

Die nuklearmedizinische Diagnostik beruht auf dem Prinzip, pathologische Zell-Funktionen abzubilden. In der Diagnostik (neuro-)endokriner Tumoren ist sie dabei besonders erfolgreich und kann Tumorgewebe bereits im Millimeterbereich darstellen.

Die „Erleuchtung“ der Drüsen

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie endokriner Tumoren

Von Andreas Bockisch, Sandra Rosenbaum,

Wolfgang Brandau und Rainer Görges

Ein Tumor ist definitionsgemäß eine Geschwulst. Dennoch wird intuitiv mit dem Begriff Tumor die Bösartigkeit assoziiert. Bösartig bedeutet, dass der Tumor lokal zerstörend in die Umgebung einwächst oder „streut“, also Metastasen in anderen Organen wiederum zerstörend wachsen. Daher ist die frühzeitige Entdeckung und Vernichtung bösartiger Tumoren von hoher Bedeutung. Gutartige Tumoren stellen dagegen üblicherweise keine unmittelbare Gefahr für den Körper dar. Das ist bei den endokrinen Tumoren anders. Wegen ihrer Hormonaktivität können sie auch trotz ihrer Gutartigkeit lebensbedrohlich sein, selbst wenn sie noch sehr klein sind. Die Entfernung auch kleinster endokriner Tumoren kann daher entscheidend für die Wiederherstellung der Gesundheit der Patienten sein. Die Lokalisation manchmal nur

millimetergroßer endokriner Tumoren ist somit essenziell. Gelingt es nicht, sie nicht-invasiv zu entdecken, muss häufig eine explorative Operation erfolgen, bei der intraoperativ alle Stellen aufgesucht werden, an denen die entsprechende Tumorart vermutet werden kann. Das ist oft sehr aufwändig und auch für die Patienten belastend. Darüber hinaus ist der Erfolg bei diesem Vorgehen nicht garantiert, da die Tumoren auf Grund ihres geringen Volumens auch intraoperativ übersehen werden können oder an einer atypischen Stelle sitzen, die nicht inspiziert wird. Der präoperativen Lokalisationsdiagnostik kommt somit eine hohe Bedeutung zu – sowohl zum unmittelbaren Vorteil des Patienten als auch im gesundheitsökonomischen Interesse. Bei der Diagnostik (neuro-)endokriner Tumoren stehen die klinische Untersuchung und

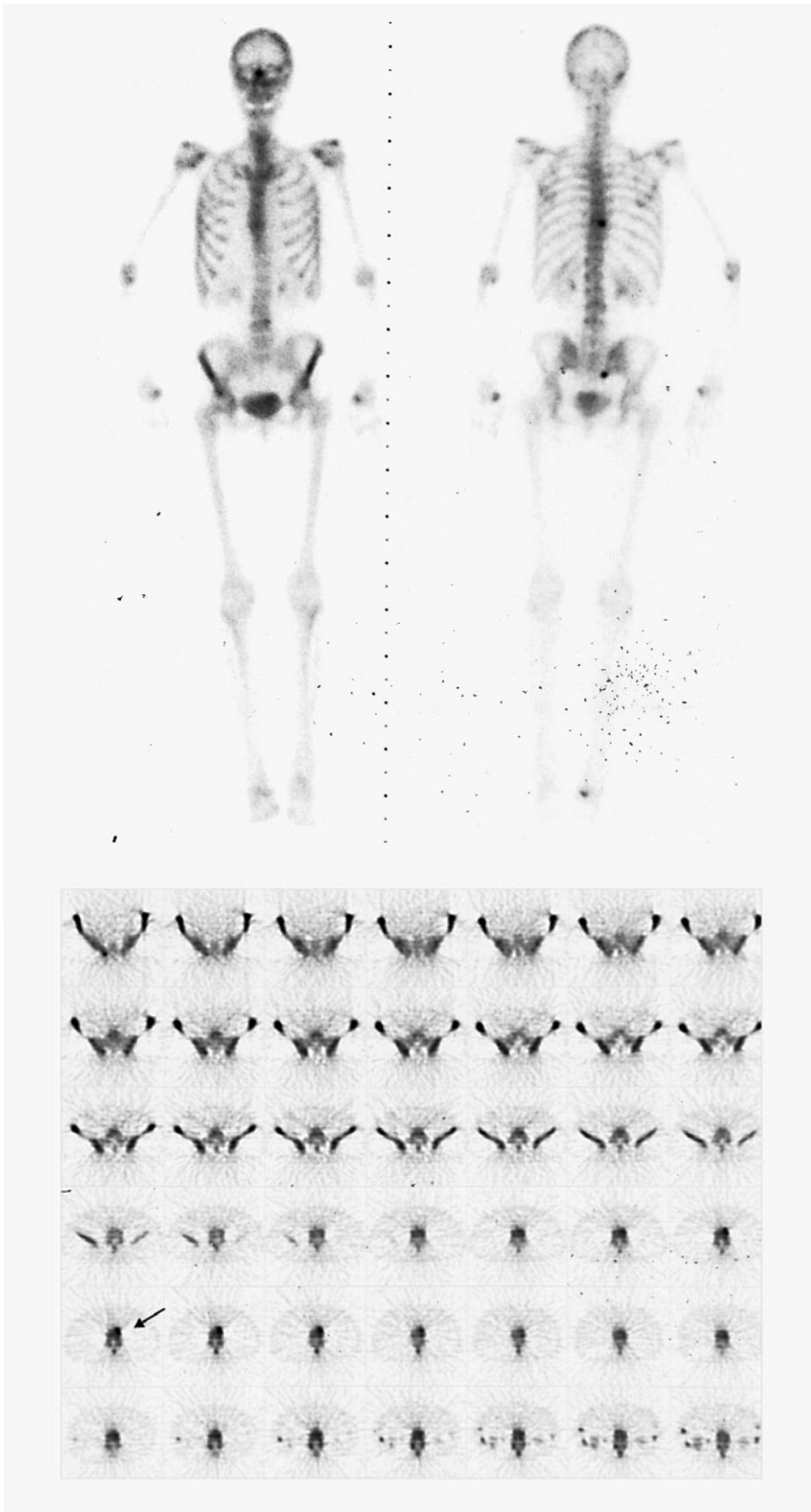
die spezielle Labordiagnostik am Anfang. Ergeben sich dabei entsprechende Verdachtsmomente, müssen weitergehende Untersuchungen den Verdacht untermauern und insbesondere auch die Lage des Tumors aufdecken.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Die nuklearmedizinische Diagnostik ist stets eine Funktionsdiagnostik. Es geht also nicht nur darum, einen Tumor nachzuweisen, er wird gleichzeitig auch biologisch charakterisiert. Teilweise ist die Funktion so spezifisch, dass die Art des Tumors eindeutig festgelegt werden kann. Das gelingt selbst dann, wenn der Tumor so klein ist, dass er mit keiner anderen Methode erkennbar ist. Darüber hinaus lässt sich auch seine Stoffwechselaktivität messen, was für die Einstufung des Tumors



Andreas Bockisch. Foto: Timo Bobert



(1) Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc DPD (Phosphonat) oben planar (re: ventral, li: dorsal) unten SPECT der LWS (Lendenwirbelsäule), Skelettszintigraphie einer Patientin mit Mammarkarzinom. In der planaren Aufnahme zeigen sich zwei hochgradig metastasensuspekte Befunde: Brustwirbelsäule und rechtes ISG. Darüber hinaus zeigt sich in der planaren Aufnahme eine unklare Inhomogenität in der unteren Lendenwirbelsäule. In der daraufhin angefertigten SPECT kann der Befund am Wirbelkörper ventral (im Bauch) randständig lokalisiert, und somit als degenerativ eingestuft werden.

und die Therapiekontrolle sehr wichtig ist. Nicht zuletzt lässt sich in manchen Fällen auch der krankhafte Stoffwechsel direkt für die Behandlung des Tumors nutzen.

Die nuklearmedizinische Diagnostik beruht auf dem so genannten Tracerprinzip. Ein Tracer nimmt genau wie ein körpereigener Stoff am Stoffwechsel teil. Per definitionem beeinflusst der Tracer den untersuchten Stoffwechsel nicht.

Damit der Tracer von außen (nicht-invasiv) beobachtet werden kann, ist er radioaktiv markiert (Radiotracer). Wird ein solcher Radiotracer in der Medizin angewandt, ist er rechtlich ein Medikament (Radiopharmakon). Als Beispiel für einen Radiotracer sei (eine kleine Menge) radioaktives Fluorid (^{18}F) genannt. Für die nuklearmedizinische Diagnostik reichen Bruchteile eines Milliardstel Gramms aus. Bekanntermaßen verhalten sich alle Nuklide eines Elementes chemisch gleich, und das ^{18}F beteiligt sich genauso wie das in der Nahrung enthaltene natürliche – nicht-radioaktive – Fluorid am Knochenaufbau. Mit ^{18}F kann also der Knochenstoffwechsel abgebildet werden, in erster Linie der Knochenaufbau. In dem Beispiel handelt es sich um einen so genannten identischen Tracer. Daneben und weitaus verbreiteter werden auch so genannte Analogtracer verwendet. Im Gegensatz zu den identischen Tracern unterscheiden sich Analogtracer von den körpereigenen Stoffen. Sie nehmen aber in sehr ähnlicher Form am Körperstoffwechsel teil. Bei den Analogtracern hat man sogar die Freiheit, die Substanz so zu modifizieren, dass sie für die Diagnostik günstigere Eigenschaften bekommt als der körpereigene Stoff. Darauf wird weiter unten noch eingegangen.

Beispiele für einen Analogtracer sind Technetium-markierte Phosphonate, mit denen üblicherweise die Skelettszintigraphie durchgeführt wird. Die Phosphonate werden in den Knochenstoffwech-

sel eingeschleust und werden proportional zum Aufbau des Knochens am Ort der Mineralisation fixiert. Die Basis der nuklearmedizinischen Diagnostik ist das physiologische und pathologische Verständnis. Darauf aufbauend müssen geeignete Radiotracer entwickelt werden. Der Radiotracer besteht aus zwei wesentlichen Komponenten, dem Pharmakon im engeren Sinne und dem Markierungsnuklid. An das Markierungsnuklid werden eine ganze Reihe von Ansprüchen gestellt. Es muss zuvorderst in definierter Form an dem zu untersuchenden Stoffwechsel teilnehmen. Die chemischen Eigenschaften des Pharmakons müssen für eine Markierung mit einem brauchbaren Nuklid geeignet sein. Die Lebensdauer des Markierungsnuklids muss zur Dynamik des zu untersuchenden Stoffwechselforgangs passen. Das Nuklid muss mit vertretbarem Aufwand herstellbar sein, und die emittierte Strahlung muss für den Nachweis mit heute verfügbaren bildgebenden

Detektoren geeignet sein und die Strahlenexposition für den Patienten dabei angemessen bleiben. Typische Strahlenexpositionen in der Nuklearmedizin liegen zwischen einem und zehn Milli-Sievert (mSv) für eine Ganzkörperuntersuchung und liegen damit im üblichen diagnostischen Bereich, der von der Radiologie her bekannt ist.

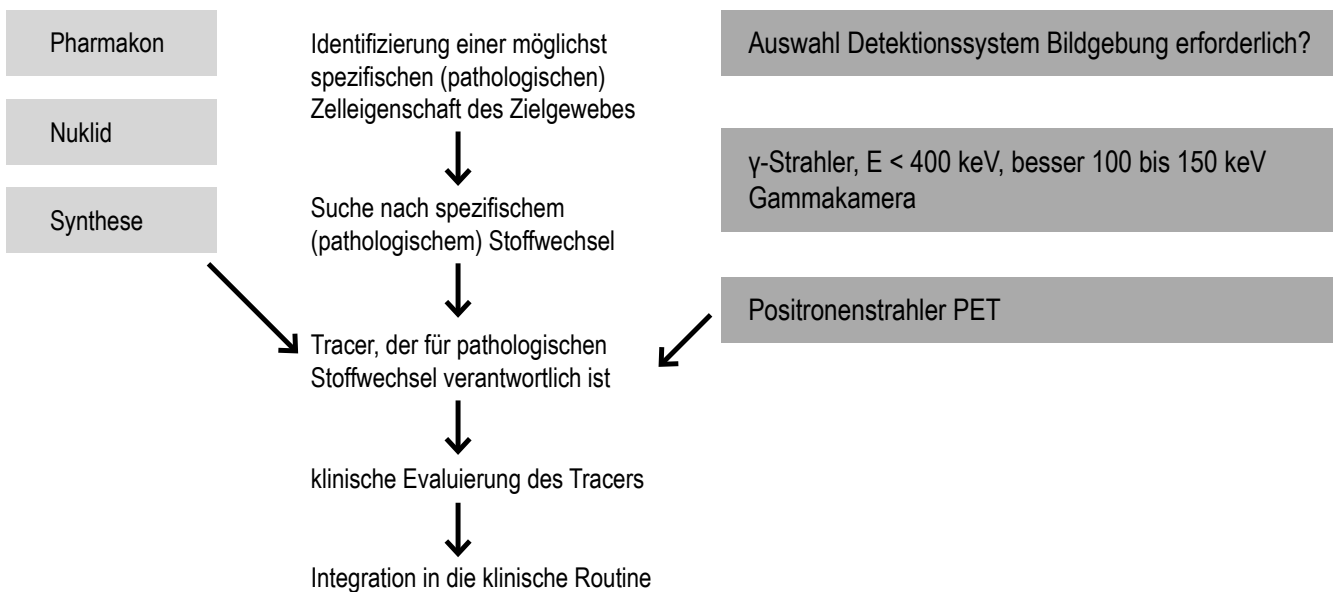
Es ist Aufgabe der Radiochemiker und -pharmazeuten, das Radionuklid auszuwählen und den Syntheseweg für ein zu entwickelndes Radiopharmazeutikum festzulegen. Ihnen muss es gelingen, die gewünschten Radiopharmaka sehr schnell (die Halbwertszeit der Radionuklide beträgt teilweise nur wenige Minuten) und zuverlässig (zur Qualitätskontrolle bleibt nur wenig Zeit) zu markieren. Besonders ist zu beachten, dass hier mit extrem kleinen Substanzmengen im Pico- bis maximal niedrigen Mikrogrammbereich hantiert wird. Die radiochemische Entwicklung ist insgesamt hochkomplex, und es sind in

der Regel viele verschiedene Ansätze erforderlich, bis ein befriedigendes Ergebnis erzielt wird.

Nach der Entwicklung des Radiopharmazeutikums ist es die klinisch wissenschaftliche Aufgabe, das Verhalten der Tracer in unterschiedlichen physiologischen Zuständen und bei verschiedenen Krankheiten zu erforschen (Abb. 2).

Für die nuklearmedizinische Diagnostik ist neben der Bereitstellung des Radiotracers auch der nicht-invasive Nachweis der Strahlung erforderlich. Es können bereits wichtige Informationen gewonnen werden, wenn die zeitliche Entwicklung der Radioaktivität in einem Bereich (beispielsweise der gesamten Niere oder einem Teil der Leber) lediglich global quantitativ gemessen wird.

Heute sind allerdings sehr komplexe Detektionsgeräte verfügbar, die es ermöglichen, die Verteilung der Strahlungsquellen des Radiopharmakons im Körper bildlich darzustellen, was die diagnostische Sensitivität



(2) Schema: Entwicklung eines Radiopharmazeutikum. In die Entwicklung fließt auch die Verfügbarkeit eines geeigneten Radionuklids ein. Geeignet heißt nicht nur, dass es für die (bio-)chemische Synthese geeignet ist, sondern auch, dass seine Lebensdauer an die Geschwindigkeit der biologischen Prozesse angepasst ist, die beobachtet werden sollen, dass es in ausreichender Menge herstellbar ist und dass die Strahlenexposition für den Patienten angemessen ist. Die Strahleneigenschaften des Nuklids müssen aber auch den Nachweis mit den heute verfügbaren Geräten erlauben. Letztendlich – und entscheidend – muss der so entwickelte Radiotracer einen diagnostischen Zugewinn bedeuten, was nur in klinischen Studien, also nachdem der gesamte Entwicklungsaufwand erfolgt ist, belegt werden kann und muss.

und Genauigkeit erheblich steigert. Seit etwa 40 Jahren ist die Gamma-kamera in Gebrauch, mit deren Hilfe sowohl planare Projektionsbilder der Verteilung von gammastrahlenden Radiopharmaka im Körper als auch Schnittbilder (SPECT, Single Photon Emissions Tomographie) angefertigt werden können (Abb. 1).

Gammakameras können Photonen mit einer Energie bis etwa 400 Kiloelektronenvolt (keV) für die Bildgebung nutzen, mit zunehmender Energie nimmt die Bildqualität ab. Ideal sind Gammaenergien zwischen 100 bis 150 Kiloelektronenvolt. Seit etwa zehn Jahren haben sich die PET-Kameras (oder PET-Scanner) in der klinischen Nutzung

etabliert. Die Positronen-Emissions-Tomographen erlauben die Nutzung von Positronenstrahlern als Markierungsnuklide. Die PET erschließt dadurch ein weites Feld von Radiopharmaka, insbesondere identischer Tracer, da es von den Elementen Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff positronenstrahlende Nuklide gibt, aber keine, die für die Gammakamera geeignet wären.

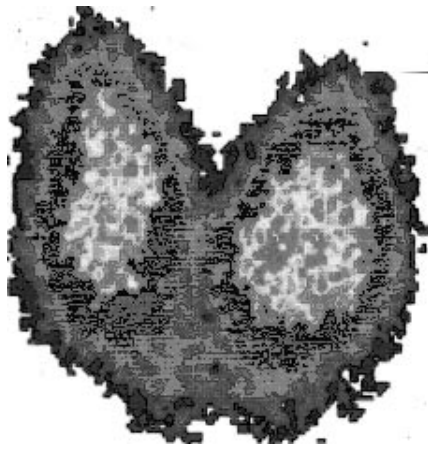
Die Abteilung für Radiochemie und -pharmazie in der Klinik für Nuklearmedizin unserer Fakultät entwickelt schwerpunktmäßig jodierte (^{123}I , ^{124}I) Radiopharmaka und hat sich in den letzten Jahren insbesondere auf PET-Radiopharmaka konzentriert.

Nuklearmedizinische Diagnostik endokriner Tumoren

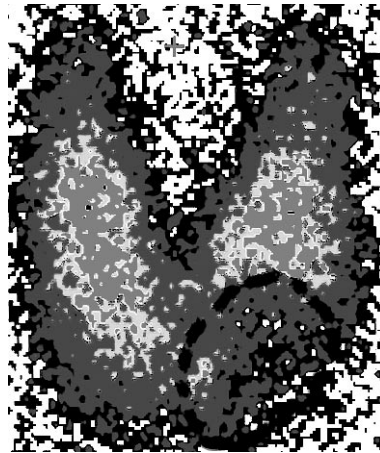
Die nuklearmedizinische Diagnostik unterscheidet sich von den allgemein bekannteren anatomisch-orientierten bildgebenden Methoden (Ultraschall, Kernspintomographie und Röntgen) dadurch, dass Letztere im Wesentlichen die Struktur des Körpers darstellen. Eine pathologische Veränderung wird dabei über eine Strukturänderung erfasst. Naturgemäß sind Tumore damit umso schwerer zu entdecken, je kleiner sie sind. Wegen der geringen Größe der Läsionen bleibt die konventionelle Bildgebung häufig ohne Befund. Die Funktionsdiag-

Tumor	Dignität	Radiopharmazeutikum	Nutzung (D: nuklearmedizinische Diagnostik, T: nuklearmedizinische Therapie)	Biologische Grundlage (stichwortartige Angabe der physiologischen oder patho- physiologischen Ansatzpunkte für Diagnostik oder Therapie)
Schilddrüsenadenom	benigne	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat	D	Natrium-Jodid-Symporter
papilläres, follikuläres Schilddrüsenkarzinom	maligne	Jodid [^{131}I] [^{123}I] [^{124}I]	T D	Natrium-Jodid-Symporter und organischer Jodeinbau
medulläres Schilddrüsenkarzinom	maligne	V-DMSA DOTATOC, Octreotide Minigastrin	D D (T) D (T)	unbekannt, wenig spezifisch freie Somatostatinrezeptoren freie Gastrinrezeptoren
Nebenschilddrüsen- adenom	benigne	MIBI, Tetrofosmin TlCl	D	direkt: Blutfluss indirekt: Zellfunktionen
Phäochromozytom	benigne/ maligne	MIBG	D/T	Speicherung biogener Amine
Aldosteronom	benigne	Norcholesterol ^{75}Se oder ^{131}I markiert	D	Cholesterinaufnahme und -synthese
Karzinoid	maligne	Octreotid, DOTATOC	D (T)	freie Somatostatinrezeptoren
Glukagonom	benigne	Octreotid, DOTATOC	D (T)	freie Somatostatinrezeptoren
VIPom	benigne	Octreotid, DOTATOC	D (T)	freie Somatostatinrezeptoren
Insulinom	benigne	Octreotid, DOTATOC	D (T)	freie Somatostatinrezeptoren
andere, seltene Tumoren	maligne	verschiedene Tracer	D	unterschiedlich
		Bei fast allen oben genannten Tumoren kann [^{18}F]FDG als unspezifischer Tracer eingesetzt werden.	D	Intensität des Zuckerstoffwechsels und damit des Energieverbrauchs

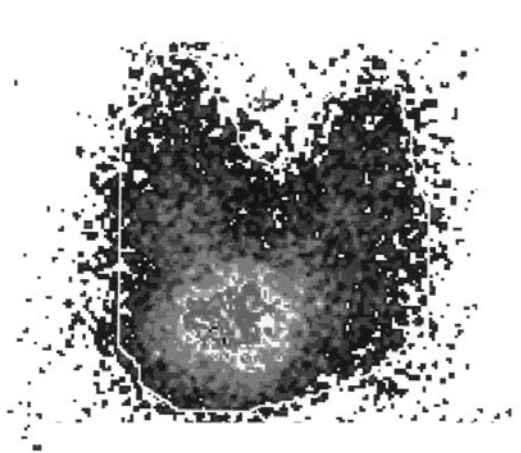
(3) Übersicht über endokrine Tumoren, die für die nuklearmedizinische Diagnostik und gegebenenfalls Therapie verfügbaren Radiopharmazeutika und deren zellulären Ansatzpunkt. Mit Ausnahme der Schilddrüsenadenome, der papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome und der Aldosteronome handelt es sich um neuroendokrine Tumore.



a) normales Szintigramm



b) kalter Knoten links



c) heißer Knoten rechts

(4) Schilddrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat (die rechte Seite des Patienten ist im Bild links).

nostik kann dagegen auch sehr kleine Strukturen entdecken, sofern die Funktionssteigerung nur entsprechend hoch ist. Der nuklearmedizinischen Diagnostik kommt daher für die Lokalisation endokriner Tumoren eine hohe Bedeutung zu. So können beispielsweise Schilddrüsenkarzinommetastasen bereits unter einem Millimeter Durchmesser mit radioaktivem Jod abgebildet werden. (Gutartige) Nebenschilddrüsenadenome, die zu mittelfristig lebensbedrohenden Veränderungen des Elektrolytstoffwechsels führen können, sind bereits bei einer Masse unter 50 Milligramm, entsprechend weniger als vier Millimeter Durchmesser nachgewiesen worden.

Voraussetzung für eine so hochempfindliche Diagnostik ist das genaue Verständnis der krankhaften Vorgänge auf zellulärer Ebene, ja, sogar auf molekularer Ebene (biomolecular imaging).

In Tabelle 3 sind die verbreitetsten endokrinen Tumoren, die zugehörigen Radiotracer und biologischen Grundlagen dargestellt.

Da jeder Tumor seine speziellen Eigenheiten aufweist, die sich sowohl auf das diagnostische Konzept als auch auf die praktische Durchführung der Diagnostik auswirken, gehen wir im Folgenden exemplarisch auf die Grundprin-

zipien der nuklearmedizinischen Diagnostik (und Therapie) ein. Die Ausführungen lassen sich sinngemäß auf die anderen, nicht beschriebenen Krankheitsentitäten übertragen.

Der Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenknoten sind in Deutschland sehr häufig. Altersabhängig ist bei bis zu jedem dritten, sogar jedem zweiten Deutschen ein Schilddrüsenknoten nachweisbar. Die Knoten sind meist gutartig. Allerdings kann man sich darauf nicht verlassen. Die Inzidenz (neu aufgetretene Erkrankungen im Jahr) des Schilddrüsenkarzinoms liegt bei etwa drei je 100.000 Menschen. Das Schilddrüsenkarzinom ist damit zwar selten, aber dennoch der häufigste bösartige endokrine Tumor. Das Schilddrüsenkarzinom ist prinzipiell in der Lage, Schilddrüsenhormone herzustellen. Nur selten geschieht dies in einem Ausmaß, dass die Hormonaktivität ein medizinisches Problem wird. Im Gegenteil, diese spezifische Tumoreigenschaft lässt sich therapeutisch nutzen, wie unten ausgeführt wird. Doch zunächst seien die Schilddrüsenknoten im Allgemeinen betrachtet.

Da Schilddrüsenknoten auf der einen Seite häufig sind, Schilddrüsenkrebs auf der anderen Seite jedoch

selten ist, wäre die operative Entfernung aller Knoten völlig unangemessen. Um die bösartigen Knoten nicht zu übersehen, ist es daher erforderlich, mit einfachen Maßnahmen eine Einteilung der Knoten in eine Niedrig- beziehungsweise Hochrisikogruppe vorzunehmen.

Eine weitere Abklärung ist im Falle der Schilddrüse aber nicht nur erforderlich, um das Karzinomrisiko besser einschätzen zu können, ein Teil der Knoten ist autonom und stellt unabhängig von den Bedürfnissen des Körpers vermehrt Schilddrüsenhormone her (Abb. 4).

Bei entsprechender Aktivität der Erkrankung resultiert eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose), die den gesamten Stoffwechsel des Körpers so stark beeinträchtigen kann, dass der Patient im Extremfall stirbt. Die Schilddrüsenszintigraphie erlaubt es, die Hormonsyntheseaktivität der Schilddrüse global aber auch regional quantitativ einzuschätzen und damit auch zwischen heißem und kaltem Knoten zu differenzieren.

Schilddrüsenhormone sind sehr jodreich. Um sie herzustellen, muss die Schilddrüsenzelle das Spurenelement Jod, das nur in sehr kleinen Mengen im Blutserum vorkommt, konzentrieren. Diese Aufgabe übernimmt der Natrium-Jodid-Sym-

porter, der in der Zellmembran der Schilddrüsenzelle sitzt. Er pumpt aktiv das Jodid in die Zelle und kann dabei eine typischerweise hundertfach höhere Jod-Konzentration in der Zelle als im Serum erzeugen. Schilddrüsenkarzinomzellen erfüllen diese Funktion erheblich weniger suffizient und fallen im Szintigramm als hypofunktionaler Bereich (kalter Knoten) auf. Die autonomen, hyperaktiven Knoten benötigen sehr viel Jod und stellen sich als „heiße Knoten“ dar. Mit einer einzigen szintigraphischen Untersuchung lassen sich somit die Knoten in ihrer Dignität einschätzen und auch ihre eventuelle Gefährlichkeit im Rahmen einer Schilddrüsenüberfunktion beurteilen.

Vor etwa 40 Jahren hat man entdeckt, dass die Schilddrüsenzelle in ähnlicher Weise wie Jodid auch Tc-Perthchnetat anreichert. Der genannte Natrium-Jodid-Symporter konzentriert das Tc-Perthchnetat ähnlich wie das Jodid, da beide einen sehr ähnlichen Ionenradius haben. (Anders als das Jodid, wird das Tc-Perthchnetat jedoch in der Schild-

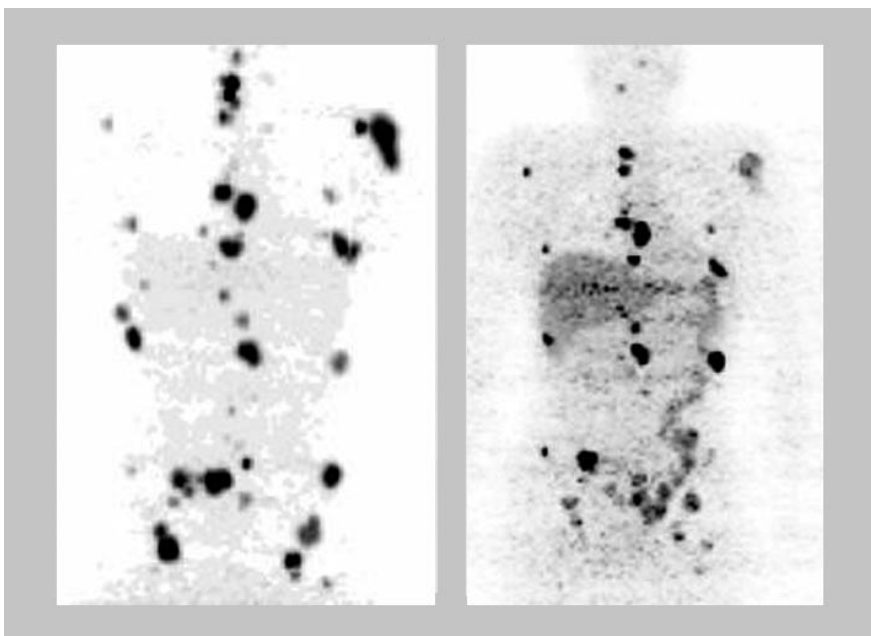
drüsenzelle nicht weiter verstoffwechselt, sondern diffundiert aus ihr passiv langsam wieder hinaus). Das Tc-Perthchnetat ist also ein Analog-tracer, der spezifisch nur die Funktion des Natrium-Jodid-Symporters darstellt. Schilddrüsenzintigramme werden heute ganz überwiegend mit dem metastabilen ^{99m}Tc -Perthchnetat durchgeführt, da sich mit diesem Nuklid erheblich bessere szintigraphische Bilder erzeugen lassen – und das bei erheblich geringerer Strahlenexposition (weniger als ein Milli-Sievert) verglichen mit ^{131}I .

Tc-Perthchnetat wird von der Schilddrüsenzelle proportional zur Intensität der Hormonproduktion aktiv konzentriert. Bereits 20 Minuten nach intravenöser Injektion des Tc-Perthchnetat kann die Radioaktivitätsverteilung in der Schilddrüse abgebildet werden. Abbildung 4a zeigt ein solches Szintigramm. Die homogene Verteilung des Präparates ist typisch für eine gesunde Schilddrüse. Abbildung 4b zeigt einen Speicherdefekt, einen so genannten kalten Knoten. Schilddrüsenkarzinome haben fast immer eine

geringere Hormonsynthese als die gesunde Schilddrüse und sind daher nahezu gesetzmäßig kalte Knoten. Allerdings ist in Deutschland der größte Teil der kalten Knoten gutartig. Die Diagnose erfordert also noch eine weitere Differenzierung. Abbildung 4c zeigt einen so genannten heißen Knoten. Hier ist eine Verselbstständigung eingetreten, sowohl bezüglich des Wachstums (es ist ein Tumor mit monoklonalen Zellen entstanden) als auch bezüglich der Funktion. Diese heißen Knoten gehorchen nicht mehr dem Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis, mit dem der Körper eine bedarfsgerechte Schilddrüsenhormonproduktion und -freisetzung steuert. Vielmehr produzieren diese Knoten unregelt und im Laufe der Zeit zu viele Schilddrüsenhormone. Zunächst gleicht das der gesunde Teil der Schilddrüse dadurch aus, dass er entsprechend weniger arbeitet. Spätestens dann, wenn die Autonomie den Gesamtbedarf des Körpers an Schilddrüsenhormonen abdeckt, ist allerdings die Kompensationsmöglichkeit erschöpft und es entsteht eine Überversorgung mit Schilddrüsenhormonen. Da die Schilddrüse bei den meisten Körperfunktionen regelnd mitwirkt, führt das zu einer Vielzahl verschiedener Gesundheitsstörungen (typisch hoher Puls, Herzrhythmusstörungen, Durchfall oder Gewichtsabnahme, aber auch verschiedene psychische Störungen sind möglich). Die Autonomie ist medikamentös nicht heilbar, es lassen sich lediglich vorübergehend die Hormonspiegel senken, also die Symptome kurieren. Die kausale Therapie, also die Entfernung des kranken Gewebes, lässt sich operativ oder nicht invasiv mittels einer Radiojodtherapie durchführen. Darauf wird später noch eingegangen.

Das Schilddrüsenkarzinom

Wenn die Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms gestellt ist, erfolgt (von speziellen



(5) Positronen Emissions Tomographien mit links ^{124}I vor und rechts nach einer hochdosisierten Radionuklidtherapie mit ^{131}I .

Links: Erhebliche Anreicherung des ^{124}I in multiplen Skelettmetastasen.

Rechts: Nach der ^{131}I -Therapie, deutliche Abnahme der Zahl der Metastasen und bei den verbliebenen der Intensität der Jodspeicherung und damit der Tumoraktivität.

Fällen abgesehen) nach einer vollständigen operativen Entfernung der Schilddrüse eine hochdosierte Radiojodtherapie. Etwa zwei von drei Schilddrüsenkarzinomen haben – wenngleich in reduzierter Intensität – die Fähigkeit der gesunden Schilddrüsenzelle behalten, Jod stark zu konzentrieren. Daher ist eine Diagnostik mit radioaktivem Jod sehr effizient. Da das gespeicherte Jod die Zelle nur langsam verlässt und das ungebundene Jod über die Nieren ausgeschieden wird, nimmt seine Serumkonzentration rasch ab. Der Kontrast Tumor/Hintergrund verbessert sich im Laufe der Zeit also immer weiter. Daher wird bei der Suche nach Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms (deren Jod-Konzentrationsfähigkeit ja ohnehin weniger effizient ist als die der gesunden Zelle) auch Jodid für die Diagnostik eingesetzt und nicht Technetium-Pertheneat, das die Zelle nach kurzer Zeit passiv wieder verlässt. Abbildung 5 zeigt die extrem starke Anreicherung von Jod in Metastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Auf Grund der extremen Anreicherung des Jods in den Metastasen ist eine völlige Heilung durch die Radiojodtherapie möglich (siehe unten).

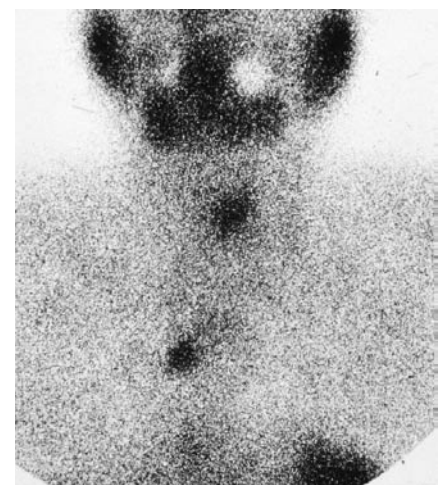
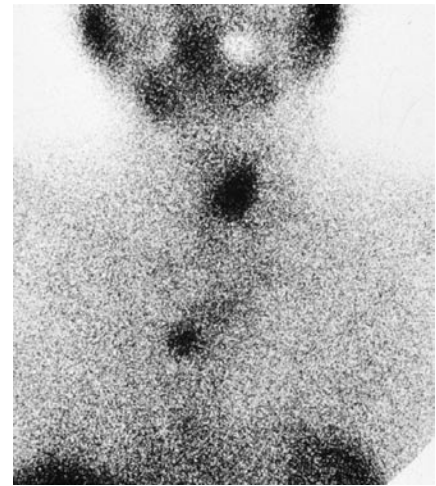
Das Nebenschilddrüsenadenom

Die Nebenschilddrüse regelt den Kalziumstoffwechsel. Üblicherweise hat der Mensch vier reiskorngroße Nebenschilddrüsen, die der Schilddrüse hinten anliegen. Allerdings wird eine große Variabilität beobachtet: Es können mehr als vier Nebenschilddrüsen angelegt sein und sie können auch dystop (fehlgeplaciert) vorkommen, das heißt die Lage kann etwas abweichen. Eine Nebenschilddrüse kann zum Beispiel innerhalb der Schilddrüse oder in einem kleinem Abstand zur Schilddrüse liegen. Die Verlagerung kann aber auch erheblich sein, und die Nebenschilddrüse befindet sich im Raum zwischen den Lungen (Mediastinum).

Früher hat man während einer Operation grundsätzlich (die) vier Nebenschilddrüsen aufgesucht und beurteilt. Gegebenenfalls wurden auch von allen Nebenschilddrüsen intraoperativ Proben entnommen. Heute ist es üblich, sich im Rahmen einer nicht invasiven prätherapeutischen Diagnostik Klarheit zu verschaffen, was jedoch nicht immer erfolgreich ist. Nebenschilddrüsenadenome lassen sich teilweise mittels Ultraschall und Doppler-Flussmessungen charakterisieren. Wenn das nicht gelingt, kommt die Nebenschilddrüsenzintigraphie zum Einsatz. Gebräuchlich sind verschiedene Radiopharmaka, die ursprünglich zur Beurteilung des Blutflusses im Herzmuskelgewebe entwickelt wurden. Wir haben die Verwendung von Sesta-MIBI über mehr als ein Jahrzehnt optimiert und bei inzwischen über 1.000 Patienten sehr gute Erfahrungen gemacht. In der Kombination hochauflösender Ultraschalluntersuchung mit Flussmessung und MIBI-Szintigraphie gelingt die Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms in 90 bis 95 Prozent aller Fälle, wodurch die Operation verkürzt und die Operationsintensität vermindert wird.

Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren im engeren Sinne gehen aus den Zellen der embryonalen Neuralleiste hervor: Phäochromozytome, Neuroblastome, Paragangliome, Chemodektome, medulläre Schilddrüsenkarzinome, kleinzellige Bronchialkarzinome, Melanome, Merkelzelltumoren, Karzinoide und gastroenteropankreatische (GEP-) endokrine Tumoren. Für viele dieser Tumoren trifft die APUD-Hypothese (amino precursor uptake and decarboxylation) zu. Aber nicht alle APUD-Tumoren, also Tumoren, die einen spezifischen Aminosäurestoffwechsel aufweisen, sind neuroektodermalen Ursprungs (zum Beispiel Nebenschilddrüsenadenome, Adenome der Adenohypophyse).



(6) Nebenschilddrüsenzintigraphie mit ^{99m}Tc MIBI oben 5 min p.i. unten 15 min p.i. Abbildung von Hals und Oberkörper. Kranialem erkennt man den Kopf, im Bild rechts unten ist das Herz randständig abgebildet. Z.n. cervikaler OP ohne Nachweis pathologischer Nebenschilddrüsen und postoperativ unverändert erhöhtes Parathormon, sowie Z.n. Hemi-thyroidektomie rechts. Mit der daraufhin durchgeführten Nebenschilddrüsenzintigraphie lässt sich ein dystopes NSD-Adenom im Mediastinum rechts paramedian als Quelle der erhöhten Hormonproduktion nachweisen.

Charakteristisch sind für diese Tumoren die klinischen Beschwerden durch eine Hypersekretion bestimmter Hormone. Selbst bei bösartigen Tumoren ist das maligne Wachstum meist von nachgeordneter Bedeutung.

Im Folgenden wird auf das Phäochromozytom als Beispiel für einen neurochromaffinen Tumor, der sowohl gut- als auch bösartig sein kann, und das Karzinoid als Beispiel für einen GEP-Tumor näher eingegangen. Die GEP-Tumoren umfassen die endokrinen Inselzelltumoren und andere im Abdominalbereich vorkommende neuroendokrine Tumoren, die zumeist nach ihren dominierenden Sekretionsprodukten benannt werden (Gastrinome, Insulinome, VIPome, Glukagonome, Somatostatinome etc.). Das Karzinoid ist ähnlich selten wie das differenzierte Schilddrüsenkarzinom, aber dabei mit Abstand der häufigste GEP-Tumor.

Das Phäochromozytom

Das Phäochromozytom ist ein hormonaktiver Tumor der Nebenniere. Er stellt ein Hormon mit Adrenalinwirkung her und ist über dessen Wirkung sehr gefährlich. Daneben gibt es auch das maligne Phäochromozytom, also die bösartige Variante, die von der gutartigen nur durch ihr infiltratives Wachstum oder Metastasenbildung zu unterscheiden ist. Nicht selten ist eine der beiden Nebennieren vergrößert, ohne dass dies eine pathologische Bedeutung hätte (Inzidentalom = zufällig diagnostizierter Tumor). Daher würde die laborchemische Konstellation und der gleichzeitige Nachweis einer vergrößerten Nebenniere nicht den Beweis der Kausalität beinhalten.

Die nuklearmedizinische Diagnostik schleust einen radioaktiv markierten Abkömmling einer Adrenalinvorstufe (Meta-Jod-Benzylguanidin, abgekürzt MIBG) in den Stoffwechsel ein. Tatsächlich handelt es sich um einen so genannten

Analogtracer, der – wie auch andere biogene Amine – in den Sekretgranula des Nebennierengewebes angereichert wird. Die Untersuchungen an mehreren aufeinander folgenden Tagen demonstrieren damit nicht nur das Vorhandensein eines Tumors, sondern ermöglichen eine hochspezifische Artdiagnostik: umschriebenes Gewebe mit pathologisch gesteigerter Speicherung biogener Amine. Über den für die Diagnostik geschilderten Mechanismus ist eine Radionuklidtherapie möglich. Der Nachweis der MIBG-Verstoffwechslung führt also nicht nur zu einem spezifischen Tumornachweis, sondern zeigt gleichzeitig einen sehr effizienten Behandlungsweg auf.

Das Karzinoid

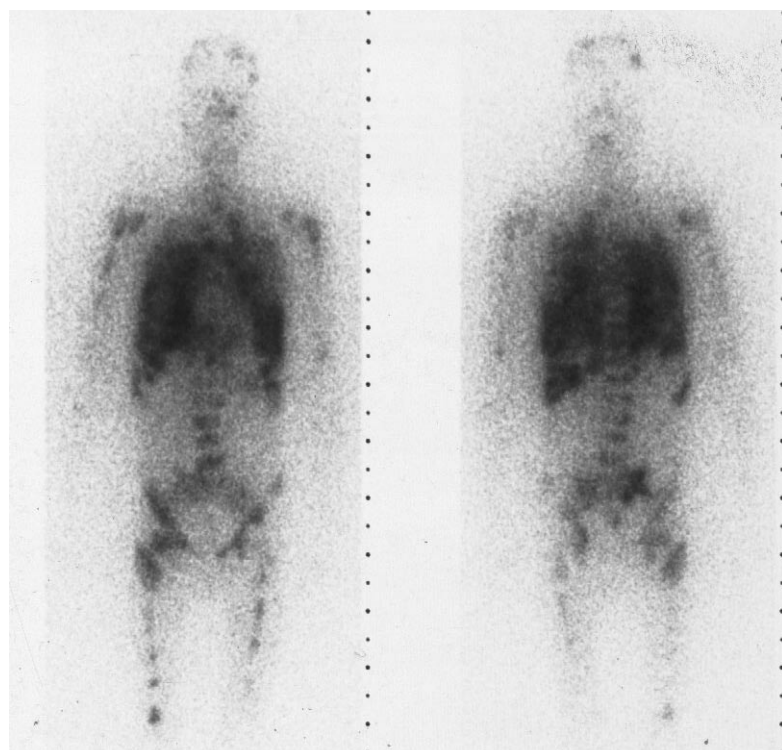
Das Karzinoid weist häufig eine sehr stark gesteigerte Expression von Somatostatinrezeptoren auf. In unterschiedlicher Ausprägung gilt die Aussage auch für die anderen GEP-Tumoren und kann auch auf die neuroendokrinen Tumoren insgesamt ausgeweitet werden. Zur Lokalisation Somatostatinrezeptorexprimierender Tumoren eignen sich radioaktiv markierte Somatostatinanaloga. Es bieten sich Analogtracer an, da Somatostatin selbst eine extrem kurze biologische Halbwertszeit aufweist. Die Zeit wäre für den diagnostischen Nachweis nicht ausreichend. Das aus lediglich acht Aminosäuren bestehende Analogon Octreotid besitzt eine weitgehend identische receptorspezifische Determinante mit einer biologischen Wirkdauer von sechs bis acht Stunden. Es wird als pharmakologisches Therapeutikum verwendet und hemmt bei subkutaner Injektion bei zahlreichen neuroendokrinen Tumoren (die entsprechende Rezeptoren aufweisen müssen) die hormonale Exzessproduktion und teilweise geringfügig auch das Zellwachstum. Bei dem derzeit für die Rezeptorszintigraphie verfügbaren Radiopharmakon ist das Octreotid über einen Chelator mit ^{111}In markiert

([^{111}In -DTPA-D-Phe1]-Octreotid oder ^{111}In -Pentetreotide). Dieses Radiopharmakon interagiert vergleichbar mit Octreotid am Rezeptor, so dass eine starke Speicherung im Szintigramm häufig einen Hinweis auf einen Behandlungserfolg mit Octreotid geben kann.

Eine ähnliche Substanz wie das Octreotid ist das DOTATOC. DOTATOC lässt sich mit ^{68}Ga , einem Positronenstrahler, markieren. Möglicherweise auf Grund seiner biologischen Eigenschaften und sicher jedoch auf Grund der Überlegenheit des Messsystems (PET) werden mit DOTATOC erheblich bessere Bilder erzielt als mit Octreotid. Allerdings ist DOTATOC nicht kommerziell verfügbar und muss aufwändig im eigenen Labor synthetisiert werden.

Radionuklidtherapie

Die Radiotracer werden idealerweise so konzipiert, dass sie sich sehr stark im krankhaften Gewebe anreichern und möglichst wenig im Gesunden (Spezifität). Besonders spezifische Radiopharmaka sind für die Durchführung einer Radionuklid-Strahlentherapie geeignet. Dabei wird ein (zumindest überwiegender) Betastrahler als Markierungsnuklid verwendet. Das Radiopharmazeutikum konzentriert sich rasch im Krankheitsherd und bestrahlt diesen dann sehr intensiv. Da das Radiopharmazeutikum im übrigen Körper nur vergleichsweise kurz und hochverdünnt zirkuliert, können gewebeetötliche Dosen im Tumorherd bei geringen Ganzkörperdosen erzielt werden. Meistens ist die Gesamtkaktivität, die verabreicht werden kann, durch die maximal tolerable Knochenmarkdosis bestimmt. Sehr erfolgreich ist die Radiojodtherapie bei der gutartigen fokalen funktionellen Autonomie der Schilddrüse, bei der Tumordosen von 400 Gy (das Fünf- bis Zehnfache der externen Strahlentherapie) bei einer Ganzkörperdosis von zehn bis zwanzig Milli-Sievert (Dosis einer CT-Untersuchung) erzielt werden. Ebenfalls günstig ist auch die Situation beim differenzierten Schilddrüsen-



(7) oben: ⁶⁸Ga-DOTATOC PET
 links: ¹²³Iod-MIBG-Szintigraphie: Aus-
 gedehnt metastasiertes malignes Phäo-
 chromozytom. Alle Befunde zeigen in
 beiden Untersuchungsverfahren eine gute
 Nuklidspeicherung. Somit ist hier sowohl
 eine Therapie mit DOTATOC als auch mit
 MIBG möglich. Auf Grund der höheren
 Bildqualität mit dem PET-Tracer DOTA-
 TOC ist hier eine bessere Therapieplanung
 möglich.

karzinom, bei dem die Metastasen ebenfalls mit mehreren hundert Gy bestrahlt werden können, wobei eine Ganzkörperdosis vergleichbar mit lediglich einigen wenigen CT-Untersuchungen auftritt.

Jahrelang waren auf dem Gebiet der Radionuklidtherapie die Entwicklungen wenig spektakulär. Seit über 50 Jahren erfolgt die Radiojodtherapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen mit ^{131}I . Es ist heute in Europa unbestritten, dass die Therapie gutartiger Schilddrüsenerkrankungen auf der Basis einer Dosisplanung erfolgen soll, ein Gebiet, auf dem wir uns wissenschaftlich sehr engagiert haben. Ebenfalls schon über 50 Jahre alt ist die Radiojodtherapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Vor etwa 30 Jahren wurde die Therapie mit ^{131}I -markiertem MIBG für das maligne Phäochromozytom in die Klinik eingeführt, eine durchaus potente Methode, die den Patienten zwar meist keine Heilung, aber ein vieljähriges bis jahrzehntelanges beschwerdefreies Weiterleben ermöglicht.

Für Radionuklidtherapien war aus messtechnischen Gründen eine Dosimetrie lange Zeit nicht möglich. Durch Einsatz der PET unter Verwendung von ^{124}I bzw. ^{124}I -markiertem MIBG hat sich die Situation jetzt grundlegend geändert. Unsere Klinik ist eine der wenigen Institutionen der Welt, die ^{124}I produziert. Wir nutzen es seit mehreren Jahren für die prätherapeutische Diagnostik und Dosisplanung bei den genannten Erkrankungen und bearbeiten die damit verbundenen Fragen wissenschaftlich. Dadurch ist eine gezieltere und somit effizientere Therapie möglich.

Eine weitere positive Entwicklung ist der Einsatz des oben beschriebenen DOTATOC oder in Zukunft einer biochemischen Variante für die Radionuklidtherapie. Für die Therapie wird DOTATOC nicht mit ^{111}In (wie für die Diagnostik an der Gammakamera) oder ^{68}Ga (wie für die Diagnostik mit dem PET) sondern mit Beta-Strahlern wie

^{90}Y markiert. Dadurch werden sehr hohe Strahlendosen in den DOTATOC-anreichernden Tumoren erreicht. Anders als bei den bisher genannten Präparaten reichert sich DOTATOC auch in Organen an. Dadurch limitiert nicht die Knochenmarkdosis, sondern die Dosis, die die Nieren erhalten, die maximal zulässige Aktivität. Nachdem wir im letzten Jahr bei uns die ^{68}Ga -DOTATOC-PET-Diagnostik in die Klinik einführen konnten, bereiten wir die Anwendung der DOTATOC-Therapie vor. Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie sind weltweit derzeit nur an wenigen Stellen möglich. Die Synthese erfolgt jeweils vor Ort und erfordert ein hohes Maß an Können und Verantwortung der Radiopharmazeuten.

Weiter etablierte Radionuklidtherapien sind die Schmerztherapie bei Skelettmastasen, die Radio-synoviorthese bei Arthritis, die intracavitäre Therapie bei malignen Ergüssen und seit neuestem die Therapie mit radioaktiven Antikörpern, zunächst nur beim Lymphom.

Summary

Although (neuro-)endocrine tumors are often benign, they may be life-threatening due to their hormone excretion. Very small tumors may inflict severe acute or chronic damage, as their hormones are mostly extremely effective, comparable, e.g. to adrenaline. Therefore, often only few-millimeter-sized tumors need to be resected. In this situation, preoperative tumor detection is of particular value, as the intraoperative tumor search is demanding and, for various reasons, success is not guaranteed. Morphology based imaging is often hampered by the small size of the tumors. In this situation, nuclear medicine modalities are often of particular value, as they may detect the tumors due to their specific pathologic turnover, which may be high – in spite of the small tumor

size. In addition to the detection, nuclear medicine methods characterize the tumor biochemically, check the therapy response and may even cure the tumor by specific radionuclide therapy. A couple of different nuclear medicine modalities are applied to detect and differentiate (neuro-) endocrine tumors: [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] pertechnetate for thyroid nodules, [^{124}I] or [^{131}I]iodide for thyroid cancer, [^{124}I] or [^{131}I]MIBG for pheochromocytoma or neuroblastoma, ^{111}In -octreotide or ^{68}Ga -DOTATOC for most neuroendocrine tumors, especially carcinoid.

Literatur

- Bockisch, A., Jamitzky, T., Derwanz, R., Biersack, H.J.: Optimized Dose Planning of Radioiodine Therapy of Benign Thyroidal Disease, in *JNuclMed* 34/1993, 1632-1638
- Bockisch A., Piepenburg, R., Diaz, M.: Szintigraphische Lokalisationsdiagnostik von hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebe, in Beyer, J., Junginger, T., Lehnert, H., Walgenbach, S. (Hrsg.): Diagnostische und chirurgische Aspekte bei endokrinen Erkrankungen, Sympomed, 1993
- Bockisch, A., Brandt-Mainz, K., Gorges, R., Müller, S., Stattaus, J., Antoch, G.: Diagnosis in medullary thyroid cancer with [^{18}F]FDG-PET and improvement using a combined PET/CT scanner, in *Acta Med Austriaca* 30/2003, 22-25
- Bockisch, A., Beyer, T., Antoch, G., Freudenberger, L.S., Kühl, H., Debatin, J.F., Müller, S.P.: Positron emission tomography/computed computer tomography – imaging protocols, artifacts and pitfalls, in *Molecular Imaging and Biology* 6/2004, 188-199
- Gorges, R., Antoch, G., Brandau, W., Freudenberger, L.S., Knust, J., Dutschka, K., Müller, S.P., Jentzen, W., Bockisch, A., Stattaus, J.: Combination PET/CT with ^{124}I positron rays in metastatic follicular thyroid carcinoma, in *Nuklearmedizin* 41/2002, N68-71
- Gorges, R., Kahaly, G., Müller-Brand, J., Macke, H., Roser, H.W., Bockisch, A.: Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in non-medullary thyroid cancer, *Thyroid* 11/2001, 647-659
- Gorges, R., Saller, B., Bockisch, A.: Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren mit radionuklidmarkierten Somatostatinanaloga und Metajodobenzylguanidin, in *Internist. Prax.* 39/1999, 789-802
- Kopf, D., Bockisch, A., Steinert, H., Hahn, K., Beyer, J., Neumann, H.P.H., Hensen, J., Lehnert, H.: Octreotide scintigraphy and catecholamine response to an octreotide challenge in malignant pheochromocytoma, in *ClinEndocrinol* 46/1997, 39-44
- Hofenagel, C.A.: Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the

management of neural crest tumors, in Eur. J. Nucl. Med. 21/1994, 561-580
 – Krenning, E.P., Kwekkeboom, D.J., Bakker, W.H., Breeman, W.A., Kooij, P.P., Oei, H.Y., van Hagen, M., Postema, P.T., de Jong, M., Reubi, J.C., et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²⁵I-Tyr³]-octreotide, the Rotterdam experience with more than 1000 patients, in Eur. J. Nucl. Med. 20/1993, 716-731
 – Mann, K., Saller, B.: Endokrine Tumoren – Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas. In: Willmans (Hrsg.): Internistische Onkologie, Georg Thieme Verlag, im Druck.
 – Otte, A., Mueller-Brand, J., Dellas, S., Nitzsche, E.U., Herrmann, R., Maecke, H.R.: Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment, in Lancet 351/1998, 417-418
 – Seregni, E., Chiti, A., Bombardieri, E.: Radionuclide imaging of neuroendocrine tumours: biological basis and diagnostic results, in Eur. J. Nucl. Med. 25/1998, 639-658
 – Virgolini, I., Pangerl, T., Bischof, C., Smith-Jones, P., Peck-Radosavljevic, M.: Somatostatin receptor subtype expression in human tissues: a prediction for diagnosis and treatment of cancer?, in Eur. J. Clin. Invest. 27/1997, 645-647

Die Autoren

Andreas Bockisch studierte Physik in der Universität zu Köln, wo er 1974 Diplomphysiker und 1977 promoviert wurde. Von 1970 bis 1983 arbeitete er dort zunächst als wissenschaftliche Hilfskraft, zum Schluss als wissenschaftlicher Assistent und Arbeitsgruppenleiter auf dem Gebiet der Kernphysik. Parallel erfolgte ab 1977 das Studium der Humanmedizin, das 1983 abgeschlossen wurde. 1984 erfolgte die Promotion im Bereich der Medizin. Die Weiterbildungszeit zum Nuklearmediziner begann 1984 für ein Jahr in einer Praxis in Köln, die einen der ersten Kernspintomographen in Deutschland betrieb, was Gelegenheit zu wissenschaftlichen Arbeiten bot. Die Weiterbildung wurde am Universitätsklinikum Bonn fortgesetzt und 1988 abgeschlossen. Zwischenzeitlich forschte Bockisch am PET-Zentrum der University of Tennessee at Knoxville. 1990 wurde er als Medizinphysiker anerkannt und habilitierte sich für das Fach Nuklearmedizin. 1991 wurde er zum außerordentlichen Professor an die Universität Mainz berufen und leitete dort zeitweise die Universitätsklinik für Nuklearmedizin kommissarisch. Seit 1996 ist Andreas Bockisch ordentlicher Professor für Nuklearmedizin an der medizinischen Fakultät der hiesigen Universität und Direktor der Klinik für Nuklearmedizin. Neben den Aufgaben in Forschung und Lehre bekleidete und bekleidet er eine Reihe von Ehrenämtern in wissenschaftlichen Gesellschaften und in der akademischen Selbstverwaltung wie Prodekan der medizinischen Fakultät, Mitglied des Fachbereichsrates und verschiedener

Fakultätskommissionen, Schatzmeister der medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaft Essen, Sekretär der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Tagungspräsident der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Vizepräsident der DGN.

Sandra Rosenbaum studierte nach dem Abitur 1992 Humanmedizin an der Universität Essen, schloss das Studium 1999 ab und wurde 2000 promoviert. Die Weiterbildung zur Nuklearmedizinerin erfolgte von 1999 bis 2004 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik in Essen. Nach Erlangung der Fachkunde 2002 wurde Rosenbaum zur Strahlenschutzbeauftragten ernannt. Parallel dazu studierte sie Gesundheitsökonomie und schloss als Diplomierete Gesundheitsökonomin 2002 ab. Seit 2004 ist Sandra Rosenbaum als Oberärztin in der Essener Klinik für Nuklearmedizin tätig.

Wolfgang Brandau, 1955 in Eisenach geboren, nahm 1975 das Studium der Chemie an der Universität Konstanz auf, das er 1980 mit dem Diplom abschloss. 1985 promovierte er an der Fakultät für Theoretische Medizin der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg. Nach dem Wechsel an die Westfälische Wilhelms-Universität in Münster richtete er an der dortigen Klinik für Nuklearmedizin ein radiochemisches Labor ein und habilitierte sich 1996 für das Fach Radiopharmazeutische Chemie. 1997 erhielt Brandau den Ruf auf die Professur für Nuklearchemie und Radiopharmazie des Universitätsklinikums Essen. Seither leitet er die Arbeitsgruppe Nuklearchemie und Radiopharmazie. Neben der Bereitstellung von Radiopharmaka für die Klinik für Nuklearmedizin liegen seine Arbeitsschwerpunkte in der Produktion radioaktiver Isotope für die medizinische Anwendung, der Entwicklung neuer Radiopharmaka für die Rezeptorzintigraphie und der Erforschung neuartiger Tumorthera-raphiekonzepte mit Nanopartikeln. Brandau erhielt 1989 den Mallinckrodt-Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin für die Evaluierung von Nierenfunktionsdiagnostika, 1991 den Benningesen-Förderpreis des Ministers für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die Synthese neuer Technetiumkomplexe und den Hans-Creutzig-Preis der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Nuklearmedizin für die Entwicklung von Radiopharmazeutika zur Diagnostik des Melanoms. Darüber hinaus ist er seit 1989 als Mitglied des Radiopharmakausschusses der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin tätig.

Rainer Görges, Jahrgang 1960, begann 1980 sein Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Im Anschluss an das Studium und seine experimentelle Doktorarbeit über den peripheren Schilddrüsenhormonstoffwechsel war er zunächst drei Jahre lang in theoretischen und klinischen Einrichtungen der Endokrinologie beschäftigt (Universitätskliniken Lübeck und Charité Berlin), bevor er 1992 die Facharztausbildung

zum Nuklearmediziner begann. Diese führte ihn von Berlin über das Universitätsklinikum Mainz schließlich nach Essen, wo Görges seit 1997 als Facharzt und Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin angehört. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der endokrinen Tumoren, hier insbesondere beim Schilddrüsenkarzinom. Im Jahre 2000 wurde ihm der Hans-Creutzig-Preis für seine Arbeit „Hochauflösende B-Mode-Sonographie, Power-Mode-Sonographie und modifizierte Feinnadelpunktion in der Schilddrüsenkarzinom-Nachsorge“ verliehen. In seiner Habilitationsarbeit beschäftigt er sich mit Aspekten, der Nachsorgeoptimierung von Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Rainer Görges ist Mitglied in zahlreichen nuklearmedizinischen und endokrinologischen Fachgesellschaften, unter anderem der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Society of Nuclear Medicine, der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie sowie der Sektion Schilddrüse der DGE.

Die „Erleuchtung“ der Drüsen

Bockisch, Andreas; Rosenbaum, Sandra; Brandau, Wolfgang; Görges, Rainer

In: UNIKATE: Berichte aus Forschung und Lehre / Heft 25 (2005)

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt.

Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

URN: [urn:nbn:de:hbz:464-20190308-175604-3](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:464-20190308-175604-3)

Link: <https://duepublico.uni-duisburg-essen.de:443/servlets/DocumentServlet?id=48312>

Rechtliche Vermerke:

Sofern nicht im Inhalt ausdrücklich anders gekennzeichnet, liegen alle Nutzungsrechte bei den Urhebern bzw. Herausgebern. Nutzung - ausgenommen anwendbare Schrankenregelungen des Urheberrechts - nur mit deren Genehmigung.

Quelle: Druckausg. erschienen bei ESSENER UNIKATE 25, 2005, ISBN 3-934359-25-6