

Diplomarbeit

Stellenwert der Blutungsszintigraphie bei der Detektion von gastrointestinalen Blutungen im 21. Jahrhundert

eingereicht von

Emanuel Steiner

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 med. univ. Birgit Pernthaler

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Reingard Aigner

Mag.^a pharm. Elisabeth Plhak

Graz, 20.04.2022

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 20.04.2022

Emanuel Steiner eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Birgit Pernthaler und Mag.^a pharm. Elisabeth Plhak für ihr entgegengebrachtes Engagement, die Geduld und Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Arbeit bedanken. Bei offenen Fragen konnte ich mich immer an euch wenden und ihr nehmt euch Zeit diese auch adäquat zu besprechen. Vielen Dank dafür!

Bedanken möchte ich mich auch bei Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Reingard Aigner, die sich ausreichend Zeit nahm diese Arbeit mit ihrer fachlichen Expertise zu bereichern.

Zudem gilt auch ein besonderer Dank an Sen.Scientist Dipl.-Ing.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Regina Riedl auszusprechen, die mir vor allem im Rahmen der statistischen Aufarbeitung meiner Daten mit guten Ratschlägen zur Seite stand.

Meiner Familie möchte ich für die finanzielle und emotionale Unterstützung danken. Ihr habt es mir ermöglicht Medizin zu studieren und somit meinen Traumberuf ergreifen zu dürfen.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Freundin Doris, die jederzeit hinter mir stand und mich in jeder Lebenslage unterstützt hat, bedanken. Bei allen Prüfungen warst du für mich da und hast mit mir mitgefiebert. Herzlichen Dank!

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
FORMELVERZEICHNIS	10
ZUSAMMENFASSUNG	11
ABSTRACT	13
1. RADIOPHARMAZEUTISCHE UND PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN	15
1.1. Radioaktivität	15
1.2. Kernumwandlungen	15
1.2.1. Alphazerfall	16
1.2.2. Betaumwandlungen	16
1.2.3. Gammastrahlung	17
1.1. Tracer-Prinzip	18
1.2. Radiopharmakon/radioaktives Arzneimittel	19
1.3. Erzeugung und Zerfall von Molybdän-99 (⁹⁹Mo)	19
1.4. Technetium-99m (^{99m}Tc)	20
1.5. ⁹⁹Mo/^{99m}Tc – Radionuklidgenerator	21
1.5.1. Aufbau und Funktionsprinzip	21
1.5.2. Gleichgewichtszustand und eluierbare Aktivität	22
2. MARKIERUNG DER ERYTHROZYTEN	23
2.1. Allgemeine Übersicht über die Techniken	23

2.2.	Methoden für die Markierung von Erythrozyten mit ^{99m}Tc	24
2.2.1.	In-vivo-Methode	24
2.2.2.	Modified-In-vivo-Methode	24
2.2.3.	In-vitro-Methode	25
2.3.	Biochemischer Mechanismus der Markierung	25
2.4.	Markierungskit	27
2.4.1.	Bestandteile des Kits	27
2.4.2.	Markierung der Erythrozyten mit dem Ultratag™ RBC Kit.....	28
2.5.	Ursachen für fehlerhafte Markierungen	30
2.6.	Vergleich der Markierungsmethoden	32
3.	BILDGEBENDE VERFAHREN IN DER NUKLEARMEDIZIN	34
3.1.	Gammakamera.....	34
3.2.	Szintigraphie/SPECT	35
4.	GASTROINTESTINALE BLUTUNGEN	37
5.	DIAGNOSTISCHE MODALITÄTEN BEI GASTROINTESTINALEN BLUTUNGEN	39
5.1.	Gastroskopie	39
5.2.	Koloskopie.....	39
5.3.	Enteroskopie.....	40
5.4.	Kapselendoskopie.....	40
5.5.	CT-Angiographie	40
5.6.	CT-Enterographie	41
5.7.	Angiographie	41
5.8.	Gastrointestinale Blutungsszintigraphie.....	41
5.8.1.	Indikationen.....	43
5.8.2.	Anamnese und Informationen.....	43
5.8.3.	Protokoll/Bildaufnahme.....	43

5.8.4.	Interpretation	46
5.8.5.	Fehlerquellen	47
6.	MATERIAL UND METHODEN.....	48
6.1.	Allgemein	48
6.2.	Studienpopulation	48
6.3.	Durchführung	48
6.4.	Statistische Analyse.....	50
6.5.	Interpretation	50
7.	ERGEBNISSE.....	51
7.1.	Patient*innendaten	51
7.2.	Ergebnisse der Blutungsszintigraphien	51
7.3.	Blutungsdetektion bezogen auf die Aufnahmezeitpunkte.....	52
7.4.	Vorbefunde	54
7.5.	Lokalisationen der Blutungen in der Blutungsszintigraphie	56
7.6.	SPECT/CT-Aufnahmen	57
7.7.	Korrelation Endoskopie mit Blutungsszintigraphie-Befund.....	58
7.8.	Auswertung Hämocult-Test	59
7.9.	Korrelation Hämoglobin mit Blutungsszintigraphie-Befund	60
7.10.	Markierungsausbeuten mit dem Ultratag™ RBC Kit.....	62
8.	DISKUSSION.....	64
9.	LITERATURVERZEICHNIS	72

Abkürzungsverzeichnis

^{99m}Tc	$^{99m}\text{Technetium}$
^{99}Mo	$^{99}\text{Molybdän}$
^{111}In	$^{111}\text{Indium}$
$\frac{4}{2}\text{He}$	$\frac{4}{2}\text{Helium}$
β^+	Positron
β^-	Elektron
ν^*	Antineutrino
ν	Neutrino
ACD-Lösung	Acid-Citrate-Dextrose-Lösung
CT	Computertomographie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
ISBAL	Istonic saline balance
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.	post injectionem
RBC	Red blood cell
SN	Supernatant
SPECT	Singlephotonen-Emissionscomputertomographie
Einheiten	
Bq	Becquerel
MBq	Megabecquerel
Mci	Megacurie
keV	Kiloelektronenvolt
MeV	Megaelektronenvolt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des Tracers-Prinzips	18
Abbildung 2 Zerfallsprozess ⁹⁹ Mo.....	20
Abbildung 3 Schnittbild durch einen Nuklidgenerator	22
Abbildung 4 Nicht radioaktive Komponenten des Ultratag™ RBC Kits.....	28
Abbildung 5 Schematischer Aufbau einer Gammakamera	35
Abbildung 6 Planare Szintigraphie	45
Abbildung 7 SPECT/CT-Aufnahmen	45
Abbildung 8 Altersverteilung der Patient*innen	51
Abbildung 9 Ergebnisse der Blutungsszintigraphien (gesamt)	52
Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der Erstdetektion	53
Abbildung 11 Häufigkeiten bei statischen Aufnahmen	54
Abbildung 12 Vorbefunde Übersicht.....	55
Abbildung 13 Vorbefunde bei positiver Szintigraphie	55
Abbildung 14 Vorbefunde bei negativer Szintigraphie.....	56
Abbildung 15 Lokalisationen.....	56
Abbildung 16 Sublokalisationen	57
Abbildung 17 Zusätzliche SPECT/CT-Aufnahmen	58
Abbildung 18 Boxplot Hämoglobin	61
Abbildung 19 Einteilung nach WHO-Klassifikation der Anämie	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ultratag™ RBC Kit Bestandteile.....	27
Tabelle 2 Ursachen für Markierungsfehler.....	31
Tabelle 3 Ursachen der gastrointestinalen Blutungen	38
Tabelle 4 Vor- und Nachteile Blutungsszintigraphie	42
Tabelle 5 Geräteeinstellung dynamisch.....	49
Tabelle 6 Geräteeinstellung statisch	49
Tabelle 7 Alter bei Untersuchung	51
Tabelle 8 Kreuztabelle (Gastroskopie x Szintigraphie).....	58
Tabelle 9 Kreuztabelle (Koloskopie x Szintigraphie)	59
Tabelle 10 Kreuztabelle (Hämoccult x Szintigraphie)	60
Tabelle 11 Hämoglobinwerte.....	60
Tabelle 12 Tests auf Normalverteilung	61
Tabelle 13 Unabhängiger t-Test für Mittelwertvergleiche	62
Tabelle 14 Markierungsausbeuten	63

Formelverzeichnis

Formel 1 Alphazerfall.....	16
Formel 2 Beta-Minus-Umwandlung	17
Formel 3 Beta-Plus-Umwandlung.....	17
Formel 4 Gammaumwandlung	17
Formel 5 Neutroneneinfang.....	19
Formel 6 Spaltreaktion	19
Formel 7 Berechnung der Markierungsausbeute	30

Zusammenfassung

Hintergrund

Die gastrointestinale Blutungsszintigraphie ist ein nichtinvasives Untersuchungsverfahren, um aktive Blutungen festzustellen und die Blutungsstelle zu lokalisieren. Im Gegensatz zu anderen Methoden, die nur zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Blutung detektieren können, ermöglicht sie eine kontinuierliche Überwachung des gesamten Verdauungstraktes bis zu 24 Stunden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit der Blutungsszintigraphie im 21. Jahrhundert, bei der Diagnostik gastrointestinaler Blutungen, zu evaluieren.

Methodik

138 Patient*innen, mit erfolgloser endoskopischer bzw. radiologischer Voruntersuchung, die im Zeitraum von August 2006 bis August 2021, eine gastrointestinale Blutungsszintigraphie an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin erhalten haben, wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen. Als primäre Zielgrößen wurden der prozentuelle Anteil der detektierten Blutungsquellen, die Lokalisation der Blutungen und die Zeitpunkte der Erstdetektion gewählt.

Resultate

Bei 83 von 138 Patient*innen (60,14%) erbrachte die Untersuchung einen positiven Befund. Die Blutungen wurden bis zu 24 Stunden nach Untersuchungsbeginn nachgewiesen. Bei diesen Personen präsentierte sich als häufigste Lokalisation der Dünndarm. Unter Berücksichtigung der zeitlichen Komponente der Erstdetektion waren 10,84% (9/83) bei 5 min p.i., 10,84% (9/83) bei 30 min p.i., 9,64% (8/83) bei 1h p.i., 8,43% (7/83) bei 3h p.i., 6,02% (5/83) bei 5h p.i., 8,43% (7/83) bei 7h p.i. und 45,78% (38/83) bei 24h p.i. positiv. Zudem offenbarte die 24-Stunden-Aufnahme die höchste Detektionsrate, so wurden in dieser 96,49% der Personen mit positiver Blutungsszintigraphie erkannt. Bei 24/83 Patient*innen mit positiven planaren Szintigraphien wurden zusätzliche SPECT/CT-Aufnahmen angefertigt, die eine präzisere Blutungslokalisierung ermöglichten.

Schlussfolgerung

Auch im 21. Jahrhundert ist die Blutungsszintigraphie aufgrund der Option eines langen Beobachtungszeitraumes, sowie der Detektion geringster Blutungsraten und

-volumina gegenüber anderen Verfahren im Vorteil. Dieser zeigt sich insbesondere bei intermittierenden Blutungen und Sickerblutungen. Die gute anatomische Zuordnung der Blutungsquellen zu einer bestimmten gastrointestinalen Region prädestinieren die Blutungsszintigraphie für die Planung des weiterführenden diagnostischen und therapeutischen Prozederes. Zudem steht mit dem SPECT/(low-dose)CT eine Weiterentwicklung zur Verfügung, die eine zusätzliche Verbesserung in der Lokalisationsdiagnostik ermöglicht. Schlussfolgernd hat die Blutungsszintigraphie noch immer einen hohen diagnostischen Stellenwert, insbesondere in Fällen, in denen eine endoskopische und/oder radiologische Abklärung nicht zielführend ist.

Abstract

Background

Gastrointestinal bleeding scintigraphy is a non-invasive examination method to detect active bleeding and localize the bleeding site. In contrast to other methods, which can only detect bleeding at a certain point in time, it enables continuous monitoring of the digestive tract for up to 24 hours. The aim of this study is to evaluate the value of bleeding scintigraphy in the 21st century in the diagnosis of gastrointestinal bleeding.

Methods

138 patients with unsuccessful endoscopic and radiological preliminary examinations who received a gastrointestinal bleeding scintigraphy at the Clinical Department of Nuclear Medicine between August 2006 and August 2021 were included in the retrospective study. The percentage of detected bleeding sources, the location of the bleeding and the time of the first detection were chosen as the primary target variables.

Results

The examination produced positive results in 83 of 138 patients (60.14%). The bleeding was detected up to 24 hours after the start of the examination. In these people, the most common location was the small intestine. Considering the temporal component of the initial detection, 10.84% (9/83) were positive at 5 min, 10.84% (9/83) at 30 min, 9.64% (8/83) at 1h, 8.43% (7/83) at 3h, 6.02% (5/83) at 5h, 8.43% (7/83) at 7h and 45.78% (38/83) at 24h. In addition, the 24-hour recording revealed the highest detection rate, 96.49% of the people with positive bleeding scintigraphy were recognized in this. Furthermore, SPECT/CT was performed in 24 of 83 patients with positive planar scintigraphy, which enabled more precise bleeding localization.

Conclusion

Even in the 21st century, bleeding scintigraphy has an advantage over other methods due to the option of a long observation period and the detection of the slightest bleeding rates and volumes. This is evident in intermittent and oozing bleeding. The good anatomical assignment of the bleeding sources to a specific gastrointestinal region predestines bleeding scintigraphy for planning further diagnostic and therapeutic procedures. Further development is available with the

SPECT/(low-dose)CT, which enables an additional improvement in localization diagnostics. In conclusion, bleeding scintigraphy still has a high diagnostic value, especially in cases in which endoscopic and/or radiological clarification is not effective.

1. Radiopharmazeutische und physikalische Grundlagen

1.1. Radioaktivität

Radioaktivität bezeichnet die Eigenschaft eines Atomkerns, sich unter der spontanen Abgabe ionisierender Strahlung umzuwandeln (1). Hierdurch wird Energie in Form elektromagnetischer Strahlung oder geladener Teilchen emittiert (2). Die Zusammensetzung eines Atomkerns kann durch die Protonenzahl Z , die Neutronenzahl N und die Massen- bzw. Nukleonenzahl A ($A = Z + N$) bestimmt werden. Ein Nuklid ist ein Atomkern, der durch diese Kennzahlen charakterisiert wird (1). Nuklide eines Elements haben die gleiche Protonenzahl, können aber in der Neutronen- und damit in der Massenzahl variieren (3). Darüber hinaus besitzen sie identische chemische Eigenschaften und werden als Isotope bezeichnet. Im Allgemeinen bestehen natürlich auftretende Elemente aus einer Isotopenmischung (4). Einige dieser Isotope weisen eine instabile Kernkonfiguration zwischen Protonen und Neutronen auf. Durch Kernumwandlung versuchen sie eine stabilere Form zu erlangen (5). Die Beziehung zwischen Protonen- und Neutronenzahl im Atomkern stellt deshalb einen essenziellen Faktor für die Stabilität des Nuklids dar. Instabile Nuklide werden als Radionuklide bezeichnet. Radionuklide haben die Eigenschaft, sich spontan in andere Nuklide umzuwandeln und unter Abgabe von ionisierender Strahlung die Protonen-Neutronen-Korrelation zu verändern. Dabei kann der Umwandlungszeitpunkt eines individuellen Atomkerns nicht bestimmt werden. Für eine größere Menge an Atomkernen bestehen jedoch statistische Methoden. Die radioaktive Umwandlung ist exponentiell von der Zeit abhängig (1). Häufig wird die Halbwertszeit ($T_{1/2} = \ln(2)/\lambda$) angewandt, um diesen Sachverhalt zu beschreiben (5,6). Sie kennzeichnet die Zeit, nach der nur mehr die Hälfte der anfänglichen Atomkerne vorhanden sind (1). Die Halbwertszeit und die Konstante λ verfügen dabei für jedes Radionuklid über einen spezifischen Wert. Als internationale Einheit der Radioaktivität dient das Becquerel [Bq] (5).

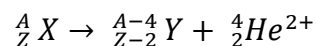
1.2. Kernumwandlungen

Unter radioaktiver Umwandlung sind Prozesse zu verstehen, bei denen sich das Verhältnis der Nukleonen ändert. Ein tatsächlicher Kernzerfall tritt dagegen beim

Alphazerfall auf. Es besteht eine Gemeinsamkeit in der Entstehung eines Tochternuklids aus einem Mutternuklid (1).

1.2.1. Alphazerfall

Der Alphazerfall bezeichnet die Umwandlung eines Atomkerns unter der Abgabe eines Heliumkerns. Dieser Heliumkern wird auch Alphateilchen genannt und setzt sich aus zwei Neutronen und zwei Protonen zusammen (1,7). Vorrangig tritt der Alphazerfall bei schweren Elementen auf, um an Stabilität zu gewinnen. Im sich umwandelnden Kern kommt es dabei zur Abnahme der Protonenzahl um 2 bzw. der Massenzahl um 4 (3). Dieser Prozess erzeugt Energien im Bereich von 1 bis 10 MeV, die den Heliumkernen in Form von kinetischer Energie übertragen werden (8). Die entstandenen monoenergetischen Teilchen besitzen ein Linienspektrum, darüber hinaus wird die von ihnen gebildete Strahlung als Korpuskularstrahlung bezeichnet. Die große Masse und Ladung, die das Alphateilchen besitzt, sorgen für eine geringe Reichweite in Materie (1).

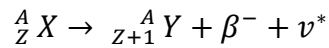


Formel 1 Alphazerfall – In Anlehnung an (7)

1.2.2. Betaumwandlungen

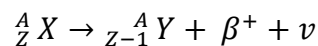
Zur Betastrahlung gehören die β^+ - und die β^- -Strahlung. Die ihnen zugrundeliegenden Teilchen sind das negativ geladene Elektron und das positiv geladene Positron (4).

Die Beta-Minus-Umwandlung betrifft Nuklide mit einem Überschuss an Neutronen. Dabei kommt es im Kern zur Umwandlung eines Neutrons in ein Proton unter der Emission eines Elektrons und eines Antineutrinos (5). Die aus dem Atomkern austretenden Elektronen werden als Betateilchen bezeichnet, die Strahlungsart äquivalent dazu als Beta-Minus-Strahlung (1). Sie erhöht bei gleichbleibender Massenzahl die Protonenzahl um 1 (5,7). Außerdem verteilt sich die beim Kernwandlungsprozess freiwerdende Energie variabel auf das Betateilchen und das Antineutrino. Die Strahlungsart gehört wiederum zur Korpuskularstrahlung und besitzt ein kontinuierliches Energiespektrum (1).



Formel 2 Beta-Minus-Umwandlung – In Anlehnung an (7)

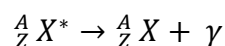
Bei der Beta-Plus-Umwandlung entsteht unter der Abstoßung eines Positrons aus einem Proton ein Neutron (3). Hinzufügend wird ein Neutrino emittiert, das sich mit dem Positron die entstandene kinetische Energie teilt. Ursache für diesen Prozess sind instabile Kerne mit einem Überschuss an Protonen. Die erwähnten Positronen werden auch Beta-Plus-Teilchen genannt und als Beta-Plus-Strahlung ausgesandt (1). Bei unveränderter Massenzahl wird hierbei die Protonenzahl um 1 reduziert (5,7). Ein Positron stellt das Antiteilchen zum Elektron dar. Es besitzt die identische Masse, jedoch eine positive Elementarladung. Kurz nach seiner Entstehung fusioniert es mit einem Elektron (1). Dabei geben sie ihre Teilchenenergie in Form zweier entgegengesetzt zueinander abstrahlender Photonen mit der jeweiligen Energie von 511 keV (Annihilationsstrahlung) ab (1,5).



Formel 3 Beta-Plus-Umwandlung – In Anlehnung an (7)

1.2.3. Gammastrahlung

Nach der radioaktiven Umwandlung bzw. dem Zerfall eines Atoms müssen sich die Nukleonen und die Hüllenelektronen neu orientieren. Der entstandene Kern befindet sich dadurch in einem Anregungs- und nicht mehr in seinem Grundzustand (3). Beim Übergang des Kerns von diesem energiereicheren auf das energieärmere Niveau entsteht Gammastrahlung (4). Aufgrund der hohen Kernenergie handelt es sich um kurzwellige elektromagnetische Wellen (3). Die Gammastrahlung hat hierbei die Energiedifferenz der jeweiligen Niveaus inne und bildet ein Linienspektrum ab (1). Als ein Charakteristikum der Gammastrahlung gilt die Elimination des Energieüberschusses, ohne dabei eine Veränderung der Protonen- oder Neutronenzahl hervorzurufen (1,5).



Formel 4 Gammaumwandlung - In Anlehnung an (7)

1.1. Tracer-Prinzip

Das Applizieren eines radioaktiven Isotops in den*die Patienten*Patientin bildet die Grundlage der nuklearmedizinischen Diagnostik (6). Durch die gleichen biochemischen Voraussetzungen besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen diversen Isotopen eines Elements. Dies bedeutet, dass radioaktive und stabile Isotope in gleicher Art und Weise am Stoffwechsel teilnehmen. Somit ermöglicht es dieser Umstand, Stoffwechselfvorgänge nachzuvollziehen (3).

Ein Tracer setzt sich schematisch aus einem Pharmakon (Molekül), das selektiv an molekulare Zielstrukturen bindet bzw. von diesen verstoffwechselt wird, einem Signalgeber in Form des Radionuklids (Isotops), das eine Detektion des Pharmakons im Organismus erlaubt, und einem die beiden Anteile verbindenden Linker bzw. Spacer zusammen (siehe Abbildung 1) (2). Das Pharmakon liefert durch seine zeitliche und räumliche Verteilung sowie seine Anreicherungsmenge zusätzlich diagnostisch relevante Informationen (1).

Diese als Tracer erzeugten radioaktiven Arzneimittel können in der Funktionsdiagnostik und der nuklearmedizinischen Bildgebung eingesetzt werden. Hierbei werden die pharmakokinetischen, biochemischen und strahlenphysikalischen Charakteristika des Tracers genutzt, um In-vivo-Messungen von metabolischen Umsätzen oder Perfusions-, Verteilungs- und Transportprozessen zu bewerkstelligen (2).

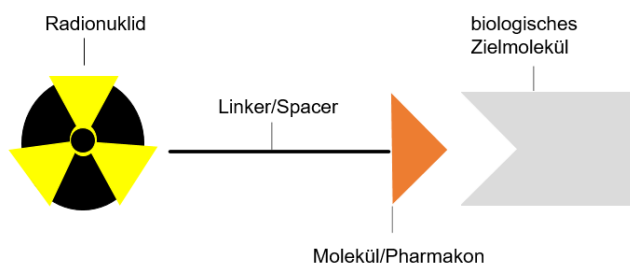


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Tracers-Prinzips - In Anlehnung an (2)

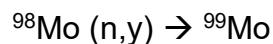
1.2. Radiopharmakon/radioaktives Arzneimittel

Unter dem Begriff des Radiopharmakons sind Arzneimittel zu verstehen, die in ihrer anwendungsgerechten Form aus einem Radionuklid bestehen oder zumindest eines beinhalten und für medizinische Absichten genutzt werden. Darunter fallen auch Radionuklid-Vorläufersubstanzen und zur Erzeugung von Radiopharmaka genutzte Radionuklidgeneratoren (9).

1.3. Erzeugung und Zerfall von Molybdän-99 (^{99}Mo)

Allgemein stehen für die Erzeugung von ^{99}Mo zwei Wege offen: zum einen der sogenannte Neutroneneinfang oder Neutronenbeschuss, zum anderen die Kernspaltung. In beiden Fällen ist ein Kernreaktor notwendig (6).

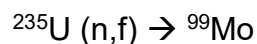
Beim Neutroneneinfang, auch (n,y)-Reaktion genannt, wird stabiles ^{98}Mo oder Molybdäntrioxid mit Neutronen beschossen (10).



Formel 5 Neutroneneinfang (10)

Durch den Neutroneneinfang wird vom gleichen Element ein neues Isotop gebildet und ein Gammaquant ausgesendet (1).

Bei der Spaltreaktion, auch (n,f)-Reaktion genannt, kommt es zum Beschuss von Uran-235 mit Neutronen. Das Uran spaltet sich und aus den entstehenden Spaltprodukten wird ^{99}Mo abgetrennt (10).



Formel 6 Spaltreaktion (10)

Ebenfalls relevant ist der Zerfall von ^{99}Mo , das eine Halbwertszeit von 66 Stunden aufweist. Bei seiner Umwandlung erzeugt es unter anderem angeregtes ^{99}Tc , sprich metastabiles $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (siehe Abbildung 2) (1,2).

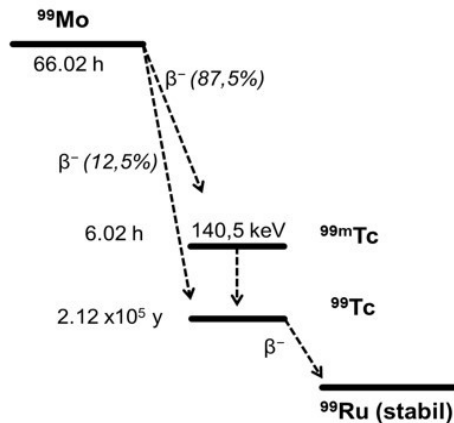


Abbildung 2 Zerfallsprozess ^{99}Mo - In Anlehnung an (10)
 Der Vorgang beruht auf Beta-Minus-Umwandlungen und bildet in 87,5% das metastabilen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und zu 12,5% direkt das langlebigere ^{99}Tc . Das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zerfällt beim Übergang aus dem metastabilen Zustand mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden, unter Aussendung von Gammastrahlen und mit einer Energie von 140,5 keV in ^{99}Tc . Dieses hat wiederum eine Halbwertszeit von rund 212 000 Jahren und wird zum stabilen Ruthenium-99 (10).

1.4. Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ dient als eines der wichtigsten Radionuklide für die Anwendung bei der planaren Szintigraphie und beim SPECT (2). Es präsentiert sich mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden als reiner Gammastrahler, darüber hinaus besitzt es eine Energie von 141 keV (1,2). Diese Halbwertszeit eignet sich besonders gut zur Darstellung biologisch funktioneller Abläufe und gewährleistet eine adäquate Strahlenbelastung. Des Weiteren liegt die Gammaenergie des Technetiums im optimalen Auflösungsfenster der Gammakameras, das sich zwischen 100 und 200 keV befindet (2).

Als Element ist Technetium den Übergangsmetallen der Gruppe 7 des Periodensystems zuzuordnen und zeigt ähnliche Eigenschaften wie Rhenium und Mangan (11). Es ist im Stande, eine Reihe von Oxidationsstufen einzunehmen, die von -1 bis +7 variieren können. In der vom Technetium-Generator eluierten Form bildet es in der Oxidationsstufe +7 das siebenwertige Pertechnetat (TcO_4^-). Bei der Produktion von Radiopharmazeutika besteht die Möglichkeit, dieses Pertechnetat von +7 auf eine niedrigere Oxidationsstufe zu reduzieren. Dies wird in den meisten Fällen durch Zinn(II)-Ionen erreicht und erlaubt die Bindung mit einer Vielzahl von Liganden (5). Durch die Kombination mit geeigneten Liganden sind Oxidationsstufen von +1, +3, +4, +5 in stabiler Form möglich (11). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kann aber

auch zur Markierung von autologen Erythrozyten herangezogen werden. Es verfügt in seiner Form als Pertechnetat über die Eigenschaft, die Zellmembran bidirektional zu durchwandern (12).

1.5. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Radionuklidgenerator

Unter einem Radionuklidgenerator ist ein System zu verstehen, in dem aus einem Mutterradionuklid ein Tochterradionuklid entsteht. Letzteres kann abgetrennt und als Radiopharmakon angewandt werden (13). Bei der Herstellung des $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators wird das aus dem Kernreaktor gewonnene und in Bleibehältern transportierbare ^{99}Mo benutzt (6). Primär wird dabei das aus der Kernspaltung von ^{235}U Uran gewonnene Spaltmolybdän verwendet und in den Generator eingebracht (2).

1.5.1. Aufbau und Funktionsprinzip

Der schematische Aufbau eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generators wird in Abbildung 3 illustriert. Er besitzt eine Glas- oder Plastiksäule, die mit Aluminiumoxid ausgekleidet ist (14). Diese wird als Aluminiumoxid-Chromatographiesäule bezeichnet und bindet das Mutternuklid ^{99}Mo in Form von Natriummolybdat. Durch Umwandlungsprozesse entsteht daraus Natriumpertechnetat ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) (11). Während das ^{99}Mo fest an die Aluminiumoxidsäule gebunden ist, lässt sich das Tochternuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ auswaschen (10). Dies ist möglich, da das gebildete Pertechnetat, im Gegensatz zum Molybdän, wasserlöslich ist (6). Als Elutionsmittel wird eine sterile Kochsalzlösung verwendet, die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ als Technetium-Pertechnetationen löst. Das Kochsalz stammt aus dem Reservoir für das Elutionsmittel und durchströmt auf seinem Weg die Generatorsäule. Diese besitzt wiederum einen mit einem Filter versehenen Auslass, um unerwünschte Partikel zurückzuhalten. Oben auf dem Generator befindet sich ein evakuiertes Eluatfläschen, das mit dem Auslass in Verbindung steht. Zusätzlich besitzt die Generatorsäule im Speziellen, aber auch der Generator in seiner Gesamtheit, eine Bleiabschirmung (10). Diese Konstellation ermöglicht das Eluieren von Pertechnetat in Lösung mittels evakuiertem Fläschchen (1). Schließlich stellt sich das Endprodukt des Generators als klare, farblose und isotonische $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat-Lösung dar (10). Das gewonnene Eluat sollte steril

und pyrogenfrei, sowie frei von Mutternukliden oder Aluminiumionen sein. Unter diesen Voraussetzungen ist eine direkte Anwendung oder eine Weiterverarbeitung im radiopharmazeutischen Sinne möglich (1).

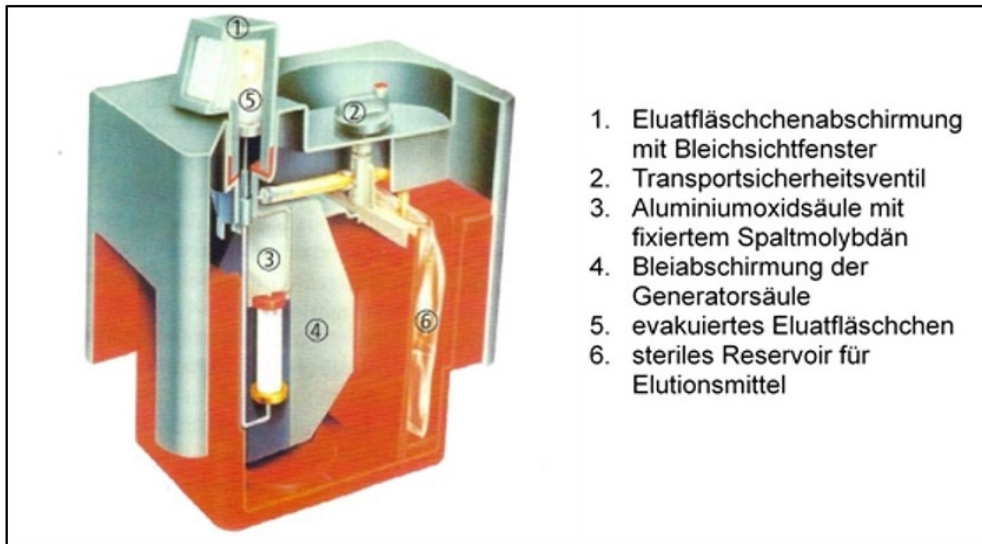


Abbildung 3 Schnittbild durch einen Nuklidgenerator (2)

1.5.2. Gleichgewichtszustand und eluierbare Aktivität

Der Umwandlungsprozess zwischen Mutter- und Tochternuklid steht in einem Gleichgewicht (10,14). Nach der Entnahme des kurzlebigen Tochternuklids ^{99m}Tc kommt es zu einem erneuten Anstieg durch das langlebigere Mutternuklid ^{99}Mo . Das Tochternuklid erreicht dabei die maximale Aktivität, wenn seine Zerfalls- und Produktionsrate gleich sind (5). Bei einer täglich vollständigen Elution des ^{99m}Tc -Pertechnetats wird dafür eine Zeit von etwa 24 Stunden bzw. vier Halbwertszeiten benötigt. Die Nutzbarkeit des Generators wird durch die Halbwertszeit des Mutternuklids begrenzt und liegt bei etwa zwei Wochen (1). Dabei muss bedacht werden, dass die maximal eluierbare Aktivität aufgrund des Zerfalls des Mutternuklids im zeitlichen Verlauf abnimmt (11). Überdies hängt die ^{99m}Tc -Aktivitätskonzentration im Eluat vom Eluatvolumen und der verfügbaren Molybdän-Aktivität ab (^{99m}Tc -Aktivität/Volumen) (10).

2. Markierung der Erythrozyten

Laut der EANM-Practice-Guideline ist die Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc das empfohlene Verfahren für gastrointestinale Blutungen (15). Daneben bestehen weitere Techniken mit ^{99m}Tc -Humanalbumin (16), ^{99m}Tc -Sulfur-Kolloid (17) und ^{111}In -markierten Erythrozyten (18).

2.1. Allgemeine Übersicht über die Techniken

Eine der ersten Methoden bei der Detektion gastrointestinaler Blutungen war jene mit ^{99m}Tc -Humanalbumin (16). Ein Problem stellt dabei die relativ kurze Zirkulationszeit dar, wodurch Albumin in den extravaskulären Raum verloren geht (19).

^{99m}Tc -Sulfur-Kolloid besitzt eine kurze Halbwertszeit von 2,5 bis 3,5 min und wird von Leber, Milz und Knochenmark zügig abgebaut. Die Technik beruht darauf, dass das extravasale Blut weniger schnell abgebaut wird als im Gefäßsystem. Dadurch ergibt sich ein erhöhter Kontrast zwischen der Blutung und dem Hintergrund (17). Dies ermöglicht Aufnahmen von nur wenigen Minuten und stellt einen klaren Nachteil bei der Detektion intermittierender Blutungen dar (20).

Erythrozyten haben den Vorteil, dass sie in adäquaten Mengen im Kreislauf zirkulieren, sich leicht gewinnen lassen und eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen vorweisen (21).

Eine Möglichkeit, Erythrozyten zu markieren, bildet Indium-111. ^{111}In verfügt über eine Halbwertszeit von 67 Stunden und ermöglicht Aufnahmen bis zu fünf Tage lang. Diese Eigenschaften können insbesondere für intermittierende Blutungen genutzt werden. Die klinische Anwendung wird jedoch durch den technischen Aufwand und die erhöhte Strahlenbelastung verringert (18,22).

Als präferierte Methode zur Markierung von Erythrozyten, fungiert jene mit ^{99m}Tc . Sie realisiert eine Detektion intermittierender, langsamer und akuter Blutungen für bis zu 24 Stunden (23). Zudem bietet ^{99m}Tc aufgrund seiner Halbwertszeit von 6,02 Stunden die Möglichkeit, physiologische Prozesse darzustellen und die Strahlenbelastung für den*die Patienten*Patientin in einem akzeptablen Bereich zu halten (2).

2.2. Methoden für die Markierung von Erythrozyten mit ^{99m}Tc

Es stehen drei Methoden für die Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc offen: die In-vivo-, die Modified-In-vivo- und die In-vitro-Methode (2,14,24).

2.2.1. In-vivo-Methode

Bei der In-vivo-Methode werden Zinnionen vorab intravenös verabreicht. In einem Abstand von etwa 30 Minuten erfolgt daraufhin die Verabreichung von ^{99m}Tc-Pertechnetat in die Vene (2,25). Zur intravenösen Applikation wird dabei Zinnpyrophosphat verwendet (14,25). Da ein Zinnüberschuss zur extrazellulären Reduktion von ^{99m}Tc und damit zur Verhinderung des Transportes durch die Zelle beiträgt, muss unter dem Bewusstsein, dass bei der In-vivo-Methode die Entfernung des Überhangs nicht möglich ist, auf eine angemessene Menge Zinn geachtet werden (26).

Als wichtigstes Charakteristikum dieser Methode gilt, dass kein Blut entnommen wird. Die Methode besitzt mit 75 bis 80% die geringste Ausbeute an markierten Erythrozyten und wird daher hauptsächlich in Ausnahmefällen, zum Beispiel bei Patient*innen, die aus religiösen Gründen keine Blutprodukte empfangen wollen, eingesetzt (14).

Nach der intravenösen Applikation der beiden Substanzen stellt sich nach etwa 30 Minuten eine stabile Markierung ein. Diese Stabilität ist bedeutsam, da zum Nachweis gastrointestinaler Blutungen bis zu 24 Stunden Aufnahmen angefertigt werden (21).

Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt betrifft die Zellmauserung der ^{99m}Tc-markierten-Erythrozyten, die langsam von statten geht. Dies ist essenziell, um langfristig okkulte Blutungen zu erkennen (21). Im Kontrast dazu werden denaturierte rote Blutzellen nach etwa zwei Stunden abgebaut. Sie erreichen nach 30 Minuten die Milzplateauphase, womit eine Bildgebung der Milz gestartet werden kann (27).

2.2.2. Modified-In-vivo-Methode

Bei der Modified-In-vivo-Methode werden zuerst Zinnionen intravenös injiziert, anschließend kommt es zur Blutabnahme mit darauffolgender In-vitro-Markierung.

Auch bei dieser Methode wird Zinnpyrophosphat zur intravenösen Applikation eingesetzt (14,28).

Um das oben Ausgeführte zu präzisieren wird das Blut etwa 20 Minuten post injectionem entnommen, mit ^{99m}Tc -Pertechnetat gemischt und nach einer Reaktionszeit von ca. 10 Minuten wieder über die Vene in den*die Patienten*Patientin eingebracht (28). Die Ausbeute liegt bei 85 bis 90%, wodurch sie ebenfalls kaum Anwendung findet (2).

2.2.3. In-vitro-Methode

Die In-vitro-Methode bildet die Hauptmethode für die Markierung von Erythrozyten, da sie sich durch ihre hohe Ausbeute von über 97% und ihre herausragende Haltbarkeit besonders gut eignet (2). Beides ist anteilig daran, das Ziel-Hintergrund-Verhältnis zu verbessern und freies Pertechnetat, welches die Interpretation erschwert, zu verhindern (29).

Bei der In-vitro-Methode wird Blut von Patient*innen entnommen und mit einem Markierungskit, das Zinnionen und andere Substanzen enthält, sowie mit ^{99m}Tc , vermischt. Schlussendlich kommt es abermals zur intravenösen Rückinjektion in den*die Patienten*Patientin. Es muss jedoch besonders darauf geachtet werden, dass kein Vertauschen des Blutproduktes erfolgt (30).

2.3. Biochemischer Mechanismus der Markierung

Die Gemeinsamkeit dieser Methoden liegt darin, dass sie auf einer Redoxreaktion beruhen. Dabei stellt Technetium-Pertechnetat das Oxidationsmittel und die Zinnionen das Reduktionsmittel dar (10,14). Das Endergebnis ist die Markierung der Erythrozyten an der β -Kette des Hämoglobins (31,32).

Zinnionen (Sn^{+2}) diffundieren in die Erythrozyten und binden an intrazellulären Komponenten. Das ^{99m}Tc diffundiert ebenso durch die Erythrozytenmembran, wird reduziert und bindet an die β -Kette des Hämoglobins (33).

Die In-vivo-Markierung verwendet meist Pyrophosphate als Donator für Zinnionen (14,25). Diese Zinn(Sn^{2+})-Vorbehandlung spielt eine tragende Rolle, um das in die Erythrozyten gelangte Pertechnetat zu reduzieren. Freies Pertechnetat ist durch die Eigenschaft charakterisiert, sich bidirektional durch die Zelle zu bewegen. Die

Reduktion führt dazu, dass sich ^{99m}Tc mit Hämoglobin verbindet und in der Zelle verbleibt (12). Zinn wird in Gestalt von Zinnpyrophosphat (25), Zinnchlorid (30) oder Zinnzitat (34) eingesetzt. Um eine adäquate Ausbeute zu erhalten, empfiehlt es sich, eine Zinnionenkonzentration von mindestens 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bereitzustellen (35).

Bei der In-vitro-Markierung der Erythrozyten wird 1,0 bis 3,0 ml antikoaguliertes Vollblut in ein Reaktionsfläschchen eingebracht. Daraufhin diffundieren die im Fläschchen befindlichen Zinnionen über die Membran der Erythrozyten ins Zellinnere. Anschließend wird eine Lösung mit Natriumhypochlorit ins Reaktionsfläschchen gegeben. Diese Substanz oxidiert extrazelluläre Zinnionen, wohingegen intrazelluläre Zinnionen unberührt bleiben. Dieser Effekt beruht darauf, dass es dem Hypochlorit nicht möglich ist die Erythrozytenmembran zu durchqueren (30). Ausbeuten von über 95% können bei weniger als 1 ml einer 0,1% Hypochloritlösung erzielt werden (36).

Anschließend wird eine Lösung aus Zitronensäure, Natriumzitat und Dextrose ins Reaktionsfläschchen gegeben, um die restlichen extrazellulären Zinnionen zu fixieren. Zusätzlich ermöglicht dies, die Zinnionen der Oxidation leichter zugänglich zu machen sowie die Restmenge an Hypochlorit zu verringern (30). Exakterweise wird bei diesem Prozess das an Plasma gebundene Zinn in Form von Zinnzitat gelöst, um die Zugänglichkeit zu erhöhen (37).

Schlussendlich wird die Markierungsarbeit durch die Beigabe von ^{99m}Tc -Natriumpertechetat in das Reaktionsfläschchen vervollständigt. Das ^{99m}Tc -Pertechetat dringt durch die Zellmembran intrazellulär ein und wird dort durch die Zinnionen reduziert, wodurch das jetzt reduzierte ^{99m}Tc nicht mehr aus den Erythrozyten diffundieren kann (30).

Die kinetischen Eigenschaften betrachtend verbreiten sich die mit ^{99m}Tc -markierten Erythrozyten mit einem Verteilungsvolumen von etwa 5,6% des Körpergewichtes, im Blutpool. In jenem bleibt das Technetium mit einer Halbwertszeit von ca. 29 Stunden erhalten. Etwa 95% des an Erythrozyten gebundenen Technetiums sind 24 Stunden nach der Verabreichung noch vorhanden. Bis zu 25% der injizierten Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden über den Urin eliminiert (30).

2.4. Markierungskit

Unter einem Markierungskit für ein Radiopharmakon versteht man jegliche Form der Zubereitung, die zur Fertigung eines radiopharmazeutischen Erzeugnisses vor dessen Anwendung mit Radionukliden verbunden wird (13).

Für die Markierung der Erythrozyten wird das sogenannte Ultratag™ (Curium Netherlands B.V., Petten, The Netherlands) RBC Kit zum Einsatz gebracht. Die einzelnen Komponenten des Ultratag™ RBC Kits sind nicht für die direkte Injektion in den*die Patienten*Patientin vorgesehen. Ihre beabsichtigte Verwendung ist die In-vitro-Herstellung ^{99m}Tc-markierter Blutproben. Nur die markierten roten ^{99m}Tc-Blutkörperchen werden intravenös injiziert (30).

2.4.1. Bestandteile des Kits

Das Ultratag™ RBC Kit besteht aus drei nicht radioaktiven Komponenten (siehe Abbildung 4), welche im Folgenden beschrieben werden (30):

Ein 10 ml Reaktionsfläschchen (Vial) mit:

Zinn(II)-chlorid-Dihydrat: max. 96 µg

Natriumzitat-Dihydrat: 3,64 mg

wasserfreie Dextrose: 5,50 mg

Spritze (Syringe) I enthält:

Natriumhypochlorit: 0,6 mg

Wasser für die Injektion q.s.: 0,6 ml

Spritze (Syringe) II enthält:

Zitronensäuremonohydrat: 8,7 mg

Natriumzitat-Dehydrat: 32,5 mg

wasserfreie Dextrose: 12,0 mg

Wasser für die Injektion q.s.: 1,0 ml

Tabelle 1 Ultratag™ RBC Kit Bestandteile (30)

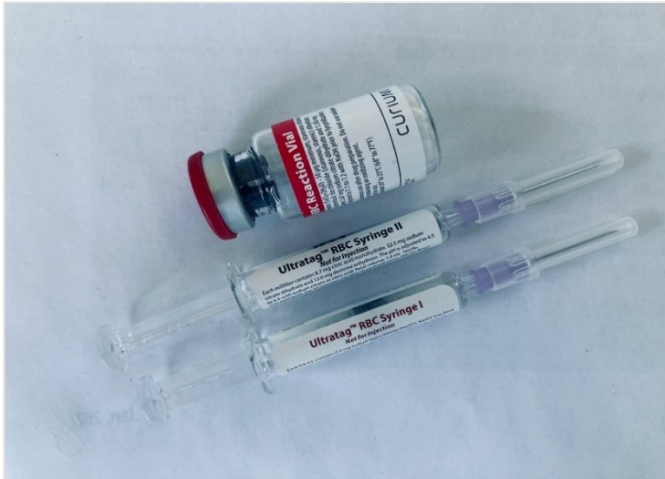


Abbildung 4 Nicht radioaktive Komponenten des Ultratag™ RBC Kits - Originalbild

Als mögliche Indikation für die Anwendung des Ultratag™ RBC Kits gilt unter anderem die Blutpoolszintigraphie. Diese Methode wird nicht nur zur Diagnose und Lokalisierung okkulten gastrointestinaler Blutungen angewandt, sondern auch zur Angiokardioszintigraphie. Unter anderem wird diese zur Bewertung der ventrikulären Ejektionsfraktion, der globalen und regionalen Herzwandbewegung, sowie bei der Myokardphasenbildgebung eingesetzt. Des Weiteren ermöglicht die Blutpoolszintigraphie die Bildgebung von Organperfusion und Gefäßanomalien. Die standardmäßige Aktivität für die einmalige Applikation bei der Blutpoolszintigraphie liegt im Bereich von 370-740 MBq für eine 70 Kilogramm schwere Person. Weitere Indikationen des Ultratag™ RBC Kits sind die Bestimmung des Blutvolumens und die Milz-Szintigraphie (30).

2.4.2. Markierung der Erythrozyten mit dem Ultratag™ RBC Kit

Bei der Herstellung ^{99m}Tc-markierter Erythrozyten mit dem Ultratag™ RBC Kit erfolgt zuerst die Durchführung einer Blutabnahme. Dabei wird eine Nadel mit einer 5-ml-Spritze konnektiert und mit einem Antikoagulans gespült. Zur Anwendung kommen dabei Heparin (10-15 Einheiten/ml Blut) oder ACD-Lösung (0,15 ml ACD/ml Blut). Es werden 4 ml Blut von der zu untersuchenden Person entnommen (30). Antikoagulanzen können eine Auswirkung auf die Markierungsausbeute haben. Zu viel ACD beeinträchtigt die Aufnahme von Zinnionen in die Erythrozyten, was die Ausbeute verringert (38). Im Gegensatz zu anderen Antikoagulanzen ist

die prozentuelle Aufnahme der Radioaktivität in die Erythrozyten bei EDTA, durch eine Sequestrierung von ^{99m}Tc vor dem Eindringen verringert (39).

Anschließend erfolgt die Vorbereitung der Markierung. Hierzu werden 1,0 bis 3,0 ml des antikoagulierten Blutes in ein Reaktionsfläschchen gegeben und mit dem Inhalt darin vermischt. Die folgende Reaktion sollte fünf Minuten belassen werden. In der Zwischenzeit werden die beiden Pufferspritzen und eine 3-ml-Spritze mit Natriumpertechnetat vorbereitet. Die Durchstechflasche wird nochmals gemischt, der Inhalt der ersten Spritze (Natriumhypochlorit) beigemischt und mit vier bis fünf Umdrehungen vermengt. Anschließend wird auch der Inhalt der zweiten Spritze (Zitronensäure, Natriumzitratlösung) in das Reaktionsfläschchen gebracht und wiederum mit vier bis fünf Umdrehungen vermischt. Nachfolgend wird das Reaktionsfläschchen in eine Bleiabschirmung mit Bleikappe, die eine Wandstärke von mindestens 4 mm vorweist, gestellt. Daraufhin wird ^{99m}Tc -Natriumpertechnetat mit 370 bis 740 MBq (10 bis 20 mCi) hinzugefügt. Mit dem Reaktionsfläschchen werden vier bis fünf Umdrehungen vorgenommen und dieses im Anschluss in einer 20-minütigen Reaktionsphase belassen. Die so markierten Erythrozyten sollten schließlich innerhalb von 6 Stunden angewandt werden. Vor einer Injektion ist jedoch die Markierungsausbeute, die normalerweise bei mindestens 95% liegt, zu kontrollieren (30).

Während der 20-minütigen Reaktionsphase, werden eine 10-ml-Spritze sowie eine Insulinspritze vorbereitet und mit einer isotonen Kochsalzlösung gespült. Folgend werden drei Zentrifugenröhrchen vorbereitet, die mit RBC (Red Blood Cells), SN (Überstand) und ISBAL (isotonische Kochsalzlösung) beschriftet werden. Die Röhrchen mit RBC und ISBAL werden mit 2 ml bzw. 2,3 ml Kochsalzlösung gefüllt. Nach der 20-minütigen Reaktionsphase werden mit der Insulinspritze 0,3 ml der radioaktiv markierten Erythrozyten in das RBC-Röhrchen eingebracht. Das Röhrchen wird verschlossen, vermischt und zusammen mit dem ISBAL-Röhrchen für fünf Minuten (bei 3000 U/min) einer Zentrifuge zugeführt. Der Überstand aus dem RBC-Röhrchen wird mit einer 3-ml-Spritze abpipettiert und ins SN-Röhrchen überführt. Dies sollte unter Verhinderung der Übertragung von Erythrozyten geschehen. Eine 3-ml-Spritze wird mit 1 ml isotonischer Kochsalzlösung gefüllt und diese ins SN-Röhrchen gegeben. Anschließend wird die Radioaktivität im jeweiligen Röhrchen für das Plasma und die Erythrozyten getrennt gemessen. Die Werte dienen der Berechnung der Markierungsausbeute (30).

$$\% \text{ RBC Markierung} = \frac{\text{Aktivität RBC}}{\text{Aktivität RBC} + \text{Aktivität Plasma}} * 100$$

Formel 7 Berechnung der Markierungsausbeute (30)

Dies stellt den Kontrollvorgang bei der In-vitro-Methode dar. Hingegen kann bei der In-vivo-Methode die Effizienz erst nach der Gabe des Nuklids bestimmt werden. Hier ist es auch nicht möglich, vorbeugende Schritte zur Verbesserung der Effizienz zu unternehmen. Für die Kalkulation wird bei dieser Methode eine 5-ml-Blutprobe 5-10 min p.i. entnommen (21).

Weiterführend kann die Bildgebung der Schilddrüsen einen Hinweis auf freies Pertechnetat geben, das mit einer schlechten Markierungsausbeute einhergeht. Dies hat jedoch die Voraussetzung, dass keine Perchlorate zur Anwendung an der Schilddrüse in Gebrauch sind (21).

Abschließend kommt es zur Verabreichung. Dabei wird vor dem Absetzen der für den*die Patient*in errechneten Dosis nochmals geschüttelt. Die ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten werden aseptisch in eine bleigeschützte Spritze aufgezogen und so für die Verabreichung bereitgestellt. Bei der Applikation sollte eine entsprechend große Nadel Verwendung finden, um die Eventualität einer Hämolyse zu vermeiden. Zum Schluss wird die Patient*innendosis mit einem adäquaten Kalibrator erhoben, das Informationsetikett ausgefüllt und jenes am Schild angebracht (30).

2.5. Ursachen für fehlerhafte Markierungen

Eine ideale Diagnostik hängt eng mit einer optimalen Markierung der Erythrozyten zusammen. Deshalb ist es zur Eruiierung von Störgrößen besonders relevant eine angemessene Anamnese zu betreiben (21). Diverse klinische Bedingungen und Medikamente haben Auswirkungen auf den Markierungsprozess (40-42). Folgende Ursachen wirken sich auf die Markierung aus:

Ursache	Mechanismus
Methyldopa	- oxidiert Zinnionen, erniedrigt die Reduktion
Hydralazin	- oxidiert Zinnionen, erniedrigt die Reduktion
Chinine	- mögliche Antikörper für Erythrozyten
Doxorubicin	- erniedrigt die Ausbeute in Korrelation zu seiner Konzentration
Ionisiertes Kontrastmittel	- erniedrigt die Zinnreduktion, verändert die Bindung
Tabak	- oxidiert die Zinnionen, schädigt die Zellmembran
Zu viel oder zu wenig Zinnionen	- insuffiziente Reduktion von ^{99m}Tc bzw. Reduktion von ^{99m}Tc vor dem Eindringen in die Zelle
Metronidazol und Ranitidin	- verändern die äußere Zellmembran
Propranolol	- erhöht die Dissoziation
Heparin	- bildet Komplexe mit ^{99m}Tc -Pertechnetat in Anwesenheit von Zinnionen und verursacht eine renale Ausscheidung, konkurriert mit Erythrozyten um Zinnionen
Digoxin und Calciumcanalblocker	- interferieren mit der zellulären Zinnionenaufnahme
Chinidin und Dipyridamol	- wirken sich negativ auf den Transport durch die Zellmembran aus
Cyclosporin	- stört die Zellmarkierung bei geringer Zinnionenkonzentration
Chemotherapeutika	- zerstören die Membran der Erythrozyten
Niedriger Hämatokrit	- reduziert ^{99m}Tc außerhalb der Erythrozyten
^{99m}Tc kommt mit Luft in Berührung	- Oxidation von ^{99m}Tc
Sichelzellerythrozyten	- beeinträchtigen die Bindung durch die abnorme Hämoglobinstruktur

Tabelle 2 Ursachen für Markierungsfehler – Tabellarische Zusammenfassung nach (14,21,24,40)

Des Weiteren können patient*innenbezogene Bedingungen Auswirkungen auf die Markierungsausbeute haben (41,42). Darunter fallen beispielsweise das

Zusammenspiel multipler Pathologien (42), Immunerkrankungen (43) und Erythrozytenantikörper (44).

2.6. Vergleich der Markierungsmethoden

Pavel et al. führten in die In-vivo-Methode, mit einer separaten intravenösen Injektion von Zinnpyrophosphat und ^{99m}Tc , ein. Sie errechneten dabei eine durchschnittliche Markierungsausbeute von über 95% innerhalb der ersten Stunde (25). Diese hohe Effizienz beruht jedoch auf der Berechnungsmethode, so wurde nur auf das Verhältnis zwischen ^{99m}Tc im Blut und im Plasma eingegangen, ohne darauf Rücksicht zu nehmen, dass ein gewisser Anteil des injizierten Tc-Pertechnetats in den extravaskulären Bereich gelangt. Da freies Pertechnetat bei der In-vivo-Methode injiziert wird, geht ein gewisser Anteil an das extravaskuläre Kompartiment bzw. an das affine Gewebe verloren. So können etwa Exkretionen aus dem Magen oder Drüsen zu Fehlinterpretationen führen. Dies sorgt für mögliche Fehlinterpretationen, deshalb ist die In-vivo-Methode für die gastrointestinalen Blutungen am wenigsten geeignet ist (45,46).

Wird der Anteil am gesamten injizierten Pertechnetat, der sich in den Erythrozyten befindet, herangezogen, so werden für die In-vivo-Methode geringere Ausbeuten von 60 bis 90% berichtet. Obwohl die In-vivo-Methode eine einfache und bequeme Möglichkeit der Markierung darstellt, ist sie in ihrer Reproduzierbarkeit variabler und unzuverlässiger (33).

Eine Verbesserung stellt die Modified-In-vivo-Methode dar. Hierbei werden nur die Zinnionen intravenös verabreicht. Anschließend wird eine kleine Blutmenge entnommen und mit Pertechnetat inkubiert. Das Blut wird daraufhin rückinjiziert. Diese Technik verbessert die Detektion gastrointestinaler Blutungen durch die Reduktion falsch-positiver Ergebnisse bedingt durch freies Pertechnetat (47). Hinzufügend beschreiben Bauer et al. für die Modified-In-vivo-Methode, die mit Zinn-DTPA und einer optimalen Pertechnetatmenge des Eluats durchgeführt wurde, Markierungsausbeuten von durchschnittlich 91,7% mit einem Median von 94%. Zusätzlich zeigte sich eine hohe In-vitro und In-vivo-Stabilität des Verfahrens (48). Die Studie von Callahan et al. verglich die In-vivo- und die Modified-In-vivo-Methode. Sie konnte eine Markierungsausbeute von durchschnittlich 90% für die

Modified-Methode eruieren. Zudem zeigte sich, dass durch dieses Vorgehen der Verlust von Pertechnetat ins extravaskuläre Kompartiment verhindert werden kann. Im Vergleich zur In-vivo-Methode kam es zu einer verbesserten Bildqualität (28). Darauf aufbauend analysierten Kuehne und Reuter die Phase der intravenösen Zinnionenapplikation, als wesentlichen Unterscheidungspunkt zwischen Modified-In-vivo- und In-vitro-Methode. Da sich die beiden Markierungen nur anhand dieser Phase unterscheiden, konnten unter strikt kontrollierten Bedingungen vergleichbare Resultate wie jene der In-vitro-Methode erzielt werden. Ihre Untersuchungen konnten die Vulnerabilität dieser Phase offenlegen. So spielen etwa die Zinnmenge, der Hämatokrit, die Nierenfunktion, eine Bluttransfusion oder Hydroxyethyl-Stärke-Lösung, eine wesentliche Rolle bei der Entstehung suboptimaler Markierungsausbeuten bei der Modified-In-vivo-Methode (49).

Diesen Aspekt aufgreifend legen Hamble et al. nahe, dass die suboptimale Bildgebung bei der In-vivo- und Modified-In-vivo-Methode, auf das Fehlen einer ausreichenden Bindung zurückzuführen ist. Dies ist unter anderem den innerhalb des Körpers stattfindenden Interaktionsmöglichkeiten sowie den Komponenten der Markierung bei der Durchführung dieser beiden Methoden geschuldet. Die Studie zeigt auf, dass Medikamente und klinische Bedingungen mit den vorgenannten Methoden stärker interferieren (42).

Bei der In-vitro-Methode werden beide Markierungsschritte außerhalb des Körpers durchgeführt. Diese Methode stellt aufgrund ihrer hohen Markierungsausbeute das überlegene Verfahren dar. Die diagnostischen Schwierigkeiten durch inkomplette Markierung und freies Pertechnetat werden dadurch eliminiert. So stehen konventionelle Kits mit Ausbeuten von $\geq 95\%$ zur Verfügung (34,50). Patrik et al. verglichen in ihrer Studie die In-vitro-Markierung mit dem UltratagTM RBC Kit und die In-vivo-Methode mit Zinnphosphat. Neben der klaren Überlegenheit der In-vitro-Methode bei der Bildvisualisierung konnte auch eine hohe Ausbeute von durchschnittlich 98,5% erhoben werden (51). Zudem untermauert die Studie von Maurer et al. den Zusammenhang zwischen hoher Markierungsausbeute und verbesserter Bildqualität (29). Darüber hinaus eröffnet die In-vitro-Methode die Option, eine suboptimale Ausbeute (<90%) auf ein akzeptables Level von über 95% zu heben. Eine simple Möglichkeit stellt dabei das Zentrifugieren mit der Entfernung des Überhanges dar (52).

3. Bildgebende Verfahren in der Nuklearmedizin

Zu den in der Nuklearmedizin angewandten bildgebenden Verfahren zählen die klassische Szintigraphie, die SPECT und die PET. Bei diesen Methoden steht die Abbildung funktioneller Abläufe im Vordergrund (6).

3.1. Gammakamera

Die Gammakamera misst die dreidimensionale räumliche Aktivität der Gammastrahlung und erzeugt daraus zweidimensionale Bilder. Dazu werden messbare Nuklide wie ^{99m}Tc benötigt, deren Gammastrahlung den Körper durchdringt (1). Bei den Gammakameras ist zwischen stationären Gammakameras, die sich nicht bewegen (planare Szintigraphie), mobilen Kameras, die eine Ebene entlang der Patient*innenlängsachse abfahren (Ganzkörperszintigraphie) und jenen, die zur Bilderzeugung den*die Patienten*Patientin umkreisen (SPECT), zu unterscheiden (2).

Abbildung 5 illustriert den schematischen Aufbau einer Gammakamera. Die Strahlung (Photonen), die den*die Patienten*Patientin verlässt, gelangt zum Kollimator. Dieser besteht aus einer mit parallelen Löchern (Bohrungen) durchsiebten Bleiplatte. Dabei lässt der Kollimator nur parallel zu diesen Löchern einfallende Photonen durchtreten, während schräg einfallende absorbiert werden. Passable Photonen treffen auf den Detektorkristall (1). Dieser wird auch Szintillationskristall genannt und besteht aus Thallium dotierten Natriumjodid ($\text{NaI}(\text{TI})$). Dort entsteht ein der Photonenenergie proportionales Lichtsignal (2). Dieses Signal teilt sein Licht auf mehrere nachfolgende Photomultiplier auf und wird in messbare Impulse umgewandelt (6). Hierbei sind die Impulshöhen des einzelnen Photomultipliers proportional zum gemessenen Lichtanteil. In ihrer Gesamtheit sind die Impulshöhen sowohl zum gesamten Licht als auch zur aufgenommenen Photonenenergie proportional (1).

Die Positionierungselektronik berechnet die Photonenenergie und über den relativen Lichtanteil der einzelnen Photomultiplier die Lokalisation des Auftreffens. Zudem prüft der Diskriminator, ob sich die Energie (z) im vordefinierten Energiebereich (Energiefenster) befindet. Wird ein gültiges Ereignis erfasst, kann davon ausgegangen werden, dass an der gleichen Stelle im Körper eine radioaktive

Umwandlung aufgetreten ist. Ein verbundener Rechner besitzt eine aus Bildpunkten (Pixeln) aufgebaute Matrix. Der Analog-Digital-Wandler ordnet dem Ereignis, auf Basis der bestimmten Ortskoordinaten (x,y) , einen entsprechenden Bildpunkt in der Matrix zu. Daraufhin wird der Inhalt des Bildpunkts inkrementiert. Die Gesamtheit der Bildmatrix bildet ein digitales Szintigramm (2).

Schlussendlich können diese digitalen Szintigramme einer digitalen Bildverarbeitung zugeführt werden. Bei alledem gelten die örtliche Auflösung und die Empfindlichkeit als wesentliche Abbildungseigenschaften (1). Diese Parameter hängen grundsätzlich vom Kollimator und den Kristalleigenschaften ab (2).

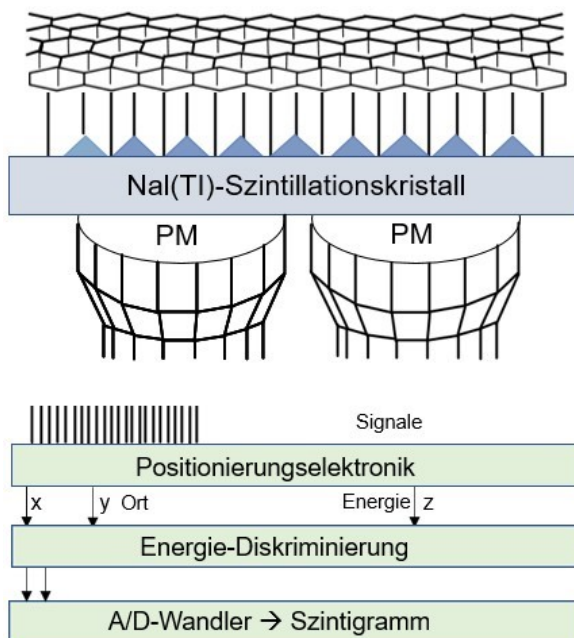


Abbildung 5 Schematischer Aufbau einer Gammakamera – In Anlehnung an (2)

3.2. Szintigraphie/SPECT

Anhand der Aufnahmetechnik lassen sich planare Bilder (planare Szintigraphie) und Schnittbilder (SPECT) unterscheiden (1,2). Diese können als statische Szintigraphie (Einzelbilder), dynamische Szintigraphie (Bildserie) oder getriggerte Szintigraphie (getriggerte Bildserie), aufgenommen werden (1).

Bei der planaren Szintigraphie erfolgt eine zweidimensionale Bildprojektion der dreidimensionalen Aktivitätsverteilung des Radionuklids. Dies führt zu einem nicht überlagerungsfreien Bild (1,2). Für die dreidimensionale Bestimmung der Verteilung

ist ein tomographisches Vorgehen notwendig. Dabei rotieren Detektorköpfe um die Längsachse der Person und erzeugen planare Szintigramme in mehreren Winkeleinstellungen. Das einzelne Szintigramm bildet dabei die dreidimensionale Radionuklidverteilung als zweidimensionale Projektion ab (2).

Aus der Messung dieser Projektionen wird die Verteilung der Aktivität in einer Körperschnittebene rekonstruiert. Dieses Schnittbildverfahren wird als SPECT bezeichnet (6). Bei der Rekonstruktion der dreidimensionalen Verteilung werden aktuell iterative Rechenverfahren eingesetzt. Das entstehende Schnittbild ist überlagerungsfrei (2).

Da beim SPECT Schwierigkeiten bestehen, die räumliche Lage eines Organs mit den Funktionsbildern zu überlagern, kommen vermehrt Hybridsysteme aus SPECT und CT zum Einsatz. Hierbei werden SPECT sowie CT unmittelbar aneinandergereiht und eine automatische Bildüberlagerung der beiden durchgeführt (6). Der Vorteil liegt in der gleichzeitigen Gewinnung der funktionellen und morphologischen Informationen und somit in der optimalen anatomischen Zuordnung (1).

4. Gastrointestinale Blutungen

Die gastrointestinale Blutung spiegelt den häufigsten gastroenterologischen Notfall wider. Dabei reicht die Klinik von der nur labortechnisch nachweisbaren Anämie bis zum Schock (53).

Grundlegend wird bei der gastrointestinalen Blutung zwischen einer oberen und einer unteren Blutung unterschieden. Erstere stellt mit 80 bis 90% die häufigere dar. Als wesentliche anatomische Leitstruktur für diese Unterteilung dient das sogenannte Treitz-Band (Übergang Duodenum - Jejunum) (54). Eine obere gastrointestinale Blutung findet proximal dieses Bandes statt und umfasst den Ösophagus, den Magen und das Duodenum. Die Blutungsquelle der unteren gastrointestinalen Blutung befindet sich unterhalb des Treitz'schen Bandes. Sie bezieht sich vor allem auf das Kolon und Rektum. Zudem besteht die Möglichkeit von der unteren eine mittlere gastrointestinale Blutung abzugrenzen. Diese ist zwischen dem Treitz-Band und der Ileozökalklappe lokalisiert (53). Sie umfasst somit den Großteil des Dünndarms (55). Tabelle 3 fasst die Blutungsursachen in Abhängigkeit ihrer Lokalisation zusammen.

Eine akute gastrointestinale Blutung stellt sich als sichtbares Bluterbrechen (Hämatemesis), Teerstuhl (Meläna) oder analer Blutabgang (Hämatochezie) dar (56). Dabei bilden Hämatemesis und Meläna primäre Symptome einer Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes (54). Hämatochezie als blutige Stuhlauflagerung, ist typisch für den unteren Gastrointestinaltrakt. Sie kann jedoch auch bei massiven oberen Blutungen vorkommen (53). Daneben existieren okkulte bzw. chronische Blutungen, die mit entsprechenden Hämoccult-Test nachweisbar sind (56). Erweiternd lässt sich der Begriff der obskuren Blutung definieren. Dabei handelt es sich um eine wiederkehrende oder persistierende Blutung unklarer Quelle, trotz endoskopischer Abklärung (57).

Ursachen der gastrointestinalen Blutungen (GIB)

Obere gastrointestinale Blutung

Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni
Gastritis, Ösophagitis, Duodenitis, Pankreatitis
Varizen (Ösophagus, Magenfundus)
Mallory-Weiß-Syndrom
Neoplasien (Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom)
Angiodysplasien
Hiatushernie

Mittlere gastrointestinale Blutung

Enteritis (Morbus Crohn, NSAR-induziert, radiogen)
Meckel-Divertikel
Neoplasien (GIST, Adenokarzinome, Lymphome, Metastasen)
Mesenterialinfarkte
Angiodysplasien
Dünndarmvarizen

Untere gastrointestinale Blutung

Divertikulose
Angiodysplasien
Post-Polypektomie
Neoplasien (Polypen, Karzinome)
Kolitis (ischämisch, infektiös, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
Hämorrhoiden
Anorektale Läsionen (z.B. Proktitis, Fissuren)

Tabelle 3 Ursachen der gastrointestinalen Blutungen – Tabellarische Zusammenfassung nach (53,54,58–60)

5. Diagnostische Modalitäten bei gastrointestinalen Blutungen

In der Blutungsdiagnostik wird zwischen endoskopischen (Gastroskopie, Koloskopie, Enteroskopie, Kapselenteroskopie) und nicht endoskopischen (Computertomographie, Angiographie, Szintigraphie) Verfahren unterschieden (61). Jede dieser diagnostischen Modalitäten hat ihre eigenen charakteristischen Eigenschaften (62). In diesem Zusammenhang gilt es zu bedenken, dass nicht endoskopische Verfahren eine aktive Blutung benötigen (63). Die Blutungsrate, der hämodynamische Status, die verfügbaren Ressourcen und die individuelle Expertise beeinflussen das diagnostische und therapeutische Vorgehen (64).

5.1. Gastroskopie

Die Gastroskopie stellt die primäre Methode beim Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung dar. Zudem kann sie bei einer Hämatochezie zum Ausschluss einer massiven Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt dienen. Sie sollte deshalb bei hämodynamischer Instabilität mit Hämatochezie vor einer Koloskopie erwogen werden. Hinzufügend können mittels Gastroskopie endoskopische Interventionen gesetzt werden (61).

5.2. Koloskopie

Die Koloskopie dient als primäres diagnostisches Verfahren bei der unteren gastrointestinalen Blutung. Neben dem diagnostischen besitzt sie auch einen therapeutischen Wert. Die Zielsetzung der Koloskopie besteht darin, die Blutungsstelle zu identifizieren und nach Möglichkeit zu stillen (59). Bei hämodynamisch instabilen Patient*innen wird eine Durchführung innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme empfohlen. Als grundlegende Vorbedingung der Koloskopie gilt eine intensive Darmvorbereitung (61). Es wird dazu geraten, diese mit vier bis sechs Litern Polyethylenglykollösung durchzuführen. Bei der Untersuchung sollte immer auch das terminale Ileum intubiert werden, um Blutungen auszuschließen, die auf eine Dünndarmbeteiligung hindeuten (59).

5.3. Enteroskopie

Die Enteroskopie wird meist in Form der Doppelballonenteroskopie angewandt. Sie dient der endoskopischen Diagnostik einer Blutung im mittleren Gastrointestinaltrakt (61). Auch hier besteht der Vorteil, therapeutisch eingreifen zu können (64).

5.4. Kapselendoskopie

Die Kapselenteroskopie wird als nicht invasive Modalität eingesetzt, um mittlere gastrointestinale Blutungen zu detektieren. Sie sollte bei chronischer gastrointestinaler Blutung und fehlendem Hinweis in der bidirektionalen endoskopischen Diagnostik angewandt werden. Die Kapselendoskopie ist bei gastrointestinalen Stenosen kontraindiziert (61). Stenosierende Prozesse und eine veränderte Darmmotilität können zu einer Kapselretention führen (65). Zudem trägt sie eine zunehmende Bedeutung bei der Untersuchung obskurer sichtbarer gastrointestinaler Blutungen (66,67). Zu ihren Limitationen gehören ihr Mangel an therapeutischen Möglichkeiten, die unkontrollierbare Bewegung im Gastrointestinaltrakt und Schwierigkeiten in der Lokalisation der Läsionen (68).

5.5. CT-Angiographie

Die CTA bedient sich der Mehrzeilentechnik und stellt eine nicht invasive Methode bei der Untersuchung von akuten Blutungen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt dar (69,70). Bei der Dreiphasen-CT-Angiographie werden initial Bilder in einer Präkontrastmittelphase aufgenommen. Daraufhin folgen Aufnahmen in einer arteriellen und portalvenösen Phase, die kontrastmittelgestützt sind (63). Ihr Einsatz wird empfohlen, wenn sich bei einer aktiven Blutung kein Hinweis auf die Quelle in der endoskopischen Abklärung ergibt. Neben der Lokalisation kann sie auch Informationen über die Ursache liefern (61).

Ein Vorteil ist ihre weite Verbreitung und hochgradige Verfügbarkeit. Es kommt ihr deshalb eine Rolle als first-line-Screening-Verfahren vor Angiographien und Notfalloperationen zu (71). Außerdem sollte sie bei bleibender hämodynamischer Instabilität nach initialem Stabilisierungsversuch Anwendung finden. Dies

ermöglicht die Planung weiterer endoskopischer und radiologischer Therapieschritte (68).

5.6. CT-Enterographie

Die CT-Enterographie wird bei hämodynamisch stabilen Personen mit intermittierenden gastrointestinalen Blutungen im Dünndarm angewandt. Dabei wird der Dünndarm durch die Gabe von 1,5 bis 2 Liter eines oralen Kontrastmittels gedehnt. Dies verbessert, nach der Gabe eines intravenösen Kontrastmittels, die Darstellbarkeit der Dünndarmwand und somit die Erkennung von Blutungen. Es folgen Bildaufnahmen in der sogenannten arteriellen, enterischen und verzögerten Phase (62).

5.7. Angiographie

Die Angiographie stellt ein Verfahren zur Lokalisation von gastrointestinalen Blutungen dar (61). Sie ermöglicht die Detektion bei Blutungsraten ab 0,5 ml/min (72) und hat daneben auch eine therapeutische Bedeutung (73).

Da die Angiographie eine aktive Blutung benötigt und ein Potential für schwere Komplikationen hat, wird empfohlen sie nur bei Personen mit aktiven anhaltenden Blutungen einzusetzen (59). Bei gegebener Indikation sollte die Katheterangiographie, im Hinblick auf eine Embolisation, so schnell wie möglich durchgeführt werden. Dies trägt wesentlich zur Maximierung der Erfolgchancen bei (68). Da es sich um eine invasive Modalität handelt, können Komplikationen wie eine Darmischämie (73), Blutungen an der Einstichstelle, Pseudoaneurysmen, Dissektionen, Hämatome und Spasmen auftreten (62).

5.8. Gastrointestinale Blutungsszintigraphie

Die gastrointestinale Blutungsszintigraphie bezeichnet ein nichtinvasives Bildgebungsverfahren mit ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten. Sie kommt bei Patient*innen mit Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung zum Einsatz. Ziel des Verfahrens ist es, aktive Blutungen zu detektieren, blutende Darmabschnitte zu

lokalisieren und den Blutverlust einzuschätzen. Diese Parameter erlauben eine Risikostratifizierung und Behandlungsplanung (15).

Hinzufügend kann das nuklearmedizinische Verfahren die Möglichkeit der Diagnostik bieten, wenn andere Untersuchungsmethoden negative Resultate liefern. Dies gilt insbesondere bei intermittierenden Blutungen und geringen Blutungsraten (74). So können Blutungsraten ab 0,04 ml/min detektiert werden (75). Die Blutungsszintigraphie gewährleistet eine durchgehende Überwachung des kompletten Gastrointestinaltraktes. Sie wird für Aufnahmen von bis zu 24 Stunden genutzt (23,45). Im Vergleich zu periodischen oder auf einen Zeitpunkt beschränkten Techniken ist die Wahrscheinlichkeit eine intermittierende Blutung zu erkennen erhöht (40,76,77).

Außerdem wird das Verfahren von akut Erkrankten gut toleriert, lässt sich mit nuklearmedizinischen Standardinstrumenten realisieren und benötigt keine aufwendige Patient*innenvorbereitung (15). So sind weder Darmvorbereitung noch jodhaltiges Kontrastmittel erforderlich. Deshalb kann sie auch bei Patient*innen mit Kontrastmittelallergie oder eingeschränkter Nierenfunktion ohne Verzögerung zur Anwendung kommen. Ein weiterer Vorteil ist die Erkennung arterieller und venöser Blutungen (62).

Die einschränkenden Faktoren bilden der Zeitaufwand und die Verfügbarkeit im Notfall (78). Zudem kann es schwierig sein, bei einer detektierten Blutung eine präzise Aussage über die Blutungsursache und Lokalisation zu treffen (79). Um eine verbesserte Präzision zu gewährleisten, können SPECT bzw. SPECT/CT eingesetzt werden (80,81). In Tabelle 4 werden die Vor- und Nachteile der Blutungsszintigraphie zusammengefasst.

Blutungsszintigraphie

Vorteile

- Nicht invasiv
- Detektiert geringste Blutungen
- Keine Darmvorbereitung
- Detektiert intermittierende Blutungen

Nachteile

- Ionisierende Strahlung
- Nicht therapeutisch
- Geringere Einsetzbarkeit für untere gastrointestinale Blutung

Tabelle 4 Vor- und Nachteile Blutungsszintigraphie – In Anlehnung an (62)

5.8.1. Indikationen

Die aktuelle EANM-Practice-Guideline von 2014 empfiehlt die Blutungsszintigraphie hauptsächlich zur Identifikation aktiver Blutungsstellen und bei sichtbaren gastrointestinalen Blutungen. Dabei ist sie vorzugsweise bei Blutungen im mittleren und unteren Gastrointestinaltrakt indiziert. Nachrangig kann sie auch in der Identifikation einer sichtbaren oberen gastrointestinalen Blutung eingesetzt werden. Zusätzlich eignet sich das Verfahren dazu, die Blutungsquelle obskurer sichtbarer Blutungen zu detektieren. Sie kann auch von Vorteil sein, wenn andere Verfahren nicht anwendbar sind oder eine zu lange Vorbereitung benötigen (15).

Als weitere klinische Indikationen gelten die Ermittlung des optimalen Timings für eine Angiographie und die Unterstützung bei interventionellen bzw. chirurgischen Planungen (82–84).

5.8.2. Anamnese und Informationen

Vor der Bildgebung sollte eine ausführliche Erhebung der Patient*inneninformationen stattfinden. Im Speziellen ist auf Hinweise zu achten, die im Zusammenhang mit einer gastrointestinalen Blutung stehen (15).

Darunter fallen klinische Blutungszeichen wie Meläna, Hämatochezie oder Hämatemesis, aber auch Begleitsymptome wie eine orthostatische Dysregulation, Störungen der Vigilanz, eine Agitation und Synkopen. Hinzufügend spielen Laborparameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff), Blutdruck und Herzfrequenz eine Rolle. Des Weiteren liefern vorangegangene Becken oder Bauchoperationen, diagnostische Eingriffe bzw. Bildgebungen und therapeutische Interventionen, sowie gastrointestinale Vorerkrankungen und die aktuelle Medikation, bedeutende Informationen (15,61).

5.8.3. Protokoll/Bildaufnahme

Der EANM-Practice-Guideline folgend werden bei der Bilderstellung anteriore Bilder des Abdomens und Beckens in Rückenlage aufgenommen. Dabei sollte eine Bildmatrix von mindestens 128x128 Anwendung finden. Zur Vermeidung von Bildartefakten müssen alle Gegenstände, die die Person bei sich trägt, entfernt werden. Diesbezüglich sollte auch darauf geachtet werden, dass die oberen

Extremitäten während der Aufnahme nicht über dem Abdomen oder Becken liegen, um Bewegungsartefakten vorzubeugen bzw. Befunde nicht zu verdecken (15).

Zudem empfiehlt die aktuelle EANM-Practice-Guideline nach der Applikation von ^{99m}Tc -markierten Erythrozyten optional die Durchführung einer Radionuklidangiographie. Dabei wird eine schnelle Bildaufnahme mit einer Rate eines Einzelbilds pro 1 - 3 Sekunden für eine Minute realisiert. Dadurch kann die Gefäßverteilung dargestellt und zwischen der Aktivität im Blutpool und einer Blutung in folgenden Aufnahmen differenziert werden (15). Anschließend sollte eine dynamische Bildgebung erfolgen. Um eine ansprechende zeitliche Auflösung und Lokalisierung der Blutung zu erreichen, empfiehlt sich eine Rate eines Einzelbilds pro 60 Sekunden nicht zu überschreiten. Aufgrund des Vorkommens intermittierender Blutungen sollte ein*eine Patient*in so lange wie möglich kontinuierlich abgebildet werden. Wenn sich keine Blutung zeigt, sollte die initiale Bildgebung für mindestens 60 Minuten durchgeführt werden. Tritt ein Aktivitätsereignis auf, sollte die Bildgebung ausreichend lange fortgesetzt werden. Dies ermöglicht eine klare Zuordnung der Blutungsstelle (15).

Die Lokalisierung der Blutungsstelle ist vom ursprünglichen Ort des extravasalen Blutes und der Bewegung innerhalb des gastrointestinalen Lumens abhängig. Eine prolongierte Bildgebungszeit kann insbesondere zur Unterscheidung zwischen einer Dick- und einer Dünndarmblutung dienen. Sollten sich in den initialen Bildern keine Blutungen darstellen, können Spätbilder angefertigt werden. Der*die Patient*in wird dabei bis zu 24 Stunden lang erneut untersucht. Auch hierbei sollten dynamische Aufnahmen erfolgen. Dies sollte insbesondere dann in Betracht gezogen werden, wenn ein Verdacht auf wiederkehrende Blutungen besteht (15).

An der klinischen Abteilung für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Graz wird darauf bezugnehmend ein standardisiert festgelegtes Untersuchungsprotokoll bei der planaren Szintigraphie eingesetzt. Dabei werden initial eine kurze dynamische Bildserie und darauffolgend statische Aufnahmen nach 5 und 30 Minuten p.i. durchgeführt. Je nach ärztlicher Anordnung werden statische Aufnahmen nach 1, 3, 5, 7 und 24 Stunden wiederholt. Dieses Aufnahmeprotokoll kann jedoch patient*innenindividuell angepasst werden (siehe Abbildung 6).

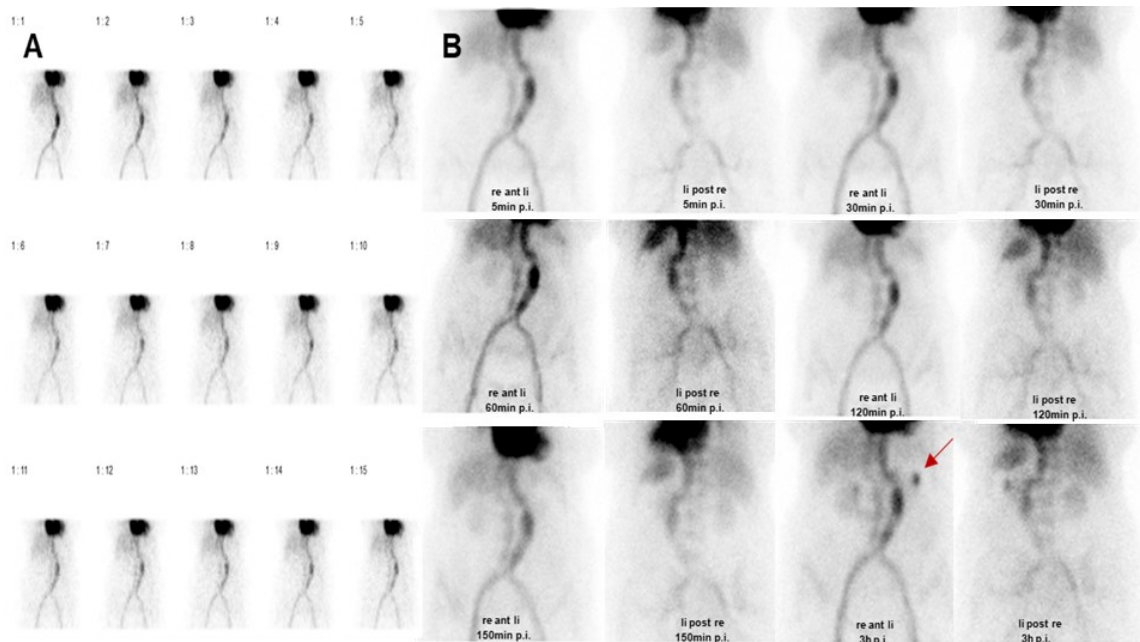


Abbildung 6 Planare Szintigraphie – Originalbild

Beispiel einer gastrointestinalen Blutungsszintigraphie mit einer Blutung aus einem Ast der A. mesenterica inferior. Es wurden dynamische (A) und statische (B) Aufnahmen erstellt. Ab der 60 min p.i. deutet sich eine Blutung an, aufgrund dessen wurden die Zeitintervalle zwischen den Aufnahmen verkürzt. Der Fokus zunehmender Intensität wird im linken oberen Quadranten identifiziert. Aufgrund der Verteilung in der Peripherie (Pfeil) ist der Fokus typisch für eine Dickdarmlutung im Bereich der linken Colonflexur.

Erweiternd können SPECT- bzw. SPECT/CT-Aufnahmen, aufgrund ihres Charakters als Schnittbildverfahren, zu einer Verbesserung in der Lokalisierbarkeit gastrointestinaler Blutungen beitragen (siehe Abbildung 7) (80,81).

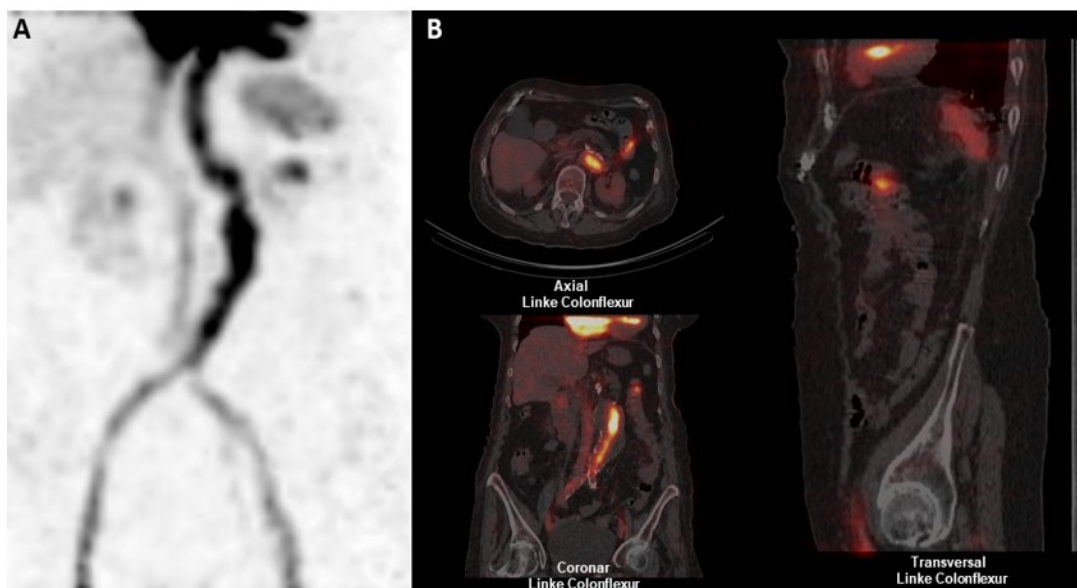


Abbildung 7 SPECT/CT-Aufnahmen - Originalbild

Die Abbildung zeigt eine planare Aufnahme (A) und SPECT/CT-Aufnahmen (B). In letzterer können durch die axiale, coronare und transversale Darstellung zusätzliche Informationen bezüglich der räumlichen Lage der Blutung gewonnen werden.

5.8.4. Interpretation

Die adäquate Interpretation einer gastrointestinalen Blutungsszintigraphie setzt anatomische Kenntnisse normaler und anormaler Variationen im Abdomen- und Beckenbereich voraus. Hinzufügend kann der Vergleich mit anatomischen Bildgebungsverfahren (Röntgen, CT, MRT) hilfreich sein. Auch die passende Graustufeneinstellung am Computerbildschirm ist essenziell, um geringgradige Anomalien zu erkennen (15).

Für die Interpretation ist ein Wissen über die normale Verteilung von ^{99m}Tc markierten Erythrozyten unerlässlich. So werden das Herz, die Gefäße, die Leber, die Milz sowie variabel die Nieren und die Harnblase inkludiert (23,24). Infolge geringer Mengen an freiem ^{99m}Tc -Pertechnetat und anderen ^{99m}Tc -Verbindungen wird Radioaktivität auch im Harntrakt beobachtet (85).

Laut EANM-Practice-Guideline sollte als Ursprung der gastrointestinalen Blutung die Stelle des initialen Aktivitätsnachweises angegeben werden. Sie gibt zudem folgende diagnostische Hauptkriterien für die szintigraphische Detektion an (15):

1. das Feststellen von Aktivität außerhalb des anatomischen Blutpools
2. eine Änderung der Aktivitätsintensität über die Zeit
3. die Bewegung der Aktivität in einem mit dem gastrointestinalen Lumen übereinstimmenden Muster

Dünndarmblutungen zeigen sich typischerweise als schnelle krummlinige Bewegungen und sind zentral im Abdomen oder Becken vorzufinden. Dickdarmblutungen präsentieren sich dagegen in der Peripherie von Abdomen oder Becken und weisen ein lineares Muster auf. Im Fall des Rektosigmoids stellt sich ein S-förmiges Muster im zentralen Becken dar (15).

Bei der Abschätzung der Schwere einer gastrointestinalen Blutung, spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Die Visualisierung von Blut nach einer Stunde, eine geringere Aktivitätsintensität als in der Leber und eine kurze Blutungsdauer sprechen für eine geringe Blutungsrate. Im Vergleich dazu sind ein frühes Blutungsaufreten, eine Aktivitätsintensität größer oder gleich der Leber und eine prolongierte Blutungsdauer für eine hohe Blutungsrate typisch (86).

5.8.5. Fehlerquellen

Spätaufnahmen nach einem zeitlichen Intervall ohne Bildgebung stellen eine potenzielle Fehlerquelle dar. Die Darmaktivität in der Spätaufnahme weist lediglich darauf hin, dass in der Zwischenzeit eine Blutung stattgefunden hat. Der exakte Ursprung liegt dabei meist an einer anderen Stelle im Verdauungstrakt. Deshalb sollte die Aktivität nicht zwangsläufig als initiale Blutungsstelle interpretiert werden (15).

Eine weitere Quelle für Interpretationsfehler stellt freies ^{99m}Tc -Pertechnetat dar. Es wird durch die Speicheldrüsen und die Magenschleimhaut abgesondert. Durch den Weitertransport in den Dünndarm wird die Aktivität des Pertechnetats als obere gastrointestinale Blutung fehlinterpretiert. Diesbezüglich können Aktivitätsaufnahmen der Schilddrüse oder der Speicheldrüsen, Aufschluss über freies Pertechnetat geben (14,15).

Hinzufügend kann auch eine erhöhte Erythrozytenaktivität zu Fehlern führen (15). Im Bereich der Fortpflanzungsorgane besteht die Möglichkeit, dass eine gastrointestinale Blutung durch den Penis (87) oder Uterus (88) vorgetäuscht wird. Die Nierenaktivität kann bei Hufeisennieren (89), ektooper bzw. pelviner Nierenlage (90,91) oder bei Nierentransplantationen (15), für Interpretationsfehlern sorgen. Außerdem kann die Urinaktivität in den Harnleitern, der Blase oder in Blasendivertikel eine gastrointestinale Blutung imitieren (40).

Auch sind Hämangiome (92), Gefäßvarizen (93) und akzessorische Milzen (94) für Fehlinterpretationen prädestiniert. Erhöhte Aktivität kann aber auch durch eine postoperative Hyperämie bzw. im Rahmen einer Entzündung des Magen-Darm-Traktes (95), bei hypervaskulären Neoplasien (96) und durch pankreatische Pseudozysten (97) auftreten.

Blutungsaktivitäten außerhalb des Darms wie bei mesenterialen Blutungen (98), intraperitonealen Blutungen (99), Hämatomen im Weichteilgewebe (100) und retroperitonealen Blutungen (101) können die Interpretation ebenso erschweren.

6. Material und Methoden

6.1. Allgemein

Die vorliegende retrospektive Studie wurde an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz durchgeführt. Für die Auswertung wurden Daten aus openMEDOCS (Arztbriefe, Gastroskopien, Koloskopien, OP-Berichte, Laborwerte) beziehungsweise dem DICOM-Archiv herangezogen.

6.2. Studienpopulation

In die Studie wurden jene Patient*innen aufgenommen, welche mittels Blutungsszintigraphie untersucht wurden. Die Bildgebung fand dabei an der Klinischen Abteilung für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Graz statt. Eingeschlossen wurden dabei nur jene Personen, die ein Alter zwischen 18 und 100 Jahren vorwiesen. Somit konnten 138 Personen über den definierten Zeitraum von August 2006 bis August 2020 in die retrospektive Studie aufgenommen werden. Die Patient*innen, bei denen eine Voruntersuchung mittels Endoskopie und/oder radiologischer Bildgebung stattfand, wurden nur zugewiesen, wenn keine Blutungslokalisierung gefunden werden konnte. Zudem wurden nur die erstmaligen Untersuchungen mittels Blutungsszintigraphie herangezogen.

6.3. Durchführung

In dieser Studie fand nur die In-vitro-Methode Anwendung. Für die Szintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten Erythrozyten kam das UltratagTM RBC Kit zum Einsatz. Die markierten Erythrozyten wurden anschließend dem*der Patient*Patientin, der*die am Rücken liegend unter dem Untersuchungsgerät positioniert wurde, intravenös appliziert. Die Kamera fokussierte auf den Bereich zwischen Zwerchfell und Symphyse. Es wurde jeweils eine kurze dynamische Bildserie und anschließend statische Aufnahmen nach 5 und 30 Minuten p.i. aufgenommen. Je nach ärztlicher Anordnung kam es zur Wiederholung der statische Aufnahme 1, 3, 5, 7 und 24 Stunden nach der Injektion. Bei der Detektion einer Blutung wurden die nachfolgenden Zeitintervalle patient*innenindividuell adaptiert. Tabelle 5 und

Tabelle 6 listen im Detail die verwendeten Geräteeinstellungen für die dynamischen und statischen planaren Aufnahmen auf.

Dynamische Serie	
Kamera	Gammakamera
Untersuchungsmodus	planare Szintigraphie/dynamisch
Nuklid, Energiefenster	^{99m} Tc /140 keV
Kollimator	Low-Energy-High-Resolution
Bild (Matrix/Zoom)	64 x 64/1.23
Detektoren	zwei Detektoren
Aufnahmen	15 Bilder zu je 4 Sekunden, von ant. und post.

Tabelle 5 Geräteeinstellung dynamisch

Statische Bildfolge	
Kamera	Gammakamera
Untersuchungsmodus	planare Szintigraphie/statisch
Nuklid, Energiefenster	^{99m} Tc /140 keV
Kollimator	Low-Energy-High-Resolution
Bild (Matrix/Zoom)	128 x 128/1.23
Detektoren	zwei Detektoren
Aufnahmen	alle Bilder von ant. und post., zwei Bilder (5,30 min p.i.) je 3 min., je nach ärztlicher Anordnung: bis zu 5 Bilder (1,3,5,7,24 Stunden p.i.) 1,3,5,7 Stunden p.i zu je 3 min, 24 Stunden p.i. zu 5 min

Tabelle 6 Geräteeinstellung statisch

6.4. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS 26.0 Statistiksoftware (IBM Corp., NY) und Microsoft Excel 365 durchgeführt. Dabei werden die Werte als Gesamtzahl, Median oder Durchschnittswert und falls dienlich als Prozentwert präsentiert. P Werte von $<0,05$ wurden zur Kennzeichnung einer statistischen Signifikanz herangezogen.

6.5. Interpretation

Bei den erhobenen Szintigrammen wurde der Nachweis einer auffälligen Erythrozytendeposition im Gastrointestinaltrakt als positiv bewertet.

7. Ergebnisse

7.1. Patient*innendaten

Das Alter der 138 Patient*innen zum Zeitpunkt der Blutungsszintigraphie reicht von 24 bis 92 Jahren, wobei sich ein durchschnittliches Alter von 67,42 Jahren (\pm SD 14,95) ergibt (siehe Tabelle 7). Das ausgewählte Patient*innenkollektiv, das in einer retrospektiven Aufarbeitung erhoben wurde, setzt sich aus 78 männlichen (56,52%) und 60 weiblichen (43,48%) Personen zusammen.

	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Untersuchung	67,42	14,95	70	24	92

Tabelle 7 Alter bei Untersuchung

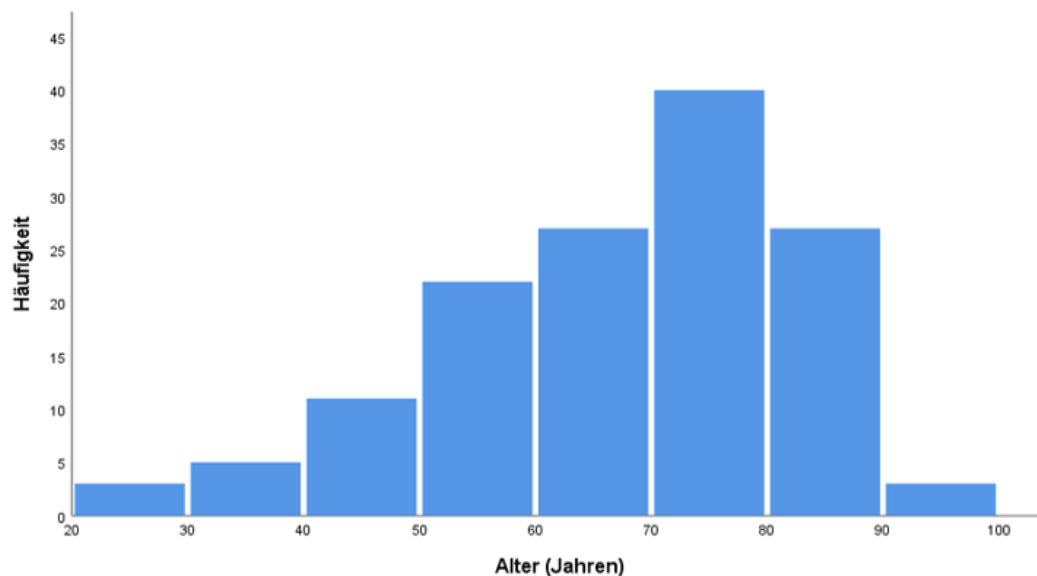


Abbildung 8 Altersverteilung der Patient*innen

7.2. Ergebnisse der Blutungsszintigraphien

In der retrospektiven Analyse der 138 Patient*innen bei denen eine gastrointestinale Blutungsszintigraphie durchgeführt wurde, zeigten 83/138 (60,14%) Patient*innen ein positives Ergebnis, während bei 55/138 (39,86%) szintigraphisch kein Hinweis auf eine Blutung vorlag (siehe Abbildung 9).

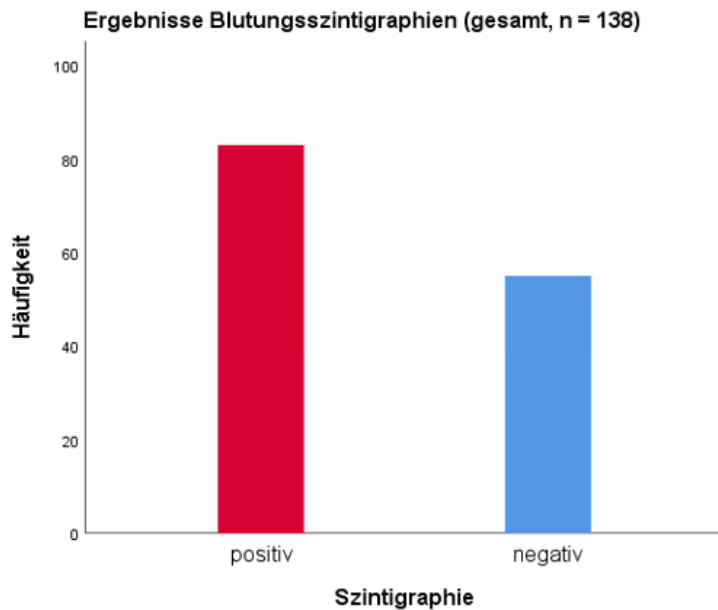


Abbildung 9 Ergebnisse der Blutungsszintigraphien (gesamt)

7.3. Blutungsdetektion bezogen auf die Aufnahmezeitpunkte

Die positiven Blutungsszintigraphien (n=83) wurden nach ihren Aufnahmezeitpunkten gegliedert und hinsichtlich des erstmaligen Detektionszeitpunktes einer gastrointestinalen Blutung untersucht. Hierzu wurden die dynamischen und statischen (5 min., 30 min., 1h., 3h., 5h., 7h., 24h.) Aufnahmen ausgewertet.

Abbildung 10 illustriert die Häufigkeitsverteilung im Fall der Erstdetektion einer gastrointestinalen Blutung bei einer Person bezogen auf die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte.

Bei der Betrachtung der dynamischen Aufnahmen konnte bei 6,02% (5/83) Personen eine Hyperperfusion nachgewiesen werden. Die erstmalige Detektion einer Blutung konnte bei 10,84% (9/83) Patient*innen in der stat. 5 min p.i., bei 10,84% (9/83) in der stat. 30 min p.i., bei 9,64% (8/83) in der stat. 1h p.i., bei 8,43% (7/83) in stat. 3h p.i., bei 6,02% (5/83) in stat. 5h p.i., bei 8,43% (7/83) in der stat. 7h p.i. und bei 45,78% (38/83) in der 24h p.i. Aufnahme erfasst werden.

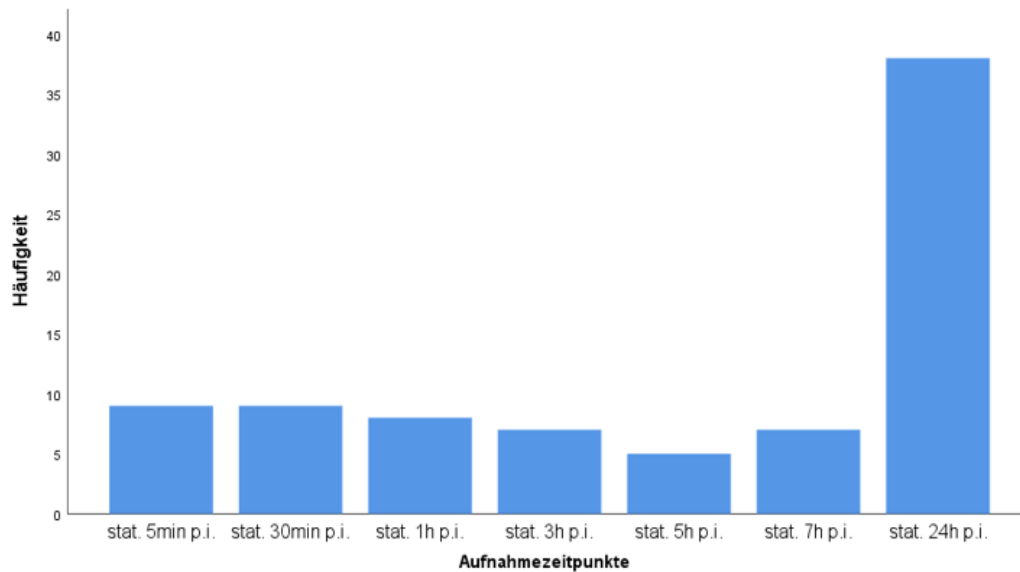


Abbildung 10 Häufigkeitsverteilung der Erstdetektion

Darauffolgend wurden die einzelnen Aufnahmezeitpunkte hinsichtlich ihrer Detektionsrate für gastrointestinale Blutungen untersucht (Abbildung 11).

Es konnten 83/83 (100%) dynamische Aufnahmen ermittelt werden. In diesen präsentierten 5/83 (6,02%) Patient*innen eine Hyperperfusion.

Bei den statischen fünf Minuten p.i. Aufnahmen konnten 82/83 (98,80%) Daten erhoben werden. Von diesen 82 Personen wurden bei 10/82 (12,20%) Patient*innen eine Blutung und bei 72/82 (87,80%) keine Blutung detektiert.

Bei den statischen 30 Minuten p.i. Aufnahmen konnten 73/83 (87,95%) Daten erhoben werden. Davon wurden in 17/73 (23,29%) Patient*innen eine Blutungsquelle und in 56/73 (76,71%) keine Blutungsquelle detektiert.

Bezüglich der statischen Aufnahmen eine Stunde p.i. wurden 81/83 (97,59%) Daten erfasst. Von diesen 81 Patient*innen wurden 26 (32,10%) als positiv und 55 (67,90%) als negativ hinsichtlich Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung bewertet.

Bei den statischen drei Stunden p.i. Aufnahmen wurden 77/83 (92,77%) Daten ermittelt. Von diesen Patient*innen wurden bei 26/77 (33,77%) positive und bei 51/77 (66,23%) keine Blutungen nachgewiesen.

Bei den statischen fünf Stunden p.i. Aufnahmen konnten 59/83 (71,10%) Daten erhoben werden. Davon wurde bei 18/59 (30,51%) Personen eine Blutung lokalisiert, während dies bei 41/59 (69,49%) szintigraphisch nicht gelang.

Bei den statischen sieben Stunden p.i. Aufnahmen waren in 35/83 (42,17%) Patient*innendaten vorhanden. Dabei wurden in 16/35 (45,71%) Patient*innen eine und in 19/35 (54,29%) keine Blutung detektiert.

In der statischen 24 Stunden p.i. Aufnahme konnten bei 57/83 (68,67%) Patient*innen Daten erhoben werden. Bei der Mehrheit der Personen, sprich 55/57 (96,49%), wurde eine gastrointestinale Blutung nachgewiesen, während dies bei nur 2/57 (3,51%) Patient*innen nicht gelang.

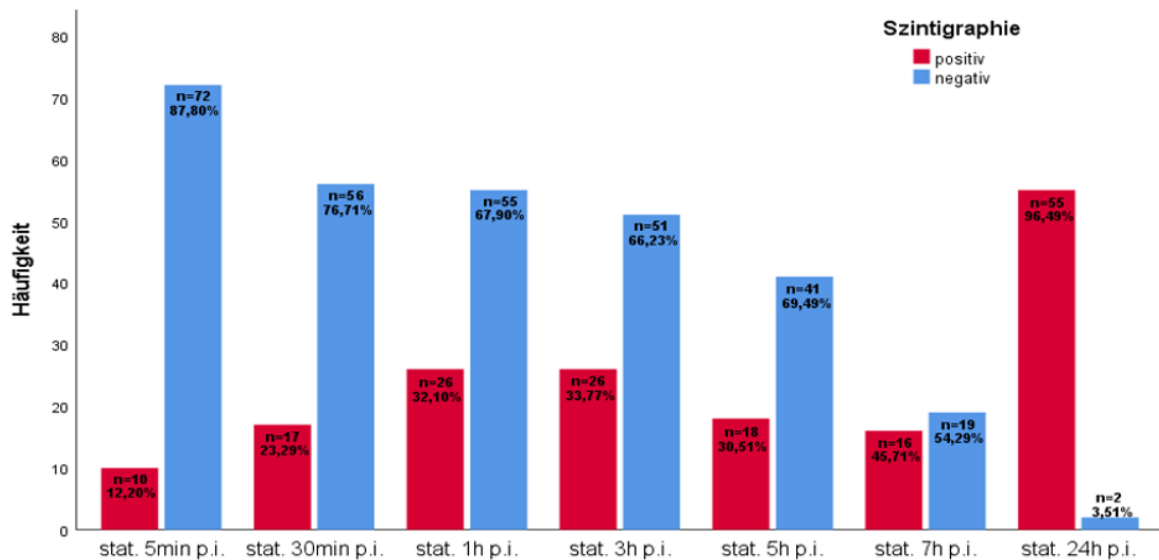


Abbildung 11 Häufigkeiten bei statischen Aufnahmen

7.4. Vorbefunde

Im untersuchten Patient*innenkollektiv hatten von 83 Patient*innen mit positiver Blutungsszintigraphie 75/83 (90,36%) relevante Vorerkrankungen, die mit dem Vorliegen einer potenziellen Blutung assoziiert sind. Demgegenüber wiesen 8/83 (9,64%) keine relevanten Vorerkrankungen auf, wie sie in Tabelle 3 (Seite 38) dargestellt wurden. Bei den Personen mit negativer Szintigraphie hatten 45/55 (81,81%) relevante und 10/55 (18,19%) keine blutungsassoziierten Vorbefunde (siehe Abbildung 12).

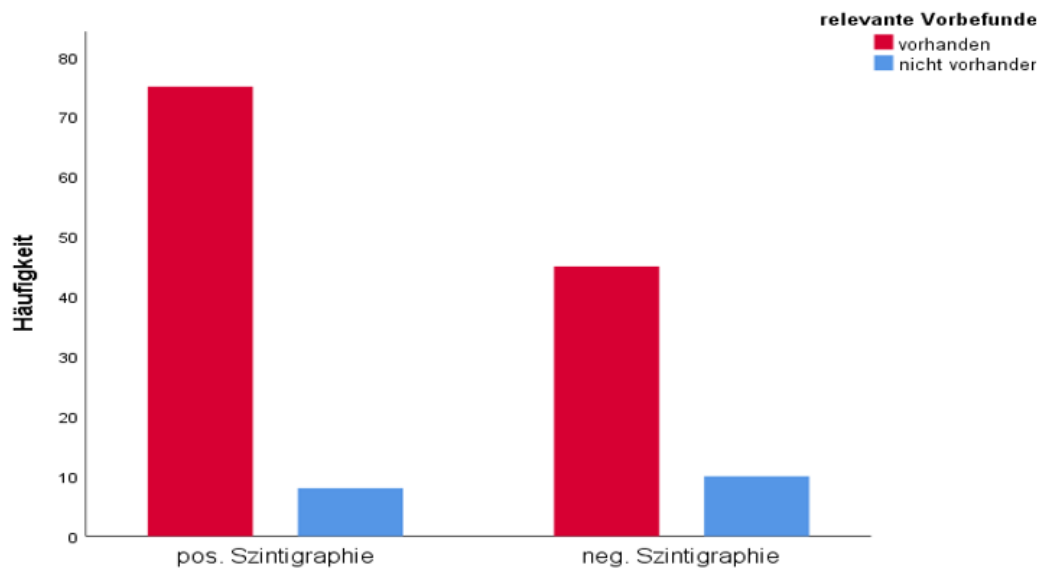


Abbildung 12 Vorbefunde Übersicht

In Abbildung 13 und Abbildung 14 finden sich detaillierte Aufschlüsselungen der Vorbefunde, getrennt nach den jeweiligen Szintigraphie-Ergebnissen der Personen.

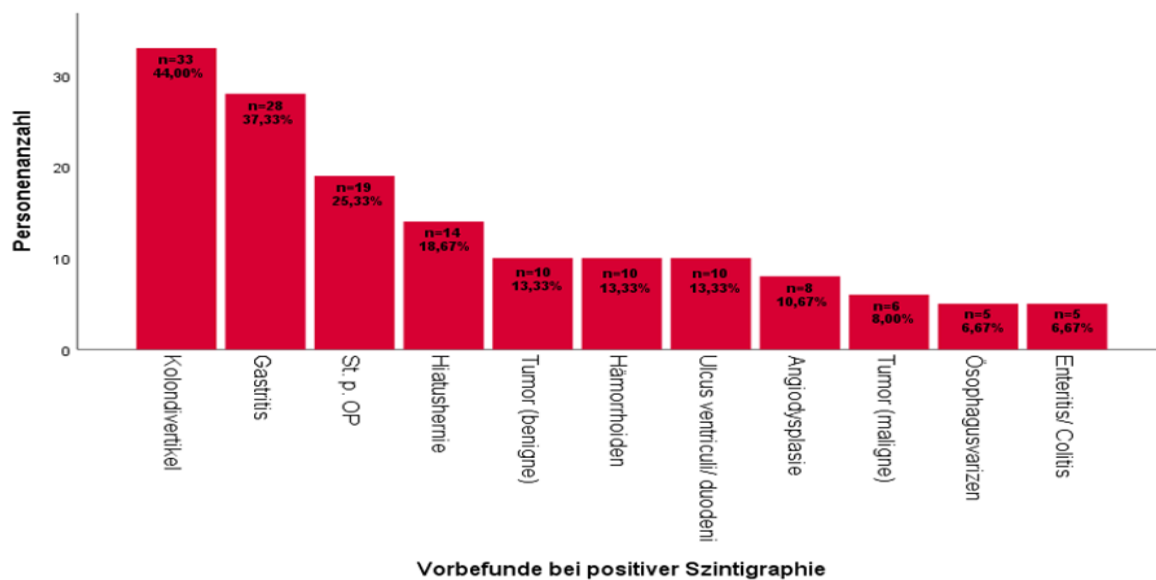


Abbildung 13 Vorbefunde bei positiver Szintigraphie

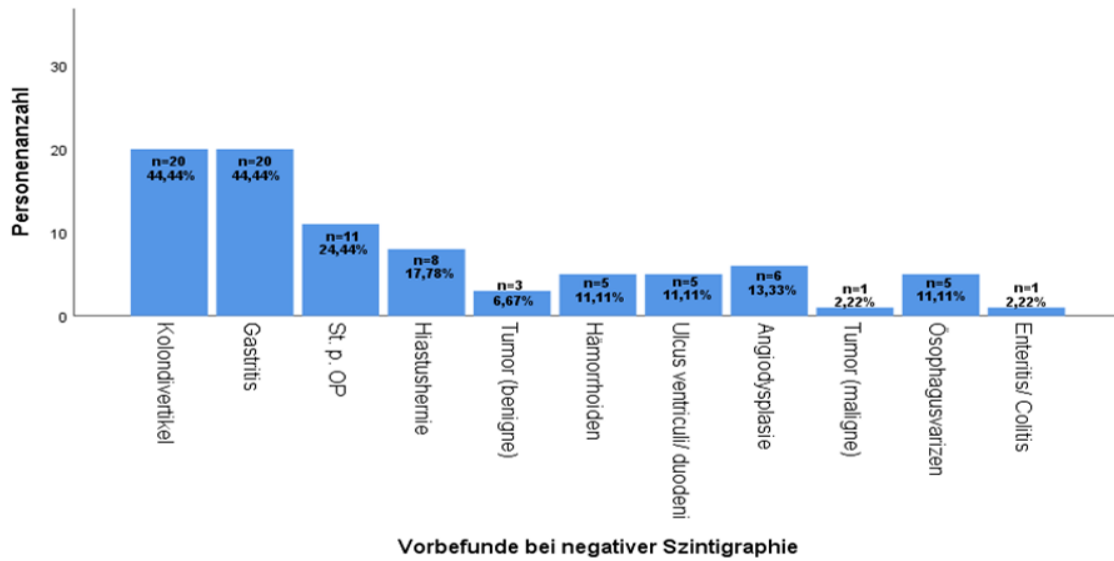


Abbildung 14 Vorbefunde bei negativer Szintigraphie

7.5. Lokalisationen der Blutungen in der Blutungsszintigraphie

Der Dünndarm bildete im analysierten Patient*innenkollektiv mit 60/83 Fällen (72,29%) die häufigste Blutungslokalisierung, die zweithäufigste Blutungsstelle war der Dickdarm 15/83 (18,07%), gefolgt von der ileozökalen Region mit 6/83 Fällen (7,23%) und dem Magen mit 1/83 Fällen (1,20%). Bei einer Person (1/83 (1,20%)) wurde ein multifokales Blutungsgeschehen, mit gleichzeitigem Auftreten im Dün- und Dickdarm, detektiert (siehe Abbildung 15).

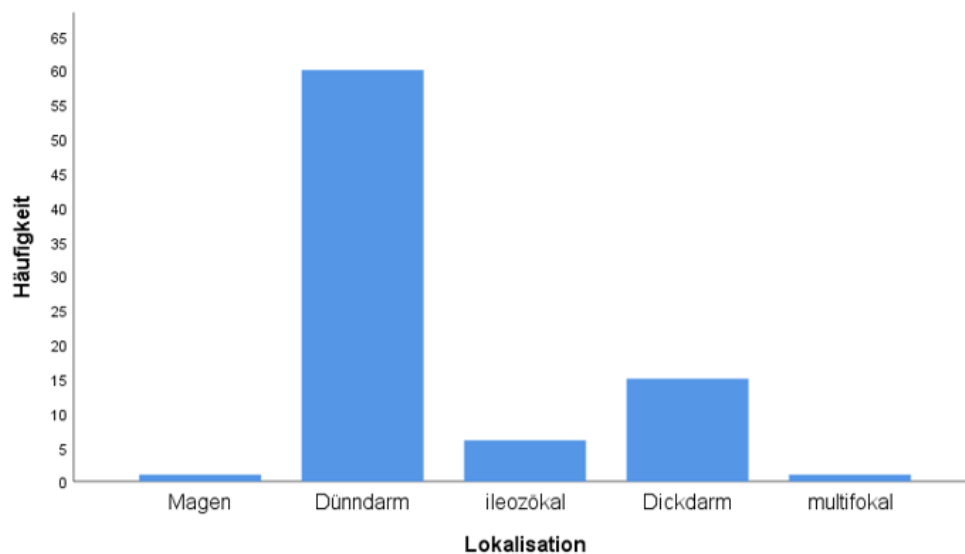


Abbildung 15 Lokalisationen

Bei 60/83 Patient*innen konnte die Lokalisation im Dün- bzw. Dickdarm anatomisch näher zugeordnet werden. Den Dünndarmabschnitten konnten 45 Befunde zugerechnet werden. Dabei war das Jejunum mit 21/45 Fällen (46,67%) am häufigsten involviert, gefolgt vom Ileum (20/45 (44,44%)) und dem Duodenum (4/45 (8,89%)).

Den Dickdarmabschnitten konnten 15 Befunde zugeordnet werden. Dabei stellte die häufigste Blutungsquelle im Dickdarm das Colon ascendens mit 5/15 Fällen (33,33%) dar, gefolgt vom Coecum (2/15 (13,33%)), dem Colon transversum (2/15 (13,33%)), der linken Colonflexur (2/15 (13,33%)), dem Colon descendens (2/15 (13,33%)), der rechten Colonflexur (1/15 (6,67%)) und dem Colon sigmoideum (1/15 (6,67%)).

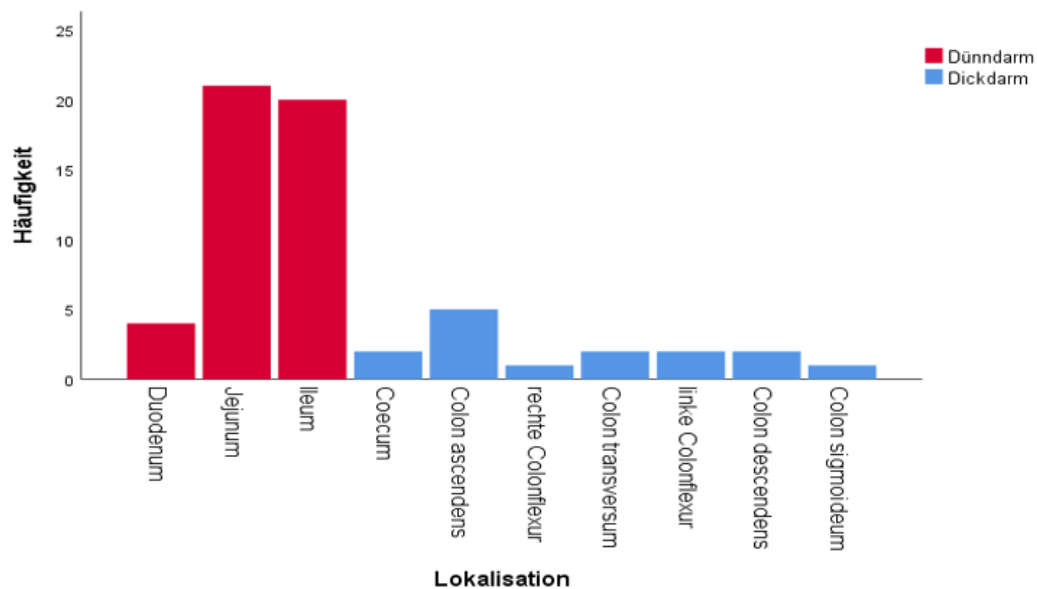


Abbildung 16 Sublokalisationen

7.6. SPECT/CT-Aufnahmen

Bei 24/83 (28,92%) Patient*innen mit positiven Befunden in den planaren Szintigraphien wurden, zur präziseren räumlichen Blutungslokalisierung, zusätzliche Aufnahmen mittels SPECT/CT durchgeführt (siehe Abbildung 17).

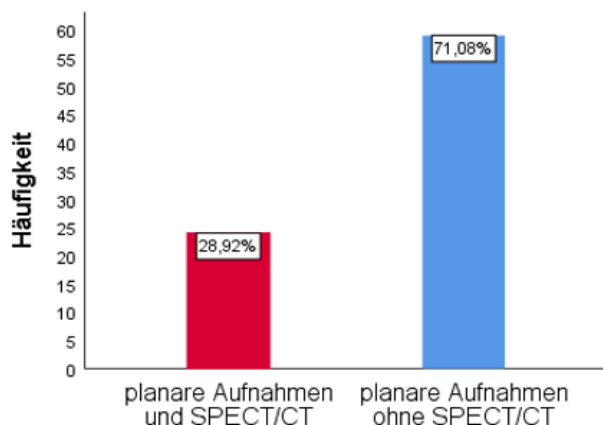


Abbildung 17 Zusätzliche SPECT/CT-Aufnahmen

7.7. Korrelation Endoskopie mit Blutungsszintigraphie-Befund

Im betrachteten Patient*innenkollektiv hatten 115/138 eine Gastroskopie. Die Befunde der Gastroskopien wurden mit jenen der Szintigraphien verglichen (siehe Tabelle 8). Dabei zeigten lediglich 9/115 (7,83%) Patient*innen mit positiver Gastroskopie auch eine positive Blutungsszintigraphie. Von den inkludierten 68 positiven Blutungsszintigraphien offenbarte sich bei 9 (13,24%) Fällen ein positiver Gastroskopiebefund, während bei 59 (86,76%) Personen der Endoskopiebefund negativ war.

			Szintigraphie		Gesamt
			Positiv	negativ	
Gastroskopie	positiv	Anzahl	9	8	17
		% innerhalb von Szintigraphie	13,2%	17,0%	14,8%
	negativ	Anzahl	59	39	98
		% innerhalb von Szintigraphie	86,8%	83,0%	85,2%
Gesamt	Anzahl	68	47	115	
	% innerhalb von Szintigraphie	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 8 Kreuztabelle (Gastroskopie x Szintigraphie)

Im vorliegenden Patient*innenkollektiv wiesen 95/138 eine Koloskopie vor. Die Ergebnisse der Koloskopien wurden mit jenen der Szintigraphien verglichen (siehe Tabelle 9). Bei der Gesamtbetrachtung zeigten 21/95 (22,11%) Patient*innen mit positiven Koloskopien auch positive Befunde in den Blutungsszintigraphien.

Von den inkludierten 53 positiven Blutungsszintigraphien wiesen 21 (39,62%) Personen ein positives Koloskopieergebnis auf, während sich bei 32 (60,38%), bei positivem nuklearmedizinischen Ergebnis, ein negatives Koloskopieergebnis einstellte.

		Szintigraphie		Gesamt	
		positiv	negativ		
Koloskopie	positiv	Anzahl	21	5	26
		% innerhalb von Szintigraphie	39,6%	11,9%	27,4%
	negativ	Anzahl	32	37	69
		% innerhalb von Szintigraphie	60,4%	88,1%	72,6%
Gesamt	Anzahl	53	42	95	
	% innerhalb von Szintigraphie	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 9 Kreuztabelle (Koloskopie x Szintigraphie)

7.8. Auswertung Hämoccult-Test

Im untersuchten Patient*innenkollektiv erfolgte bei 40/138 Personen die Durchführung eines Hämoccult-Tests. Die Ergebnisse des Tests wurden mit jenen der Szintigraphien verglichen (siehe Tabelle 10). Hierbei hatten 16/28 (57,14%) Patient*innen mit positiven Hämoccult-Tests eine positive Blutungsszintigraphie und 12/28 (42,86%) Personen ein negatives szintigraphisches Resultat.

			Szintigraphie		Gesamt
			positiv	negativ	
Hämoccult	positiv	Anzahl	16	12	28
		% innerhalb von Hämoccult	57,1%	42,9%	100,0%
	negativ	Anzahl	5	7	12
		% innerhalb von Hämoccult	41,7%	58,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		21	19	40
	% innerhalb von Hämoccult		52,5%	47,5%	100,0%

Tabelle 10 Kreuztabelle (Hämoccult x Szintigraphie)

7.9. Korrelation Hämoglobin mit Blutungsszintigraphie-Befund

Insgesamt wurden bei 121/138 Personen Hämoglobinwerte ermittelt. Diese lassen sich wiederum einer Personengruppe mit positivem 73/121 (60,33%) und einer mit negativem 48/121 (39,67%) Befund in der Szintigraphie zuordnen (siehe Tabelle 11). Hinsichtlich der Personengruppe mit detektierten Blutungen in der Szintigraphie lag der Hämoglobinwert durchschnittlich bei 9,0 g/dl (\pm SD 1,6 g/dl) und somit im moderaten Anämiebereich laut WHO (102). Der niedrigste Wert präsentierte sich mit 5,3 g/dl als schwere Anämie, während der Höchstwert mit 13,9 g/dl im Normbereich zu finden war.

In der Gruppe ohne nachweisliche Blutung in der Szintigraphie befand sich der Hämoglobinwert im Durchschnitt bei 9,3 g/dl (\pm SD 1,3 g/dl) und damit entsprechend der WHO ebenfalls im moderaten Anämiebereich (102). Der niedrigste Wert offenbarte sich mit 6,6 g/dl als schwere Anämie, hingegen lag der Höchstwert mit 12,5 g/dl (männlich) im Bereich der milden Anämie.

	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Hämoglobin (gesamt)	121	9,1	1,5	8,8	5,3	13,9
Hämoglobin (pos. Szin.)	73	9,0	1,6	8,6	5,3	13,9
Hämoglobin (neg. Szin.)	48	9,3	1,3	9,0	6,6	12,5

Tabelle 11 Hämoglobinwerte

Zur Gegenüberstellung wurde ein Boxplot (Abbildung 18) der beiden Personengruppen erstellt. Aufgrund der gegebenen Normalverteilung in der Testung (siehe Tabelle 12), konnte eine Untersuchung auf einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten durchgeführt werden. Das Ziel war es zu evaluieren, ob der Hämoglobinwert eine tendenzielle Aussage über das mögliche Szintigraphie-Ergebnis treffen kann. Dabei wurde ein t-Test für unabhängige Mittelwertvergleiche herangezogen. Das Ergebnis präsentierte sich als nicht signifikant ($p > 0,05$) (siehe Tabelle 13).

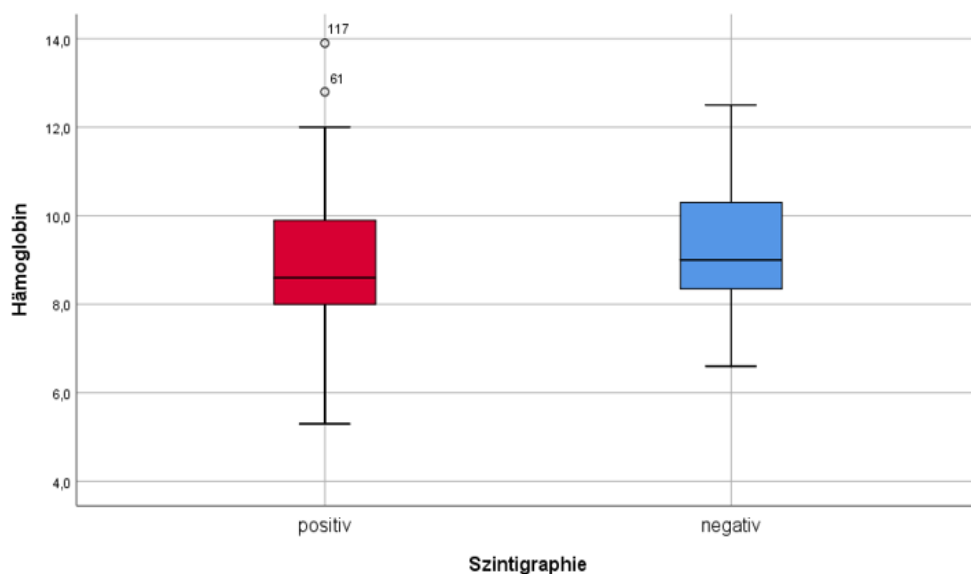


Abbildung 18 Boxplot Hämoglobin

	Szintigraphie	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Statistik	Df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Hämoglobin	Positiv	,113	73	,021	,967	73	,056
	Negativ	,118	48	,095	,965	48	,163

Tabelle 12 Tests auf Normalverteilung

		Levene-Test der Varianzgleichh.		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
Hämoglo bin	Varianzen sind gleich	F	Sig.	T	Df	Sig. 2-seitig	Mittlere Differenz	Standard	95% Konfidenzintervall für der Differenz	
								Standard- fehler	unterer Wert	oberer Wert
		1,07	,302	-1,139	119	,257	-,3147	,2764	-,8621	,2326

Tabelle 13 Unabhängiger t-Test für Mittelwertvergleiche

Abbildung 19 zeigt die Klassifikationsgruppen der Anämie nach der WHO (102). Die 121 Personen mit Hämoglobinwerten wurden diesen zugeordnet und zusätzlich nach dem Szintigraphie-Befund aufgeteilt.

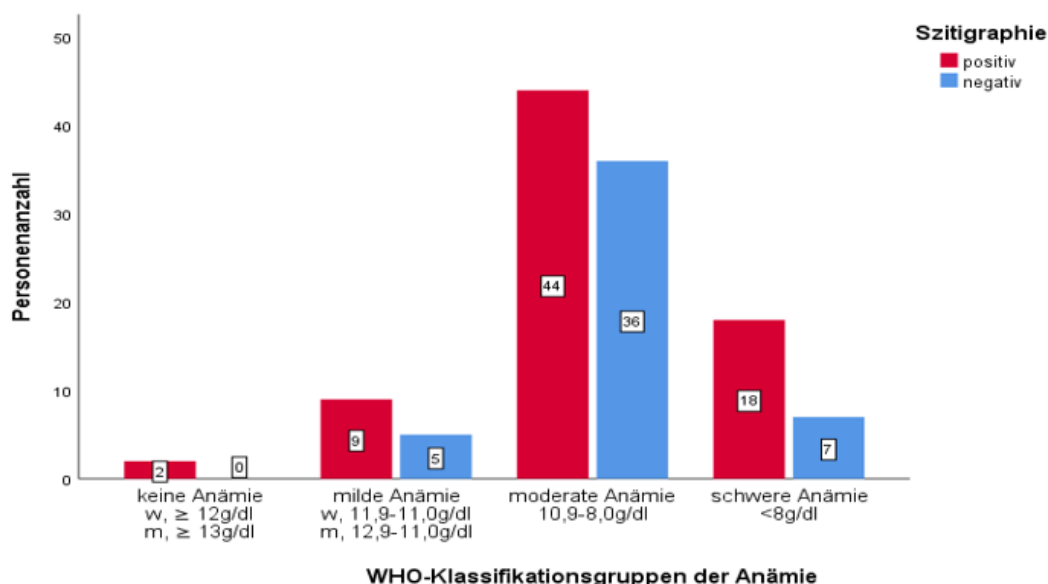


Abbildung 19 Einteilung nach WHO-Klassifikation der Anämie

7.10. Markierungsausbeuten mit dem Ultratag™ RBC Kit

Retrospektiv konnten bei 42/138 Patient*innen die Markierungsausbeuten ermittelt werden. Die Erhebung der 42 Datensätze geschah vom April 2015 bis zum August 2020. Zur Anwendung kam bei allen Präparationen die In-vitro-Methode mit dem Ultratag™ RBC Kit. Des Weiteren erfolgte die Berechnung der einzelnen Markierungsausbeute mittels Formel 7 (siehe Seite 30). Die Markierungsausbeuten

reichten von 91 bis 99%, wobei sich eine mittlere Markierungsausbeute von 96,5% (\pm SD 1,9%) ergab (siehe Tabelle 14).

	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Markierungsausbeute [%]	42	96,5	1,9	97,0	91,0	99,0

Tabelle 14 Markierungsausbeuten

8. Diskussion

Die gastrointestinale Blutung stellt ein häufiges Symptom dar, das sich klinisch von der laborchemisch nachgewiesenen Anämie bis hin zum Schock präsentieren kann. Daher gilt es die Frage nach der Wertigkeit der Blutungsszintigraphie zu beantworten. Um dies zu ermöglichen, wurde eine retrospektive Studie im Rahmen dieser Diplomarbeit initiiert. Zur adäquaten Repräsentation wurden 138 Patient*innen untersucht und analysiert, die eine Blutungsszintigraphie erhalten haben. Die daraus gewonnenen Ergebnisse zielen darauf ab, den Stellenwert der Blutungsszintigraphie richtig einzuordnen.

An die Klinische Abteilung für Nuklearmedizin kamen durchwegs Patient*innen bei denen mittels Endoskopie und/oder radiologischer Bildgebung die Abklärung einer gastrointestinalen Blutungslokalisierung nicht möglich war. Die darauffolgenden Blutungsszintigraphien ermöglichten in diesen Fällen bei 83 von 138 (60,14%) Patient*innen die positive Detektion einer Blutungsquelle.

Die Blutungsszintigraphie ist eine seit den 1970er Jahren erprobte Methode zur Blutungsdetektion. Im Laufe der Zeit wurden diverse Markierungstechniken angewandt. Als präferierte Technik gilt jene mit ^{99m}Tc -markierten Erythrozyten, die unterschiedliche Markierungsmethoden (In-vivo-, Modified-In-vivo- und In-vitro-Methode) beinhaltet. So wurde im untersuchten Patient*innenkollektiv ausschließlich die In-vitro-Methode der Markierung von Erythrozyten mit ^{99m}Tc eingesetzt, wie dies auch in der aktuellsten EANM-Practice-Guideline von 2014 empfohlen wird (15).

Gunderman et al. zeigten in ihrer Publikation aus dem Jahr 1998 einen geringeren Anteil an positiven Detektionen im Vergleich zur vorliegenden Studie. Von 249 Fällen wurden bei 115 (46%) Untersuchungen akute untere gastrointestinale Blutungen mittels Blutungsszintigraphie detektiert. Hierbei wurden in unregelmäßigen Abständen Aufnahmen bis zu 24 Stunden durchgeführt, ohne sich auf eine Markierungsmethode mit ^{99m}Tc -markierten Erythrozyten festzulegen (84). Untere gastrointestinale Blutungen wurden auch in der Studie von Duraiswamy et al. aus dem Jahr 2016 analysiert. In dieser kam es bei 84 (51%) von 166 Patient*innenkontakten zum szintigraphischen Nachweis einer Blutung. Die

Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc fand mit der In-vitro-Methode statt, der Zeitraum wurde dabei auf 120 Minuten beschränkt (103).

Zettining et al. publizierten im Jahr 2002 eine Studie, die dem Setting der vorliegenden ähnelt. Dabei wurden Patient*innen mit Verdacht auf gastrointestinale Blutungen einbezogen, bei denen die Blutungsquelle mittels anderer diagnostischer Modalitäten, etwa Koloskopie, Gastroskopie oder Angiographie, nicht gefunden wurde. Die Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc fand In-vitro mit dem UltratagTM RBC Kit statt. Es wurden dynamische Aufnahmen über 60 Minuten und statische bis 24 Stunden angefertigt. Die Intervalle zwischen den Spätaufnahmen variierten. Es zeigten 41/75 (55%) der Personen in der Szintigraphie ein positives Ergebnis (104).

Ein fast identes Ergebnis mit 31 (54,4%) von 57 Personen lieferte die Studie von Sani et al. aus dem Jahr 2012. Auch hierzu wurden Voruntersuchungen mittels Gastroskopie, Koloskopie oder Angiographie durchgeführt, ohne jedoch zielführend zu sein. Bei der nachfolgenden Blutungsszintigraphie kam die In-vivo- und die Modified-In-vivo-Methode bezüglich der Markierung von Erythrozyten mit ^{99m}Tc zur Anwendung. Die Bilder wurden dynamisch über 60 Minuten aufgenommen. Danach erfolgte eine Anfertigung stündlicher Bilder in den ersten 4 bis 6 Stunden. Falls notwendig wurden anschließend Aufnahmen bis zu 24 Stunden durchgeführt (105). Im Vergleich zu den oben genannten Studien zeigt vorliegende Studie mit 60,14% ein tendenziell besseres Ergebnis bei der Blutungsdetektion, es sei jedoch auf die unterschiedlichen Markierungsmethoden und Aufnahmezeitpunkte in den verglichenen Studien hinzuweisen.

Hinzufügend zeigten Winzelberg et al. in ihrer prospektiven Studie mit ^{99m}Tc -markierten Erythrozyten eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 95% bei der Detektion einer gastrointestinalen Blutung (106).

Neben der Detektion spielt auch die zeitliche Komponente eine Rolle. So legt sich etwa die EANM-Practice-Guideline von 2014 nicht eindeutig fest und empfiehlt, Spätaufnahmen nur optional durchzuführen (15). Das an der klinischen Abteilung für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Graz standardisierte festgelegte Untersuchungsprotokoll sieht diskontinuierliche statische Aufnahmen des Abdomens bis zu 24 Stunden p.i. vor. In unserem Patient*innenkollektiv zeigten lediglich 31,33% innerhalb der 1 Stunde eine positive Blutungsszintigraphie,

während bei 68,67% in den späteren Aufnahmen von 3 bis 24 Stunden eine Blutung festgestellt wurde. In der 24 Stunden Aufnahme wurden 38 (45,78%) der 83 positiven Personen detektiert.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam die bereits zuvor erwähnte Studie von Zettinig et al., bei dieser zeigten 27% der Personen (11/41), innerhalb der 1 Stunde und 73% (30/41) in den späteren Aufnahmen (2h bis 24h) ein positives Ergebnis (104). Eine übereinstimmende Erkenntnis lieferte die von Weiß et al. durchgeführte Studie aus dem Jahr 2000. Hierbei wurde bei 35,9% innerhalb der ersten Stunde eine positive Untersuchung evaluiert, während dies bei 64,1% erst in den Spätaufnahmen möglich war (107).

Die Resultate der vorliegenden Studie sowie der Studien von Zettinig et al. (104) und Weiß et al. (107) sprechen deutlich für die Durchführung von Spätaufnahmen, um die sichere Detektion häufig intermittierend auftretender gastrointestinaler Blutungen zu gewährleisten. Dies untermauert insbesondere die hohe Detektionsrate der vorliegenden Studie in der 24-Stunden-Aufnahme.

Die Wertigkeit der Spätaufnahmen wird auch in der Studie von Jacobson et al. bestätigt, die vor allem die prognostische Signifikanz der Spätaufnahmen bei initial negativen Blutungsszintigraphie-Ergebnissen beurteilt. Sie beschreiben in ihrer Studie, dass Patient*innen, deren Blutungsnachweis erst zu einem späten Untersuchungszeitpunkt detektiert wurde, signifikant mehr Bluttransfusionen ($p < 0,05$) bekamen, öfter eine Angiographie (13,6% vs. 0%) oder Operation (22,7% vs. 7,7%) erhielten und einen tendenziell längeren Krankenhausaufenthalt (im Mittel 13 vs. 8 Tage) als die Kontrollgruppe aufwiesen. Des Weiteren objektivierten die Spätaufnahmen das Vorhandensein oder Fehlen von intermittierenden Blutungen (108).

Wie bereits angeführt wurden zur szintigraphischen Abklärung Patient*innen zugewiesen, bei denen eine vorangehende endoskopische Abklärung erfolglos blieb. Dabei präsentierte sich im analysierten Patient*innenkollektiv der Dünndarm, vorrangig Jejunum und Ileum, als häufigster Blutungsursprung, obwohl Blutungen aus diesen Regionen nur etwa 5 bis 10% der Gesamtheit gastrointestinaler Blutungen ausmachen (60). Die zweithäufigste Lokalisation bildete der Dickdarm, während gastrale Blutungen mit 1,2% sehr selten detektiert wurden. Dieses Resultat bekräftigt den hohen Stellenwert der Blutungsszintigraphie für mittlere und untere

gastrointestinale Blutungen, wie dies auch in der EANM-Practice-Guideline von 2014 beschrieben ist (15).

Im Rahmen der Studie wurden die Patient*innenakten nach potenziellen Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung überprüft. Dabei zeigten sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede bei Patient*innen mit positiven und negativen szintigraphischen Untersuchungsergebnis.

Die Blutungsszintigraphien des untersuchten Patient*innenkollektives zeigten bei 86,76% der negativen Gastroskopien und 60,38% der negativen Koloskopien eine Blutungsquelle. Dies bekräftigt, dass die Szintigraphie vor allem dann eine Blutungsquellendetektion ermöglicht, wenn in der endoskopischen Abklärung kein Hinweis auf eine Blutung vorliegt. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass die Abstände zwischen den durchgeführten Endoskopien und der Szintigraphie, zeitlich sehr variieren und diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen.

Bei einem positiven Hämo occult-Test konnte in 57% der Fälle szintigraphisch eine Blutungsquelle nachgewiesen werden. Die zum Untersuchungszeitpunkt rezentesten Hämoglobinwerte lagen, analysiert nach den Szintigraphie-Ergebnissen, im Mittel bei 9,0 g/dl und 9,3 g/dl, wobei sich kein Unterschied zwischen positiven und negativen szintigraphischen Resultat zeigte.

Die präferierte Technik bei der Durchführung der Blutungsszintigraphie stellt die Markierung der Erythrozyten mit ^{99m}Tc dar. Für eine optimale und artefaktfreie Bildgebung ist eine hohe Markierungsausbeute mit minimal freiem ^{99m}Tc -Pertechnetat entscheidend (15). In vorliegender Studie wurde die Präparation der Erythrozyten mit ^{99m}Tc anhand der In-vitro-Methode mittels UltratagTM RBC Kit durchgeführt. Hierbei konnte eine mittlere Markierungsausbeute von 96,5% erfasst werden. Unter Verwendung des UltratagTM RBC Kits ist typischerweise eine hohe Markierungsausbeute von $\geq 95\%$ zu erwarten (30). Die durchschnittliche Ausbeute dieser Studie liegt somit in einem ansprechend hohen Bereich, um eine optimale Bildqualität zu gewährleisten.

Bei gastrointestinalen Blutungen dient die Endoskopie als das initiale diagnostische Verfahren (59,61). So hat die Gastroskopie eine Sensitivität von 92,5 bis 98% und eine Spezifität von 33,33 bis 100% (109,110). Studien legen offen, dass die diagnostische Wertigkeit der Koloskopie, bei der Visualisierung einer Blutungsquelle, zwischen 42 und 90% liegt (111–113). Der Stellenwert der

Endoskopie ergibt sich aus dem diagnostischen und therapeutischen Potential, sie stellt jedoch ein invasives Verfahren mit möglichen Komplikationen wie Perforationen, Blutungen und Infektionen dar (114). Zudem gestaltet sich die Evaluierung von Dünndarmblutungen schwierig und vor allem Koloskopien benötigen eine aufwendige Vorbereitung (115).

Wie aus vorliegender Studie hervorgeht, ist bei einer beachtlichen Zahl von Personen, bei denen eine Blutungsquelle in der Szintigraphie detektiert wurde, keine Blutung endoskopisch feststellbar bzw. war die Untersuchung nur eingeschränkt möglich. Dies betrifft 68 (59,13%) von 115 Patient*innen mit einer Gastroskopie und 53 (55,79%) von 95 Patient*innen mit einer Koloskopie.

Neben der Endoskopie stehen eine Reihe weiterer diagnostischer Modalitäten wie die Blutungsszintigraphie, die konventionelle Angiographie (CA), die Computertomographie (CTA) und die Videokapselendoskopie zur Verfügung, um eine gastrointestinale Blutung abzuklären (63).

Dünndarmblutungen können mittels Videokapselendoskopie untersucht werden. Diese Methode ist jedoch problematisch bei Patient*innen mit Darmstrikturen und benötigt eine lange Untersuchungsdauer. Zudem zeigt die retrospektive Analyse von Rondonotti et al., die 733 Patient*innen mit einer Videokapselendoskopie inkludiert, dass eine akkurate Untersuchung, bei 62 Patient*innen (8,46%) aufgrund von technischen und/oder klinischen Limitationen, nicht möglich war (116).

Speir et al. verglichen die CTA mit der Blutungsszintigraphie bei unteren gastrointestinalen Blutungen in 223 Patient*innen. Die Studie legte eine höhere Sensitivität der Blutungsszintigraphie (94,4%) gegenüber der CTA (85,2%) offen. Jedoch konnte die positive Blutungsdetektion der CTA in 67,7% der Fälle mit einer nachfolgenden konventionellen Angiographie bestätigt werden, während dies bei der Blutungsszintigraphie nur in 29,3% der Fälle möglich war (117).

Feuerstein et al. beschreiben in ihrer Studie gleich hohe Raten an positiven Ergebnissen (38%) im Vergleich von CTA und Szintigraphie. Die CTA lieferte allerdings bei der genauen Blutungslokalisation ein signifikant besseres Ergebnis (53 % vs. 30%) aufgrund der besseren anatomischen Darstellung und der Tatsache, dass CTA-Untersuchungen auch ohne Extravasation eine Blutungsursache visualisieren können. In dieser Studie wurde die Szintigraphie nur bis 60 Minuten durchgeführt, wodurch ihr Vorteil bei intermittierenden Blutungen verloren geht (79).

Darauf aufbauend kam die Studie von Awais et al. mit der konventionellen Angiographie als Referenzmethode ebenfalls zum Ergebnis, dass sich die CT besser zur akkuraten Lokalisation eignet. So stimmte die Lokalisation der Referenzmethode in 14 von 14 Patient*innen mit der CTA überein, während dies bei der Szintigraphie bei 23 von 26 Patient*innen der Fall war (118).

Zink et al. verglichen in ihrer prospektiven Studie mit 55 Patient*innen, die CTA mit der Blutungsszintigraphie. Dabei zeigten 8 Patient*innen, bei denen beide Methoden positiv waren, eine adäquate Übereinstimmung der Blutungslokalisationen in der CTA und der Blutungsszintigraphie. Die Studie kam jedoch auch zu dem Ergebnis, dass die Blutungsszintigraphie sensitiver als die CTA, bei der Detektion einer positiven Blutung ist (46,3% vs. 26,7%), wahrscheinlich bedingt durch die lange und kontinuierliche Untersuchungszeit, und streicht den Vorteil der Szintigraphie bei der Detektion intermittierender Blutungen hervor (71).

Sos et al. erkannten das Problem der Darstellung intermittierender Blutungen mittels konventioneller Angiographie, was zu falsch-negativen Resultaten führt. Neben dieser Einschränkung führen sie auch Blutungsraten unter 0,5 ml/min, venöse Blutungen, technische Probleme, einen permanenten Blutungsstop und ein temporäres Sistieren durch eine Hypotonie, als mögliche Einschränkungen der Angiographie an (76).

Neben dem Erkennen intermittierender Blutungen offenbaren die Untersuchungsmodalitäten auch Unterschiede in der Detektion gastrointestinaler Blutungsraten.

Die Blutungsszintigraphie besitzt die Fähigkeit, geringste Blutungsraten bis zu 0,04 ml/min bzw. Blutvolumina von 2 bis 3 ml zu detektieren (75). Demgegenüber sind für die Detektion einer Blutung mittels CT-Untersuchung höhere Raten von mindestens 0,3 bis 0,5 ml/min nötig (119). In diesem Bereich trägt die konventionelle Angiographie den größten Nachteil. Sie benötigt Blutungsraten von zumindest 0,5 bis 1,0 ml/min, um eine Extravasation von Kontrastmittel darzustellen (72).

Diehl et al. beschrieben, dass die planare Szintigraphie gegenüber der CT eine unpräzisere Blutungslokalisation und eine geringere örtliche Auflösung zeigt, demgegenüber jedoch über eine höhere Sensitivität zum Nachweis von Blutungen durch die Detektion geringerer Blutungsraten verfügt (120). Bei intermittierenden

oder langsamen Blutungsraten, bei denen CTA, Angiographie oder Koloskopie negativ sind, kann die Blutungsszintigraphie zur Diagnose beitragen.

Die Angiographie weist in der Diagnose einer gastrointestinalen Blutung eine Sensitivität von 42 bis 86% und eine Spezifität von annähernd 100% auf (121). Der Vorteil dieser radiologischen Modalität ist, dass sie auch für therapeutische Zwecke (Embolisation) angewandt werden kann (73). Hingegen liegt der Nachteil in der Invasivität der Methode mit der Möglichkeit des Auftretens schwerer Komplikationen, wie die Induktion einer Ischämie des Darmes oder die nicht zielgerechte Embolisation. Dadurch sollte sie primär als therapeutische Modalität genutzt werden (122).

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass die Blutungsszintigraphie, durch die Möglichkeit intermittierende Blutungen und die geringsten Blutungsraten zu detektieren im Sinne der Sensitivität im Vorteil liegt.

Die planare Szintigraphie erlaubt aufgrund ihrer guten anatomischen Zuordnung eine adäquate Blutungslokalisierung. Trotzdem gilt es, im Kontrast zu den anderen bildgebenden Modalitäten, die Frage nach der Genauigkeit der Lokalisation zum Zwecke therapeutischer Interventionen zu beurteilen.

Hinsichtlich der Übereinstimmung der Lokalisation der Blutungsquelle in der planaren Szintigraphie im Vergleich zu anderen Methoden gibt es unterschiedliche Studien, die Angaben darin variieren zwischen 48%, 80,2% und 88% (123–125). Vor allem die Ergebnisse der beiden letzten Studien (124,125) belegen, dass die Blutungsszintigraphien ein ansprechendes Lokalisationsergebnis zeigen.

Hinzufügend belegt die Studie von Otomi et al. eine Verbesserung der anatomischen Lokalisierbarkeit durch die zusätzliche Durchführung von SPECT- bzw. SPECT/CT-Aufnahmen (81). Die Studie von Wang et al. präsentiert eine signifikant genauere Lokalisierung gastrointestinaler Blutungen durch die zusätzliche Anfertigung von SPECT/CT-Bildern (80).

Als eine Limitation dieser Studie kann ihr retrospektives Design angesehen werden. Es handelt sich um eine monozentrische Studie. Diese könnte durch eine multizentrische Arbeit, im Sinne der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse, aufgewertet werden. Zudem muss auf die Möglichkeit von Inter- und Intra-Observer Variabilitäten hingewiesen werden.

Dies legt nahe, eine prospektive Studie für die Verifizierung der vorliegenden Ergebnisse ins Auge zu fassen. Zudem mangelt es an Studien, die den direkten Vergleich der Blutungsszintigraphie mit den endoskopischen Verfahren durchführen.

Schlussfolgerung

Vorliegende retrospektive Studie bestätigt, dass die Blutungsszintigraphie eine effektive Methode zur Detektion von gastrointestinalen Blutungen ist. Dieses Erkenntnis deckt sich mit der zu dieser Thematik durchgeführten Literaturrecherche. Hierbei lassen sich insbesondere die Vorteile durch einen langen Beobachtungszeitraum bei intermittierenden Blutungen und die Detektion geringster Blutungsraten bzw. -volumina im Rahmen von Sickerblutungen hervorheben. Zudem steht mit der Entwicklung der SPECT/(low-dose)CT eine Möglichkeit zur verbesserten Lokalisationsdiagnostik offen. Trotz diverser Weiterentwicklungen seitens der Endoskopie und der radiologischen Bildgebung ermöglicht diese nicht invasive nuklearmedizinische Untersuchung, insbesondere in Fällen mit endoskopisch/radiologisch schwieriger zugänglichen Lokalisationen bzw. methodenbedingten Limitationen, die adäquate Diagnostik und zeigt damit auch im 21. Jahrhundert ihren immer noch hohen diagnostischen Stellenwert bei der Detektion gastrointestinaler Blutungen.

9. Literaturverzeichnis

1. König F, Holzmannhofer J, Dobrozemsky G. Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: Eine Einführung. 4. Auflage. Wien: Facultas; 2017.
2. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2017.
3. Harten U. Physik für Mediziner. 16. Auflage. Berlin: Springer; 2020.
4. Kamke D, Walcher W. Physik für Mediziner. 2. Auflage. Stuttgart: B.G. Teubner; 1994.
5. Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 7. Auflage. Philadelphia: Elsevier; 2019.
6. Dössel O. Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung. 2. Auflage. Berlin: Springer Vieweg; 2016.
7. Krieger H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. 6. Auflage. Berlin: Springer Spektrum; 2019.
8. Seibt W. Physik für Mediziner. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
9. Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). [Internet]. Abgerufen von: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html [Abgerufen am 26.10.2021].
10. Zolle I. Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. Berlin: Springer; 2007.
11. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. Nuklearmedizin. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2008.
12. Vallabhajosula S, Owunwanne A. Basis of Radiopharmaceutical Localization. In: Elgazzar AH, Hrsg. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine. 3. Auflage. New York: Springer; 2015. S. 45-68.
13. Concil of Europe. Europäisches Arzneibuch: Radioaktive Arzneimittel/ Radiopharmaceutica. Monografie 8.0/0125. Grundwerk 14. 8. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2014.
14. O'Malley J, Ziessman H, Thrall J. Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites. 5. Auflage. Philadelphia: Elsevier; 2020.
15. Dam HQ, Brandon DC, Grantham VV, Hilson AJ, Howarth DM, Maurer AH, et al. The SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for gastrointestinal bleeding scintigraphy 2.0. J Nucl Med Technol. 2014;42(4):308–17.

16. Miskowiak J, Nielsen SL, Munck O, Andersen B. Abdominal scintiphotography with 99mtechnetium-labelled albumin in acute gastrointestinal bleeding. An experimental study and a case-report. *Lancet*. 1977;2(8043):852–4.
17. Alavi A, Ring EJ. Localization of gastrointestinal bleeding: superiority of 99mTc sulfur colloid compared with angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137(4):741–8.
18. Ferrant A, Dehasque N, Leners N, Meunier H. Scintigraphy with In-111-labeled red cells in intermittent gastrointestinal bleeding. *J Nucl Med*. 1980;21(9):844–5.
19. Yang SS, Nickoloff EL, McIntyre PA, Maddrey WC, Mikesell HH, Scheffel U, et al. Tc-99m human serum albumin: a suitable agent for plasma volume measurements in man. *J Nucl Med*. 1978;19(7):804–7.
20. Bunker SR, Lull RJ, Tanasescu DE, Redwine MD, Rigby J, Brown JM, et al. Scintigraphy of gastrointestinal hemorrhage: superiority of 99mTc red blood cells over 99mTc sulfur colloid. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(3):543–8.
21. International Atomic Energy Agency. Radiolabelled Autologous Cells: Methods and Standardization for Clinical Use. Vienna: IAEA; 2015.
22. Mole DJ, Hughes SJ, Khosraviani K. 111Indium-labelled red-cell scintigraphy to detect intermittent gastrointestinal bleeding from synchronous small- and large-bowel adenocarcinomas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(8):795–9.
23. Bunker SR, Brown JM, McAuley RJ, Lull RJ, Jackson JH, Hattner RS, et al. Detection of gastrointestinal bleeding sites. Use of in vitro technetium Tc 99m-labeled RBCs. *JAMA*. 1982;247(6):789–92.
24. Grady E. Gastrointestinal Bleeding Scintigraphy in the Early 21st Century. *J Nucl Med*. 2016;57(2):252–9.
25. Pavel DG, Zimmer M, Patterson VN. In vivo labeling of red blood cells with 99mTc: a new approach to blood pool visualization. *J Nucl Med*. 1977;18(3):305–8.
26. Billingham MW, Jette D, Greenberg D. Determination of the optimal concentrations of stannous pyrophosphate for in vivo red blood cell labelling with technetium-99m. *Int J Appl Radiat Isot*. 1980;31(8):499–504.
27. Atkins HL, Goldman AG, Fairchild RG, Oster ZH, Som P, Richards P, et al. Splenic sequestration of 99mTc labeled, heat treated red blood cells. *Radiology*. 1980;136(2):501–3.
28. Callahan RJ, Froelich JW, McKusick KA, Leppo J, Strauss HW. A modified method for the in vivo labeling of red blood cells with Tc-99m: concise communication. *J Nucl Med*. 1982;23(4):315–8.

29. Maurer AH, Urbain JL, Krevsky B, Knight LC, Revesz G, Brown K. Effects of in vitro versus in vivo red cell labeling on image quality in gastrointestinal bleeding studies. *J Nucl Med Technol.* 1998;26(2):87–90.
30. Ultratag™ RBC package insert. Petten, Holand. Curium Netherlands B.V.; Revision date: 15.05.2019
31. Dewanjee MK. Binding of 99mTc ion to hemoglobin. *J Nucl Med.* 1974;15(8):703–6.
32. Rehani MM, Sharma SK. Site of Tc-99m binding to the red blood cell: concise communication. *J Nucl Med.* 1980;21(7):676–8.
33. Srivastava SC, Chervu LR. Radionuclide-labeled red blood cells: current status and future prospects. *Semin Nucl Med.* 1984;14(2):68–82.
34. Smith TD, Richards P. A simple kit for the preparation of 99mTc-labeled red blood cells. *J Nucl Med.* 1976;17(2):126–32.
35. Hamilton RG, Alderson PO. A comparative evaluation of techniques for rapid and efficient in vivo labeling of red cells with [99mTc] pertechnetate. *J Nucl Med.* 1977;18(10):1010–3.
36. Kelbaek H. Technetium-99m labeling of red blood cells: in vitro evaluation of a new approach. *J Nucl Med.* 1986;27(11):1770–3.
37. Signore A, Glaudemans AW, Malviya G, Lazzeri E, Prandini N, Viglietti AL, et al. Development and testing of a new disposable sterile device for labelling white blood cells. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56(4):400–8.
38. Srivastava SC, Straub RF. Evaluation of heparin and anticoagulant citrate dextrose in the preparation of technetium-99m-red blood cells with Ultra Tag® RBC kit: Reply. *J Nucl Med.* 1992;33(2):308.
39. Bernardo-Filho M, Gutfilen B, Maciel Ode S. Effect of different anticoagulants on the labelling of red blood cells and plasma proteins with 99Tcm. *Nucl Med Commun.* 1994;15(9):730-34.
40. Mariani G, Pauwels EKJ, AlSharif A, Marchi S, Boni G, Barreca M, et al. Radionuclide evaluation of the lower gastrointestinal tract. *J Nucl Med.* 2008;49(5):776–87.
41. Adalet I, Cantez S. Poor-quality red blood cell labelling with technetium-99m: case report and review of the literature. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(2):173–5.
42. Hambye AS, Vandermeiren R, Vervaet A, Vandevivere J. Failure to label red blood cells adequately in daily practice using an in vivo method: methodological and clinical considerations. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(1):61–7.
43. Parker DA, Thrall JA, Froelich JW. Radionuclide ventriculography: Methods. In: Gerson M, Hrsg. *Cardiac nuclear medicine.* New York: McGraw-Hill; 1987. S. 67–85.

44. Leitl GP, Drew HM, Kelly ME, Alderson PO. Interference with Tc-99m labeling of red blood cells by RBC antibodies. *J Nucl Med.* 1980;21(6):44.
45. Winzelberg GG, McKusick KA, Strauss HW, Waltman AC, Greenfield AJ. Evaluation of gastrointestinal bleeding by red blood cells labeled in vivo with technetium-99m. *J Nucl Med.* 1979;20(10):1080–6.
46. Landry A, Hartshorne MF, Bunker SR, Bauman JM, Cawthon MA, Karl RD, et al. Optimal technetium-99m RBC labeling for gastrointestinal hemorrhage study. *Clin Nucl Med.* 1985;10(7):491–3.
47. Winzelberg GG, McKusick KA, Froelich JW, Callahan RJ, Strauss HW. Detection of gastrointestinal bleeding with 99mTc-labeled red blood cells. *Semin Nucl Med.* 1982;12(2):139–46.
48. Bauer R, Haluszczynski I, Langhammer H, Bachmann W. In vivo/in vitro labeling of red blood cells with 99mTc. *Eur J Nucl Med.* 1983;8(5):218–22.
49. Kuehne R, Reuter E. High RBC labeling efficiency by controlling pretinning with the modified in vivo/in vitro labeling method. *J Nucl Med Technol.* 1999;27(3):222–6.
50. Weininger J, Trumper J, Lubin E, Abrashkin S. Two new kit preparations for 99mTc-labeled red blood cells. *Int J Nucl Med Biol.* 1978;5(4–5):183–90.
51. Patrick ST, Glowniak JV, Turner FE, Robbins MS, Wolfangel RG. Comparison of in vitro RBC labeling with the UltraTag RBC kit versus in vivo labeling. *J Nucl Med.* 1991;32(2):242–4.
52. Ponto JA. Salvage of substandard in vitro technetium Tc-99m–labeled red blood cells. *J Am Pharm Assoc.* 2006;46(3):401–2.
53. Herold G. *Innere Medizin 2021.* Köln: Gerd Herold; 2020.
54. Netter FH, Braun B, Dütsch M, Fischereder M, Frei C, Keller S, et al. *Innere Medizin: Mit mehr als 800 Illustrationen von Frank H. Netter. 2. Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2014.
55. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy.* 2006;38(1):73-5.
56. Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician.* 2013;87(6):430–6.
57. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2000;118(1):201–21.
58. Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Dig Endosc.* 2015;27(3):285–94.

59. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):459–74.
60. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265–87.
61. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung. *Z Gastroenterol*. 2017;55(9):883–936.
62. Carney BW, Khatri G, Shenoy-Bhangle AS. The role of imaging in gastrointestinal bleed. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1):88–96.
63. Feingold DL, Pappou EP, Lee-Kong SA. Diagnostic Modalities in Gastrointestinal Bleeding. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(1):5–9.
64. Shah AR, Jala V, Arshad H, Bilal M. Evaluation and management of lower gastrointestinal bleeding. *Dis Mon*. 2018;64(7):321–32.
65. Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1157-1168.
66. Leung WK, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1370–6.
67. Segarajasingam DS, Hanley SC, Barkun AN, Waschke KA, Burtin P, Parent J, et al. Randomized controlled trial comparing outcomes of video capsule endoscopy with push enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(2):85–90.
68. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019;68(5):776–89.
69. Jaeckle T, Stuber G, Hoffmann MH, Jeltsch M, Schmitz BL, Aschoff AJ. Detection and localization of acute upper and lower gastrointestinal (GI) bleeding with arterial phase multi-detector row helical CT. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1406–13.
70. Frattaroli FM, Casciani E, Spoletini D, Polettini E, Nunziale A, Bertini L, et al. Prospective study comparing multi-detector row CT and endoscopy in acute gastrointestinal bleeding. *World J Surg*. 2009;33(10):2209–17.
71. Zink SI, Ohki SK, Stein B, Zambuto DA, Rosenberg RJ, Choi JJ, et al. Noninvasive evaluation of active lower gastrointestinal bleeding: comparison

- between contrast-enhanced MDCT and ^{99m}Tc-labeled RBC scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(4):1107–14.
72. Nusbaum M, Baum S. RADIOGRAPHIC DEMONSTRATION OF UNKNOWN SITES OF GASTROINTESTINAL BLEEDING. *Surg Forum.* 1963;14:374–5.
 73. Funaki B, Kostelic JK, Lorenz J, Ha TV, Yip DL, Rosenblum JD, et al. Superselective microcoil embolization of colonic hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(4):829–36.
 74. Jacovides CL, Nadolski G, Allen SR, Martin ND, Holena DN, Reilly PM, et al. Arteriography for Lower Gastrointestinal Hemorrhage: Role of Preceding Abdominal Computed Tomographic Angiogram in Diagnosis and Localization. *JAMA Surg.* 2015;150(7):650-6.
 75. Thorne DA, Datz FL, Remley K, Christian PE. Bleeding rates necessary for detecting acute gastrointestinal bleeding with technetium-99m-labeled red blood cells in an experimental model. *J Nucl Med.* 1987;28(4):514–20.
 76. Sos TA, Lee JG, Wixson D, Sniderman KW. Intermittent bleeding from minute to minute in acute massive gastrointestinal hemorrhage: arteriographic demonstration. *AJR Am J Roentgenol.* 1978;131(6):1015–7.
 77. Eckstein MR, Athanasoulis CA. Gastrointestinal bleeding. An angiographic perspective. *Surg Clin North Am.* 1984;64(1):37–51.
 78. Soto JA, Park SH, Fletcher JG, Fidler JL. Gastrointestinal hemorrhage: evaluation with MDCT. *Abdom Imaging.* 2015;40(5):993–1009.
 79. Feuerstein JD, Ketwaroo G, Tewani SK, Cheesman A, Trivella J, Raptopoulos V, et al. Localizing Acute Lower Gastrointestinal Hemorrhage: CT Angiography Versus Tagged RBC Scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207(3):578–84.
 80. Wang ZG, Zhang GX, Hao SH, Zhang WW, Zhang T, Zhang ZP, et al. Technological value of SPECT/CT fusion imaging for the diagnosis of lower gastrointestinal bleeding. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):14947–55.
 81. Otomi Y, Otsuka H, Terazawa K, Yamanaka M, Obama Y, Arase M, et al. The diagnostic ability of SPECT/CT fusion imaging for gastrointestinal bleeding: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):183.
 82. Markisz JA, Front D, Royal HD, Sacks B, Parker JA, Kolodny GM. An evaluation of ^{99m}Tc-labeled red blood cell scintigraphy for the detection and localization of gastrointestinal bleeding sites. *Gastroenterology.* 1982;83(2):394–8.
 83. Orecchia PM, Hensley EK, McDonald PT, Lull RJ. Localization of lower gastrointestinal hemorrhage. Experience with red blood cells labeled in vitro with technetium Tc 99m. *Arch Surg.* 1985;120(5):621–4.

84. Gunderman R, Leef J, Ong K, Reba R, Metz C. Scintigraphic screening prior to visceral arteriography in acute lower gastrointestinal bleeding. *J Nucl Med.* 1998;39(6):1081–3.
85. Leslie WD, Abrams DN, Billingham MW. Elution characteristics of ⁹⁹Tc-labelled erythrocytes in relation to scintigraphic detection of gastrointestinal bleeding. *Nucl Med Commun.* 1991;12(11):983–92.
86. Smith R, Copely DJ, Bolen FH. ⁹⁹mTc RBC scintigraphy: correlation of gastrointestinal bleeding rates with scintigraphic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(5):869–74.
87. Wahl RL, Lee ME. Increased genital uptake of ⁹⁹mTc red blood cells: a potential cause of false-positive studies for gastrointestinal bleeding. *Eur J Nucl Med.* 1984;9(5):245–6.
88. Karacalioglu O, Ilgan S, Arslan N, Ozguven M. Uterine doughnut in early proliferating phase: potential pitfall in gastrointestinal bleeding studies. *Ann Nucl Med.* 2003;17(8):685–7.
89. Anez LF, Gupta SM. Serendipitous detection of a horseshoe kidney during blood pool imaging for gastrointestinal bleeding. *Clin Nucl Med.* 1992;17(2):132–3.
90. Infante JR, González FM, Vallejo JA, Torres M, Pacheco C, Latre JM. False-positive results of a gastrointestinal bleeding study caused by an ectopic kidney. *Clin Nucl Med.* 2000;25(8):645–6.
91. Zuckier LS, Patel YD, Kratka PS, Sugarman LA. Pelvic kidney displacing a sigmoid diverticular bleed. Scintigraphic and angiographic correlation. *Clin Nucl Med.* 1988;13(6):463–4.
92. Taylor RE. Tc-99m-labeled red blood cell scan showing gastrointestinal bleeding point, and also showing an incidental hepatic hemangioma. *Clin Nucl Med.* 2004;29(3):211–3.
93. Moreno AJ, Byrd BF, Berger DE, Turnbull GL. Abdominal varices mimicking an acute gastrointestinal hemorrhage during technetium-99m red blood cell scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1985;10(4):248–51.
94. Heyman S, Sunaryo FP, Ziegler MM. Gastrointestinal bleeding: an accessory spleen causing a false-positive Tc-99m-sulfur colloid study. *Clin Nucl Med.* 1982;7(1):38–40.
95. Zuckier LS, Patel YD. Incidental abnormalities detected during scintigraphy for gastrointestinal bleeding. *Radiographics.* 1990;10(3):467–81.
96. Goergen TG. Serendipity in scintigraphic gastrointestinal bleeding studies. *Clin Nucl Med.* 1983;8(9):396–9.
97. Zanen AL, van Vliet AC, Beukers R. Pancreatic pseudocyst as a cause of upper gastrointestinal bleeding. *Neth J Med.* 1995;46(2):90–4.

98. Orzel JA, Rudd TG, Oreskovich M. Evaluation of traumatic mesenteric hemorrhage in a hemophiliac with Tc-99m labeled red blood cell scintigraphy. *J Trauma*. 1986;26(11):1056–7.
99. Czarnecki DJ. Intraperitoneal hemorrhage diagnosed by technetium-99m labeled RBC imaging. *Clin Nucl Med*. 1986;11(9):617–8.
100. Gonzalez CE, Fig LM, Cano M, Gross MD, Shapiro B. Technetium-99m-red blood cell scintigraphy in the localization of nonenteric hemorrhage. *J Nucl Med*. 1994;35(8):1333–7.
101. Ring DH, Silverman ED. Scintigraphic detection of an occult bleed into a retroperitoneal mass using Tc-99m labeled red blood cells. *Clin Nucl Med*. 1997;22(11):765–7.
102. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. World Health Organization. Angerufen von: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>. [Abgerufen am 30.10.2021].
103. Duraiswamy S, Schmulewitz N, Rockey DC. The role of 99m Tc-RBC scintigraphy in lower gastrointestinal hemorrhage. *J Investig Med*. 2016;64(4):854–60.
104. Zettinig G, Staudenherz A, Leitha T. The importance of delayed images in gastrointestinal bleeding scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2002;23(8):803–8.
105. Sanli Y, Ozkan ZG, Kuyumcu S, Yanar H, Balik E, Tokmak H, et al. Role of red blood cell scintigraphy for determining the localization of gastrointestinal bleeding. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18(3):225–30.
106. Winzelberg GG, Froelich JW, McKusick KA, Waltman AC, Greenfield AJ, Athanasoulis CA, et al. Radionuclide localization of lower gastrointestinal hemorrhage. *Radiology*. 1981;139(2):465–9.
107. Weiß M, Heidenreich P, Finckenstein W, Ebert T, Vogt H. Klinische Wertigkeit der gastrointestinalen Blutungsszintigraphie. Erfahrungen an einem großen kommunalen Krankenhaus. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000;125(13):383–90.
108. Jacobson AF, Cerqueira MD. Prognostic significance of late imaging results in technetium-99m-labeled red blood cell gastrointestinal bleeding studies with early negative images. *J Nucl Med*. 1992;33(2):202–7.
109. Barbano PR, Coviello D, Mariani M, Rossi MV, Vecchi MR. Hemorrhages of the upper gastrointestinal tract. A comparison of the diagnostic accuracy between endoscopic and radiological examinations. *Minerva Chir*. 1990;45(15–16):1003–8.
110. Salvador Añez M, González Guerra H, Pacheco JL, Canelón FM. Value of emergency endoscopy in upper digestive hemorrhage. *G E N*. 1990;44(2):125–33.

111. Green BT, Rockey DC, Portwood G, Tarnasky PR, Guarisco S, Branch MS, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2395–402.
112. Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):317–22.
113. Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM, Nishioka NS. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1995;41(2):93–8.
114. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):705–18.
115. Lhewa DY, Strate LL. Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1185–90.
116. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(5):712–6.
117. Speir EJ, Newsome JM, Bercu ZL, Miller MJ, Martin JG. Correlation of CT Angiography and ^{99m}Techneium-Labeled Red Blood Cell Scintigraphy to Catheter Angiography for Lower Gastrointestinal Bleeding: A Single-Institution Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(11):1725-32.
118. Awais M, Haq TU, Rehman A, Zaman MU, Haider Z, Khattak YJ, et al. Accuracy of ^{99m}Techneium-labeled RBC Scintigraphy and MDCT With Gastrointestinal Bleed Protocol for Detection and Localization of Source of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(9):754–60.
119. Kuhle WG, Sheiman RG. Detection of active colonic hemorrhage with use of helical CT: findings in a swine model. *Radiology.* 2003;228(3):743–52.
120. Diehl SJ, Ko HS, Dominguez E, Tesdal IK, Kähler G, Böhm C, et al. Negative Endoskopie sowie Mehrzeilendetektor-CT bei Patienten mit akuter unterer Gastrointestinalblutung. Wertigkeit der Szintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten. *Radiologe.* 2007;47(1):64–70.
121. Vernava AM, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(7):846–58.
122. Walker TG, Salazar GM, Waltman AC. Angiographic evaluation and management of acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1191-201.

123. Olds GD, Cooper GS, Chak A, Sivak MV, Chitale AA, Wong RC. The yield of bleeding scans in acute lower gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4):273–7.
124. Suzman MS, Talmor M, Jennis R, Binkert B, Barie PS. Accurate localization and surgical management of active lower gastrointestinal hemorrhage with technetium-labeled erythrocyte scintigraphy. *Ann Surg.* 1996;224(1):29–36.
125. Emslie JT, Zarnegar K, Siegel ME, Beart RW. Technetium-99m-labeled red blood cell scans in the investigation of gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(7):750–4.