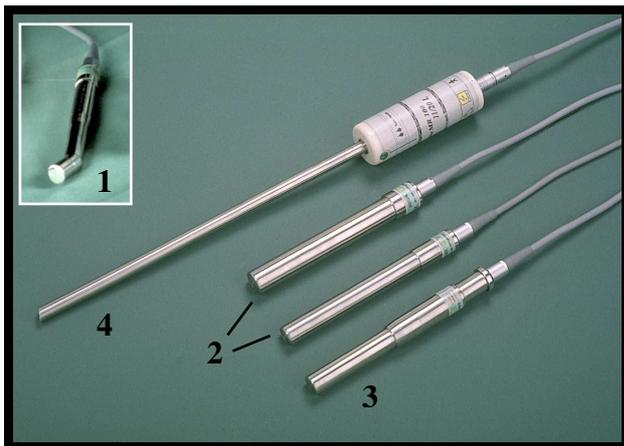


Abbildung 5.5: Sonden unterschiedlicher Bauform der Firma pol.hi.tech.:

- 1: gewinkelte Handsonde \varnothing 15 mm
- 2: gerade Handsonden \varnothing 15 mm und \varnothing 18 mm
- 3: gerade Handsonde \varnothing 15 mm mit verstellbarer Kollimatorposition
- 4: laparoskopische Sonde \varnothing 11 mm

5.2.2 Kollimierung

Mit Hilfe der Gammasonde sollen die Wächterlymphknoten intraoperativ lokalisiert werden. Die Sonde muss hierzu die Richtung vorgeben, in der sich ein SLN befindet. Diese Richtungsselektivität wird durch Abschirmung des Detektors in alle Richtungen, außer der Messrichtung erzeugt. Da die Sonde möglichst klein dimensioniert sein soll, ist hierzu Abschirmmaterial mit möglichst großer Ordnungszahl erforderlich. Hierzu wird meist Wolfram verwendet. Zur Verbesserung der Bearbeitbarkeit des sehr spröden Wolframs werden Legierungen mit geringen Anteilen von Kupfer, Nickel oder Eisen verwendet. Die Halbwertschichtdicke dieses Materials beträgt für 140 keV-Photonen 0,3 mm, so dass für eine effektive Abschirmung um den Faktor 1.000 etwa 3 mm Materialstärke erforderlich ist [4].

Die Gestaltung der Abschirmung um das Strahleintrittsfenster bestimmt die räumlichen Messeigenschaften und die Sensitivität der Sonde (Abbildung 5.6). Durchmesser des Strahleintrittsfensters, des Szintillationskristalles und Abstand des Detektors von der Messfläche legen die Messgeometrie fest. Man unterscheidet hierbei zwischen dem nicht abgeschirmten Messbereich, dem geometrisch vollständig abgeschirmten und dem teilweise abgeschirmten Bereich.

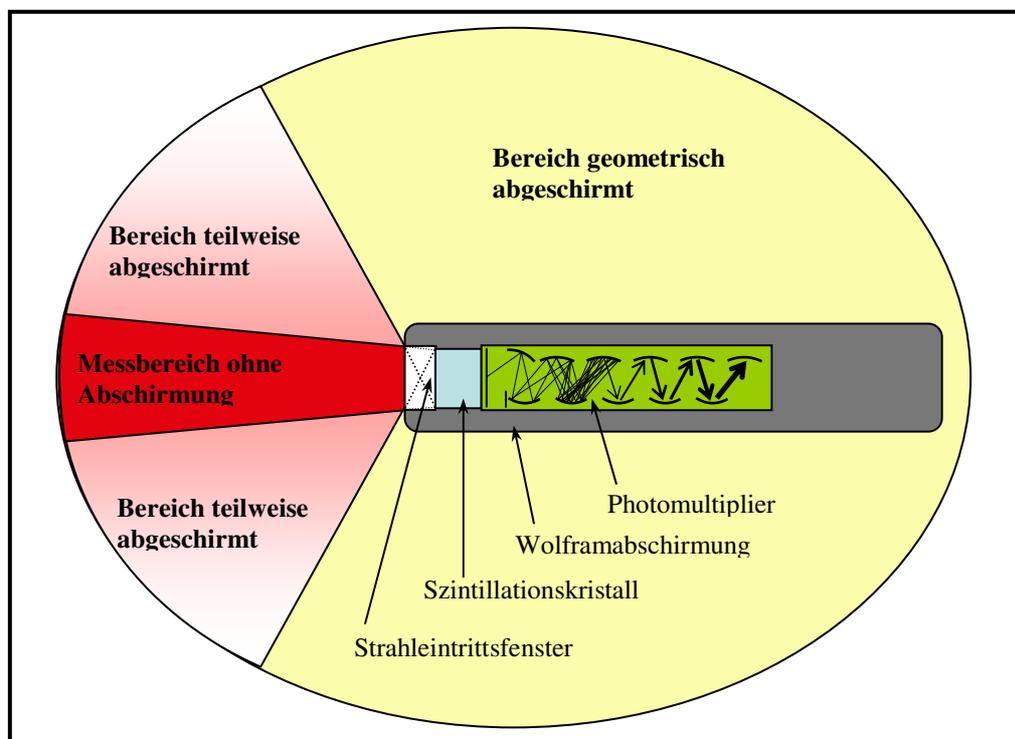


Abbildung 5.6: Bereiche mit unterschiedlicher geometrischer Abschirmung am Beispiel eines Szintillationsdetektors mit Photomultiplier.

Die Kollimierung kann durch ein kleineres Strahleintrittsfenster oder durch einen größeren Abstand zwischen Strahleintrittsfenster und Detektor verbessert werden. Bei größerem Abstand zwischen Strahleintrittsfenster und Detektor wird die Ortsauflösung in unmittelbarer Nähe zur Messfläche kaum verändert. In großem Abstand zur Sonde ist dagegen das Messfeld deutlich kleiner. Die Sensitivität an der Messfläche ist wegen des größeren Abstandes zum Detektor geringer (Abbildung 5.7.a). Ein kleines Strahleintrittsfenster erzeugt eine gute Ortsauflösung in unmittelbarer Nähe zur Messfläche. Ist das Strahleintrittsfenster kleiner als der Detektor, konvergiert der nicht abgeschirmte Messbereich. Der teilweise abgeschirmte Bereich wird in großem Abstand zur Sonde nur geringfügig schmaler. Das Messsignal des Wächterlymphknotens nimmt deutlich ab, wenn dieser größer ist als das Strahleintrittsfenster (Abbildung 5.7.b).

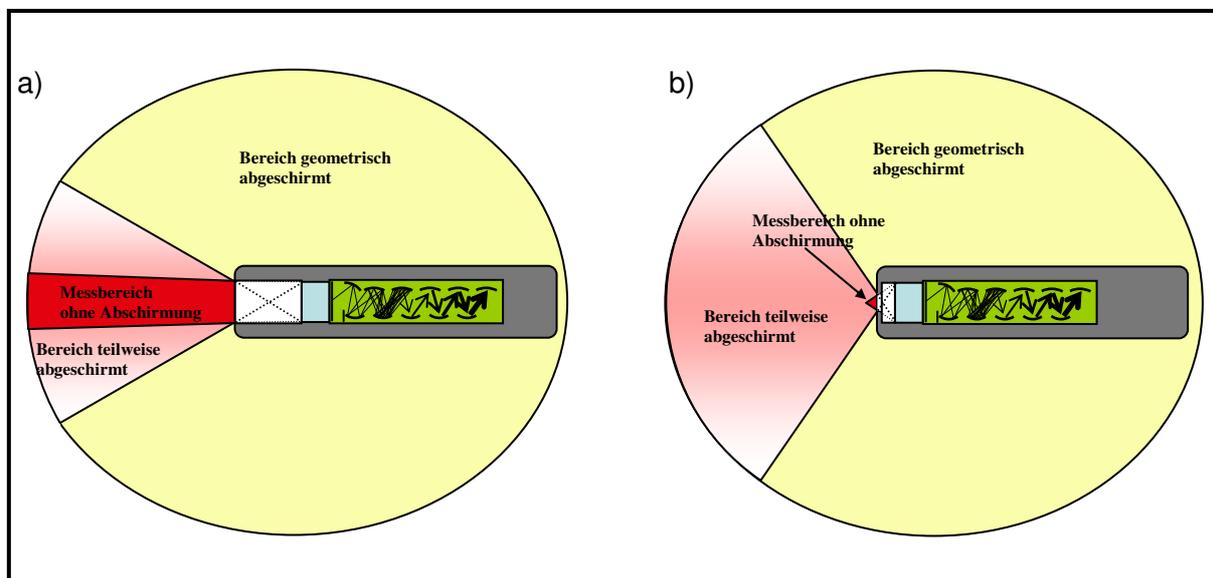


Abbildung 5.7: Kollimierung des Messbereiches durch große Distanz zwischen Strahleintrittsfenster und Detektor (a) oder ein kleines Strahleintrittsfenster (b). Bei großer Distanz zwischen Strahleintrittsfenster und Detektor bleibt die Breite des nicht abgeschirmten Messfeldes im Nahfeld im Vergleich zu Abbildung 5.6 nahezu unverändert. Die Divergenz des teilweise abgeschirmten Bereiches ist deutlich verringert. Bei kleinem Eintrittsfenster ist dagegen die Breite des nicht abgeschirmten Messfeldes im Nahfeld sehr schmal und konvergiert, so dass nur ein sehr kleiner nicht abgeschirmter Bereich verbleibt. Hierdurch wird das Signal von großen Wächterlymphknoten deutlich verringert. Der teilweise abgeschirmte Bereich ist im Fernfeld kaum schmaler.

5.2.3 Funktionalitäten von Gammasonden

Das vom Szintillations- oder Halbleiterdetektor ausgehende Signal eines absorbierten Photons ist proportional zu dessen Energie. Mit Hilfe eines Einkanaldiskriminators werden nur Signale innerhalb eines bestimmten Energiefensters registriert. Dieses wird so eingestellt, dass unter Berücksichtigung der Energieauflösung des Messsystems möglichst nur ungestreute Photonen berücksichtigt werden.

Die gemessene Impulsrate wird digital oder analog angezeigt. Zusätzlich wird die Impulsrate akustisch vermittelt. Dies bietet den Vorteil, dass bei der Lokalisierung des Wächterlymphknotens das Signalmaximum erkannt werden kann, ohne den Blick vom zu messenden Gewebe abwenden zu müssen. Hierzu ist eine gute Korrelation zwischen akustischem Signal und Zählrate erforderlich.

5.3 Qualitätskriterien und Anforderungen beim Prostata-Karzinom

Zur intraoperativen Lokalisierung radioaktiv markierter Lymphknoten müssen speziell angepasste Sonden verwendet werden, um eine geringe Invasivität bei zuverlässiger Detektion der Lymphknoten zu erreichen. Da solche Sonden erst seit wenigen Jahren kommerziell erhältlich sind, gab es keine allgemeingültigen Qualitätskriterien, die dem Anwender Eignung und Grenzen der Einsetzbarkeit eines Systems aufzeigten. Auch die Hersteller von SONDENSYSTEMEN waren an klaren Vorgaben erforderlicher Eigenschaften interessiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden praxisgerechte Kriterien zur Beschreibung folgender Messeigenschaften erarbeitet [115]:

- 1.) Ortsauflösung im Nahfeld zur Differenzierung benachbarter Lymphknoten
- 2.) Breite des Messfeldes im Fernfeld als Maß für die Größe des Hintergrund-Signals
- 3.) Abschirmung zur Verringerung des Hintergrund-Signals
- 4.) Nachweisempfindlichkeit zur Erlangung eines ausreichenden Messsignals
- 5.) Energieauflösung zur Diskriminierung gestreuter Photonen und Verbesserung der Ortsinformation
- 6.) Form der Sonde zur Beschreibung der intraoperativen Anwendbarkeit
- 7.) Messwertanzeige zur optimalen Vermittlung des Signals während der Operation

Nach Definition einheitlicher Messvorschriften (Abbildung 5.8) wurden die Messeigenschaften aller in Europa kommerziell erhältlicher Systeme quantitativ bestimmt [112; 113; 114, 116].

zugänglich - etwa 5 bis 20 mm tief im Gewebe. In Anlehnung an das typische Messproblem bei der SLNE, wurde das räumliche Auflösungsvermögen in 10 mm Distanz zur Sonde bestimmt.

Das räumliche Auflösungsvermögen sollte besser sein als der typische Abstand zwischen benachbarten Lymphknoten. Dieser beträgt entlang der Arteria iliaca externa und in der Fossa obturatoria 15 - 20 mm. Im Bereich der Arteria iliaca interna sind kleinere Lymphknoten mit einem Durchmesser von 5 – 10 mm in einem Abstand von 10 - 15 mm zu finden.

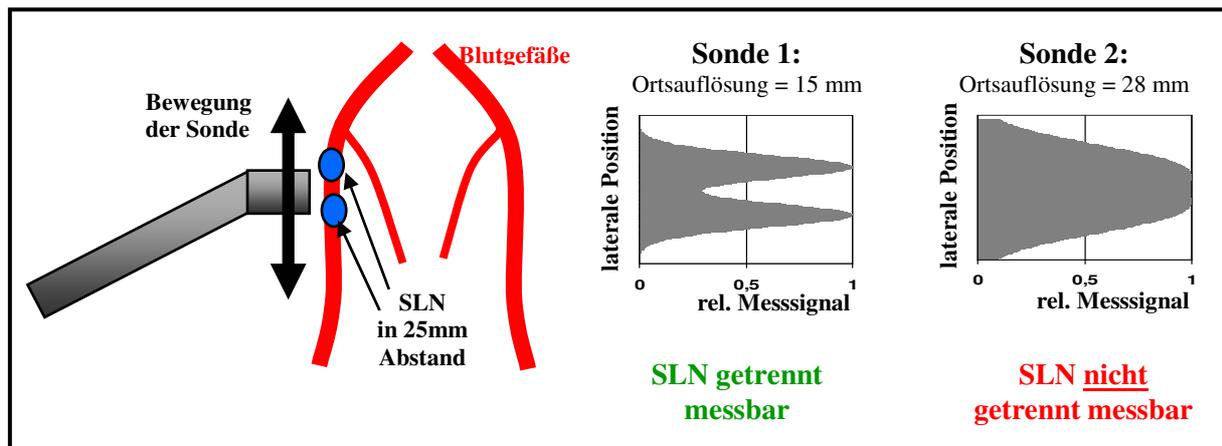


Abbildung 5.9: Getrennte Erkennbarkeit zweier Wächterlymphknoten bei verschiedenem räumlichen Auflösungsvermögen der Sonden. Bei Sonde 1 ist die Ortsauflösung besser als der Abstand der beiden SLN, so dass bei der lateralen Bewegung der Sonde zwei Intensitätsmaxima beobachtet werden können. Bei Sonde 2 ist das Auflösungsvermögen geringer als der Abstand der Wächterlymphknoten. Hierdurch wird nur noch ein breites Intensitätsmaximum gemessen; es kann nicht erkannt werden, dass es sich um zwei Lymphknoten handelt.

5.3.1.2 Räumliche Selektivität im Fernfeld

Die räumliche Selektivität beschreibt die Breite des Messfeldes im Fernfeld. Zu ihrer Quantifizierung wurde das Signal einer ^{99m}Tc -Punktquelle an verschiedenen Positionen bei einem Abstand von 30 cm zum Strahleintrittsfenster gemessen. Die Breite der so ermittelten Sensitivitätsverteilung wird durch die Halbwertbreite (FWHM) beschrieben. Sie charakterisiert die Breite des Messkegels, aus welchem Radioaktivität registriert wird. Sind in diesem Messkegel außer dem SLN weitere Aktivitätsanreicherungen (Prostata, rotes Knochenmark, Harnblase usw.) zu finden, wird zusätzlich zum Wächterlymphknoten-Signal auch ein störendes, inhomogenes Hintergrund-Signal gemessen. Ist dieses größer als das des SLN, kann der Lymphknoten nicht erkannt werden. Bei schmalerem Messkegel wird nur noch ein geringeres Hintergrund-Volumen durch die Sonde erfasst. Dadurch verringert sich das Untergrundsignal wesentlich, während das SLN-Signal nahezu konstant bleibt. Beim Prostata-

Karzinom ist wegen der im Unterbauch befindlichen Aktivitätsanreicherungen in einigen Organen eine schmale radiale Sensitivitätsverteilung erforderlich, um die Wächterlymphknoten nachweisen zu können (Abbildung 5.10). Bei der Erprobung verschiedener Sonden in der eigenen Arbeitsgruppe wurde festgestellt, dass bei einer Messkegel-Breite (FWHM) von ca. 40° das Hintergrundsignal in der Regel kleiner war als das der SLN. Dagegen konnten bei Sonden mit einer Messkegel-Breite von mehr als 50° aufgrund eines hohen Hintergrundsignals Wächterlymphknoten häufig intraoperativ nicht lokalisiert werden, obwohl sie im Szintigramm erkennbar waren.

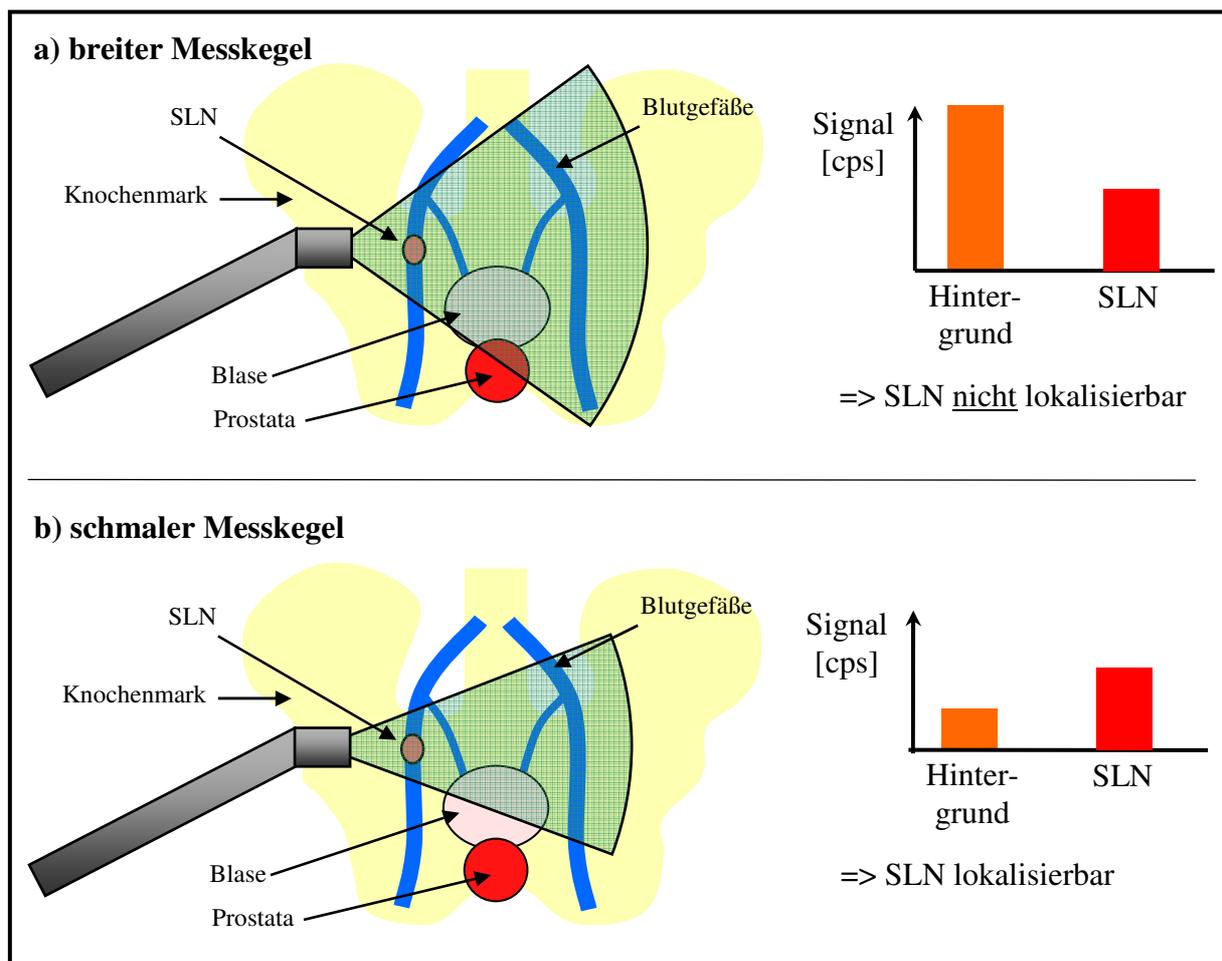


Abbildung 5.10: Schematische Darstellung des Einflusses von Messkegel-Breite im Fernfeld auf die Erkennbarkeit eines Wächterlymphknotens.

- Bei breitem Messkegel trägt ein großer Teil der Aktivität in Prostata, Blase und Knochenmark zum Messsignal bei. Dieses Hintergrund-Signal ist größer als das Signal des SLN, so dass dieser nicht erkannt werden kann.
- Bei schmalen Messkegel ist das Hintergrund-Signal deutlich reduziert. Es ist kleiner als das Signal des Wächterlymphknotens.

5.3.1.3 Abschirmung

Konstruktionsbedingte Schwachstellen der Abschirmung einer Sonde verursachen ein erhöhtes Hintergrundsignal und erschweren hierdurch die intraoperative Erkennbarkeit der Wächterlymphknoten. Das registrierte Signal der Störstrahlungsquelle an einer solchen Leckstelle darf deshalb keinesfalls größer sein als das Signal des aufzuspürenden Wächterlymphknoten. Da die Aktivität in der Prostata bis zu 1000-fach größer ist als die in den SLN, darf die Sensitivität an der Abschirmungsschwachstelle maximal $1/1000$ (= 0,1%) der Sondensensitivität betragen.

Die Erhöhung des Hintergrundsignals kann im ungünstigsten Fall durch ein Organ mit hoher Aktivität in der Nähe einer Abschirmungsschwachstelle so ausgeprägt sein, dass dem Anwender ein vermeintlicher SLN im Messkegel vorgetäuscht wird (Abbildung 5.11).

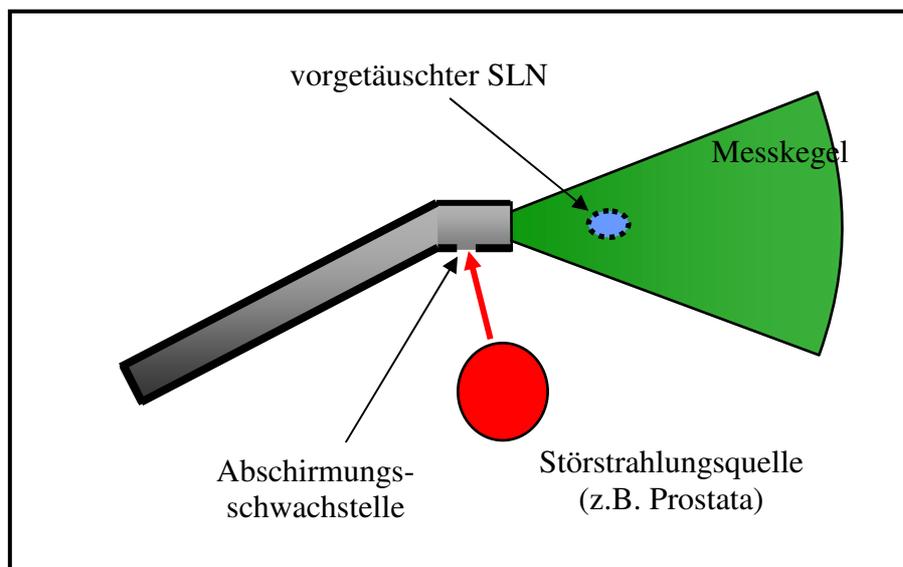


Abbildung 5.11: Vortäuschung eines Wächterlymphknoten im Messkegel durch eine Abschirmungsschwachstelle. Die hohe Aktivität der Prostata verursacht ein Messsignal, welches der Anwender fälschlicherweise als SLN im Messkegel interpretiert.

5.3.2 Nachweisempfindlichkeit

Die erforderliche Nachweisempfindlichkeit einer Sonde ist abhängig von der applizierten Aktivitätsmenge und der Zeit zwischen Applikation und SLNE. Die Radionuklidaufnahme im Sentinel-Lymphknoten nach intraprostatischer Injektion liegt typischerweise zwischen 0,03% und 1% (Kapitel 3.3). Wird die SLNE am Folgetag der Applikation durchgeführt, befindet sich - bedingt durch den radioaktiven Zerfall - etwa 0,002% bis 0,07 % der applizierten

Aktivität im Lymphknoten. Bei einer Aktivitätsinjektion von 200 MBq entspricht dies zwischen 4 und 140 kBq. Die Nachweisempfindlichkeit des Messsystems sollte dann besser als 10 cps/kBq sein. Die minimale Zählrate liegt dann bei 40 cps. Bei einem Messzeitintervall von einer Sekunde beträgt dann die statistische Unsicherheit 16% des Messsignals (siehe Kapitel 3.4.1). Dieser statistische Messfehler erlaubt gerade noch ein praktikables Auffinden des Intensitätsmaximums.

Wird am Applikationstag operiert oder eine höhere Aktivität injiziert, so dass sich mehr Aktivität in den Wächterlymphknoten befindet, kann die Sensitivität der Sonde entsprechend geringer sein.

5.3.3 Energieauflösung

Im Gewebe comptongestreute Photonen verursachen durch ihre Richtungsänderung eine falsche Ortsinformation. Insbesondere wenn sich in unmittelbarer Nähe zum SLN andere aktivitätsbehaftete Organe befinden – wie nach intraprostatrischer Injektion - können comptongestreute Photonen dieser Aktivitäten das Signal der Wächterlymphknoten überdecken. Dies kann weitestgehend vermieden werden, wenn der Hauptanteil der gestreuten Photonen aufgrund ihrer Energie diskriminiert wird. Hierzu ist eine möglichst gute Energieauflösung zu fordern.

Die Energie der gestreuten Photonen hängt folgendermaßen vom Streuwinkel ab [46]:

$$E_{\gamma_c} = \frac{E_{\gamma}}{1 + \frac{E_{\gamma}}{m_0 \cdot c^2} \cdot (1 - \cos \varphi)}$$

- E_{γ_c} : Energie des comptongestreuten Photons
- E_{γ} : Energie des ungestreuten Photons
- $m_0 \cdot c^2$: Ruheenergie des Elektrons (511 keV)
- φ : Streuwinkel

Bei einer Primärphotonen-Energie von 140 keV liegt die Energie der comptongestreuten Photonen damit zwischen 90 und 140 keV. Die maximale Wahrscheinlichkeit des Streuwinkels liegt etwa bei 45°, wobei die Energie des Comptonphotons 129 keV beträgt [46]. Die Energieselektion sollte daher im unteren Energiebereich so erfolgen, dass unter Berücksichtigung der Energieauflösung 140 keV-Photonen gerade noch registriert werden.

5.3.4 Form der Sonde

Eine gewinkelte Sonde erlaubt gegenüber einer geraden Sonde eine bessere Orientierungsbeweglichkeit im Operationsfeld. Hierdurch kann die Lage des Lymphknotens anhand mehrerer Messungen aus verschiedenen Richtungen verifiziert werden. Bei laparoskopischen Sonden werden je nach Anwendung Sonden mit unterschiedlichen Messrichtungen benötigt.

Der Durchmesser der Sonde sollte möglichst klein sein, um in der Operationshöhle unter Sichtkontrolle messen zu können. Sonden mit einem Durchmesser von mehr als 20 mm erschweren dies erheblich. Schlanke Sonden erfordern jedoch einen kleinen Detektor oder eine dünne Wandstärke, wodurch Sensitivität und Abschirmung vermindert sind. Der Außendurchmesser der Sonde muss deshalb in sinnvollem Einklang mit Abschirmung und Sensitivität dimensioniert sein.

5.3.5 Messwertanzeige

Durch eine akustische Signalanzeige kann sich der Anwender visuell auf den OP-Bereich konzentrieren. Um dieses Ziel zu erreichen, muss jedoch eine deutliche Korrelation zwischen akustischem Signal und Zählrate bestehen. Da die Lymphknotenaktivität von Fall zu Fall stark variiert, muss hierzu der akustische Messbereich einstellbar sein. Zur quantitativen Erfassung des Signals ist eine gut sichtbare, digitale oder analoge Anzeige erforderlich. Die Messung sollte mit geringer Trägheit aber auch mit hinreichend geringen Schwankungen des Messwertes bedingt durch den statistischen Fehler erfolgen. Eine Einstellung des Messzeitintervalls bzw. der Messzeitkonstante im Bereich zwischen 0,5 und zwei Sekunden ist deshalb wünschenswert, so dass der Anwender die Trägheit der Messwertanzeige entsprechend der Zählrate anpassen kann.

5.4 Qualitätstests von kommerziell erhältlichen Sonden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle in Europa erhältlichen Sondensysteme anhand der in Kapitel 5.3 diskutierten Kriterien beurteilt [112; 113; 116]. Das Ziel hierbei war, dem Benutzer die Beurteilung zu ermöglichen, ob ein Sondensystem für spezielle Anwendungen geeignet ist [114].

5.4.1 Sondensysteme

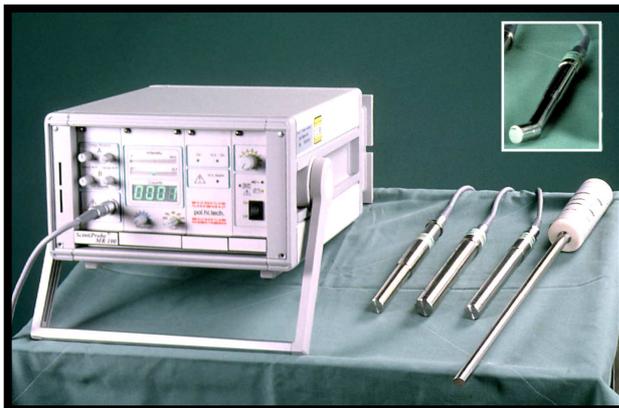
Es wurden folgende Sondensysteme beurteilt:



Sonde 1: C-Trak, Care Wise (Morgan Hill, Kalifornien, USA)

www.carewise.com

- Gewinkelte Handsonde (Omniprobe) mit verschiedenen Kollimatoren
- Laparoskopische Sonden mit unterschiedlicher Messrichtung
- Vorrichtung und Prüfstrahler für Funktionsprüfung



Sonde 2: Szintiprobe MR-100, pol.hi.tech. (Carsoli, Italien)

www.vilage.flashnet.it/users/polhitec

- Gewinkelte Handsonde
- Gerade Handsonde mit verstellbarer Kollimatorposition
- Laparoskopische Sonden mit unterschiedlicher Messrichtung
- Gerade Handsonden mit unterschiedlichem Durchmesser



Sonde 3: Crystal CXS-OP, Crystal (Berlin, Deutschland)

www.crystal-gmbh.com

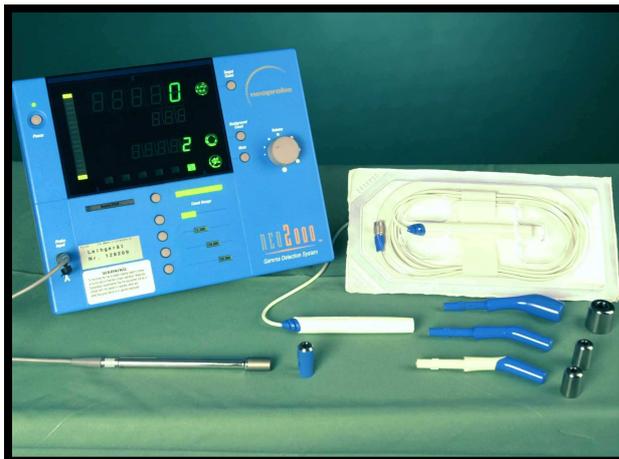
- Gerade Handsonde mit verschiedenen aufschraubbaren Kollimatoren
- Handsonde mit schwenkbarem Messkopf (nicht abgebildet)
- Laparoskopische Sonden mit unterschiedlicher Messrichtung (nicht abgebildet)
- Vorrichtung für Funktionsprüfung (nicht abgebildet)



Sonde 4: Europrobe, Eurorad (Straßburg, Frankreich)

www.eurio.fr/euro-rad

- Gewinkelte Handsonden unterschiedlicher Größen
- Zusätzlicher Kollimator (nicht abgebildet)
- Laparoskopische Sonden mit unterschiedlicher Messrichtung (nicht abgebildet)



Sonde 5: Neoprobe 2000, Neoprobe (Dulin, Ohio, USA)

www.neoprobe.com

- Gewinkelte Handsonden unterschiedlicher Größe mit sterilem Kabel (Verbrauchsmaterial)
- Zusätzliche Kollimatoren
- Gerade Handsonde
- Laparoskopische Sonde (nicht abgebildet)



Sonde 6: Navigator, Auto Suture (Norwalk, Connecticut, USA)

www.autosuture.com

- Gewinkelte Handsonde



Sonde 7: Tecprobe, Stratec (Birkenfeld, Deutschland)

www.stratec-biomedical.de

- Gerade Handsonde
- Gewinkelte Handsonde (nicht abgebildet)
- Laparoskopische Sonde (nicht abgebildet)



Sonde 8: Gamma Finder, Silicon Instruments (Berlin, Deutschland)

www.silicon-instruments.de

- Gerade Handsonde
- Handsonde und Auswertegerät in einer Einheit

5.4.2 Testergebnisse

Die Ergebnisse der Sondentests sind in den Tabellen 5.4 – 5.6 aufgeführt. Zusätzlich zu diesen Ergebnissen wurden weitere Eigenschaften der Sonden in zahlreichen Publikationen beschrieben [112; 113].

Insbesondere zu Beginn der Tests wurden bei den Sondensystemen erhebliche Abweichungen von den in Kapitel 5.3 beschriebenen Empfehlungen festgestellt [114]. Diese bemängelten Eigenschaften sind in den Tabellen 5.4 – 5.6 farblich gekennzeichnet.

Bei einem Teil der Sonden war die seitliche Abschirmung zu gering dimensioniert; an den konstruktionsbedingten Abschirmungsschwachstellen wurden Empfindlichkeiten von bis zu 33% der Messsensitivität registriert (Crystal CXS-OP2). Bei anderen Sonden dagegen war die Abschirmung überdimensioniert, wodurch der Sondendurchmesser unnötig groß wurde (C-Trak NaJ-Sonde).

Die Breite des Messkegels im Fernfeld einiger Sonden überschritt die Empfehlung von 40° bei weitem. Es wurden Werte bis zu 160° gemessen (Neoprobe 1000).

Die Ortsauflösung war bei einigen Sonden mit bis zu 33 mm (C-Trak NaJ) wesentlich schlechter als die Größe und der Abstand der Wächterlymphknoten. Andere Systeme wiesen dagegen eine Ortsauflösung auf, welche über die Forderungen nach Kapitel 5.3 weit hinaus ging. Dies hatte eine zu geringe Messempfindlichkeit zur Folge (Crystal CXS-OP).

Viele der Sonden mit erheblichen Schwächen werden heute nicht mehr zur SLNE angeboten (Tabelle 5.4). Aufgrund der Messergebnisse haben zahlreiche Hersteller Veränderungen an den Sonden vorgenommen und diese dadurch wesentlich verbessert. Die meisten Hersteller können heute Sonden anbieten, welche zumindest in einer Kollimatoreinstellung alle Empfehlungen einhalten (Tabelle 5.5 – 5.6).

Sondenhersteller und Typ		Messkegel -Breite (FWHM) Fernfeld	Orts- auflösung (FWHM) in 1 cm Abstand [mm]	Max. Sensitivität [cps/kBq]	schlechteste Abschirmung (Sensitivität außer- halb des Messfeldes [cps/MBq]	Sensitivität außerhalb des Messfeldes / max. Sensitivität	Sondenform		
							Durch- messer [mm]	gewinkelte Sonde [ja/nein]	
<i>Handsonden</i>									
C-Trak NaJ	Ohne Kollimator	60°	33	18	0,5 (am Sondenknick)	0,003%	19	ja	
	Standard-Kollimator	30°	24	6,2		0,01%	25		
	Hochauflösender-Kolli.	25°	10	6		0,01%	23		
Crystal CXS-OP2	Ohne Kollimator	60°	22	13,3	10 (am Sondenknick)	1,6%	12	nein	
	60°-Kollimator	23°	12	5,5	90 (2,5 cm hinter Messfläche)	3,5%			
	30°-Kollimator	13°	8	2,6		8,2%			
	30°-Kollimator	10°	5	1,1		33,0%			
Navigator 11 mm	Ohne Kollimator	70°	18	6,7	47 (1 cm hinter Messfläche)	0,7%	11	ja/nein	
ScintiProbe 18LV-3	Ohne Kollimator	71°	21	40	60 (11 cm hinter Messfläche)	0,1%	18	ja/nein	
Europrobe CdTe	Ohne Kollimator	74°	15	10	35 (0,7 cm hinter Messfläche)	0,35%	11	ja	
	Standard-Kollimator	35°	11	3	0,4 (1,5 cm hinter Messfläche)	0,01%	15	ja	
Neoprobe 1000	Ohne Kollimator	160°	27	110	5000 (1 cm hinter Messfläche)	4,5%	19	ja	
	Mit Kollimator	70°	22	22	20 (am Sondenknick)	0,1%	23		
Neoprobe 2000 12mm ohne intrins. Kolli.	Blue-Tip-Sonden	Ohne Kollimator	93°	24	20,5	135 (am Sondenknick)	0,7%	14	ja
		Mit Kollimator	33°	14			8,8	1,5%	
Neoprobe 2000 12mm intrins. Kollimierung	Blue-Tip-Sonden	Ohne Kollimator	46°	16	7,9	421 (1 cm hinter Messfläche)	5,3%	14	ja
		Mit Kollimator	26°	11	3,5	174 (am Sondenknick)	4,4%	18	
Neoprobe 2000 19mm ohne intrins. Kolli.	Blue-Tip-Sonden	Ohne Kollimator	123°	30	44,5	318 (am Sondenknick)	0,7%	23	ja
		Mit Kollimator	41°	20	11		2,9%	26	

Tabelle 5.4: Eigenschaften von mittlerweile nicht mehr angebotenen Handsonden. Erhebliche Abweichungen von den Empfehlungen nach Kap. 5.3 sind farblich gekennzeichnet.

Sondenhersteller und Typ		Messkegel -Breite (FWHM) Fernfeld	Orts- auflösung (FWHM) in 1 cm Abstand [mm]	Max. Sensitivität [cps/kBq]	schlechteste Abschirmung (Sensitivität außer- halb des Messfeldes [cps/MBq]	Sensitivität außerhalb des Messfeldes / max. Sensitivität	Sondenform	
							Durch- messer [mm]	gewinkelte Sonde [ja/nein]
<i>Handsonden</i>								
C-Trak Omni-Probe	Ohne Kollimator	58°	18	28	350 (1cm hinter Messfläche)	1,3%	11	ja
	Standard-Kollimator	50°	15	23	4 (am Sondenknick)	0,02%	15	
	Lechner-Kollimator	33°	9	9,5	4 (am Sondenknick)	0,04%	15	
	Lechner 0,66- Kollimator	31°	9	9	2 (am Sondenknick)	0,02%	17	
Stratec gerade Sonde		36°	14	11	60 (12 cm hinter Messfläche)	0,5%	20	nein
Stratec gewinkelte Sonde		40°	19	13,3	10 (am Sondenknick)	0,08%	17	ja
Crystal CXS-SG03, gerade Sonde		40°	17	10,5	3,5 (8 cm hinter Messfläche)	0,03%	15	nein
Crystal Flex-Probe CXS-SG03 OPSZF	60°-Kollimator	60°	22	21,5	7 (am Sondenknick)	0,03%	15	variabel
	40°-Kollimator	51°	18	21,5		0,03%		
	20°-Kollimator	40°	12	11,3		0,06%		
Europrobe CsJ	Ohne Kollimator	75°	21	18	30 (1,5 cm hinter Messfläche)	0,17%	16	ja
	Standard-Kollimator	35°	14	7	0,23 (1,5cm hinter Messfläche)	0,003%	19	ja
Europrobe CsJ high sensitivity	Ohne Kollimator	85°	25	30	45 (0,7 cm hinter Messfläche)	0,15%	16	ja
	Standard-Kollimator	35°	14	12	0,36 (1,5cm hinter Messfläche)	0,003%	19	ja
Neoprobe 2000 14mm gerade Sonde	Ohne Kollimator	118°	26	54	14 (4 cm hinter Messfläche)	0,03%	14	nein
	Mit Kollimator	36°	15	9,8		0,14%	16	

Tabelle 5.5 (Teil 1): Eigenschaften von kommerziell erhältlichen Handsonden. Erhebliche Abweichungen von den Empfehlungen nach Kapitel 5.3 sind farblich gekennzeichnet.

Sondenhersteller und Typ		Messkegel -Breite (FWHM) Fernfeld	Orts- auflösung (FWHM) in 1 cm Abstand [mm]	Max. Sensitivität [cps/kBq]	schlechteste Abschirmung (Sensitivität außer- halb des Messfeldes [cps/MBq]	Sensitivität außerhalb des Messfeldes / max. Sensitivität	Sondenform	
							Durch- messer [mm]	gewinkelte Sonde [ja/nein]
Handsonden								
Navigator 14 mm		58°	20	5	45 (1 cm hinter Messfläche)	0,9%	14	ja/nein
ScintiProbe 18LVR	Kollimator-Stufe 1	42°	20	11	34 (2 cm hinter Messfläche)	0,3%	18	nein
	Kollimator-Stufe 2	49°	22	14		0,2%		
	Kollimator-Stufe 3	65°	23	19		0,2%		
	Kollimator-Stufe 4	80°	25	33		0,1%		
ScintiProbe 15-B		45°	20	12	12 (1cm hinter Sondenknick)	0,1%	16	ja
ScintiProbe 22LV		26°	13	2	10 (1,5 cm hinter Messfläche)	0,5%	22	nein
Silicon Instruments		58°	15	10	5 (0,5 cm hinter Messfläche)	0,05%	13 (kon- isch)	nein

Tabelle 5.5 (Teil 2): Eigenschaften von kommerziell erhältlichen Handsonden. Erhebliche Abweichungen von den Empfehlungen nach Kapitel 5.3 sind farblich gekennzeichnet.

Sondenhersteller und Typ	Messkegel- Breite (FWHM) Fernfeld	Orts- auflösung (FWHM) in 1 cm Abstand [mm]	Max. Sensitivität [cps/kBq]	schlechteste Abschirmung (Sensitivität außer- halb des Messfeldes [cps/MBq]	Sensitivität außerhalb des Messfeldes / max. Sensitivität	Sondenform	
						Durch- messer [mm]	Mess- richtung zur Sonden- Achse
<i>Laparoskopische Sonden</i>							
Stratec Lap.-Sonde	38°	13	6,2	18 (1 cm hinter Messfläche)	0,3%	11	0°
C-Trak Lap.-Sonde	66°	16	9,5	3,9 (3 cm hinter Messfläche)	0,04%	10	0°
Crystal Lap.-Sonde Messricht- ung senkrecht zur Sondenachse	längs	77°	18	22,5	55 (entgegengesetzt zur Messrichtung)	10	90°
	quer	65°					
Crystal Lap.-Sonde Messricht- ung 42° zur Sondenachse	längs	77°	17 / 15	16,5	120 (entgegengesetzt zur Messrichtung)	10	42°
	quer	62°					
Crystal Lap.-Sonde Messrichtung parallel zur Sondenachse	56°	14	13,5	140 (1 cm hinter Messfläche)	1,0%	10	0°
ScintiProbe 11L	54°	19	5,6	16 (1,5 cm hinter Messfläche)	0,3%	12	0°
ScintiProbe 11/20 Messrichtung 40° zur Sondenachse	längs	30°	10	5,6	18 (1,5 cm hinter Messfläche)	11	0°
	quer		8				

Tabelle 5.6: Eigenschaften kommerziell erhältlicher, laparoskopischer Sonden. Erhebliche Abweichungen von den Empfehlungen nach Kapitel 5.3 sind farblich gekennzeichnet.

5.4.3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Qualitätstests von Sondensystemen wurden erstmals 1999 publiziert [116]. Seither stellten die Firmen neu entwickelte Systeme zur Durchführung der Tests zur Verfügung, so dass die Daten ständig aktualisiert werden konnten. Durch die einheitliche Bestimmung der Qualitätsmerkmale ist ein direkter Vergleich der verschiedenen Sondensysteme möglich geworden. Einige Firmen ließen sich zudem die Testergebnisse zertifizieren. Die aktuellen Eigenschaften der Sondensysteme wurden für die Anwender in regelmäßigen Zeitabständen publiziert [112; 113]. Sie sind unter anderem im Internet unter www.nuklearmedizin-augsburg.de abrufbar.

Die insbesondere in der Anfangszeit der Tests festgestellten deutlichen Schwächen verschiedener Sondensysteme waren häufig darin begründet, dass die erforderlichen Messeigenschaften nur unzureichend definiert waren. Die Festlegung von notwendigen Messeigenschaften für die speziellen Anwendungen hat dazu beigetragen, dass die Qualität der angebotenen Sonden deutlich verbessert wurde. Die Tendenz zu hochwertigeren Sonden im Sinne der skizzierten Qualitätsanforderungen ist weiterhin feststellbar. Neu entwickelte Sonden einiger Hersteller übertreffen heute beispielsweise die 1999 publizierten Mindestanforderungen der Sensitivität deutlich.

Bei neuen Anwendungsfeldern der SLNE, wie beispielsweise beim Prostata-Karzinom, sind gegenüber den bisher etablierten Anwendungen Malignes Melanom und Mamma-Karzinom erhöhte Anforderungen an Sondensysteme erforderlich. Zum Teil sind speziell für diese Anwendungen konzipierte Sonden erforderlich. So werden z.B. laparoskopische Messsonden angeboten, die eine minimal-invasive SLNE beim Prostata-Karzinom ermöglichen. Diese kann bei Patienten angewendet werden, bei denen die Prostata nicht chirurgisch entfernt wird, sondern durch spezielle Bestrahlungstechniken, wie der Brachytherapie mit ¹²⁵J-Seeds, behandelt wird [71].

5.5 Ausblick

Neben der Untersuchung der Tumor-Lymphdrainage und Markierung der Wächterlymphknoten mit ^{99m}Tc -Nanokolloid könnte zukünftig auch die direkte Markierung von Tumorgewebe zur intraoperativen Messung Anwendung finden. Hierzu sind radioaktiv markierte Tracer notwendig, die spezifisch in Tumorzellen anreichern.

5.5.1 Intraoperative Messung von Positronen- und Betastrahlern

Aufgrund des hohen Zuckerstoffwechsels von Tumorgewebe wird ^{18}F markierte Glukose (Fluorodesoxyglucose, FDG) bei der Positronenemissionstomographie (PET) zur Lokalisierung von Tumoren bzw. Metastasen verwendet. Dieses könnte ebenso genutzt werden, um chirurgisch schwer abgrenzbare Metastasen präoperativ radioaktiv zu markieren und dann bei der Operation mit Hilfe einer Gammasonde zu lokalisieren.

Hierzu verwendete Gammasonden müssten an die Strahlung von ^{18}F angepasst sein. Dieses zerfällt zu 96,7% unter Emission eines Positrons zu ^{18}O . Die maximale kinetische Energie des Positrons beträgt hierbei 634 keV [59]. Da Positronen ähnlich wie Betastrahlung an den Hüllenelektronen gestreut und abgebremst werden, unterscheiden sich die Reichweiten beider Teilchen bei gleicher Energie kaum [26].

Die maximale Reichweite der Positronen lässt sich mit der empirischen Formel von Flammersfeld berechnen [36]:

$$E_{\max} = 1,92 \sqrt{(\rho \cdot R_{\max})^2 + 0,22 \cdot \rho \cdot R_{\max}} \quad \text{gültig für: } 50 \text{ keV} \leq E_{\max} \leq 5 \text{ MeV}$$

bzw.

$$R_{\max} = \left(\sqrt{\frac{E_{\max}^2}{3,6864} + 0,0121 - 0,11} \right) / \rho$$

ρ : Dichte in g/cm^3

R_p : praktische Reichweite in cm

E_{\max} : maximale kinetische Energie des Elektrons bzw. Positrons in MeV

Mit der Dichte des Gewebes von 1 g/cm^3 ergibt sich die maximale Reichweite der Positronen zu 2,4 mm. Durch Streuungen an den Elektronen entsteht Sekundärstrahlung bestehend aus Photoelektronen, Auger-Elektronen und der zugehörigen charakteristischen Röntgenstrahlung. Da die im Gewebe vorkommenden Elemente eine geringe Ordnungszahl aufweisen, handelt es sich hierbei um sehr weiche Röntgenstrahlung mit einer maximalen Energie von 3,7 keV [26]. Die Reichweite der Sekundärelektronen und die Halbwertschichtdicke der erzeugten Röntgenstrahlung liegt somit im Bereich einiger zehn Mikrometer.

Am Ende der Bahn im absorbierenden Medium kommt es zur Annihilation des Positrons mit einem Elektron, wodurch zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV emittiert werden.

Die Annihilationsstrahlung könnte wegen ihrer guten Durchdringungsfähigkeit dazu genutzt werden, das Tumorgewebe aus einigen Zentimetern Entfernung zu lokalisieren. Hierzu sind Detektoren notwendig, welche ein starkes Absorptionsvermögen aufweisen. Bei der PET werden hierzu vorzugsweise Wismutgermanat (BGO), Gadolinium-Oxyorthosilikat (GSO) und Cer dotiertes Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) als Szintillationsdetektor eingesetzt.

Problematisch für die Konzipierung einer solchen Sonde ist aber die seitliche Abschirmung der harten 511 keV Photonen. Die Halbwertschichtdicke dieser Strahlung in Wolfram beträgt 3 mm [4]; für eine Abschirmung um den Faktor 100 ist daher 20 mm Wolfram notwendig. Bei einem Kristalldurchmesser von 10 mm und einer umfassenden Abschirmung ergäbe sich dann ein Sondendurchmesser von 50 mm, wodurch der intraoperative Einsatz problematisch wäre.

Die gute Durchdringungsfähigkeit der Strahlung bereitet nicht nur bezüglich der seitlichen Abschirmung Schwierigkeiten. Weil die 511 keV Strahlung im Gewebe nur gering geschwächt wird und deshalb auch aus tiefen Gewebeschichten innerhalb des Messkegels zum Detektor vordringt, erzeugt die Aktivität außerhalb des Tumorgewebes ein erhebliches Hintergrundsignal. Hierdurch wird die Lokalisierung des Tumorgewebes erheblich erschwert.

Eine andere Möglichkeit zur Lokalisierung des FDG-markierten Tumorgewebes wäre die Messung der Positronen, welche im Gewebe eine kurze Reichweite haben. Dies könnte mit einem Beta-Detektor erfolgen, in dem die Positronen Sekundärelektronen erzeugen, bevor sie mit einem Elektron in Vernichtungsstrahlung umgewandelt werden. Als Beta-Detektor könnten beispielsweise Halbleiterdetektoren aus Silizium fungieren. Das Strahleintrittsfenster in diesen Detektor muss hierbei sehr dünn sein, um die Transmission der Positronen zu erlauben.

Vorteil der Positronenmessung wäre, dass auch ohne Abschirmung nur Aktivität in dem Gewebe gemessen wird, welches sich in unmittelbarer Nähe zum Beta-Detektor befindet. Das Hintergrundsignal wäre deshalb gegenüber dem eigentlichen Messsignal zu vernachlässigen. Nachteil der Positronendetektion ist allerdings die geringe Reichweite der Messung. Anhand der Betastrahlung kann eine im Gewebe tiefliegende Metastase nicht detektiert werden, jedoch ist eine Überprüfung der Schnittränder bei einer Operation denkbar.

Erfolg versprechend zur präzisen Lokalisierung von ^{18}F markiertem Tumorgewebe wäre daher die Kombination der beiden Messverfahren in einer einzigen Sonde. Bei einer solchen Sonde müsste der positronenempfindliche Detektor direkt am Strahleintrittsfenster positioniert sein. Der Detektor für die hochenergetische Vernichtungsstrahlung wäre in einer Reihe hinter dem Betadetektor anzuordnen.

Durch die gleichzeitige Messung der beiden Strahlungsarten könnte auch die Tiefe der Aktivitätsanreicherung im Gewebe bestimmt werden, sofern sie nicht größer ist, als die Reichweite der Positronen. Hierzu wäre das Verhältnis der beiden Messsignale zu bilden, welches stark mit der Gewebetiefe korreliert.

Eine solche Sonde könnte auch zur präzisen Lokalisierung von Betastrahlern eingesetzt werden, welche zusätzlich zu ihrer Betastrahlung auch Gammastrahlung emittieren. Hierzu zählt unter anderem auch ^{131}J , das zur Radiojodtherapie von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt wird. Es emittiert zum einen folgende hochenergetische Gammastrahlungen [59]: 364 keV (81,6%), 637 keV (7,1%) und 284 keV (6,2%). Auf der anderen Seite entsteht beim Zerfall, ähnlich wie bei ^{18}F , auch kurzreichweitige Betastrahlung mit einer maximalen Energie von 606 keV (89,3%) und 334 keV (7,4%). Die Reichweite dieser Strahlung ist vergleichbar mit der von ^{18}F .

Da Metastasen von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen oftmals ^{131}J anreichern, könnte hiermit die Markierung des Tumorgewebes erfolgen und dieses mit einer kombinierten Beta-/Gammasonde intraoperativ präzise lokalisiert werden.

5.5.2 Tiefenmessung von ^{99m}Tc -markierten Wächterlymphknoten

Voraussetzung für die Bestimmung der Gewebetiefe, in der sich Aktivität befindet, ist die Emission von Strahlung unterschiedlicher Durchdringungsfähigkeit des Nuklides. Die Bestimmung dieser Tiefe würde auch die intraoperative Lokalisierung von Sentinel-Lymphknoten erleichtern. Das hierzu verwendete ^{99m}Tc emittiert hauptsächlich Photonen mit einer Energie von 140 keV (siehe Kapitel 4.1.1.1). Die zusätzlich erzeugten Konversions- und Auger-Elektronen mit einer maximalen Energie von nur 142,2 keV haben eine maximale Reichweite von nur 0,2 mm. Sie eignen sich deshalb nicht für die Bestimmung der Tiefe, in welcher sich die Aktivitätsanreicherung befindet.

Die charakteristische Röntgenstrahlung, welche beim Zerfall von ^{99m}Tc entsteht, hat bei einer Energie von etwa 20 keV einen Massenschwächungskoeffizienten in Wasser bzw. Gewebe von $0,778 \text{ cm}^2/\text{g}$ [46]. Dies ist gleichbedeutend mit einer Halbwertschichtdicke von etwa 9 mm. Das unterschiedliche Schwächungsverhalten der 20 keV und 140 keV Photonen wäre demnach gut geeignet, um die Tiefe der Aktivitätsanreicherung zu bestimmen. Nachteilig ist jedoch, dass die charakteristische Röntgenstrahlung nur mit einer Häufigkeit von 6,8% der Zerfälle emittiert wird, was bei geringer Zerfallsrate zu deutlichen, statistisch bedingten, Schwankungen des Messsignals führen würde.

Schwierigkeiten würde auch die Überlagerung der charakteristischen Röntgenstrahlung durch mehrfach Comptongestreute Photonen bereiten. Der Detektor zur Bestimmung der Röntgenstrahlung müsste daher eine sehr gute Energieauflösung aufweisen, um gestreute Photonen weitestgehend zu diskriminieren. Dies wäre mit einem, dem Szintillationszähler vorgeschalteten, Si(Li)-Detektor theoretisch möglich. Da dieser jedoch während der Messung gekühlt werden muss, ist dies in der Praxis bei intraoperativer Messung kaum anwendbar.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Grundlagen zur Wächterlymphknotendiagnostik mit ^{99m}Tc -Nanokolloid beim Prostatakarzinom untersucht. Im Einzelnen waren dies:

- Biokinetik des Tracers nach intraprostatischer Injektion beim Menschen
- Einfluss der Injektionstechnik auf die Anreicherung der Wächterlymphknoten und die Biodistribution des Kolloids im Tierexperiment am Hund
- Übertragung der Ergebnisse des Tierexperiments auf den Menschen und Überprüfung des Erfolges
- Strahlenexposition des Patienten
- Strahlenexposition des an der Wächterlymphknotendiagnostik mitwirkenden Personals
- Konzipierung des Aufbaus von Gammasonden
- Anforderungen an Gammasonden zur intraoperativen Lokalisierung der Sentinel-Lymphknoten

Die Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse:

Nach einmaliger Injektion in die Zentren der beiden Prostatalappen beim Menschen war ein starker Abtransport des Kolloids zu beobachten. Dieser fand zum einen retrograd über die Harnröhre in die Harnblase und zum anderen über den Blutkreislauf statt. Der hämatogene Transport hatte Anreicherung in den retikulären Zellen von Leber, Milz und Knochenmark zur Folge. Innerhalb der Prostata verteilte sich die Aktivität kaum; sie konzentrierte sich entlang der Stichkanäle der Injektion. In den einzelnen Wächterlymphknoten reichte sich durchschnittlich nur 0,11% der injizierten Aktivität an. Da sowohl der Uptake der einzelnen Wächterlymphknoten, wie auch der anderen Organe bei verschiedenen Patienten erhebliche Unterschiede aufwies, war der Einfluss der Injektionstechnik auf die Biodistribution des Kolloids von großem Interesse.

Deshalb war die Biokinetik bei verschiedener Injektionstechnik am gleichen Individuum im Tierexperiment zu analysieren. Dabei wurde Anzahl und intraprostatische Lage der Injektionen sowie das Injektionsvolumen variiert. Die Versuche an insgesamt sechs Hunden ergaben, dass selbst bei Wiederholung der gleichen Injektionstechnik erhebliche Variationen der einzelnen Organ- und Lymphknoten-anreicherungen auftreten. Zwischen den verschiedenen Injektionstechniken waren diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei einmaliger Injektion in das jeweilige Zentrum der beiden Prostatalappen waren unabhängig vom Injektionsvolumen szintigraphisch mehr Wächterlymphknoten nachzuweisen als bei viermaliger Injektion in die periphere Prostatakapsel. Vereinzelt

konnten jedoch Wächterlymphknoten nur durch die periphere Injektion szintigraphisch nachgewiesen werden.

Die Reduzierung des Injektionsvolumens machte sich lediglich in der Geschwindigkeit des Aktivitätsflusses in die Wächterlymphknoten, nicht aber in der Intensität der Anreicherung bemerkbar. Als Konsequenz der Tierexperimente war eine Injektionstechnik zu empfehlen, bei der durch mehrmalige Injektion eine homogene Aktivitätsbeladung der Prostata erreicht wird.

Orientierend an den Ergebnissen der tierexperimentellen Untersuchung wurde die Injektionstechnik am Menschen modifiziert. Das Gesamt-Injektionsvolumen wurde gegenüber der bisher angewandten Technik nicht verändert. Bei der Kombination aus peripherer und zentraler Injektion in die Prostatalappen mit insgesamt sechs Injektionen wurden nun durchschnittlich 7,6 SLN je Patient nachgewiesen; bei der ursprünglichen Injektionstechnik waren es 5,6 SLN pro Patient. Die durchschnittliche Anreicherung in den Wächterlymphknoten wurde bei modifizierter Injektionstechnik mit 0,22% der injizierten Aktivität verdoppelt.

Die Untersuchung der Biokinetik zeigte, dass die Aktivitätsanreicherung in den Wächterlymphknoten und in den Organen meistens zwei Stunden nach Injektion abgeschlossen ist. Danach findet kaum noch ein Transport des Kolloids statt – die Aktivität nimmt mit der physikalischen Halbwertszeit von ^{99m}Tc ab. Die in den Urin übergetretene Aktivität befindet sich bereits wenige Minuten nach Injektion in der Harnblase und wird dann bei Miktion fast vollständig ausgeschieden. Eine renale Ausscheidung kann wegen der kurzen Anreicherungszeit ausgeschlossen werden. Der Aktivitätsabfluss erfolgt direkt von der Prostata über die Harnröhre in die Harnblase.

Die biokinetischen Daten ergeben, dass die Lymphszintigraphie etwa zwei Stunden nach Injektion durchgeführt werden sollte. Das Verhältnis zwischen Aktivität in den Wächterlymphknoten und anderen Organen erreicht erst ab diesem Zeitpunkt das Maximum und bleibt dann nahezu konstant. Der Zerfall des Nuklids führt bei späterer Akquisition jedoch zu geringeren Zählraten und damit zu größerem statistisch bedingtem Rauschen des Szintigramms.

Wegen der generell langsamen Anreicherung in den Wächterlymphknoten können diese nicht anhand des Kriteriums der frühen Erscheinungszeit von nachgeschalteten Lymphknoten unterschieden werden. Dies gilt auch für das Kriterium der szintigraphisch sichtbaren Lymphbahn, da aufgrund des langsamen Tracerflusses die Lymphbahn fast nie dargestellt wird. Die höchst unterschiedliche Anreicherung der einzelnen Wächterlymphknoten sogar bei Wiederholung der Injektion am gleichen Individuum zeigt, dass auch die Stärke der

Anreicherung nicht als SLN-Kriterium angesehen werden darf. Somit sind alle aktivitätsanreichernden Lymphknoten im Bereich der Standard-Dissektionsgebiete als Wächterlymphknoten zu betrachten.

Die Berechnung der Strahlenexposition des Patienten anhand der ermittelten biokinetischen Daten ergab eine spezifische effektive Dosis von 5,9 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$. Auch unter Berücksichtigung der einzelnen Organdosen ergibt sich bei einer Injektionsaktivität von 200 MBq ein geringes strahleninduziertes Mortalitätsrisiko, welches durch den Nutzen des Verfahrens für den Patienten sicher kompensiert wird. Die rechtfertigende Indikation nach §80 StrlSchV zur Durchführung der Wächterlymphknotendiagnostik bei Patienten mit Prostatakarzinom ist gegeben.

Für das nach Strahlenschutzrecht nicht überwachte Personal im Operationssaal und in der Pathologie resultiert bei einer applizierten Aktivität von 200 MBq eine nur sehr kleine Strahlenexposition von wenigen Mikrosievert pro Patient. Anhand von Dosisleistungsmessungen am Patienten und angenommener mittlerer Aufenthaltszeiten am Patienten wurde für den Operateur der höchste Dosiswert mit 2,3 μSv pro Patient ermittelt. Selbst bei sehr hoher Anzahl von behandelten Patienten liegt damit die hierdurch resultierende Dosis des Personals unter einem Millisievert pro Jahr. Dies ist die Schwelle, ab der das Personal nach nationalem und europäischem Strahlenschutzrecht zu überwachen wäre. Darüber hinaus befinden sich bei einer applizierten Aktivität von 200 MBq am Tag der Operation im Mittel 9,4 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ im Patienten. Hiermit wird die Freigrenze von 10 MBq für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ unterschritten. Somit sind aus rechtlicher Sicht keine Strahlenschutzmaßnahmen im OP oder in der Pathologie zwingend vorzuschreiben.

Für die zur Sentinel-Lymphadenektomie verwendeten Gammasonden wurden praxisrelevante Qualitätskriterien erarbeitet und einheitliche Messvorschriften für die Ermittlung dieser Qualitätsmerkmale definiert. Auf diesen Kriterien basierend wurden Anforderungen an die Gammasonden abgeleitet.

Die Festlegung von notwendigen Messeigenschaften für die speziellen Anwendungen fand sowohl bei den Anwendern wie auch bei den Sondenherstellern positive Resonanz, so dass bei allen in Europa kommerziell erhältlichen Sonden die Qualitätsmerkmale bestimmt wurden. Durch die Tests wurden zahlreiche Schwachstellen der verschiedenen SONDENSYSTEME aufgedeckt. Der Großteil der Hersteller hat die bemängelten Eigenschaften ihrer Sonden inzwischen deutlich verbessert, so dass heute fast jeder Hersteller ein System anbieten kann, das alle geforderten Anforderungen einhält.

Anhang

A. Fachwortverzeichnis

Äquivalentdosis	Strahlungsart-gewichtete Energiedosis; die Wichtung berücksichtigt die unterschiedliche Wirkung verschiedener Strahlungsarten auf Zellen
Aktivität	Anzahl der Zerfälle eines radioaktiven Stoffes pro Zeit
akzessorisch	hinzutretend, ergänzend
Anastomose	Verbindung zwischen Blutgefäßen, Lymphgefäßen oder Nerven
Apex prostatae	zu den Füßen hin gerichtete Spitze der Prostata
Arteria	Arterie
axillär	in der Achselhöhle liegend
Bandlücke	→ Energielücke
Betastrahlung	Elektronen aus dem Kern mit hoher kinetischer Energie, welche beim Zerfall eines radioaktiven Stoffes emittiert werden
biologische Halbwertszeit	Zeit zur Halbierung der Stoffmenge eines Tracers in einem Organ bedingt durch den physiologischen Abtransport
Brachytherapie	Behandlung eines Tumors durch kurzreichweitige Strahlung radioaktiver Quellen, welche im Tumor oder im tumorbefallenen Organ platziert werden
Colliculus seminalis	Samenhügel in der dorsalen Wand der männlichen Harnröhre
denaturieren	zerstören der nativen Struktur; verändern der Hydrathülle
Dissektion	chirurgische Entfernung von Weichteilgewebe bzw. Lymphknoten
dorsal	zum Rücken hin; rückseitig
dorsolateral	seitlich und zum Rücken hin
Dosisleistung	Dosis pro Zeit
Ductuli prostatici	Prostataausführungsgänge
Ductus ejaculatorii	Abschnitt des Samenleiters zwischen Samenblasen und Mündung in die Harnröhre
effektive Dosis	Summe der strahlungs- und gewebebewichteten Organdosen. Die Wichtung erfolgt nach der Strahlungsempfindlichkeit der Organe und der unterschiedlichen Wirkung verschiedener Strahlungsarten auf Zellen.
effektive Halbwertszeit	Zeit zur Halbierung der Stoffmenge eines radioaktiven Tracers in einem Organ bedingt durch den physikalischen Zerfall des Nuklids und den physiologischen Abtransport des Tracers
efferente Kollektoren	herausführende Sammelgefäße
Energiedosis	absorbierte Strahlungsenergie pro Gewebemasse
Energielücke	Breite des Energiebereiches von Elektronen in einem Kristall, den die Elektronen nicht einnehmen können
falsch-negativ-Rate	Quotient von Testergebnissen, bei denen eine vorhandene Erkrankung nicht erkannt wurde zur Anzahl der Erkrankten
Filmplakette	Personendosimeter zur Bestimmung der Rumpf-Oberflächendosis
Fossa obturatoria	Region zwischen der Arteria iliaca externa und der Arteria iliaca interna
Gammastrahlung	Elektromagnetische Strahlung, die beim radioaktiven Zerfall emittiert wird
Glandula	Drüse
Gleason-Score	Differenzierungsgrad des tumorbefallenen Prostataparenchyms
hämatogen	ausgehend vom Blut(kreislauf)
Halbwertschichtdicke	Dicke eines Materials, um die Intensität einer bestimmten Strahlung auf die Hälfte zu reduzieren
Histiozyten	gewebetypische, phagozytosefähige Zellen

Histologie	Lehre von den Geweben des Körpers
Humanalbumin	in der menschlichen Leber synthetisiertes, wasserlösliches, kugelförmiges Protein; kann aus dem Blutserum gewonnen werden
interstitiell	im Zwischengewebe liegend
intraabdominal	im Bauchraum
intradermal	in die Haut
intraglandulär	in der Drüse
intraoperativ	während der Operation
intraparenchymatös	in den Organbereich, der funktionstypische Zellen des Organs beinhaltet
intraprostatisch	in die Prostata
intravesikal	in die (Harn-)Blase
kaudal	zum Fuß hin gerichtet
klinisch lokal begrenzt	ohne makroskopisch fassbare Krankheitszeichen einer systemischen Ausdehnung der Erkrankung
Kolloid	Stoffe mit einer Teilchengröße, die eine optische Darstellung der Partikel nicht mehr erlaubt (kleiner als die Wellenlänge von sichtbarem Licht)
LDR	Ansicht von hinten; links-dorsal-rechts
Lobus dexter	rechter Lappen
Lobus sinister	linker Lappen
Lymphadenektomie	operative Entfernung von Lymphknoten
Malignes Melanom	schwarzer Hautkrebs
Metastase	→ Metastasierung
Metastasierung	Absiedlung von Zellen oder Zellverbänden über den Blut- oder Lymphweg in bisher nicht erkrankte Körperregionen mit der Folge der Entstehung sekundärer Krankheitsherde (Metastasen)
Miktion	Blasenentleerung, Harmlassen
Morbidität	relative Häufigkeit des Eintretens einer Erkrankung (z.B. Folgeerkrankung eines Eingriffes)
Mortalität	Sterblichkeit
nachgeschalteter Lymphknoten	Lymphknoten, der mit dem Tumor nicht direkt verbunden ist, sondern in einer Reihe nach einem Wächterlymphknoten steht
Nervus	Nerv
Organdosis	Energiedosis eines bestimmten Organs
paraaortal	neben der großen Körperschlagader
paraprostatisch	neben der Prostata
pararektal	neben dem Mastdarm
parasternal	neben dem Brustbein
paravesikal	neben der Harnblase
Parenchym	spezifische Zellen eines Organs, die dessen Funktion bedingen
Pars prostatica urethrae	Harnröhrenabschnitt im Bereich der Prostata
pelvine Lymphadenektomie	operative Entfernung von Lymphknoten des Beckenbereiches
periprostatisch	um die Prostata
peritumoral	um den Tumor
Phagozytose	Aufnahme fester Partikel (Gewebetrümmer, Fremdkörper, Mikroorganismen) in das Zellinnere von Phagozyten (Fresszellen)
Photon	kleinste Einheit von elektromagnetischer Strahlung; beschreibt die Teilchennatur von elektromagnetischer Strahlung
physikalische Halbwertszeit	Zeit zur Halbierung der Stoffmenge eines Isotopes bedingt durch den radioaktiven Zerfall

p.i.	post injectionem; nach Injektion
Plexus	Geflecht
Positron	Teilchen mit positiver Ladung und Masse eines Elektrons
präasacral	vor dem Kreuzbein
Prostatektomie	operative Entfernung der Prostata
PSA-Wert	Prostata-spezifische-Antigen-Konzentration im Blut; Tumormarker des Prostatakarzinoms
regionäre Lymphknoten	Lymphknotenareal, das üblicherweise die Lymphe eines bestimmten Körperbereiches (z.B. Tumor) filtert
renale Elimination	Ausfilterung durch die Niere
Retention	Zurückhaltung, Bindung
reticuloendotheliales System (RES)	Gesamtheit aller retikulären Zellen in Leber, rotem Knochenmark, Milz, Lymphknoten, Tonsillen und Schleimhaut des Darmtraktes
retikuläre Zellen	phagozytosefähige Zellen
retrograd	rückwärts gerichtet
Ringdosimeter	Personendosimeter zur Bestimmung der Oberflächendosis an den Händen
RVL	Ansicht von vorne; rechts-ventral-links
Sensitivität	Quotient aus Anzahl erkrankter Personen mit positivem (=krankhaftem) Testergebnis zur Anzahl der Erkrankten
Sentinel-Lymphknoten	→ Wächterlymphknoten
Sentinel-Lymph-Node-Ektomie	operative Entfernung von Wächterlymphknoten
SLN	→ Wächterlymphknoten
SLNE	→ Sentinel-Lymph-Node-Ektomie
spezifische Dosis	Dosis pro Aktivität
sphincter	Schließmuskel
Standard-Resektionsgebiet	bei einer Erkrankung üblicherweise operativ zu entfernendes Gewebe
subkapsulär	innerhalb der Kapsel
subklavikulär	unter dem Schlüsselbein
subkutan	unter die Haut
systemisch	ein ganzes Organsystem betreffend
Szintigraphie	nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren zur Darstellung der spezifischen Anreicherung radioaktiv markierter Stoffe in Organen
Tracer	radioaktiv markierte Substanz, die bei Inkorporation einen biochemischen Prozess begleitet und diesen dabei nicht beeinflusst
transperineal	durch den Damm (Bereich zwischen After und Genitalien)
transrektale Sonographie	Ultraschalluntersuchung vom Mastdarm aus
tubuloalveolär	gefächerte Röhrenstruktur
Uptake	Quotient aus der in einem Organ angereicherten Stoffmenge zur applizierten Stoffmenge
Ureteren	beide Harnleiter
Urethra	Harnröhre
Vena	Vene
ventral	zum Bauch hin; vorderseitig
ventrokaudal	zum Bauch und den Füßen hin gerichtet
Vesicula seminalis	Samenblasen, Bläschendrüsen
Wächterlymphknoten	Sentinel-Lymphknoten; SLN; Lymphknoten, die mit dem Tumorareal über eine Lymphbahn direkt verbunden sind

B. Statistische Prüfungen

B.1 Prüfung, ob die Nachweisrate der Wächterlymphknoten bei zentraler Injektion in die Prostatalappen beim Hund statistisch signifikant besser ist als bei Injektion in die periphere Prostatakapsel

Bei elf gültigen Tierversuchen mit zentraler Injektion des Kolloids in die Prostatalappen wurden 54 von 57 nachweisbaren Wächterlymphknoten dargestellt (siehe Tabelle 3.3). Dagegen waren bei sechs Versuchen mit Applikationen in die periphere Prostatakapsel nur 26 von 31 Wächterlymphknoten zu erkennen.

Hypothese: Bei Injektion in das Zentrum der Prostatalappen werden mehr SLN nachgewiesen als bei Injektion in die periphere Prostatakapsel.

Nullhypothese: Bei beiden Injektionstechniken ist die Nachweisrate von SLN gleich hoch.

Es wurde ein χ^2 -Unabhängigkeitstest zur Betrachtung von zwei qualitativen Merkmalen durchgeführt [91]. Die Summierung der nachgewiesenen und nicht nachgewiesenen SLN bei den beiden Methoden ergab die in Tabelle B.1 gezeigte Vierfeldertafel.

	Zentrale Appl. in beide Prostatalappen (Versuch A und B) (i=1)	4 periphere Appl. in die periphere Kapsel (Versuch C) (i=2)	Summe
nachgewiesene SLN (j=1)	54	26	80
nicht nachgewiesene SLN (j=2)	3	5	8
Summe	57	31	88

Tabelle B.1: Vierfeldertafel über nachgewiesene und nicht nachgewiesene SLN bei verschiedenen Injektionstechniken

mit:

$$h_{11} + h_{21} = h_{.1}; \quad h_{11} + h_{12} = h_{1.}; \quad h_{12} + h_{22} = h_{.2}; \quad h_{21} + h_{22} = h_{2.}; \quad h_{11} + h_{12} + h_{21} + h_{22} = n$$

lässt sich die Testgröße χ_r^2

$$\chi_r^2 = n \cdot \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(h_{ij} - \frac{h_{i.} \cdot h_{.j}}{n})^2}{\frac{h_{i.} \cdot h_{.j}}{n}}$$

vereinfachen zu:

$$\chi_r^2 = \frac{n \cdot (h_{11} \cdot h_{22} - h_{12} \cdot h_{21})^2}{h_{1.} \cdot h_{2.} \cdot h_{.1} \cdot h_{.2}} = \frac{88 \cdot (54 \cdot 5 - 3 \cdot 26)^2}{57 \cdot 31 \cdot 80 \cdot 8} = 2,86 \geq 2,7 \quad (\alpha = 0,1)$$

Für $\alpha = 0,1$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 10%) ist die Testgröße größer als der vorgegebene Tabellenwert von 2,7.

Hieraus ergibt sich, dass die Nullhypothese zu verwerfen ist. Die zentrale Applikation in die Prostatalappen liefert eine zuverlässigere Darstellung der SLN.

B.2 Prüfung, ob die Restaktivität in der Prostata des Menschen bei kombinierter Injektionstechnik signifikant größer ist als bei Injektion nur in das Zentrum der Prostatalappen

Bei den in Kapitel 3.1 untersuchten 10 Patienten mit alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen wurde eine durchschnittliche Restaktivität in der Prostata von 9,0% festgestellt. Bei den in Kapitel 3.3 analysierten 10 Patienten lag bei kombinierter Injektionstechnik die durchschnittliche Retention bei 19,2% (Tabelle B.2).

Hypothese: Bei kombinierter Injektionstechnik verbleibt durchschnittlich mehr Aktivität in der Prostata als bei alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen.

Nullhypothese: Bei beiden Injektionstechniken verbleibt im Mittel gleich viel Aktivität in der Prostata.

	Gruppe 1: Injektion in Zentrum der Prostatalappen	Gruppe 2: Kombinierte Injektionstechnik
Restaktivität in der Prostata: Mittelwert M	9,0%	19,2%
Restaktivität Prost.: empirische Streuung s	4,4%	11,2%
Restaktivität Prostata: Minimum	18,9%	39,5%
Restaktivität Prostata: Maximum	3,4%	7,4%
Anzahl Untersuchungen n	10	10

Tabelle B.2: Zusammenfassung der Testwerte beider Kontrollgruppen

Zunächst war das Vorliegen einer Normalverteilung zu überprüfen. Der Test auf Normalverteilung wurde durchgeführt nach David, Pearson und Stephens [76]:

$$a_i = \frac{Max_i - Min_i}{s_i} \Rightarrow a_1 = 3,52; \quad a_2 = 2,87$$

Mit $\alpha = 0,05$ liegen die berechneten Werte der beiden Gruppen zwischen oberer und unterer Schranke der Testtafel. Es kann somit eine Normalverteilung angenommen werden.

Da die Streuungen der beiden Gruppen sehr unterschiedlich sind, kann das Problem nicht mit doppeltem t-Test behandelt werden. Es handelt sich um ein Behrens-Fisher-Problem.

Die Testgröße t ergibt sich zu [91]:

$$t = \frac{M_2 - M_1}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 2,68$$

Die Anzahl der Freiheitsgrade ist beim Behrens-Fisher-Problem zu errechnen mit [91]:

$$m^* = \frac{1}{\frac{c^2}{n_1 - 1} + \frac{(1-c)^2}{n_2 - 1}} = 11,72 \Rightarrow m = 11 \quad (\text{mit: } c = \frac{\frac{s_1^2}{n_1}}{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}} = 0,134)$$

Für $\alpha = 0,05$ und 11 Freiheitsgrade ist die Testgröße t größer als der Tafelwert von 2,20.

Die Nullhypothese ist somit zu verwerfen.

B.3 Prüfung, ob beim Menschen die Anreicherung in den SLN bei kombinierter Injektionstechnik signifikant größer ist als bei Injektion nur in das Zentrum der Prostatalappen

Bei den in Kapitel 3.1 untersuchten 10 Patienten mit alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen wurde in den 42 nachgewiesenen SLN ein durchschnittlicher Kolloid-Uptake von 0,13% festgestellt. Bei den in Kapitel 3.3 analysierten 10 Patienten lag mit kombinierter Injektionstechnik der durchschnittliche Uptake in den 54 SLN bei 0,23% (Tabelle B.3).

Hypothese: Bei kombinierter Injektionstechnik wird durchschnittlich eine stärkere Anreicherung erreicht als bei alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen.

Nullhypothese: Beide Injektionstechniken liefern im Mittel gleich starke Anreicherungen in den SLN.

	Gruppe 1: Injektion in das Zentrum der Prostatalappen	Gruppe 2: Kombinierte Injektionstechnik
SLN-Anreicherung: Mittelwert M	0,113%	0,217%
SLN-Anreicherung: Empirische Streuung s	0,13%	0,23%
Mittelwert der transformierten Werte $\ln(\text{SLN-Anreicherung}) M^t$	-2,691	-1,957
Empirische Streuung der transformierten Werte s^t	1,040	0,931
Anzahl der SLN n	42	54

Tabelle B.3: Zusammenfassung der Testwerte beider Kontrollgruppen

Zunächst war das Vorliegen einer Normalverteilung zu überprüfen. Nach Transformation des SLN-Uptakes zum Logarithmus des Uptakes war eine Normalverteilung der Häufigkeitsverteilung zu vermuten. Deshalb wurden alle Anreicherungswerte transformiert (Tabelle B.3) und das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft.

Transformation : *Anreicherung* $\rightarrow \ln(\text{Anreicherung})$

Das Vorliegen einer Normalverteilung der transformierten Größe wurde mit dem χ^2 -Test durchgeführt [76]. Der Vergleich der vorliegenden Häufigkeiten mit den theoretischen Häufigkeiten einer Normalverteilung mit $\mu_i^t = M_i^t$ und $\sigma_i^t = s_i^t$ lieferte folgende Werte für χ^2 (Tabelle B.4 und Tabelle B.5):

Injektion in das Zentrum der Prostatalappen				
ln(SLN-Uptake)		Ist-Anzahl	Anzahl bei Normalverteilung	χ^2_i
untere Bereichsgrenze	obere Bereichsgrenze			
-5	-3,6	8	7,47	0,038
-3,6	-2,8	12	11,22	0,054
-2,8	-2,0	13	12,12	0,064
-2,0	-1,2	6	7,45	0,283
-1,2	-0,4	3	2,61	0,059
			$\chi^2 = \sum \chi^2_i$	0,499

Tabelle B.4: Vergleich von festgestellter Häufigkeitsverteilung des transformierten SLN-Uptakes nach Injektion in das Zentrum der Prostatalappen mit der theoretischen Häufigkeit bei einer Normalverteilung. Berechnung von χ^2 .

kombinierte Injektionstechnik				
ln(SLN-Uptake)		Ist-Anzahl	Anzahl bei Normalverteilung	χ^2_i
untere Bereichsgrenze	obere Bereichsgrenze			
> -4	-3,2	5	4,15	0,174
> -3,2	-2,4	12	12,21	0,004
> -2,4	-1,6	19	17,94	0,063
> -1,6	-0,8	11	13,16	0,354
> -0,8	0,0	7	4,82	0,989
			$\chi^2 = \sum \chi^2_i$	1,583

Tabelle B.5: Vergleich von festgestellter Häufigkeitsverteilung des transformierten SLN-Uptakes nach kombinierter Injektionstechnik mit der theoretischen Häufigkeit bei einer Normalverteilung. Berechnung von χ^2 .

Die Freiheitsgrade ergeben sich aus fünf Werteintervallen und drei vorgegebenen Werten bei jeder Verteilung (μ_i^t, σ_i^t, n_i) zu 2. Mit $\alpha = 0,05$ liegt χ^2 bei beiden Gruppen unter dem vorgegebenen Tafelwert. **Es darf somit für beide Gruppen eine Normalverteilung der transformierten Anreicherung angenommen werden.**

Die Gleichheit der Streuung wurde mit dem F-Test überprüft [91].

Mit $\alpha = 0,01$ darf die Annahme der Gleichheit der Streuungen nicht verworfen werden.

Somit liegen die Voraussetzungen für die Überprüfung der Hypothese mit dem sog. doppelten t-Test vor [91].

Die Testgröße t ergibt sich zu:

$$t = \frac{M_1^t - M_2^t}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^{t^2} + (n_2 - 1) \cdot s_2^{t^2}}{(n_1 + n_2 - 2)}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} = 3,72$$

Für $\alpha = 0,001$ und 94 Freiheitsgrade ist t größer als der Tafelwert von 3,46. Die kombinierte Injektionstechnik liefert somit eine signifikant höhere logarithmische Anreicherung in den SLN. Damit ist auch die Anreicherung selbst signifikant besser.

Die Nullhypothese ist somit zu verwerfen.

B.4 Prüfung, ob die Anzahl der intraoperativ nachgewiesenen SLN je Patient bei kombinierter Injektionstechnik signifikant größer ist als bei Injektion nur in das Zentrum der Prostatalappen

Bei 201 Patienten, denen das Kolloid durch kombinierte Injektionstechnik appliziert wurde, wurden durchschnittlich 7,57 Wächterlymphknoten entfernt. Bei 322 Patienten mit alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen wurden dagegen nur durchschnittlich 5,59 Wächterlymphknoten intraoperativ lokalisiert und entnommen (Tabelle B.6).

Hypothese: Bei kombinierter Injektionstechnik werden mehr SLN je Patient nachgewiesen als bei alleiniger Injektion in das Zentrum der Prostatalappen.

Nullhypothese: Bei beiden Injektionstechniken ist die Anzahl nachgewiesener SLN je Patient gleich groß.

	Gruppe 1: Injektion in Zentrum der Prostatalappen	Gruppe 2: Kombinierte Injektionstechnik
SLN-Anzahl je Patient: Mittelwert M	5,59	7,57
SLN-Anzahl je Patient: Empirische Streuung s	3,04	3,90
Anzahl von Patienten	322	201

Tabelle B.6: Zusammenfassung der Testwerte beider Kontrollgruppen

Der χ^2 -Test ergab, dass die SLN-Anzahl je Patient nicht normalverteilt ist. Es wurde daher der nichtparametrische Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon durchgeführt [91].

Die 523 Patienten wurden nach der Anzahl der nachgewiesenen SLN aufsteigend sortiert. Ihnen wurde eine Rangzahl nach der SLN-Anzahl zugeordnet. Trat die SLN-Anzahl häufiger auf, wurde die durchschnittliche Rangzahl dieser Gruppe zugeordnet. Die Summe der Rangzahlen R_1 der Gruppe 1 ergab sich zu 73713; bei Gruppe 2 war R_2 gleich 63313. Es wurde ein einseitiger Test durchgeführt (Prüfung, ob die SLN-Anzahl je Patient in Gruppe 2 größer ist als in Gruppe 1). Die Stichprobenfunktion U ergab folgenden Wert:

$$u = R_1 - \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2} = 21710$$

Für große n ist bei Zutreffen der Nullhypothese die Stichprobenfunktion U normalverteilt mit dem Mittelwert $0,5 \cdot n_1 \cdot n_2$ und der Streuung $1/12 \cdot n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)$.

$$z = \frac{u - \frac{1}{2} \cdot n_1 \cdot n_2}{\sqrt{\frac{1}{12} \cdot n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}} = -6,34 \leq -3,09$$

Da die Prüfgröße z für $\alpha = 0,001$ kleiner ist als der Tabellenwert von -3,09, ist die Nullhypothese zu verwerfen.

Literatur

- [1] Atalan G., Holt P.E., Barr F.J., Brown P.J.: *Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers*. Res. Vet. Sci. 67 (1999) 7-15
- [2] Aumüller G.: Anatomie. In: Höfner K., Stief C.G., Jonas U. (Hrsg.): *Benigne Prostatahyperplasie: ein Leitfadens für die Praxis*. Springer: Berlin, Heidelberg; 2000
- [3] Bachter D., Starz H., Volkmar C.H., Vogt H., Büchels H., Balda B.R.: *Die Sentinel Lymphonodektomie beim malignen Melanom*. Der Nuklearmediziner 22 (1999) 245-252
- [4] Bayerische Metallwerke GmbH: *Produktionformation zu Wolfram- und Molybdänlegierungen: Halbwertschicht für γ -Quanten für verschiedene Schwermetallsorten*. Dachau; 2002
- [5] Bembenek A., Ulmer C., Schlag P.M.: *Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik – Kolorektales Karzinom und Analkarzinom*. In Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel Lymphknoten Biopsie*. ecomed: Landsberg; 2001: 191-197
- [6] Berger M.J.: *Energy deposition in water by photons from point isotropic sources*. MIRD pamphlet no. 2; 1968
- [7] Bertolini R., Leutert G.: *Atlas der Anatomie des Menschen. Band 2: Rumpf und Rumpfeingeweide*. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York; 1979
- [8] Borgstein P.J., Pijpers R., Comans E.F., van Diest P.J., Boom R.P., Meijer S.: *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection*. J. Am. Coll. Surg. 186 (1998) 275-283
- [9] Brenner W., Ostertag H., Peppert E., Czech N., Kampen W.U., Muhle C., Luttges J., Henze E.: *Radiation exposure to the personnel in the operating room and in the pathology due to SLN detection with Tc-99m-nanocolloid in breast cancer patients*. Nuklearmedizin 39 (2000) 142-145
- [10] Büchels H.K., Vogt H., Wagner T., Steinfeld D., Sagasser J.: *Sentinel-Lymphonodektomie beim Mammakarzinom*. Der Nuklearmediziner 22 (1999) 261-269
- [11] Cabanas R.M.: *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer 39 (1977) 456-466
- [12] Catarci M., Zaraca F., Angeloni R., Mancini B., de Filippo M.G., Massa R., Carboni M., Pasquini G.: *Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study*. J. Surg. Oncol. 77 (2001) 21-24
- [13] Chang S.C., Anthony S., Koder P.C., Brown S.G.: *Transrectal ultrasound guided manipulation of the canine prostate with minimum intervention*. Lab. Anim. 31 (1997) 219-224

- [14] Cooke D.W., Muenchausen R.E., Bennett B.L., McClellan K.J., Roper J.M., Whittaker M.T., Portis A.M.: *Intrinsic trapping sites and ion-lattice coupling parameters of cerium-doped lutetium oxyorthosilicate*. In: Ralph B.J., Richard C.S. (Hrsg.): *Hard X-Ray, Gamma Ray, and Neutron Detector Physics II*. Proc. SPIE 4141 (2000) 111-119
- [15] Dargent D., Martin X., Mathevet P.: *Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer*. *Gynecol. Oncol.* 79 (2000) 411-415
- [16] De Cicco C., Sideri M., Bartolomei M., Grana C., Cremonesi M., Fiorenza M., Maggioni A., Bociolone L., Mangioni C., Colombo N., Paganelli G.: *Sentinel node biopsy in early vulvar cancer*. *Br. J. Cancer* 82 (2000) 295-299
- [17] Derenzo S.E., Moses W.W., Cahoon J.L., DeVol T.A., Boatner L.: *X-Ray Fluorescence Measurements of 412 Inorganic Compounds*. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 1 (1991) 143-147
- [18] Derenzo S.E., Weber M.J., Bourret-Courchesne E., Klintonberg M.K.: *The Quest for the Ideal Inorganic Scintillator*. *Nucl. Instr. Meth. A* 505 (2003) 111-117
- [19] EURATOM: *Richtlinie 96/29*; Amtsblatt der Europäischen Union Nr. L159 vom 29.06.96; 1-114
- [20] Fabricius P.G.: *Prostata- und Samenblasentumoren*. In: Jocham D., Miller K. (Hrsg.): *Praxis der Urologie*, Bd. II: *Spezielle Urologie*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart; 1994: 121-167
- [21] Fahlenkamp D., Müller W., Schönberger B., Loening S.A.: *Laparoskopische pelvine Lymphadenektomie (LPLA) in der Diagnostik des lokoregionären Prostatakarzinoms*. *Akt. Urol.* 28 (1997) 35-42
- [22] Faile S.P.: *Mercuric Iodine (HgI₂) platelets for x-ray spectroscopy produced by polymer controlled growth*. *J. Cryst. Growth* 50 (1980) 752-756
- [23] Fitzgibbons P.L., LiVolsi V.A.: *Recommendations for Handling Radioactive Specimens Obtained by Sentinel Lymphadenectomy*. *Am. J. Surg. Pathol.* 24 (2000) 1549-1551
- [24] Földi E., Földi M.: *Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems*. In: Földi M., Kubik S. (Hrsg.): *Lehrbuch der Lymphologie*. Gustav Fischer Verlag: Stuttgart, Jena, New York; 1993: 219-262
- [25] Fougères P., Kazandjian A., Prat V., Simon H., Ricard M., Bede J.: *Sentinel node in cancer diagnosis with surgical probes*. *Nucl. Instr. and Meth. A* 458 (2001) 34-40
- [26] Fueger G.F., Schreiner W.: *Dosimetrie offener Radionuklide*. Informatica: Wien; 1985
- [27] Galanski M., Nagel H.D., Stamm G.: *CT-Expositionspraxis in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage*. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren (RöFo)* 173 (2001) R1-R66
- [28] Gallowitsch H.J.: *Lymphoscintigraphy and dosimetry*. In: Munz D.L. (Hrsg.): *The sentinel lymph node concept in oncology. Facts and fiction*. W. Zuckschwerdt Verlag: München, Bern, Wien, New York; 2001: 57-66

- [29] Gardiner R.A., Fitzpatrick J.M., Constable A.R., Crawage R.W., O'Donoghue E.P., Wickham J.E.A.: *Human prostatic lymphoscintigraphy: a preliminary report*. Br. J. Urol. 51 (1979) 300-303
- [30] Gardiner R.A., Fitzpatrick J.M., Constable A.R., Crawage R.W., O'Donoghue E.P.N., Wickham J.E.A.: *Improved techniques in radionuclide imaging of prostatic lymph nodes*. Br. J. Urol. 51 (1979) 561-564
- [31] Gimm O., Dralle H.: *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Schilddrüsenkarzinomen*. In Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel Lymphknoten Biopsie*. ecomed: Landsberg; 2001: 119-125
- [32] Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M.F., Stratmann R.: *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer*. J. Clin. Oncol. 15 (1997) 2345-2350
- [33] Golimbu M., Morales P., Al-Askari S., Brown J.: *Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer*. J. Urol. 121 (1979) 617-620
- [34] Graff H.J.: *Tumoren*. In Merkle W. (Hrsg.): *Urologie*. Hippokrates Verlag: Stuttgart; 1997: 182-193
- [35] Gretschel S., Schlag P.M.: *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Magenkarzinom*. In Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel Lymphknoten Biopsie*. ecomed: Landsberg; 2001: 175-190
- [36] Harder D.: *Elektronen und Betateilchen*. In: Jaeger R.G., Hübner W.: *Dosimetrie und Strahlenschutz*. Thieme Verlag: Stuttgart; 1974: 90-116
- [37] Hauser A.E.: *Prostata Lymphszintigraphie zur Identifikation der Sentinel-Lymphknoten mit ^{99m}Tc-Nanokoll am Hundemodell; Injektionstechniken, Reproduzierbarkeit und anatomische Zuordnung*. Dissertation an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2003
- [38] Heidenreich P., Bares R., Brenner W., Grunwald F., Kopp J., Lottes G., Munz D.L., Reiners C., Risse J.H., Schober O., Schümichen C., Vogt H., Wengenmair H., Werner E.: *Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node; SLN)-Diagnostik*. Nuklearmedizin 40 (2001) 98-101
- [39] Heidenreich P., Vogt H., Bachter D., Büchels H., Steinfeld D., Wawroschek F., Wengenmair H., Wagner Th.: *Das Konzept des Wächterlymphknotens. Stand und klinische Bedeutung*. Dt. Ärzteblatt 98 (2001) 534-540
- [40] Heidenreich P., Wengenmair H., Vogt H.: *Das Konzept des Wächterlymphknotens. Prinzip und klinische Bedeutung*. Med. Monatsschr. Pharm. 24 (2001) 362-368
- [41] Hermon H., Schieber M., James R., Lund J., Antolak A., Morse D., Kolesnikov N., Ivanov Y., Goorsky M., Yoon M., Toney J., Schlesinger T.: *Homogeneity of CdZnTe detectors*. Nucl. Instr. Meth. A 410 (1998) 100-106
- [42] Hitachi Chemical Corporation, Japan: *Produktspezifikation Szintillationskristalle 2004*; www.hitachi-chem.jp/english/products
- [43] Hohlfeld K.: *Elektrische Effekte in Festkörpern*. In Kohlrausch F. (Hrsg.): *Praktische Physik, Band 2*. Teubner Verlag: Stuttgart; 1985; 557-560

- [44] Hohlfeld K.: *Nachweismethoden für ionisierende Strahlen*. In Kohlrausch F. (Hrsg.): *Praktische Physik*, Band 2. Teubner Verlag: Stuttgart; 1985; 542
- [45] Hübner W., Eisenlohr H.H., Jaeger R.G.: *Relativmethoden*. In Jaeger R.G., Hübner W. (Hrsg.): *Dosimetrie und Strahlenschutz*. Thieme Verlag: Stuttgart; 1974: 2. Auflage: 211
- [46] Hübner W.: *Photonenstrahlen (Röntgen- und Gammastrahlen)*. In: Jaeger R.G., Hübner W. (Hrsg.): *Dosimetrie und Strahlenschutz*. Thieme Verlag: Stuttgart; 1974: 2. Auflage: 141-182
- [47] Hullu J.A., Hollema H., Piers D.A., Verheijen R.H.M., van Diest P.J., Mourits M.J.A., Aalders J.G., van der Zee A.J.G.: *Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva*. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000) 2811-2816
- [48] ICRP Publication 23: *Report of the task group on reference man*. Pergamon Press: New York; 1975
- [49] ICRP Publication 38: *Radionuclide Transformations. Energy and Intensity of Emissions*. Pergamon Press: Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt; 1982
- [50] ICRP Publication 60: *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Pergamon Press: Oxford; 1991
- [51] ICRP Publication 80: *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*. Elsevier: Oxford, New York, Tokio; 1999: 116
- [52] ICRU Report 51: *Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry*. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Publications. Maryland; 1993
- [53] Ishii M.: *Research and development of Ce-doped GSO scintillation crystals*. In: Elena A. (Hrsg.): *Gamma-Ray Detector Physics and Applications*. Proc. SPIE 2305 (1994) 68-79
- [54] Ivancevic V., Munz D.L.: *Radiopharmaceuticals and dyes*. In: Munz D.L. (Hrsg.): *The sentinel lymph node concept in oncology. Facts and fiction*. W. Zuckschwerdt Verlag: München, Bern, Wien, New York; 2001: 37-54
- [55] Jung H.: *Strahlenrisiken und Strahlenschutz*. In: Buchert G., Czarwinski R., Martini E., Rühle H., Wust P. (Hrsg.): *Strahlenschutz*. Hoffmann Verlag: Berlin; 2003: 7-20
- [56] Kaplan W.D., Whitmore W.F., Gittes R.F.: *Visualization of canine and human prostatic lymph nodes following intraprostatic injection of technetium 99m antimony sulfide colloid*. *Invest. Radiol.* 15 (1980) 34-38
- [57] Kiss F., Szentágothai J.: *Anatomischer Atlas des menschlichen Körpers. Band III: Nervensystem Angiologie Sinnesorgane*. Gustav Fischer Verlag: Stuttgart; 1971
- [58] Kleinknecht H.: *Detektoren für Teilchenstrahlung*. Teubner Verlag: Stuttgart; 1992: 3. Auflage: 93
- [59] Kohlrausch F.: *Praktische Physik. Band 3: Tabellen und Diagramme*. Teubner Verlag: Stuttgart; 1986

- [60] Krieger H.: *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz. Band 1: Grundlagen*. Teuber Verlag: Stuttgart; 1998
- [61] Kubik S.: *Anatomie des Lymphgefäßsystems*. In: Földi M., Kubik S. (Hrsg.): *Lehrbuch der Lymphologie*. Gustav Fischer Verlag: Stuttgart, Jena, New York; 1993: 1-201
- [62] Lachish U.: *CdTe and CdZnTe semiconductor gamma detectors equipped with ohmic contacts*. Nucl. Instr. Meth. A 436 (1999) 146-149
- [63] Liptay M.J., Masters G.A., Winchester D.J., Edelmann B.L., Garrido B.J., Hirschtritt T.R., Perlman R.M., Fry W.A.: *Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small lung cancer*. Ann. Thorac. Surg. 70 (2000) 384-389
- [64] Marketch International: Produktspezifikation Szintillationskristalle 2004; www.mkt-intl.com
- [65] Mc Dowell G.C., Johnson J.W., Tenney D.M., Johnson D.E.: *Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer: Indications, complications, and results in 217 cases*. Urology 35 (1990) 476-482
- [66] Menon M., Menon S., Strauss H.W., Catalona W.J.: *Demonstration of the existence of canine prostatic lymphatics by radioisotope technique*. J. Urol. 118 (1977) 274-277
- [67] Metzger B.: *Histologische, ultrastrukturelle und histochemische Untersuchungen an der Prostata des Hundes*. Inaug. Diss. an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig – Maximilians – Universität München, 1993
- [68] Miller K., Weißbach L. (Hrsg.): *Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. Mitteilungen der DGU und des BDU*. Urologe A 38 (1999) 388-401
- [69] Morton D.L., Wen D.R., Cochran A.J.: *Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to elective lymphadenectomy or watch and wait*. Surg. Oncol. Clin. North Am. 1 (1990) 247- 259
- [70] Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch. Surg. 127 (1992) 392-399
- [71] Munding H., Wengenmair H., Dorn R., Kopp J., Harzmann R.: *Lokoregionäres Prostatakarzinom: Interstitielle Seeds-Therapie*. Uro-News 5 (2001) 50-52
- [72] Nycomed Amersham Sorin: Produktinformation Nanocoll (2000)
- [73] Paul D.B., Loening S.A., Narayana A.S., Culp D.A.: *Morbidity from pelvic lymphadenectomy in staging carcinoma of the prostate*. J. Urol. 129 (1983) 1141-1144
- [74] Pschyrembel W.: *Medizinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Verlag: Berlin; 1982: 1246

- [75] Pijpers R., Borgstein P.J., Meijer S; Krag D.N., Hoekstra O.S., Greuter H.N., Teule G.J.: *Transport and Retention of Colloidal Tracers in Regional Lymphoscintigraphy in Melanoma: Influence on Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy*. Melanoma Research 8 (1998) 413-418
- [76] Ramm B., Hofmann G.: *Biomathematik und medizinische Statistik*. Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart; 1987
- [77] Reich H.: *Dosimetrie ionisierender Strahlung*. Teubner Verlag: Stuttgart; 1990
- [78] Reich H.: *Grundlagen der Dosimetrie und Dosisumrechnungen*. In Kohlrausch F. (Hrsg.): *Praktische Physik*, Band 2. Teubner Verlag: Stuttgart; 1985; 664-673
- [79] Ricard M.: *Intraoperative detection of radiolabeled compounds using a hand held gamma probe*. Nucl. Instr. Meth. A 458 (2001) 26-33
- [80] Sano T., Katai H., Sasako M., Maruyama K.: *Gastric lymphography and detection of sentinel nodes*. Recent Results Cancer Res. 157 (2000) 253-258
- [81] Schicha H., Schober O.: *Nuklearmedizin*. Schattauer Verlag: Stuttgart; 1997: 21
- [82] Schönberger T.: *Prostata Lymphszintigraphie mit ^{99m}Tc-Nanocoll® zur Identifikation der Sentinel Lymphknoten am Hundemodell: Uptake und Biokinetik bei unterschiedlichen Injektionsstrategien*. Dissertation an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig–Maximilians–Universität München, 2003
- [83] Schuessler W.W., Pharand D., Vancaille Th.G.: *Laparoscopic standard pelvic node dissection for carcinoma of the prostate: Is it accurate?* J. Urol. 150 (1993) 898-901
- [84] Siccac Corporation, Shanghai, China: *Produktspezifikation zu Szintillationskristallen*. 2004: www.siccac.com
- [85] Smith H.: *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 60. Pergamon Press: Oxford, New York; 1991: 68
- [86] Snyder W.S., Fisher H.L.(Jr), Ford M.R., Warner G.G.: *Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom*. J. Nucl. Med. 3 (1969) 7-52
- [87] Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G., Watson S.B.: "S", *absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs*. MIRD pamphlet no. 11, 1975. Auszüge in: Fueger G.F., Schreiner W. (Hrsg.): *Dosimetrie offener Radionuklide*. Informatica: Wien; 1985: 286-315
- [88] Stabin M.G.: *Mirdose: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine*. J. Nucl. Med. 37 (1996) 538-546
- [89] Stone A.R., Merrick M.V., Chisholm G.D.: *Prostatic Lymphoscintigraphy*. Brit. J. Urol. 51 (1979) 556-560

- [90] Stone N.N., Stock R.G., Unger P.: *Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques*. J. Urol. 158 (1997) 1891-1894
- [91] Storm R.: *Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle*. VEB Fachbuchverlag: Leipzig; 1986
- [92] Strahlenschutzkommission: *Strahlenexposition von Personen durch nuklearmedizinisch untersuchte Patienten*. Empfehlung vom 23./24. April 1998. Bundesanzeiger Nr. 208 vom 5.11.1998
- [93] Suzuki K., Ito K., Okazaki H., Ono Y., Kurokawa K., Suzuki T., Yamanaka H.: *Estimation of canine prostatic volume: nomogram based on prostatic cubic volume*. Int. Urol. Nephrol. 30 (1998) 725-730
- [94] Suzuki T., Kurokawa K., Yamanaka H., Jimbo H.: *Lymphatic drainage of the prostate gland in canines*. Prostate 21 (1992) 279-286
- [95] Terada K.Y., Shimizu D.M., Wong H.J.: *Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva*. Gynecol. Oncol. 76 (2000) 40-44
- [96] Töndury G.: *Angewandte und topographische Anatomie*. Thieme Verlag: Stuttgart; 1970: 214-216
- [97] Toubektsis S.N., Polychroniadis E.K., Economou N.A.: *Single crystal growth of α -HgI₂ from the melt through the intermediary growth of the α' -HgI₂ phase*. J. Cryst. Growth 73 (1985) 589-598
- [98] Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V., Viale G., Zurrada S., Bedoni M., Costa A., de Cicco C., Geraghty J.G., Luini A., Sacchini V., Veronesi P.: *Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes*. Lancet 349 (1997) 1864-1867.
- [99] Vogt H., Bachter D., Büchels H.K., Wengenmair H., Dorn R., Heidenreich P.: *Nachweis des Sentinel-Lymphknotens mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung beim malignen Melanom*. Nuklearmedizin 38 (1999) 95-100
- [100] Vogt H., Wawroschek F., Wengenmair H., Wagner T., Kopp J., Dorn R., Gröber S., Heidenreich P.: *Sentinel Lymphknoten Diagnostik beim Prostatakarzinom. Teil I: Methodik und klinische Ergebnisse*. Nuklearmedizin 41 (2002) 95-101
- [101] Vogt H., Wengenmair H., Kopp J., Dorn R., Gröber S., Heidenreich P.: *Der Sentinel Lymphknoten (SLN): prä- und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik*. Der Nuklearmediziner 4 (1999) 223-252
- [102] Waddington W.A., Keshtgar M.R.S., Taylor I., Lakhani S.R., Short M.D., Ell P.J.: *Radiation Safety of the Sentinel Lymph Node Technique in Breast Cancer*. Eur. J. Nucl. Med. 27 (2000) 377-391
- [103] Wagner Th., Büchels H.K., Steinfeld D., Wawroschek F., Vogt H.: *Histopathologische Aspekte der Sentinel-Lymphonodektomie beim Mammakarzinom und beim Prostatakarzinom: vorläufige Untersuchungsergebnisse der erweiterten Lymphknoten aufarbeitung im Rahmen der Routinediagnostik*. Nuklearmedizin 38 (1999) 293-300

- [104] Wawroschek F., Vogt H., Bachter D., Weckermann D., Hamm M., Harzmann R.: *First experience of gamma probe guided sentinel lymph node surgery in penile cancer*. Urol. Res. 28 (2000) 246-249
- [105] Wawroschek F., Vogt H., Weckermann D., Wagner T., Hamm M., Harzmann R.: *Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer*. J. Urol. 166 (2001) 1715-1719
- [106] Wawroschek F., Vogt H., Weckermann D., Wagner Th., Harzmann R.: *Identifikation der Schildwächter-Lymphknoten des Prostatakarzinoms – Ergebnisse eines neuen Stagingverfahrens*. Der Nuklearmediziner 22 (1999) 283-291
- [107] Wawroschek F., Vogt H., Wengenmair H., Weckermann D., Hamm M., Keil M., Graf G., Heidenreich P., Harzmann R.: *Prostate Lymphoscintigraphy and Radio-Guided Surgery for Sentinel Lymph Node Identification in Prostate Cancer – Technique and Results of the First 350 Cases*. Urol. Int. 70 (2003) 303-310
- [108] Wawroschek F., Wagner T., Hamm M., Weckermann D., Vogt H., Märkl B., Gordijn R., Harzmann R.: *The Influence of Serial Sections, Immunohistochemistry, and Extension of Pelvic Lymph Node Dissection on the Lymph Node Status in Clinically Localized Prostate Cancer*. Eur. Urol. 43 (2003) 132-137
- [109] Wawroschek F., Wengenmair H., Senekowitsch-Schmidtke R., Hamm M., Henke J., Schönberger T., Hauser A., Erhardt W., Harzmann R.: *Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics depending on different injection strategies*. Urol. Res. 31 (2003) 152-158
- [110] Weber S., Christ D., Kurzeja M., Engels R., Kemmerling G., Halling H.: *Comparison of LuYAP, LSO, BGO as Szintillators for High Resolution PET Detectors*. IEEE Trans. Nucl. Sci. 50 (2003) 1370-1372
- [111] Weingärtner K., Ramaswamy A., Bittinger A., Gerharz E.W., Vöge D., Riedmiller H.: *Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic*. J. Urol. 156 (1996) 1969-1971
- [112] Wengenmair H., Kopp J., Heidenreich P.: *Gamma probes: Quality criteria, minimal requirements and future developments*. In: Munz D.L. (Hrsg.): *The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology*. Zuckschwerdt Verlag: München, Bern, Wien, NewYork; 2001: 68-80
- [113] Wengenmair H., Kopp J., Sciuk J.: *Quality Criteria of Gamma Probes: Requirements and Future Developments*. In: Schauer A., Becker W., Reiser M.F., Possinger K. (Hrsg.): *The Sentinel Lymph Node Concept*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York; 2004: 113-125
- [114] Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Heidenreich P.: *Gammasonden für die Sentinel-Lymphonodektomie – Qualitätsmerkmale und Anforderungen*. In: Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. ecomed: Landsberg; 2001: 49-61
- [115] Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Heidenreich P.: *Qualitätskriterien für Meßsonden zur intraoperativen Lokalisation Tc-99m-markierter Lymphknoten*. Z. Med. Phys. 9 (1999) 122-128
- [116] Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Heidenreich P.: *Qualitätskriterien und Vergleich von Gammasonden zur Sentinel-Lymphonodektomie*. Der Nuklearmediziner 4 (1999) 271-280

- [117] Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Wawroschek F., Gröber S., Dorn R., Heidenreich P.: *Sentinel lymph node diagnostic in prostate carcinoma: Part II Biokinetics and dosimetry of ^{99m}Tc-Nanokolloid after intraprostatic injection*. Nuklearmedizin 41 (2002) 102-107
- [118] Whitmore W.F., Blut R.D., Kaplan W.D., Gittes R.F.: *Radiocolloid scintigraphic mapping of the lymphatic drainage of the prostate*. J. Urol. 124 (1980) 62-67
- [119] Winfield H.N., Donovan J.F., See W.A., Loening S.A., Williams R.D.: *Urological laparoscopic surgery*. J. Urol. 146 (1991) 941-948
- [120] Ziegler S.I., Pichler B.J.: *Neue technische Entwicklungen in der Nuklearmedizin*. Z. Med. Physik 10 (2000) 237-245
- [121] Zuckier L.S., Finkelstein M., Kreutzer E.R., Stone P.L., Freed S.Z., Bard R.H., Blaufox M.D., Freeman L.M.: *Technetium-99m antimony sulphide colloid lymphoscintigraphy of the Prostate by direct transrectal injection*. Nucl. Med. Commun. 11 (1990) 589-596

Publikationen des Autors

Wengenmair H., Stritzker B., Rauschenbach B.: *A new apparatus for photon- and ion-beam-assisted deposition*. Rev. Sci. Instrum. 66 (1995) 1083-1085

Wengenmair H., Gerlach J.W., Preckwinkel U., Stritzker B., Rauschenbach B.: *Photon and ion beam assisted deposition of titanium nitride*. Appl. Surf. Sci. 99 (1996) 313

Wengenmair H., Gerlach J.W., Preckwinkel U., Stritzker B., Rauschenbach B.: *Crystallographic structure of δ -TiN films prepared by photon and ion beam assisted deposition*. Nucl. Instr. Meth. B 113 (1996) 196-200

Gerlach J.W., Wengenmair H., Hartmann J., Assmann W., Rauschenbach B.: *Ion beam assisted deposition induced composition changes in titanium nitride*. Phys. Stat. Sol. (a) 155 (1996) 181

Gerlach J.W., Preckwinkel U., Wengenmair H., Kraus T., Rauschenbach B.: *Biaxial alignment of TiN films prepared by ion beam assisted deposition*. Appl. Phys. Lett. 68 (1996) 2360-2362

Königer A., Gerlach J.W., Wengenmair H., Hammerl C., Hartmann J., Rauschenbach B.: *Mechanical characterisation of titanium nitride films formed by low-energy ion beam assisted deposition*. Surf. Coat. Technol. 84 (1996) 439

Wengenmair H., Gerlach J.W., Zeitler M., Kraus T., Rauschenbach B., Huber H., Assmann W.: *Influence of additional UV-light illumination on preparation of TiN by ion beam assisted deposition*. Nucl. Instr. Meth. B 120 (1996) 286

Gerlach J.W., Wengenmair H., Stritzker B., Rauschenbach B.: *Titanium nitride formation by low energy Ar ion bombardement and UV-light irradiation during deposition*. Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 396 (1996) 491

Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Heidenreich P.: *Qualitätskriterien für Meßsonden zur intraoperativen Lokalisation Tc-99m-markierter Lymphknoten*. Z. Med. Phys. 9 (1999) 122-128

Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Heidenreich P.: *Qualitätskriterien und Vergleich von Gammasonden zur Sentinel-Lymphonodektomie*. Der Nuklearmediziner 4 (1999) 271-280

Vogt H., Wengenmair H., Kopp J., Dorn R., Gröber S., Heidenreich P.: *Der Sentinel-Lymphknoten (SLN): prä- und intraoperative nuklearmedizinische Diagnostik*. Der Nuklearmediziner 4 (1999) 233-252

Vogt H., Bachter D., Büchels H.K., Wengenmair H., Dorn R., Heidenreich P.: *Nachweis des Sentinel-Lymphknotens mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung bei malignem Melanom*. Nuklearmedizin 38 (1999) 95-100

Bücklein W., Wengenmair H.: *Harmonic Imaging – Was ist das?* Röntgenpraxis 52 (1999) 87-89

Heidenreich P., Vogt H., Bachter D., Büchels H., Steinfeld D., Wawroschek F., Wengenmair H., Wagner T.: *Das Konzept des Wächterlymphknotens*. Deutsches Ärzteblatt 9 (2001) 534 – 540

- Munding H., Wengenmair H., Dorn R., Kopp J., Harzmann R.: *Lokoregionäres Prostatakarzinom: Interstitielle Seeds-Therapie*. Uro-News 5 (2001) 50-52
- Heidenreich P., Bares R., Brenner W., Grünwald F., Kopp J., Munz D.L., Reiners C., Risse J.H., Schober O., Schümichen C., Vogt H., Wengenmair H., Werner E.: *Verfahrensanweisung für die nuklearmedizinische Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node; SLN) –Diagnostik*. Nuklearmedizin 40 (2001) 98-101
- Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Heidenreich P.: *Gammasonden für die Sentinel-Lymphonodektomie – Qualitätsmerkmale und Anforderungen*. In: Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. ecomed: Landsberg; (2001) 49-61
- Kopp J., Wengenmair H., Heidenreich P.: *Strahlenexposition von Personal und Patient bei der Sentinel-Lymphonodektomie*. In: Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. ecomed: Landsberg; 2001: 63-68
- Wengenmair H., Kopp J., Heidenreich P.: *Gamma probes: Quality criteria, minimal requirements and future developments*. In: Munz D.L. (Hrsg.): *The Sentinel Lymph Node Concept in Oncology*. Zuckschwerdt Verlag: München, Bern, Wien, NewYork; 2001: 68-80
- Wawroschek F., Vogt H., Hamm M., Wagner Th., Wengenmair H., Heidenreich P., Harzmann R.: *Sentinel-Lymphknoten-Diagnostik-Urogenitaltrakt-Tumoren des Mannes*. In: Schlag P.M. (Hrsg.): *Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*. ecomed: Landsberg; 2001: 139-161
- Heidenreich P., Wengenmair H., Vogt H.: *Das Konzept des Wächterlymphknotens. Prinzip und Klinische Bedeutung*. Med. Monatsschr. Pharm. 24 (2001) 362-368
- Vogt H., Wawroschek F., Wengenmair H., Wagner T., Kopp J., Dorn R., Gröber S., Heidenreich P.: *Sentinel lymph node diagnostic in prostate carcinoma: Part I: Technique and clinical evaluation*. Nuklearmedizin 41 (2002) 95-101
- Wengenmair H., Kopp J., Vogt H., Wawroschek F., Gröber S., Dorn R., Heidenreich P.: *Sentinel lymph node diagnostic in prostate carcinoma: Part II: Biokinetics and dosimetry of ^{99m}Tc-Nanocolloid after intraprostatic injection*. Nuklearmedizin 41 (2002) 102-107
- Wawroschek F., Vogt H., Wengenmair H., Weckermann D., Hamm M., Keil M., Graf G., Heidenreich P., Harzmann R.: *Prostate Lymphoscintigraphy and Radio-Guided Surgery for Sentinel Lymph Node Identification in Prostate Cancer – Technique and Results of the first 350 cases*. Urol. Int. 70 (2003) 303-310
- Wawroschek F., Wengenmair H., Senekowitsch-Schmidtke R., Hamm M., Henke J., Schönberger T., Hauser A., Erhardt W., Harzmann R.: *Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics depending on different injection strategies*. Urol. Res. 31 (2003) 152-158
- Wengenmair H., Kopp J., Sciuk J.: *Quality Criteria of Gamma Probes: Requirements and Future Developments*. In: Schauer A., Becker W., Reiser M.F., Possinger K. (Hrsg.): *The Sentinel Lymph Node Concept*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York; 2004: 113-125

Danksagung

Diese Arbeit ist das Ergebnis meiner wissenschaftlichen Arbeit der letzten fünf Jahre. Dass ich neben den vielen Routineaufgaben eines Medizinsphysikers am Klinikum Augsburg - einer nichtuniversitären Einrichtung - auch diese wissenschaftliche Tätigkeit ausüben durfte, bin ich sehr dankbar. Der Dank geht hierbei an meine Vorgesetzten, Herrn Dipl.-Phys. Jürgen Kopp, Herrn Prof. Dr. Peter Heidenreich und dessen Nachfolger Herrn Prof. Dr. Joachim Sciuk. Letzterer hat mich nicht nur immer wieder zur Zusammenfassung meiner wissenschaftlichen Ergebnisse motiviert, sondern war auch mit wertvollen Ratschlägen zur Abfassung der Dissertation zur Stelle. Herrn Prof. Dr. Peter Heidenreich möchte ich besonders dafür danken, dass er mir den Weg zur Promotion an der Technischen Universität München aufzeigte.

Großen Dank schulde ich Frau Prof. Dr. Dr. Reingard Senekowitsch-Schmidtke und Herrn Prof. Dr. Stephan Paul für ihre Bereitschaft mich bei dieser Dissertation an der Technischen Universität München zu betreuen.

Im Rahmen des Projektes „SLN-Prostata“ durfte ich in einem interdisziplinären Team aus Nuklearmedizinern, Urologen, Pathologen, Veterinärmedizinern und Physikern arbeiten, in dem stets die konstruktive und unkomplizierte Zusammenarbeit im Vordergrund stand. Kein Problem wurde auf die lange Bank geschoben sondern am besten gleich über den kleinen Dienstweg angegangen. Die Vielzahl von Publikationen zu diesem Thema zeugt von der fruchtbaren Kooperationen der beteiligten Partner. Ich danke hiermit allen Beteiligten für das beispielhafte Zusammenwirken. Besonderer Dank gilt hierbei Herrn Priv.-Doz. Dr. Friedhelm Wawroschek und Herrn Dr. Harry Vogt.

Speziell bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik sowie des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieentscheidung der Technischen Universität München, die viel Zeit und Mühe bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchung investierten. Besonders erwähnen möchte ich hierbei Frau Prof. Dr. Dr. Reingard Senekowitsch-Schmidtke, Herrn Professor Dr. Dr. Wolf Erhardt, Frau Dr. Tanja Schönberger und Frau Dr. Andrea Hauser. In diesem Zusammenhang möchte ich auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken, die die Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen finanziell unterstützte.

Nicht zuletzt bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Hadwig Sternschulte, sowie Herrn und Frau Dr. Holl für die konstruktiven Vorschläge zur Gestaltung und Strukturierung der Dissertation.