

Diplomarbeit

Diagnostische Wertigkeit der TOF-¹⁸F-FDG PET/CT bei Patient*innen mit benignen Pankreastumoren – eine retrospektive Studie

eingereicht von

Viktor Sipos

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

Klinische Abteilung für Nuklearmedizin

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ Susanne Stanzel

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Reingard M. Aigner

Dr.ⁱⁿ Tina Nazerani Hooshmand

Graz, am 22.07.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.07.2022

Viktor Sipos eh

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei Frau Univ. FÄ Dr.in Susanne Stanzel für ihre ausgezeichnete Betreuung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Sie haben mich in allen Phasen der Entstehung dieser Diplomarbeit unterstützt und sind mir stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ich hätte mir keine bessere Betreuerin für meine Diplomarbeit wünschen können.

Vielen lieben Dank auch an meine weiteren Betreuerinnen, Univ.-Prof.in Dr.in Reingard M. Aigner und Dr.in Tina Nazerani Hooshmand.

Ich möchte an dieser Stelle meine unendliche Dankbarkeit gegenüber meiner Familie zum Ausdruck bringen. Dies gilt für meinen Eltern, Dr. Seres Erika und Dr. Sipos Miklós, die mich in Allem und immer unterstützt und ein erfolgreiches Studium ermöglicht haben. Ein herzlicher Dank gilt auch an meiner Schwester, Dr. Sipos Nikolett, die mit ihrer Erfahrung und Motivationskraft mich immer mit guten Ratschlägen unterstützt und motiviert hat. Köszönöm!

Ein besonderer Dank geht an meine Verlobte, Dr. Torma Adrienne, die glücklicherweise bald meine Frau wird. Sie war immer für mich da, in allen Tiefen und Höhen und hat mich emotional unterstützt. Ich bin sehr stolz auf sie!

Weiters möchte ich mich bei meiner Gastfamilie bedanken, besonders bei meinem Gastvater, Dr. Anton Groihofer, der mir immer unendlich viel geholfen hat. Er hat auch eine große Rolle darin gespielt, dass ich dieses Studium gewählt habe.

Abschließend möchte ich all meinen Freunden danken, die mich während der gesamten Studienzeit begleitet haben und mich mit zahlreichen schönen Momenten bereichert haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	ix
Abstract	xi
1 Grundlagen/ Anatomie	13
1.1 Pankreas	13
1.1.1 Blutversorgung	14
1.1.2 Innervation	14
1.2 Physiologie	15
1.2.1 Funktionen	15
1.3 Pathologie	15
1.3.1 Akute Pankreatitis	16
1.3.2 Chronische Pankreatitis	17
1.3.3 Gutartige Pankreastumoren	18
1.4 Diagnostik	20
1.5 Therapie	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Studienaufbau und Patient*innenkollektiv	22
2.2 PET	22
2.3 CT	23
2.4 Tracerprinzip	24
2.4.1 ¹⁸ Fluor	25
2.5 ¹⁸ F-FDG PET/CT	25

2.5.1	<i>Time-of-flight</i>	28
2.6	Ablauf der ¹⁸ F-FDG PET/CT	30
2.6.1	Auswertung der PET/CT	31
2.7	Statistik.....	31
3	Resultate	31
3.1	Patient*innencharakteristika	32
3.2	Visuelle PET/CT Beurteilung mit und ohne TOF	33
3.2.1	Visuelle PET/CT Beurteilung mit und ohne TOF bei Läsionen < 3 cm	35
3.3	SUVmax der Früh- und Spätaufnahme.....	36
3.4	Volumen in cm ³ mit und ohne TOF	38
3.5	Korrelationsanalyse.....	38
4	Diskussion	42
5	Schlussfolgerung	43
6	Literaturverzeichnis	45

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
BGO	Bismutgermanat
bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Zirka
CEA	Carcinoembryonales Antigen
Cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CP	chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DP	Dual phase
EUS	Endoskopischer Ultraschall
ERCP	endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie
FDG	Fluordesoxyglucose
¹⁸ F	¹⁸ Fluor
¹⁸ F-FDG PET/CT	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie/ Computertomographie
g	Gramm
GLUT 1	Glukosetransporter 1
GSO	Gadoliniumoxyorthosilicat
HD-PET	High definition Positronenemissionstomographie
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
keV	Kiloelektronenvolt
LOR	Line of response
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
MBq	Megabecquerel
MCN	Muzinös zystische Neoplasie
mm	Millimeter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NET	Neuroendokriner Tumor
NECT	Neuroendokriner zystischer Tumor
PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	Post injectionem

SAP	Schwere akute Pankreatitis
SCN	Seröse zystische Neoplasie
SMA	Serös-mikrozystisches Adenom
SPN	Solid-pseudopapilläre Neoplasie
SPSS	Statistical Program for Social Sciences
STABW	Standardabweichung
SUVmax	Maximum standardized uptake value
™	Trademark
TOF	Time-of-Flight
V.	Vena
v.a.	Vor allem
VOI	Volume of interest
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Pankreas (4).....	13
Abbildung 2: Arterielle Versorgung des Pankreas (3)	14
Abbildung 3: ¹⁸ F-FDG PET MIP Ganzkörper	18
Abbildung 4: ¹⁸ F-FDG PET/CT transaxial.....	18
Abbildung 5: Tracerprinzip (30).....	25
Abbildung 6: Chemische Struktur von ¹⁸ F-FDG (38)	26
Abbildung 7: MIP PET-Bild des Ganzkörpers mit physiologischem ¹⁸ F-FDG Verteilungsmuster.....	27
Abbildung 8: ¹⁸ F-FDG PET Frühaufnahme mit TOF	27
Abbildung 9: ¹⁸ F-FDG PET Spätaufnahme mit TOF	27
Abbildung 10: ¹⁸ F-FDG PET mit TOF.....	29
Abbildung 11: ¹⁸ F-FDG PET ohne TOF	29
Abbildung 12: Diagnostisches CT des Oberbauches in der portalvenösen Phase	29
Abbildung 13: ¹⁸ F-FDG PET mit TOF transaxial	30
Abbildung 14: ¹⁸ F-FDG PET ohne TOF transaxial.....	30
Abbildung 15: Mikrozystisches seröses Adenom im Corpus pancreatis im ¹⁸ F-FDG PET mit TOF	35
Abbildung 16: Mikrozystisches seröses Adenom im Corpus pancreatis im ¹⁸ F-FDG PET ohne TOF.....	35
Abbildung 17: Diagnostische CT des Oberbauches mit Pankreasprotokoll.....	35
Abbildung 18: SUVmax Mittelwerte je nach Tumortyp	38
Abbildung 19: Streudiagramme des CRP-Werts mit dem SUVmax der Spätaufnahme mit (A) und ohne TOF (B)	39
Abbildung 20: Streudiagramme der Leukozyten mit dem SUVmax der Spätaufnahme mit (A) und ohne TOF (B)	40
Abbildung 21: Streudiagramme der Leukozyten mit dem SUVmax der Frühaufnahme mit TOF.....	40
Abbildung 22: Streudiagramme der Lipase mit dem SUVmax der Spätaufnahme mit und ohne TOF (A, B), bzw. der Frühaufnahme mit und ohne TOF (C, D)	40
Abbildung 23: ¹⁸ F-FDG PET mit TOF 30 Min. p.i.	41
Abbildung 24: ¹⁸ F-FDG PET mit TOF 90 Min. p.i. beim selben Patienten	41
Abbildung 25: ¹⁸ F-FDG PET Ganzkörper MIP 30 Min. p.i. mit Zeichen der zentralen und peripheren Knochenmarksaktivierung.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zystische Läsionen des Pankreas (4, 6, 11, 14, 16, 18, 20, 21)	20
Tabelle 2: Charakteristika der Patient*innen (n=34)	33
Tabelle 3: Ergebnisse der visuellen Beurteilung (n=34).....	34
Tabelle 4: Ergebnisse der visuellen Beurteilung bei Läsionen < 3 cm (n=24).....	36
Tabelle 5: Entwicklung des SUVmax mit und ohne TOF	37
Tabelle 6: SUVmax Vergleich in Früh- und Spätaufnahmen.....	37
Tabelle 7: Volumen in cm ³ mit und ohne TOF, Läsionsgröße in cm	38
Tabelle 8: P-Werte der Korrelationsanalyse der Laborparameter mit SUVmax der Früh- und Spätaufnahmen mit und ohne TOF. Die statistisch signifikanten P-Werte sind fett hervorgehoben.....	39
Tabelle 9: Laborparameter.....	41

Zusammenfassung

Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist einerseits die Beantwortung der Frage, ob der Time-of-Flight (TOF) Rekonstruktionsalgorithmus einen Nutzen bei der Beurteilung histologisch gesicherter benigner Pankreastumoren in der ^{18}F -FDG PET/CT hat, und andererseits die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der TOF- ^{18}F -FDG PET/CT bei Pankreasläsionen kleiner 3 cm. Außerdem soll überprüft werden, ob eine Korrelation der regionalen Speicherintensität (SUVmax) mit spezifischen Laborparametern zum Zeitpunkt der PET/CT besteht.

Material und Methoden

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden 34 Patient*innen mit histologisch gesicherten gutartigen Pankreastumoren einer zweiphasigen (engl. dual phase, DP) ^{18}F FDG-PET/CT unterzogen mit Aufnahmen 30 und 90 Min. p.i. und diagnostischem CT des Oberbauches. Die Aufnahmen mit und ohne TOF-Rekonstruktion wurden miteinander verglichen und sowohl qualitativ (visuelle Beurteilung) als auch quantitativ mittels Messung der regionalen Speicherintensität und des Volumens in cm^3 (VOI) der Pankreasläsionen ausgewertet. Die regionale Speicherintensität der Pankreasläsionen wurde mittels Messung des SUVmax (Standard Uptake Value) mit und ohne TOF in den Früh- und Spätaufnahmen quantifiziert. Außerdem wurden die Laborparameter (Leukozyten, CRP, Amylase, Lipase) der Patient*innen zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung erhoben und mit den gemessenen SUVmax-Werten verglichen.

Ergebnisse

Von 34 Pankreasläsionen wurden mit TOF 20 und ohne TOF 15 als benigne bewertet. Der Anteil der richtig als benigne bewerteten Läsionen an der Gesamtanzahl der Läsionen (=Effektivität) betrug mit TOF 58,8% (20/34) und ohne TOF 44,1% (15/34). Die Sensitivität der ^{18}F -FDG PET/CT betrug somit mit TOF 66,7% und ohne TOF 65,2% ($P=0,072$). Die mittlere Läsionsgröße \pm STABW betrug $2,6 \pm 2,3$ cm. Von 24 Pankreasläsionen kleiner als 3 cm wurden mit TOF 14 und ohne TOF 11 als benigne bewertet. Die Effektivität bei den Läsionen kleiner 3 cm betrug somit mit TOF 58% (14/24) und ohne TOF-Rekonstruktion 46% (11/24) und die Sensitivität 66,7% (14/21)

bzw. 68,8% (11/16) ($P=0,172$). Mit TOF waren 3 Läsionen nicht beurteilbar, im Gegensatz zu 8 Läsionen ohne TOF.

Schlussfolgerung

Mit TOF-Rekonstruktion konnten um 14,7% (5/34) mehr Pankreasläsionen richtig diagnostiziert werden als ohne TOF. Mithilfe TOF konnten somit mehr benigne und insbesondere kleine ($< 3\text{cm}$) Läsionen als solche erkannt werden, jedoch konnte keine statistisch signifikante Steigerung der Diagnoserate erzielt werden.

Abstract

Objective

The aim of this work is, on the one hand, to answer the question of whether the time-of-flight (TOF) reconstruction algorithm is useful in the assessment of histologically confirmed benign pancreatic tumors in ^{18}F -FDG PET/CT and, on the other hand, to assess the diagnostic value of TOF- ^{18}F -FDG PET/CT in pancreatic lesions less than 3 cm. Furthermore, the correlation of the maximum tracer uptake (SUVmax) of the pancreatic lesions with specific laboratory parameters at the time of the PET/CT is to be assessed.

Material and methods

As part of the retrospective study, 34 patients with histologically confirmed benign pancreatic tumors were subjected to dual phase (DP) ^{18}F -FDG-PET/CT with imaging 30 and 90 minutes p.i. and diagnostic CT of the upper abdomen. The images with and without TOF reconstruction were compared with one another and evaluated both qualitatively (visual assessment) and quantitatively by measuring the maximum tracer uptake and the volume in cm^3 (VOI) of the pancreatic lesions. The maximum tracer uptake of the pancreatic lesions was quantified by measuring the SUVmax (Standard Uptake Value) with and without TOF in the early and late images. In addition, the laboratory parameters (leukocytes, CRP, amylase, lipase) of the patients were recorded at the time of the PET/CT examination and compared with the measured SUVmax values.

Results

Of 34 pancreatic lesions, with TOF 20 were rated as benign. Without TOF, just 15 lesions were identified as benign. The proportion of lesions correctly assessed as benign in relation to the total number of lesions (= effectiveness) was 58,8% (20/34) with TOF and 44,1% (15/34) without TOF. The sensitivity of the ^{18}F -FDG PET/CT was 66,7% with TOF and 65,2% without TOF ($P = 0,072$).

The mean \pm SD lesion size was $2,6 \pm 2,3$ cm. Of 24 pancreatic lesions less than 3 cm with TOF 14 were identified as benign compared to 11 without TOF. Thus, the effectiveness for lesions less than 3 cm was 58% (14/24) with TOF and 46% (11/24) without TOF reconstruction and the sensitivity 66,7% (14/21) and 68,8% (11/16), respectively, ($P = 0,172$). With TOF 3 lesions were non-assessable in contrast to 8 lesions without TOF.

Conclusion

With TOF reconstruction, 14,7% (5/34) more pancreatic lesions could be diagnosed correctly than without TOF. With the help of TOF, more and especially small (< 3cm) lesions were identified as benign, but no statistically significant increase in the diagnosis rate could be achieved.

1 Grundlagen/ Anatomie

1.1 Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse ist ein längliches Drüsenorgan, das quer zur Hinterwand der Bauchhöhle im Retroperitonealraum liegt. Die Länge beträgt 15-22 cm und reicht vom Duodenum bis hin zur Milz auf Höhe der Wirbel L1-L2. Die Breite des Pankreas beträgt 2-3 cm und das Gewicht liegt zwischen 80 und 100 g (1, 2). Die Bauchspeicheldrüse kann in 3 Abschnitte unterteilt werden:

- Caput pancreatis (Pankreaskopf) mit Fortsatz (Processus uncinatus)
- Corpus pancreatis (Pankreaskörper)
- Cauda pancreatis (Pankreasschwanz)

Durch das gesamte Organ zieht der Hauptausführungsgang, der Ductus pancreaticus oder auch Wirsung-Gang genannt wird. Er hat einen Durchmesser von 2 mm und mündet zusammen mit dem Ductus choledochus auf der Papilla duodeni major in der Pars descendens duodeni. Bei fast jedem Zweiten existiert ein Ductus pancreaticus accessorius, ein akzessorischer Ausführungsgang, welcher auf der Papilla duodeni minor oberhalb der Papilla duodeni major mündet (1, 3).

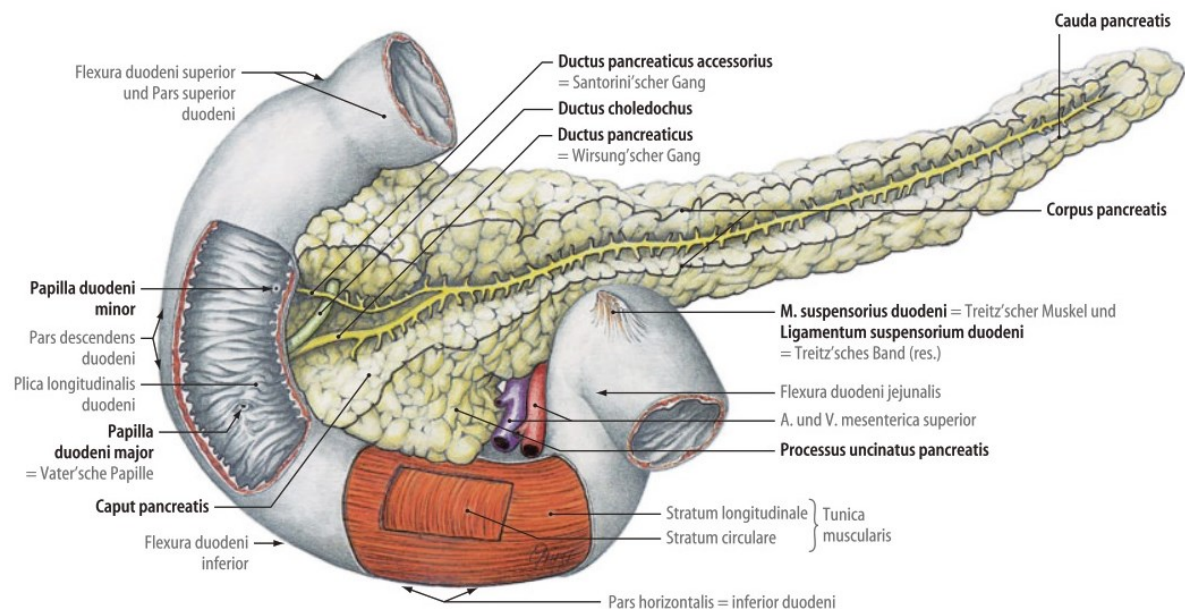


Abbildung 1: Anatomie des Pankreas (4)

1.1.1 Blutversorgung

Die arterielle Versorgung des Pankreas erfolgt über die folgenden Arterien, die auch „Pankreasarkade“ genannt werden (1):

- A. pancreaticoduodenalis superior aus der A. gastroduodenalis
 - A. pancreaticoduodenalis superior anterior
 - A. pancreaticoduodenalis superior posterior
- A. pancreaticoduodenalis inferior aus der A. mesenterica superior
- A. pancreatica dorsalis, A. pancreatica magna und Rami pancreatici aus der A. splenica

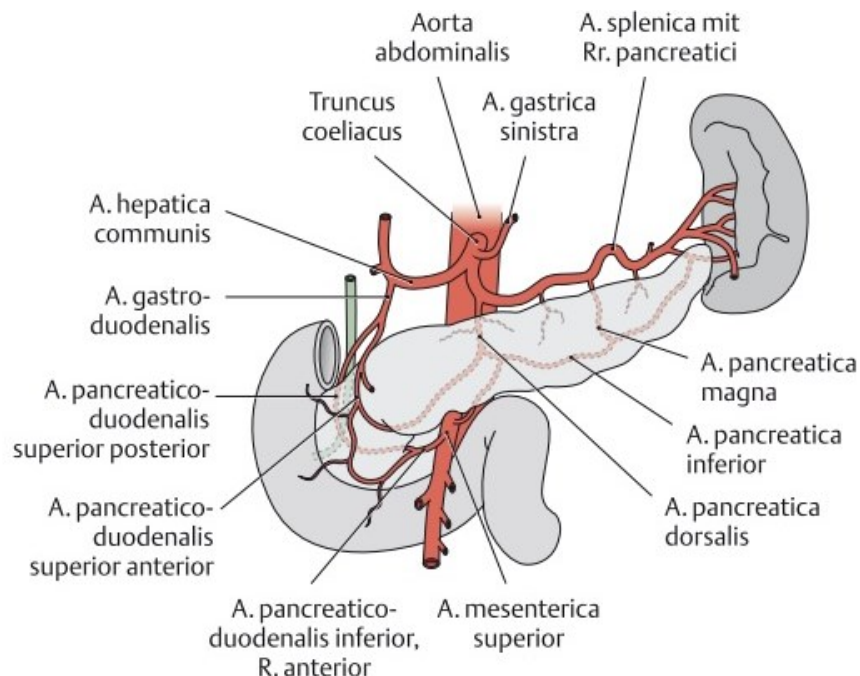


Abbildung 2: Arterielle Versorgung des Pankreas (3)

Der venöse Abfluss aus dem Caput pancreatis erfolgt über die Venae pancreaticoduodenales in die Vena mesenterica superior und dann in die V. portae (Pfortader). Aus dem Bereich Corpus und Cauda pancreatis fließt das venöse Blut über die Venae pancreaticae in die Vena splenica und dann ebenfalls in die Pfortader (1).

1.1.2 Innervation

Die vegetative Innervation erfolgt einerseits in Form von sympathischer und andererseits von parasympathischer Innervation. Die sympathische Innervation der Bauchspeicheldrüse

erfolgt aus dem Ganglion coeliacum und die parasympathische Innervation v.a. aus dem Truncus vagalis posterior (3).

1.2 Physiologie

1.2.1 Funktionen

Die Bauchspeicheldrüse besteht aus zahlreichen mit freiem Auge sichtbaren Läppchen, die von einer dünnen Bindegewebskapsel (Capsula Fibrosa) umgeben sind (1). Aus histologischer Sicht kann das Organ in zwei funktionellen Teilen betrachtet werden. Einerseits aus dem exokrinen Teil, der ungefähr 95% der Gesamtmasse des Pankreas ausmacht, andererseits aus dem kleinen, inselartig angeordneten endokrinen Teil.

Der exokrine Anteil gliedert sich in Lobuli, die aus sehr vielen Azinuszellen besteht. Diese Azinuszellen produzieren täglich fast bis zu 2 Liter Verdauungssekret, bestehend aus vielen Enzymen und Vorstufen von Enzymen, die hauptsächlich zur Spaltung von Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten dienen. Das Sekret wird von den Schaltstücken über intra- und interlobuläre Ausführungsgänge schließlich in den Ductus pancreaticus abgeleitet. Bei einer akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse kommt es zur frühzeitigen Aktivierung von Enzymen und kann zur Zerstörung, „Selbstverdauung“ des eigenen Gewebes kommen (5).

Der endokrine Anteil besteht aus mehr als 1 Million kleine Inseln, auch Langerhans-Inseln genannt. Diese sind verstreut im exokrinen Anteil eingebettet, am dichtesten in der Cauda pancreatis. Jede Insel ist von einem dichten Kapillarnetz umgeben um die Inselhormone schnell in das Blut abgeben zu können. Die 4 wichtigsten Zelltypen der Langerhans-Inseln sind (5):

- B-Zellen (65-75%), Insulinproduktion
- A-Zellen (15-25%), Glucagonproduktion
- D-Zellen (6-10%), Somatostatinproduktion
- PP-Zellen (1-3%), pankreatisches Polipeptid Produktion

1.3 Pathologie

Die Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse können in eine entzündliche und eine proliferative Genese eingeteilt werden.

Pankreatitis heißt Bauchspeichelentzündung, aber im Gegensatz zu anderen Entzündungen handelt es sich bei Pankreatitis primär um eine sterile Entzündung aufgrund vorzeitiger Aktivierung von Proteasen. Diese verursacht pathologische intrazelluläre Schäden, die

schlussendlich zu einer systemischen Immunantwort führen. Im Normalfall werden in den Azinuszellen Proteasen in Form von inaktiven Vorstufen sezerniert, die später im Dünndarm aktiviert werden (6).

Die Tumorerkrankungen des Pankreas sind durch unkontrolliertes Wachstum gekennzeichnet, die bösartig oder gutartig sein können. Maligne Tumoren wachsen invasiv und auch schneller als benigne und zerstören die Umgebung. Durch das invasive Wachstum können sich hämatogen oder lymphogen Metastasen bilden (7).

1.3.1 Akute Pankreatitis

Die weltweite Inzidenz der akuten Pankreatitis beträgt zwischen 5 und 50 Neuerkrankungen/ 100 000 Einwohner/ Jahr und tritt bei Männern und Frauen gleich häufig auf (8, 9).

Die Ursachen sind zu mehr als 50% biliär bedingt, z.B. aufgrund eines Rückstaus des Pankreassekrets durch Obstruktion des Ductus choledochus durch einen Gallenstein oder in 30% der Fälle wegen Alkoholabusus und in den restlichen Fällen wegen Infektionen, Medikamente oder iatrogen (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, ERCP) (4, 10).

Die akute Pankreatitis beginnt mit heftigem Bauchschmerz, besonders periumbilikal und strahlt gürtelförmig in den Rücken aus (4, 11). Weitere Symptome sind Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Die akute Pankreatitis wird in zwei Formen eingeteilt. Eine ist die milde Form, die sogenannte ödematöse Pankreatitis (80%), die durch eine Schwellung der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet ist und die andere Form, die schwere akute Pankreatitis (SAP, nekrotisierende Pankreatitis) (20%). Die SAP hat eine viel höhere Komplikationsrate und kann in bis zu 15% der Fälle tödlich enden (4, 8).

Labordiagnostisch ist bei einer akuten Pankreatitis eine über das Dreifache des Normwertes liegende Pankreaslipase und α -Amylase diagnoseentscheidend. Die α -Amylase ist 2 - 12 Stunden nach Symptombeginn bis etwa 3 - 5 Tage erhöht (nur Pankreaisoamylase), während die Lipase als pankreasspezifischer Marker mit geringer Sensitivität auch nach Ausheilung länger erhöht ist. Bei biliärer Ursache sind die Cholestaseparameter wie alkalische Phosphatase, Gamma-GT und direktes Bilirubin erhöht. Die Erhöhung der CRP und LDH Werte können hinweisend auf eine SAP mit zunehmender Ausbreitung auch über die Organgrenzen hinweg sein (10, 12). CRP und LDH werden deshalb als sog. Nekroseindikatoren bezeichnet (12).

1.3.2 Chronische Pankreatitis

Die weltweite Inzidenz der chronischen Pankreatitis (CP) reicht von 2 bis 22 Neuerkrankungen/ 100 000 Einwohner/ Jahr und betrifft überwiegend Männer (Geschlechterverhältnis 9:1) (6, 9).

Für die chronische Pankreatitis (CP) ist in bis zu 85% der Fälle der chronische Alkoholabusus verantwortlich. Immer mehr Studien belegen, dass erhöhter Alkoholkonsum mit CP in Zusammenhang steht. Die restlichen 20-25% der Ursachen sind auf Genmutationen (idiopathische CP) zurückzuführen (6). Alle anderen Ursachen der CP wie chronische Gallensteinleiden sind selten. Bei der chronischen Pankreatitis kommt es zu Strukturveränderungen, Fibrose, Organatrophie und Verkalkungen (chronisch kalzifizierende Pankreatitis) (13). Im Spätstadium kann es zur exokrinen (chronische Durchfälle) oder endokrinen Insuffizienz (Diabetes) kommen (4).

Das Hauptsymptom sind, wie bei der akuten Pankreatitis, gürtelförmige Oberbauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen. Typisch sind noch Blähungen, Völlegefühl und Durchfälle aufgrund der exokrinen Insuffizienz (4).

Zu den Komplikationen der chronischen Pankreatitis zählen neben der endo- und exokrinen Insuffizienz noch die Pseudozysten und die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms, das bei chronischer Pankreatitis 16,5-mal häufiger auftritt als in der Normalbevölkerung (11).

Die Abbildung 3 zeigt eine ^{18}F -FDG PET MIP (Maximumintensitätsprojektion) des Ganzkörpers bei einem 50jährigen Patienten mit chronisch aktiver Pankreatitis des Corpus und Caput pancreatis und erhöhten Entzündungsparametern (CRP 10,5 mg/dl, Leukozyten $13,8 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung. Die deutlich erhöhten Entzündungsparameter sind gut mit dem signifikant gesteigerten Tracer-Uptake vereinbar. Die Läsionsgröße betrug 5,8 cm im Querdurchmesser.



**Abbildung 3: ^{18}F -FDG PET MIP
Ganzkörper**

Left

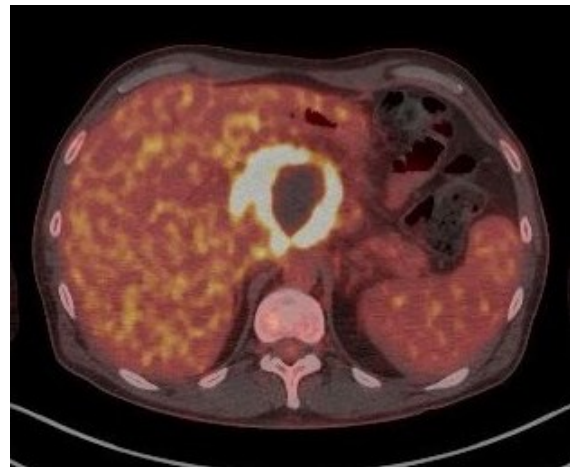


Abbildung 4: ^{18}F -FDG PET/CT transaxial

1.3.3 Gutartige Pankreastumoren

Die Inzidenz von benignen Pankreastumoren hat in den letzten Jahren immer mehr zugenommen, was einerseits auf die immer besser werdende Bildqualität, andererseits auf die häufiger eingesetzte Schnittbilddiagnostik zurückzuführen ist (14).

Benigne Pankreastumoren sind seltener als bösartige (15). Die zystischen Pankreastumoren kann man in folgende 5 Entitäten unterteilen: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN), muzinös-zystischen Neoplasien (MCN), serös-zystische Neoplasien (SCN), solid pseudopapilläre Neoplasien (SPN), und neuroendokrine zystische Tumoren (NECT) (Tabelle 1) (16).

Die IPMNs sind die häufigsten und machen mehr als ein Drittel aller zystischen Pankreastumore aus. Da die IPMNs in bis zu 50% der Fälle entartet sein können, werden sie auch als Vorläufer vom duktalem Adenokarzinom bezeichnet (16). Männer sind häufiger betroffen und das Durchschnittsalter liegt bei 65 Jahre (11, 14). Eingeteilt werden sie nach der Lokalisation in Hauptgangtyp, Seitengangtyp und Mischtypen. Wie der Name schon vermuten lässt, findet eine Schleimproduktion im Gangsystem statt, die zur Obstruktion des Ganges führen kann (16–18). Eine Unterscheidung zwischen Haupt- und Seitenast-IPMN ist deswegen wichtig, denn das Entartungsrisiko beträgt beim Hauptstyp

bis zu 90% und beim Seitenasttyp lediglich bis zu 40%. Bei der Unterscheidung ist die Magnetresonanztomographie (MRCP) die Methode der Wahl (11, 14, 19). Die MCNs machen zirka 10-15% aller zystischen Tumore aus und kommen hauptsächlich nur bei Frauen vor. Das Durchschnittsalter liegt um die 50 Jahre (14, 16). Die Altersspanne der MCNs reicht von 20 bis 80 Jahre (16). Die häufigste Lokalisation ist im Pankreasschwanz und sie gelten ebenfalls als Vorläufer des duktales Adenokarzinoms und sind deswegen bei Diagnosestellung resektionsbedürftig (11, 18). Der Zysteninhalt ist meistens klar und muzinös und nicht mit dem Gangsystem des Pankreas verbunden. Charakteristisch ist der hohe Gehalt an CEA (Carcinoembryonales Antigen) (14, 16, 18)

Die SCNs kommen in 20% vor und betroffen sind hauptsächlich Frauen um die 60 Jahre (11). Die häufigste Lokalisation ist im Corpus- und Caudabereich. Die Zyste ist mit Epithel ausgekleidet und enthält klare (seröse) Flüssigkeit (11, 18). Der häufigste SCN-Typ ist das serös-mikrozystische Adenom (SMA) (16). Die SCNs haben geringes bis kein Malignitätspotenzial und es ist deswegen besonders wichtig sie von anderen Tumorarten zu unterscheiden, um den Patient*innen eine unnötige Operation zu ersparen (18).

Die SPNs kommen in weniger als 5% der Fälle vor und werden am häufigsten bei Frauen zwischen 20 und 40 Jahren als Zufallsbefund diagnostiziert (16, 18). Die SPNs sind im Gegensatz zu SCNs nicht mit Epithel ausgekleidet und haben sowohl zystische als auch solide Areale. Sie können im gesamten Pankreas vorkommen und haben ein niedriges Malignitätsrisiko. Deswegen besteht die Indikation zur Resektion bei bestätigter Diagnose (11). Die Prognose ist günstig, da sie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 97% aufweisen (16).

Die NECT bestehen aus einer heterogenen Gruppe von Tumoren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 60 und 65 Jahre (20). Je nach Hormonproduktion können sie in funktionelle und nichtfunktionelle neuroendokrine Tumore eingeteilt werden. Funktionelle Tumoren verursachen klinische Symptome. Die häufigsten Subtypen sind das Insulinom und das Gastrinom (6). Bei der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren hat die Endosonographie eine hohe Bedeutung (21).

Pseudozysten zählen zu den häufigsten zystischen Läsionen, die aber nicht neoplastisch sind. Sie entstehen meist nach Pankreatitis in Folge von Nekrosen und sind

Ansammlungen von nekrotischem Material, altem Blut und enzymreicher Flüssigkeit. Sie können komplett innerhalb des Pankreas liegen, sind jedoch häufiger extrapankreatisch in der Bursa omentalis oder entlang der Gerota-Faszie lokalisiert. Seltene Lokalisationen sind das Mediastinum, der Retroperitonealraum oder Leber und Milz (11, 13, 18).

Da die 5-Jahres-Überlebensrate des Pankreaskarzinoms mit 10% nach wie vor sehr niedrig ist, ist die Differenzierung benignen von malignen Pankreastumoren essentiell (22).

zystische Läsionen	Häufigkeit	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Malignitätspotenzial
Pseudozyste	40%	meist Männer	30-60 Jahre	intra- und extrapankreatisch (häufiger)	Nein
IPMN	30-35%	Männer und Frauen gleich	>65 Jahre	zu 70-80% Caput	Ja, abhängig von Subtyp
MCN	10-15%	nur Frauen	45-55 Jahre	zu 90% Cauda	Ja 30%
SCN	20%	eher Frauen	60 Jahre	eher Cauda	Nein
SPN	< 5%	fast nur Frauen	alle Altersgruppen	keine bestimmte Region	Ja 10-15%
NET	7%	eher Männer	60 – 65 Jahre	gesamtes Pankreas	Ja, niedrig

Tabelle 1: Zystische Läsionen des Pankreas (4, 6, 11, 14, 16, 18, 20, 21)

1.4 Diagnostik

Die Abdomen Sonographie ist häufig die erste Untersuchung bei Oberbauchbeschwerden, aber nur selten aussagekräftig in Bezug auf Malignität oder kleine Tumoren. Die Darstellung des Pankreas ist aufgrund der retroperitonealen Lage und der häufigen Darmgasüberlagerungen nur begrenzt möglich. (23) Bei Verdacht auf eine Pankreasläsion ist immer eine weitere Abklärung mittels endoskopischer Ultraschall (EUS), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nötig.

Im Gegensatz zum transabdominellen Ultraschall ist der EUS viel sensitiver bezüglich der Detektion von Pankreasläsionen. Studien haben gezeigt, dass der EUS eine Sensitivität zwischen 80-100% haben kann (24–27). Ein weiterer Vorteil des EUS ist die Möglichkeit der Feinnadelpunktion während der Untersuchung. Die Gewebeentnahme ermöglicht weiterführende zytologische oder molekularbiologische Untersuchungen (21). Der Nachteil von EUS ist, dass es ein invasives Verfahren ist.

Mit der Entwicklung der CT-Technik und damit der Bildqualität werden immer mehr Pankreasläsionen auch per Zufall diagnostiziert. Vor allem seit der Einführung der Dünnschichtspiral- und Multidetektor-CT können viel mehr Läsionen diagnostiziert werden. Die Sensitivität der CT nimmt immer mehr zu und ermöglicht eine immer bessere Darstellung von kleinen Tumoren. Die CT hat auch einen hohen diagnostischen Wert bei Pankreastumoren, onkologischen Nachuntersuchungen, Traumen und bei Pankreatitiden (13, 28).

Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die MRT bzw. die MRCP, die bei IPMNs besonders sensitiv ist, wo das Pankreasgangsystem betroffen ist (29, 30).

Zur Differentialdiagnose benigner und maligner Pankreastumoren kommt ebenso die ¹⁸F-FDG PET/CT zum Einsatz (31).

1.5 Therapie

Die Therapie der gutartigen Pankreasläsionen hängt von vielen Faktoren ab. Zu den Faktoren zählen unter anderem die Art der Läsion, die Größe, das Wachstum oder ob Beschwerden durch die Läsion verursacht werden. Die Therapie kann konservativ oder chirurgisch erfolgen. Konservative Therapie beinhaltet die Flüssigkeitssubstitution, die parenterale Ernährung, diabetische Maßnahmen, die Enzymsubstitution und die Schmerztherapie. Sie wird angestrebt bei der akuten oder chronischen Pankreatitis ohne Nekrosen. Eine chirurgische prophylaktische Therapie kann von Nöten sein, wenn es sich um Läsionen mit malignem Potenzial handelt oder das Malignitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann. Weiters kann eine chirurgische Therapie erforderlich sein, wenn die klinischen Symptome sehr ausgeprägt sind, wie z.B. Ikterus bei Verschluss des Ductus choledochus durch eine Raumforderung im Pankreaskopf. Eine weitere Indikation für eine Operation ist die Entfernung histologisch bestätigter maligner Tumoren (14).

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Patient*innenkollektiv

Die Patient*innendaten stammen aus einer abgeschlossenen prospektiven Studie mit insgesamt 120 Proband*innen aus den Jahren 2014-2019 (EK-Nr. 26-040 ex 13/14). Von den 120 Teilnehmer*innen wurden 86 maligne und 34 benigne Pankreastumoren diagnostiziert. In dieser Arbeit wurden nur die 34 Patient*innen mit histologisch gesichertem gutartigem Pankreastumor analysiert. Davon waren 14 weiblich und 20 männlich. Die Patient*innen waren zwischen 38 und 84 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Studie hatten 32 Patient*innen keinen Diabetes mellitus und 2 Patient*innen waren nicht insulinpflichtige Diabetiker*innen. Bei 29 Patient*innen konnten die Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) und Pankreasparameter (Amylase, Lipase) zum Zeitpunkt der PET/CT- Untersuchung aus openMEDOCS erhoben werden. Somit waren bei insgesamt 3 Patient*innen keine Entzündungs- und Pankreasparameter und bei 2 Patient*innen keine Pankreasparameter zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung erhebbbar.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patient*innen mit histologisch gesicherten benignen Pankreastumoren. Ausgeschlossen wurden Patient*innen ohne histopathologischen oder zytologischen Befund.

Die Verdachtsdiagnose vor PET/CT Untersuchung wurde bei 20/34 Patient*innen mittels CT und bei 7/34 mittels CT und MRT/ MR-Cholangiopankreatikographie (MRCP) gestellt. Für diese retrospektive Studie war keine schriftliche Einverständniserklärung notwendig. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki für Studien am Menschen durchgeführt.

2.2 PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie, abgekürzt PET, ist eine nicht-invasive nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, wodurch Stoffwechselfvorgänge mittels Positronenemitter-markierter Radiopharmaka sichtbar gemacht werden können. Das Prinzip der PET beruht auf der Tatsache, dass Elektronen und Positronen als Teilchen und Antiteilchen nicht nebeneinander existieren können. Positron und Elektron haben die gleiche Masse, aber entgegengesetzte Ladungen. Die am häufigsten verwendeten Positronenemitter sind ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N und ^{11}C . Diese Isotope zersetzen sich durch β^+ -Zerfall.

Bei einem β^+ -Zerfall wandelt sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron um. Infolge dessen wird ein Positron freigesetzt, das auf ein Elektron trifft und daraus entstehen 2 Photonen mit einer Energie von 511 keV, die sich in einem Winkel von 180 Grad mit Lichtgeschwindigkeit voneinander wegbewegen. Die dabei entstehende Gammastrahlung nennt man Vernichtungsstrahlung oder Annihilationsstrahlung (32–34).

Die LOR (Line-of-Response) ist die Gerade, entlang der sich die zwei Photonen voneinander wegbewegen. Wenn beide Photonen zum gleichen Zeitpunkt am Detektor ankommen, liegt das Annihilationsereignis im Mittelpunkt der LOR. Wenn das Ereignis nicht im Mittelpunkt stattfindet, muss ein Photon einen kürzeren Weg als das andere zurücklegen bis es am Detektor ankommt (35). Um diese Strahlung messen zu können, liegen die Detektoren ringförmig angeordnet und bewegen sich während der Untersuchung nicht. Der Detektorring besteht aus mehreren Detektorelementen. Die Detektorelemente können aus Wismutgermanat (BGO), Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) oder Gadoliniumoxyorthosilicat (GSO) als Szintillator bestehen (34). Die Vorteile von LSO gegenüber BGO sind, höhere Zählrate, verbesserte räumliche Auflösung des Systems und Vorteile in der 3D Bildgebung (33).

2.3 CT

Die Computertomographie ist eine Weiterentwicklung des traditionellen Röntgenverfahrens. Beim traditionellen Röntgenbild werden alle Schichten gleichzeitig von einer einzigen Richtung durchgestrahlt und somit entsteht ein Überlagerungsbild. Mit der Computertomographie werden dagegen von allen Richtungen überlagerungsfreie Schichtbilder erzeugt (36).

Aufbau eines CT Gerätes:

- Röntgenröhre
- Detektor
- Ringtunnel = Gantry
- Steuerbarer Tisch

Heutzutage werden hauptsächlich CT Geräte der 3. Generation verwendet. Dabei dreht sich die Röntgenröhre und der Detektor um den*die Patient*in, während der Tisch vorgeschoben wird. Die modernsten Geräte, die sogenannten MSCTs (Multi-slice CTs) verfügen über mehreren Detektorreihen. Diese Technologie ermöglicht es, einerseits mehrere Schichten gleichzeitig zu erfassen, andererseits wird die Strahlenexposition reduziert. Schnittbilder werden von allen Winkeln erfasst, wodurch die Berechnung eines

dreidimensionalen Bildes ermöglicht wird. Aus den durchstrahlten Körperschichten erhält man aus verschiedenen Richtungen erfasste Schwächungsprofile. Daraus kann der Computer ein zweidimensionales Schnittbild oder ein dreidimensionales Bild konstruieren (32, 37). Die Einheit der digitalen bildgebenden Verfahren ist das Voxel, ein 3D Datenpunkt. Zu jedem Voxel wird ein Grauwert zugeteilt, der die Dichte kodiert (37).

Zur Diagnose von gutartigen und bösartigen Pankreastumoren wird in der Regel ein diagnostisches CT mit Kontrastmittel und Pankreasprotokoll mit mindestens 2 Phasen (Pankreaskarzinom: Parenchymphase, portale Phase bzw. endokrine Pankreastumoren: arterielle Phase, portale Phase) durchgeführt (13). Zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis wird ebenso ein biphasisches Protokoll (nativ, Parenchymphase) empfohlen, während bei der akuten Pankreatitis lediglich die Parenchymphase essentiell ist (13).

Die arterielle Phase beginnt dann, wenn das Kontrastmittel die abdominalen Arterien erreicht. In der Regel ist sie 20-40 Sekunden nach Injektionsbeginn abgeschlossen, bevor sie in die Parenchymphase übergeht. In der arteriellen Phase werden vor allem hypervaskularisierte neuroendokrine Tumoren detektiert. Danach folgt die Parenchymphase, wo das Pankreasgewebe kontrastiert wird. In dieser Phase kann man am besten Pankreaskarzinome, Pseudozysten, Abszesse und Nekrosen erkennen. Dank der arteriellen Restkontrastierung ist noch der Pankreasgang und der Ductus choledochus gut erkennbar und beurteilbar. In der portalvenösen Phase, nach 50-70 Sekunden p.i. beginnt die Kontrastierung der V. portae und der V. mesenterica superior. In dieser Phase sind Tumordinfiltration, Thrombosierung und Lebermetastasen besonders gut zu erkennen (13, 36).

2.4 Tracerprinzip

In nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren werden Tracer eingesetzt um eine bestimmte biologische Funktion detektierbar und sichtbar machen zu können. Ein Tracer besteht aus zwei Teilen. Erstens aus einem Molekül (Pharmakon), das spezifisch an ein molekulares Target bindet und für die physiologische Verteilung verantwortlich ist, zweitens aus einem radioaktiven Isotop, welches die Messung der Verteilung und Anreicherung ermöglicht. Im ursprünglichen Molekül wird eine chemische Gruppe mit dem radioaktiven Isotop so ausgetauscht, dass sich die chemischen Eigenschaften des ursprünglichen Moleküls nicht ändert (34, 38).

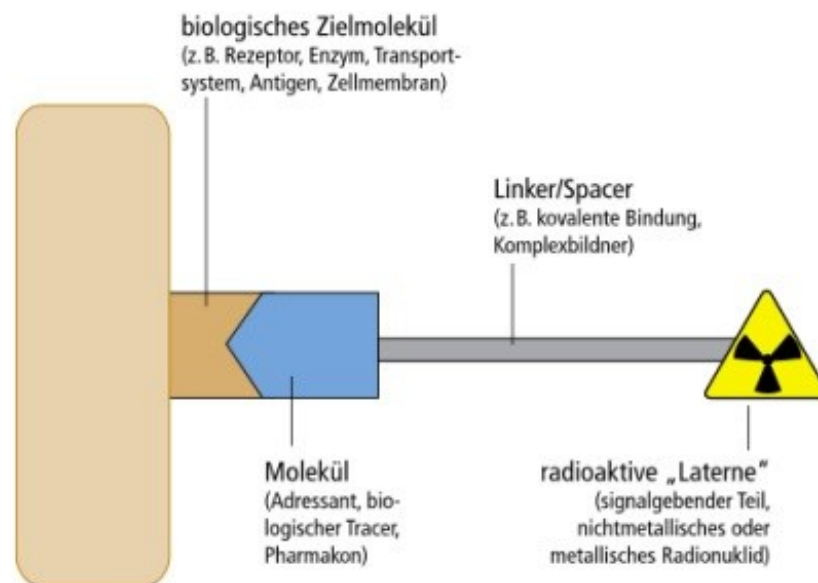


Abbildung 5: Tracerprinzip (34)

2.4.1 ^{18}F Fluor

Das Radionuklid ^{18}F wird in einem Teilchenbeschleuniger (Zyklotron) durch Beschuss eines Ausgangsnuklids mit Protonen, Deuteronen oder Alphateilchen in einem Vakuum hergestellt (32, 39). ^{18}F ist der am häufigsten eingesetzte Positronenemitter mit einer Halbwertszeit von 109,8 Minuten. Diese ermöglicht die tägliche Anlieferung an die jeweilige nuklearmedizinische Abteilung. Im Jahr 2008 wurden mehr als 90% aller klinischen Studien in Europa mit ^{18}F -markierten Radiopharmaka durchgeführt (38).

2.5 ^{18}F -FDG PET/CT

^{18}F -Fluorodesoxyglukose ist ein Analogon zu Glukose und wird von menschlichen Zellen gleich aufgenommen wie das normale Glukosemolekül, obwohl am 2. Kohlenstoffatom statt der Hydroxylgruppe, das ^{18}F -Radionuklid gebunden ist. Die Aufnahme des Moleküls in die Zelle erfolgt über aktiven Glukosetransport (GLUT 1) und wird durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert (37). ^{18}F -FDG ist eine schwach radioaktiv markierte Glukose und kann im Gegensatz zum Glukosemolekül nicht vollständig abgebaut werden und liefert somit wertvolle Informationen über die Intensität der Glukoseaufnahme der Zelle (40). Mithilfe von ^{18}F -FDG kann man pathologische Stoffwechselforgänge schon zu dem Zeitpunkt identifizieren, bevor es zu einer morphologischen Veränderung kommt. Das ist ein sehr wichtiger Punkt im therapeutischen Management der Onkologie (41).

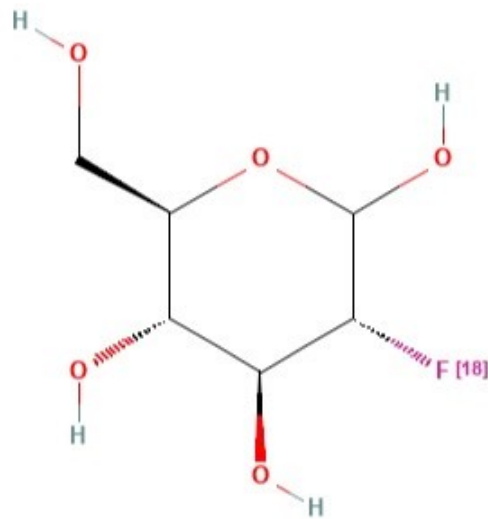


Abbildung 6: Chemische Struktur von ^{18}F -FDG (42)

Die PET/CT ist eine Kombinationsuntersuchung, wo einerseits die CT für die morphologische Bildgebung und Schwächungskorrektur eingesetzt wird und andererseits die PET für die funktionelle Bildgebung. In der ^{18}F -FDG PET/CT wird die Intensität der FDG-Aufnahme beurteilt. Dies kann quantifiziert werden mit Hilfe des SUVmax (Standard Uptake Value).

In Abbildung 7 ist das physiologische Verteilungsmuster von ^{18}F -FDG im Gehirn, in den Nieren, der Harnblase, im Myokard, der Leber, der Larynxmuskulatur und im Darm zu sehen.

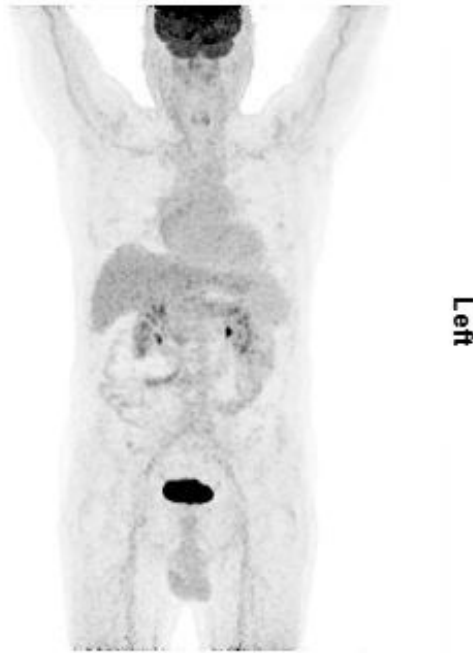


Abbildung 7: MIP PET-Bild des Ganzkörpers mit physiologischem ^{18}F -FDG Verteilungsmuster

In der ^{18}F -FDG PET/CT stellt die Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen Pankreastumoren weiterhin eine diagnostische Schwierigkeit dar, denn aktive Entzündungen können ebenso einen erhöhten Glukosemetabolismus bzw. einen gesteigerten Tracer Uptake aufweisen und somit die Unterscheidung erschweren. Die Messung des SUVmax Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten stellt aber eine vielversprechende Methode dar, um zwischen benignen und malignen Pankreasläsionen unterscheiden zu können (31).

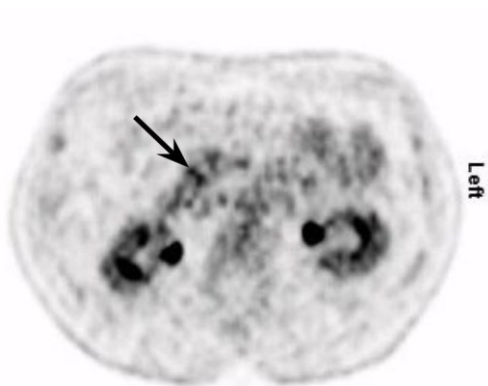


Abbildung 8: ^{18}F -FDG PET Frühaufnahme mit TOF

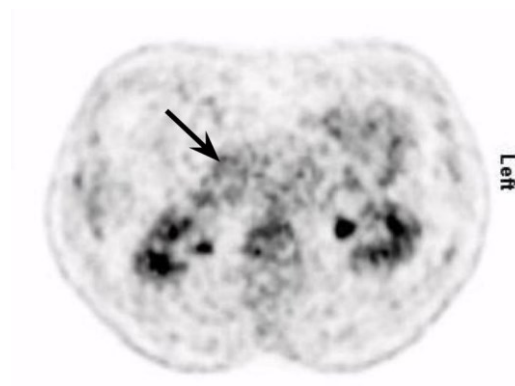


Abbildung 9: ^{18}F -FDG PET Spätaufnahme mit TOF

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen jeweils ein Insulinom im Proc. uncinatus pancreatis (Pfeil) bei einem 63jährigen Patienten. Abbildung 8 zeigt die Frühaufnahme 30 Min. p.i. mit deutlich gesteigerter Tracer-Aufnahme im Proc. uncinatus. Abbildung 9 zeigt die gleiche Schnittebene in der Spätaufnahme 90 Min. p.i. mit deutlich abnehmendem Tracer-Uptake.

2.5.1 Time-of-flight

Time-of-flight (TOF) ist eine Rekonstruktionsmethode in der PET/CT, um das Zerfallsereignis des Isotops genauer detektieren zu können. Nur PET-Scanner der neuen Generation sind mit der TOF-Technik ausgestattet. Mittels High-Definition-PET-Technik kann das räumliche Auflösungsvermögen entscheidend verbessert werden (auf 2 mm) und die Sensitivität (TOF) um den Faktor 3 gesteigert werden. Die Kombination beider Techniken (HD-PET mit TOF) bezeichnet man als Ultra-HD-PET (43). Bei der TOF-PET wird die „Flugzeit“ gemessen, wie lange die zwei Photonen brauchen, um am Detektor anzukommen. Wenn die Zeitdifferenz 0 ist, dann liegt das Zerfallsereignis genau im Mittelpunkt der LOR. Wenn aber die Photonen nicht zeitgleich registriert werden und somit ihre Time-of-flight unterschiedlich ist, liegt das Annihilationsereignis nicht in der Mitte der LOR (35).

TOF führt nicht direkt zu einer Verbesserung der räumlichen Auflösung, sondern es reduziert die Rauschausbreitung indem das Ereignis entlang des LOR genau festgestellt wird. Deswegen führt TOF zu einem besseren Kontrast-Rausch-Verhältnis als ohne TOF (44). Ein weiterer Vorteil der TOF-Rekonstruktion liegt in der Untersuchung bei adipösen Patient*innen (45). Die ersten TOF-PET Scanner wurden bereits in den 1980er Jahren entwickelt, hatten jedoch eine begrenzte Sensitivität und räumliche Auflösung (33).

Die folgenden Abbildungen zeigen eine bis 10 cm große zystische Läsion im Corpus pancreatis. Mit TOF-Rekonstruktion ist die Ausdehnung der Läsion besser beurteilbar.

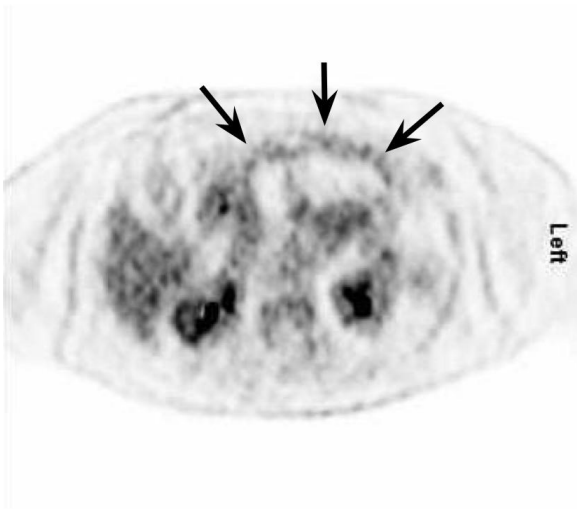


Abbildung 10: ^{18}F -FDG PET mit TOF

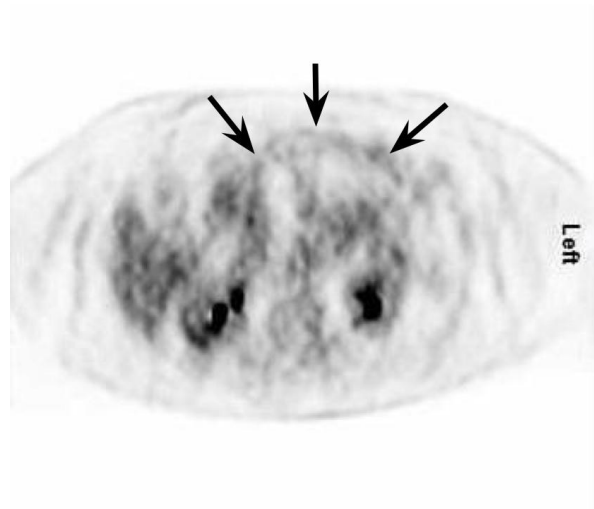


Abbildung 11: ^{18}F -FDG PET ohne TOF

In Abbildung 12 ist diagnostisches CT des Oberbauchs mit Kontrastmittel und Pankreasprotokoll bei einer 56jährigen Patientin mit Borderline IPMN vom Seitenasttyp mit multiplen Zysten zu sehen (Pfeil über einer Zyste im Corpus pancreatis). Die Läsion konnte nur auf dem PET Bild mit TOF identifiziert werden (Pfeil, Abbildung 13).



Abbildung 12: Diagnostisches CT des Oberbauches in der portalvenösen Phase

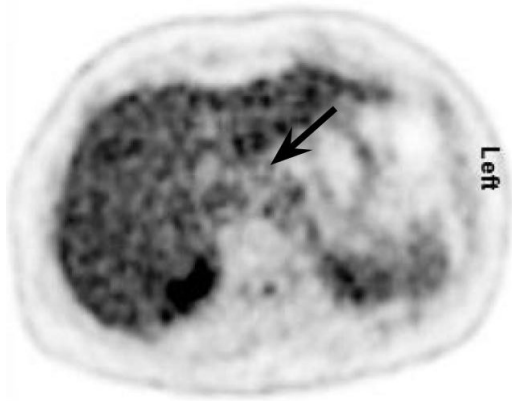


Abbildung 13: ^{18}F -FDG PET mit TOF transaxial

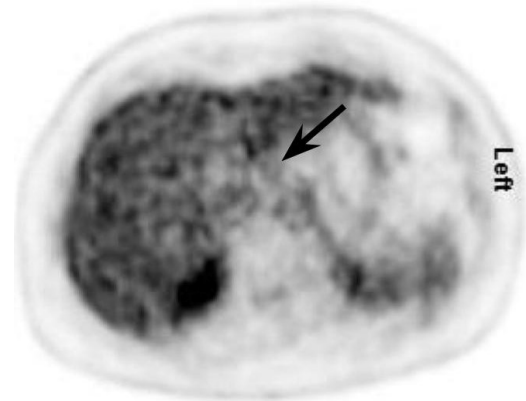


Abbildung 14: ^{18}F -FDG PET ohne TOF transaxial

2.6 Ablauf der ^{18}F -FDG PET/CT

Nach der intravenösen Verabreichung von ^{18}F -FDG wurde 30 Min. p.i. eine Ganzkörperaufnahme von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkel (Frühaufnahme) und 90 Min. p.i. ein Spätbild des Abdomens, jeweils mit und ohne TOF durchgeführt. Die verwendeten PET/CT-Scanner waren der BiographTMmCT (Siemens Healthineers) und der GE Discovery MI (GE Healthcare Company). Um die Pankreasläsion besser beurteilen zu können wurde 30 Minuten p.i. ein zusätzliches diagnostisches CT des Oberbauchs mit jodhaltigem Kontrastmittel und Pankreasprotokoll durchgeführt. Bei erhöhten Kreatinin- oder erniedrigten GFR oder TSH-Werten wurde ein diagnostisches CT ohne Kontrastmittel durchgeführt. In der Studie wurden 29 Patient*innen mit Kontrastmittel untersucht und 5 Patient*innen haben kein Kontrastmittel erhalten. Alle Patient*innen erhielten nach der intravenösen Verabreichung von ^{18}F -FDG 500 ml Wasser als negatives Kontrastmittel zu trinken, um die Darmschlingen zu erweitern.

Patienten*innen durften 6 Stunden vor der Untersuchung keine Speisen und Getränke, außer Wasser, zu sich nehmen. Medikamente durften mit Wasser eingenommen werden. Vor der Untersuchung wurden die Patient*innen gebeten, ihre Harnblase zu entleeren und alle metallischen Gegenstände von ihrem Körper zu entfernen.

Die verabreichte Dosis von ^{18}F -FDG war abhängig vom Gewicht der Patient*innen. In dieser Studie betrug die mittlere Dosis 343 MBq (240 – 435 MBq).

2.6.1 Auswertung der PET/CT

Während der laufenden Studie erfolgte die Beurteilung der Dignität der Pankreasläsionen in den PET-Aufnahmen von Fachärzt*innen für Nuklearmedizin. Die retrospektive Auswertung erfolgte mittels Messung des SUVmax in den Früh- und Spätaufnahmen mit und ohne TOF sowie des Volumens in cm^3 in den Spätaufnahmen. Hierbei wurde eine ovale dreidimensionale VOI (volume of interest) über die Pankreasläsion gelegt. Diese VOI wurde in allen vier PET-Bildern gemessen und der SUVmax verglichen. Die Messung erfolgte innerhalb der Läsion an der Stelle mit der höchsten ^{18}F -FDG-Aufnahme. Wenn es keine Tracer-Aufnahme gab, wurde die Messung über der im diagnostischen CT lokalisierten Läsion platziert.

2.7 Statistik

Die retrospektive Analyse beinhaltete die Verwendung der PET/CT-Bilder, der PET/CT-Befunde, histopathologischen Befunde, Laborparameter und der (elektronischen) Krankenakten der Patient*innen. Die Laborparameter zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung wurden aus openMEDOCS erhoben. Alle gemessenen Daten wurden gespeichert und in eine Microsoft®-Excel-Tabelle übertragen.

Die Patient*innencharakteristika wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Sensitivität und Effektivität der ^{18}F -FDG-PET/CT Aufnahmen mit TOF und ohne TOF wurden in Korrelation mit dem histopathologischen Befund berechnet (46). Weiters wurden Korrelationsanalysen nach Spearman zwischen Laborwerten (CRP, Leukozyten, Amylase, Lipase) und dem SUVmax mit und ohne TOF sowohl der Früh- als auch der Spätaufnahmen durchgeführt. Der Wilcoxon Test wurde zwischen den SUVmax-Werten mit TOF und ohne TOF angewendet. Die Analysen wurden mit IBM SPSS Version 27 durchgeführt.

3 Resultate

Das Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der diagnostischen Bedeutung der TOF- ^{18}F -FDG PET/CT bei benignen Pankreasläsionen. Dabei wurden PET/CT Bilder mit TOF und ohne TOF sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen miteinander verglichen.

Sekundäre Ziele dieser Arbeit stellten die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der TOF- ^{18}F -FDG PET/CT bei Pankreasläsionen kleiner 3 cm sowie die Überprüfung einer

Korrelation des SUVmax der Pankreasläsionen mit spezifischen Laborparametern zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung dar.

3.1 Patient*innencharakteristika

Insgesamt wurden 34 Patient*innen in diese Arbeit eingeschlossen. Die Patient*innencharakteristika sind je nach Geschlecht, Alter, Z.n. Pankreatitis, Tyumortyp, Tumorlokalisation und histopathologischer Befund in der untenstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 2: Charakteristika der Patient*innen (n=34)

Patient*innencharakteristika	n (%)
Geschlecht	
männlich	20 (58,8%)
weiblich	14 (41,2%)
Alter	
Durchschnittsalter	60,59 Jahre
Altersspanne	38-84 Jahre
Zustand nach Pankreatitis	
ja	10 (29,4%)
nein	24 (70,6%)
Tumortyp	
solide	17 (50,0%)
zystisch	15 (44,1%)
solid-zystisch	2 (5,9%)
Tumorklassifikation	
Caput, Übergang Caput/Corpus	18 (52,9%)
Corpus, Übergang Corpus/Cauda	9 (26,5%)
Cauda	2 (5,9%)
Proc. uncinatus	5 (14,7%)
Tumorgroße cm, MW ± STABW	2,6 ± 2,3
Histopathologischer Befund	
Kein Hinweis auf Malignität	12 (35,3%)
Chronische Pankreatitis	10 (29,4%)
Seröses mikrozystisches Adenom	4 (11,8%)
Akute Pankreatitis	3 (8,8%)
MCN	2 (5,9%)
Borderline IPMN	2 (5,9%)
NET G1	1 (2,9%)

3.2 Visuelle PET/CT Beurteilung mit und ohne TOF

Mithilfe der TOF-Rekonstruktion konnte in der Gesamtbeurteilung (Früh- und Spätaufnahmen) von 34 Pankreasläsionen 20 und ohne TOF nur 15 als benigne bewertet. Der Anteil der richtig als benigne bewerteten Läsionen (=Effektivität) betrug also mit TOF 58,8% (20/34) und ohne TOF 44,1% (15/34). Die Sensitivität betrug somit mit TOF 66,7%

und ohne TOF 65,2% (P=0,072). Mit TOF waren 4 Läsionen nicht beurteilbar im Vergleich zu 11 Läsionen ohne TOF.

Tabelle 3 zeigt, wie viele Läsionen insgesamt sowie in den Früh- und Spätaufnahmen und getrennt jeweils mit und ohne TOF richtig als benigne bewertet worden sind. Die Spalte „Prozentuale Verbesserung mit TOF“ gibt den prozentualen Anteil an, mit dem durch TOF-Rekonstruktion mehr benigne Läsionen erkannt werden konnten. Die Frühaufnahme erfolgte 30 Minuten p.i. und die Spätaufnahme 90 Minuten p.i.

Tabelle 3: Ergebnisse der visuellen Beurteilung (n=34)

Bildgebung	Ohne TOF	TOF	Prozentuale Verbesserung mit TOF
PET gesamt	15	20	(5/34) 14,7%
Frühaufnahme¹	18	22	(4/31) 12,9%
Spätaufnahme	15	18	(3/34) 8,8%

Mit TOF-Rekonstruktion konnten somit um 14,7% (5/34) mehr Pankreasläsionen richtig diagnostiziert werden als ohne TOF.

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen ein mikrozystisches seröses Adenom im Corpus pancreatis bei einer 69jährigen Patientin. Mit TOF ist die Läsion deutlich besser von der Leber abgrenzbar als ohne TOF. In Abbildung 17 ist das diagnostische CT des Oberbauches mit Pankreasprotokoll derselben Patientin zu sehen (Pfeil über dem mikrozystischen Adenom im Corpus pancreatis).

¹ In der Frühaufnahme mit TOF beträgt die Gesamtanzahl 31, da aufgrund eines technischen Defektes bei 3 Patient*innen keine Werte existierten

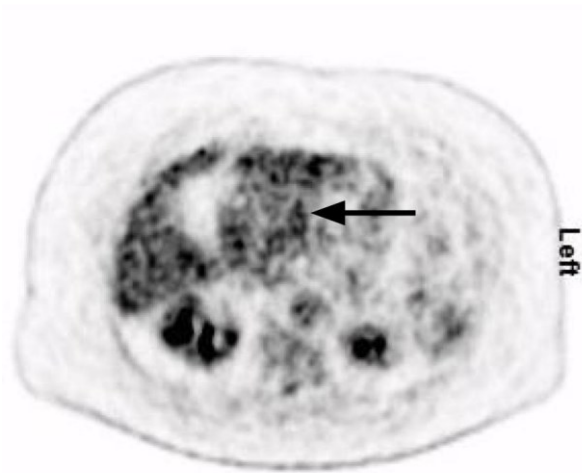


Abbildung 15: Mikrozystisches seröses Adenom im Corpus pancreatis im ¹⁸F-FDG PET mit TOF

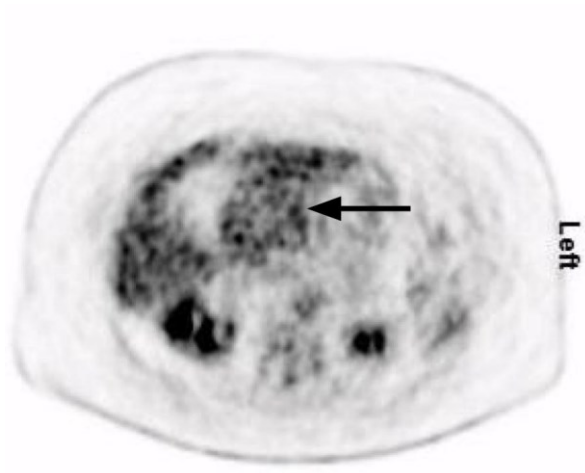


Abbildung 16: Mikrozystisches seröses Adenom im Corpus pancreatis im ¹⁸F-FDG PET ohne TOF



Abbildung 17: Diagnostische CT des Oberbauches mit Pankreasprotokoll

3.2.1 Visuelle PET/CT Beurteilung mit und ohne TOF bei Läsionen < 3 cm

Die mittlere Läsionsgröße ± STABW betrug $2,6 \pm 2,3$ cm. Vierundzwanzig Läsionen waren kleiner als 3 cm. Mit TOF wurden 14 und ohne TOF 11 Läsionen als benigne bewertet. Somit ergab sich eine Steigerung der Diagnoserate mit TOF von 21,4% (3/14) in Vergleich zur Standarduntersuchung. Die Effektivität bei den Läsionen kleiner 3 cm betrug daher mit TOF 58,8% (14/24) und ohne TOF-Rekonstruktion 46% (11/24) und die

Sensitivität 66,7% (14/21) bzw. 68,8% (11/16) (P= 0,172). Mit TOF waren 3 Läsionen nicht beurteilbar im Gegensatz zu 8 Läsionen ohne TOF.

Tabelle 4: Ergebnisse der visuellen Beurteilung bei Läsionen < 3 cm (n=24)

Bildgebung	Ohne TOF	TOF	Prozentuale Verbesserung mit TOF
PET gesamt	11	14	(3/24) 12,5%
Frühaufnahme	13	16	(3/22) 13,6%
Spätaufnahme	11	12	(1/24) 4,2%

Insgesamt konnte bei der visuellen Beurteilung eine Verbesserung der Diagnoserate mit TOF sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen festgestellt werden. Bei 2 Patient*innen konnte aufgrund eines technischen Defekts in der Frühaufnahme keine TOF-Rekonstruktion durchgeführt werden.

3.3 SUVmax der Früh- und Spätaufnahme

Die Tabelle 5 zeigt die Entwicklung des SUVmax mit und ohne TOF-Rekonstruktion. Der Mittelwert des SUVmax-Wertes war in den Spätaufnahmen sowohl mit als auch ohne TOF höher als in den Frühaufnahmen. Eine Zunahme des Tracer-Uptakes konnte in den Spätaufnahmen mit TOF bei 55% (17/31) und ohne TOF bei 50% (17/34) beobachtet werden.

Tabelle 5: Entwicklung des SUVmax mit und ohne TOF

Mit TOF			
	MW ± STABW	Spanne	P-Wert
SUVmax Früh	4,2 ± 3,2	1,8 – 19,4	0,399
SUVmax Spät	4,5 ± 4,6	1,3 – 27,6	
Ohne TOF			
	MW ± STABW	Spanne	P-Wert
SUVmax Früh	3,8 ± 2,8	1,6 – 17,4	0,567
SUVmax Spät	4,1 ± 4,4	1 – 26,8	

Der SUVmax nahm sowohl mit als auch ohne TOF in der Spätaufnahme nicht signifikant zu (P= 0,399 bzw. P= 0,567). In der Tabelle 6 konnte gezeigt werden, dass der SUVmax mit TOF sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen signifikant höher war als ohne TOF (P < 0,001).

Tabelle 6: SUVmax Vergleich in Früh- und Spätaufnahmen

	MW ± STABW	Spanne	P-Wert
SUVmax Früh TOF	4,2 ± 3,2	1,8 – 19,4	< 0,001
SUVmax Früh ohne TOF	3,8 ± 2,8	1,6 – 17,4	
SUVmax Spät TOF	4,5 ± 4,6	1,3 – 27,6	< 0,001
SUVmax Spät ohneTOF	4,1 ± 4,4	1 – 26,8	

Die unten stehende Abbildung zeigt den Vergleich der Mittelwerte von SUVmaxFrüh und SUVmaxSpät mit TOF je nach Tumortyp. Es ist festzustellen, dass der Tracer-Uptake nur bei den solid-zystischen Tumoren einen niedrigeren Wert ergab und dass er nur bei diesen Tumoren in den Spätaufnahmen abnahm.

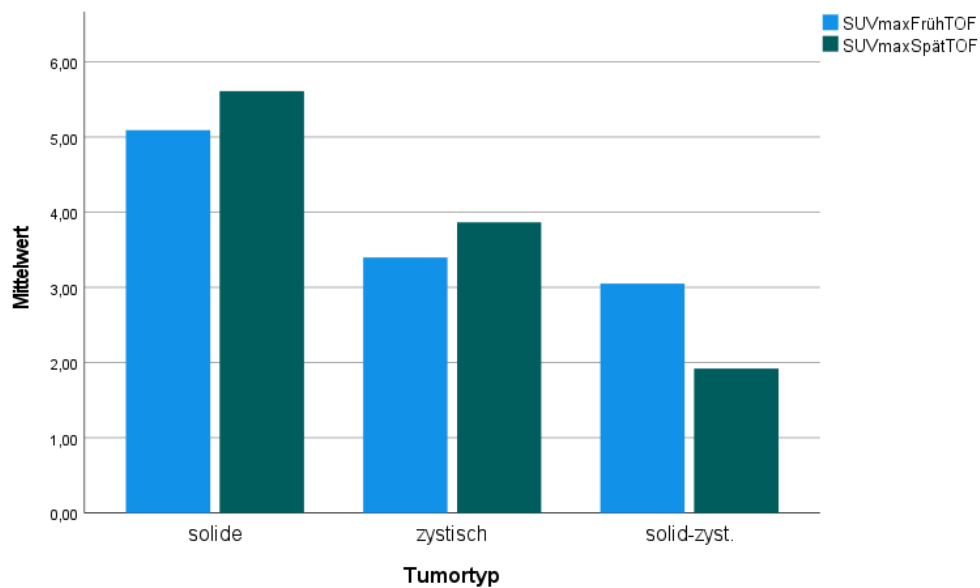


Abbildung 18: SUVmax Mittelwerte je nach Tumortyp

3.4 Volumen in cm³ mit und ohne TOF

Die Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung bei den Volumina mit und ohne TOF sowie die Läsionsgröße in cm. Der Mittelwert des Volumens mit TOF ist fast um die Hälfte kleiner als das Volumen ohne TOF, jedoch ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (P= 0,752). Es lässt sich daraus schließen, dass mit TOF die Läsionen besser eingrenzbar sind. Zum Vergleich der Mittelwerte mit und ohne TOF wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt.

Tabelle 7: Volumen in cm³ mit und ohne TOF, Läsionsgröße in cm

	MW ± STABW	P
Volumen in cm ³ mit TOF	13 ± 22,8	0,752
Volumen in cm ³ ohne TOF	23,9 ± 68,2	
Läsionsgröße in cm	2,6 ± 2,3	

3.5 Korrelationsanalyse

Korrelationsanalysen nach Spearman wurden zwischen Laborwerten (CRP, Leukozyten, Amylase, Lipase) und dem SUVmax mit und ohne TOF sowohl der Früh- als auch der Spätaufnahmen durchgeführt.

Eine signifikante Korrelation konnte zwischen dem CRP-Wert, den Leukozyten und der Lipase und dem SUVmax in den Spätaufnahmen mit und ohne TOF festgestellt werden (Abbildung 19, 20, 22 A, B). Ebenso zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Leukozyten und dem SUVmax der Frühaufnahme mit TOF ($P= 0,027$) und der Lipase und dem SUVmax der Frühaufnahme mit und ohne TOF ($P= 0,010$ bzw. $P= 0,023$) (Abbildung 21, 22 C, D). Keine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen der Amylase und den SUVmax-Werten der Früh- und Spätaufnahme mit und ohne TOF, dem CRP-Wert und dem SUVmax der Frühaufnahmen mit und ohne TOF und den Leukozyten und dem SUVmax der Frühaufnahmen ohne TOF (Tabelle 8).

Tabelle 8: P-Werte der Korrelationsanalyse der Laborparameter mit SUVmax der Früh- und Spätaufnahmen mit und ohne TOF. Die statistisch signifikanten P-Werte sind fett hervorgehoben.

	SUVmax Früh mit TOF	SUVmax Früh ohne TOF	SUVmax Spät mit TOF	SUVmax Spät ohne TOF
CRP	$P= 0,282$	$P= 0,085$	$P= 0,007$	$P= 0,017$
Leukozyten	$P= 0,027$	$P= 0,094$	$P= 0,011$	$P= 0,009$
Amylase	$P= 0,059$	$P= 0,079$	$P= 0,074$	$P= 0,091$
Lipase	$P= 0,010$	$P= 0,023$	$P= 0,021$	$P= 0,024$

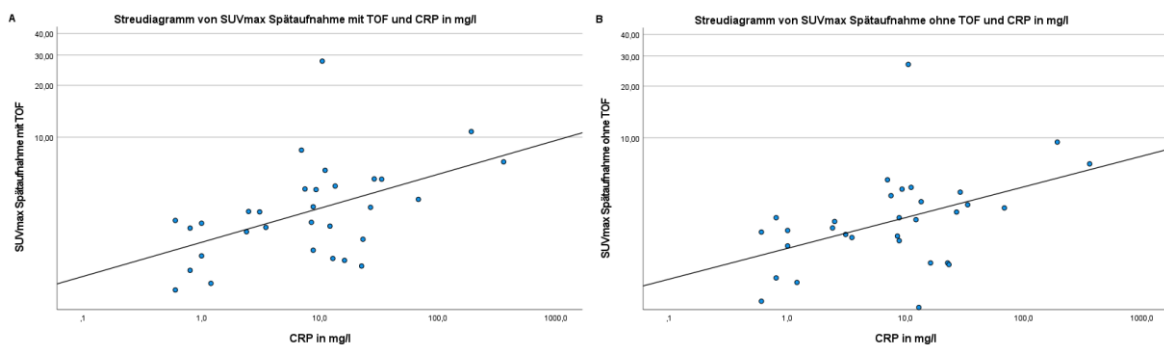


Abbildung 19: Streudiagramme des CRP-Werts mit dem SUVmax der Spätaufnahme mit (A) und ohne TOF (B)

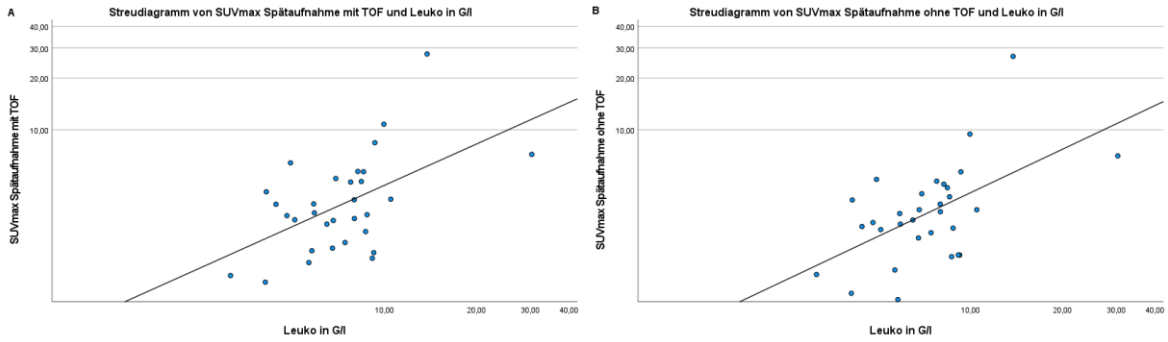


Abbildung 20: Streudiagramme der Leukozyten mit dem SUVmax der Spätaufnahme mit (A) und ohne TOF (B)

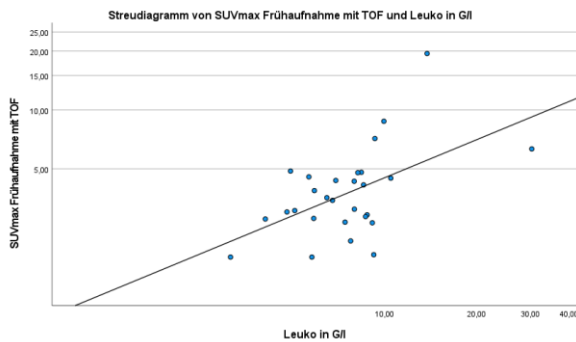


Abbildung 21: Streudiagramme der Leukozyten mit dem SUVmax der Frühaufnahme mit TOF

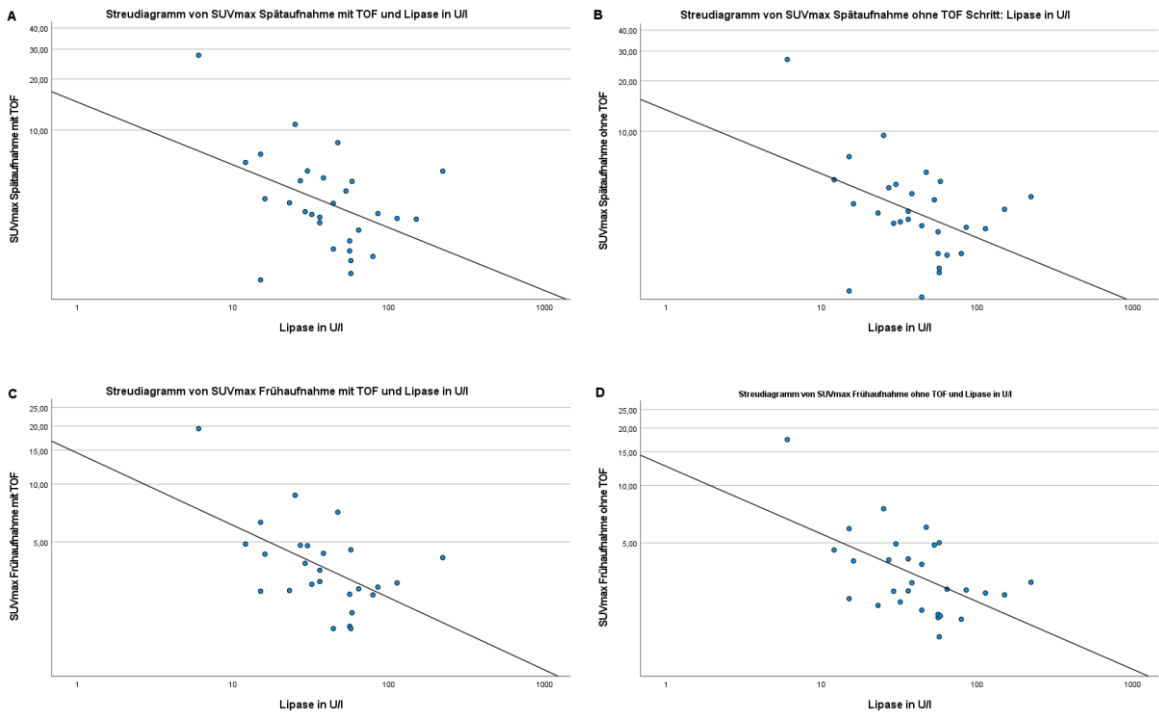


Abbildung 22: Streudiagramme der Lipase mit dem SUVmax der Spätaufnahme mit und ohne TOF (A, B), bzw. der Frühaufnahme mit und ohne TOF (C, D)

Die Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichungen von allen 4 in der Studie betrachteten Laborparametern. In der dritten Zeile ist das Minimum und das Maximum ersichtlich.

Tabelle 9: Laborparameter

	CRP in mg/l	Leukozyten in G/l	Amylase in U/l	Lipase in U/l
Normalwerte (47)	< 5	3,8 - 10,5	bis 121	bis 190
MW ± STABW	29 ± 70,6	8 ± 4,7	39,1 ± 34,6	52,6 ± 45
Spanne	0,6 – 359,5	3,1 – 30,3	5 – 148	6 – 222

In Abbildung 23 und 24 handelte es sich um eine entzündliche Veränderung im Pankreas bei erhöhten Entzündungsparametern (CRP 12 mg/L, Leukozyten 12,5 $10^9/L$) 7 Tage vor der PET/CT-Untersuchung. Der histopathologische Befund ergab keinen Hinweis auf Malignität. In diesem Fall zeigte die Läsion im Caput pancreatis einen fokal gesteigerten Tracer-Uptake 30 und 90 Min. p.i. mit TOF, welcher wie ein maligner Tumor imponiert (Pfeil).

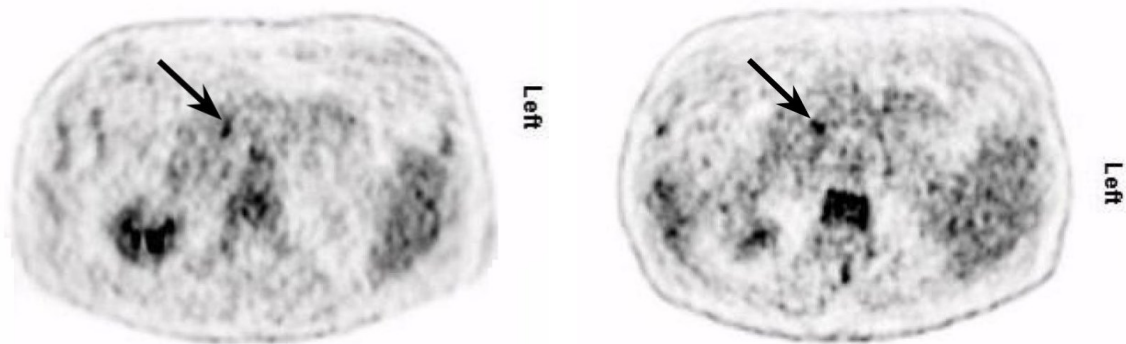


Abbildung 23: ^{18}F -FDG PET mit TOF 30 Min. p.i. **Abbildung 24: ^{18}F -FDG PET mit TOF 90 Min. p.i. beim selben Patienten**

In Abbildung 25 handelte es sich um einen 84-jährigen Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern 7 Tage vor der PET/CT-Untersuchung (Leukozyten 12,5 $10^9/L$, CRP 12 mg/l). Die Histologie ergab keinen Hinweis auf Malignität. Auffallend sind die Zeichen der zentralen und peripheren Knochenmarksaktivierung als Ausdruck eines entzündlichen Geschehens

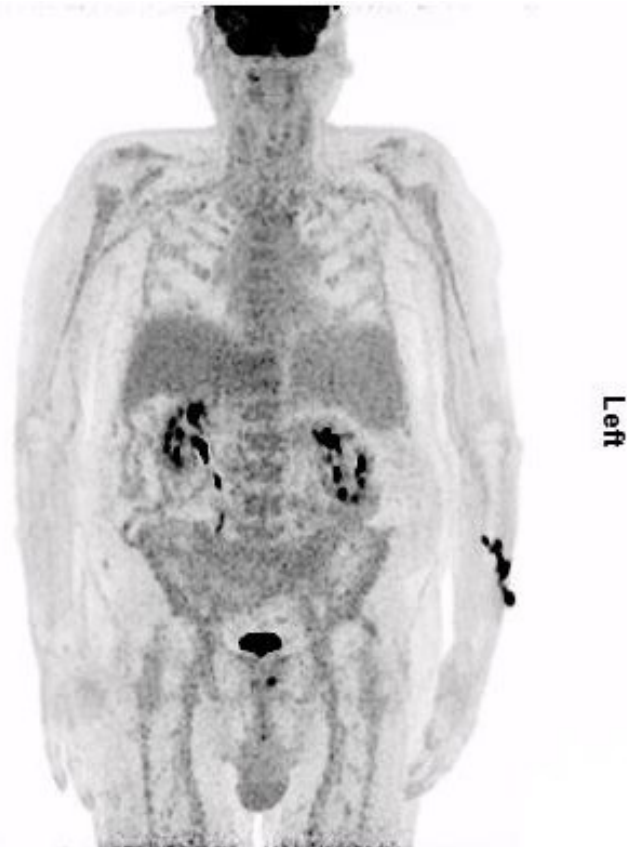


Abbildung 25: ^{18}F -FDG PET Ganzkörper MIP 30 Min. p.i. mit Zeichen der zentralen und peripheren Knochenmarksaktivierung

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde die diagnostische Wertigkeit der TOF- ^{18}F -FDG PET/CT bei Patient*innen mit benignen Pankreastumoren analysiert. Die Studienpopulation bestand aus 34 Patient*innen mit histologisch gesichertem benignen Pankreastumor. Eine Analyse wurde auch mit einer Subgruppe mit Läsionen kleiner 3 cm durchgeführt.

Mithilfe der TOF-Rekonstruktionsmethode konnten von insgesamt 34 Läsionen 5 Läsionen mehr richtig bewertet werden als ohne TOF. Die Anzahl der nicht beurteilbaren Läsionen war mit TOF 4 und ohne TOF 11, demzufolge war die Beurteilbarkeit mit TOF höher. In der Gruppe kleiner 3 cm konnten von 24 Läsionen mit TOF 14 und ohne TOF 11 richtig diagnostiziert werden. Der Mittelwert des SUVmax-Wertes war in den Spätaufnahmen sowohl mit als auch ohne TOF höher als in den Frühaufnahmen.

In der Studie von Shreve PD (48) wurde die fokale ^{18}F -FDG Akkumulation bei entzündlichen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse analysiert. In dieser Studie wurden

42 Patient*innen untersucht und bei 12 Patient*innen konnte mit fokaler abnormer FDG-Aufnahme in der Bauchspeicheldrüse letztendlich kein zugrundeliegendes Neoplasma gefunden werden. Die Altersspanne der Patient*innen betrug 40-78 Jahre. Die PET Bilder wurden 50-60 Min p.i. gemacht im Gegensatz zur vorliegenden Studie, wo die Frühaufnahmen 30 Min p.i. und die Spätaufnahmen 90 Min p.i. gemacht wurden.

Der Autor folgerte, dass die Tracerakkumulation bei Entzündungen mit Leukozyteninfiltration die Hauptquelle falsch-positiver Diagnosen sei. Zimny M. bemerkte in seinem Letter to the editor, dass Patient*innen mit klinischen und/oder laborchemischen Anzeichen einer akuten Pankreasantzündung entweder dynamisch untersucht werden sollten oder von der FDG-PET auszuschließen wären, um falsch-positive Diagnosen zu minimieren (49). In der Studie von Shreve PD konnte eine fokale FDG-Aufnahme aber auch in Verbindung mit einer Neoplasie beobachtet werden. Daraus folgerte der Autor, dass sowohl eine Pankreatitis als auch ein Pankreasneoplasma zu einer fokalen FDG-Aufnahme im gleichen Intensitätsbereich führen kann (48). Dies konnte in der vorliegenden Studie dahingehend bestätigt werden, da einige Patient*innen (Abbildung 3 und 4) sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen einen signifikant gesteigerten Tracer-Uptake im Pankreas aufwiesen, der eine maligne Genese vermuten ließ. Außerdem nahm die regionale Speicherintensität über den Pankreasläsionen im Mittel in der Spätaufnahme sowohl mit als auch ohne TOF nicht signifikant ab (Tabelle 5).

Santhosh et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie bei 50 Patient*innen mit periampullärer oder pankreatischer Raumforderung, dass sogar Aufnahmen 60 und 120 Min. p.i. im ^{18}F -FDG PET/CT nicht hilfreich waren um benigne von malignen Läsionen unterscheiden zu können (50). Die Autoren folgerten, dass zweiphasige Aufnahmen im ^{18}F -FDG PET/CT generell nicht hilfreich seien zur Unterscheidung benignen und malignen Pankreasläsionen.

5 Schlussfolgerung

Hinsichtlich des Ziels dieser Arbeit, ob der Time-of-Flight (TOF) Rekonstruktionsalgorithmus einen Nutzen bei der Beurteilung histologisch gesicherter benignen Pankreastumoren in der ^{18}F -FDG PET/CT hat, kann man sagen, dass die TOF-Rekonstruktionsmethode zu einer Erhöhung der Diagnoserate geführt hat. Die Beurteilbarkeit verbesserte sich dank TOF insbesondere bei kleineren Tumoren (kleiner 3 cm), jedoch konnte keine statistisch signifikante Steigerung der Diagnoserate erzielt werden. Ein Vorteil bei der Verwendung der TOF-Rekonstruktionsmethode besteht darin,

dass es für Patient*innen weder ein Mehraufwand noch keine Mehrbelastung bedeutet und trotzdem eine verbesserte Bildqualität erreicht werden kann.

Es konnte eine Korrelation zwischen der regionalen Speicherintensität (SUVmax) und zwei spezifischen Entzündungsparametern (CRP und Leukozyten) und einem Pankreasparameter (Lipase) gezeigt werden.

Diese Studie ergab im Mittel eine Zunahme des SUVmax in den Spätaufnahmen mit und ohne TOF, was für maligne Tumoren typisch ist, nicht aber für benigne Tumoren, die in der Regel eine Abnahme der regionalen Speicherintensität aufweisen. Die Dignität kann demzufolge aufgrund des SUVmax Wertes nicht eindeutig bestimmt werden, da auch entzündliche Läsionen sich mit erhöhtem Tracer-Uptake präsentieren können. Eine histologische Sicherung bleibt trotz ^{18}F -FDG PET/CT unausweichlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A et al. Anatomie. 5., korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. (Duale Reihe).
2. NCBI Bookshelf. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas; 2021. 11. 22. [Stand: 2021. 11. 22.]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532912/>.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie. 5. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1933392>.
4. Prinz C. Basiswissen Innere Medizin. Berlin: Springer; 2012. (Springer E-book Collection).
5. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: George Thieme Verlag; 2019.
6. Beger HG, Büchler MW, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J et al. Erkrankungen des Pankreas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
7. Werner J, Hartwig W, Hackert T, Tjaden C, Singer R, Fritz S et al. Bauchspeicheldruesenerkrankungen 2010.
8. Hecker M, Mayer K, Askevold I, Collet P, Weigand MA, Krombach GA et al. Akute Pankreatitis. *Anaesthesist* 2014; 63(3):253–63. doi: 10.1007/s00101-014-2307-x.
9. W. Böcker, H. Denk, PU Heitz, Hrsg. Pathologie: 1. Aufl. Hrsg. von W. Böcker. München, Wien, Baltimore: Elsevier Urban & Schwarzenberg; 1997.
10. DocCheck Medical Services GmbH. Akute Pankreatitis - DocCheck Flexikon: DocCheck Medical Services GmbH; 2022. 01. 02. [Stand: 2022. 01. 02.]. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Akute_Pankreatitis.
11. Gnant M, Götzinger P, Kornek G, Schindl M. Erkrankungen des Pankreas: Akute und chronische Pankreatitis, Pankreaszysten, Pankreaskarzinom, Neuroendokrine Tumore. 2013. Verfügbar unter: www.chirurgie-goetzinger.at/www.chirurgie-goetzinger.at/Consensus_Erkrankungen_des_Pankreas_files/Pankreas11_Consensus.pdf.

12. Greten H, Schettler G, Hrsg. Innere Medizin: Verstehen - Lernen - Anwenden. 9., komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage. Stuttgart: Thieme, New York; 1998.
13. Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C. Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT: Georg Thieme Verlag; 2006. Verfügbar unter: https://books.google.at/books?hl=hu&lr=&id=bVfJS6n6wdUC&oi=fnd&pg=PR2&dq=Ganzk%C3%B6rper-Computertomographie+prokop&ots=w99M52Yin&sig=fH7OytmMOBXi56lrXBEW4APvqUE&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
14. D'Haese JG, Hartwig W, Angele M, Werner J. Zufallsbefund zystischer Pankreastumor. *MMW Fortschr Med* 2015; 157(5):60, 62, 64. doi: 10.1007/s15006-015-2827-6.
15. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. Duale Reihe Innere Medizin. 4. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. (Duale Reihe). Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1918395>.
16. Esposito I, Schlitter AM, Sipos B, Klöppel G. Klassifikation und malignes Potenzial der zystischen Pankreastumoren. *Pathologie* 2015; 36(1):99-112; quiz 113-4. doi: 10.1007/s00292-014-1971-6.
17. Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas; 2010. (Bd. 139). Verfügbar unter: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0016508510010772?token=12CDC12BE75486594EA268C857C389F225933785E8A7A6E254C593D4BD5EEFFDC1CDE14AD2F5138B63DBD68A55E41EE9&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211123130029>.
18. Siveke JT, Jung A, Michalski CW. Zystische Pankreastumoren: Diagnostik und Therapie 2013:24–30.
19. Bassi C, Procacci C, Zamboni G. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas 2000:181–93.
20. Tumorregister München - Bayerisches Krebsregister - Regionalzentrum München am Klinikum Großhadern/IBE - Marchioninistr. 15 - D-81377 München. GEP-NET: Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor (GEP-NET Karzinoid) - Inzidenz und Mortalität.

21. Prinz C. Endoskopischer Ultraschall zur Differenzialdiagnose maligner Befunde des Pankreas. *Radiologe* 2009; 49(2):101–6. doi: 10.1007/s00117-008-1754-2.
22. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654.
23. Breitenseher M, Hrsg. Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik. [2. aktualisierte Aufl.]. Horn: University Publisher 3.0; 2012 [Stand: 2021. 11. 22.]. Verfügbar unter: https://eref-1thieme-1de-1k1wozhcu0e58.han.medunigraz.at/ebooks/pdf/1794003/9783950329605_002_003_001.pdf.
24. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Rudiger Siewert J, Schusdziarra V et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991; 37(3):347–52. doi: 10.1016/S0016-5107(91)70729-3.
25. Săftoiu A, Vilmann P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound* 2009; 37(1):1–17. doi: 10.1002/jcu.20534.
26. *Gastrointestinal Endoscopy*. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis; 2022. 05. 02. [Stand: 2022. 05. 02.]. Verfügbar unter: [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(91\)70729-3/pdf](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(91)70729-3/pdf).
27. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6):717-25; quiz 664. doi: 10.1016/j.cgh.2006.02.020.
28. Baum U, Lell M, Nömayr A, Wolf H, Brunner T, Greess H et al. Mehrzeilen-Spiral-CT in der Diagnostik von Pankreastumoren. *Radiologe* 1999; 39(11):958–64. doi: 10.1007/s001170050588.
29. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(1):101–9. doi: 10.1007/s11605-007-0367-9.
30. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. *Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. (Das duale Lehrbuch).

31. Kawada N, Uehara H, Hosoki T, Takami M, Shiroeda H, Arisawa T et al. Usefulness of dual-phase 18F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. *Pancreas* 2015; 44(4):655–9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000313.
32. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. (Das duale Lehrbuch).
33. Surti S. Update on time-of-flight PET imaging. *J Nucl Med* 2015; 56(1):98–105. doi: 10.2967/jnumed.114.145029.
34. Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013.
35. Kadrmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med* 2009; 50(8):1315–23. doi: 10.2967/jnumed.109.063016.
36. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. Wie funktioniert CT?: Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [Stand: 2021. 11. 23.]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-17803-0.pdf>.
37. Breitensteiner M, Hrsg. Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik. [2. aktualisierte Aufl.]. Horn: University Publisher 3.0; 2012 [Stand: 2021. 11. 22.].
38. Mohnike W, Hör G. PET/CT-Atlas: Interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. (Springer E-book Collection).
39. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. Radiologie. 3., völlig überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2006. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437444159>.
40. Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomed Imaging Interv J* 2006; 2(4):e57. doi: 10.2349/bij.2.4.e57.
41. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med* 2011; 31(1):3–13. doi: 10.4103/0256-4947.75771.
42. PubChem. [18F]Fluorodeoxyglucose; 2021. 12. 14. [Stand: 2021. 12. 14.]. Verfügbar unter: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18F_Fluorodeoxyglucose.

43. Inside Biograph mCT: The technologies behind the world's first molecular CT [Stand: 2021. 12. 01.]. Verfügbar unter:
<https://cdn.medwrench.com/eMan/equipmentNo/3942/siemens-biograph-mct-inside.pdf>.
44. Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G. Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med* 2008; 49(3):462–70. doi: 10.2967/jnumed.107.044834.
45. Surti S, Scheuermann J, El Fakhri G, Daube-Witherspoon ME, Lim R, Abi-Hatem N et al. Impact of time-of-flight PET on whole-body oncologic studies: a human observer lesion detection and localization study. *J Nucl Med* 2011; 52(5):712–9. doi: 10.2967/jnumed.110.086678.
46. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, Perera R. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ* 2013; 346(may16 2):f2778-f2778. doi: 10.1136/bmj.f2778.
47. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*; 2000. Köln: Gerd Herold; 2000.
48. Shreve PD. *European Journal of Nuclear Medicine* Vol. 25, No. 3: Springer-Verlag 1998; 1998 March.
49. Zimny M., Buell U. Letter to the editor [*European journal of nuclear medicine*]; 1998. (Bd. 25) 1998.
50. Santhosh S, Mittal BR, Bhasin D, Rana SS, Bhattacharya A, Srinivasan R et al. Dual-phase 18F-FDG PET/CT imaging in the characterization of pancreatic lesions: does it offer prognostic information? *Nucl Med Commun* 2014; 35(10):1018–25.