Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V

23.05.2002

© Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
Tel.: 02241 / 9388-26
Fax: 02241 / 9388-35

Inhaltsverzeichnis

1. Kurzzusammenfassung ... 7

2. Abkürzungen ... 9

3. Aufgabenstellung, Überprüfungsverfahren ... 11

4. Formaler Ablauf der Beratung ... 12
4.1. Antragsstellung ... 12
4.2. Antragsbegründung ... 12
4.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss ... 13
4.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen ... 14
4.5. Fragenkatalog ... 14
4.6. Eingegangene Stellungnahmen ... 15
4.7. Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur ... 16
4.8. Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung ... 17

5. Informationsgewinnung und -bewertung ... 18

6. Grundlagen der Methode ... 22

7. Indikationsfelder, bei denen die PET erprobt wird ... 26

8. Arzneimittelrechtlicher Zulassungsstatus der PET-Tracer in Deutschland ... 31

9. Beratungen der einzelnen Indikationen ... 33

10. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion ... 34
10.1. Hintergrund ... 34
10.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft ... 36
10.3. HTA-Berichte ... 38
10.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews ... 46
10.5. Ökonomische Gutachten ... 48
10.6. Leitlinien ... 49
10.7. Stellungnahmen ... 51
10.8. Status in anderen Versicherungssystemen ... 54
10.9. Primärstudien ... 54
10.10. Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen ... 55
10.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion ... 56

11. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie ... 57
11.1. Hintergrund ... 57
11.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft ... 59
11.3. HTA-Berichte ... 60
11.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews ... 64
11.5. Ökonomische Gutachten ... 64

11.6. Leitlinien ... 64
11.7. Stellungnahmen ... 66
11.8. Status in anderen Gesundheitssystemen ... 67
11.9. Primärstudien ... 67
11.10. Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen ... 69
11.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie ... 69

12. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) ... 70
12.1. Hintergrund ... 70
12.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft ... 71
12.3. HTA-Berichte ... 72
12.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews ... 74
12.5. Ökonomische Gutachten ... 74
12.6. Leitlinien ... 75
12.7. Stellungnahmen ... 75
12.8. Status in anderen Versicherungssystemen ... 76
12.9. Primärstudien ... 77
12.10. Zusammenfassung zur aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen ... 77
12.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) ... 78

13. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion) ... 79
13.1. Hintergrund ... 79
13.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft ... 81
13.3. HTA-Berichte ... 81
13.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews ... 85
13.5. Ökonomische Gutachten ... 87
13.6. Leitlinien ... 90
13.7. Stellungnahmen ... 90
13.8. Status in anderen Versicherungssystemen ... 91
13.9. Primärstudien ... 91
13.10. Zusammenfassung zur aktuellen wissenschaftlichen Literatur ... 92
13.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion) ... 92

14. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas ... 93
14.1. Hintergrund ... 93
14.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft ... 95
14.3. HTA-Berichte ... 96
14.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews ... 101
14.5. Ökonomische Gutachten ... 103
14.6. Leitlinien ... 103
14.7. Stellungnahmen ... 103
14.8. Status der PET in anderen Versicherungssystemen ... 104
14.9. Primärstudien ... 104
14.10. Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen ... 106
14.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET beim Pankreaskarzinom ... 106

15. Metastasensuche beim Pankreaskarzinom 108
15.1. Hintergrund 108
15.2. Zusammenfassung zur aktuellen wissenschaftlichen Literatur 110
15.3. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET in der Metastasensuche beim Pankreaskarzinom 111

16. Zusammenfassende Beurteilung 111

17. Anhang 116
17.1. Stellungnahmen 116
17.1.1. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses 116
17.1.2. Wissenschaftsrat 117
17.2. Indikationen, bei denen die PET erprobt wird 119
17.2.1. Übersicht über die in den vorliegenden Reporten und HTA-Berichten genannten Indikationen / Indikationsgebieten zur Anwendung der PET .. 119
17.2.2. Indikationsgebiete der Stellungnahmen zur PET 123
17.2.3. Indikationen des MDK-Berichtes 126
17.2.4. Indikationen aus den Konsensuskonferenzen und Positionspapieren der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 127
17.2.4.1. Konsensus Onko-PET (2000 und 1997) 127
17.2.4.2. Konsensus Neuro-PET (1997) 144
17.2.4.3. Auszug aus dem Positionsbericht Nuklearkardiologie 06.09.01 147
17.2.5. Mitteilung des BfArM vom 05.10.2001 zu den zur PET zugelassenen Tracern 158
17.2.6. Mitteilung des BfArM vom 08.11.2001 160
17.2.7. Schreiben des BMG vom 19.11.2001 zum Prüfauftrag des Bundesausschusses 162
17.3. Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ)163
17.4. Literatur 166
17.4.1. Literaturrecherche 166
17.4.2. Literaturliste, Gesamtübersicht, Stand 16.04.2002 169
17.5. Unterlagen zu den beratenen Indikationen 269
17.5.1. Konsentierter Auswertungsbogen 269
17.5.2. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion 270
17.5.2.1. Übersicht 270
17.5.2.2. Kommentierte Literaturliste 272
17.5.2.3. Einzelauswertungen der Primärstudien 277
17.5.2.4. Übersicht über die im aktuellen Bericht des DIHTA 2001 eingeschlossenen Publikationen zur Diagnostik der ischämischen Herzkrankheit mit FDG-PET 290
17.5.2.5. Stellungnahmen Herr Prof. Schwaiger (Mitglied des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der DG Nuklearmedizin und der DG Kardiologie) Clinical PET Group Herren Professoren Erdmann und Baer, Köln BV niedergelassene Kardiologen, Herrn Prof. Silber 293
17.5.3. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie 307
17.5.3.1. Übersicht 307
17.5.3.2. Kommentierte Literaturliste 308
17.5.3.3. Einzelauswertungen der Primärstudien 317
17.5.3.4. Stellungnahmen DG Neurologie und DG Nuklearmedizin Herr Prof. Seitz, Düsseldorf 335

17.5.4. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)... 341
17.5.4.1. Übersicht... 341
17.5.4.2. Kommentierte Literaturliste... 342
17.5.4.3. Einzelauswertungen der Primärstudien... 346
17.5.4.4. Stellungnahmen DG Neurologie und DG Nuklearmedizin Herren Professoren Herholz und Heiss, Köln Clinical PET Group... 350
17.5.5. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)... 353
17.5.5.1. Übersicht... 353
17.5.5.2. Kommentierte Literaturliste... 354
17.5.5.3. Einzelauswertungen der Primärstudien... 356
17.5.5.4. Stellungnahmen DG Nuklearmedzin PET-Zentrums Bonn Clinical PET Group... 361
17.5.6. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas... 367
17.5.6.1. Übersicht... 367
17.5.6.2. Kommentierte Literaturliste... 368
17.5.6.3. Einzelauswertungen der Primärstudien... 374
17.5.6.4. Stellungnahmen AG PET der DG Nuklearmedizin, PET Zentrum Bonn Clinical PET Group... 389
17.5.7. Metastasensuche beim Pankreaskarzinom... 395
17.5.7.1. Übersicht... 395
17.5.7.2. Einzelauswertungen der Primärstudien... 396
17.6. PET-Standorte in Deutschland (Stand 09/2001, Siemens AG)... 405
17.7. Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie)... 406
17.8. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)... 410
17.9. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Deutschen Ärzteblatt413
17.10. Fragenkatalog... 414
17.11. Folien zu den Ergebnissen der Beratungen... 417
17.12. Beschlussbegründung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen... 429
17.13. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger... 433

1. Kurzzusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) war bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung, d.h. sie konnte nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ambulant oder belegärztlich erbracht werden. Die Überprüfung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beruht auf einem Antrag des AOK-Bundesverbandes vom 28.05.1998.

Das Beratungsthema wurde vom Bundesausschuss im Juni 1998 veröffentlicht, um damit allen Interessierten, insbesondere wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden, Patientengruppen und den Geräteherstellern Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Nach Eingang der Stellungnahmen und umfassender Recherche ist die PET indikationsbezogen unter detaillierter Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur beraten worden.

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches, bildgebendes Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht.

Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, derzeit gibt es ca. 70 PET-Standorte.

Die PET wird bei einer Vielzahl von Anwendungsindikationen erprobt, derzeit vor allem bei onkologischen Fragestellungen, in der Neurologie und in der Kardiologie. In Deutschland ist die Substanz 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG) als radioaktiver Tracer für die PET arzneimittelrechtlich bei folgenden Indikationen zugelassen:

1. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
2. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
3. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
4. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
5. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Die Beratungen des Bundesausschusses beschränkten sich auf diese Indikationen, denn nur diese stehen auf Grund der rechtlichen Gegebenheiten für eine potentielle diagnostische Anwendung in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der GKV zur Diskussion und sind gemäß § 135 Abs. 1 SGB V auf ihren Nutzen, ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen.

<u>Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit</u>

Unbestritten ist bei den vom Ausschuss geprüften Indikationen die medizinische <u>Notwendigkeit</u> gegeben, hochwertige und zielsichere technische Verfahren einzusetzen, um bei diesen schweren Erkrankungen angemessene therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Für alle oben genannten Indikationen stehen in der vertragsärztlichen Versorgung hochentwickelte diagnostische Verfahren zur Verfügung. Eine diagnostische Versorgungslücke besteht nicht. Dennoch ist eine Verbesserung der bestehenden diagnostischen Optionen in jedem Falle wünschenswert. Die PET stellt sich hier grundsätzlich als ein vielversprechendes Verfahren dar.

Zum Nachweis des <u>Nutzens</u> der PET muss zunächst die technische Qualität und diagnostische Treffsicherheit (Sensitivität, Spezifität) sowie die diagnostische Aussagekraft zuverlässig belegt sein.

Im Mittelpunkt der Bewertung des Nutzens der PET steht – wie bei allen vergleichbaren internationalen Bewertungsverfahren – der über den Nachweis der Sensitivität und Spezifität hinausgehende Beleg aus prospektiven, möglichst vergleichenden Studien, dass bei Kenntnis von PET-Ergebnissen andere (bessere) therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse. Darüberhinaus sollte der Benefit dieser veränderten Therapiekonzepte in Bezug auf die für die Patienten relevanten Effekte („Outcomes“ wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) wissenschaftlich belegt sein.

Gleichzeitig ist nach denselben Kriterien die PET im Vergleich zur sonst üblichen Standarddiagnostik zu prüfen, ob sie entweder die Standarddiagnostik in einem erheblichen Maße ergänzt, oder ob die Standarddiagnostik ersetzt werden kann.

Wie sich bei der Auswertung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu den kardiologischen Indikationen zur PET gezeigt hat, ist diese Art des Outcome-Vergleichs in beispielhafter Studienqualität im Bereich der Kardiologie geführt worden. So wurde in der randomisierten Studie von Siebelink et al. 2001 die PET mit der SPECT verglichen und der Einfluss der therapeutschen Entscheidungen, die entweder auf der PET oder SPECT basierten, auf die Mortalität und Morbidität der Patienten verglichen.

Im Ergebnis konnte ein additiver oder substitutiver Nutzen der PET im Vergleich zu Methoden, die Bestandteil der ambulanten Versorgung der GKV sind (insbesondere SPECT, Stress-Echokardiografie), bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der SPECT konnte nicht nachgewiesen werden.

Solche vergleichenden prospektiven Studien, die einen Benefit für die Patienten bei Einsatz der PET belegen, liegen für die vom BfArM für den Tracer FDG eingegrenzten anderen Indikationen bisher überhaupt nicht vor. Dieser Mangel wird auch in den ausgewerteten internationalen HTA-Berichten seit Jahren deutlich gemacht. Nur im Bereich der Kardiologie ist er durch die benannte holländische Studie aufgearbeitet worden.

Weder zur präoperativen Abklärung vor einer chirurgischen Behandlung der Epilepsie, noch zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad, noch zur Beurteilung peripherer Lungenrundherde und ebenso nicht zur Erkennung von Adeno-Karzinom des Pankreas wurde bisher in solchen vergleichenden Studien gezeigt, dass die PET additiv oder substitutiv zum Vorteil des Patienten eingesetzt werden kann.

Ergebnis der Beratung im Bundesausschuss

Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung. Es fehlen aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen, die den Benefit für die Patienten bei einer additiven oder substitutiven Anwendung der PET belegen. Eine Aufnahme der PET in die vertragsärztliche Versorgung kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

Beschlussfassung des Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur Positronen-Emissions-Tomographie fanden am 26.02.2002 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss, die Positronen-Emissions-Tomographie in die Anlage B (nicht als vertragsärztliche Leistung anerkannt) der BUB-Richtlinien aufzunehmen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 11.05.2002 im Bundesanzeiger (Anhang 17.12) und wird im Deutschen Ärzteblatt am 14.06.2002 bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 12.05.2002 in Kraft.

2. Abkürzungen

AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Spanien)
AETMIS	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé
AG	Arbeitsgemeinschaft
AHCPR	Agency for Healthcare Policy and Research (USA) (inzwischen AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality)
AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research (Kanada)
AMG	Arzneimittelgesetz
ATL	Anteriore temporale Lobektomie
ÄZQ	Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung
BCBSA TEC	Blue Cross Blue Shield Association – Technology Evaluation Center (USA)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BV	Berufsverband
CABG	Coronary Artery Bypass Graft Surgery
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment (Spanien)
CEA	Cost-Effectiveness-Analysis (Kosteneffektivitätsanalyse)
CFR	Coronary Flow Reserve
CT	Computer-Tomografie
DEC	Dobutamin Echo-Cardiografie (pharmakodynamische Stress-Echokardiografie)
DIHTA	Danish Institute for HTA
DG	Deutsche Gesellschaft
EBM	Evidenz-Basierte Medizin
EhBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eloquenter Kortex	Funktionstragende Hirnrinde
EMEA	Europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde
ERCP	Endoskopische, retrograde Cholangiopankreatographie
EU	Europäische Union
FDG	Flu(oro)deoxyglucose
fMRT	funktionelle MRT
HGG	High Grade Glioma
HOCM	hyperthrophisch-obstruktive Kardiomyopathie
HS	Hippocampal-Schaden
HTA	Health Technology Assessment
hTG	humanes Thyrioglobulin
IAP	Intracarotid Amobarbital Procedure (intrakarotidaler Barbiturat-Test)
ICER	Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Ratio
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement (USA)
IMT	L-3-123-I-iodo-alfa-Methyltyrosine (-SPET)
INAHTA	International Network of Agencies for HTA
Ind.	Indikationen
KG	Körpergewicht
L/B ratio	Verhältnis der FDG-Anreicherung in der Läsion im Vergleich zum Hintergrund (Lesion-to-Background)
LDDSE	Low-Dose Dobutamin Stress Echocardiography
LL	Leitlinien

LVEF	Linkventrikuläre Ejektions-Fraktion
MBq	Mega-Bequerel (370 MBq = 10 mCi)
mCi	Milli-Curie (10 mCi = 370 MBq)
MEG	Magnet-Enzephalo-Grafie
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MIBI	Methoxy-IsoButyl-Isonitril (Sestamibi)
MS	Multiple Sklerose
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australien)
MUGA	MUlti Gated Acquisition = Teil der Herzbinnenraumszintigrafie (synonym zu RNV)
N	Patientenzahl
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (Großbritannien)
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NMR	Magnetresonanz-Tomografie (Nuclear Magnetic Resonance)
OSTEBA	Basque Office for Health Technology Assessment (Spanien)
Overall accuracy	(Richtig positive + Richtig Negative) / (Richtig positive + Richtig Negative + Falsch Positive + Falsch Negative)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTC	Perkutane, transhepatische Cholangiographie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
qMRT	quantitative MRT
RCA	Rechte Koronararterie (Arteria coronaria dextra)
RCX	Ramus circumflexus (der linken Koronararterie)
RIVA	Ramus interventricularis anterior (der linken Koronararterie)
RNV	Radio-Nuklid-Ventrikulographie (synonym zu MUGA)
ROC	Receiver Operating Characteristic (-Kurven)
RWM	Regional Wall Motion
Semiologie	klinischer Ablauf von Epilepsie-Anfällen
Sestamibi	siehe MIBI
SMM	Norwegian Center for HTA (Senter for Medisinsk Metodevurdering)
SN	Stellungnahme
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (synonym zu SPET)
SPET	Single Photon Emission Tomography (synonym zu SPECT)
SPN	Solitärer Lungenrundherd (Solitary Pulmonary Nodule)
Tl	Thallium
TLE	Temporallappen-Epilepsie
TNB	Transthorakale Nadel-Biopsie
TSA	Transhippokampale Selektive Amygdalohippocampektomie
TTE	Transthoracic Doppler Echocardiography
TV	Videobildaufzeichnungen
ÜLZ	Überlebenszeit

3. Aufgabenstellung, Überprüfungsverfahren

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Seit Inkrafttreten des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes zum 01.07.1997 hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen durch die Neufassung des § 135 Abs.1 SGB V den erweiterten gesetzlichen Auftrag, auch bereits bisher anerkannte (vergütete) GKV-Leistungen dahingehend zu überprüfen, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird. In Reaktion auf diesen erweiterten gesetzlichen Auftrag hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen den bisherigen NUB-Arbeitsausschuss durch den Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ abgelöst und die für die Beratungen gem. § 135 Abs.1 SGB V am 01.10.1997 im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, Seite 1532 veröffentlichten Richtlinien beschlossen, die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Arbeitsausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Diese Verfahrensrichtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden wurden entsprechend dem Auftrag des Bundesausschusses im Jahr 1999 überprüft, inhaltlich überarbeitet (redaktionelle Korrekturen, Ergänzungen) und sind in ihrer Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien)“ durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000 in Kraft gesetzt worden (siehe Anhang 17.7.).

4. Formaler Ablauf der Beratung

4.1. Antragsstellung

Gemäß 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung nach § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuss zu stellen.

Die Beratung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) geht auf einen Antrag des AOK Bundesverbandes zurück. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung zu diesem Antrag wurden in der 8. Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 28.05.1998 schriftlich in den Ausschuss eingebracht.

(Anhang 17.8: Beratungsantrag des AOK-Bundesverbandes vom 28.05.1998)

4.2. Antragsbegründung

Gemäß 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen. Die Begründung wurde mit der Antragstellung vorgelegt.

In der Antragsbegründung hat der AOK-Bundesverband u.a. vorgetragen:

Zur Methode

PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als Tracer zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert.

Indikationen

Im Jahre 1996 wurden die Ergebnisse von interdisziplinären Konsensuskonferenzen publiziert, die für den Bereich Kardiologie und Onkologie Indikationen für die Anwendung der PET definieren. Für den Bereich Neurologie ist ein entsprechendes Konsensuspapier in Vorbereitung.

Die Definition von Indikationen erfolgt in den beiden vorliegenden Konsensuspapieren nach einem einheitlichen Schema. Als Klasse 1a-Indikationen ('meistens angemessen und von klinischen Nutzen') werden bezeichnet:

Für den Breich Kardiologie:

- *Nachweis bzw. Ausschluss einer KHK sowie Beurteilung des Ausmaßes und Schweregrades der Erkrankung bei nicht eindeutigen Untersuchungsergebnissen anderer diagnostischer Verfahren einschließlich des Koronarangiographie*
- *Identifikation von vitalem Myokard, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskulasierung in Betracht kommt und die Ergebnisse der Szintigraphie keinen Nachweis der Gewbsaktivität erbringen.*

Insbesondere die PET ist dann zu empfehlen, wenn das Revaskularisierungsverfahren mit einem hohen Risiko verbunden ist. In dieser Situation muss die beste zur Zeit zur Verfügung stehende nichtinvasive Methode zur Identifizierung der Gewebsaktivität herangezogen werden

Für den Bereich Onkologie:
- *Rezidivdiagnostik von high grade Gliomen und low grade Gliomen*
- *Dignitätsdiagnostik des peripheren Lungenherdes bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko*
- *Diagnostik des Pankreaskarzinoms*

Nutzen und medizinische Notwendigkeit

Die Sensitivität und Auflösung moderner PET-Systeme ist der konventionellen Szintigraphie und der Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) überlegen. Die Methode ist aufgrund der Schwere und Häufigkeit der Zielerkrankung als medizinisch relevant einzustufen. Aufgrund der höheren Sensitivität der Untersuchungsmethode ermöglicht sie eine gezieltere Therapieplanung. PET ist als nichtinvasives Verfahren mit niedrigen Risiken belastet.

Wirtschaftlichkeit

PET ist mit Kosten von derzeit 1.500 bis 3.000 DM pro Untersuchung erheblich teurer als die bisherigen bildgebenden Verfahren. Die Kostenwirkungen der PET müssen allerdings im Gesamtzusammenhang von Diagnostik und therapeutischen Maßnahmen gesehen werden. Vorliegende Kosten-Nutzen-Analysen gehen zumindest bei einem Teil der Indikationen von einem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis aus als bei bisher üblichen diagnostischen Verfahren. Diese Aussagen bedürfen jedoch einer detaillierten Überprüfung.

4.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

In der Antragsbegründung hat der AOK-Bundesverband hierzu vorgetragen:

Die Zahl der Leistungserbringer nimmt in den letzten Jahren ständig zu. Es zeichnet sich - zumindest im Bereich Onkologie - eine erhebliche Ausweitung der im Konsensuspapier empfohlenen Indikationen ab. Die Konsensuspapiere stellen die bereits sehr umfangreiche Literatur zum Thema zusammen und kommen zum Schluss, dass die PET für die routinemäßige Anwendung ausgereift sei. Sie werden von den zuständigen Fachgesellschaften und namhaften Klinikern mitgetragen. Die MDK-Ärzte stehen bei der Einzelfallbegutachtung von Kostenübernahmeanträgen deshalb vor erheblichen Problemen.

Der eindeutigen Positionierung der Leistungserbringer gegenüber sollte der Bundesausschuss deshalb möglichst bald eine fundierte Bewertung der Methode aus GKV-Sicht vornehmen. Die Konsensuspapiere sind als Entscheidungsgrundlage für den

Bundesausschuss nicht hinreichend, die in diesem Zusammenhang durchgeführte Literatursammlung kann jedoch für die Bewertung mit herangezogen werden."

Die Prioritätenfestlegung hat in der 8. Ausschusssitzung am 28.05.1998 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Themen, darunter auch die Positronen-Emissions-Tomographie benannt, die prioritär beraten werden sollen und deswegen sobald als möglich als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

4.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaft der jeweiligen Therapierichtung und ggf. sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, vor allem aber im Ärzteblatt, das allen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland zugeht und als amtliches Veröffentlichungsblatt für die Beschlüsse der Selbstverwaltung genutzt wird, sind die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen allgemein bekannt. Damit obliegt es den Dachverbänden der Ärztegesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

Die Positronen-Emissions-Tomographie wurde am 25.06.1998 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 19.06.1998 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 17.9: Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt 95(25) vom 19.06.1998)

4.5. Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuss gibt zu jedem Beratungsthema einen speziellen Fragenkatalog vor, der zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses dient. Unabhängig davon steht es den Stellungnehmenden frei, über den Fragenkatalog hinaus in freier Form zusätzliche Aspekte darzustellen. Der Ausschuss weist jedoch generell darauf hin, dass die Sachverständigenaussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der vom Arbeitsausschuss einvernehmlich in der 9. Sitzung am 18.06.1998 abgestimmte Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 17.10.: Fragenkatalog des Arbeitsausschusses)

4.6. Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung des Beratungsthemas "PET" sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Mit Aufnahme der Beratungen im Arbeitsausschuss wurden 2001 alle Stellungnehmenden angeschrieben und um eine Aktualisierung ihrer Position gebeten. Alle Stellungnehmenden sind dieser Bitte gefolgt.

Stellungnahme	**Datum**	**Bemerkungen**
Gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Vogel, Hamburg Herr Prof. Dr. Kuwert, Bad Oeynhausen Herr Prof. Dr. Weiller, Jena	31.07.1998 13.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
AG ClinicalPETGroup, der DG für Nuklearmedizin Herr PD Dr. Reuland, Freiburg	03.08.1998 17.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
AG PET der DG für Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Reske, Ulm	28.07.1998 16.07.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
BV Niedergelasssener Kardiologen (BNK) Herrn Prof. Dr. Silber, München	06.08.1998 05.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
Herr Prof. Dr. Erdmann Herr PD Dr. Baer, Köln	14.08.1998 19.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
AG PET-Kardiologie der DG Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Schwaiger, München	03.08.1998 01.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
Herr Dr. Wallnöfer	11.05.1998	- freie SN über Herr Dr. Wittek, KV Bayern
PET-Zentrum Bonn Herr Prof. Dr. Biersack Herr Dr. Dr. Ruhlmann	05.08.1998 15.06.2001	- Eingangsdatum der SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
Herr Prof. Seitz, Düsseldorf	14.07.1998 23.04.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses, Verweis auf die Verweis auf SN der AG Funktionelle Bildgebung der DG für Neurologie (liegt nicht vor) und auf SN Herr Prof. Dr. Herholz, Herr Prof. Dr. Heiss, Köln
Herr Prof. Heiss Herr Prof. Herholz, Köln	07.06.2001	- SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses; wortgleich in SN

		der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin enthalten

Die eingegangenen Stellungnahmen wurden detailliert ausgewertet und die jeweiligen Empfehlungen in die indikationsbezogene Beratung (siehe Einzelindikationen Kapitel 10-11 und Anhänge 17.1/17.2.1/17.5) einbezogen.

Auch der Wissenschaftsrat hat sich in einer ausführlichen "Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und ausseruniversitären Forschungseinrichtungen" mit Datum vom 13.07.2001 geäußert. Auch diese im Internet veröffentlichte Stellungnahme wurde in die Beratungen einbezogen. (Auszug siehe Anhang 17.1.2)

4.7. Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur wurden an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt oder als Tischvorlage ausgehändigt.

Für die Bearbeitung des Themas wurde eine ärztliche Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. Die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur wurden indikationsbezogen ausgewertet und im Berichterstattersystem dem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ vorgetragen. Dies erfolgte zunächst in Form einführender Vorträge und schließlich in der Darstellung der wesentlichen Einzelstudien und der zusammenfassenden Bewertung der publizierten Übersichtsarbeiten.

In der anschließenden Diskussion hat der Ausschuss nicht nur die Stellungnahmen, sondern insbesondere auch die maßgebliche wissenschaftliche Literatur analysiert, bewertet und abwägend in seine Entscheidung einbezogen.

Ablauf, Inhalt und Ergebnis seiner Beratungen hat der Arbeitsausschuss in dem hier vorliegenden, umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst und einvernehmlich verabschiedet.

zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Bemerkung
8	28.05.98	Festlegung der PET als prioritär zu beratendes Thema
9	18.06.98	Konsentierung des Fragenkataloges für Stellungnahmen
38	31.05.01	Einführungsvortrag in die Thematik
39	26.07.01	kardiologische Indikationen
40	24.08.01	kardiologische Indikationen onkologische Indikationen nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC non small cell lung cancer) kolorektales Karzinom
41	27.09.01	onkologische Indikationen

		nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC non small cell lung cancer) kolorektales Karzinom Pankreaskarzinom
42	22.11.01	onkologische Indikationen Pankreaskarzinom Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion) neurologische Indikationen Einführung in die Thematik
43	13.12.01	onkologische Indikationen Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion) Metastasensuche beim Pankreaskarzinom
44	24.01.02	neurologische Indikationen Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
45	07.02.02	neurologische Indikationen Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) zusammenfassende Diskussion aller Indikationen

4.8. Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur Positronen-Emissions-Tomographie fanden am 26.02.2002 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der Bundesausschuss beschloss, die Positronen-Emissions-Tomographie in die Anlage B (nicht als vertragsärztliche Leistung anerkannt) der BUB-Richtlinien aufzunehmen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 11.05.2002 im Bundesanzeiger (Anhang 17.12) und wird im Deutschen Ärzteblatt am 14.06.2002 bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 12.05.2002 in Kraft.

5. Informationsgewinnung und -bewertung

Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche des Ausschusses zielt bei der Vorbereitung jeden Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu einer Methode festzustellen und in die Beratung des Ausschusses miteinzubeziehen.

Dazu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss eine umfassende eigene Literaturrecherche durch.

Ziel der Recherche zur Positronen-Emissions-Tomographie war insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

1. Stellungnahmen
   Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Verfahrensbewertung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen analysiert. Jede Mitteilung an den Arbeitsausschussss, auch solche, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

2. Datenbanken
   In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Cancerlit, Embase, Health-Star, Cochrane Library, Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, Großbritannien). Über die Projektdatenbank der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), HSTAT (Health Services / Health Technology Assessment Text), die ECRI Healthcare Standards sowie Internetseite des ECRI (Emergency Care Research Institute) und der ECRI-Datenbank IHTA (International Health Technology Assessment) wurde nach HTA-Gutachten gesucht.

3. Der arzneimittelrechtliche Zulassungsstatus der bei der PET eingesetzten radioaktiven Tracer wurde durch schriftliche Anfragen beim BfArM geklärt (siehe Kapitel 8 sowie Anhang 17.2.5 und 17.2.6).

4. Der zulassungs- und leistungsrechtliche Status der Positronen-Emissions-Tomographie in anderen Versicherungssystemen (z.B. FDA, Medicare) wurde durch Überprüfung der einschlägigen Internetseiten und durch Kontaktaufnahme überprüft.

5. Fachgesellschaften
   Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. über ECRI, AWMF) wurden gezielt auf Leitlinien und Angemessenheitskriterien

durchsucht, die den Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie darstellen.

6. Zusätzlich wurde durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) für den Ausschuss eine internationale Leitlinienrecherche durchgeführt (siehe Anhang 17.3). Damit sollte festgestellt werden, ob in aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien der Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnostik der entsprechenden Erkrankungen ein Stellenwert zugemessen wird und ob sich hieraus therapeutische Konsequenzen für den Patienten ableiten lassen.

7. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur
   Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, die Identifikation von Artikeln aus sog. Supplements, nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigten Zeitschriften, Anfrage bei Verlagen und freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Google.

8. Für die Beratungen des Ausschusses konnte eine ganze Reihe von aktuellen HTA-Berichten ausgewertet werden. Für den deutschsprachigen Raum lag dem Arbeitsausschuss für die Beratungen ein umfangreiches Gutachten der MDK-Gemeinschaft mit Stand von September 1999 vor, das eine Recherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur bis einschließlich 1998 abbildet.

9. Seit 1999 wird von der "German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care", im Auftrag des BMG, ein HTA-Bericht zur Positronen-Emissions-Tomographie von der Medizinischen Hochschule Hannover erarbeitet. Die bis Herbst 2001 im Entwurf erstellten Kapitel wurden dem Ausschuss zur vertraulichen Verwendung zur Verfügung gestellt. In diesen Berichtsentwurf wurde die aktuelle wissenschaftliche Literatur bis 04/2000 recherchiert.

Auf Grund dieser aktuellen Vorarbeiten, die vom Ausschuss detailliert in die Beratung einbezogen wurden, hat sich der Arbeitsausschuss bei seinen Recherchen im Wesentlichen auf die Sichtung und Auswertung der Unterlagen aus der Zeit von 1999 bis 2001 beschränken können.

Der Ausschuss hat hierzu eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Die identifizierte Literatur wurde nach einer Sichtung von Titel und Abstrakt in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und entsprechend der in ihnen aufgeführten Indikationen und ihres Publikationstyps indiziert. Die Arbeitsgruppe benannte hieraus die Studien, die dem Arbeitsausschuss in Kopie zur Verfügung gestellt wurden. Darüberhinaus konnte von den Arbeitsausschussmitgliedern jeder in der Bibliographie aufgeführte Artikel angefordert und zusätzlich nicht gelistete, aber als relevant erachtete Artikel bestellt werden.

Die angewendeten Suchroutinen aus der Literaturrecherche sind im Anhang 17.4.1. abgebildet. Zur Auswertung kamen haupsächlich solche Primärstudien, die mehr als 10 Patienten berücksichtigten, für die eine klar definierte Indikationsstellung zugrunde lag und ein prospektives Design erkennen ließen. Auf tierexperimentellen Studien und Laboruntersuchungen wurde verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird.

Informationsbewertung

In die eingehende Erörterung des Arbeitsausschusses wurden alle Materialien einbezogen, die durch die umfassende Recherche des Ausschusses gewonnen werden konnten oder durch die Stellungnahmen zur Verfügung gestellt wurden.

Die vorliegenden Stellungnahmen und Veröffentlichungen wurden nach ihrer Evidenz entsprechend der Verfahrensrichtlinie des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ geordnet und sowohl inhaltlich als auch hinsichtlich ihres methodisch-biometrischen Qualitätsniveaus bewertet. Der Arbeitsausschuss hat gemäß der Verfahrensrichtlinie in eingehender Beratung diese Unterlagen indikationsbezogen im Einzelnen beurteilt und in seine abwägende Entscheidung einbezogen.

Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die PET – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so dass die PET als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

Gemäß 6.4 der BUB-Verfahrensrichtlinie werden besondere Anforderungen an den Nachweis des Nutzen entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt. Wie in 7.1 der Verfahrensrichtlinie ausgeführt, ist der Nutzen insbesondere durch Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen sowie durch Nachweise der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode zu führen.

Zunächst muss zum Nachweis des Nutzens einer diagnostischen Methode die technische Qualität, die diagnostische Treffsicherheit (Sensitivität, Spezifität) und die diagnostische Aussagekraft zuverlässig belegt sein.
Danach steht im Mittelpunkt der Bewertung diagnostischer Methoden wie bei allen vergleichbaren internationalen Bewertungsverfahren der über den Nachweis der Sensitivität und Spezifität hinausgehende Beleg aus prospektiven, möglichst vergleichenden Studien, dass bei Kenntnis von PET-Ergebnissen andere (bessere) therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse. Darüberhinaus sollte der Benefit dieser veränderten Therapiekonzepte in Bezug auf die für die Patienten relevanten Effekte („Outcomes“ wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) wissenschaftlich belegt sein.
Beispielhaft wurden diese Kriterien von *Fryback* und *Thornbury* in ihrer Veröffentlichung 1991[1] beschrieben (siehe Abbildung 1). In allen HTA-Berichten wird der potentielle Nutzen der PET an diesen Fragestellungen gemessen. Im HTA-Bericht der MSAC, Australien, vom März 2000 (siehe Literaturverzeichnis Anhang 17.4.2) wird hierzu ausdrücklich auf *Thornbury* Bezug genommen,

Gleichzeitig ist nach denselben Kriterien das neue diagnostische Verfahren im Vergleich zur sonst üblichen Standarddiagnostik zu prüfen, ob durch das neue diagnostische Verfahren entweder die Standarddiagnostik in einem erheblichen Maße er-

[1] Fryback, D. G. and Thornbury, J. R. The efficacy of diagnostic imaging. Med.Decis.Making 11(2), 88-94. 1991.

gänzt, oder ob die Standarddiagnostik ersetzt werden kann. Bei gleicher Patienten-Outcome-Effektivität wäre ein Ersatz bereits in der vertragsärztlichen Versorgung eingeführter diagnostischer Standardverfahren denkbar, wenn die neue Diagnostik weniger Kosten auslöst oder mit weniger Risiken einhergehen würde.

Wie sich bei der Auswertung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu den kardiologischen Indikationen zur PET (siehe Kapitel 10 und Anhang 17.5.2) gezeigt hat, ist diese Art des Outcome-Vergleichs in beispielhafter Studienqualität im Bereich der Kardiologie geführt worden. So wurde in der randomisierten Studie von Siebelink et al. 2001 die PET mit der SPECT verglichen und der Einfluss der therapeutischen Entscheidungen, die entweder auf der PET oder SPECT basierten, auf die Mortalität und Morbidität der Patienten verglichen.

An dieser Art des wissenschaftlichen Beleges, ob die PET relevante therapeutische Effekte für den Patienten beeinflusst, ist bei allen Indikationen der gegenwärtige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu messen, um eine relevante Ausage über den Nutzen dieser Diagnostik zu treffen.

Bewertung von Studien zu diagnostischen Methoden nach Thornbury

Technische Wertigkeit
(Auflösung, Schärfe, etc.)

Diagnostische Treffsicherheit
(u.a. Sensitivität, Spezifität, präd. Werte)

Diagnostische Wirksamkeit
(Einfluss auf diagnostische Entscheidungen, u.a. Likelihood-ratios)

Therapeutische Effektivität (Einfluss auf Therapie)

Patienten-Outcome-Effektivität (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)

(Abb.1: Fryback DG, Thornbury JR 1991: Bewertung von Studien zu diagnostischen Methoden)

6. Grundlagen der Methode

Definition, Vor- und Nachteile der PET, Halbwertszeit der Radionuklide

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um ein bildgebendes nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem die Aktivitätsverteilung inkorporierter, Positronenstrahlung emittierender Radiopharmaka computertomographisch aufgezeichnet wird.

Charakteristika der PET:

- Verwendung strahlender Isotope von Elementen, die in Biomolekülen ubiquitär vorhanden sind;
- Möglichkeit der quantitativen Messung der zeitlichen und räumlichen Verteilung der Radioaktivität im Organismus.

Nachteile der PET:

- Notwendigkeit eines Zyklotrons zur Herstellung unterschiedlicher Isotope für ein breites Untersuchungsspektrum;
- kurze Halbwertszeit der Radionuklide.

So z. B. beträgt die physikalische Halbwertszeit für

^{18}F-Fluor	109,70 Minuten,
^{11}C-Kohlenstoff	20,40 Minuten,
^{13}N-Ammoniak	9,96 Minuten,
^{62}Cu-Kupfer	9,80 Minuten,
^{30}P-Phosphor	2,50 Minuten,
^{15}O-Sauerstoff	2,07 Minuten, und
^{82}Rb-Rubidium	1,3 Minuten.

Physikalische Grundlagen

Die PET basiert auf dem physikalischen Phänomen des Positrons. Unter Positronen versteht man Antiteilchen des Elektrons mit gleicher Ruhemasse entsprechend 511 keV und positiver elektrischer Ladung. Die Positronenstrahler stellen Isotope dar, die durch Aussenden eines Positrons aus dem Kern radioaktiv zerfallen. Als Antimaterie-Teilchen ist das Positron instabil. Es vereinigt sich mit seinem Antiteilchen, dem negativ geladenen Elektron. Dabei konvertieren ihre Massen in Energie. Diese Reaktion, die Annihilation (Vernichtung) genannt wird, ist ein Bespiel für die von Einstein in der berühmten Formel $E = m * c^2$ festgehaltenen Äquivalenz zwischen Energie und Materie. Die freiwerdende Energie (Vernichtungsstrahlung) wird in Form zweier Quanten im Winkel von 180° abgestrahlt. Diese lösen in den Szintillatorkristallen der PET-Scanner Lichtblitze aus, welche über Photoelektronenvervielfacher (Photomultiplayer) in elektrische Signale umgewandelt und quantitativ gemessen werden.

Dabei ist festzuhalten, dass bei der PET nicht der Ort der Positronen-Emission, sondern der Ort der Annihilation registriert wird. Die Differenz zwischen beiden Orten, die als physikalische Unschärfe bezeichnet wird, kann je nach Energie der Positronen

2-6 mm betragen. Sie stellt eine unvermeidbare Einschränkung der Ortsdetektion bei der PET dar.

Apparative Voraussetzungen

Eine PET-Anlage ist ein technisch komplexes System, das im wesentlichen aus drei Teilen besteht:

Zyklotron
Das Zyklotron stellt eine Anlage zur Beschleunigung von Ionen auf sehr hohe Energie dar. In diesen Anlagen werden die Radionuklide hergestellt. Unter Radionukliden (auch Radioisotope genannt) versteht man instabile Atomarten, die infolge ihres spontanen radioaktiven Zerfalls, bzw. unter Emission von Gamma-Strahlung in einen stabilen Grundzustand übergehen. Radionuklide, die Positronen aussenden, werden mittels Kernreaktionen produziert. Dazu werden geladene Teilchen (meist Protonen) in einem Zyklotron beschleunigt und auf ein „Target“ geschossen. Unter „Target“ versteht man ein Bereich, der mit ionisierender Strahlung bestrahlt wird, um dort bestimmte Kettenreaktionen auszulösen. Das Target wird so gewählt, dass das gewünschte Isotop entsteht. Wenn das geladenen Teilchen in den Atomkern aufgenommen wird, entsteht ein instabiles Teilchen, welches unter Aussenden eines Positrons in ein stabiles Teilchen umgewandelt wird.

Radiochemisches Labor (sog. hot cell)
Hier handelt es sich um bleiabgeschirmte Labors, in denen das Radioisotop in die gewünschten Biomoleküle eingebaut wird. Es entstehen die sog. „Tracer“. Unter „Tracer“ (Spurenleger) versteht man speziell (meist radioaktiv) markierte physiologische Substanzen, die nach Einbringung in lebende Organismen verschiedene Untersuchungen ermöglichen, ohne dabei die natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen.

Detektorensysteme (PET-Kamerasysteme oder – Scanner) mit Recheneinheit zur Messung der Radioaktivitätsverteilung im Patienten und zur Auswertung der Bilddaten
Die modernen PET-Kamerasysteme beruhen auf der Koinzidenzdetektion von bei der Positronenannihilation ausgesandten Gamma-Quanten. Die modernen PET-Kamerasysteme sind als Ringsysteme konzipiert, um alle Koinzidenzereignisse in einer Ebene detektieren zu können. Im Zuge der Entwicklung wurden diese Systeme als Multiringsysteme konzipiert, um ein größeres axiales Gesichtsfeld der PET-Kameras zu ermöglichen. PET-Scanner der neuen Generation verfügen in der Regel über 18-32 Detektorringe, die ein axiales Gesichtsfeld von ca. 15 cm erzielen. Die Rechner der modernen PET-Scanner erlauben, die Aktivitätsverteilung im Körper dreidimensional (3D-Modus) bildlich darzustellen. Die Verwendung des 3D-Modus gewährleistet im Vergleich zum 2D-Modus eine bessere Qualität der PET-Bilder bei Reduktion der Strahlenbelastung des Patienten und Verkürzung der Messzeit. Um eine präzise Erfassung der emittierten Gamma-Strahlung sicherzustellen, wird ihre Abschwächung im normalen Gewebe gemessen und bei der sog. Transmissionskorrektur berücksichtigt. Ursprünglich eine zeitaufwendige Prozedur, die zusätzlich zur Emissionsmessung durchgeführt werden musste, wird in PET-Scannern der neuen Generation die Messung der Transmission simultan zur Messung der Emission durchgeführt.

Generell werden die PET-Systeme mit Koinzidenzmessung in Vollringsysteme (sog. dedicated systems) und Doppelkopfkoinzidenzsysteme unterteilt.

Die Vollringsysteme stellen die „klassischen“ Geräte für PET-Untersuchungen dar. Abhängig vom eingesetzten Szintillatormaterial und der Technik (insbesondere der Technik der Transmissionsmessung) sind hier Unterschiede bezüglich der zeitlichen, personellen und materiellen Aufwandes feststellbar. Ob daraus bestimmte Qualitätsunterschiede in der PET-Messung resultieren können, kann nur im direkten Vergleich der unterschiedlichen Vollringsysteme geklärt werden. Solche Vergleiche liegen nicht vor.

Die Doppelkopfkoinzidenzsysteme sind preisgünstigere PET-Systeme, die nach Angaben der Hersteller als eine Option für Einrichtungen mit niedrigem bis mittlerem PET-Untersuchungsvolumen oder mit begrenztem Budget entwickelt wurden. Die Messzeit bei diesen Geräten ist erheblich länger im Vergleich zu den Vollringgeräten, so dass die Zahl der pro Tag durchgeführten PET-Untersuchungen geringer ist. Bezüglich der technischen Ausrüstung sind deutliche Unterschiede feststellbar. Ob die Doppelkopfkoinzidenzsysteme generell eine ausreichende diagnostische Treffsicherheit bieten, ist derzeit offen und sollte ggf. unter Studienbedingungen untersucht werden.

Der MDK-Bericht, die Papiere der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der im Auftrag des BMG in Arbeit befindliche HTA-Bericht der MHH Hannover beziehen sich ausschließlich auf Vollringsysteme. Auch die vom Bundesausschuss recherchierte aktuelle Literatur bezieht sich, soweit aus den Veröffentlichungen ersichtlich, weit überwiegend auf Vollringsysteme.

Verbreitung

Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, 1994 17 PET-Standorte und 1998 waren es 48. Nach Informationen der Herstellerfirma Siemens vom September 2001 gibt es derzeit in Deutschland 70 PET-Standorte (Siemens und andere Hersteller, siehe Anhang 17.5.5). Informationen über die Anzahl der untersuchten Patienten liegen dem Ausschuss nicht vor.
Im Vergleich dazu gibt es in Belgien derzeit 15 PET-Standorte, in Holland 2, in Großbritannien 14, in der Schweiz 7 und in Frankreich 4 (Angaben des Wissenschaftsrates 2002).

Strahlenbelastung bei PET-Untersuchungen:

Die Strahlenbelastung in der nuklearmedizinischen Diagnostik wird bestimmt durch die applizierte Aktivität, den Photonenanteil der emittierten Strahlung und durch die effektive Halbwertszeit. Die Strahlenschutzkommission hat 1997 eine umfangreiche Stellungnahme zu der effektiven Dosis verschiedener in der Nuklearmedizin gebräuchlicher Radionuklide im Vergleich zu den Positronen-emittierenden Radionukliden zusammengestellt.

So lag die effektive Äquivalenzdosis von

370 MBq ^{18}F-FDG	bei 7,4 mSv
111 MBq ^{67}Gallium-Citrat	bei 12,2 mSv
555MBq ^{99m}Technetium	bei 3,2 mSv

Die effektive Dosis bei einem Spiral-CT des Thorax zwischen 3,2 und 5,4 mSv.

Die durch PET entstehende Strahlenbelastung der Patienten liegt somit im Rahmen der Strahlenbelastung anderer nuklearmedizinischer Verfahren. Für die Indikationsstellung gelten bei PET generell die gleichen Einschränkungen (Schwangere, Kinder u.a.) wie bei anderen, ionisierende Strahlung nutzenden bildgebenden Verfahren.

Nach Sichtung der Literatur scheinen derzeit u.a. folgende technische Aspekte einer weiterführenden Diskusssion und Standardisierung zu bedürfen:

- SUV-Wert (standard uptake value) – standardisierter Wert der Aufnahme des radioaktiven Stoffes
- Transmissionsmessung (Schwächungskorrektur)
- Dynamische PET-Messungen
- Auflösungsvermögen
- Einfluss der Histologie auf die FDG-Speicherung

7. Indikationsfelder, bei denen die PET erprobt wird

Hinweise zur Anwendungfeldern der PET aus der Literatur

Die bisherige Anwendungsgebiete der PET umfassen

- Glukosemetabolismus, Aminosäure- und Fettstoffwechsel
- Signalübermittlung (Rezeptorbindung und Biochemie von Neurotransmittern)
- Regionale Durchblutung und Sauerstoffverbrauch
- Energieverbrauch
- In vivo Pharmakokinetik
- Hormon-, Antigen- und Gentargeting.

Dabei lassen sich die potentiellen Indikationsfelder der Positronen-Emissions-Tomographie im Wesentlichen in drei Gebiete unterteilen. Dies sind die kardiologischen, onkologischen und neurologischen Indikationen. Darüber hinaus findet die PET aber auch Anwendung in vielen weiteren z.B. orthopädischen (Schleudertrauma) und internistischen (Fieber unbekannter Herkunft) Fragestellungen, so dass insgesamt eine Vielzahl von Indikationen zur Anwendung der PET wissenschaftlich erprobt und diskutiert wird. Nach Kenntnis des Ausschusses betrifft dies u.a.:

<u>Neurologie</u>
Basalganglienerkrankungen
  Parkinson
  Huntington
Demenz
  Alzheimer
Epilepsie
Hirn- / ZNS-Tumoren
  Meningiome
  Gliom
Depression
Schlaganfall
Schizophrenie
Hirnatrophie
Neuropsychiatrie
Drogenmissbrauch

<u>Kardiologie</u>
z.B. Koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Herztransplantation

<u>weitere Indikationen</u>
Knochenerkrankungen
Zahnmedizin
Rheuma
HIV
Orthopädie
  Schleudertrauma
Fieber

<u>Onkologie</u>
Primär- und Rezidivdiagnostik, Metastasensuche und Therapiemonitoring bei malignen Tumoren, z.B.

  Kopf-Hals-Tumoren
Lungenkarzinom
Schilddrüsenkarzinom
Ösophaguskarzinom
Gallenblasenkarzinom
Pankreaskarzinom
kolorektale Karzinome
Lebertumoren
neuroendokrine Tumoren
Nierenkarzinom
Prostatakarzinom
Hodentumoren
Mammakarzinom
Ovarialkarzinom
Knochen- und Weichteilsarkome
malignes Melanom
maligne Lymphome
CUP

Hinweise zu Anwendungfeldern aus den Stellungnahmen

In den Stellungnahmen wird verschiedentlich Bezug genommen auf die Konsensus- / Positionspapiere des 1993 gegründeten Arbeitsausschuss „Positronen-Emissions-Tomographie (PET)“ der **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin** (DGN), in der Indikationen benannt sind. Mit der jeweiligen Auflistung wird auch eine Empfehlung in Anlehnung an die Beurteilungskriterien des American College of Cardiology / American Heart Association [JACC 1995; 25(2): 521-527] über den klinischen Nutzen der PET abgegeben:

1a angemessen, klinischer Nutzen ist erwiesen
1b akzeptabel, Ergebnisse deuten auf klinischen Nutzen hin
2a möglicherweise hilfreich, aber der Nutzen ist noch nicht ausreichend belegt
2b aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
3 meistens ohne klinischen Wert

Bzw. für die kadiologischen Indikationen:

++ herausragender Stellenwert
+ Stellenwert
(+) Stellenwert in ausgewählten Situationen
0 kein Stellenwert

Als 1a bzw. ++ Indikation werden von den Arbeitgruppen der DGN angesehen:

Onkologie ["Onko-PET III 2000" *Eur J Nucl Med* 28 (11):1707-1723, 2001, übersetzt durch die Geschäftsführung]

- Differenzierte Schilddrüsen-Karzinome: Vermutetes Rezidiv oder Metastasen (hTG-Erhöhung oder pathologische morphologische Bildgebung) und negativer Jod-Scan
- Ösaphaguskarzinom: Fernmetastasen und Lymphknotenstaging
- Pankreaskarzinom: Differentialdiagnostik (Abgrenzung zur Pankreatitis)
- Kolorektale Karzinome: Restaging (Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen, Fermetastasen) bei begründetem Verdacht (z. B. Tumormarkererhöhung)
- Kopf - Hals -Tumoren: Lymphknotenstaging, Rezidivdiagnostik, Suche nach unbekanntem Primärtumor bei sonst negativer Bildgebung und vorliegender Histologie
- Lungenkarzinom: Rezidivdiagnostik, Fernmetastasensuche (extrathorakal außer Hirnmetastasen), Differentialdiagnostik von Lungenrundherden bei Patienten mit erhöhten Operationsrisiko, Lymphknotenstaging des nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinoms
- Non-Hodgkin Lymphom: Therapiekontrolle
- Malignes Melanom: Rezidivdiagnostik oder Follow-up bei pT3 und pT4 Tumoren oder bei Vorliegen von Fernmetastasen
- Hirntumoren: Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen (mit F-18-FDG); Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs (mit F-18-FDG); Bestimmung des Biopsieortes bei V.a. Gliom (mit F-18-FDG)

Neurologie [„Der Nervenarzt“ 1998; 69: 1045-1060]

- Hirntumoren: Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen (mit F-18-FDG); Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs (mit F-18-FDG); Bestimmung des Biopsieortes bei V.a. Gliom (mit F-18-FDG)
- Basalganglienerkrankungen: Frühe Differenzialdiagnose des M.Parkinson (mit F-18-Fluorodopa); Frühe Diagnose von Multisystemdegenerationen (mit F-18-FDG oder Rezeptorliganden); Früherkennung der Huntingtonschen Erkrankungen (mit F-18-FDG)
- Demenz: Frühdiagnostik der primären Demenzen (mit F-18-FDG)
- Epilepsien: Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik bei Temporallappenepilepsien mit (F-18-FDG)

Kardiologie [„Der Kardiologie“ 1996; 85: 453-468 und SN Prof. Schwaiger 2001]

Indikationsliste “Verdacht auf KHK”

Anamnese / EKG	Koronar-angiographie	Echokardio-graphie	Perfusion SPECT/PET	Pumpfunktion GSPECT/RNV
++	++	++	++	(+)

Indikationsliste “Bekannte KHK”

	Anam-nese/ EKG	Koronar-angio-graphie	Echo-kardio-graphie	Perfu-sion SPECT / PET	Meta-bolismus FDG-PET [1)]	Pump-funktion GSPECT / RNV
Ischämienachweis	+	+	++	++	0	+
Vitalitätsnachweis	(+)	(+)	++	++	++	+
Prognose	0	(+)	(+)	++*	++	++
- vor nicht-kardialer OP	0	(+)	(+)	++*	0	++
Therapiekontrolle	+	+	+	++	0	+

Indikationsliste “Akute Ischämie/akuter Myokardinfarkt”

	Anamnese / Belas-tungs-EKG	Koronar-angio-graphie	Echo-kardio-graphie	Perfusion SPECT / PET	Meta-bo-lismus PET	Pump-funktion GSPECT / RNV
akut						
- Primärdiagnostik	++	++	++	(+)	0	+[1)]
- Therapiekontrolle	+	++	++	++	0	(+)
Hospitalphase						
- Ischämienachweis	+	+	++	++*	*	+
- Prognose	0	(+)	(+)	++*	*	++
- Vitalität	(+)	(+)		++	++	(+)

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert, (+) *eingeschränkter Stellenwert*, 0 *kein Stellenwert*
** PET: Erste Daten vergleichbar mit SPECT 1) Rechtsventrikulärer Infarkt*

Indikationsliste: "Kardiomyopathien"

	Anamnese/ EKG	Koronar-angio-graphie	Echo-kardio-graphie	Perfusion PET / SPECT	Pumpfunktion GSPECT/RNV
Primärdiagnostik/Verlauf	+	+	++	0	++
Ischämisch vs. Dilatativ	(+)	+	+	+	0
HOCM Prognose	(+)	0	++	+	0
Kardiotoxische Chemo-therapie	0	+	++	0	++

Die vollständigen Empfehlungen der DGN finden Sie in Anhang 17.2.4

Hinweise zu Anwendungfeldern in anderen Ländern

Prinzipiell ist voranzustellen, dass die streng sektorale Gliederung des deutschen Gesundheitssystemes sich nicht gleichförmig in anderen Gesundheitswesen wiederfindet. So werden beispielsweise Entscheidungen in der Schweiz oder Australien für beide Sektoren getroffen, so dass die Fragestellung, ob es sich um eine ambulante Technologie handelt, nicht dezidiert in die Entscheidungsfindung eingeht.

Von der FDA in den USA grundsätzlich zugelasse Tracer und Indikationsfelder sind

- F-18-Fluorodeoxyglucose für alle onkologischen Indikationen und (in Verbindung mit einer Dartellung der myokardialen Perfusion) für den Nachweis von linksventrikulärem Myokardium mit einem residualen Glucosemetabolismus und einem reversiblen Verlust der systolischen Funktion zugelassen. Darüber hinaus sind zwei weitere Tracer anwendbar:
- N-13-Ammoniak zur Darstellung des Myokardiums in Ruhe und unter pharmakodynamischer Belastung
- F-18-Natriumfluorid zur Epilepsiediagnostik und für Indikationen, die bildgebende Verfahren des Skeletts benötigen

Zugelassene Indikationen des staatlichen Versicherers medicare (USA, 2001):

- Lungenkarzinome (nicht kleinzellige) (Diagnose, Staging und Restaging)
- Ösophaguskarzinome (Diagnose, Staging und Restaging)
- Kolerektale Karzinome (Diagnose, Staging und Restaging)
- Lymphome (Diagnose, Staging und Restaging)
- Melanome (Diagnose, Staging und Restaging, nicht zur Diagnostik regionaler Lymphknoten)
- Diagnose, Staging und Restaging bei Kopf-Hals-Tumoren (außer Tumoren des zentralen Nervensystems (CNS) und Schilddrüse)
- Mammakarzinom
- Myocardiale Vitalitätsdiagnostik (nur nach unklaren Ergebnissen der SPECT)
- Epilepsie (präoperative Diagnostik)

In der Schweiz ist die Anwendung der PET sektorübergreifend nur an wenigen PET-Zentren zugelassen, die eine Aufnahme der Patienten in ein Evaluations-Register mit

der Gewährleistung einer angemessen langen Nachverfolgung (follow-up) des weiteren klinischen Verlaufs bei den mit PET diagnostizierten Patienten vorsieht:

- Bei therapieresistenter fokaler Epilepsie
- Präoperativ bei Hirntumoren
- Präoperativ vor einer aufwendigen Revaskularisationschirurgie bei zerebraler Ischämie
- Präoperativ vor einer Herztransplantation
- Tumorstaging von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und vom malignen Melanom

- Bei malignen Lymphonen: Staging, Resttumordiagnostik, Rezidivdiagnostik
- Beim Keimzelltumor des Mannes: Staging, Resttumordiagnose nach Therapie
- Beim kolorektalen Karzinom: Restaging auf Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen bei begründetem Verdacht (z.B. Tumormarkerhöhung); Diagnose zur Differenzierung einer Narbe gegenüber einem Tumor; Resttumordiagnose nach Therapie
- Beim Mammakarzinom: Lymphknotenstaging; Diagnose von Fernmetastasen bei Hochrisikopatienten.

- Abklärung von Demenzen bei Personen, die jünger als 70 Jahre sind.

- Bei einem nuklearkardiologisch, echokardiographisch oder koronarangiographisch dokumentierten Infarkt und Verdacht auf „Hibernating Myocardium“ vor einer Intervention (PTCA/CABG) zum Nachweis oder Ausschluss einer Ischämie bei angiographisch dokumentierter Dreigefässerkrankung, zum Beispiel auch nach Bypass bei komplexer Koronaranatomie.

Angaben zur Nutzung der Methode in anderen Ländern bzw. Versicherungssystemen finden sich auch in den indikationsbezogenen Kapiteln.

8. Arzneimittelrechtlicher Zulassungsstatus der PET-Tracer in Deutschland

Zur Durchführung der PET werden radioaktive Tracer-Substanzen benutzt, die den Patienten vor der Untersuchung intravenös injiziert werden. Gemäß § 2 AMG handelt es sich damit bei den Tracern um Arzneimittel, die bei der Zulassung und Anwendung den hierfür erlassenen arzneimittelrechtlichen Vorgaben unterliegen. Zur Abklärung damit zusammenhängender Fragen hat sich der Ausschuss mit der Bitte um Auskunft an das BfArM gewandt. Das BfArM hat mit Schreiben vom 05.10. und 08.11.2001 (siehe Anhang 17.2.5 und 17.2.6) wie folgt Stellung genommen:

1. *„PET-Präparate sind wie alle radioaktiven Arzneimittel, die nicht zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind, gemäß § 2 Abs. 1 NR. 1 der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelten Arzneimittel (AMRadV) nur verkehrsfähig, wenn sie durch das BfArM zugelassen sind. Bei der Zulassung sind die Vorschriften des Vierten Abschnitts des Arzneimittelgesetzes (AMG) entsprechend anzuwenden. Dies gilt auch, wenn sie keine Fertigarzneimittel sind (§ 2 Abs. 2 AMRadV).*

2. *Der Antragsteller ist der Pharmazeutische Unternehmer im Sinne des AMG, und nur dieser darf als späterer Zulassungsinhaber das Arzneimittel in Verkehr bringen. Der Zulassungsinhaber kann aber muss nicht auch Hersteller dieses Arzneimittels sein. Die von den Landesbehörden zu erteilende Herstellungserlaubnis gehört zu den notwendigen – aber bei weitem nicht hinreichenden – Zulassungsvoraussetzungen. Mit der individuellen Zulassung für ein bestimmtes Arzneimittel werden damit auch der – oder möglicherweise mehrere – Hersteller erfasst. Von diesen grundsätzlichen arzneimittelrechtlichen Bestimmungen sind PET-Präparate nicht ausgenommen.*

3. *Die Prüfung des Sachverhalts „Inverkehrbringen“ und die Einstufung von Arzneimitteln als zulassungspflichtig fällt grundsätzlich – wie die gesamte Überwachung des Arzneimittelverkehrs – in die Zuständigkeit der jeweiligen Landesbehörden. Ob im Einzelfall diese Voraussetzungen bei der Herstellung und Abgabe von PET-Präparaten – etwa innerhalb von Kliniken – vorliegen, können wir als Zulassungsbehörde nicht entscheiden.*

4. *Die in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete für PET-Präparate mit dem Wirkstoff Fludeoxyglucose (18 F) wurden Ihnen bereits mitgeteilt. Es gibt bisher keine Zulassungen für PET-Präparate mit anderen Wirkstoffen. Wir weisen noch einmal ausdrücklich darauf hin, dass die Zulassung nicht „für einzelne Hersteller“ sondern jeweils einem bestimmten pharmazeutischen Unternehmer erteilt wird.*

5. *Die Formulierung „in Deutschland zugelassen“, schließt neben dem nationalen auch die europäischen Verfahren (zentral/dezentral) ein. Tatsächlich sind alle bisherigen Zulassungen für PET-Präparate national erfolgt.“*

Nach Mitteilung des BfArM ist in Deutschland allein die Substanz Fludeoxyglucose (^{18}F) als Tracer für die PET arzneimittelrechtlich zugelassen. Die Zulassung beschränkt sich auf die Indikationen

1. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
2. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
3. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
4. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
5. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Nach ergänzender telefonischer Mitteilung des BfArM liegen auch auf europäischer Ebene keine Zulassungen von PET-Tracern vor, die eine Erweiterung der oben genannten Indikationen in Deutschland beinhalten. Ebenso liegen nach Kenntnis des BfArM derzeit keine Anträge bei den zuständigen nationalen Zulassungsbehörden der EU oder bei der EMEA vor, weitere Tracer oder Indikationen europaweit zuzulassen.

Vor diesem Hintergrund hat der Ausschuss das BMG um Auskunft darüber gebeten, ob der Bundesausschuss Empfehlungen zu PET-Anwendungsbereichen abgeben könnte, für die keine arzneimittelrechtlich zugelassenen Tracer vorliegen. Das BMG hat am 19.11.2001 mitgeteillt, dass nach seiner Auffassung der Bundesausschuss eine Empfehlung nur für solche Anwendungsgebiete abgeben kann, für die die hierfür notwendigen radioaktiv markierten Substanzen eine entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung haben (siehe Anhang 17.2.7).

Der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ hat daraufhin seine Beratungen auf die oben genannten Indikationsbereiche eingeschränkt, für die arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer verwendet werden können. Nur diese stehen auf Grund der rechtlichen Gegebenheiten für eine potentielle diagnostische Anwendung in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der GKV zur Diskussion und sind gemäß § 135 Abs. 1 SGB V auf ihren Nutzen, ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen.

Wird die PET in Indikationsbereichen und unter Verwendung von Tracern angewandt, für die noch keine arzneimittelrechtliche Zulassung über das BfArM vorliegt, so handelt es sich um klinische Forschung, die gemäß der Deklaration von Helsinki nur unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgen kann. Dies gilt - siehe Mitteilung des BfArM - auch dann, wenn die verwendeten Tracer keine Fertigarzneimittel sind.

9. Beratungen der einzelnen Indikationen

Entsprechend dem im vorangehenden Kapitel 8 dargestellten, gegenwärtigen Status der arzneimittelrechtlichen Zulassung von PET-Tracern hat der Bundesausschuss sich mit folgenden zugelassenen Indikationen detailliert auseinandergesetzt:

1. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
2. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
3. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
4. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
5. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Vor Aufnahme der indikationsbezogenen Beratungen repetierte der Ausschuss zunächst eingehend die aktuelle Methodik diagnostischer Studien, deren qualitative Bewertung und Aussagefähigkeit. Dabei wurden erkenntnistheoretische Aspekte der Evaluation diagnostischer Verfahren (u.a. nach Thornbury 1991/1994) und deren Berücksichtigung in nationalen und internationalen HTA-Berichten eingehend erörtert. (siehe hierzu Kapitel 5. Informationsbewertung)

Im Mittelpunkt der Bewertung des Nutzens der PET steht – wie bei allen vergleichbaren internationalen Bewertungsverfahren – der über den Nachweis der Sensitivität und Spezifität hinausgehende Beleg aus prospektiven, möglichst vergleichenden Studien, dass bei Kenntnis von PET-Ergebnissen andere (bessere) therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse. Darüberhinaus sollte der Benefit dieser veränderten Therapiekonzepte in Bezug auf die für die Patienten relevanten Effekte („Outcomes“ wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) wissenschaftlich belegt sein.

10. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion

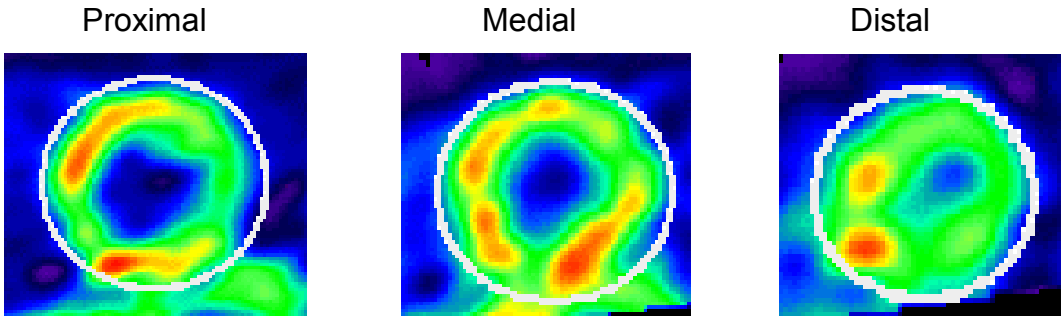
10.1. Hintergrund

Zur Standarddiagnostik in der Kardiologie gehört vor allem das Ruhe- und Belastungs-EKG, die Myokardszintigrafie, die Echokardiografie und die Koronarangiografie. Insbesondere werden die Stress-Echokardiografie und die Myokardszintigrafie bei solchen diagnostischen Fragestellungen angewandt, bei denen die Anwender der PET eine Indikation zur PET sehen. Es handelt sich um die Abklärung der KHK bei symptomatischen Patienten, die Identifizierung ischämischer Regionen vor PTCA oder Bypass-OP und die Erfolgsbewertung durchgeführter Revaskularisation bei weiterhin symptomatischen Patienten.

Zur Differenzierung irreversibler Gewebeschädigungen und noch vitalem, jedoch minderdurchblutetem Herzgewebe („stunned“, „hibernating“) wird eine Diskordanz, der sog. „mismatch“, zwischen Perfusionsmessung und Vitalitätsdiagnostik genutzt.
Zur Perfusionmessung werden nicht der Tracer FDG, sondern Rb-82, N-13-Ammoniak (NH3) u.a. eingesetzt, die bisher nicht durch das BfArM zugelassen sind.
Zur Vitalitätsdiagnostik wird F-18-FDG eingesetzt.

Die folgenden Abbildungen (in der Internet-Veröffentlichung dieses Berichts farbig) demonstrieren beispielhaft PET-Aufnahmen, die einen Mismatch zwischen Perfusion und Metabolismus demonstrieren sowie die Übertragung auf sog. „polar maps“, die eine standardisierte Dokumentation und Auswertung der PET-Aufnahmen ermöglichen. Diese Technik kann ebenso zur Dokumentation und Auswertung von SPECT-Aufnahmen genutzt werden. Sie ist auch in der Studie von Siebelink et al 2000 (siehe unten) zur Verblindung von PET und SPECT-Aufnahmen eingesetzt werden, da nach Übertragung der Ergebnisse auf polar maps der Auswerter nicht mehr unterschieden kann, ob die Ergebnisse mittels PET oder SPECT gewonnen wurden.

PE-Tomografien des Herzens (Beispiele)

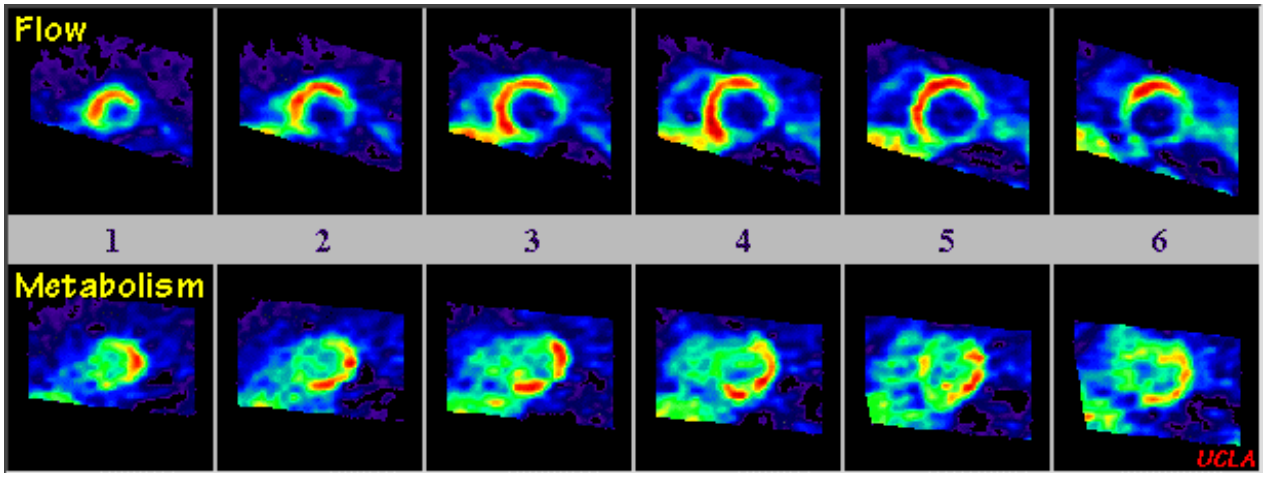


(Abb. 2: PE-Tomographien des Herzens)

Die Farbcodierung ist in diesen Aufnahmen so gewählt, dass gut durchblutete Bezirke bzw. Bezirke mit hohem Metabolismus gelb bis orange, Bezirke mittlerer Aktivität grün und Bezirke minderer Aktivität blau dargestellt werden.

Darstellung eines „mismatch“ zwischen Perfusion und Metabolismus

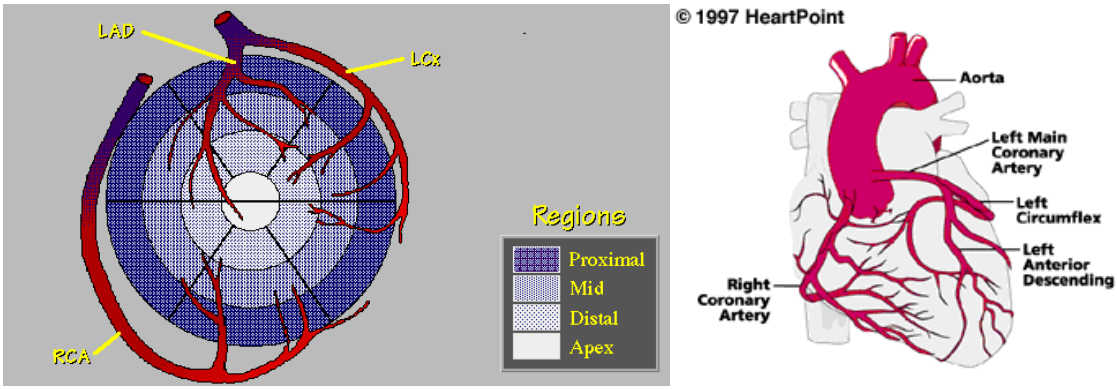
Die folgenden Bilder zeigen parallel PE-Tomografien zur Perfusion und zum Metabolismus der jeweils gleichen Herzschicht. Deutlich wird die Diskordanz (mismatch) zwischen einem hohen Durchfluss (eher „oben links“) versus hohem Metabolismus (eher „rechts bis rechts unten“).



(Abb. 3: Darstellung eines "mismatch" zwischen Perfusion und Metabolismus)

Übertragung der Tomografie-Serien auf planare „polar maps“

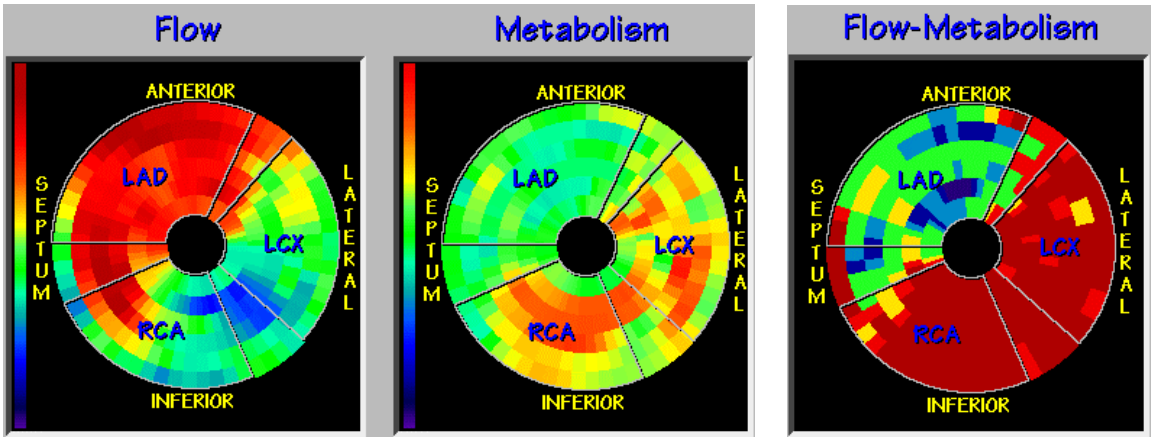
Um eine Korrelation zwischen den Befunden der PET-Aufnahmen und den betroffenen Koronargefäßen herzustellen wird das Herz planar, also 2-dimensional, kreisförmig dargestellt. Somit wird die Auswertung und Interpretation der PE-Tomografien standardisiert in einer Abbildung zusammengefasst sowie die Auswertung und Interpretation wesentlich erleichtert.
Die folgenden Abbildungen demonstrieren, wie durch eine Sektorierung der polar maps eine anschauliche Korrelation von nachgewiesenen mismatches und betroffenen Koronararterien ermöglicht wird.



(Abb. 4: Sektorierung der "polar maps")

Erstellung von Polar Maps zur Darstellung eines Mismatch

Die folgenden Abbildungen demonstrieren, wie die Ergebnisse der Flussmessung (flow) mit der Vitalitätsmessung (metabolism) in einer polar-map zusammengefasst werden können, die zur abschließenden Diagnostik genutzt werden kann.



(Abb. 5: Zusammenfassung der Flussmessung (flow) mit der Vitalitätsmessung (metabolism) in einer polar-map)

10.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft

In der Stellungnahme der Projektgruppe P20 „PET“ der MDK-Gemeinschaft (Stand: September 1999) wurde die Literatur bis einschließlich 1998 analysiert und die diagnostische Wertigkeit der PET geprüft. Diejenigen klinischen Studien, welche für den Bericht der MDK-Gemeinschaft den besten Erkenntnisgewinn bereitstellten (beste Evidenz) werden dem Ausschuss detailliert vorgestellt und im einzelnen durch den Ausschuss erörtert. Der Ausschuss bestätigt die Auswahl und den Umfang der Literatur als umfassend und nicht ergänzungsbedürftig.

Die Studien von
- Senior et al 1994,
- Vanoverschelde et al 1996,
- Senior et al 1995,
- Beller et al 1991
- Santoro et al 1998
- Manblant et al 1995

stellten Daten zur Sensitivität und Spezifität der Stress-Echokardiografie, der Dobutamin-Stress-Echokardiografie (DEC) sowie der SPECT bei KHK vor einer Revaskularisation bereit. Bestimmt wurden die Sensitivität und Spezifität der Verfahren anhand des funktionellen Ergebnis nach der Revaskularisationsbehandlung ermittelt durch eine (erneute) Stress-Echokardiografie:

Senior et al 1994 zeigten für die Stress-Echokardiografie im Vergleich zur SPECT in der Perfusionsdiagnostik bei einer KHK mit einer mindestens 50%igen Stenose eine vergleichbare Sensitivität (93 vs. 95%), die SPECT war jedoch weniger spezifisch als die Stress-Echokardiografie (94% vs. 71%). *Vanoverschelde et al 1996* ermittelten im Vergleich der Tl-SPECT mit der DEC bei Patienten mit KHK und einer entweder

hochgradigen Koronarstenose bzw. einem Myokardinfarkt für akinetische Segmente eine Sensitivität von 77% vs. 56% und eine Spezifität von 75% vs. 86%. Für hypokinetische Segmente lag die Sensitivität bei 84% vs. 29%, die Spezifität bei 84% vs. 68%.

Beller et al 1991 stellten in einer Übersichtsarbeit die Ergebnisse von vier Studien für die Perfusionsdiagnostik mittels Tl-201-SPECT eine mittlere Sensitivität von 91% und mittlere Spezifität von 89% dar. *Senior et al 1995* zeigten für die Vitalitätsdiagnostik mittels Tl-201-SPECT eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 78%.

Santoro et al 1998 berichteten über einen Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Dobutamin-MIBI-SPECT und Dipyridamol-MIBI-SPECT bei 60 Paatinen mit hochgradigen Koronarstenosen. Dabei zeigte die Dobutamin-MIBI-SPECT eine Sensitivität von 91% vs. 97% für die Dipyridamol-MIBI-SPECT. Die Spezifität der Dobutamin-MIBI-SPECT betrug 81% vs. 89% für die Dipyridamol-MIBI-SPECT. Manblant et al 1995 untersuchten die Aussagefähigkeit der Tc-99m-MIBI-SPECT in der Vitalitätsdiagnostik des Myokards bei 25 Patienten nach Revaskularisation. Dabei betrug die Sensitivität 100% und die Spezifität 67%.

Die Studie von
- **Williams 1994** sowie die
- gepoolte Analyse von **Bax 1997** et al

stellten Daten zur PET auch im Vergleich zu anderen Verfahren zur Verfügung, die die Datenlage, wie sie sich bis 1999 darstellte, repräsentativ wiedergeben:

In der retrospektiven Studie von **Williams et al 1994** wurde die diagnostische Treffsicherheit der PET mit Rb-82 in Bezug auf die Diagnose einer KHK in einem Gemeindekrankenhaus (St. Joseph's Hospital PET Center in Atlanta, Georgia) untersucht. Alle 1.460 KHK-Patienten, bei denen im Zeitraum 4/88-3/93 (36 Monate) eine Rb-PET im oben genannten Zentrum durchgeführt wurde, wurden in die Studie aufgenommen. Per Computer wurden davon 287 Patienten identifiziert, bei den innerhalb von 6 Monaten ein Rb-PET und eine Koronarangiografie durchgeführt wurde, verglichen wurde die diagnostische Treffsicherheit im Vergleich mit der der Koronarangiografie (Goldstandard). Die Aussagefähigkeit der PET wurde durch 3 unabhängige Untersucher ohne Kenntnisse von Vorbefunden oder der Vorgeschichte (Verblindung) beurteilt, um auch die Reproduzierbarkeit der Methode abschätzen zu können. Im Ergebnis zeigte sich eine ausgeprägte Abhängigkeit der Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit vom Schweregrad der koronaren Stenose.
Die Ergebnisse der drei Untersucher waren hinreichend reproduzierbar. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Treffsicherheit der Rb-82-PET mit den Ergebnissen von Vorstudien (aus Universitätskliniken) vergleichbar war. Die Studie ist aufgrund der fehlenden Untersuchung der diagnostisch-therapeutischen Konsequenzen, die sich aus der PET ergeben könnten von sehr präliminären Charakter und ist repräsentativ für das methodische Niveau der PET-Studien in der Mitte der 90er Jahre.

Bax et al 1997 verglichen anhand gepoolter Daten die diagnostische Treffsicherheit der damals verfügbaren Verfahren zur Vorhersage der funktionellen Erholung des Myokards nach einer Revaskularisation bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion aufgrund einer KHK. Erfasst wurden die Ergebnisse der PET, der Tl-201- Stress-Redistribution, der Tl-201-Ruhe-Distribution, der Tc-99m-MIBI-SPECT

und der der Low-dose-Dobutamin-Stress-Echokardiografie (LDDSE). Es wurden u.a. nur prospektive Studien eingeschlossen, die nachvollziehbare Daten zur Sensitivität und Spezifität der Verfahren bereitstellten. Im Ergebnis zeigte die LDDSE die höchste Spezifität bei vergleichbarer Sensitivität der Methoden und wurde deshalb von den Verfassern als Methode der ersten Wahl empfohlen. Trotz der durch die Autoren festgelegten Einschlusskriterien auch bei den für die gepoolte Analyse akzeptierten Studien, benannten die Autoren eine Reihe von schwerwiegenden methodischen Mängeln, u.a. das Fehlen randomisierter Studien, die niedrigen Patientenzahlen, unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung der positiven und negativen Befunde sowie fehlende Informationen über drop-out-Patienten.

In Anhang 17.5.2.4 befindet sich ergänzend eine Übersicht über die im MDK-Gutachten beurteilte Literatur zu dieser Indikation.

Bei detaillierterer Analyse der Studien zeigte sich eine erhebliche Inhomogenität der eingeschlossenen Patientengruppen, die kleinen Patientenzahlen und die höchst unterschiedliche Durchführungs- und Auswertungskonzepte der Studien liefern allenfalls Hinweise auf die diagnostische Treffsicherheit der Methoden. Keine der Studien befasst sich mit der diagnostischen, therapeutischen oder Outcome-Wirksamkeit, d.h. ob es auf der Basis der Ergebnisse der PET zu veränderten therapeutischen Entscheidungen käme und ob dies zu verbesserten therapeutischen Ergebnissen führen würde, ist durch die Studien nicht berücksichtigt worden.

Zusammenfassend zeigten die bis 1999 vorliegenden Studien, dass PET bei kardiologischen Fragestellungen im Vergleich zu der Standarddiagnostik keinen diagnostischen Zusatzinformationen liefert. Da eine angemessene Versorgung der betroffenen Patienten in der Kardiologie mit Hilfe der Standarddiagnostik gewährleistet ist, schlussfolgerten die Autoren des Gutachtens der MDK-Gemeinschaft über PET im September 1999, dass eine Einzelfall-Begutachtung bei allen kardiologischen Fragestellungen entbehrlich ist.

10.3. HTA-Berichte

Durch die Literaturrecherche des Ausschusses konnten folgende HTA-Gutachten identifiziert und beschafft werden, die sich mit dem Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der PET in der Kardiologie befassen (Anhang 17.2.1):

1. DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
2. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
3. Cowley, D., Corabian, P., Hailey, D., and Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging in the assessment of myocardial viability: Part 1: overview; Part 2: Details of studies. 1999.
4. INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
5. Agencia Eval Tecnol Sanit, Perez Lozano, J., and Perez de la Blanca, E. B. [Positron Emission Tomography: research sythesis on effectiveness in specific indications - systematic review]. 2000.

6. Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.
7. AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

im Einzelnen:

INAHTA, November 1999

Fragestellung: Welche gemeinsame Schlussfolgerung ist aus den zahlreichen PET-HTAs der INAHTA-Mitglieder zu ziehen?

Methodik: Systematische, tabellarisch Übersicht über PET-Assessments, die von INAHTA-Mitgliedern durchgeführt worden sind

Schlussfolgerungen der Autoren:

- Die diagnostische Zuverlässigkeit der PET ist besser als die anderer bildgebender Verfahren, insbesondere des Thallium-201 SPECT, das Ausmaß der Besserung ist jedoch unklar
- Die PET ist kostenintensiver als alle anderen nicht-invasiven Strategien
- Die PET kann die koronare Angiografie als den definitiven Standard zur Beurteilung einer KHK bei den meisten Patienten nicht ersetzen

Spezielle Schlussfolgerungen zum Nachweis vitalen Myokards bei Patienten mit KHK:

- Die meisten Assessments stellen eine im Vergleich zu anderen Verfahren vergleichbare Sensitivität und überlegene Spezifität fest. Die wenigen vergleichenden Studien waren jedoch methodisch fehlerhaft
- Die Daten waren nicht ausreichend um die Kosten-Effektivität der PET zu beurteilen und einen in Bezug auf das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis günstigen Einsatz zu belegen
- Die AHFMR stellte fest, dass die Daten für alle anderen funktionell bildgebenden Verfahren ähnlich limitiert waren (SPECT, DEC, MRT)
- Die CAHTA schlug eine limitierte Rolle für die FDG-PET für Patienten mit unschlüssigen Ergebnissen einer verzögerten Thallium-201 Reinjektions-Szintigrafie vor
- HAYES schlussfolgerte aus den Daten, dass die PET klinisch nützliche Daten nur bei Patienten liefert, die geeignete Kandidaten für eine Revaskularisation sind
- NCCHTA identifizierte als eine bedeutende Forschungspriorität die relative Kosten-Effektivität der Koinzidenz-SPECT und der 511 eV kollimierten PET zur Auswahl von Patienten für eine myokardiale Revaskularisation
- AHFMR schlussfolgerte, dass die Nutzung der PET in Kanada bei dieser Indikation mit prospektiven Studien assoziiert sein sollte, die einen langen Follow-up der Patienten vorsehen
- HAYES schlussfolgerte, dass die Effektivität der PET für die Beurteilung der Effekte einer pharmakologischen Therapie oder von Technologien, die eine Beeinflussung von Risiko-Faktoren bei Patienten mit KHK, Hypertonus oder Kardiomyopathie bewirken, noch nicht belastbar belegt ist

Auszüge aus dem Appendix C (INAHTA PET collaboration assessments of clinical PET)

Organisation	Indikation(en)	Quellen / Recherche	Assessment-Typ	Qualitätsbeurteilung	Schlussfolgerungen der Autoren
AETS 1995	Myokardiale Perfusion, Myokardiale Vitalität	Keine Angabe	Synthese von Berichten des ECRI und der AHCPR	Keine Angabe	PET und SPECT scheinen von ähnlicher diagnostischer Bedeutung in Bezug auf die Diagnose einer KHK und weiterführender therapeutischer Entscheidungen zu sein (AHCPR) Eine Entscheidung darüber, ob die PET die SPECT ersetzen sollte (oder umgekehrt) hängt davon ab, welches Verfahren kosten-effektiver ist
AHCPR 1995	Myokardiale Perfusion	Keine Angabe	HTA	Keine Angaben	Rb-82 PET und Thallium-201 SPECT scheinen nützlich für die Evaluation der myokardialen Perfusion und therapeutische Entscheidungen zu sein Die vorliegenden Daten, die über große Bereiche variieren, verdeutlichen nicht, ob verbesserte Aufnahmen unter Nutzung der Rb-82 PET zu besseren Sensitivitäten und Spezifitäten führen als die mit der Thallium-201 SPECT erstellten Die PET mit Rb-82 ist kostenintensiver als die planare Szinitigrafie, Thallium-201 SPECT und Echokardiografie, kostet aber weniger als die Angiografie. Ob die Nutzung einer teureren Technologie in besonderen Situationen notwendig ist, könnte in therapeutischen Entscheidungssituationen in Betracht gezogen werden
AHFMR 1999	Funktionelles diagnostische Bildgebung in der Bewertung der myokardialen Vitalität bei Patienten, bei denen eine Revaskularisation erwogen wird	Medline, Embase, ECRI 1993-Nov. 1998	Systematischer Review, Zielkriterien waren die Zuverlässigkeit und Effekte auf Therapieentscheidungen und den Outcome	Qualität der Evidenz zur Zuverlässigkeit: Poor-Fair Qualität der Evidenz zu Outcomes: Poor Detaillierte Kriterien für die Studienauswertung aufgeführt	Die Zuverlässigkeit in Bezug auf die Erkennung vitaler Regionen des Myokards scheint für die PET und die Echokardiografie ähnlich zu sein. Die Qualität der Studien führt jedoch zu limitierter Evidenz zur Zuverlässigkeit dieser Methoden bei dieser Anwendung. Es gibt wenig Informationen zum Beitrag dieser Methoden zum Outcome. Es gibt etwas Evidenz dazu, dass mittels PET Outcomes vorhergesagt werden können, dies ist jedoch unsicher. Die in die PET gesetzte Hoffnung in der Bewertung der myokardialen Vitalität wird noch nicht durch überzeugende Evidenz in Bezug auf einen Benefit in der Versorgung gestützt; die Daten in Bezug auf Vergleiche mit anderen Technologien sind limitiert und die technische Entwicklung schreitet rasch fort. Jede Anwendung in Alberta sollte innerhalb prospektiver Studien erfolgen, die einen langen follow-up der Patienten vorsehen.
BCBSA TEC 1996	Darstellung der myokardialen Perfusion zur Diagnose einer KHK; ergänzend		Kosten-Effektivitäts-Analyse		Die Kosten-Effektivitäts-Analyse verglich die unmittelbare Angiografie gegen die Anwendung der PET, SPECT, Stressechokardiografie, Planare Thallium-Szinitigrafie oder Belastungs-EKG als diagnostische Tests zur Auswahl von Patienten mit intermediärem KHK-Risiko* für eine Angiografie. Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis war recht hoch und nicht in dem Bereich, in dem andere Technologien im allgemeinen als kosteneffektiv anerkannt werden. Die inkrementelle Kosten-

Organisation	Indikation(en)	Quellen / Recherche	Assessment-Typ	Qualitätsbeurteilung	Schlussfolgerungen der Autoren
	zum Bericht BCBSA TEC 1995				Effektivität der PET lag im Vergleich zur SPECT bei 900.000 USD pro Lebensjahr bzw. 490.000 USD pro QALY. * definiert als 25-75%ige Wahrscheinlichkeit entweder an einer 50%igen oder größeren Okklusion des Hauptstammes der linken Koronararterie oder einer 70%igen oder größeren Okklusion irgendeiner anderen Koronararterie zu leiden
BCBSA TEC 1995	Myokardiale Perfusion bei Patienten mit einem „intermediären“ Risiko für KHK	Medline bis Aug 1995	Systematischer Review und gepoolte Analyse der PET-Leistung	Angabe detaillierter Kriterien zur Qualitätsbeurteilung[2]	Die PET unter Nutzung von Rb-82 zur Identifizierung einer KHK bei Patienen mit einem intermediären Risiko* für eine KHK zu leiden entspricht den Kriterien der BCBSA TEC * definiert als 25-75%ige Wahrscheinlichkeit entweder an einer 50%igen oder größeren Okklusion des Hauptstammes der linken Koronararterie oder einer 70%igen oder größeren Okklusion irgendeiner anderen Koronararterie zu leiden
CAHTA 1993	Myokardiale Perfusion, myokardiale Vitalität	Keine Angaben	Synthese der wissenschaftlichen Evidenz	Keine Kriterien angegeben (methodische Einschränkungen werden jedoch berücksichtigt)	In Bezug auf die myokardiale Perfusion sind die Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität zwischen der PET und der SPECT (bei Nutzung moderner Isotope) vernachlässigbar FDG-18-PET kann eine zusätzliche Technologie zur Darstellung vitalen Myokards und zur Beurteilung der Durchführbarkeit einer Revaskularisations-Behandlung bei Patienten sein, bei denen nach der Nutzung konventioneller Technologien keine definitive Diagnose gestellt werden kann (Thallium-201 Reinjektion nach 4 Stunden)
HAYES 1997	Myokardiale Perfusion, Myokardiale Vitalität, Monitoring des Therapieansprechens kardialer Erkrankungen	Medline, Healthstar, Embase, Current Contents, zusätzliche Informationen: FDA, ACC, AHA	Evidenzbasierte Evaluation oder systematischer Review	HAYES rating system	Die Evidenz in Bezug auf die Effektivität der PET ist stark beeinträchtigt durch methodische Fehler und inkonsistenter Methodik Die Effektivität der PET zur Therapiebeurteilung einer Revaskularisation, einer medikamentösen Intervention oder Risiko-Modifikation in Patienten KHK, nach Herztransplantation oder Kardiomyopathie ist nicht solide belegt Aufgrund ihrer Nicht-Verfügbarkeit sind Multicenter-Studien oder Meta-Analysen zum Beleg der Effektivität notwendig. Zusätzliche Studien sind erforderlich, um die Kosten-Effektivität der PET festzustellen und kontroverse Aspekte klarzustellen
HAYES 1999	Myokardiale Perfusion, Myokardiale	Medline, Healthstar, Embase,	Evidenzbasierte Evaluation	HAYES rating system	Die Evidenz deutet darauf hin, dass die PET die zuverlässigste und präziseste nicht-invasive Strategie zur Erkennung des Vorliegens und des Schweregrades einer KHK darstellt. Die PET wird die Koronarangiografie bei den meisten symptomatischen Patienten mit Verdacht auf

[2] Beurteilung des Studiendesigns: prospektiv, retrospektiv, unklar; Repräsentativität des Patientenkollektivs: ja, nein, unsicher; PET-Interpretation: quantitativ, qualitativ, unsicher; Maskierung der Untersucher: ja, nein, unsicher; „within-subjects“-Vergleich zu alternativen bildgebenden Verfahren: ja, nein, unsicher; Konsistenter und angemessener Referenz-Standard: ja, nein, unsicher; Klare und vollständige Präsentation, die eine Kalkulation von 4-Felder-Tafeln erlaubt

Organisation	Indikation(en)	Quellen / Recherche	Assessment-Typ	Qualitätsbeurteilung	Schlussfolgerungen der Autoren
	Vitalität	Current Contents, zusätzliche Informationen: FDA, ACC, AHA 1966-7/99	oder systematischer Review		KHK nicht ersetzen. Die primäre kardiale Indikation besteht in der Beurteilung der myokardialen Vitalität und Erkennung der Patienten mit KHK und linksventrikulären Erkrankungen, bei denen ein hohes Risiko für kardiale Ereignisse besteht und die von einer Revaskularisation am ehesten profitieren würden. Die aus der PET resultierenden Informationen sind nur für diejenigen von klinischen Nutzen, bei denen eine erfolgreiche Revaskularisation wahrscheinlich ist
MSAC (früher NHTAP) 1990	Myokardiale Perfusion, Myokardiale Vitalität	Keine Angaben	Narrativer Review mit Kosten-Analyse	Kein Kriterien spezifiziert	Es liegt noch nicht genügend Evidenz für eine Routineanwendung der PET als in der klinischen Versorgung in Australien vor Wenn wie vorgeschlagen PET-Geräte in Australien aufgestellt werden sollten, sollten sie einer koordinierten Evaluation der klinischen und ökonomischen Benefits unterliegen. Es sollten keine weiteren Anlagen erwogen werden bis die Evaluationen abgeschlossen sind
NCC-HTA 1999	Myokardiale Perfusion, Myokardiale Vitalität	Ovid Medline, Cochrane Library 1996-1999	Systematischer Review		Die Evidenz in Bezug auf die diagnostische Zuverlässigkeit wird durch methodische Verzerrungen (Bias) beeinträchtigt und bezieht sich nur auf kleine Patientenzahlen Es wird Evidenz bezüglich der Kosten-Effektivität in allen vorgeschlagenen klinischen Indikationen benötigt
OS-TEBA 1999	Myokardiale Perfusion, Myokardiale Vitalität	Cochrane Library, INAHTA, ACP Journal Club 1994-1998, PET-Berichte von AETS, AHCPR, VA	Literatur-Synthese, Untersuchung zur Anwendungshäufigkeit		Studien guter methodischer Qualität sind notwendig um die Rolle der PET in der Routineversorgung zu klären In besonderen Situationen könnte die PET einen komplementären Nutzen haben, möglicherweise eine Zukunft mit „hybrid or fusion imaging“ Die PET könnte in Bezug auf Einzelfallentscheidungen angemessen sein, unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristiken, des Patientenzustands, des diagnostischen Problems, der Qualität der vorliegenden Informationen und ihres möglichen Einflusses auf klinische Entscheidungen Es könnte angemessen sein, ein Register aller Fälle zu etablieren, in denen entsprechende Probleme vorliegen, mit dem Ziel, das Wissen um den praktischen Wert der PET zu vergrößern Es ist angesichts der Diskrepanzen angemessen die Resultate neuer Studien abzuwarten

Norwegen: Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.

Fragestellung: Diagnostische Wertigkeit der PET zur Bestimmung der kardialen Perfusion und der Vitalität des Myokards?

Methodik: HTA unter Berücksichtigung des Berichtes der INAHTA 1999 und der danach erschienenen Literatur. In den Schlussfolgerungen werden die Ergebnisse der INAHTA und der Expertengruppe des SMM dargestellt.

Schlussfolgerungen der Autoren zur Diagnostik der kardialen Perfusion (S.42):
- Die diagnostische Zuverlässigkeit der PET ist höher als die anderer bildgebender Verfahren, insbesondere im Vergleich zur Thallium-201-SPECT, doch das Ausmaß der Verbesserung ist unklar
- Die PET ist kostenintensiver als alle anderen nicht-invasiven Verfahren
- Die PET kann die koronare Angiografie als definitiven Standard zur Diagnostik der KHK bei den meisten Patienten nicht ersetzen

Schlussfolgerungen der Autoren zur Diagnostik des vitalen Myokards (S.42):
- Die PET gegenüber anderen Verfahren hat eine vergleichbare Sensitivität und überlegene Sensitivität
- Die Qualität der Daten zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der SPECT, der Dobutamin-Stress-Echokardiografie und der MRT sind ähnlich limitiert

Cowley, D., Corabian, P., Hailey, D., and Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging in the assessment of myocardial viability: Part 1: overview; Part 2: Details of studies. 1999.

Fragestellung: Derzeitiger diagnostischer Wert verschiedener bildgebender Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Vitalität bei Patienten mit KHK, bei denen eine Revaskularisation erwogen wird.

Methodik: HTA inklusive eines systematischen Reviews. Es wurde die Literatur zur PET, zur SPECT, zur DEC und MRT berücksichtigt.

Kurzzusammenfassung der Autoren: Die Resultate dieses Assessments deuten darauf hin, dass Leistungserbringer und Gesundheitsplaner diese Verfahren zur Beurteilung des vitalen Myokards mit Zurückhaltung bewerten sollten. Die vielversprechenden Ansätze sind noch nicht durch überzeugende Studien belegt worden, die eine Verbesserung der Versorgung der betroffenen Patienten belegen würden. Die Daten zum Vergleich der diagnostischen Wertigkeit sind limitiert und die technische Entwicklung geht schnell voran. Es wird vorgeschlagen, dass jede Anwendung dieser Verfahren in Alberta mit prospektiven Studien verknüpft sein sollte, die eine lange Beobachtung der Patienten mit einschließen.

Schlussfolgerungen der Autoren:
- Die Bewertung der Vitalität dysfunktionalen Myokards hat wichtige klinische Folgen. Wenn genügend vitales Gewebe vorhanden ist, könnte eine Revaskula-

risation zu einer verbesserten Funktion des linken Ventrikels, einer verbesserten Lebensqualität und einer längeren Überlebenszeit führen.

- Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Vitalität des Myokards sind die SPECT, die PET, die DEC und die MRT.
- Diese bildgebenden Verfahren haben das Potential, die Behandlung von Patienten mit einem dysfunktionalen Myokard zu verbesseren und zur Kosten-Effizienz beizutragen, indem nicht-angemessene Verfahren bei denjenigen, die Symptome eines Herzversagens zeigen, jedoch nicht von einer Revaskularisation profitieren würden, vermieden werden.
- Der Review der vorliegenden Literatur legt nahe, dass der Stellenwert dieser Technologien in der Routineversorgung noch unsicher ist. Es finden sich substanzielle methodische Limitationen in den meisten Studien. Es finden sich wenig Daten guter Qualität hinsichtlich ihres Einflusses auf Therapieentscheidungen.
- Die PET und die DEC scheinen das gleiche Maß an Zuverlässigkeit zu zeigen, obwohl die Evidenz limitiert ist.
- Es gibt einige Evidenz, dass die PET die Outcomes vorhersagen kann, dies ist jedoch nicht endgültig geklärt. Die Evidenz in Bezug auf den prädiktiven Wert der DEC ist sehr limitiert.
- Es existiert einige Evidenz, dass die Tl-201 SPECT eine höhere Sensitivität, jedoch niedrigere Spezifität als die PET haben könnte. Die Studien, welche eine höhere Spezifität für die Tl-201 SPECT zeigen, waren von schlechter Qualität.
- Outcome-Studien zur Tl-201 SPECT legen nahe, dass diese einen nützlichen prädiktiven Wert aufweist, die Reliabilität der Werte ist jedoch unsicher.
- Die FDG-SPECT scheint eine vergleichbare Sensitivität zur PET und DEC zu haben, die bisher durchgeführten Studien sind methodisch schwach und tendieren die Zuverlässigkeit der FDG-SPECT zu überschätzen. Die sestamibi-SPECT scheint weniger zuverlässig als die PET oder die Tl-201 SPECT zu sein.
- Die Durchführbarkeit der FDG-SPECT ist demonstriert worden, die Qualität der zur Verfügung stehenden Evidenz erlaubt keine adäquate Evaluation ihres Potentials in der klinischen Routineversorgung.
- Die Rolle der SPECT mit Tc-99-markierten Tracern steht noch nicht fest.
- Zur Anwendung von MRT-Methoden ist die Evidenz noch limitiert, aber es gibt Indikationen, bei denen diese in der Zukunft bedeutender werden könnten.
- In Bezug auf Besserung der Outcomes nach Revaskularisation bei Patienten, die für diese auf der Basis von bildgebenden Untersuchungen ausgewählt wurden, ist die Evidenz limitiert.
- Die Hoffnung, die in diese Verfahren gesetzt wurde, wird noch nicht durch überzeugende Evidenz in Bezug auf einen Benefit in der Versorgung bestätigt. Die Daten in Bezug auf einen Vergleich der Wertigkeit der Verfahren ist limitiert und die technische Entwicklung schreitet rasch kontinuierlich voran.
- Jede Anwendung dieser Methoden in Alberta zur Bewertung der myokardialen Vitalität sollte mit prospektiven Studien verknüpft sein, die einen langen Follow-up der Patienten mit einschließen.

Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.

Fragestellung: Forschungsschwerpunkte in Bezug auf die PET im britischen NHS

Methodik: Kurzgefasster HTA. Prinzipiel eine Aktualisierung des VHA-Reportes aus dem Jahre 1996, der jedoch keine kardiologischen Themen abhandelte. Beschränkung der Literatursuche auf Medline und die Cochrane Library.

Schlussfolgerungen der Autoren: Eine Studie muss durchgeführt werden, um die relative Effektivität der 511 keV kollimierten PET im Vergleich zur Gamma-Koinzidenz-Kamera zu bewerten; die Hoch-Energie-Kollimation könnte als „low-tech" bezeichnet werden, wenn sie jedoch ausreichend den Outcome für die Patienten in demselben Maße wie die Vollring- oder Gamma-Koinzidenz-PET beeinflussen kann, erfordert dies eine weitere Evaluation.

Agencia Eval Tecnol Sanit, Perez Lozano, J., and Perez de la Blanca, E. B. [Positron Emission Tomography: research sythesis on effectiveness in specific indications - systematic review]. 2000.

Fragestellung: Nutzen und Kosten-Effektivität der PET zur Perfusionsmessung und Vitalitätsdiagnostik am Herzen

Methodik: Literaturreview unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer HTA-Berichte

Schlussfolgerungen der Autoren:
Perfusion: Die Kosteneffektivität der PET ist für diese Indikation bisher nicht belegt worden. Vergleiche mit der SPECT sind notwendig, obwohl die SPECT selber in ihrer Effizienz nicht gut belegt ist. Insbesondere liegt kaum Evidenz für den Einsatz von Koinzidenzkameras vor.
Vitalität: Der Beleg der Kosteneffektivität der PET in diesem Bereich steht aus. Es stehen alternative Verfahren wie die DEC, SPECT und MRT zur Verfügung. Eine Anwendung sollte allenfalls erwogen werden, wenn die Ergebnisse einer Thallium-Szintigraphie nicht zu schlüssigen Ergebnissen geführt haben.

AETMIS. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001

Im HTA-Bericht der kanadischen AETMIS wird erwähnt, dass im Bereich der Kardiologie mehrere Studien niedrigen Evidenzgrades existieren, aber nur eine Studie mit guter methodischer Qualität, jedoch niedriger Power für die PET vorliegt. Diese Studie ziele ausserdem nicht auf diejenigen Patienten ab, die voraussichtlich am meisten von der PET profitiern könnten. Daher sei es nicht möglich, definitive Schlussfolgerungen zur systematischen Einführung der PET in die tägliche Versorgung zu ziehen. Der klinische Nutzen der PET wird dennoch für folgende Indikationen gesehen: Untersuchung der Myokardperfusion zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der koronaren Herzerkrankung und Untersuchung der Vitalität des Myokardgewebes.

10.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews

Am Heart Assoc. Cardiac positron emission tomography. CIRCULATION 84(1), 447-454. 1991.

Die oben genannte Veröffentlichung aus dem Jahre 1991 kann nicht den aktuellen Stand zur Nutzung der PET in der Kardiologie widerspiegeln, zeigt jedoch die schon 1991 von der AHA geforderten methodischen Standards zum Beleg der diagnostischen Wertigkeit der PET in der Kardiologie dar. Auf der Basis dieser Arbeit können die möglichen Fortschritte der letzten 10 Jahre kritisch hinterfragt werden.

Zwei spezifische Anwendungsbereiche der PET wurden erörtert:

1. Nicht-invasive Diagnose der KHK und Einschätzung der des Schweregrades,
2. Bestimmung der myokardialen Vitalität bei Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion

<u>1. Nicht-invasive Diagnose der KHK und Einschätzung des Schweregrades</u>

- Evaluation des regionalen myokardialen Blutflusses mit den am häufigsten genutzten myokardialen Perfusions-Tracern Rubidium-82, Ammoniak (NH_3) markiert mit Stickstoff-13 und Wasser markiert mit Sauerstoff-15
- die nicht-linearen Reaktionen der Rb-82- und des N-13-NH3-Extraktion auf Anstiege des Blutflusses begrenzen ihre Anwendbarkeit bei der Gewinnung quantitativer Flußmessungen mit dem Ziel einer Einschätzung des Schweregrades von Stenosen von Koronararterien. Da es sich bei Rubidium um ein Kalium-Analogon handelt, könnte die myokardiale Aufnahme von Rb-82 neben dem Blutfluss auch auf einen aktiven Kationentransport durch das Sarkolemm hinweisen. Ebenso muss der potentiellen Inkorporation von N-13-NH3 in Aminosäuren Rechnung getragen werden.
- Im Gegensatz zu N-13-NH3 und 82Rb erlaubt O-15-Wasser eine zuverlässige Messung des mykokardialen Blutflusses über einen weiten Bereich von Flusswerten. Die Aufnahmen zeigen jedoch die Aktivitäten des rechts- und linksventrikulären Blutpools. Myokardiale Perfusionsbilder können erst nach einer Substraktion der Blutpool-Aktivität, die durch einen anderes Positronenaussendendes Agens (z.B. Kohlenmonoxid markiert mit C11 oder O15) gewonnen werden, was in einem klinischen Kontext schwierig sein könnte. Die resultierenden Aufnahmen haben zudem eine niedrigere Auflösung als diejenigen, die mit entweder Rb-82 oder N-13-NH3 gewonnnen werden.

Vergleich der PET mit der Tl-201-Szintigraphie

- die erste veröffentlichte Studie, die einen direkten Vergleich der Ergebnisse der PET mit denjenigen der Tl-201-Szintigraphie bei denselben Patienten durchführte, zeigte bemerkenswert ähnliche Resultate [Tamaki et al. Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: comparison with nitrogen-13 ammonia positron tomography. J NUCL.MED 29(7), 1181-1188. 1988.]
- in einer weiteren Studie wurde die Tl-201-SPECT mit der Rb-82-PET verglichen. Es wurde eine verbesserte diagnostische Zuverlässigkeit der Rb-82-PET festgestellt, die aus einer niedrigeren Sensitivität in Bezug auf die Diagnose ei-

ner einer KHK mit der Tl-201-SPECT abgeleitet wurde. Die niedrige Sensitivität der Tl-201-SPECT könnte jedoch teilweise vom Zeitpunkt der Dipyridamol-Gabe abhängen, da Rb-82 zum Zeitpunkt des höchsten Dipyridamol-Effektes appliziert wurde, wohingegen Tl-201 6 Minuten nach dem Peak-Effekt gegeben wurde. 75% der falsch-negativen Tl-201-SPECT-Diagnosen wurden in Bezug auf die inferiore und posteriore Herzwand gestellt. Es ist fraglich (auch anhand dargestellter Beispiele) ob deshalb andere Auswerter als die der Studie, die Aufnahmen eher als (richtig) positiv eingeschätzt hätten [Go, R. T., Marwick, T. H., MacIntyre, W. J., Saha, G. B., Neumann, D. R., Underwood, D. A., and Simpfendorfer, C. C. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease [see comments]. J NUCL.MED 31(12), 1899-1905. 1990.]

- Präliminäre Ergebnisse einer dritten Studie zeigten ähnliche Sensitivitäten im Vergleich der Tl-201-SPECT und der Rb-82-PET in Bezug auf die Diagnose einer KHK. Die PET hatte eine höhere Spezifität als die SPECT. Die im Vergleich zu vorhergehenden Studien niedrige Spezifität der Tl-201-SPECT in dieser Studie könnte möglicherweise auf eine Patientenselektion zurückzuführen sein („posttest referral bias“), da eine initial auffällige Tl-201-SPECT als Anlass für eine anschließende Koronarangiographie und PET genutzt wurde [Stewart et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. Am J Cardiol. 67(16), 1303-1310. 15-6-1991.]

„Es ist die Meinung des Kommittees, dass noch keine Daten vorliegen, die eine deutliche Überlegenheit der PET über andere gegenwärtig anerkannte, leicht zugängliche und kostengünstigere Techniken zur Routinediagnostik der KHK oder für die Bestimmung der funktionellen Bedeutung der koronaren Stenose bei Patienten mit KHK zeigen.“

<u>2. Bestimmung der myokardialen Vitalität bei Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion</u>

- Eine verstärkte Aufnahme von FDG in Regionen mit reduzierter Perfusion („FDG-blood flow mismatch“) deutet auf ein ischämisches oder „hibernierendes“ Myokard hin, das als bevorzugtes metabolisches Substrat Glukose anstelle von Fettsäuren oder Laktat nutzt.
- Beständige oder erhöhte Nutzung von Glukose, abgeschätzt durch eine erhöhte regionale Aufnahme von FDG relativ zum Blutfluss, ist ein zuverlässiger klinischer Marker zur Unterscheidung von vitalen Myokard und myokardialer Fibrose
- In 2 kleinen Studien (17 bzw. 22 Patienten) wurde in Bezug auf eine Vorhersage einer regionalen postoperativen Funktion (Revaskularisation) ein positiv prädiktiver Wert von 78-85% und ein negativ prädiktiver Wert von 78-92% gefunden

  [Tillisch et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med 314(14), 884-888. 3-4-1986.
  Tamaki et al. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 64(14), 860-865. 15-10-1989.]

Vergleich der PET mit der Tl-201-Szintigraphie

- Da die Tl-201-Szintigrafie verbreiteter ist und auch geringere Kosten als die PET auslöst, ist es wichtig beim selben Patientenkollektiv die Resultate der Indentifizierung vitalen Myokards zu vergleichen.
- Vier Studien haben einen entsprechenden Vergleich vorgenommen
  [Brunken et al. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. J Am Coll.Cardiol. 10(3), 557-567. 1987.
  Brunken et al. PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at T1-201 SPECT. RADIOLOGY 172(1), 65-73. 1989.
  Tamaki et al. Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. Am J Cardiol. 62(4), 202-208. 1-8-1988.
  Tamaki et al. SPECT thallium-201 tomography and positron tomography using N-13 ammonia and F-18 fluorodeoxyglucose in coronary heart disease. Am J Cardiac Imaging 3, 3-9. 1989.]
- Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die PET der Tl-201-Szintigraphie in der Detektion von vitalen Myokard überlegen ist, da Gewebe, das aufgrund der Tl-201-Szintigraphie als irreversibel geschädigt eingestuft wurde, zu einem hohen Prozentsatz auf Basis der PET-Aufnahmen als vital betrachtet wurde. Die 4 Studien umfassten jedoch nur geringe Patientenzahlen (jeweils 12, 26, 22, oder 28 Patienten) und in keiner der Studien wurde ein unabhängiger Standard wie eine Besserung der Herzwandbewegung nach Revaskularisation zur Validierung eingesetzt. Des Weiteren ging die Schwere der Schädigung, wie durch die Tl-201-Szintigraphie festgestellt, nicht in den Vergleich der beiden Verfahren ein (Schwellenwerte?) und es erfolgte in allen 4 Studien nur eine einzige frühe Redistributions-Messung (nach 3-4 Stunden) des nach Belastung gewonnen Tl-201-Szintigramms.
- Es wurde gezeigt, dass spätere Redistributionsmessungen (8-72 Stunden) viele Defekte, die in frühen Messungen als irreversibel geschädigt eingeschätzt wurden, doch als vital beurteilt werden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die in den Studien angewandten planaren Szintigraphie-Techniken (u.a. frühe vs. späte Redistributionsmessungen) und deren Beurteilung (Schwellenwerte einer Einschätzung einer irreversiblen Schädigung) müssen kritisch hinterfragt werden [Bias zugunsten PET].
Essentiell ist eine Validierung der Vergleiche durch unabhänige Standard-Diagnoseverfahren (u.a. Besserung der Herzwandbewegung nach Revaskularisations-Behandlung).

10.5. Ökonomische Gutachten

Dem Ausschus lag folgender HTA-Bericht zur Gesundheitsökonomie der PET vor, der auch das Indikationsgebiet Kardiologie abhandelte:

Müller, A., Stratmann, D., Klose, T., und Leidl, R. Ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht. 2000.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen der Autoren aus *Müller, A., Stratmann-Schöne, D., Klose, T., and Leidl, R. Eine Übersicht über die ökonomische Evaluation*

der Positronen-Emissions-Tomographie. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 44(9), 895-902. 2001:
In der Kardiologie gibt es keine Einschätzung über die künftige Bedeutung der PET. Zwei Gründe können hierfür verantwortlich gekennzeichnet werden: zum einen die fortwährende technische Weiterentwicklung der nuklearmedizinischen Alternativverfahren wie der SPECT und zum anderen der fehlende medizinische Nachweis, dass der Zuwachs an diagnostischer Genauigkeit durch den additiven Einsatz der PET von Bedeutung für die Diagnosestellung in der Kardiologie ist. Dieses uneinheitliche Bild der Einschätzung der PET findet sich auch in den Ergebnissen der ökonomischen Evaluationsstudien wieder.
Die vorliegende Evidenz zur Messung der Myokardviabilität bei Herzinfarktpatienten mittels PET lässt zur Zeit aus gesundheitsökonomischer Sicht keine fundierte Einschätzung zur Kosteneffektivität dieser PET-Einsatzoption zu. Die Qualität der Aussagekraft der fünf Studien zur Kosteneffektivität als Diagnoseinstrument bei Verdacht auf KHK variieren von niedrig über mittel bis hoch. Die Kosteneffektivität des PET-Einsatzes bei der Diagnose von KHK hängt von der Vortestwahrscheinlichkeit ab, an einer KHK zu leiden. Allerdings liefern die ökonomischen Evaluationen von Garber et al, Patterson et al und Maddahi et al für Vortestwahrscheinlichkeiten unter der Grenze von 0,6 gegensätzliche Aussagen zur Kosteneffektivität der PET. Für Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit oberhalb von 0,6 empfehlen alle vier Analysen die sofortige Überstellung zur Angiographie. Folglich kann für den Einsatz der PET zur Diagnose von KHK keine gesundheitsökonomische Empfehlung abgegeben werden.

10.6. Leitlinien

Die Indikation wurde in der Leitlinienrecherche der ÄZQ berücksichtigt.

Fragestellungen:

1. In welchen Leitlinien wird die PET bei dieser Indikation empfohlen ?
2. In welchen Leitlinien wird die PET bei dieser Indikation nicht empfohlen ?
3. Sind diese Leitlinien evidenzbasiert oder welcher andere Grad der Begründung wird geltend gemacht ?

Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit KHK und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion

Leitlinie	**Aut./Hrsg/Dat.**	**Evidenzgrad**	**Empfehlungen / Kommentare**
Interventionelle Koronartherapie	AWMF (Dtsch Ges. Kardiologie, 98	Expertenbasiert (Konsens von 9 Experten / 145 Lit.- Angaben)	„Mittels PET kann myok. Vitaität bei bestehender Wandbewegungsstörung meistens geklärt werden“ (Abs. 2.4.)
ACC/AHA/ACP-ASM Guidel.for the Management of Patients with Chronic Stable Angina	Am. Coll Cardiol. et al. J Am Coll Card 33(1999) 2092-2197	Evidenzbasiert : Ev.-Gewichtg. A-C (RCT-Experten); Ev. Klass. I – III; 891 Lit.-	“PET möglicherweise effektiver als konvent. Myokardszint. bei Übergewichtigen, die nicht körperlich belastet werden können und bei denen Ind. zum Belastungstest be-

		Angaben.	steht (s. S. 2117 – keine Literaturangabe)
ACC/AHA Guid. for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction	Am. Coll Cardiol. et al. 1999 (update) www.acc.org/clinical/guidelines	Evidenzbasiert : Ev.-Gewichtg. A-C (RCT-Experten); Ev. Klass. I – III; 849 Lit.-Angaben.	"PET scanning is most sensitive in detecting viable myocardium, but because of the limitations described above (great variation among institutions in expertise and study quality) and the expense involved, it has little widespread applicability" (s. S. 129 – keine Literaturangabe) - Zusammenfass., ev.-basierte Empfehlungen (Tab. 11, S. 132) nennen PET nicht explizit
ACC/AHA Task Force Heart Failure Guidel.	Am. Coll Cardiol. et al. J Am Coll Card 26(1995) 1376-1398	Expertenbasiert : 112 Lit.-Angaben.	"The "gold standard" for the identification of nyocardial viability is PET, which is costly and not generally available" (s. Abschn. Systolic Dysfunction – Evaluation - keine Literaturangabe)
ACC/AHA Task Force Report "Guidel. for Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging	Am. Coll Cardiol. et al. J Am Coll Card 25(1995) 521-547	Expertenbasiert : 274 Lit.-Angaben.	"Until data from large-scale, definitive studies are published, PET is considered an effective modality for the non-invasive diagnosis of coronary artery disease but should be considered for routine diagnostic purposes only if the costs of PET are equivalent or less than the costs of SPECT imaging in the same community " (o.Lit.) PET might be used to assess myocardial viability after a thallium fails to provide definitive evidence.(o.Lit.)

Zusammenfassende Beurteilung der ÄZQ zur Leitlinienrecherche:

Die Indiaktion Myokard wird in einer nicht-evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, sowie in zwei evidenzbasierten und zwei expertenbasierten Leitlinien des American College of Cardiol. erwähnt. In den amerikanischen Leitlinien werden die Vorteile von PET nicht durch Literatur belegt. Die Indikation zu PET wird im Vergleich zu anderen Diagnostika aus ökonomischen Gründen kritisch bewertet.

10.7. Stellungnahmen

Das als Stellungnahme vorliegende Positionspapier der **DG Nuklearmedizin** (DGN) und der **DG Kardiologie** (DGK), der vom Arbeitskreis Nuklearkardiologie zusammengestellt wurde (Prof. Schwaiger, München), befürwortet die Anwendung der PET zur Messung der kardialen Perfusion sowie zur Vitalitätsdiagnostik des Myokards. Andere kardiale Indikationen werden zur ambulanten Anwendung nicht explizit empfohlen (Anhang 17.2.4.3).

Der Bericht nimmt im allgemeinen Stellung zum Einsatz nuklearmedizinischer Verfahren in der Kardiologie, beschränkt sich also nicht speziell auf die PET. Im folgenden sind die Kernaussagen dieses Konsensusberichte aufgelistet, die speziell für den Einsatz der PET bei kardiologischen Fragestellungen relevant sind:

- Die SPECT ist derzeitiger Stand der Technik und nur in Ausnahmefällen durch die planare Aufnahmetechnik zu ersetzen (S.3)
- Ein prinzipieller Vorteil der PET gegenüber der SPECT-Technik ist die Möglichkeit der absoluten Quantifizierung der dreidimensionalen Radioaktivitätsverteilung in vivo. Zusätzlich ist eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen (S.4)
- Koinzidenzkameras: Die klinische Wertigkeit z.B. zur Vitalitätsdiagnostik ist noch nicht abschließend geklärt (S.4)
- Beurteilung der kardialen Pumpfunktion: Bei der Äquilibriumtechnik werden nach intravenöser Injektion und Verteilung EKG-getriggerte planare oder auch SPECT-Aufnahmen durchgeführt, auch hieraus lässt sich die linksventrikuläre Pumpfunktion unter Ruhe und Stressbedingungen berechnen. Diese Methode wird derzeit zunehmend durch die EKG-getriggerte Myokardperfusionsszintigraphie (GSPECT) ersetzt (S.9)
- Myokardialer Stoffwechsel: Bei der Untersuchung des myokardialen Stoffwechsels ist die klinisch vorrangige Frage die Vitalität des Herzmuskels. Diese wird neben dem Einsatz der SPECT mit Tl-201 oder den TC-99m-markierten Perfusionsradiopharmaka derzeit am häufigsten mittels F-18-FDG-PET untersucht (S.9)
- In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass standardisierte Untersuchungsbedingungen, die gerade für die Quantifizierung des Glukosestoffwechsels unabdingbar sind, nur durch Einsatz der aufwendigen Clamp-Technik erreicht werden können (S.9)
- Klinisch wird in der Regel der Vergleich mit einer PET-Perfusionsstudie, soweit verfügbar, oder mit einer Myokardperfusions-SPECT erfolgen, um die typischen Match-/Mismatch-Befunde erheben und bewerten zu können (S.9/10)
- Sympathische Myokardinnervation: PET-Radiopharmaka zur Untersuchung und Quantifizierung der prä- und postsynaptischen sympathischen Myokardinnervation stehen derzeit ausschließlich für Fragestellungen in der Forschung zur Verfügung.
- Sowohl aus der SPECT- als auch der PET-Akquisition resultieren nach der Rekonstruktion der Rohdaten volumetrische Projektionen der Radioaktivitätsverteilung im Gesichtsfeld der Kamera.

- Quantifizierbare Auswertungen der Szintigramme sind durch semi- und vollautomatische Konturfindungsalgorithmen und Darstellung möglich, z.B. in sogenannten Polarmaps oder dreidimensional. Diese Techniken weisen in der Regel eine gegenüber der visuellen Analyse verbesserte Reproduzierbarkeit sowie die Möglichkeit des automatischen Vergleiches mit einem Kollektiv herzgesunder auf.
- Bei Einsatz der PET mit dynamischer Akquisition besteht die Möglichkeit einer absoluten Quantifizierung der zu untersuchenden Prozesse (z.B. Perfusion, Metabolismus). Für die entsprechenden Auswertungen stehen jedoch in der Regel standardmäßig noch keine kommerziell erhältlichen Softwarepakete zur Verfügung, die Quantifizierung wird daher fast ausschließlich im Bereich der Forschung eingesetzt.
- Primärdiagnostik der KHK: Durch Einsatz der Myokardperfusions-SPECT unter Belastungs- und Ruhebedingungen lässt sich die nicht-invasive Erkennung stenosierender, hämodynamisch relevanter Koronargefäßveränderungen deutlich verbessern. Ein alternatives nicht-invasives Verfahren ist die Stress-Echokardiographie, mit der im Gegensatz zur Myokardperfusionsszintigraphie nicht die Perfusion sondern die funktionellen Auswirkungen einer Myokardischämie untersucht werden. Durch Einsatz der Myokardperfusions-PET lassen sich Sensitivität und Spezifität in der Primärdiagnostik von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen weiter steigern, dieses Verfahren ist derzeit als nicht-invasiver „Goldstandard“ anzusehen, wegen der Verfügbarkeit und Kosten derzeit jedoch nicht klinisch verbreitet.
  Aktuelle Studien an großen Kollektiven von Patienten mit der Frage von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen konnten den additiven Wert der Myokardperfusions-SPECT gegenüber klinischen invasiven und nicht-invasiven Verfahren in Bezug auf die Vorhersage zukünftiger kardialer Ereignisse belegen (S.14/15).

Chronische Myokardischämie / Bekannte KHK

- Myokardischämie: Bei Patienten mit bekannter KHK besteht die größte Erfahrung bei der Bestimmung der Myokardperfusion mit dem Radiopharmakon Tl-201. Generell ist die SPECT-Akquisition der planaren Akquisition wegen einer genaueren Ischämielokalisation und der erhöhten Sensitivität bei ebenfalls verbesserter Spezifität vorzuziehen.
  Die Myokardperfusionsbestimmung mit PET bietet zur Evaluation einer Myokardischämie bei bekannter KHK im Vergleich zu den SPECT-Verfahren eine weitere Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit. Diese Verfahren sind daher als nicht-invasiver Goldstandard der Ischämiediagnostik anzusehen. In der Diagnostik der Myokardischämie erlangt die Stress-Echokardiographie in Folge der Verfügbarkeit und der Einfachheit der Durchführung zunehmend an Bedeutung.
  Wie bei der Primärdiagnostik der KHK besteht keine 100%ige Übereinstimmung der nuklearkardiologischen Befunde mir dem „Referenzverfahren“ Koronarangiographie. Dies ist darin begründet, dass die nuklearkardiologischen Verfahren sämtlichst funktionelle Analysen darstellen, während die Koronarangiographie ein morphologisch bildgebendes Verfahren ist.

Die Weiterentwicklung der EKG-getriggerten Myokardperfusionsszintigraphie oder FDG-PET-Untersuchung mit der Möglichkeit der Bestimmung der Wandverdickung hat das Potential, ähnlich der Stressechokardiographie, jedoch in direkter Korrelation zu Metabolismus / Perfusion den Verlauf der regionalen Kontraktionsparameter (dreidimensional) unter adrenerger Stimulation (inotrope Reserve) und gleichzeitig die Perfusion zu bestimmen. Kontrollierte prospektive Studien mit ausreichender Patientenzahl liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

- Vitalitätsnachweis vor Revaskularisation: Mit der Tl-201-Myokard-SPECT ist ein positiv prädiktiver Wert von etwa 80% in Bezug auf funktionelle Erholung des Kontraktionsverhalten nach Revaskularisation (Goldstandard) zu erreichen.
  Klinischer Goldstandard der myokardialen Vitalitätsdiagnostik ist die Messung der regionalen myokardialen Glukoseaufnahme mit F-18-FDG-PET, die im Vergleich zur Vitalitätsdiagnostik mit Perfusionsmarkern eine weitere Verbesserung der Differenzierung zwischen vitalem und vernarbten Myokard erbringt. Die positive und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit liegt bei 72-95% bzw. 75-100%. Zusätzlich ist die FDG-PET v.a. bei Patienten mit einer deutlichen LV-Funktionseinschränkung vor interventioneller oder chirurgischer Revaskularisation oder zur Entscheidung – Revaskularisation vs. Herztransplantation – in der Lage, das perioperative und postoperative Risiko abzuschätzen und den Nutzen der Revaskularisation vorherzusagen. (S.19)

Akute Ischämie / akuter Myokardinfarkt

- bzgl. Perfusion / Metabolismus: Erste Daten vergleichbar mit SPECT

Nicht-ischämische Herzerkrankungen

Dilatative Kardiomyopathie
- Die Perfusionsszintigraphie bei Kardiomyopathie kann prinzipiell zur Differenzierung zwischen ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie beitragen [keine speziellen Ausführungen zur PET]

Hypertrophe Kardiomyopathie, Toxische Kardiomyopathien, Myokarditis, Pädiatrische Nuklearkardiologie, Herzklappenerkrankungen
- [keine speziellen Ausführungen zur PET]

Tachyarrhytmien
- Die klinische Implementierung dieser Techniken steht noch aus (SPECT, PET)

Herztransplantation
- Vaskulopathie: Der quantitativen Messung der Perfusionsreserve mittels PET könnte zukünftig ein diagnostisches Potential zur Erkennung der Transplantationsvaskulopathie zukommen.
  Re-Innervation: Der Nachweis der Re-Innervation ist bereits frühzeitig mittels I-123-MIBG-SPECT und C-11-Hydroxyephedrin-PET möglich.

Wissenschaftsrat: *„Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Diagnostik einzustufen sein wird. An die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen wird appelliert, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren.“* In der Kardiologie wird die Bedeutung der PET in erster Linie in der

Beurteilung der Myokardvitalität und der Diagnose der koronaren Herzerkrankung sowie der Bestimmung ihres Schweregrades gesehen, Ergebnisse werden nicht aufgeführt.

10.8. Status in anderen Versicherungssystemen

In der **Schweiz** ist die Anwendung der PET sektorübergreifend nur an wenigen PET-Zentren zugelassen, die eine Aufnahme der Patienten in ein Evaluations-Register mit der Gewährleistung einer angemessen langen Nachverfolgung (follow-up) des weiteren klinischen Verlaufs bei den mit PET diagnostizierten Patienten vorsieht.

Die PET ist Ende des Jahres 2000 u.a. zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik in den Leistungskatalog des staatlichen **US-amerikanischen** Versicherers **Medicare** aufgenommen worden. Diese Akzeptanz der PET ist beispielsweise von der renommierten US-amerikanischen HTA-Institution ECRI als Kompromiss kommentiert worden, der einerseits Medicare vom öffentlichen Druck entlastet die PET als innovative Technik zu berücksichtigen, andererseits aber auch ermöglicht, für weitere zukünftige Indikationen methodisch hochwertige Studien zu fordern. Das ECRI kritisiert auch explizit die Extrapolation von Studienergebnissen auf Indikationen, für die noch keine Studien vorliegen und benennt die Gefahr einer unangemessenen Anwendung der PET bei diesen Indikationen.

10.9. Primärstudien

Wie in Kapitel 10.2 beschrieben, wurden in die Beratungen des Ausschusses die Lieteraturauswertungen des Berichtes der MDK-Gemeinschaft von September 1999 einbezogen. Darüber hinaus wurden nach einer aktuellen Recherche im Einzelnen weitere Literaturfundstellen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 17.5.2.3). Die Auswertung führte zu folgendem Ergebnis:

Die Studie von **Siebelink et al 2001** stellt eine randomisierte diagnostische Studie der Stufe I gemäß der Verfahrensrichtlinie dar. Auf höchstem methodischen Niveau wurde die diagnostische Überlegenheit der PET gegenüber einer SPECT geprüft. Die beiden Methoden wurden randomisiert und verblindet (Übertragung der Ergebnisse auf sog. “polar maps”) zu Therapieentscheidungen eingesetzt bei Patienten mit KHK, die an das Universitätskrankenhaus Groningen, Niederlande, zur Routinediagnostik mittels Koronarangiografie überwiesen worden waren. Sowohl die Häufigkeit kardialer Ereignisse als auch die Überlebenszeit unterschied sich nach einem medianen Follow-up von 28 Monaten nicht.

Tani et al. 2001 verglichen die diagnostische Treffsicherheit der niedrig-dosierten Dobutamin-Stress-Echokardiografie (LDDSE) und der PET bei Patienten mit KHK in Bezug auf die funktionelle Erholung (Echokardiografie) nach Revaskularisation. Die Sensitivität der Methoden war vergleichbar (84% vs. 90%), die LDDSE erschien jedoch deutlich spezifischer als die PET (80% vs. 64%). Aufgrund methodischer Mängel (u.a. inhomogene Patientengruppe und hochvariabler Zeitpunkt der Ziel-Echokardiografie) sowie der fehlenden Beurteilung der diagnostischen und therapeutischen Wirksamkeit ist die Aussagekraft der Studie als gering anzusehen.

Bei der Studie von **Rohatgi et al 2001** handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patienten mit KHK, bei denen durch eine Tl-Szintigrafie kein Vitalitätsnachweis vor Entscheidung über eine Revaskularisationsbehandlung erbracht werden konnte, durch eine zusätzliche PET-Untersuchung jedoch bei 59% der Patienten Hinweise auf vitales Gewebe erbracht werden konnten. Die Überlebenszeit schien in dieser Subgruppe von Patienten, die revaskularisiert worden waren höher zu sein als bei den weiterhin medikamentös behandelten. Ein derartiges Studienkonzept, bei dem diagnostische Konzepte nicht parallel verglichen werden, sondern aufgrund der negativen Befunde einer Methode selektionierte Patienten einer weiteren Diagnostik unterzogen werden, erlaubt keine validen unverzerrten Schlussfolgerungen. Dies hatte die American Heart Association schon 1991 in einer Übersichtsarbeit als Mangel der damaligen Studien festgehalten.

Pasquet et al 2000 verglichen bei Patienten mit einer KHK, die einer Bypass-Operation unterzogen wurden, die Sensitivität und Spezifität der PET und DEC wurden in Bezug auf die Ergebnisse einer Echokardiographie 10 Wochen nach Operation (funktionelle Erholung des Myokards) bestimmt. Die DEC schien eine wesentlich bessere Sensitivität als die PET aufzuweisen (94% vs. 78%), die Spezifität beider Verfahren erwies sich als mäßig (beide 52%). Die Aussagekraft dieser Studie ist u.a. aufgrund des kurzen Follow-up's und der fehlenden Berücksichtigung des Einflusses auf Therapieentscheidungen und deren Effekte beschränkt.

McFalls et al 2000 untersuchten bei 20 Patienten mit ischämischen Kardiomyopathien explorativ die diagnostische Treffsicherheit der PET vor einer Bypass-Operation. Zielkriterium war die funktionelle Erholung des Myokards. Bei einem retrospektiv willkürlich festgelegten Schwellenwert einer 88%igen FDG-Aufnahme betrug der PPV 67%, der NPV 88%. Schlussfolgerungen auf den Stellenwert der PET in der klinischen Entscheidungssituation sind aus dieser Studie nicht abzuleiten.

Die Studien von **Saraste et al 2001, Everaert et al 2000** sowie **Stowers et al 2000** verdeutlichen, dass zur Abklärung einer KHK bzw. von Symptomen, die auf eine KHK hindeuten auch andere Verfahren weiterhin beforscht werden (u.a. Transthorakale Echokardiografie, DEC, Konventionelle Stress-Echokardiografie). Die PET stellt in der internationalen Literatur entgegen den Darstellungen einzelner Autoren nicht den Goldstandard der nicht-invasiven Diagnostik ischämischer Herzerkankungen dar. Die Studie von Stowers et al 2000 demonstriert als ökonomische randomisierte Studie zur SPECT bei Patienten mit unklaren Brustschmerzen bei gleichzeitig unauffälligem EKG die Durchführbarkeit randomisierter diagnostischer Studien, die als Endpunkt patienten-relevante Outcomes nutzen.

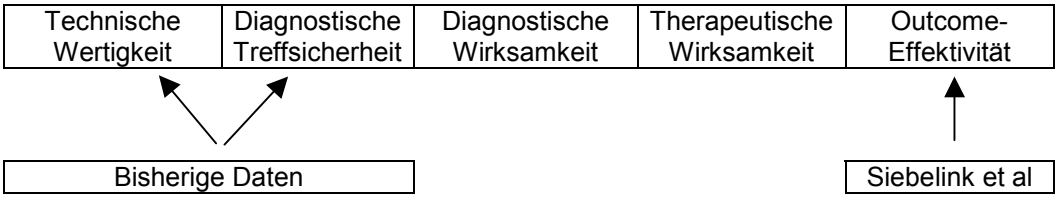
Detaillierte Einzelauswertung siehe Anhang 17.5.2.3.

10.10. Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen

Entsprechend den Ausführungen zum arzneimittelrechtlichen Zulassungsstatus und den damit verbundenen potentiellen Anwendungsindikationen beschränkt sich die Überprüfung des Ausschusses auf die Indikation "Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion". Dieses steht im Wesentlichen auch in

Übereinstimmung mit der Stellungnahme / dem Konsensusbericht der DGN und DGK, da andere kardiologische Indikationen in der Stellungnahme nur zurückhaltend dargestellt und nicht für die Standarddiagnostik empfohlen werden.
Soweit im Konsensusbericht neuere wissenschaftliche Veröffentlichungen benannt sind, werden sie in die Auswertung und Diskussion des Ausschusses einbezogen.

Der Arbeitsausschuss diskutiert eingehend die wissenschaftliche Literatur zu kardiologischen Indikationen. Es wird festgestellt, dass die Studie von Siebelink et al 2001 von herausragender methodischer Qualität ist und entgegen den bisherigen Studien eine erhebliche Aussagekraft besitzt. Es ist die einzige Studie, die den Einfluss der PET auf Therapieentscheidungen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Patienten in einer mehrjährigen Nachverfolgung des klinischen Verlaufs prüft. Die folgende Abbildung verdeutlicht, dass die bisherigen Studien zur SPECT die technische Wertigkeit und diagnostische Treffsicherheit, nicht jedoch die diagnostische, therapeutische und Outcome-Wirksamkeit berücksichtigten (vergleiche auch HTA-Bericht des NCCHTA 1999).



10.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion

Nutzen:
Ein additiver oder substitutiver Nutzen der PET im Vergleich zu Methoden, die Bestandteil der ambulanten Versorgung der GKV sind (insbesondere SPECT, Stress-Echokardiografie), konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Insbesondere in den letzten 2 Jahren sind Studien veröffentlicht worden, die auf eine ähnliche bzw. bessere diagnostische Wertigkeit der schon bisher im Einheitlichen Bewertungsmaßstab enthaltenen Leistungen im Vergleich zur PET hindeuten. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der SPECT konnte nicht nachgewiesen werden.

Notwendigkeit:
Aufgrund des fehlenden Nachweis eines additiven oder substitutiven Nutzens der PET im Vergleich zu bisher innerhalb der ambulanten Versorgung der GKV zur Verfügung stehenden Methoden im Fachgebiet der Kardiologie ist keine Notwendigkeit zur Aufnahme der PET in den Leistungskatalog der ambulanten Versorgung innerhalb der GKV gegeben.

Wirtschaftlichkeit:
Unter Berücksichtigung des fehlenden Nachweises des Nutzens und der fehlenden Notwendigkeit der PET bei kardiologischen Indikationen in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung sieht der Ausschuss das Kriterium der Wirtschaftlichkeit als nicht erfüllt an.

11. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

11.1. Hintergrund

Die Prävalenz der Epilepsien liegt weltweit bei etwa 1% der Bevölkerung; in Deutschland sind etwa 0,6% der Einwohner betroffen. Die Krankheitsgruppe der Epilepsien ist charakterisiert durch anfallsweise auftretende motorische, sensible, sensorische oder vegetative Symptome, die häufig mit Bewusstseinsstörungen einhergehen.
Epilepsien sind pathophysiologisch und ätiologisch uneinheitliche Syndrome. Ihre Gemeinsamkeit, der epileptische Anfall, beruht auf paroxysmalen kortikalen neuronalen Entladungen infolge einer raschen Depolarisation des Membranpotentials durch Natrium- und Calciumströme.

Ätiologisch wird bei den Epilepsien zwischen akuten symptomatischen Epilepsien auf Grund einer floriden Hirnerkrankung (z. B. Tumoren, entzündliche Affektionen, Traumatisierung), der Manifestation einer Epilepsie bei chronischer stabiler oder residueller Gehirnläsion und der Manifestation im Rahmen idiopathischer Epilepsiesyndrome unterschieden.

Nach der Internationalen Klassifikation der Epilepsie und der epileptischen Syndrome (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy 1989) werden zwei Hauptgruppen unterschieden, die generalisierten Anfälle und die fokalen (partiellen) Anfälle, sowie eine dritte, kleinere Gruppe, die unklassifizierbaren epileptischen Anfälle. (Aktuell steht die Einführung eines neuen Klassifikationsschemas mit 5 Ebenen: Anfallssemiologie, Anfallstypen, epileptisches Syndrom, Ätiologie, resultierende Einschränkungen an.)

Bei den primär generalisierten Epilepsien erfolgt die pathologische elektrische Entladung bilateral im Kortex.
Bei den partiellen Epilepsien geht die pathologische Erregungsausbreitung von einem Fokus aus. Unterschieden werden einfache fokale Anfälle von sogenannten komplex-fokalen Anfällen. Bei den einfachen fokalen Anfällen bleiben die zumeist motorischen, sensiblen oder somatosensorischen Symptome auf eine Körperhälfte beschränkt und gehen ohne eine Bewusstseinsstörung einher. Komplex-fokale Anfälle zeichnen sich durch eine Bewusstseinsstörung aus, die diskret bleiben kann. Hinzu treten autonome, psychische oder sensorische Symptome und komplexe motorische Phänomene.
Als weitere Gruppe können die fokalen Anfälle, die sich zu generalisierten Anfällen entwickeln, abgegrenzt werden.

Bei den fokalen Epilepsien überwiegt die Temporallappenepilepsie mit etwa 70%, gefolgt von den frontalen Epilepsien mit etwa 20% und den selteneren Parietal- und Okzipitallappenepilepsien.

Der Temporallappen besteht aus zwei anatomisch und entwicklungsgeschichtlich unterschiedlichen Anteilen, der medialen (mesiobasalen- limbischen, rhinenzephalen) und der lateralen (neokortikalen) Region. Dementsprechend lassen sich nach ihrem Ursprung auch zwei Formen der Temporallappenepilepsien

unterscheiden, wobei die mesiale Temporallappenepilepsie mit ca. 80% den Hauptteil ausmacht.

Standarddiagnostik

Die Diagnostik der Anfallskrankheiten wird geleitet durch eine genaue Anamnese einschließlich der Anfallssemiologie (klinischer Ablauf der Anfälle) und Erhebung des neurologischen, neuropsychologischen und internistischen Status.

An neurophysiologischen Untersuchungsmethoden kommt der Elektroenzephalographie (EEG) einschließlich Langzeitableitungen und Video- EEG eine besondere Bedeutung zu.

An bildgebenden Verfahren stehen die cerebrale Computertomographie (CT), die (hochauflösende) Magnetresonanztomographie (MRT) und die funktionelle MRT (fMRT) zur Darstellung morphologischer Veränderungen zur Verfügung. Die cerebrale Angiographie kommt in Einzelfällen zur Darstellung der Hirngefäßversorgung zum Einsatz (z.B: bei Gefäßmissbildungen als Ursache der Anfälle).

Als invasive Methode kommt im Rahmen der Abklärung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs die Ableitung mit für einige Tage in das Hirn implantierten Tiefenelektroden unter gleichzeitiger Videoüberwachung in Frage. Ziel ist das Erfassen mehrerer typischer spontaner Anfälle zur genauen EEG-Lokalisation von Anfang, Anfallsursprung und Ausbreitung.

Mit der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) lassen sich Perfusions- bzw. Stoffwechselveränderungen darstellen, sie wird im Wesentlichen zur Focusidentifikation eingesetzt.

Behandlungsmaßnahmen

Bei dem überwiegenden Teil der Betroffenen besteht die Behandlung in einer medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapie, für die heute zahlreiche, auch neuere Stoffe zur Verfügung stehen. Etwa 20-30 % aller Patienten werden jedoch auch unter einer konsequent und lege artis durchgeführten medikamentösen Behandlung nicht anfallsfrei, hierunter vor allem solche mit komplex-fokalen Anfällen, mehreren Anfallsarten und symptomatischen, generalisierten Epilepsien.

Die Mortalität der Patienten mit Epilepsie ist im Vergleich zur alterskorrelierten Normalbevölkerung um den Faktor 2,3 erhöht. Mangelnde Anfallsfreiheit hat als Hauptrisiken zunehmende psychosoziale Probleme, Invalidisierung, unerwünschte Nebenwirkungen der antiepileptischen Dauertherapie und eine progrediente Verschlechterung der unkontrollierten Epilepsie mit Entwicklung irreversibler Hirnschäden.

Für einen Teil der Patienten mit therapieresistenter Epilepsie kommt unter bestimmten Voraussetzungen ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Frage. Zu den Voraussetzungen gehören die Lokalisation des epileptischen Fokus und die Möglichkeit einer chirurgischen Entfernung des epileptischen Areals ohne gravierende postoperative Defizite.

Unterschieden werden in der Epilepsieversorgung in Deutschland die primärärztliche Versorgung (Grad 1) und die fachärztliche ambulante und stationäre Versorgung (Grad 2). Insofern diese zur adäquaten Versorgung der Patienten nicht ausreichen, sollen Patienten an Epilepsiezentren mit spezifischer Aufgabenstellung in Diagnostik und Therapie (Grad 3 und 4 Zentren) überwiesen werden.

Regionale Grad 3 Zentren sollen die Weiterbehandlung von schwer behandelbaren Epilepsien sicherstellen sowie die Ausschöpfung der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, die Klassifikation des vorliegenden Anfallstyps und eine neuropsychologische Primärdiagnostik und psychosoziale Betreuung gewährleisten. Diagnostisch sollen vorgehalten werden EEG, Videosystem für 24-Std.-Dauerableitung, Möglichkeit der Serumbestimmung aller gängigen Antiepileptika, neuropsychologische Diagnostik und stationäre und ambulante psychosoziale Betreuung.

Grad 4 Zentren sollen als überregionale Zentren der Maximalversorgung über ein spezialisiertes Team verfügen das in der Lage ist alle erforderlichen Methoden durchzuführen, zu bewerten und zu koordinieren. Die prächirurgische Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie wird in Deutschland in Grad 4 Epilepsiezentren durchgeführt. Gefordert werden für ein Grad 4 Zentrum mindestens 25 Eingriffe pro Jahr.
An spezieller Diagnostik soll in den Grad 4 Zentren eine invasive 24-Std.- Ableitung mit Subduralelektroden, Tiefenelektroden oder Epiduralelektroden von EEG und evozierten Potenzialen vorgehalten werden. An bildgebenden Verfahren wird die hochauflösende MRT, CT, Angiographie, funktionelles MRT und/oder SPECT und/oder PET gefordert.
Der Bedarf an epilepsiechirurgischen Eingriffen in Deutschland wird derzeit auf bis zu 1000/Jahr geschätzt, die Zahlenangaben schwanken dabei.

11.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft

In der Stellungnahme der Projektgruppe P20 „PET“ der MDK-Gemeinschaft (Stand: September 1999) wurde die Literatur bis einschließlich 1998 analysiert und die diagnostische Wertigkeit der PET geprüft.

<u>Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren:</u>

Eine routinemäßige Anwendung der PET in der Epilepsiediagnostik kann derzeit nicht empfohlen werden. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der Standarddiagnostik kann aus den hierzu vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden.
Aus sozialmedizinischer Sicht ist bei den Epilepsien im ausgewählten Einzelfall ein möglicher klinischer Nutzen der PET-Untersuchung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zu sehen.
Vorrangig sind hier eindeutig die EEG-Diagnostik mit Anfallsableitung und Videobildaufzeichnungen in Verbindung mit MRT und SPECT-Untersuchungen
Sofern durch eine sinnvoll geplante Kombination der Standarddiagnostik eine exakte Lokalisation des Anfallsherdes jedoch nicht gelingt, kann im Rahmen einer Einzelfallprüfung die Anwendung der PET erwogen werden.

Aktualisierung des MDK-Gutachtens wie, im Arbeitsausschuss vorgetragen:

PET-Untersuchungen haben nach den bisherigen Veröffentlichungen in der allgemeinen Diagnostik der Epilepsien keine klinische Relevanz. Eine routinemäßige Anwendung der PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik kann anhand der bis Mitte 1999 vorliegenden Veröffentlichungen derzeit nicht empfohlen werden. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der Standarddiagnostik kann aus den hierzu vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden.

Vorrangig sind hier eindeutig die EEG-Diagnostik mit Anfallsableitung und Videobildaufzeichnungen in Verbindung mit der Magnetresonanztomographie und SPECT- Untersuchungen. Aus den bis Mitte 1999 vorgelegten Untersuchungen lässt sich ableiten, dass die PET-Diagnostik in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik im Einzelfall einen Stellenwert bei der Lokalisation des epileptogenen Fokus, insbesondere bei Temporallappenepilepsien, hat. Ihr Einsatz kann in ausgewählten Einzelfällen nach Ausschöpfen der Standarddiagnostik eine invasive Abklärung mit im Bereich des Gehirn implantierten Elektroden verzichtbar machen.

11.3. HTA-Berichte

Durch die Literaturrecherche des Ausschusses konnten folgende HTA-Gutachten identifiziert und beschafft werden, die sich mit dem Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der PET bei Epilepsie befasst.

1. AETS. Rodriguez Garrido, M., Conde Olasagasti, J., Gonzalez Enriquez, J., Alcaide Jimenez, J. F., and Miguelez Hernandez, C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.
2. AHCPR. FDG-PET scans for the localization of the epileptogenic foci. 1998.
3. AHFMR. Corabian, P. and Hailey, D. Functional diagnostic imaging in epilepsy. 1998.
4. INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
5. DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
6. SMM (Noregian Center for HTA). Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
7. MSAC (Medicare Services Advisory Committee). Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.
8. AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

AHCPR. FDG-PET scans for the localization of the epileptogenic foci. 1998.

Methodik: Literaturrecherche in Medline und Healthline in Bezug auf zwischen 1977 und 1996 veröffentlichte Studien. Zusätzliche Literatur wurde durch Sichtung der Referenzlisten der gefundenen Veröffentlichungen identifiziert.

Schlussfolgerungen der Autoren (Auszüge): Obwohl ein Ersatz des invasiven EEGs durch die nicht invasive PET wünschenswert wäre, waren die vorliegenden Daten zu insuffizient, um zu entscheiden, ob PET-Aufnahmen als ein zuverlässiger Ersatz für das EEG dienen könnten. Eine positive PET-Aufnahme könnte unabhängige Informationen zur Identifizierung des epileptogenen Herdes beisteuern, könnte jedoch nichtssagend oder verwirrend sein, wenn kein Hypometabolismus gesehen

nichtssagend oder verwirrend sein, wenn kein Hypometabolismus gesehen werden kann oder wenn dieser in als normal angesehenem Hirngewebe festgestellt wird. Aus der Literatur kann nicht abgeleitet werden, in welchem Ausmaß bestätigende PET-Aufnahmen zu Therapieentscheidungen bei Patienten mit komplexen partiellen Anfällen beitragen können.

AHFMR. Corabian, P. and Hailey, D. Functional diagnostic imaging in epilepsy. 1998.

Methodik: Systematischer Review. Recherche in Embase, Medline, Healthstar und der Datenbank von ECRI (1993 bis November 1997). Ziel war die Evaluation folgender neuer diagnostischer Techniken zur Epilepsiediagnostik: PET, Magnetresonanzspektroskopie (MRS), funktionelle MRT (fMRT) und Magnetencephalografie (MEG, in Verbindung mit MRT als sogenanntes „magnetic source imaging“ [MSI]).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren: Die potentielle diagnostische Wertigkeit aller hier evaluierten Verfahren bezieht sich auf Patienten mit einer medikamentös nicht beherrschbaren Epilepsie, bei denen sich im MRT oder in Aufnahmen anderer bildgebender Verfahren keine Hinweise auf Epilepsieherde gezeigt haben.
Die PET zeigt gegenüber den existierenden funktionellen bildgebenden Verfahren Vorteile hinsichtlich der Treffsicherheit bei der Lokalisation von Läsionen bei Patienten mit einer medikamentös nicht beherrschbaren Epilepsie. Es konnte die anderen diagnostischen Techniken bisher jedoch nicht ersetzen und ist nicht hilfreich bei Patienten mit nicht-temporalen Epilepsien.
Von den funktionellen Verfahren, die in diesem Bericht berücksichtigt wurden, hat nur die PET das Potential zur Diagnostik bestimmter Epilepsie-Patienten. Weitere Forschung wäre notwendig, um den Stellenwert und die ökonomischen Kosten sowie Benefits der PET zu definieren.

INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)

Methodik: Systematische, tabellarische Übersicht über PET-Assessments, die von INAHTA-Mitgliedsorganisationen erstellt wurden.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zur Epilepsie (Auszüge): 8 INAHTA-Mitgliedsorganisationen haben die Literatur zu dieser Indikation analysiert. Die Berichte fokussierten sich primär auf die Anwendung der interiktalen FDG-PET zur Erfassung hypometabolischer Regionen im Temporallappen. Die Berichte kamen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Qualität der vorliegenden Evidenz. Das BCBSA TEC kam zu dem Urteil, dass die FDG-PET bei dieser Indikation ihre methodischen Qualitätskriterien erfüllt; andere Assessments hoben die limitierte Quantität und Qualität der Evidenz zum Nutzen der PET hervor.
Die Berichte legten nahe, dass die diagnostische Treffsicherheit der interiktalen PET vergleichbar oder überlegen gegenüber anderen funktionell bildgebenden Verfahren war. Die vorliegende Evidenz war jedoch nicht ausreichend um einen Ersatz des invasiven EEGs oder strukturell bildgebender Verfahren durch die PET zu unterstützen.

Die PET könnte potentiell für eine kleine Minorität der Patienten, deren Epilepsie schwer behandelbar ist, einen Benefit erbringen, der Einfluss auf die Patientenbehandlung, die letztendliche Outcomes und Kosten sind jedoch derzeitig unbekannt. Einige Berichte legen nahe, dass die Anwendung der PET zu Therapieentscheidungen im Kontext gut geplanter prospektiver Forschungsprotokolle erfolgen sollte.

AETS. Rodriguez Garrido, M., Conde Olasagasti, J., Gonzalez Enriquez, J., Alcaide Jimenez, J. F., and Miguelez Hernandez, C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.

Methodik: Recherche in Medline (1995-1997). Systematischer Review der Literatur zur PET unter Anwendung der methodischen Standards der VHA.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zur Epilepsie (Auszüge): Bei unkontrollierbaren komplexen partiellen Anfällen und temporalen Epilepsien zeigt die PET eine gute Fähigkeit das epileptogene Areal durch Identifikation und Quantifizierung des FDG-Hypometabolismus zu lateralisieren und lokalisieren. Wenn strukturelle Läsionen vorliegen, ist die FDG-PET vergleichbar zur iktalen SPECT und konkordant mit der MRT.
Der FDG-Hypometabolismus in einem Areal, das konsistent ist mit der Lateralisation oder Lokalisation einer epileptogenen Zone, die durch ein strukturelles bildgebendes Verfahren und / oder EEG bestimmt wurde, erlaubt die Vorhersage einer erfolgreichen Operation mit einem guten Grad an Sicherheit.
Bei fokalen oder multifokalen extratemporalen Epilepsien jeden Typs liefert die FDG-PET zusätzliche, komplementäre Informationen, die von Interesse sind, aber in den meisten Fällen von geringem praktischen Nutzen sind. Die mangelnde Übereinstimmung zwischen metabolischen und elektrophysiologischen Daten erzwingt notwendigerweise die fortgesetzte Anwendung invasiver EEGs. Dies limitiert das erwartete Potential der PET in Bezug auf die Vermeidung invasiver Prozeduren.
Es liegt ein bemerkenswerter Mangel an Studien angemessener Qualität vor, die den Nutzen der PET in spezifischen klinischen Situationen belegen könnten. Es wird daher empfohlen, angemessen strukturierte, prospektive Studien zu entwickeln, um diese Technik in effektivster, nutzbringester und effizientester Weise anzuwenden. Zur Verbesserung des Informationsniveaus und der Erkenntnisse, sollte die PET kontrolliert gemäß eines Forschungsprotokolls zur Anwendung kommen.

DIHTA (The Danish Center for Health Technology Assessment) (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.) [Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV)]: Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (Literaturreview) 2001

Methodik: Literaturreview aufbauend auf den Berichten der VHA und des Berichtes der NCCHTA. Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (u.a. mehr als 12 Patienten, Publikation in peer-reviewten Journal).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zur Epilepsie (Auszüge): Die bisherigen Studienergbebnisse sind noch präliminär, um ein umfassendes Bild der diagnostischen Wertigkeit der PET bei Epilepsie bereitzustellen. Es gibt keine validen Belege, dass die PET die Perfusionsuntersuchung mittels SPECT ersetzen kann.

Norwegen 2000. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.

Methodik: HTA unter Berücksichtigung des Berichtes der INAHTA 1999 und der danach erschienenen Literatur. In den Schlussfolgerungen werden die Ergebnisse der INAHTA und der Expertengruppe des SMM dargestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zur Epilepsie (Auszüge): Der I-NAHTA-Bericht schlussfolgert, dass der klinische Nutzen der PET noch nicht geklärt ist. Eine neue Studie (Won 1999) habe nachgewiesen, dass die PET eine komplementäre Technik zur MRT und SPECT ist. Die PET-Untersuchung könne demnach dazu beitragen, dass Patienten ein Eingriff erspart bleibt, der ihnen schaden kann, alternativ kann sie zu Eingriffen führen, die epileptische Herde korrigieren.

MSAC (Medicare Services Advisory Committee), Australien. Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.

Methodik: Systematischer Review. Literaturrecherche in Medline (1966 bis Januar 2000), Cochrane Library, Dare, Internetseiten der INAHTA, Economic Evaluation and Health Technology databases, National Health Service (UK) Economic Evaluation Database und York (UK) Health Technology Assessment Database.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zur Epilepsie (Auszüge): 5 von 40 recherchierten Studien erfüllten die Einschlusskriterien. Die berichtete Sensitivität der PET in den in Review aufgenommenen Studien war relativ hoch. Es bestehen jedoch eine Reihe von methodischen Problemen. U.a.: Als Referenzstandard diente eine Kombination von Test-Verfahren (inkl. PET), sodass die Treffsicherheit überschätzt wird; nur Patienten mit positiven PET-Resultaten wurden chirurgisch behandelt, sodass die Sensitivität schon aus diesem Grund nahe 100% liegt (Workup-Bias); es fehlen Informationen zu Patienten, die nicht operiert worden sind.
Aufgrund des Mangels an entsprechenden Studien, konnte die Frage, ob die PET invasive Verfahren ersetzen kann, nicht evaluiert werden.
Es ist angemessen schlusszufolgern, dass eine Untergruppe von Patienten, denen durch einen chirurgischen Eingriff geholfen werden könnte, von einem positiven PET-Ergebnis profitieren könnten. Es ist jedoch unklar, in welcher Weise die PET bei allen Patienten mit einer therapie-refraktären Epilepsie hilfreich sein könnte, weil Informationen fehlen in Bezug auf falsch negative PET-Resultate und Patienten mit positiven PET-Resultaten, die nicht operiert wurden.

AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

Der Bericht der AETMIS stützt sich vor allem auf die Ergebnisse der HCFA, der MSAC, der BSBCA-TEC, der AETSA, der INAHTA und auf die Studie von Hwang (2001). Der Bericht schliest sich der Schlussfolgerung des INAHTA-Berichtes an, dass Studien fehlen, die die Wirksamkeit der interiktalen PET bei der Epilepsie ausreichend nachweisen. Der Nutzen der PET wird in diesem Indikationsfeld vor allem in der Vermeidung multipler diagnostischer und invasiver Prozeduren gesehen. Daher empfiehlt die AETMIS die PET zur Lokalisation des epiletischen Fokus bei Patienten

mit theapierefraktärer Epilepsie vor einer Operation, wenn die Informationen zur Lokalisation des Herdes nicht stimmig sind.

Zusammenfassende Bewertung der HTA-Berichte durch den Arbeitsausschuss

Die Verfasser der HTA-Berichte kommen weit überwiegend zu der Auffassung, dass der PET aufgrund retrospektiver und in geringerem Ausmaß prospektiver Auswertungen zur Sensititivität und Spezifität grundsätzlich bei dieser Indikation ein Potential zukommen könnte. Es liegen bisher jedoch keinerlei Studien („bemerkenswerter Mangel“) vor, die den potentiellen Stellenwert der PET bei den hier relevanten speziellen klinischen Fragestellungen geprüft hätten. Die PET ist in keiner Studie prospektiv zu klinischen Entscheidungen herangezogen worden. Ebenso fehlen darüberhinausgehende Studien, die Benefits und auch mögliche Risiken belegen, die sich in Bezug für die Patienten relevanten Outcomes ergeben würden, wenn die PET additiv oder sogar substitutiv (SPECT oder / und invasives EEG) zur Standarddiaggnostik eingesetzt würde.
Die im norwegischen Bericht angeführte Studie von Won (1999) erfüllt als retrospektive Studie der Ebene b nach Thornbury zwar nicht die Einschlusskriterien zur Auswertung der aktuell besten Evidenz durch den Arbeitsausschuss, wurde aufgrund der besonderen Hervorhebung in diesem HTA-Bericht jedoch trotzdem im Detail ausgewertet. Im Ergebnis handelt sich um eine retrospektive Auswertung, die methodisch nicht geeignet ist, die Evidenzlage zu ergänzen, auf der die Schlussfolgerungen der anderen HTA-Berichte aufbauen.

11.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews

Systematische Reviews, die nicht Teil eines HTA-Berichtes waren, konnten zu dieser Fragestellung nicht identifiziert werden.

11.5. Ökonomische Gutachten

Ökonomische Gutachten zu dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

11.6. Leitlinien

Die Indikation wurde in der Leitlinienrecherche der ÄZQ berücksichtigt.

Fragestellungen:

1. In welchen Leitlinien wird die PET bei dieser Indikation empfohlen ?
2. In welchen Leitlinien wird die PET bei dieser Indikation nicht empfohlen ?
3. Sind diese Leitlinien evidenzbasiert oder welcher andere Grad der Begründung wird geltend gemacht ?

Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen
Neuro-PET	AWMF (Dtsch Ges. Nuklear-medizin, 3.1.98	Expertenbasiert (Konsens von 12 Experten / keine Lit.- Angabe)	Klin. Nutzen erwiesen bei Temporallappen-Epilepsien. Hinweis auf klin. Nutzen bei extratemp. Ep., corti-calen Dysplasien, Hamar-tomen Wert nicht beurteilbar bei Lennox-Gastaut-/ Sturge-Weber-/ Landau-Kleffner-Syndrom
Pre-surgical evaluation for epi-lepsy surgergy	Europ.Fed. of Neurol.l Sci-ences Task Force EFNS Europ J Neurol. 7 (2000) 119-122	Expertenbasiert (Konsens von 11 Experten / 23 Lit.-Angaben)	The presurgical assess-ment consists of... The documen-tation of a func-tional deficit.., utilizing one ore more of the fol-lowing techniques: SPECT and …PET… (S. 120, o. Lit.)
Recommendations for functional neuroimaging in persons with epi-lepsy	Neuroimaging Subcommission of the Interna-tional League Against Epilepsy Epilepsia 41 (2000) 1350-1356	Expertenbasiert (Konsens von 10 Experten / 2 Lit.-Angaben)	In presurgical evalua-tions, when there is a clear-cut structural ab-normality evi-dent on MRI that is concor-dant with EEG and other data, PET may be redun-dant. PET is of more utility in pre-surgical evaluation when brain MRI is normal or shows only non-specific abnormalities (S.1354, o.Lit.)

Zusammenfassende Beurteilung durch die ÄZQ:
Epilepsien werden in einer nicht-evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und in zwei internationalen, nicht-evidenzbasierten Leitlinien erwähnt. Die Indikation zur präoperativen PET wird nicht durch Literaturverweise gestützt.

Weitere Kommentierung durch den Arbeitsausschuss
Der Ausschuss nimmt zur Kenntnis, dass keine evidenzbasierten Leitlinien zu dieser Indikation vorliegen. Zwei der drei vorgestellten expertengestützten Leitlinien stellen die PET zudem als eine Technologie da, die alternativ zur SPECT eingesetzt werden könnte bzw. bei eindeutigen Ergebnissen der Standarddiagnostik redundant sei.
Das Ergebnis verdeutlicht auch, dass die PET nur in drei nationalen / internationalen Leitlinien aufgeführt ist.

11.7. Stellungnahmen

Inhaltlich Stellung genommen hat zur PET bei Epilepsien die **DG Neurologie** und die **DG Nuklearmedizin** im Rahmen ihrer gemeinsamen Stellungnahmen von 1998 und 2001. Andere Stellungnehmende verweisen auf diese Ausarbeitung.

1998 / 2001:
Die Sensitivität und der positive prädiktive Wert sind als außerordentlich hoch einzuschätzen (Verweis auf Literatur). Gerade bei der infantilen fokalen Epilepsie, aber auch bei mesiotemporaler Epilepsie kann der Einsatz der PET auf invasive Diagnostik mit Tiefenelektroden und subduralen Plattenelektroden vermieden werden.
Für die prioritären Ziele der Behandlung einer fokalen Epilepsie hat die PET unmittelbare therapeutische Konsequenzen.
Üblicherweise ist nur eine Untersuchung präoperativ erforderlich.
Ein zu der PET alternatives Verfahren ist die SPECT. Mit dieser Technik lassen sich bei allerdings deutlich schlechterer Auflösung die Perfusion und die $GABA_A$-Benzodiazepin-Rezeptordichte des Gehirns darstellen. SPECT-Messungen der interiktalen Hirnperfusion sind bei fokalen Epilepsien in beträchtlichem Ausmaß falsch negativ, da im interiktalen Zustand eine Hypoperfusion im epileptischen Herd nicht vorliegen muß (Literaturverweise). Iktale Untersuchungen sind aufwendiger, weil sie unter stationären Bedingungen durchgeführt werden müssen (Literaturverweis). Die SPECT-Messung der $GABA_A$-Benzodiazepin-Rezeptordichte ist ebenfalls deutlich ungenauer als die FDG-PET, sodass die SPECT zur PET keine gleichwertige Alternative darstellt.
Die PET-Untersuchungen können ambulant erfolgen.

2001:
Bei der Lokalisation epileptogener Foci im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik wird die Indikation auch auf die extratemporalen Herde erweitert: Die Sensitivität der FDG-PET ist bei der Detektion neokortikaler (extratemporaler) epileptogener Foki als niedriger anzusehen, jedoch immer noch der morphologisch bildgebender Verfahren überlegen.
Die iktale SPECT-Untersuchung, die bei korrekter Durchführung eine ähnliche diagnostische Genauigkeit aufweist wie die interiktale FDG-PET wird aufgrund des sehr viel höheren logistischen Aufwandes in Institutionen, die die Möglichkeit zu PET-Untersuchungen haben, nicht als primäres funktionell bildgebendes Verfahren eingesetzt.

<u>Kommentierung durch den Arbeitsausschuss:</u>
Die Stellungnahme sowie insbesondere die zitierte wissenschaftliche Literatur stellen keine Erkenntnisse bereit, die über diejenigen hinausgehen würden, wie sie sich aus den HTA-Berichten und der durch den Ausschuss recherchierten Primärliteratur ergeben. Die Stellungnahmen basieren ihre positive Sichtweise zur PET bei dieser Indikation auf den bisher vorliegenden Studien zur Sensitivität und Spezifität der PET. Diese Studien unterstützen aufgrund der fehlenden prospektiven Untersuchung des Einflusses der PET auf Therapieentscheidungen und des fehlenden Nachweises eines positiven Einflusses auf die Outcomes der Patienten <u>nicht</u> die Aussagen der Stellungnahmen.

Wissenschaftsrat: *„Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung*

künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Diagnostik einzustufen sein wird. An die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen wird appelliert, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren." Die PET wird als erfolgreich zur Diagnostik epileptogener Zonen in Kombination mit anderen Verfahren bewertet, ohne das konkrete Ergebnisse benannt werden.

11.8. Status in anderen Gesundheitssystemen

Die PET ist durch den staatlichen Versicherer Medicare, USA, zur Epilesiediagnostik zugelassen.
In der Schweiz besteht für die PET bei Epilepsie eine vorläufige Zulassung weniger PET-Zentren, die eine Anwendung nur unter Einbringung der Patientendaten in eine Registerauswertung mit entsprechendem Follow-up erlauben.

11.9. Primärstudien

Wie in Kapitel 11.2 beschrieben, wurden in die Beratungen des Ausschusses die Lieteraturauswertungen des Berichtes der MDK-Gemeinschaft von September 1999 einbezogen. Darüber hinaus wurden nach einer aktuellen Recherche im Einzelnen weitere Literaturfundstellen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 17.5.3.3). Die Auswahl aktueller Literatur für eine detaillierte Einzelauswertung („best evidence") erfolgte in Anlehnung an Thornbury 1994 (siehe hierzu Kapitel 5).

Technische Wertigkeit	Diagnostische Treffsicherheit (accuracy)	Diagnostische Wirksamkeit (Likehood ratios, Veränderung von Stagingergebnissen)	Therapeutische Wirksamkeit	Outcome-Effektivität
a	b	c	d	e

<u>Einschlusskriterien:</u>

- Indikation Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der PET
- Prospektive Studie und / oder Endpunkt nach Thornbury d-e
- Zumindest Berücksichtigung der postoperativen Anfallshäufigkeit in der Auswertung (auch in Studien der Klasse „b" nach Thornbury)
- mehr als 10 Patienten aufgenommen
- Patienten-bezogene Auswertung (nicht z.B. Focus-bezogen)

Die Auswertung führte zu folgendem Ergebnis:

In der Studie von **Griffith et al. 2000** wurden 60 Patienten mit Temporallappen-Epilepsie lobektomiert. Ein statistischer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen einer präopertiven PET und die postoperative Abnahme der verbalen Gedächtnisfunktion konnte dargelegt werden. Die Überprüfung des Einflusses der PET auf the-

rapeutische Entscheidungen sowie die Beeinflussung der Outcomes der Patienten war kein Ziel der Studie. Die Autoren schlussfolgern, dass die zur Planung entsprechender Studien verwendet werden können.

Die Studie von **Juhasz et al 2001** kommt bei 15 jungen Patienten mit therapieresistenter Partialepilepsie zu dem Ergebnis, dass die Ergebnisse der PET mit dem Tracer Flumazenil mit der postoperativen Anfallshäufigkeit nach Engel statistisch assoziiert sind. Dies trifft nicht für die PET mit FDG zu. Der Einfluss der PET auf therapeutische Entscheidungen wurde nicht untersucht.

Lamusio et al 1999 untersuchten an 16 Patienten mit therapieresistenter Temporallappen-Epilepsie die statistische Aussagekraft in Hinblick auf eine Prädiktion des histologischen Ergebnisses. Die PET zeigte eine signifikante Assoziation zur Lokalisation des Anfallsherdes, nicht jedoch zur Art des histopathologischen Befundes. Therapeutische Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten, wurden in der Studie nicht untersucht.

Die Studie von **O'Brien et al 2001** untersuchte in einer Regressionsanalyse den statistischen Zusammenhang zwischen präoperativer PET und der postoperativen Anfallssituation (24 Patienten mit partieller Epilepsie). Kovariaten waren die PET und MRT, nicht jedoch die präoperativen Ergebnisse anderer Standarddiagnostik wie des EEGs. PET erwies sich in dieser Analyse als unabhängiger Prädiktor. Die retrospektiv erhobenen qualitativen Angaben zum Einfluss der PET auf Therapieentscheidungen („hoch, mittel oder niedrig") können nur als sehr präliminär eingeschätzt werden.

Robinson et al 2000 stellten bei 22 mit Temporallappen-Epilepsie eine statistisch signifikante Assoziation zwischen positiven PET-Ergebnissen und der postoperativen Anfallssituation fest. Angaben zur eingesetzten PET-Technologie und –Durchführung fehlen. Der Einfluss auf therapeutische Entscheidungen ist nicht untersucht worden.

51 Patienten mit unitemporaler Epilepsie sowie 26 Patienten mit uneindeutiger Herdlokalisation wurden in der Studie von **Salanova et al 2001** operativ behandelt. Die präoperativen PET-Ergebnisse standen in statistischer Assoziation mit der postoperativen Anfallssituation. Untersuchungen zum Stellenwert der PET in der prächirurgischen Diagnostik waren nicht das Ziel der Studie.

Winkler et al 2000 untersuchten ein nicht-invasives Diagnose-Protokoll an 173 Patienten mit fokaler Epilepsie. Bei 35 dieser Patienten wurde auch eine PET durchgeführt. Insgesamt kam es bei 50 Patienten zu epilepsiechirurgischen Eingriffen. Angaben zu den PET-Ergebnissen fehlen vollständig. Ebenso Angaben zum Einfluss der PET auf Therapieentscheidungen.

Die Studie von **Won 1999 et al**. entsprach als eindeutig retrospektive Studie ohne Untersuchung des Einflusses der PET auf diagnostisch-therapeutische Entscheidungen nicht den Einschlusskriterien zur Identifizierung der besten Evidenz aus klinischen Studien. Die Studie wurde aufgrund der positiven Einschätzung durch die norwegische HTA-Institution SMM 1999 dennoch einer detaillierten Einzelauswertung unterzogen. Das Ergebnis bestätigte die Ein- und Ausschlusskriterien des Ausschusses: Die 118 Patienten mit fokaler Epilepsie wurden einer sehr uneinheitlichen präoperativen Diagnostik unterzogen. Alle Patienten erhielten eine MRT, 110 eine interiktale SPECT, 95 eine PET, 77 eine iktale SPECT und 45 invasive EEGs. Die

Auswertung erfolgte unsystematisch durch vielfache Konkordanz-Untersuchungen von jeweils zwei Verfahren. Im Ergebnis somit multiple Subgruppen-Analysen durchgeführt, die sich aus den retrospektiv selektionierten Befunden begründeten. Die Ergebnisse sind allenfalls zur Hypothesengenerierung geeignet. Hinweise auf den Einfluss der PET auf Therapieentscheidungen finden sich nicht.

11.10. Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen

Zusammenfassend kam der Ausschuss nach ausführlicher Diskussion der Studienergebnisse zu der Auffassung, dass die Studien der Jahre 1999 bis 2001 keine neuen Erkenntnisse bereitstellen konnten, die über die Erkenntnislage hinausgehen würden, die Basis der Schlussfolgerungen der bisherigen HTA-Berichte, einschließlich des MDK-Berichtes, waren.
Es fehlen insbesondere prospektive, vergleichende Studien zur PET im Vergleich zur Standarddiagnostik (z.B. SPECT, invasives EEG) bzw. entsprechende Studien zur Diagnostik mit vs. ohne PET, die Aussagen zu einem additiven Nutzen der PET bereitstellen könnten.
Entsprechend der Studienlage zur PET in der Kardiologie sind insbesondere Studien zu fordern, die bei methodisch hochwertiger Planung und Durchführung den Einfluss der PET auf therapeutische Entscheidungen belegen und den daraus resultierenden Einfluss auf den Outcome für den Patienten valide dokumentieren.

11.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

Nutzen:
Ob die PET einen additiven oder substitutiven diagnostischen Nutzen bei dieser Indikation hat, der das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflusst, ist bisher nicht belegt. Die PET befindet sich bei dieser Indikation im Stadion der Erforschung, weil ein Nutzen in Bezug auf den Outcome für den Patienten bisher nicht belegt ist.

Notwendigkeit :
Zur technischen Standard-Diagnostik bei dieser Indikation stehen derzeitig CT, MRT, Video-EEG, invasives EEG, sowie die iktale SPECT zur Verfügung. Die Notwendigkeit additiver oder substitutiver PET-Untersuchungen ist aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens derzeitig nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit:
Ohne hinreichenden Nachweis des Nutzens und der Notwendigkeit der PET bei dieser Indikation ist die Anwendung der PET bei dieser Indikation unwirtschaftlich.

12. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

12.1. Hintergrund

Bei den Tumoren im zentralen Nervensystem ist zwischen den primären Hirntumoren und Metastasierungen in das Hirngewebe zu unterscheiden. Die jährliche Inzidenz der primären Hirntumore liegt für die Gesamtpopulation etwa bei 8/100.000 Einwohner, ab dem 65. Lebensjahr findet sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz auf ca. 18/100.000 Einwohner.

Die Einteilung von Hirntumoren nach feingeweblicher Klassifikation wird nach dem überwiegenden Zelltyp vorgenommen. In absteigender Häufigkeit finden sich im Erwachsenenalter Glioblastome, Astrozytome, Meningeome und Hirnmetastasen. Gliome sind eine Sammelbezeichnung für alle von der Neuroglia (Hüll- und Stützgewebe) ausgehenden Tumoren (z.B. Astrozytome, Oligodendrogliome, Glioblastome) mit unterschiedlicher biologischer Aggressivität.

Die Prognose einer Tumorerkrankung des Gehirns wird sowohl von der Lage des Tumors als auch vom Malignitätsgrad bestimmt. Gutartige Tumoren können auf Grund einer ungünstigen Lage in lebenswichtigen Hirnzentren inoperabel und damit mit ungünstiger Prognose behaftet sein. In der Regel ist die Prognose jedoch umso ungünstiger, je höher der Malignitätsgrad einer Tumors ist.

Die gebräuchliche Klassifikation nach Kernohan (1949) und Russel (1977) unterteilt die einzelnen Tumore in 3 oder 4 Grade, entsprechend dem histologischen Grad der Entdifferenzierung und des Wachstumsverhaltens.

- Grad 1 bezeichnet ein nicht invasives Wachstums mit einer mittleren Überlebensdauer von über 5 Jahren.
- Grad 2 steht für ein semimalignes Wachstum mit einer Überlebensdauer von 3 bis 5 Jahren.
- Grad 3 beinhaltet maligne, infiltrativ wachsende Tumoren mit einer Überlebensdauer von 2 bis 3 Jahren.
- Grad 4 maligne Tumoren haben eine Überlebensdauer von 3 bis 15 Monaten.

Standarddiagnostik

Die Diagnostik stützt sich ganz wesentlich auf die bildgebenden Verfahren der CT und der MRT.

Die cerebrale Angiographie dient dem Nachweis einer pathologischen Vaskularisation bei malignen Hirntumoren bzw. dem Nachweis der Gefäßversorgung bei den Meningeomen für die Planung der operativen Strategie.

Ätiologie und Dignität eines Tumors können trotz der indirekten Hinweise in den bildgebenden Verfahren nur histopathologisch geklärt werden. Sollte die Resektion eines intrazerebralen Tumors aus anatomischen Gründen, beispielsweise bei Ausbreitung in lebenswichtigen Zentren oder wegen des schlechten klinischen Zustandes des Patienten, nicht vertretbar seien, so ist mit der CT- oder MRT-gesteuerten stereotaktischen Hirnbiopsie in der Mehrzahl der Fälle eine feinge-

webliche Diagnose möglich, auf die die Therapieplanung gründet. Das Risiko der stereotaktischen Biopsie ist vertretbar, die Letalität wird mit unter 1% angegeben. Von besonderer Bedeutung ist die stereotaktische Hirnbiopsie bei tiefen oder mittelliniennahe gelegenen intrazerebralen Tumoren im Bereich des Thalamus, des Balkens oder Hirnstamms sowie in funktionell hochwertigen Anteilen der sprachdominaten Hemisphäre, bei multiplen Tumoren, bei Rezidivtumoren oder bei Tumoren, bei denen die Indikation für eine primäre Bestrahlung oder Chemotherapie gestellt werden soll.

Behandlungsmaßnahmen

Je nach histologischer Klassifikation kommen als Behandlungsmaßnahmen von Hirntumoren die Operation und/oder Strahlenbehandlung sowie ggf. die Chemotherapie in Frage.

12.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft

In der Stellungnahme der Projektgruppe P20 „PET“ der MDK-Gemeinschaft (Stand: September 1999) wurde die Literatur bis einschließlich 1998 analysiert und die diagnostische Wertigkeit der PET geprüft. Die Indikation „Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“ war nicht Thema eines einzelnen Kapitels, sondern Teil des Kapitels „Hirntumoren“.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren (Auszüge):

Eine routinemäßige Anwendung der PET in der Tumordiagnostik kann derzeit nicht empfohlen werden. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der Standarddiagnostik kann aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden.
Sofern durch eine sinnvoll geplante Kombination der Standarddiagnostik eine exakte postoperative Differenzierung zwischen Tumorgewebe und sekundären Veränderungen nicht möglich ist, kann aus sozialmedizinischer Sicht im Rahmen einer Einzelfallprüfung die Anwendung der PET erwogen werden.
Im ausgewählten Einzelfall kann auch der Einsatz der PET zur Bestimmung des Biopsieortes bei malignen Gliomen für die weitere Therapieplanung sinnvoll sein.

Aktualisierung des MDK, wie im Arbeitsausschuss vorgetragen:

Nach den bisherigen Veröffentlichungen kommt der PET derzeit in der Tumordiagnostik im Einzelfall bei der Differenzierung zwischen Tumorgewebe und Narbengewebe im postoperativen Verlauf ein gewisser Stellenwert zu. Tumorreste zeigen häufig eine Mehrbelegung im Bereich des Operationsgebietes, was bei narbigen Veränderungen postoperativ oder nach Bestrahlungen eher nicht nachweisbar ist.
Ein umschriebenes Rezidiv kann daher ggf. dann nachgewiesen werden, wenn sich zweifelsfrei ein Hypermetabolismus im OP Gebiet darstellt. Im umgekehrten Fall kann aber bei einem nachgewiesenen relativen Hypometabolismus ein Rezidiv aufgrund des Auflösungsvermögens des PE-Tomographen, das im Bereich mehrerer Millimeter liegt, nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der inhomogenen Kontrastierung der Hirnsubstanz ist es nicht möglich, mit genügender Spezifität und Sensivität maligne Tumoren allein mit dem ^{18}F-FDG- PET

zu diagnostizieren, so dass zur Beurteilung immer korrespondierend morphologisch bildgebende Verfahren wie die CT oder die MRT herangezogen werden müssen.

Eine Überlegenheit der PET gegenüber der Standarddiagnostik kann aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden.

12.3. HTA-Berichte

Durch die Literaturrecherche des Ausschusses konnten folgende HTA-Gutachten identifiziert und beschafft werden, die sich mit dem Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der PET in der Rezidivdiagnostik von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV) befassen:

1. AETS. Rodriguez Garrido, M., Conde Olasagasti, J., Gonzalez Enriquez, J., Alcaide Jimenez, J. F., and Miguelez Hernandez, C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.
2. INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
3. DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
4. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
5. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement, USA). Technology Assessment. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001
6. MSAC (Medicare Services Advisory Committee). Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.
7. AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)

Methodik:
Systematische, tabellarische Übersicht über PET-Assessments, die von INAHTA-Mitgliedsorganisationen erstellt wurden.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zu Hirntumoren (Auszüge):
Für Therapieentscheidungen bei Patienten mit Hirntumoren, vorwiegend Gliomen, konstatierte BCBSA TEC, dass zu keiner Indikation ausreichende wissenschaftliche Evidenz vorlag, die Schlussfolgerungen zum Effekt der PET auf Outcomes ermöglichen würde. Zur Differentialdiagnose einer Radionekrose versus eines residualen Tumors oder Tumorrezidivs schlussfolgerte CAHTA (1993), dass die diagnostische Leistung der PET der konventioneller Verfahren (CT, MRT) überlegen war. AETS (1999) hob in ähnlicher Weise hervor, dass die PET einerseits der MRT überlegen zu sein schien, andererseits der SPECT nicht überlegen war. Des Weiteren war der Einfluss der PET auf die klinische Betreuung der Patienten nicht dokumentiert, insgesamt war die Qualität der vorliegenden Evidenz limitiert und weitere kontrollierte Studien zur PET notwendig.

AETS. Rodriguez Garrido, M., Conde Olasagasti, J., Gonzalez Enriquez, J., Alcaide Jimenez, J. F., and Miguelez Hernandez, C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.

Methodik:
Recherche in Medline (1995-1997). Systematischer Review der Literatur zur PET unter Anwendung der methodischen Standards der VHA.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zu Hirntumoren (Auszüge):
Als ein relevantes Ergebnis wird das Potential hervorgehoben, das die PET zur Differenzierung von Läsionen, die durch eine Radionekrose ausgelöst wurden, von residualen Läsionen oder Tumorrezidiven in operierten und bestrahlten Tumoren, insbesondere Gliomen, besitze. In dieser speziellen klinischen Situation scheint die PET der MRT klar überlegen zu sein, jedoch wäre annähernd ein Drittel der Patienten unangemessen behandelt worden, wenn ausschließlich die PET zu einer Entscheidung über einen chirurgischen Eingriff genutzt worden wäre.
Eine positive Korrelation bestehe zwischen der Malignität und der FDG-Aufnahme. Wenn die PET mit anderen szintigrafischen Techniken (SPECT) für dieselbe klinische Fragestellung verglichen wird, scheint die PET nicht überlegen zu sein.
Es liege ein bemerkenswerter Mangel an Studien angemessener Qualität vor, die den Nutzen der PET in spezifischen klinischen Situationen belegen könnten. Es wird daher empfohlen, angemessen strukturierte, prospektive Studien zu entwickeln, um diese Technik in effektivster, nutzbringenster und effizientester Weise anzuwenden. Zur Verbesserung des Informationsniveaus und der Erkenntnisse, sollte die PET kontrolliert gemäß eines Forschungsprotokolls zur Anwendung kommen.

DIHTA (The Danish Center for Health Technology Assessment) (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.) [Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV)]: Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (Literaturreview) 2001

Methodik:
Literaturreview aufbauend auf den Berichten der VHA und des Berichtes der NCCHTA. Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (u.a. mehr als 12 Patienten, Publikation in peer-reviewten Journal).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zu Gliomen (Auszüge):
Es liegen weder Daten zu einer Beeinflussung der Überlebenszeit, noch zu einer breiten Anwendung der Methode im Ausland, noch zu ökonomischen Kosten oder Benefits vor.

Norwegen 2000. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.

Methodik:
HTA unter Berücksichtigung des Berichtes der INAHTA 1999 und der danach erschienenen Literatur. In den Schlussfolgerungen werden die Ergebnisse der INAHTA und der Expertengruppe des SMM dargestellt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zu Gliomen (Auszüge):
Die PET scheint bessere diagnostische Eigenschaften als das CT oder das MRT, jedoch nicht als die SPECT zu haben. Derzeitig ist nicht dokumentiert, dass durch Anwendung der PET bei der Rezidivdiagnostik von Gliomen bessere klinische Outcomes erzielt werden.

MSAC (Medicare Services Advisory Committee), Australien. Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren zu Gliomen (Auszüge):
Die vorliegenden Informationen reichen nicht aus schlusszufolgern, dass die PET der SPECT in der Differenzierung von Radionekrosen versus Tumor-Rezidiv überlegen ist. Die Veröffentlichungen zu dieser Indikation variierten stark in ihrer methodischen Qualität; keine der in diesem Review beurteilten Studien, die einen Vergleich zwischen PET und SPECT vornahmen, demonstrierte eine Überlegenheit der PET.
Es ist wenig bekannt bezüglich der Effekte PET-bezogener Änderungen der Patienten-Betreuung auf die patienten-relevanten Outcomes wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität, obwohl es begründet sein könnte, Benefits zu erwarten. Langzeit-Patienten-Outcomes-Studien werden zukünftig hilfreich sein, diese Informationen bereitzustellen.

AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

Der kanadische HTA-Bericht der AETMIS beschreibt in Übereinstimmung mit dem Bericht des MSAC, dass zur Differenzierung eines Gliom-Rezidivs von der Radionekrose zu viele Informationen fehlen, um auf eine Überlegenheit der PET gegenüber der SPECT schließen zu können. Ebenso werden methodische Schwächen der wissenschaftlichen Literatur zu dieser Indikation angemahnt. Daher begrenzt sich die vorübergehende Empfehlung der PET in diesem HTA-Bericht im Bereich der Hirntumoren auf die Beurteilung und Differentialdiagnostik von Läsionen bei Gliom-Rezidiven nach Bestrahlung des Tumors bei solchen Patienten, die in der diagnostischen Bildgebung Anomalien aufweisen.

12.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews

Systematische Reviews, die nicht Teil eines HTA-Berichtes waren, konnten zu dieser Fragestellung nicht identifiziert werden.

12.5. Ökonomische Gutachten

Ökonomische Gutachten zu dieser Indikation konnten nicht identifiziert werden.

12.6. Leitlinien

Die Indikation wurde in der Leitlinienrecherche der ÄZQ berücksichtigt.

Fragestellungen:

1. In welchen Leitlinien wird die PET bei dieser Indikation empfohlen ?
2. In welchen Leitlinien wird die PET bei dieser Indikation nicht empfohlen ?
3. Sind diese Leitlinien evidenzbasiert oder welcher andere Grad der Begründung wird geltend gemacht ?

Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen
Neuro-PET	AWMF (Dtsch Ges. Nuklear-medizin, 3.1.98	Expertenbasiert (Konsens von 12 Experten / keine Lit.- Angabe)	Klin. Nutzen erwiesen bei Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlen-nekrose bei malig. Glio-men
Supratentorielle Gliome des Erwachsenen-alters	AWMF (Dtsch Krebsgesellschaft, 6/99	Expertenbasiert (Konsens von 10 Experten / 28 Lit.-Angaben)	PET bei Rezidivdiagnostik nicht erwähnt.

Zusammenfassende Beurteilung der ÄZQ zur Leitlinienrecherche:

(Gliome) werden nur in einer nicht-evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, jedoch nicht in relevanten englischsprachigen Leitlinien erwähnt.

Weitere Kommentierung durch den Arbeitsausschuss

Der Ausschuss nimmt zur Kenntnis, dass keine evidenzbasierten Leitlinien zu dieser Indikation vorliegen und auch nur eine expertenbasierte Leitlinie vorliegt.

12.7. Stellungnahmen

Inhaltlich Stellung genommen haben die **DG Neurologie** und die **DG Nuklearmedizin** im Rahmen ihrer gemeinsamen Stellungnahmen von 1998 und 2001. Andere Stellungnehmende verweisen auf diese Ausarbeitung.

1998:
Keine Stellungnahme zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV).
Es wird Stellung genommen zur „Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs“. Es wird angegeben, dass etwa 50% der ursprünglich niedriggradigen Gliome innerhalb der ersten 7 Jahre nach Diagnosestellung entdifferenzieren, was mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose verknüpft ist. Diese Entdifferenzierung lässt sich anhand einer erhöhten FDG-Aufnahme zuverlässig nachweisen (Literaturverweis). Ihr Nachweis ist therapierelevant, da bei diesen Patienten häufig radikalere Behandlungsverfahren wie eine Re-Operation, eine

radikalere Behandlungsverfahren wie eine Re-Operation, eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie eingeleitet werden müssen.

2001:
Zusätzliche Indikation „Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignem Gliom“. Nach CT- oder MR-tomographischen Kriterien kann bei Vorliegen eines kontrastmittelanreichernden Bezirks im Gehirn nicht sicher zwischen einer Radionekrose und einem Rezidivtumor differenziert werden. Eine solche Differenzierung ist aber sinnvoll, zumindest bei denjenigen Patienten, die noch operabel sind, da eine Zweitoperation durchaus noch die Lebenserwartung und –qualität dieser Patienten verbessern kann (Literaturverweise). Rezidivtumoren weisen in der Regel eine höhere FDG-Einlagerung als Radionekrosen auf; weiterhin korreliert die FDG-Aufnahme in Kontrastmittel-aufnehmenden posttherapeutischen Läsionen hochsignifikant mit der Überlebensrate vorbehandelter Patienten (Literaturverweise). Die in der Literatur angegebene Treffsicherheit der FDG-PET in der Unterscheidung von Radionekrose und Rezidivtumor liegt zwischen 71 und 100% (Literaturverweise), sodass der Einsatz der FDG-PET in der Konsensus-Konferenz zu diesem Zweck als „angemessen“ (Klasse 1a) angesehen wurde.

Kommentierung durch den Arbeitsausschuss:
Die Stellungnahmen sowie insbesondere die in den Stellungnahmen zitierte wissenschaftliche Literatur stellen keine Erkenntnisse bereit, die über diejenigen hinausgehen würden, wie sie sich aus den HTA-Berichten und der durch den Ausschuss recherchierten Primärliteratur ergeben. Die Stellungnahmen basieren ihre positive Sichtweise zur PET bei dieser Indikation auf den bisher vorliegenden Studien zur Sensitivität und Spezifität der PET. Diese Studien unterstützen aufgrund der fehlenden prospektiven Untersuchung des Einflusses der PET auf Therapieentscheidungen und des fehlenden Nachweises eines positiven Einflusses auf die Outcomes der Patienten nicht die Schlussfolgerungen der Stellungnahmen.
Die Stellungnahmen werden durch den Ausschuss als expertenbasierte Aussagen zur Kenntnis genommen.

Wissenschaftsrat: *„Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Diagnostik einzustufen sein wird. An die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen wird appelliert, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren.“* In der Unterscheidung von Rezidiv- und Narbengewebe wird die PET als diagnostischer Beitrag bewertet, wenngleich deren Einsatz die Behandelbarkeit nicht grundsätzlich verbessert hat. Konkrete Ergebnisse werden nicht benannt.

12.8. Status in anderen Versicherungssystemen

Der größte staatliche, US-amerikanische Versicherer, Medicare, hat die PET bei dieser Indikationen nicht zugelassen.
In der Schweiz besteht für die PET bei Hirntumoren eine vorläufige Zulassung weniger PET-Zentren, die eine Anwendung nur unter Einbringung der Patientendaten in eine Registerauswertung mit entsprechendem Follow-up erlauben. In der Schweiz

besteht zur PET keine Differenzierung zwischen „ambulanten“ oder „stationären“ Fragestellungen.

12.9. Primärstudien

Wie in Kapitel 12.2 beschrieben, wurden in die Beratungen des Ausschusses die Lieteraturauswertungen des Berichtes der MDK-Gemeinschaft von September 1999 einbezogen. Durch die aktuelle Literaturrecherche des Ausschusses konnten nach Sichtung der Titel, Abstrakts und ggf. der gesamten Veröffentlichung keine neueren Studien identifiziert werden, die sich mit der Indikation „Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)“ befassen.
Der Arbeitsausschuss hat sich dennoch mit drei Studien intensiver befasst, die zumindest Informationen zur Indikation bereitstellen könnten. Diese Studien wurden einer detaillierten Einzelauswertung unterzogen (siehe Anhang 17.5.4.3). Die Auswertung führte zu folgendem Ergebnis:

Die Studie von **Bader et al 1999** vergleicht in einem prospektiven Design die diagnostische Aussagekraft (Thornbury b) der FDG-PET mit derjenigen der IMT-SPECT zur Diagnose und Grading von Rezidiven bei 30 Patienten mit vorbehandelten Gliomen. Diese Studie beschränkt sich nicht auf Gliome eines hohen Malignitätsgrads. Die Ergebnisdarstellung ist rein deskriptiv, statistische Testverfahren sind nicht angewendet worden. Sowohl die PET als auch die SPECT bestätigen vollständig die Rezidive von Grad IV-Tumoren, bei Grad III-Tumoren zeigte die SPECT eine höhere Sensitivität. Der Einfluss der PET auf Therapieentscheidungen wurde nicht untersucht.

De Witte et al 2000 untersuchten bei 91 Patienten mit bioptisch gesichertem Gliom vor chirurgischer Intervention – also nicht bei Verdacht auf Gliomrezidiv – die Aussagekraft der prächirurgischen PET im Vergleich zur präoperativen Biopsie. Im Ergebnis scheint die PET bei hochmalignen Gliomen eine schlechtere prognostische Aussagekraft als das histologische Grading zu haben. Der Einfluss auf Therapieentscheidungen war kein Zielkriterium der Studie.

Bei 15 Patienten mit histologisch gesichertem Gliom wurde in der Studie von **Thompson et al 1999** sieben bis neunzig Monate nach Abschluss der Primärtherapie eine PET durchgeführt. Bioptische Untersuchungen wegen Rezidivverdachtes bestätigten die sechs aufgrund der PET-Ergebnisse diagnostizierten Rezidive. Allerdings wurden bioptisch auch bei 8 der restlichen 9 Patienten, bei denen aufgrund der PET eine Nekrose diagnostiziert wurde, Gliom-Rezidive gefunden. Die Autoren schlussfolgern, dass die PET insuffizient sei, Radionekrosen von Tumorprogressionen zu unterscheiden.

12.10. Zusammenfassung zur aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen

Der Ausschuss stellte nach ausführlicher Diskussion dieser Studienergebnisse fest, dass keine neuen Studien vorliegen, die sich spezifisch mit der beratenen Indikation befassen. Der Ausschuss kam zu der Auffassung, dass in den Jahren 1999 bis 2001 keine neue Evidenz bereitgestellt wurde, die über die Erkenntnislage hinausgehen

würde, die Basis der Schlussfolgerungen der bisherigen HTA-Berichte, einschließlich des MDK-Berichtes, war.
Die gesichteten Studien weisen eher darauf hin, dass die PET im Vergleich zur Standarddiagnostik (z.B. Biopsie, SPECT) keine Vorteile bietet und insbesondere Biopsien bei Rezidivverdacht nicht ersetzen kann.
Es fehlen prospektive, vergleichende Studien zur PET im Vergleich zur Standarddiagnostik bzw. entsprechende Studien zur Diagnostik mit versus ohne PET, die Aussagen zu einem additiven Nutzen der PET bereitstellen könnten.
Entsprechend der Studienlage zur PET in der Kardiologie sind insbesondere Studien zu fordern, die bei methodisch hochwertiger Planung und Durchführung den Einfluss der PET auf therapeutische Entscheidungen untersuchen und den daraus resultierenden Einfluss auf die Outcomes der Patienten valide dokumentieren.

12.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Nutzen:
Ob die PET einen additiven oder substitutiven diagnostischen Nutzen bei dieser Indikation hat, der das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflusst, ist bisher nicht belegt. Die PET befindet sich bei dieser Indikation im Stadion der Erforschung, weil ein Nutzen in Bezug auf den Outcome für den Patienten bisher nicht belegt ist.

Notwendigkeit :
Zur technischen Standard-Diagnostik bei dieser Indikation stehen derzeitig MRT, Biopsie sowie die SPECT zur Verfügung. Die Notwendigkeit additiver oder substitutiver PET-Untersuchungen ist aufgrund des fehlenden Nachweis des Nutzens derzeitig nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit:
Ohne hinreichenden Nachweis des Nutzens und der Notwendigkeit der PET bei dieser Indikation ist die Anwendung der PET bei dieser Indikation unwirtschaftlich.

13. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)

13.1. Hintergrund

1997 verstarben in Deutschland ca. 37.000 Menschen (76% Männer, 24% Frauen) an einem Bronchialkarzinom. Das Bronchialkarzinom war damit bei Männern für ca. ein Drittel und bei Frauen für knapp 10% aller Krebstodesfälle verantwortlich. Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist mit 85% das inhalative Rauchen. 8% der Krebstodesfälle werden durch überwiegend berufsbedingte Karzinogene wie Asbest und Uran hervorgerufen, 5% werden durch Luftverschmutzung und 2% durch andere Faktoren verursacht.
[Manual des Tumorzentrums München 2000, S.1 (am 30.10.2001 aus dem Internet abgerufen)]

Lungenrundherde sind umschriebene parenchymale Läsionen, die im Durchmesser kleiner als 3 bis 4 cm und komplett von durchlüftetem Lungengewebe umgeben sind. Bei ungefähr der Hälfte dieser Herde wird eine Malignität festgestellt. Im Englischen werden solitäre Lungenrundherde als Solitary Pulmonary Nodules (SPN) bezeichnet. Maligne Lungenrundherde und Konglomerate repräsentieren üblicherweise primär bronchogene Karzinome, obwohl bei Patienten mit extrathorakalen Neoplasmen und bei Patienten mit multiplen Lungenrundherden pulmonale Metastasen häufig sind. Pulmonale Konglomerate messen mehr als 3 bis 4 cm im Durchmesser.
[Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., and Owens, D. K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 285(7), 914-924. 21-2-2001.]

In die Differentialdiagnose eines SPN gehen viele maligne und benigne Prozesse ein. Die häufigste maligne Form sind bronchogene Karzinome. Die in Studien angegebenen Prävalenzen maligner SPN's reichen aufgrund der verschiedenen Spektren und Erkrankungsgrade bei den in den einzelnen Studien untersuchten Patienten von weniger als 5% bis zu 70%. Ein maligner SPN repräsentiert klinisch eine Stadium I – Erkrankung, die durch Resektion potentiell kurabel ist. Infektiöse Granulome repräsentieren die Majorität der benignen Prozesse und werden hauptsächlich durch Coccidioides-Mykose, Histoplasmose und Tuberkulose ausgelöst.

Die folgenden Risikofaktoren korrelieren direkt mit der Krebswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem SPN:

1. Patientenalter
2. Nikotinabusus
3. fühere Krebserkrankung
4. Stabilität der Läsionsgröße im Röntgenthorax über 2 Jahre
5. fehlende Kalzifikation innerhalb des Lungenrundherdes
6. Morphologie des Lungenrundherdes (Größe und Rand-Charakteristiken im CT).

Nach der körperlichen Untersuchung und der Röntgenaufnahme des Thorax stellt die CT das radiologische Standardverfahren zur Beurteilung von SPNs dar. Es werden jedoch Limitationen der Anwendung der CT berichtet. Viele SPNs werden durch die

CT als „unbestimmbar“ klassifiziert und eine invasive Biopsie wird erforderlich um das angemessene therapeutische Vorgehen festzulegen.
[Adams, E. and Flynn, K. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease (update). 1998.]

Zur Evaluation von pulmonalen Konglomeraten werden in den diagnostischen Studien im allgemeinen bei zentraler Lage der Läsionen die Sputumzytologie und die Bronchoskopie eingesetzt, während bei peripherer Lage die transthorakale Nadelbiopsie zum Einsatz kommt.
Kontrovers wird immer noch das optimale Vorgehen bei peripheren Lungenrundherden diskutiert. Die CT ist für die Lokalisierung des Herdes von Nutzen und kann Hinweise hinsichtlich der Dignität liefern.
[Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., and Owens, D. K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 285(7), 914-924. 21-2-2001.]

In der Diagnostik des Bronchialkarzinoms kann die PET mit einer Sensitivität und Spezifität von etwa 90% zwischen benignen und malignen pulmonalen Rundherden unterscheiden. Falsch-negative Befunde können sich bei muzinösen, bronchioloalveolären Tumoren, kleinen malignen Lungenrundherden (geräteabhängig) und neuroendokrinen Tumoren ergeben.
Falsch-positive Befunde finden sich bei Granulomen, entzündlichen Prozessen wie Abzessen, Pneumonie, Sarcoid-like lesions, Sarkoidose, Tuberkulomen, Aspergillomen. Deshalb kann eine PET kein genereller Ersatz für eine histologische Abklärung eines Rundherdes sein. Ein negativer PET-Befund bei einem unklaren Lungenrundherd eines Patienten mit hohem Operationsrisiko rechtfertigt jedoch ein abwartendes Verhalten, sofern regelmäßige radiologische Kontrolluntersuchungen erfolgen.
[Manual des Tumorzentrums München 2000, S.14 (am 30.10.2001 aus dem Internet abgerufen)]

Fokale pulmonale Läsionen, die bei Routine-Röntgenaufnahmen und CT-Aufnahmen des Thorax entdeckt werden, werden histologisch in 40% der Fälle als gutartige Granulome und in weiteren 40% als primäre Bronchialkarzinome eingestuft. Die restlichen 20% der Fälle sind in 6% Hamartome, in 5% solitäre Metastasen und in 2% bronchiale Adenome.
Die weitere klinische Abklärung nach der Diagnose einer pulmonalen Läsion besteht in der chirurgischen Exzision der Läsion, wenn eine Malignität nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Weder schließt die bloße Präsenz von Kalzifikationen innerhalb der Läsion im CT eine Malignität aus, noch belegen normale Befunde einer Feinnadelbiopsie, dass eine gutartige Läsion vorliegt. Andererseits werden trotz der Fortschritte im Bereich der bildgebenden Verfahren ungefähr 20 bis 40% der gutartigen Läsionen chirurgisch entfernt. Dieser Anteil erscheint ziemlich hoch, insbesondere für ältere Patienten oder solche mit einem erhöhten operativen Risiko.
[Halter et al. FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions. Thorac Cardiovasc Surg 48(2), 97-101. 2000.]

Abklärungsoptionen umfassen die chirurgische Resektion, die transthorakale Nadelbiopsie und die Beobachtung bei regelmäßigen Röntgenaufnahmen des Thorax. Ein chirurgischer Eingriff stellt den diagnostischen Standard und die definitive Behandlung eines malignen Lungerundherdes dar, sollte jedoch im Falle einer gutartigen Erkrankung vermieden werden. Die Nadelbiopsie erreicht häufig die Diagnose einer spezifischen benignen oder malignen Erkrankung, eine Biopsie ist jedoch invasiv,

potentiell riskant und führt manchmal zu keiner definitiven Diagnose. Die Beobachtung anhand regelmäßiger Röntgenaufnahmen vermeidet unnötige Operationen in Fällen gutartiger Erkrankungen, verzögert jedoch Diagnose und Behandlung, wenn Malignität vorliegt.
[Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., and Owens, D. K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 285(7), 914-924. 21-2-2001.]

SPECT und PET sind bei der Abklärung peripherer Lungenrundherde von gleicher diagnostischer Wertigkeit. Bisher ist kein direkter Vergleich in einer prospektiven, vergleichenden Studie erfolgt.
[Goldsmith. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Semin.Ultrasound CT MR 21(2), 129-138. 2000]

13.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft

In der Stellungnahme der Projektgruppe P20 „PET“ der MDK-Gemeinschaft (Stand: September 1999) wurde die Literatur bis einschließlich 1998 analysiert und die diagnostische Wertigkeit der PET bei Bronchialkarzinom, einschließlich der Abklärung unklarer Lungenrundherde, geprüft. Darin wird resümiert: *„Nach aktuellem Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wird eine Indikation für die PET nur bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom gesehen. Daraus ergibt sich, dass die Primärtumordiagnostik inkl. histologischer Klassifizierung eine grundlegende Voraussetzung ist, bevor an eine weitere Abklärung z.B. mittels PET gedacht werden kann. Eine PET-Anwendung zur Primärdiagnostik unklarer pulmonaler Rundherde steht somit nicht zur Diskussion.“*

13.3. HTA-Berichte

Durch die Literaturrecherche des Ausschusses konnten folgende HTA-Gutachten identifiziert und beschafft werden, die sich mit dem Nutzen, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der PET bei der diskutierten pulmonologischen Indikation befassen.

1. Adams, E. and Flynn, K. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease (update). 1998.
2. INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
3. DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
4. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
5. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement, USA). Technology Assessment. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001
6. MSAC (Medicare Services Advisory Committee). Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.
7. AETMIS (Agence d’Évaluation des Technologies et des Modes d’Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

Adams, E. and Flynn, K. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease 1996, Update 1998.
(ein HTA-Bericht für die Veterans Health Administration (VHA), durchgeführt durch das HSR&D (Health Services Research & Development) beim MDRC (Management Decision and Research Center))

Methodik: Systematischer Review; Einschlusskriterien u.a.: Artikel in Englisch, veröffentlicht in peer-reviewten Journalen, mehr als 12 Patienten, keine Tierstudien, Studiendesign und Methoden klar beschrieben (genügend Informationen zum Vergleich der Fall- mit der Kontrollgruppe, Protokoll der PET-Durchführung, quantitative oder qualitative Analyse?, Typ der ggf. quantitativen Analyse)

In 1996 wurde ebenfalls ein HTA-Bericht erstellt, der u.a. zu folgenden Schlussfolgerungen kam (alle Indikationen):
- Die VHA sollte eher die Nutzung ihrer 10 PET-Geräte maximieren als weitere PET-Zentren zu etablieren
- die Aktivitäten der PET-Zentren und ihrer akademischen Partner sollten koordiniert werden, um den Regularien der FDA gerecht zu werden, um Forschungsziele, die von Interesse für die VHA sind, zu identifizieren, und um Studien hoher methodischer Qualität zu designen
- es sollte ein VHA-PET-Register zur systematischen Datensammlung und zur Beurteilung des Nutzens der PET bei ausgewählten Indikationen implementiert werden
- unterstützt werden sollten methodisch hochwertige, prospektiv geplante Studien, die die Datenlage zur PET in wichtiger Weise ergänzen

Evidenz zur Effektivität (1998, alle Indikationen, Auszüge):
- Die bisherigen Studien befassen sich mit der technischen Durchführbarkeit und Bestimmung der diagnostischen Treffsicherheit
- Im allgemeinen wurden in die Studien hochselektierte Patienten aufgenommen und die vorhergehende Diagnostik / Behandlung nicht beschrieben bzw. keine Ein- und Ausschlusskriterien angegeben
- Die wenigen Studien, die den Einfluss der PET auf die diagnostischen Erkenntnisse und / oder Therapieplanung untersuchten, waren meist retrospektiv und nicht ursprünglich zu dem Zwecke geplant worden, diese Änderungen zu dokumentieren und nicht dementsprechend systematisch durchgeführt und berichtet

Schlussfolgerungen der Autoren 1998 zum NSCLC: Die vorliegende Evidenz unterstützt nicht die Routineanwendung der PET zur Stadieneinteilung (Staging) von Lungenkarzinomen. Daten von methodisch hochwertigen prospektiven klinischen Studien sind notwendig, um den additiven Nutzen der PET bei der Diagnostik und Behandlung des NSCLC zu bestimmen. Methodisch hochwertige Studien zur Evaluation bildgebender Verfahren sind in der peer-reviewten Literatur erschienen. Diese Studien könnten als Modelle zur Planung zukünftiger Studien in der Beforschung der PET dienen. Der Review der aktuelleren Evidenz bestätigt die Schlussfolgerungen des ersten Berichts (1996).

Schlussfolgerungen der Autoren 1998 zu SPNs: Rigorose Studien, die einen ausreichenden Bereich von prä-PET-Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines Malignoms umfassen, sind notwendig, um die diagnostische Treffsicherheit und den Beitrag der konventionellen oder der Kamera-basierten PET bei SPNs zu evaluieren. Multizenter-Studien könnten notwendig sein, um eine ausreichende Zahl von Patienten und ein angemessenes Patientenspektrum zu rekrutieren. Die Resultate dieses Update-Review bestätigen die Schlussfolgerungen und Empfehlungen des ersten Berichtes.

INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)

Fragestellung: Welche gemeinsame Schlussfolgerung ist aus den zahlreichen PET-HTAs der INAHTA-Mitglieder zu ziehen?
Methodik: Systematische, tabellarische Übersicht über PET-Assessments, die von INAHTA-Mitgliedern durchgeführt worden sind

Schlussfolgerung der Autoren zum NSCLC und der Diagnose solitärer Lungenrundherde (SPN's):
Die Assessment stimmten nicht überein in Hinblick auf die Bewertung der Evidenz, die derzeitig den Einsatz der PET im Staging eines NSCLC und der Diagnostik von SPN's unterstützt. BCBSA TEC's qualitativer Review und ECRI's qualitative Analyse kamen basierend auf der veröffentlichten Evidenz zu den positivsten Schlussfolgerungen. BCBSA TEC stellten fest, dass die FDG-PET ihre Bewertungskriterien für beide Indikationen erfüllten, unter der Voraussetzung dass die PET Therapieentscheidungen beeinflussen kann. Nach einer gründlichen Sensitivitätsanalyse schlussfolgerte das ECRI, dass die PET kosteneffektiv sei für das Staging des NSCLC zur Bestätigung der Operabilität basierend auf einem negativen mediastinalen Befund des CT's. Die PET war nicht kosteneffektiv, wenn sie früher im diagnostischen Algorithmus oder zur Diagnostik von SPN's eingesetzt wurde.
Andere HTA-Institutionen schätzten die vorhandene Evidenz als zu schwach ein, um eine Rolle der PET im Staging des NSCLC und der Diagnose von SPN's zu etablieren. Lungenkrebs stellte eine erhebliche Belastung der Gesundheitssysteme, die durch die INAHTA-Mitglieder repräsentiert werden, dar. Demzufolge forderten einige methodisch hochwertige vergleichende Studien zur PET, inklusive der SPECT und der Teilring-PET im Vergleich zur konventionellen PET sowie zu anderen Strategien, um die Rolle der PET klarzustellen.

DIHTA (The Danish Center for Health Technology Assessment) (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.) [Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV)]: Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (Literaturreview) 2001

Fragestellung: Diagnostisch-therapeutischer Nutzen der PET

Methodik: Literaturreview aufbauend auf den Berichten der VHA und des Berichtes der NCCHTA. Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (u.a. mehr als 12 Patienten, Publikation in peer-reviewten Journal)

Ergebnisse der Autoren in Bezug auf SPNs (Auszug): Es sind keine prospektiven oder retrospektiven Daten veröffentlicht, die Informationen zur Verbesserung der Überlebenszeiten durch Anwendung der PET bereitstellen. Die vorliegenden Untersuchungen können aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien nicht unmittelbar zusammengefasst werden oder die Höhe der Prävalenz von Malignomen in den Untersuchungen führt zu einem Selektionsbias, der keine Beurteilung der diagnostischen Notwendigkeit der PET ermöglicht. Alle vorliegenden Untersuchungen sind Fallserien mit interner Kontrolle (Evidenzkategorie III).

Norwegen 2000 Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.

Methodik: HTA unter Berücksichtigung des Berichtes der INAHTA 1999 und der danach erschienenen Literatur. In den Schlussfolgerungen werden die Ergebnisse der INAHTA und der Expertengruppe des SMM dargestellt.

Schlussfolgerungen der Autoren (Auszug): Ein Beleg der Wirksamkeit der PET in Bezug auf die Überlebenszeit der Patienten und die Kosteneffektivität erfordert mehr Daten. Der US-amerikanische Chirurgenverband (ACS) hat eine prospektive, verblindete Studie zum Vergleich der PET mit anderen bildgebenden Verfahren auf den Weg gebracht.

ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement, USA). Technology Assessment. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001

Schlussfolgerungen der Autoren in Bezug auf SPNs (Auszug): Basierend auf Studien können PET-Scans in 87% bis 94% der Fälle zwischen malignen und benignen SPNs differenzieren. Sowohl visuelle als auch semiquantitative Analysen sind effektiv. Die PET-Ergebnisse erlauben jedoch keine definitive Diagnose, diese ist nur durch Biopsie und Histologie möglich.

MSAC (Medicare Services Advisory Committee), Australien. Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.

Schlussfolgerungen der Autoren zu SPNs (S.23, Auszug): Der potentielle Wert der PET bei dieser Indikation ist die Vermeidung von Biopsien bei negativen Befunden. Da die Feinnadelbiopsie jedoch mit einem bemerkenswert niedrigen Risiko einher geht, würde die PET hauptsächlich bei Läsionen erwogen werden, die nicht geeignet für eine solche Biopsie sind oder bei denen mit einer sehr niedrigen Post-Test-Wahrscheinlichkeit für ein Malignom.

AETMIS. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001

Im kanadischen HTA-Bericht der AETMIS (Québec) wird die PET zur Charakterisierung solitärer Lungenrundherde positiv bewertet, da bei hoher Prävalenz maligner Lungenrundherde in der Provinz Québec keine alternative nicht-invasive Methode zur Differenzierung benigner und maligner Rundherde zur Verfügung stünde. Diese Einschätzung basierte im wesentlichen auf Empfehlungen des MSAC-HTA, wonach die PET wegen ihrer hohen Sensitivität hauptsächlich bei Läsionen erwogen werden sollte, die nicht für eine Biopsie geeignet sind.

13.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews

Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., and Owens, D. K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 285(7), 914-924. 21-2-2001.

Ziel: Abschätzung der diagnostischen Treffsicherheit der FDG-PET für maligne fokale pulmonale Läsionen.

Quellen: Englischsprachige Studien, die zwischen Januar 1966 und September 2000 in Medline und Cancerlit veröffentlicht wurden; Referenzlisten der veröffentlichten Literatur; Konferenz-Abstrakts; direkter Kontakt zu Analysten

Einschlusskriterien: Vollring-FDG-PET oder FDG-PET mittels einer modifizierten Gamma-Kamera; mindestens 10 Patienten, davon mindestens 5 mit malignen Läsionen; Präsentation von Daten, die eine Kalkulation der Sensitivität und Spezifität erlauben

Datengewinnung: Zwei Reviewer, die unabhängig die Studienqualität beurteilten und die Daten bezüglich der Prävalenz maligner Befunde sowie Sensitivität und Spezifität zusammenfassten. Uneinigkeiten wurden durch Diskussion gelöst.

Datensynthese und Ergebnisse: Meta-analytische Methodik zur Konstruktion von ROC-Kurven. 40 von 727 potentiell relevanten Studien genügten den Einschlusskriterien. Die Studienqualität war mäßig. Die Patientenzahlen waren klein und die Verblindung oft inkomplett. Für 1474 fokale pulmonale Läsionen jedweder Größe lag die maximale gepoolte Sensitivität und Spezifität (der obere linke Punkt auf der ROC-Kurve an dem Sensitivität und Spezifität gleich sind) bei 91,2%. In der gegenwärtigen Praxis wird die PET in Bezug auf die ROC-Kurve an einem Punkt verwendet, an dem die Sensitivität ungefähr bei 96,8%, die Spezifität bei 77,8% liegt. Die Spannweite lag in den Studien für die Sensitivität bei 83 bis 100% und für die Spezifität bei 0 bis 100%. Es gab keine Unterschiede in der diagnostischen Treffsicherheit für Lungenrundherde im Vergleich zu Läsionen jedweder Größe (p=0,43), für semiquantitative Methoden der Bildinterpretation verglichen mit qualitativen Methoden (p=0,52), oder für FDG-PET im Vergleich mit FDG-Aufnahmen mit einer modifizierten Gamma-Koinzidenzkamera (p=0,19).
Die Post-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Lungenrundherdes liegt für Patienten mit einem geringen Risiko (Prä-Test-Wahrscheinlichkeit 20%)

bei 1 %. Die Post-Test-Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem hohen Risiko (Prä-Test-Wahrscheinlichkeit 80%) bei 14%.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die PET mit FDG ist ein treffsicheres nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Diagnose Lungenrundherde und größerer Konglomerate, obwohl für Herde, die kleiner als 1 cm im Durchmesser sind, wenig Daten vorliegen. In der gegenwärtigen medizinischen Versorgungsrealität hätte die FDG-PET eine hohe Sensitivität und intermediäre Spezifität zum Nachweis einer Malignität.

Qualitätskriterien: Angabe zu: Ausschluss hyperglykämscher Patienten, FDG-Dosis von mindestens 370 MBq (10 mCi), Aufnahmezeit von 6 bis 15 Minuten, Kriterien zu Definition eines positiven Testergebnisses, Referenz-Test, histologische Bestätigung oder 2 jähriger follow-up zur Bestätigung eines gutartigen Befundes, Verblindung der Untersucher, Alter, Geschlecht und Läsionsgröße, Prospektivität, Einheit der Datenanalyse (Patient oder Läsion)

Beurteilung des Ausschusses: Die Meta-Analyse befasst sich nicht mit der Fragestellung, ob die PET einen Einfluss auf diagnostische Einschätzungen und insbesondere die therapeutischen Konsequenzen hatte. Das Ergebnis ist lediglich informativ in Hinsicht auf die diagnostische Treffsicherheit der PET bei Lungenrundherden und ist in dieser Hinsicht als methodisch angemessen anzusehen. Die positiven Schlussfolgerungen scheinen unter Berücksichtigung der aufgeführten Mängel der eingeschlossenen Studien in diesem Umfang nicht gerechtfertigt. Insbesondere fällt die Spannweite der in den Studien gemessenen Spezifität auf. Auch wenn die Treffsicherheit der PET bei dieser Indikation als relevant anzusehen wäre, ist der substitutive oder zusätzliche Nutzen der PET im Vergleich zu anderen diagnostischen Maßnahmen (insbesondere zur CT) aus diesen Werten nicht ableitbar. Die Meta-Analyse ersetzt nicht die u.a. in den internationalen HTA-Berichten geforderten rigorosen, vergleichenden, prospektiven, klinischen Studien zur PET. Zudem ist eine Beschränkung auf eine standardisierte Technik zu fordern.

Editorial: Balk, E. and Lau, J. PET scans and technology assessment: Deja vu? JAMA 285(7), 936-937. 21-2-2001)

Das Editorial kommt zu kritischen Schlussfolgerungen in Bezug auf die Evidenz zur PET. Die breite Spannweite insbesondere der Spezifitäten lässt Zweifel an der Zuverlässigkeit der PET aufkommen. Die dargestellten Szenarien des Informationsgewinns anhand verschiedener Prätest-Wahrscheinlichkeiten lässt an dem Nutzem im klinischen Alltag zweifeln. Die aufgenommenen Studien waren sehr heterogen. Die PET sollte in Verbindung mit etablierten Technologien auf ihren zusätzlichen Nutzen hin überprüft werden und dies in Bezug auf Outcomes im Sinne von Morbidität und Mortalität. Die Hypothese, dass durch den Einsatz der PET unnötige und teure weitere Prozeduren vermieden werden, muss in Studien bewiesen werden.

Hellwig, D., Ukena, D., Paulsen, F., Bamberg, M., and Kirsch, C. M. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren [Basis for discussion of the Ger-

man Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. Pneumologie 55(8), 367-377. 2001

Ziel: Meta-Analyse zum Stellenwert der FDG-PET bei Lungentumoren

Quellen: Originalarbeiten aus deutsch- oder englischsprachigen Zeitschriften mit „peer review“ aus dem Zeitraum 1985 – 1999.

Einschlusskriterien: U.a. Indikation „Dignitätsklärung“ pulmonaler Raumforderungen. Nur Vollring-Systeme.

Datengewinnung: Die Originalarbeiten wurden an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe zwecks weiterer Auswahl und kritischer Prüfung der Güte der Arbeit verschickt. Die Güte der Arbeit wurde in einer vierstufigen Skala (Literaturverweis) für jeden Indikationsbereich beurteilt und im Konsens eingestuft. Die Experten achteten bei der Analyse der Primärliteratur insbesondere auf adäquate, dem technischen Stand entsprechende, reproduzierbar beschriebene Methodik und Auswertung der Studien.

Qualitätskriterien: Keine näheren Angaben (Literaturverweis).

Datensynthese und Ergebnisse: Erstellung von sROC-Kurven. Sechs der akzeptierten Studien beschränkten sich auf die diagnostische Abklärung von SPNs. Die gepoolte Sensitivität lag bei 95%, die Spezifität bei 86%.

Schlussfolgerungen der Autoren: Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes der FDG-PET bei dieser Indikation von 90% liegt die Wahrscheinlichkeit, bei negativem FDG-PET-Befund einen übersehenen malignen Herd nicht der potentiell kurativen Thorakotomie mit Resektion zuzuführen, bei 10% und rechtfertigt in Abhängigkeit vom Malignomrisiko und Operationsrisiko des Patienten ein kontrolliertes Zuwarten.

Beurteilung des Ausschusses: Es handelt sich lediglich um Studien, die Sensitivität und Spezifität der PET anhand der Korrelation zum histopathologen Ergebnis bestimmen. Der prospektive Einfluss der PET auf diagnostisch-therapeutische Entscheidungen wird nicht beobachtet. Ebenso fehlt die Bestimmung des additiven bzw. substitutiven Nutzens der PET unter Berücksichtigung etablierter Verfahren. In keiner der Studien ist eine Besserung des klinischen Outcomes bei Anwendung der PET beschrieben worden. Es liegt kein über die Meta-Analyse von Gould et al. 2001 (JAMA) hinausgehender Erkenntnisgewinn vor.

13.5. Ökonomische Gutachten

Müller, A., Stratmann, D., Klose, T., und Leidl, R. Ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht. 2000
(Ergebnisse und Schlussfolgerungen werden hier begrenzt auf SPNs bzw. Bronchialkarzinome dargestellt)

Fragestellung: Ziel des HTA-Berichtes war die Identifikation und die Bewertung der vorliegenden literaturbasierten Evidenz zur Kosteneffektivität der PET.

Methodik: 1) Systematische Literaturrecherche, 2) Beurteilung der Qualität und Transparenz der als relevant eingestuften Literatur anhand eines Fragekataloges

Ergebnisse und Bewertung der Autoren: Insgesamt dürfte der Einsatz der PET nach der bisher erschienenen Fachliteratur für die USA nur bei der Diagnostik von „nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom“ als „kosteneffektiv“ beurteilt werden können. Um aus diesen Resultaten Unterstützung für den deutschen Entscheidungskontext ableiten zu können, ist eine adäquate Anpassung der Kosten- und der Effektstruktur notwendig.
Die meisten Studien im Indikationsgebiet Onkologie, insgesamt 9 Artikel, beschäftigen sich mit der Diagnose und / oder dem Staging und Management von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und peripheren Lungenrundherden (SPN). Bei dessen ökonomischen Studien handelt es sich um zwei begleitende ökonomische Untersuchungen zu klinischen Studien; zwei weitere Artikel beruhen auf einer mathematischen Modellierung des Institute for Clinical PET von eingeschränkter methodischer Qualität; dies ist als Einschränkung ihrer Evidenzqualität zu werten. Die 5 übrigen Analysen sind entscheidungstheoretische Modelle von guter bis sehr guter methodischer Qualität. Aufgrund der Ergebnisse dieser aussagekräftigen Analysen ergeben sich Hinweise auf einen kosteneffektiven Einsatz der PET – als Zusatzuntersuchung zum konventionellen CT-Verfahren – bei der Diagnostik von Lungentumoren (SPN und NSCLC). Speziell für die Indikationsstellung „Staging von NSCLC“ lassen sich die ersten Resultate zum Einsatz der PET additiv zur Routinemethode CT ableiten, die von gesundheitsökonomischen Entscheidungsträgern als kosteneffektiv gewertet werden dürften. Da diese Studien jedoch sowohl im Studiendesign (inkrementelle oder durchschnittliche Untersuchung) als auch in der zeitlichen Anordnung der diagnostischen Einzelbausteine CT und PET (CT/PET- bzw. PET/CT-Reihenfolge) differieren, sind die Resultate der Studien nicht uneingeschränkt vergleichbar. Um eine gesicherte Aussage zur ökonomischen Wertigkeit der PET in diesen Anwendungsfeldern machen zu können, sollten deshalb die bisherigen Erkenntnisse durch weitere, methodisch hochwertige ökonomische Evaluationen von vergleichbarem Studiendesign (u.a. inkrementeller Ansatz, langfristiger Zeithorizont und Erfassung von patientenbezogenen Effekten und Langzeitkosten, Diskontierung der Kosten und Effekte, Prüfung der Stabilität der Resultate anhand von Sensitivitätsanalysen) bestätigt werden. Um eine Hilfestellung bei gesundheitspolitischen Entscheidungen für Deutschland geben zu können, ist die Durchführung von ökonomischen Evaluationen, die auf die spezifischen deutschen Bedingungen bei der Versorgung von Krebspatienten zugeschnitten sind, oder die Übertragung internationaler Studienergebnisse durch adäquate Anpassung der Kosten- und Effektstruktur notwendig.

Schlussfolgerungen der Autoren: Zusammenfassend beurteilt reicht die derzeitige Datenlage über die ökonomischen Auswirkungen des klinischen Einsatzes der PET auf der Basis der bisher erschienenen Literatur nicht umfassend für das gesamte Indikationsgebiet Onkologie aus, um gesundheitspolitische Entscheidungen zu stützen. Im Bereich der Diagnostik von „nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom“ liegen jedoch erste Resultate vor, die von gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern als kosteneffektiv gewertet werden dürften. Auch für die Diagnostik von „solitären Lun-

genknoten“ gibt es erste Hinweise auf eine Kosteneffektivität des klinischen Einsatzes der PET, die jedoch durch weitere ökonomische Evaluationen zu erhärten sind.

Dietlein, M., Weber, K., Gandjour, A., and et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: A decision analysis based on cost reimbursement in Germany. Eu J Nucl Med 27(10), 1441-1456. 2000.
(nicht im HTA-Bericht von Müller et al. 2000 enthalten)

Fragestellung: Kosteneffektivität der FDG-PET zur Diagostik und Behandlung („management“) von SPNs einer Größe von bis zu 3 cm im Durchmesser.

Methodik: Entscheidungsanalyse basierend auf der derzeitigen Kostenerstattung der PET in Deutschland (1999).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen:
4 Strategien wurden analysiert:

1. „Wait and watch“
2. Transthorakale Nadelbiopsie (TNB)
3. Explorative Chirurgie
4. FDG-PET (Vollring-System)

Für die Hauptzielgruppe, einer Kohorte von 62 jährigen Männern, wurden inkrementelle Kosteneffektivitäts-Ratios (ICER) berechnet, wobei zunächst das „wait and watch“ und in einem zweiten Schritt die zweite explorative Chirurgie als Basisstrategien verwendet wurden. Basierend auf publizierten Daten wurde für die PET zum Nachweis eines Malignoms in SPNs eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 80% eingeschätzt.
Bei Wahl des „watchful waiting“ als kostengünstige Basisstrategie war die ICER der PET (3.218 € / Jahr (d.h. pro zusätzlichem Lebensjahr)) günstiger als die der explorativen Chirurgie (4.210 € / Jahr) oder die ICER der TNB (6.120 € / Jahr).
Bei Anwendung der explorativen Chirurgie als Basisstrategie führt die Anwendung der PET zu Kosteneinsparungen und erhöhter Lebenserwartung (-6.912 € / Jahr).
Der PET-Algorithmus war sowohl für Hochrisikopatienten als auch für Patienten ohne zusätzliche Risiken effektiv.
Die ICER der PET als zu präferierende Strategie war sensitiv in Bezug auf eine Abschwächung der PET-Parameter (Qualität). Um die diagnostische Effektivität der PET aus kontrollierten Studien auf die Versorgungsrealität zu übertragen, müssten obligatorische Protokolle für die Datensammlung definiert werden.
Wenn die Prävalenz von SPNs aus der US-amerikanischen Bevölkerung (52 pro 100.000 Einwohnern) angewendet wird und angenommen wird, dass multiple Strategien ohne PET die Norm darstellen, würden die Gesamtkosten eines neu implementierten PET-Algorithmus auf weit unter einen Euro pro GKV-Versicherten begrenzt bleiben.

Beurteilung des Ausschusses: Im einleitenden Text führen die Autoren aus, dass „randomisierte klinische Studien die klinische Effektivität in Bezug auf das Staging, die Tumor-Responz oder Vermeidung von weiteren Prozeduren“ evaluieren. Solche Endpunkte qualifizieren als Surrogatparameter insbesondere in der Onkologie keine hochwertigen Studien. Als hoher qualitativer Standard ist in erster Linie die Überlebenszeit etabliert. Keine der bisher veröffentlichten Studien zur Anwendung der PET

zur Dignitätsabklärung von SPNs hat bisher einen solchen Endpunkt in einer vergleichenden Analyse berücksichtigt, obwohl dies seit Jahren durch internationale HTA-Institutionen gefordert wird und in der Kardiologie inzwischen umgesetzt wurde (Siebelink et al. 2001).
Die vorliegende gesundheitsökonomische Modellierung basiert deshalb auf Annahmen, die durch entsprechende klinische Studien validiert werden sollten.

13.6. Leitlinien

In den Leitlinien der AWMF zur Abklärung peripherer Lungenrundherde wird die PET nicht aufgeführt. Eine umfassende Recherche zu internationalen Leitlinie wurde von der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) durchgeführt und ist in Anhang 17.3 wiedergegeben, danach wird die PET bei dieser Indikation weder in deutschen noch in relevanten englischsprachigen Leitlinien erwähnt.

13.7. Stellungnahmen

Stellung genommen zur PET bei SPNs hat Herr Prof. Reske, Ulm 1998 und 2001, stellvertretend für die **AG PET** der **DG für Nuklearmedizin** (DGN):

1998:
Empfohlen wird die PET bei einem peripheren Lungenrundherd zur Dignitätsdiagnostik bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko. Ein unauffälliger PET-Befund schließe ein Malignom mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (hoher negativ prädiktiver Wert), sodass bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko bzw. nicht gegebener funktioneller Operabilität und PET-negativem Lungenrundherd ein zuwartendes Verhalten gerechtfertigt sei.
Schwierigkeiten bei der Detektion mittels PET bereiteten derzeit noch maligne Lungenrundherde mit einem Durchmesser kleiner als 1 cm sowie bronchoalveoläre Karzinome. Andererseits könnten akut-entzündliche Prozesse wie floride Abzesse, Tuberkulome, Aspergillome und Granulome einen deutlich erhöhten FDG-Uptake aufweisen und somit zu falsch positiven Befunden führen. Es bestehe wohl keine Korrelation zwischen der Höhe des FDG-Uptakes und dem Differenzierungsgrad oder histologischen Typ des Bronchial-Karzinoms.
Bei bronchoskopisch nicht erreichbaren peripheren Lungenrundherden sei bei negativem PET-Befund (aufgrund des hohen negativ prädiktiven Vorhersagewertes) eine weitere invasive Diagnostik mittels transthorakaler perkutaner Feinnadelpunktion nicht erforderlich.
Vereinzelte, durch akut-entzündliche Veränderungen bedingte falsch-positive FDG-PET-Befunde können mittelbar eine für den Patienten medizinisch nicht notwendige bioptische Abklärung bzw. operative Resektion zur Folge haben, welche mit den üblichen Risiken verbunden sind.
Eine abwartende Strategie sei nur bei niedriger Malignomwahrscheinlichkeit und erhöhtem OP-Risiko gerechtfertigt. Bronchoskopisch ließe sich bei bis zu 40% der peripheren Lungenrundherde keine histologische Diagnosesicherung erzielen. Die transthorakale perkutane Feinnadelpunktion sei mit erheblichen Risiken behaftet (Pneumothorax, Blutung etc.) und hätte sich zudem hinsichtlich der Sensitivität zum Nachweis eines malignen Lungenprozesses als der FDG-PET unterlegen erwiesen.

2001:
Mit Verweis auf eine kurz vor Veröffentlichung stehende Meta-Analyse von Hellwig et al. wird für die FDG-PET mit einer 1a – Empfehlung abgegeben für die Dignitätsbeurteilung von pulmonalen Läsion bei älteren Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko (bei anderen Patienten 1b).

Wissenschaftsrat: *„Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Diagnostik einzustufen sein wird. An die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen wird appelliert, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren."* Die PET wird für diagnostische Probleme der Onkologie als einsetzbar beurteilt, eine explizite Erwähnung der Indikation „solitäre Lungenrundherde" erfolgt nicht. Lungenkarzinome allgemein und das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom werden als sinnvolle bzw. beforschte Indikationen benannt, Ergebnisse werden nicht aufgeführt.

13.8. Status in anderen Versicherungssystemen

Medicare, USA: Zulassung für diese Indikation seit 1998.
Schweiz: Keine Zulassung (auch nicht im Rahmen von Registerauswertungen).

13.9. Primärstudien

Wie in Kapitel 13.2 beschrieben, wurden in die Beratungen des Ausschusses die Lieteraturauswertungen des Berichtes der MDK-Gemeinschaft von September 1999 einbezogen. Darüber hinaus wurden nach einer aktuellen Recherche im Einzelnen weitere Literaturfundstellen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 17.5.5.3). Die Auswertung führte zu folgendem Ergebnis::

In die prospektive, einarmige Studie von **Halter et al 2000** sind 35 Patienten mit 67 Lungenherden eingegangen. Es handelt sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, da u.a. sowohl voroperierte Patienten (Rezidivdiagnostik) als auch Patienten mit Zufallsbefunden in die Studie eingegangen sind. Zur patienten-bezogenen Treffsicherheit in Bezug auf die histologischen Ergebnisse wurde für die PET eine Sensitivität von 96%, eine Spezifität von 55%, ein PPV von 86% sowie ein NPV von 83% errechnet. Einen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen hatte die PET in dieser Studie nicht. Die Validität der Ergebnisse ist aufgrund der methodischen Einschränkungen anzuzweifeln.

Hung et al 2001 untersuchten in einer unkontrollierten Studie an 26 Patienten die Assoziation präopertiver PET-Befunde zum histologischen Ergebnis. Eine Sensitivität von 95%, eine Spezifität von 50%, ein PPV von 75% und ein NPV von 85% sind angegeben. Die Autoren bemängeln die niedrige Spezifität der PET und bezeichnen die Studie als präliminär. Entsprechend den Schlussfolgerungen der Autoren wird die Studie vom Ausschuss als hypothesengenerierende Vorstudie angesehen.

109 Patienten gingen in die einarmige, prospektive Studie von **Imdahl et al 2001** ein. Ziel war die Untersuchung der Treffsicherheit der PET in Bezug auf das histologische Ergebnis ein. 87 der 109 Patienten wurden operiert (workup bias). Es wird bei diesen Patienten eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 72%, ein PPV von 94% und ein NPV von 66% angegeben. Die Ergebnisse dieser Studie müssen aufgrund der methodischen Einschränkungen als präliminär angesehen werden. Der niedrige negativ prädiktive Wert steht in Kontrast zu Empfehlungen, die PET als Ausschlussdiagnostik (bei Hochrisikopatienten) anzuwenden.

Die Einzelauswertungen der Primärstudien sind in Anhang 17.5.5.3 beigefügt.

13.10. Zusammenfassung zur aktuellen wissenschaftlichen Literatur

Durch die Recherche der aktuellen Literatur konnten keine Studien identifiziert werden, die die Evidenzlage ergänzen würden, die Grundlage der oben dargestellten HTA-Berichte sowie Stellungnahmen waren. Insbesondere fanden sich keine prospektiven vergleichenden Studien oder prospektive Studien, die den Einfluss der PET auf therapeutische Entscheidungen und den sich daraus ergebenden Benefit in Bezug auf die patientenrelevanten Outcomes belegen.
Der Arbeitsausschuss konstatiert, dass die aktuellen Studien zur PET bei dieser Indikation keinen Hinweis darauf geben, dass die PET einen additiven oder substitutiven Nutzen im Vergleich zur in der vertragsärztliche Versorgung erbringbaren Standarddiagnostik bereitstellen.

13.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET bei der Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)

Nutzen:
Ob die PET additive oder substitutive diagnostische Informationen bei der Dignitätsabklärung von SPNs bereitstellt, die das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflussen, ist bisher nicht belegt.

Notwendigkeit:
Zur Diagnostik unklarer SPNs stehen als derzeitiger Standard die planare Röntgendiagnostik, CT, MRT, Biopsien, sowie die SPECT zur Verfügung. Die Notwendigkeit additiver oder substitutiver PET-Untersuchungen ist aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens derzeitig nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit:
Ohne hinreichenden Nachweis des Nutzens und der Notwendigkeit der PET bei SPNs ist die Anwendung der PET bei dieser Indikation unwirtschaftlich.

14. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

14.1. Hintergrund

1997 verstarben in Deutschland 4.700 Männer und 5.400 Frauen an einem Pankreaskarzinom. Die Prognose ist überaus schlecht, nur 20% der Patienten mit diagnostiziertem Pankreaskarzinom überleben das erste Jahr. Die Mortalität wird mit 96-99% angegeben (National Cancer Institute), der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 70 Jahren. Das Pankreas hat eine beachtliche funktionelle Reserve, erst wenn 80% des Pankreas vom Tumor erfasst sind, treten klinische Auffälligkeiten wie Glukoseintoleranz und eine exokrine Insuffizienz auf [Hart RS, Williamson RCN. Investigation of pancreatic diseases. Hospital Medicine 2000; 61(6):390-394]. In der Regel werden deshalb Pankreaskarzinome in einem relativ späten klinischen Stadium auffällig, so dass die Therapie überwiegend unter palliativen Gesichtspunkten erfolgt. Leitsymptome sind der Oberbauchschmerz, der in der Regel erst in späten Stadien auftritt oder der schmerzlose Ikterus, der durch eine Verlegung der Gallenwege bedingt ist. Das Pankreaskarzinom hat unter den gastrointestinalen Karzinomen die schlechteste Prognose (5-Jahres-Überlebenszeit < 1%, für alle Stadien mediane Überlebenszeit 4-6 Monate). Es überwiegen Adenokarzinome (exokrine Karzinome) mit ca. 85%, 15% der Tumore sind endokrine Tumore (z.B. Insulinom, Gastrinom (Zollinger-Ellison Syndrom), Vipoma, Somtatostatinoma etc.). Das Pankreaskarzinom metastasiert überwiegend in die Leber, die regionalen Lymphknoten und wächst per continuitatem in benachbarte Organsysteme ein.

Ein wesentliches diagnostisches Problem des Pankreaskarzinoms ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zur chronischen Pankreatitis und anderen benignen Pankreaserkrankungen. Diese Krankheitsbilder präsentieren ähnliche Symptome: Schmerzhaftigkeit bis hin zum akuten Abdomen, weitgehend unauffällig Pankreasenzyme, Pseudozystenbildung oder unklare Raumforderung im Pankreasbereich. Aufgrund der schwierigen präoperativen diagnostischen Abklärung erweisen sich bis zu 40% der für einen kurativen Eingriff vorgesehenen Patienten intraoperativ als nicht kurabel operierbar [Warshaw AL. Fernandez-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. NEJM 1992; 326: 455-465]. Besondere Probleme bereiten dabei endokrine Tumore des Pankreas (z.B. Inselzelltumore).

Die operative Sanierung des Tumorherdes ist der derzeit einzige kurative Ansatz des Pankreaskarzinoms.

1.	*Kurative Resektion*: (partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple, subtotale/totale Pankreatektomie, Pankreaslinkresektion) nur bei 10-15% der Patienten mit duktalem Pankreaskarzinom ist bei Diagnosestellung eine R-0 Resektion möglich (medianes Überleben 12-18 Monate, 5-Jahres-Überleben < 10%) *postoperative (adjuvante) Radiochemotherapie* Der Nutzen einer präoperativen (neoadjuvanten) Radiochemotherapie oder intraoperativen Radiotherapie ist bisher nicht belegt.
2.	*palliative Maßnahmen:* endoskopische Stent-Einlagen zur Galleableitung systemische Chemotherapie

Für die Therapiewahl kommt dem präoperativen Staging eine herausragende Bedeutung zu: Genaue Lokalisation des Tumors, Beurteilung, ob Gefäßeinbrüche zu ver-

zeichnen sind und Abklärung der Fernmetastasierung sind wichtige Detailaspekte die über die Entscheidung einer kurativen Operation bestimmen.
Eine Prognoseverbesserung wird derzeit nur durch die Früherkennung erwartet [United States Preventive Services Task Force (USPSTF) - Federal Government Agency [U.S.] Screening for pancreatic cancer. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1996. 167-73 [60 references]].

Kriterien für die Irresektabilität beim Pankreaskarzinom (nach Böhmig et al. 2001)
„Harte“ Kriterien - Fernmetastasen: Leber, Peritoneum, Lunge - Infiltration arterieller Gefäße: Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis (nicht: A. lienalis) - Ausbreitung in die Mesenterialwurzel
Relative Kriterien: - fortgeschrittene peripankreatische Tumorinfiltration - Infiltration venöser Gefäße
Individuelle Kriterien - Tumorgröße - Ko-Morbidität

In der Gesetzlichen Krankenversicherung sind folgende Untersuchungsmethoden zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms etabliert:

(in Anlehnung an Böhmig et al., Diagnostik und Staging des Pankreaskarzinoms. Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: 113-116 und andere Quellen):

Laborchemie (z.B Tumormarker wie CA 19-9)	relativ geringe Treffsicherheit
Ultraschall (konventionell, endoskopisch, mit und ohne Doppler)	konventionell (Oberbauchsonographie): sehr gut zur Diagnose von Lebermetastasen, 50-80% der Pankreaskarzinome kommen im Ultraschall zur Darstellung endoskopischer Ultraschall: hohe Sensitivität zum Nachweis fokaler Pankreasläsionen (über 90%)[3]. Präzises Verfahren zum lokalen Staging, hohe Treffsicherheit zur Beurteilung der Pfortaderbeteiligung.
konventionelles Röntgen	konventionelle Angiographie hat an Bedeutung durch die Einführung von Kontrast CT und -MRT verloren.
Perkutane transhepatische Cholangiographie	
Computer Tomographie (Spiral-CT, konventionelles CT, Kontrast-CT)	stellt den Goldstandard für Diagnose, Staging und Restaging des Pankreaskarzinoms dar[4]. Sensitivität für Tumordetektion bei ca. 90%
Magnet Resonanz Tomographie (Mit Kontrastmittelgabe), auch: Magnetresonanzcholangiographie (MRCP), kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie	Potenziell nützliches Verfahren, dessen Stellenwert noch in geeigneten Studien belegt werden muss.

[3] Mertz et al. 2000
[4] Kaur H, Park JM, Fenstermacher MJ, et al.: Accuracy of diagnosis and staging of pancreatic carcinoma with the use of spiral CT. Radiology 1994; 193; 219. Raptopoulos V, Steer ML, Sheiman RG, Vrachliotis TG, Gougoutas CA, Movson JS. The use of helical CT and CT angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer: Correlation with finding at surgery. AJR 1997; 168:971-977].

(MRA).	
Endoskopische retrograde Cholangio Pancreatographie (ERCP)	Hohe Sensitivität und Spezifität im Pankreaskopfbereich, erfasst den Pankreasschwanz nur ungenügend, in 3-10% der Fälle technisch nicht durchführbar, Pankreatitisrate 1-8% [Diederichs et al. 2000].
Chole-Szintigraphie	
Diagnostische Laparoskopie	Gute Beurteilbarkeit kleiner Metastasen des Peritoneums und der Leber, kein Standard in der Diagnostik des Pankreas-Ca
Feinnadelbiopsie	sonographisch, endoskopisch oder CT-gesteuert zur zytologischen Diagnosesicherung

14.2. Gutachten der MDK-Gemeinschaft

In der Stellungnahme der Projektgruppe P20 „PET“ der MDK-Gemeinschaft (Stand: September 1999) wurde die Literatur bis einschließlich 1998 analysiert und die diagnostische Wertigkeit der PET geprüft. Für die Bewertung der PET bei der Indikation „Pankreas-Karzinom“ wurden durch die Projektgruppe P20 „PET“ der MDK-Gemeinschaft 15 Studien mit 639 Patienten ausgewertet. Erscheinungsjahr dieser Studien waren die Jahre 1995-1998. Im Bericht wird folgender Sachverhalt festgehalten:

„Sicher auch infolge der niedrigen Inzidenz dieser Tumorart liegen nur relativ wenige Studien vor, die untersuchten Patientenkollektive sind eher klein. Die entscheidende Fragestellung der meisten Studien ist die Differentialdiagnostik zwischen Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis, wobei letztere auch als Begleiterkrankung eines Karzinoms auftreten kann.

Zur Sicherung eines vermuteten Pankreaskarzinoms bedarf es der histologischen Bestätigung, um andere Karzinome, wie Inselzelltumore oder Lymphome, auszuschließen, deren Therapieansatz sich erheblich von dem des duktalen Pankreaskarzinoms unterscheidet. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studien kann PET eine histologische Untersuchung nicht ersetzen.

Die PET-Studien vernachlässigen in der Regel den Fortschritt der konventionellen Diagnostik, hier insbesondere der Spiral-CT und der MRT sowie der Endosonographie. Die vergleichende CT wird grundsätzlich in suboptimaler Ausnutzung ihrer technischen Möglichkeiten angewandt, oftmals noch an verschiedenen Orten mit verschiedenen Geräten und verschiedenen Untersuchungsprotokollen. Ein direkter Vergleich zwischen PET und den konkurrierenden Verfahren (Endosonographie und CT) wird nur einmal in einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1995 durchgeführt, wobei die CT-Diagnostik nicht mit zeitgemäßer Technik erfolgte.

Die wichtige Frage der Operabilität resp. Resektabilität ist abhängig von der lokalen Ausbreitung des Tumors. Die damit im Zusammenhang stehenden Fragen z.B. der Gefäßeinbrüche, Organüberschreitung etc. lassen sich durch hochauflösende morphologische Bildgebung (Endosonograhpie, CT, MRT) ausreichend und wesentlich besser als durch die PET klären.

Nach vorherrschender wissenschaftlicher Meinung kann die lokale Resektabilität eines Pankreaskarzinoms definitiv nur intraoperativ eingeschätzt werden.

Eine mit etwas besserer Prognose behaftete R0-Resektion ist in der Regel nur im frühen Krankheitsstadium des Pankreaskarzinoms möglich. Gerade in diesem frühen Stadium ist die PET jedoch wenig zuverlässig in der Differenzierung gegenüber entzündlichen Veränderungen. Hier scheint die Endosonograhie eindeutig im Vorteil zu sein.

Methodische Mängel finden sich mehr oder minder ausgeprägt in den meisten Studien. Die Aussagefähigkeit wird insbesondere eingeschränkt durch:

- *retrospektives Studiendesign*
- *selektiertes, kleines Patientengut*
- *fehlende Patientenspezifizierung*
- *fehlende Angaben über die Tumorgrößen*
- *fehlender oder ungenauer Zeitplan*
- *Einsatz der Vergleichsmethode(n) in z.T. nicht zeitgemäßer Technik*
- *fehlende Verblindung der PET-Beurteilung u.a.m.*

Sozialmedizinische Bewertung

Ein diagnostischer Zugewinn durch die Positronen-Emissions-Tomographie ist den vorliegenden Studien nicht zu entnehmen, insbesondere dass sie frühe Tumorstadien nicht oder nur unzureichend zu erfassen vermag und letztlich für die Diagnosestellung eine histologische Sicherung unabdingbar ist.

Aus sozialmedizinischer Sicht kann ein routinemäßiger Einsatz der PET beim Pankreaskarzinom nicht empfohlen werden. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist der Einsatz der PET beim Pankreaskarzinom noch der klinischen Forschung zuzuordnen.

Da es darüber hinaus bei den beanspruchten Indikationen der Konsensusstellungnahme in der Regel auch an therapeutischen Optionen fehlt, kann im Einzelfall aus sozialmedizinischer Sicht derzeit die Anwendung der PET nicht empfohlen werden.

Empfehlung für die Begutachtung durch den MDK

Eine Einzelfallbegutachtung ist entbehrlich, da eine sozialmedizinische Empfehlung zum Einsatz der FDG-PET in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms derzeit nicht erfolgen kann.“

14.3. HTA-Berichte

PET zur Diagnostik des Pankreas-Karzinoms wird nur in wenigen HTA-Berichten berücksichtigt.

1. Adams E, Asua J, Olasagasti JC, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence. Joint Project of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. November 1999.
2. AETS. Tomografia por emision de positrones (PET) en oncologia clinica no neurologica. Madrid, 10/97

3. Norwegian Centre for Health Technology Assessment. Positron emission tomography (PET) - clinical use. Oslo 2000.
4. Winifred Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for Pancreatic Cancer. Februar 2001
5. AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

Selbst umfassende HTA-Berichte wie das Update des Berichtes der Veteran Affairs aus dem Jahre 12/98 berücksichtigen diese Indikation nicht. Ein dezidierter HTA-Bericht zu dieser Indikation liegt von der Hayes Corporation aus den Vereinigten Staaten vor. Die Autoren schätzen die PET für die Diagnostik des Pankreaskarzinoms als potenziell nützlich ein, die Gesamtbewertung der Methode wird jedoch als „investigational/experimental" angesehen. Die höchste Kategorie „standard of care" wurde nicht vergeben. Die recherchierten HTA-Berichte berücksichtigen diese Indikation wie folgt:

Adams E, Asua J, Olasagasti JC, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence. Joint Project of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. November 1999.

In dieser zusammenfassenden Übersicht der bis November 1999 publizierten HTA-Berichte wurden 4 HTA-Berichte identifiziert, die sich der Indikation "Pankreas" widmeten

- Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias, Spanien, Oktober 1997
- Blue Cross Blue Shield Association, Technology Evaluation Center. Evaluation of PET, various indications. 1997
- Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for other malignancies - Executive summary. Report Number POSI 1103.18.1998. Winifred Hayes, Inc: Lansdale, PA
- Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA), Spain. 9/98

In der zusammenfassenden Darstellung dieses INAHTA-Berichtes von Adams et al. wird implizit („*all other indications*") festgestellt, dass die Wertigkeit der PET für das Pankreas-Karzinom nicht sicher etabliert sei („*reviews were unable to firmly establish PET´s role in all other oncology indications*") und weitere Studien erforderlich seien. CEDIT (Comite d´Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, Frankreich) und SFOSS (Schweizer Bundesamt für Sozialversicherung, Bern) haben die Anwendung der PET im Rahmen klinischer Studien (Registerführung) erlaubt.

AETS. Tomografia por emision de positrones (PET) en oncologia clinica no neurologica. Madrid, 10/97

Die Autoren der staatlichen HTA-Einrichtung AETS halten die PET für ein vielversprechendes diagnostisches Instrument für die Differenzierung der Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms, für das allerdings zum Zeitpunkt der Untersuchung nur unzureichende Evidenz vorhanden war.

Norwegian Centre for Health Technology Assessment. Positron emission tomography (PET) - clinical use. Oslo 2000.

Die Autoren verweisen auf die ungenügende Beforschungssituation, die keine konfirmativen Aussagen über die Wertigkeit der PET Untersuchung bei Pankreaskarzi-

nomen erlaubt. Die Studien seien überwiegend von geringer Fallzahl und hätten diagnostische Schwächen. Die PET-Untersuchung könne Vorteile bei der Evaluation des Pankreas-Karzinoms aufweisen, deren Stellenwert sei jedoch weiter abzuklären.

Winifred Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for Pancreatic Cancer. Februar 2001

Fragestellung: Abklärung der Wertigkeit der PET für Diagnose, Staging und Restaging Pankreas Adenokarzinome, zur Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und für das Therapiemonitoring von beiden Karzinomtypen.

Methodik: Beschreibung des medizinischen Hintergrundes, des Ergebnisses von Konsensuskonferenzen unterschiedlicher Organisationen und der Bewertung der Literatur. Systematische Literatursuche in Medline 1993-2000, Embase (1993-2000), Journal Watch, Current Contents (1999-2001), eingeschränkt auf englische Artikel. Auswertung getrennt für Adenokarzinome und für endokrine Tumore, narrative Berichterstattung, Präsentation der Studienauswertung in Tabellenform, Studienkritik in einem eigenen Kapitel zusammengefasst. Keine Angabe über die Methodik der Studienauswertung, Anzahl der Reviewer.

Status der PET:
Die FDA hat in 2001 ^{18}F FDG (10mCi) für die Beurteilung von Malignomen für sicher und effektiv befunden. Dies kommt keiner offiziellen Zulassung des Tracers gleich, Hersteller müssen immer noch indikationsspezifisch die Zulassung für ihr Produkt beantragen.
Die HCFA hat im Dezember 2000 die PET-Indikationen erweitert, dabei aber keine Zulassung für die PET-Anwendung bei Pankreas-Karzinom ausgesprochen.
Das National Cancer Institute (NCI) hat 1994 einen Workshop über das diagnostische Potenzial der PET abgehalten und Indikationen für die PET insbesondere bei Lungen-, Colon-, Brust- und Schilddrüsen-Ca gesehen sowie für Lymphome und primäre Hirntumoren.
Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hat ein Konsensustreffen 1999 zur PET abgehalten. Die Konferenz bemühte sich um die Standardisierung der PET-Untersuchung und schlug verschiedene Vereinheitlichungen vor.
Eine genaue Einschätzung der Wertigkeit der PET für die Diagnostik des Pankreaskarzinoms wurde in dem Hayes-Assessment nicht berichtet.

Ergebnisse des Literaturüberblicks des Hayes-Berichtes

Diagnose des primären Adenokarzinoms des Pankreas
Es wird eine Sensitivität von 82-100% und eine Spezifität von 78 bis 100% berichtet. Die Literaturübersicht erfolgt in Form von Tabellen. Falsch positive Befunde ergaben sich in der Regel aufgrund entzündlicher Veränderungen, bei geteiltem Pankreas, mikrozystischen Zystadenomen, akuter Entzündung und chronischer Pankreatitis. Die Verwendung quantitativer und semi-quantitativer Cut Off Werte führte zu einem Anstieg der falsch-positiven Befunden in den ausgewerteten Berichten, nicht jedoch für die falsch-negativen Befunde oder die Sensitivität. Falsch-negative Befunde traten insbesondere bei kleinen Tumoren < 1cm auf.

Diagnose von Metastasen und Rezidiven
Deutlich weniger Studien (n=8) beschäftigen sich mit der Diagnose von Metastasen und Rezidiven. Zahlreiche Studien fokussieren auf die Wertigkeit der PET bei Primärtumoren und haben heterogene Patientenkollektive, die auch Rezidivpatienten beinhalten. Die Treffsicherheit der PET für die Lymphknotenmetastasen liegt bei 46-85%, ppV bei 79-87%. Für Lebermetastasen wird eine Treffsicherheit von 89-93% und ppV von 65-100% angegeben. Falsch-positive Befunde werden in den meisten ausgewerteten Studien nicht beschrieben. Es lagen nur zwei Studien vor, die diagnostische Verfahren miteinander verglichen, wobei sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Über- und Unterlegenheit der PET ergaben.
Für die Diagnose von Lokalrezidiven wird in einer Studie eine Sensitivität von 100% und eine Treffsicherheit für Metastasen von 52% berichtet. In einer weiteren Analyse aus dem Jahr 1999 (Franke et al.) wird das therapeutische Regime aufgrund der PET Befunde bei 4 von 19 Patienten korrekt geändert.

FDG-PET zum Monitoring der Therapie
Drei Studien beschäftigen sich mit der Fragestellung des Therapiemonitorings. Alle Studien verwendeten die semiquantitative Anreicherungsbestimmung, wobei verschiedene Rechenansätze zum Tragen kamen. Die Studien waren klein und wurden mit unterschiedlichen PET-Protokollen durchgeführt. Die vorhandenen Studien weisen darauf hin, dass die PET zum Therapiemonitoring möglicherweise geeignet sein könnte.

PET für die Beurteilung der Prognose
Zwei Studien beschäftigten sich mit der Prognose der Patienten unter der Verwendung von SUV Cut Off Werten. Die Studien waren relativ klein und wiesen auf eine mögliche prognostische Wertigkeit der PET hin, wobei weitere Studien aber erforderlich sind aus Sicht der PET-Autoren.

PET für die Beurteilung neuroendokriner Tumore
Eine besondere Wertigkeit der PET konnte für diese Indikation nicht festgestellt werden, jedoch könne in Einzelfällen bei uneindeutiger konventioneller Diagnostik die PET zusätzliche Informationen liefern.

Patientenauswahlkriterien
Die Autoren diskutieren die Einflussmöglichkeiten durch den Blutzuckerspiegel und definieren potenzielle Anwendungsfelder für die PET

- Abklärung von Verdachtsbefunden, die mit der konventionellen Diagnostik nicht zu klären waren (negativ oder uneindeutig), bei Patienten mit einem Blutzuckerspiegel < 130mg%
- Staging von Patienten bei den gleichen Bedingungen wie oben
- als eine Methode zum Therapiemonitoring

Die Autoren des Hayes-Berichtes bemängeln die meistens retrospektive Studienanlage, mangelnde Verblindung und die oft kleinen Fallzahlen. Nicht aus allen Studien konnten Sensitivität und Spezifität abgeleitet werden.

Die Autoren folgern, dass die beste Evidenz für den Einsatz der PET bei Diagnostik des Pankreastumors vorliege, weniger zuverlässig sei die Evidenz für das Staging (aufgrund zu weniger verlässlicher Studien). Ebenso unzuverlässig sei die Datensituation für das Therapiemonitoring und die Evaluation von neuroendokrinen Tumo-

ren. Keine Aussagen könnten über den Einfluss auf das Therapiemanagement und die Kosteneffektivität dieser Diagnostik gemacht werden.

Die Autoren stellen weiterhin fest, dass sich noch kein Standard für die Bildauswertung (visuell, semi-quantitativ oder quantitativ) herausgebildet hat. Es folgen Untersuchungen zum Timing der Untersuchung (Aufnahme nach Injektion des Tracers, wie lange Patienten vor Aufnahme nüchtern bleiben sollten etc.).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wird berichtet, dass in der gesichteten Literatur keine Todesfälle oder Komplikationen beschrieben wurden. Die Untersuchung sei eine ambulante Prozedur.

Abschließend kommen die Autoren zu einer Bewertung der einzelnen Indikationen nach folgendem Raster:

"A"	**Standard of care.** The procedure, device, or drug is accepted medical practice as evidenced by an abundance of scientific literature and well-designed clinical trials.
"B"	**Investigational and/or experimental.** The procedure, device, or drug is considered investigational for the specific clinical application reviewed. However, it may be considered a standard of care in other clinical applications. This rating indicates there is reasonably good data to support its use in the cited application(s). Further research is required to clarify clinical indications, contraindications, dosage/duration, comparison to alternative technologies, and/or impact on clinical outcomes.
"C"	**Investigational and/or experimental.** The data on this procedure are promising, but inconclusive, regarding safety and/or efficacy. There is no clear medical consensus regarding its safety and/or efficacy.
"D"	**Investigational and/or experimental or not efficacious and/or not safe.** The majority of the medical community does not support use. The use of this procedure, device or drug may have been shown to be unsafe and/or of no or questionable use as reported by current scientific literature and/or regulatory agencies; or the research regarding this procedure, device, or drug may be so limited that an appraisal of safety and efficacy cannot be made.

<u>Indikationsbezogene Bewertung im Hayes-Bericht:</u>

PET für die Diagnose primärer Adeno Karzinome des Pankreas bei Patienten mit Hinweisen auf ein Malignom, bei denen konventionelle Diagnostik (einschließlich CT Angiographie und MRT) negativ oder widersprüchlich oder nicht aufschlussreich sind.

B FDG-PET bei Patienten mit einem Blutzuckerspiegel < 130mg%
D PET mit anderen Tracern.

PET zum Staging oder Restaging von Fernmetastasen oder zur Rezidivdiagnostik, bei Patienten, bei denen konventionelle Diagnostik (einschließlich CT Angiographie und MRT) negativ oder widersprüchlich oder nicht aufschlussreich sind.

C FDG PET bei Patienten mit einem Blutzuckerspiegel < 130mg%
D PET mit anderen Tracern.

Therapiemonitoring mit Hilfe der semiquantitativen oder quantitativen Bildanalyse

C FDG PET bei Patienten mit einem Blutzuckerspiegel < 130mg%
D PET mit anderen Tracern.

Zur Lokalisierung von neuroendokrinen Tumoren bei erhöhten Serum- oder Urinspiegeln und nicht aufschlussreicher konventioneller Diagnostik

- C FDG PET bei Patienten mit einem Blutzuckerspiegel < 130mg%
- D PET mit anderen Tracern
- D FDG PET für alle anderen Indikationen, die noch nicht genannt sind.

Für alle Adenokarzinome des Pankreas oder neuroendokrine Tumoren

- D PET als alleinige Diagnostik mit jedem Tracer für die Diagnose des Primärtumors, Metastasensuche oder Rezidivdiagnostik
- D PET mit visueller Bildauswertung zum Therapiemonitoring
- D FDG PET bei Patienten mit Blutzuckerspiegeln > 130mg%.

Anmerkungen des Arbeitsausschusses zum Hayes-Bericht
Umfassender Bericht zur PET, Methodik nur eingeschränkt beurteilbar, summarische (und oft unkritische) Übernahme von Studienergebnissen in die Gesamtauswertung. Keine qualitativen Studieneinschlusskriterien definiert. Empfehlungen zur Wertigkeit der PET global und nicht direkt durch die Ergebnisse der Studienauswertung gedeckt.

AETMIS. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001

Im HTA-Bericht der kanadischen AETMIS wird im Kapitel "andere Karzinome" erwähnt, dass es Studien gibt, die unter bestimmten Umständen der klinischen Nutzung der PET bei Tumoren wie dem Pankreas-Karzinom eine gewisse Bedeutung beimessen. Diese Studien wurden im HTA-Bericht nicht weiter untersucht.

14.4. Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen / systematische Reviews

Es liegen keine systematischen Reviews zum Pankreas-Ca vor. Im Ausschuss wurden die Ergebnisse der folgenden beiden aktuellen Übersichtsarbeiten exemplarisch diskutiert:

Gambhir S. A tabulated summary of the FDG PET literature. The Journal of Nuclear Medicine 2001; 42(5), 50-52

Als Hauptindikationen für die PET Untersuchung werden die folgenden drei Felder genannt: Differenzierung chronischer pankreatischer Raumforderungen von karzinomiatösen Veränderungen, Lymphknotenstaging und Leberstaging, Beurteilung des Ansprechens auf Chemotherapie.

In einer ausschließlich tabellarischen Übersicht verweisen die Autoren auf den Einfluss der PET auf das Therapiemanagement, wobei hierfür verhältnismäßig geringe Fallzahlen aufgeführt werden (43% Einfluss auf das Therapiemanagement bei der Diagnose/Staging des Pankreas-Ca, beruhend auf insgesamt 65 Patienten). Keine Aussage über relevante Outcomes wie Überlebenszeiteffekte.

Die Autoren weisen eher auf die technische Machbarkeit der PET bei einzelnen Indikationen als auf die Sinnhaftigkeit dieser Untersuchung hin. Keine Diskussion der Methode im Kontext zu anderen, etablierten Untersuchungsmethoden.

Reske SN, Kotzerke J. FDG-Pet for clinical use. Results of the 3. German Interdisciplinary Consensus Conference: Onko-PET III.
(noch nicht veröffentlichtes Manuskript zur 3. Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, das dem Arbeitsausschuss zur Verfügung gestellt wurde.)

Aufgrund seiner Aktualität für die Diskussion in Deutschland um die Wertigkeit der PET wurden die Ergebnisse der 3. Deutschen Interdisziplinären Konsensus Konferenz vom 21.7. und 19.9.2001 in die Auswertung aufgenommen. Das eingereichte Manuskript wurde von Stellungnehmenden dem Arbeitsausschuss zur Verfügung gestellt.

Grundlage der Konsensuskonferenz war die strukturierte Auswertung der aus Sicht der Autoren besten Studien zur PET bei kolorektalen Karzinomen. Abstrakte, Fallberichte, technisch orientiere Veröffentlichungen und Übersichtsarbeiten wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Ein Fragebogen wurde entwickelt, der in 24 Punkten erlaubte, die Studienqualität zu erheben. 553 Veröffentlichungen wurden insgesamt gesichtet, wovon 122 den festgelegten Qualitätskriterien (65% der 24 Fragen mussten mit Ja beantwortet sein) entsprachen. Die Auswertung der Indikationen führten zu Empfehlungen, die mit Empfehlungsgraden versehen wurden. „1a: established clinical use; 1b: clinical use probable; 2: useful in individual cases; 3 not yet assessable due to missing or incomplete data; 4: mostly without clinical use (by principle reasoning or as demonstrated by published studies)".

Es kamen vier Studien mit insgesamt 384 Patienten und 1 Studie mit 168 Patienten (Staging von Lebermetastasen bei Pankreas-Ca) zur Auswertung. Es wird eine Sensitivität der PET von 85-92% und Spezifität von 78-88% angegeben, die damit deutlich über dem CT läge. Folgende Empfehlungen sprechen die Autoren aus:

Indikation	Empfehlungsgrad
Differenzierung (chron.) Entzündung/Malignom	1a
Staging von Lymphknoten und Fernmetastasen	3
Rezidivdiagnostik	1b

Die Autoren weisen darauf hin, dass die PET-Diagnostik bei Pankreaskarzinomen erheblich durch erhöhte Blutzuckerwerte und durch Entzündungsvorgänge (dokumentiert durch erhöhte CRP-Werte und Leukozytose) beeinflusst werden können. Es sei deshalb auf die Untersuchung dieser Parameter vor Durchführung einer PET-Untersuchung zu achten.

Kommentar des Arbeitsausschusses

Eine methodische Bewertung der zugrunde gelegten Studien liegt in dem zur Verfügung gestellten Manuskript nicht vor. In wie weit die angeführten Studien die Empfehlungsgrade rechtfertigen, ist nicht ersichtlich. Keine Angabe über die Wertigkeit der PET hinsichtlich eines additiven oder substitutiven Gebrauches dieser Untersuchungsmethode.

14.5. Ökonomische Gutachten

Es liegt ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht der Universität Ulm zur PET vor: "*Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie - Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht, Nomos Verlag*", der in die indikationsbezogene Auswertung einbezogen wurde. Dieser HTA-Bericht macht keine konkreten Ausführungen zum Pankreaskarzinom. Andere gesundheitsökonomische Untersuchungen, die sich explizit mit der PET bei Pankreas-Karzinomen beschäftigt haben, konnten nicht identifiziert werden.

14.6. Leitlinien

In den Leitlinien der AWMF zum Pankreaskarzinom wird die PET nicht aufgeführt. Eine umfassende Recherche zu internationalen Leitlinien wurde von der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) durchgeführt und ist in Anhang 17.3 wiedergegeben, danach wird die PET bei dieser Indikation weder in deutschen noch in relevanten englischsprachigen Leitlinien erwähnt.

14.7. Stellungnahmen

Zwei eingegangene Stellungnahmen sprechen sich für die PET-Anwendung aus:

Clincial Pet Group der DGN (Prof. Reuland):
- Staging des Pankreas-Karzinoms
- Differentialdiagnostik von Primärtumor, Lokalrezidiv bei vorhandener therapeutischer Option, Lymphknotenstaging und Fernmetastasensuche

AG PET der DGN (Prof. Reske):
- Primärdiagnostik pankreatischer Raumforderungen

<u>Zusammenfassung zu den Stellungnahmen:</u> Zwei Stellungnahmen befürworten explizit die Anwendung der PET für die Differentialdiagnostik des Primärkarzinoms und der chronischen Pankreatitis. Eine der Stellungnahmen geht über diese Empfehlung hinaus und sieht Anwendungsgebiete für die Rezidivdiagnostik und die Diagnostik der Fernmetastasierung.

Wissenschaftsrat: *„Der Wissenschaftsrat geht davon aus, dass der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Diagnostik einzustufen sein wird. An die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen wird appelliert, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren.“* Die PET wird für diagnostische Probleme der Onkologie als einsetzbar beurteilt, eine explizite Erwähnung der Indikation „Pankreaskarzinom“ erfolgt nicht.

14.8. Status der PET in anderen Versicherungssystemen

Deutschland

- Ambulanter Sektor: Die PET ist keine Leistung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes, Kenntnisse über abweichende regionale Vereinbarungen liegen nicht vor. Die medizinischen Dienste bewerten die PET als prinzipiell nicht geeignete Untersuchung für diese Indikation.

- Stationärer Sektor: In einer gemeinsamen Empfehlung über die Vergütung für vor- und nachstationäre Behandlung nach § 115a Abs. 3 SGB V wurden Empfehlungen zwischen der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Krankenkassen im Benehmen mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vereinbart. Als Teil der Leistungen mit medizinisch-technischen Großgeräten wurde unter §3, Abs. 1, 6. die Positronen-Emissions-Tomographie vorgesehen. Die Parteien der Pflegesatzvereinbarung sollten für die Leistungen mit medizinisch-technischen Großgeräten einen Ausgleich vereinbaren.

Entscheidungen anderer Sozialversicherungsträger

Prinzipiell ist voranzustellen, dass die streng sektorale Gliederung des deutschen Gesundheitssystemes sich nicht gleichförmig in anderen Gesundheitswesen wiederfindet. So werden beispielsweise Entscheidungen in der Schweiz oder Australien für beide Sektoren getroffen.

- Medicare USA, Entscheidung vom Dezember 2000
  Die Indikation „Pankreas-Karzinom“ wurde nicht zugelassen
- Entscheidung der eidgenössischen Leistungskommission
  Die Indikation „Pankreas-Karzinom“ wurde nicht zugelassen.
- Medicare Australien
  Keine Zulassung der PET-Untersuchung für Pankreas-Karzinome im staatlichen Krankenversicherungssystem gemäß Health Insurance Determination HS/2/01 vom Juni 2001.

14.9. Primärstudien

Wie in Kapitel 14.2 beschrieben, wurden in die Beratungen des Ausschusses die Lieteraturauswertungen des Berichtes der MDK-Gemeinschaft von September 1999 einbezogen. Darüber hinaus wurden nach einer aktuellen Recherche im Einzelnen weitere Literaturfundstellen detailliert ausgewertet (siehe Anhang 17.5.2.5). Die Auswertung führte zu folgendem Ergebnis:

Die vorliegenden Studien belegen nicht, dass es durch den präoperativen Einsatz der PET zu einer adäquateren Indikationsstellung mit der Verbesserung relevanter therapeutischer Outcomes kommt. Methodische Probleme betreffen Work up bias, kleine Fallzahlen und fehlende Berücksichtigung von relevanter Outcomes.

Die PET befindet sich dabei in Konkurrenz zu anderen Verfahren wie dem endoskopischen Ultraschall und der ERCP, denen sie in den vorliegenden Studien nicht überlegen ist **[Mertz et al. 2000, Sendler et al. 2000, Diederichs et al. 2000].** Vorteile ergeben sich für die Diagnostik von Leber- und Fernmetastasen, wobei Vergleiche

mit einem standardisiertem Vorgehen (z.B. Spiral-CT und Röntgen-Thorax) nicht vorliegen (*z.B.* ***[Mertz et al. 2000]***, die hier nur geringe Vorteile für die PET sehen).

Eine Studie mit 11 Patienten beschäftigte sich mit der Wertigkeit der PET zum Therapiemonitoring **[Maisey et al. 2000]**. Es konnte gezeigt werden, dass möglicherweise die PET die Indikationsstellung zur Chemotherapie differentieller erlaubt.

Zwei Studien beschäftigten sich mit der prognostischen Wertigkeit der PET in unterschiedlichen Settings **[Nakata et al. 2001 und Zimny et al. 2000]** und bezogen dabei insbesondere die SUV-Bestimmung heran. Dabei ergaben sich teilweise inkonsistente Ergebnisse, insbesondere erfolgte die Festlegung eines Cut off Wertes retrospektiv, so dass die prognostische Wertigkeit der PET noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Insgesamt erlauben die vorliegenden Studien keine Einschätzung, welchen Stellenwert die Anreicherungsdynamik einnimmt **[Buck et al. 2001, Delbeke et al. 1999, Nakata et al. 2001, Nakamoto et al. 2000]**.

Eine Studie beschäftigte sich mit der Wertigkeit der FDG-PET Untersuchung bei Inselzelltumoren, wobei eine Überlegenheit der PET gegenüber etablierten Untersuchungsmethoden nicht etabliert werden konnte.

Im Arbeitsausschuss wurden die im Detail ausgewerteten Studien im Hinblick auf drei Fragestellungen zur Diskussion gestellt:

1. Welche Treffsicherheit hat die PET?
Im Ausschuss wurde zur Klärung dieser Fragestellung im Detail die Studie von Diederichs et al. 2000 ausgewertet. Die berichtete Treffsicherheit für die Diagnostik des Lokalbefundes lag dabei im Bereich der Treffsicherheit in der GKV etablierter Verfahren (z.B. ERCP). Vorteile zeigten sich bei der Beurteilung der Fernmetastasierung durch die PET gegenüber konventionellen Verfahren. In einer weiteren Untersuchung von Mertz et al. 2000 konnte die PET gegenüber dem endoskopischen Ultraschall keine höhere Treffsicherheit aufzeigen, war jedoch von Bedeutung für die Diagnostik der Fernmetastasierung. Die Untersuchung von Buck et al. wurde zusätzlich hinsichtlich ihrer Treffsicherheit ausgewertet, wobei die PET bei der Diagnostik des Lokalbefundes nicht über die Wertigkeit anderer, etablierter Verfahren hinausging.

2. Nehmen die PET-Untersuchungen Einfluss auf das Therapiemanagement?
Im Vergleich zu anderen Indikationen (z.B. Kolorektal-Karzinom) wird selten vom Einfluss der PET auf das Therapiemanagement berichtet. Nur in einer der gesichteten neueren Untersuchungen wird explizit darauf hingewiesen, dass aufgrund des PET-Befundes eine differenziertere Therapieplanung durchgeführt wurde. Insbesondere konnten durch Identifizierung von Fernmetastasen Operationen vermieden werden. Ob falsche Therapieentscheidungen aufgrund des PET-Befunden getroffen wurden, wurde nicht berichtet. Ebenso werden keine Angaben über die Auswirkungen der Berücksichtigung der PET-Befunde auf das Überleben der Patienten gemacht.

3. Nehmen die PET-Untersuchungen Einfluss auf das Überleben der behandelten Patienten?
Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft von PET-Befunden auf das Überleben der Patienten konnten zwei Arbeitsgruppen durch retrospektive Festlegung von SUV-

Werten eine entsprechende Vorhersage treffen [Nakata et al. 2000, Zimny et al. 2000]. Die Studien widersprechen sich teilweise in der Vorhersage für unterschiedliche Patientengruppen und legen unterschiedliche SUV-Werte fest. Eine Anwendung für den klinischen Routinebetrieb hat sich offensichlich noch nicht etabliert. Untersuchungen, welche die Einfluss des Einbezuges der PET in das Therapiemanagement auf das Überleben/Lebensqualität zum Inhalt hatten, wurden bislang noch nicht publiziert.

14.10. Zusammenfassung der aktuellen wissenschaftlichen Unterlagen

Eine Überlegenheit der PET gegenüber den in der vertragsärztlichen Versorgung etablierten Methoden (insb. endoskopischer Ultraschall und ERCP) konnte nicht festgestellt werden. Zwar kann die PET potenziell häufiger Fernmetastasen identifizieren als die konventionelle Diagnostik, gleichwohl geben einzelne Autoren an, dass der Informationszugewinn durch die PET aus ihrer Sicht nicht den Aufwand rechtfertigt. Es ergab sich aus Sicht des Arbeitsausschusses keine über das ablehnende Ergebnis der MDK-Projektgruppe hinausgehende Einschätzung hinsichtlich der Wertigkeit der PET bei dieser Indikation.

14.11. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET beim Pankreaskarzinom

Nutzen*:*
Im direkten Vergleich kann die PET bei der Diagnostik des Lokalbefundes (insbesondere Differenzierung Pankreas-Ca - chronische Pankreatitis) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zwar ähnlich gute Erfolge wie der Endoskopische Ultraschall und die ERCP erzielen. Eine Überlegenheit der Anwendung der PET zur Diagnostik des Lokalbefundes konnte aus den vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchungen nicht abgeleitet werden. Methodenimmanente Probleme schränken zudem die Aussagekraft der PET für bestimmte Patientengruppen ein (z.B. hyperglykämische Patienten oder solche mit Entzündungszeichen).
Zur Beurteilung der Metastasierungssituation des Pankreaskarzinoms kann die PET potentiell zusätzliche Informationen bereitstellen, ihre Wertigkeit als additive Methode zusätzlich zur konventionellen Diagnostik (Angemessenheit der getroffenen Therapieentscheidungen) wird jedoch kontrovers diskutiert und kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden (siehe hierzu detaillierte Diskussion im folgenden Kapitel).
Vor allem besteht deshalb noch Forschungsbedarf, weil ein Nutzen in Bezug auf den Outcome für den Patienten bisher nicht belegt ist.

Notwendigkeit:
Die hinreichende Differenzierung des Pankreaskarzinoms und der chronischen Hepatitis ist medizinisch notwendig für eine dem Krankheitsbild und der individuellen Ausgangsstellung angemessene Therapieentscheidung. Für die Diagnostik der pankreatischen Tumorsituation stehen nach eingehender Prüfung durch den Arbeitsausschuss in der Gesetzlichen Krankenversicherung ausreichende diagnostische Optionen zur Verfügung. Eine diagnostische Versorgungslücke besteht insofern nicht. Die Notwendigkeit des additiven Einsatzes der PET zur Beurteilung der Fernmetastasensituation wird in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedlich einge-

schätzt, eine abschließende Beurteilung zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht möglich. (siehe hierzu detaillierte Diskussion im folgenden Kapitel)

Wirtschaftlichkeit:
Eingehende Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit lagen nicht vor.

15. Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

15.1. Hintergrund

Wegen der besonderen klinischen Bedeutung befasste sich der Ausschuss noch einmal gezielt mit der Problematik der Metastasensuche beim Pankreaskarzinom. Nach gegenwärtiger Auffassung ist ein kurativer Ansatz nach Festellen einer Karzinomaussaat aufgrund der schlechten Prognose nicht möglich. Sollte die PET zuverlässiger als die bisherige Diagnostik eine solche Metastasierung feststellen können, hätte dies Einfluss auf die Therapieentscheidung und dies insbesondere auf die Frage der Operabilität. Zwei Stellungnahmen verweisen auf den aus ihrer Sicht potenziellen Nutzen einer solchen Diagnostik (Prof. Biersack vom 15.6.2001 und Prof. Reske vom 28.7.2000). Aufgrund der Tragweite dieser klinisch relevanten Situation wurde der Sachverhalt der Metastasierungsdiagnostik nochmals spezifisch aufbereitet und diskutiert.

Folgende Fragestellungen standen deshalb im Vordergrund:

1. Kann die PET zusätzliche Metastasen im Vergleich zur konventionellen Diagnostik feststellen?
2. Wird durch die PET die Therapieplanung beim metastasierten Pankreaskarzinom beeinflusst?
3. Wie lauten die Empfehlungen zur PET beim metastasierten Pankreaskarzinom in den Stellungnahmen, Konsensus-Berichten und HTA-Berichten?
4. Wie wird diese Indikation in anderen öffentlichen Gesundheitssystemen behandelt?

Zur Diskussion dieser Fragen wurden folgende fünf Aspekte zusammengestellt:

1. Übersicht über die in der GKV vorgehaltene Diagnostik
2. Gezielte neuerliche Auswertung der bereits diskutierten Studien auf ihre Aussage hinsichtlich der Diagnostik von Metastasen
3. Detailauswertung von Studien, die sich gezielt mit der Fragestellung metastasiertes Pankreaskarzinom auseinandersetzen
4. Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen und Konsensusergebnisse
5. Darstellung des Umgangs mit dieser Indikation in anderen, öffentlich finanzierten Gesundheitssystemen

zu 1.: Übersicht über die in der GKV vorgehaltene Diagnostik

Zielorgan der Metastasierung des Pankreas-Karzinoms ist in der Regel die Leber, neben der Ausbreitung per continuitatem erfolgt ebenso eine Streuung in die Lymphknoten und das Bauchfell („Peritonealkarzinose“). Die folgende Tabelle gibt eine Kurzübersicht über die in der GKV vorgehaltenen diagnostischen Methoden beispielhaft für die Leberdiagnostik wieder, wobei weitere Optionen wie die (endoskopische) Darstellung der Gallenweg oder Gallenblase nicht aufgelistet sind und potenziell zusätzlich zur Verfügung stehen.

Konservative (bildgebende) Verfahren zur Diagnostik der Leber in der GKV	
Spiral CT (mit Kontrastmittelgabe)	Derzeitige Standarddiagnostik
MRI (mit Kontrastmittelgabe)	Nur ungenügende systematische Untersuchungen
Konventioneller Ultraschall	Nur ungenügende systematische Untersuchungen
Intraoperativer Ultraschall	Hoch sensitiv, niedrige Spezifität
Radionuklidszintigraphie	
CT kombiniert mit arterieller Portographie (CTAP)	Hochsensitiv, erfordert arterielle Angiograhpie, niedrige Spezifität (fokale hepatische Perfusionsdefekte)
Biopsie	Core, FNAC, TruCut etc.,unter bildgebender Steuerung
Operative Verfahren (GKV)	
Diagn. Laparoskopie, Explorative Laparotomie, Intraoperativer Ultraschall	

Der Ausschuss stellt hierzu fest, dass eine Fülle von diagnostischen Optionen zur Verfügung stehen und die Notwendigkeit eines weiteren diagnostischen Verfahrens gering erscheint, wenn diese vorgehaltene Diagnostik in sinnvoller Abfolge durchgeführt wird. In einer Recherche in den Leitlinien der AWMF konnte keine Empfehlung einer wissenschaftlichen Gesellschaft gefunden werden, die die PET als explizites Verfahren zur Abklärung der Metastasierungssituation des Pankreas-Karzinoms vorsieht (Stand 13.12.01).

zu 2.: Gezielte neuerliche Auswertung der bereits diskutierten Studien auf ihre Aussage hinsichtlich der Diagnostik von Metastasen

Die neuerliche Diskussion der schon vorgestellen Studien hinsichtlich der Metastasierungssituation zeigte, dass einzelne Autoren davon berichten, den Therapieablauf durch die Einbeziehung der PET-Befunde tatsächlich geändert zu haben. Dies betrifft allerdings relativ kleine Fallzahlen, eine Standardisierung des Vorgehens unter Einbeziehung des PET-Befundes ist nicht erkennbar (z.B. Notwendigkeit der bioptischen Sicherung von PET-Befunden, Erfordernis der Probelaparotomie etc.) **(Delbeke et al. 1999, Diederichs et al. 2000, Mertz et al. 1999)**. Den Studien ist gemeinsam, dass in der Regel ein Vergleich mit dem CT (und hier oft nicht mit dem Spiral-CT) und nicht mit den anderen, in der GKV vorgehaltenen diagnostischen Methoden (z.B. Kontrast MRI) vorgenommen wird. Insofern ist eine Aussage über die Wertigkeit der Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nur unter Einschränkungen möglich. Die Testeigenschaften der PET sind dabei vergleichbar mit denen des CT, teilweise besser, wobei die PET prinzipiell additiv, in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik, zum Einsatz kommt.

zu 3.: Detailauswertung von Studien, die sich gezielt mit der Fragestellung metastasiertes Pankreaskarzinom auseinandersetzen

Zwei Studien beschäftigten sich dezidiert mit der Fragestellung der Lebermetastasierung bei Pankreas-Ca. **Fröhlich et al**. untersuchten 165 Patienten vor Pankreas-OP mit der PET und diagnostizierten bei 22 Patienten Lebermetastasen. Die PET wies

eine Sensitivität von 68% (über alle Läsionen, für Läsionen >1cm) auf, ppV von 64% und npV von 95%. Ein direkter Vergleich mit dem CT wurde nicht durchgeführt. Anzumerken ist, dass die CT Befunde extern (und davon nur 12% in Spiral-CT-Technik) und nicht in der Klinik unter Studienbedingungen erhoben wurden. Die Autoren weisen auf die hohe Sensitivität der PET bei der Beurteilung von Lebermetastasen hin, problematisieren gleichzeitig die Problematik der falsch-positiven (insb. bei hepatischer Cholestase) und falsch-negativen Befunde.

Nakamoto et al. dokumentierten die Leberabklärung per PET bei 34 Patienten, die entweder vor Primäroperation oder nach Operation oder Bestrahlung per PET untersucht wurden. Die PET erreichte dabei eine dem Ultraschall gleichwertige Genauigkeit und war hinsichtlich der Sensitivität dem CT überlegen. Ähnlich wie Fröhlich et al. sehen die Autoren die Anwendung der PET im Bereich der additiven Diagnostik, nämlich dann, wenn die „konventionelle“ Diagnostik ausgeschöpft und nicht aufschlussreich ist.

zu 4.: Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen und Konsensusergebnisse

Die vorliegenden HTA-Gutachten sprechen keine Empfehlung für die Durchführung der PET für diese Indikation aus. Das MDK-Gutachten aus dem Jahr 1999 kommt zu dem Schluss, dass „eine sozialmedizinische Empfehlung zum Einsatz der FDG-PET in der Diagnostik des Pankreas-CA derzeit nicht erfolgen kann“. Das aktuelle HTA-Gutachten von Hayes Incorp. aus den Vereinigten Staaten kommt nach Sichtung der vorliegenden Literatur zu einer „C“-Empfehlung („investigational and/or experimental, promising, but inconclusive, no clear medcal consensus“) für die PET zum Staging/Re-Staging von Fernmetastasen oder zur Rezidivdiagnostik.

zu 5.: Darstellung des Umgangs mit dieser Indikation in anderen, öffentlich finanzierten Gesundheitssystemen

Die öffentlichen Gesundheitssysteme, die z.T. eine Einführung der PET vorgenommen haben (Schweiz, Australien, USA (Medicare)) sehen diese Indikation nicht vor.

(Teil-) Ergebnis der deutschen Konsensuskonferenz zur PET („Onko-PET“) aus den Jahren 1997 und 2000 war, dass derzeit keine Indikation für die PET („3“-Indikation: not yet assessable owing to missing or incomplete data: Staging of lymphnode and distant metastases“) gesehen wird. Die entsprechende deutschsprachige Publikation (im November 2001 englischsprachig veröffentlicht) konnte nicht ausfindig gemacht werden.

15.2. Zusammenfassung zur aktuellen wissenschaftlichen Literatur

Der Arbeitsausschuss stellt fest, dass durch die PET potenziell Lebermetastasen identifiziert werden können und dies möglicherweise Einfluss auf die Therapieplanung nehmen kann. Standards für das weitere therapeutische Vorgehen, wie diese für eine Einführung in die breite ambulante Versorgung erforderlich sind, haben sich jedoch noch nicht erkennbar etabliert. Hierzu gehört beispielsweise auch die Verfahrensweise mit Befunden, die in der konventionellen Diagnostik malignomverdächtig und im PET unauffällig sind (weitere Abklärung durch Biopsie, kurativer OP-Ansatz

etc.) Unterlagen, die einen Überlebens- oder Lebensqualitätvorteil für diejenigen Patienten, bei denen die PET in die Entscheidungsfindung mit eingeflossen ist, demonstrieren konnten, liegen nicht vor. Die vorliegenden HTA-Berichte sowie die Empfehlung der Konsensuskonferenz zur PET aus dem Jahre 2000 zeigen auf, dass die PET für diese Indikation noch verhältnismäßig wenig beforscht ist und entsprechend keine Empfehlungen zur Sinnhaftigkeit der Untersuchung abgegeben werden können.

Bei der Sichtung der eingegangenen Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Literatur fällt auf, dass bislang nur beschränkt Vergleiche mit den gegenwärtig in der vertragsärztlichen Versorgung etablierten diagnostischen Standard-Methoden (Spiral-CT, Kontrast MRT etc.) vorgenommen wurden. Insofern kann eine Vergleichbarkeit oder direkte Überlegenheit der PET für die Metastasendiagnostik bei Pankreas-Ca mit den etablierten Methoden schon aus diesem Grund derzeit nicht festgestellt werden. Es erscheint deshalb dringend erforderlich, entsprechende vergleichende Studien unter Berücksichtigung der gegenwärtig in der GKV genutzten diagnostischen Möglichkeiten durchzuführen.

15.3. Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET in der Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

Nutzen:
Ob die PET einen additiven oder substitutiven diagnostischen Nutzen bei dieser Indikation hat, der das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflusst, ist bisher nicht belegt. Die Wertigkeit der PET bei dieser Indikation wird noch kontrovers diskutiert und kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Es besteht vor allen deshalb noch Forschungsbedarf, weil ein Nutzen in Bezug auf den Outcome für den Patienten bisher unklar ist.

Notwendigkeit :
Zur technischen Standard-Diagnostik bei dieser Indikation stehen derzeitig u.a. CT, MRT, Ultraschall, PTC, ERCP sowie bioptische Techniken zur Verfügung. Die Notwendigkeit additiver oder substitutiver PET-Untersuchungen ist aufgrund des fehlenden Nachweis des Nutzens derzeitig nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit:
Ohne hinreichenden Nachweis des Nutzens und der Notwendigkeit der PET bei dieser Indikation ist die Anwendung der PET bei dieser Indikation unwirtschaftlich.

16. Zusammenfassende Beurteilung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft in seinem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ neue oder bereits erbrachte vertragsärztliche Methoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V daraufhin, ob der Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf.

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) war bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung, d.h. sie konnte nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ambulant oder belegärztlich erbracht werden. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Anzahl von Anträgen zur Kostenübernahme für PET-Untersuchungen, die dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen zur sozialmedizinischen Beurteilung vorgelegt werden, hat der AOK-Bundesverband am 28.05.1998 im Bundesausschuss den Antrag eingebracht, die PET gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.

Zur Methode

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches, bildgebendes Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als radioaktive Trägersubstanzen (Tracer) zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert. Es gibt unterschiedliche technische Gerätevarianten.
Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, derzeit gibt es ca. 70 PET-Standorte.

Indikationen

Die PET wird bei einer Vielzahl von Anwendungsindikationen erprobt, derzeit vor allem bei onkologischen Fragestellungen, in der Neurologie und in der Kardiologie.

Arzneimittelrechtlicher Zulassungsstatus

Zur Durchführung der PET werden radioaktive Tracer-Substanzen benutzt, die den Patienten vor der Untersuchung intravenös injiziert werden. Nach Mitteilung des BfArM handelt es sich gemäß § 2 AMG bei den Tracern um Arzneimittel, die bei der Zulassung und Anwendung den hierfür erlassenen arzneimittelrechtlichen Vorgaben unterliegen.
In Deutschland ist allein die Substanz 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG) als Tracer für die PET arzneimittelrechtlich zugelassen. Die Zulassung beschränkt sich auf die Indikationen

1. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
2. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
3. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
4. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
5. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Das BMG hat hierzu mitgeteillt, dass der Bundesausschuss eine Empfehlung nur für solche Anwendungsgebiete abgeben kann, für die die hierfür notwendigen radioaktiv markierten Substanzen eine entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung haben.

Der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ hat daraufhin seine Beratungen auf die oben genannten Indikationsbereiche eingeschränkt, für die arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer verwendet werden können. Nur diese stehen auf Grund der rechtlichen Gegebenheiten für eine potentielle diagnostische Anwendung in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der GKV zur Diskussion und sind gemäß § 135 Abs. 1 SGB V auf ihren Nutzen, ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen.

Wird die PET in Indikationsbereichen und / oder unter Verwendung von Tracern angewandt, für die noch keine arzneimittelrechtliche Zulassung über das BfArM vorliegt, so handelt es sich um klinische Forschung, die gemäß der Deklaration von Helsinki nur unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgen kann.

HTA-Berichte

Für die Beratungen des Ausschusses konnte eine ganze Reihe von aktuellen HTA-Berichten recherchiert und ausgewertet werden. Für den deutschsprachigen Raum lag dem Arbeitsausschuss für die Beratungen ein umfangreiches Gutachten der MDK-Gemeinschaft mit Stand von September 1999 vor, das eine Recherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur bis einschließlich 1998 abbildet. Die überwiegende Mehrzahl der HTA-Berichte sehen keine klinischen Vorteile für die Patienten bei Anwendung der PET.

Leitlinien

Durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) wurde für den Ausschuss eine internationale Leitlinienrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse bei der Beratung der einzelnen Indikationen berücksichtigt wurden. Im Ergebnis wurde die PET nur selten erwähnt und Anwendungsempfehlungen – soweit sie ausgesprochen wurden – nicht evidenzbasiert belegt.

Stellungnahmen

Die für den Bundesausschuss abgegebenen Stellungnahmen u.a. der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Neurologen, der Kardiologen, der Radiologen und Onkologen befürworten durchgehend die Anwendung der PET bei einer Vielzahl von Indikationen und verweisen hierbei auch auf ihre Konsensuspapiere und Positionsberichte, die in den letzten Jahren hierzu veröffentlicht wurden.

Primärliteratur

Der Ausschuss hat eine umfassende Recherche der aktuellen Literatur durchgeführt, diese Veröffentlichungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft geordnet und die Studien detailliert ausgewertet, die die derzeit beste Evidenz abbilden. Die in den Stellungnahmen angegebene wissenschaftliche Literatur wurde in die Beratungen miteinbezogen.

Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit

Unbestritten ist bei den vom Ausschuss geprüften Indikationen die medizinische Notwendigkeit gegeben, hochwertige und zielsichere technische Verfahren einzusetzen, um bei diesen schweren Erkrankungen angemessene therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Für alle oben genannten Indikationen stehen in der vertragsärztlichen Versorgung hochentwickelte diagnostische Verfahren zur Verfügung. Eine diagnostische Versorgungslücke besteht nicht. Dennoch ist eine Verbesserung der bestehenden diagnostischen Optionen in jedem Falle wünschenswert. Die PET stellt sich hier grundsätzlich als ein vielversprechendes Verfahren dar.

Zum Nachweis des Nutzens der PET muss zunächst die technische Qualität und diagnostische Treffsicherheit (Sensitivität, Spezifität) sowie die diagnostische Aussagekraft zuverlässig belegt sein.
Im Mittelpunkt der Bewertung des Nutzens der PET steht – wie bei allen vergleichbaren internationalen Bewertungsverfahren – der über den Nachweis der Sensitivität und Spezifität hinausgehende Beleg aus prospektiven, möglichst vergleichenden Studien, dass bei Kenntnis von PET-Ergebnissen andere (bessere) therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse. Darüberhinaus sollte der Benefit dieser veränderten Therapiekonzepte in Bezug auf die für die Patienten relevanten Effekte („Outcomes“ wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) wissenschaftlich belegt sein.
Gleichzeitig ist nach denselben Kriterien die PET im Vergleich zur sonst üblichen Standarddiagnostik zu prüfen, ob sie entweder die Standarddiagnostik in einem erheblichen Maße ergänzt, oder ob die Standarddiagnostik ersetzt werden kann.

Wie sich bei der Auswertung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu den kardiologischen Indikationen zur PET gezeigt hat, ist diese Art des Outcome-Vergleichs in beispielhafter Studienqualität im Bereich der Kardiologie geführt worden. So wurde in der randomisierten Studie von Siebelink et al. 2001 die PET mit der SPECT verglichen und der Einfluss der therapeutschen Entscheidungen, die entweder auf der PET oder SPECT basierten, auf die Mortalität und Morbidität der Patienten verglichen.
Im Ergebnis konnte ein additiver oder substitutiver Nutzen der PET im Vergleich zu Methoden, die Bestandteil der ambulanten Versorgung der GKV sind (insbesondere

SPECT, Stress-Echokardiografie), bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der SPECT konnte nicht nachgewiesen werden.

Solche vergleichenden prospektiven Studien, die einen Benefit für die Patienten bei Einsatz der PET belegen, liegen für die vom BfArM für den Tracer FDG eingegrenzten anderen Indikationen bisher überhaupt nicht vor. Dieser Mangel wird auch in den ausgewerteten internationalen HTA-Berichten seit Jahren deutlich gemacht. Nur im Bereich der Kardiologie ist er durch die benannte holländische Studie aufgearbeitet worden.

Weder zur präoperativen Abklärung vor einer chirurgischen Behandlung der Epilepsie, noch zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad, noch zur Beurteilung peripherer Lungenrundherde und ebenso nicht zur Erkennung von Adeno-Karzinom des Pankreas wurde bisher in solchen vergleichenden Studien gezeigt, dass die PET additiv oder substitutiv zum Vorteil des Patienten eingesetzt werden kann.

Fazit

Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung. Es fehlen aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen, die den Benefit für die Patienten bei einer additiven oder substitutiven Anwendung der PET belegen. Eine Aufnahme der PET in die vertragsärztliche Versorgung kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

17. Anhang

17.1. Stellungnahmen

17.1.1. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses

Zur der Positronen-Emissions-Tomographie lagen die folgenden Stellungnahmen vor, die bei der Beratung der einzelnen Indikationen besondere Berücksichtigung fanden.

Stellungnahme	Datum	Bemerkungen
Gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Vogel, Hamburg Herr Prof. Dr. Kuwert, Bad Oeynhausen Herr Prof. Dr. Weiller, Jena	31.07.1998 13.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
AG ClinicalPETGroup, der DG für Nuklearmedizin Herr PD Dr. Reuland, Freiburg	03.08.1998 17.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
AG PET der DG für Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Reske, Ulm	28.07.1998 16.07.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
BV Niedergelasssener Kardiologen (BNK) Herrn Prof. Dr. Silber, München	06.08.1998 05.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
Herr Prof. Dr. Erdmann Herr PD Dr. Baer, Köln	14.08.1998 19.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
AG PET-Kardiologie der DG Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Schwaiger, München	03.08.1998 01.06.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
Herr Dr. Wallnöfer	11.05.1998	- freie SN über Herr Dr. Wittek, KV Bayern
PET-Zentrum Bonn Herr Prof. Dr. Biersack Herr Dr. Dr. Ruhlmann	05.08.1998 15.06.2001	- Eingangsdatum der SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses
Herr Prof. Seitz, Düsseldorf	14.07.1998 23.04.2001	- SN im Rahmen der schriftlichen Anhörung - Aktualisierung der SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses, Verweis auf die Verweis auf SN der AG Funktionelle Bildgebung der DG für Neurologie (liegt nicht vor) und auf SN Herr Prof. Dr. Herholz,

		Herr Prof. Dr. Heiss, Köln
Herr Prof. Heiss Herr Prof. Herholz, Köln	07.06.2001	- SN auf Bitten der AG PET des Ausschusses; wortgleich in SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin enthalten

17.1.2. Wissenschaftsrat

Auch der Wissenschfrtsrat hat sich in seiner ausführlichen "Stellungnahme zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Hochschulkliniken und ausseruniversitären Forschungseinrichtungen" mit Datum vom 13.07.2001 geäußert.

Auszug:

C. Zusammenfassung

Die jüngste PET-Bestandsaufnahme des Wissenschaftsrates im Jahr 2000 hat deutlich gemacht, daß die Infrastruktur mit siebzehn PET-Zentren (dreizehn Zentren an Universitäten, vier Zentren in außeruniversitären Forschungseinrichtungen) und fünfzehn PET-Satelliten einen Stand erreicht hat, dessen weiterer undefinierter, überwiegend auf Partikularinteressen basierender Ausbau nicht mehr sinnvoll erscheint. Die klinische Anwendung hat im Vergleich zu 1994, insbesondere in der Onkologie, stark zugenommen und in einigen Bereichen hat sich die PET in der Zwischenzeit zu einem wichtigen diagnostischen Routineinstrument entwickelt. Es ist jedoch nicht gelungen, die hohe instrumentelle Ausstattung, die Deutschland auch im Vergleich mit anderen Ländern aufzuweisen hat, für eine ähnlich erfolgreiche wissenschaftliche Entwicklung der PET-Einrichtungen zu nutzen. Abgesehen von einer kleinen Spitzengruppe, deren Publikationen internationalen Rang aufweisen, werden die Potentiale, die PET als biochemische in-vivo Anaysen-Methode bietet, nur im Ansatz genutzt. Das gilt gleichermaßen für die Grundlagenforschung wie für die klinisch orientierte Forschung.

Mit dem Ziel einer optimalen wissenschaftlichen Nutzung der vorhandenen Ressourcen müssen sich nach Auffassung des Wissenschaftsrates bestehende wie neu zu gründende PET-Einrichtungen künftig an einer Reihe von wissenschaftlichen, klinischen und strukturellen Voraussetzungen orientieren und vor allem auch messen lassen. Er geht dabei davon aus, daß der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Maximalversorgung einzustufen sein wird. Der Wissenschaftsrat appelliert in diesem Kontext auch an die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren. Er hält es zudem für sinnvoll, Untersuchungen, die im Rahmen wissenschaftlicher Vorhaben zur Validierung der Methode erfolgen, über die Krankenversorgung zu finanzieren.

Der schwerpunktmäßige PET-Einsatz zu Forschungszwecken sollte sich nach Auffassung des Wissenschaftsrates in Zukunft auf optimal ausgestattete PET-Zentren konzentrieren, die stärker als bisher die existierende klinische Kompetenz mit verteilten Aufgabenzuweisungen nutzen und koordinieren müssen. Die Allokation von Res-

sourcen eines PET-Zentrums sollte nicht an einzelnen Instituten oder Kliniken erfolgen, sondern an ein übergeordnetes Zentrum, in dem mehrere klinische und theoretische Einrichtungen unter Beteiligung der Nuklearmedizin und ggf. zusammen mit Einrichtungen der Grundlagenforschung auf der Basis einer in den Fakultäten abgestimmten Nutzerordnung kooperieren. Diese Zentren sind an Standorten anzusiedeln, an denen die Medizinischen Fakultäten eine entsprechende Schwerpunktsetzung durch Zuweisung von Personal und Investitionen sowie entsprechende Vorarbeiten nachweisen können. Es muß zudem erwartet werden, daß sich die beteiligten Einrichtungen an der Grundausstattung durch das Einbringen eigener Ressourcen angemessen beteiligen.

Zu den strukturellen Voraussetzungen eines PET-Forschungszentrums zählen weiterhin:

- *das Vorhandensein einer inhaltlichen Expertise in Form eines interdisziplinären Forschungsprogramms (Inhalt und Qualität der Forschung),*
- *das Ineinanderwirken von Grundlagenforschung und klinischer Forschung,*
- *die Integration der Nuklearchemie/Radiopharmazie in die wissenschaftliche Konzeption,*
- *ein methodenübergreifender Ansatz und der Einbezug komplementärer Verfahren,*
- *ein interdisziplinär zusammengesetztes Leitungsgremium,*
- *ein externer wissenschaftlicher Beirat, zu dessen Aufgaben u.a. die externe Eva-luation gehören muß,*
- *ein schlüssiges, zwischen Fakultät und Klinikum abgestimmtes Finanzierungskonzept, das die Einhaltung von Mindestanforderungen an die Personalausstattung mit ständigem wissenschaftlichem und technischem Personal sowie die generelle Unterstützung dieses Forschungsschwerpunktes garantiert,*
- *eine gezielte Nachwuchsförderung (klinisches wie wissenschaftliches Lehr-Konzept),*
- *die überregionale Vernetzung verschiedener PET- Einrichtungen über geeignete Querschnittsprojekte mit dem Ziel des Methodenabgleichs und der Standardisierung (Kompetenzzentren zur Entwicklung der Methoden)*
- *nationale und internationale Kooperationen der beteiligten Einrichtungen,*
- *Drittmittelaktivitäten (insbesondere im peer-review-Verfahren eingeworbene Drittmittel) der beteiligten Einrichtungen.*

Investive Förderung sollte die Bereitschaft zur Erfüllung dieser Anforderungen zur notwendigen Voraussetzung haben. Um einen hohen wissenschaftlichen Standard zu gewährleisten, hält es der Wissenschaftsrat für erforderlich, gleichzeitig Verfahren einer objektiven Qualitätskontrolle zu entwickeln. Die Evaluation der geleisteten und darüber hinaus die kritische Begutachtung neuer Projekte dienen gleichermaßen der Qualitätssicherung. Interne wie externe Qualitätskontrolle müssen in einem direkten Zusammenhang mit der Mittelvergabe stehen. Adressaten dieser Forderung sind neben den Fakultäten und externen Beiräten sämtliche Drittmittelgeber, die ihre Förderung von einer qualitativen Einordnung und Bewertung der Einrichtungen und ihrer Leistungsstärke abhängig machen sollten. Im Sinne einer Initiierung und Förderung wissenschaftlicher Produktivität sollte auch die zeitliche Limitierung finanzieller Unterstützung in Betracht gezogen werden.

17.2. Indikationen, bei denen die PET erprobt wird

17.2.1. Übersicht über die in den vorliegenden Reporten und HTA-Berichten genannten Indikationen / Indikationsgebieten zur Anwendung der PET

Stand 16.04.2002

Report / HTA-Bericht	**Kardiologie**	vitaler Myokard	Perfusionsdiagnostik	**Neurologie**	Epilepsie	Hirn-ZNS-Tumoren	Demenz / Alzheimer	Parkinson/Basalganglienerkrankungen	HIV	Hirnatrophie	Stroke	Neuropsychiatrie	Schizophrenie / Depression	**Onkologie**	Lunge	Mamma	Lymphom	gastrointestinale Tumoren	Ösophagus	kolorektal	Knochen	Pankreas	Kopf-Hals	Leber	Melanom	CUP-Syndrom	Lymphknoten	urologische Tum.	Ovarialtum.	Schilddrüse
medicare, S. Tunis, M. Stojak, S. Richardson, M. Burken, M. Londner, M. Ulrich, and S. Olshan. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 2000. *	X	X		X							X			X	X				X	X			X	X	X	X	X			

* Die Entscheidung der HCFA zur Kostenübernahme für die PET durch Medicare wurde von verschiedener Seite kritisiert. Eine unabhängige Untersuchung durch das Evidence-based Practice Center am New England Medical Center fand deutliche Diskrepanzen und Unklarheiten in den Methoden der Evidenzbewertung, die von den Befürwortern einer Ausweitung der Kostenübernahme für die PET in ihren Stellungnahmen gegenüber der HCFA verwendet wurden.

Die renommierte US-amerikanische HTA-Institution ECRI, eine Non-Profit Organisation, bewertet diese Entscheidung als Kompromiss, der einerseits medicare vom öffentlichen Druck entlastet die PET als innovative Technik zu berücksichtigen, andererseits aber auch ermöglicht, für weitere zukünftige Indikationen methodisch hochwertige Studien zu fordern. Das ECRI kritisiert auch explizit die Extrapolation von Studienergebnissen auf Indikationen, für die noch keine Studien vorliegen und benennt die Gefahr einer unangemessenen Anwendung der PET bei diesen Indikationen.
Die ECRI kommentiert die Entscheidung der HCFA im Editorial der Health Technology Trends 13(2) vom Februar 2001 folgenderweise:

Diese Entscheidung könne als Kompromiss dahingehend gewertet werden, dass man den Anbietern der PET entgegengekommen sei, da sie vorläufig nicht noch eine weitere Indikationsausweitung vertreten haben. Die Kernfrage sei aber weiterhin, ob die Extrapolation klinischer Daten von einer Diagnose auf eine andere statthaft ist. Auch wenn eine Studie die molekularen Grundlagen für das Staging eines bestimmten Tumors gezeigt habe, könne hieraus nicht abgeleitet werden, dass die PET in der Lage sei, in einem anderen klinischen Kontext ebenfalls Tumorzellen zu identifizieren. Die Kombination von wissenschaftlichen Befunden aus verschiedenen Anwendungsbereichen könne zu einer unangemessenen Ausweitung der Technologie führen.

Report / HTA-Bericht	**Kardiologie**	vitaler Myokard	Perfusionsdiagnostik	**Neurologie**	Epilepsie	Hirn-ZNS-Tumoren	Demenz / Alzheimer	Parkinson/Basalganglienerkrankungen	HIV	Hirnatrophie	Stroke	Neuropsychiatrie	Schizophrenie / Depression	**Onkologie**	Lunge	Mamma	Lymphom	gastrointestinale Tumoren	Ösophagus	kolorektal	Knochen	Pankreas	Kopf-Hals	Leber	Melanom	CUP-Syndrom	Lymphknoten	urologische Tum.	Ovarialtum.	Schilddrüse
G. Robert, R. Milne, and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. 1999	X	X	X	X	X	X	X		X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Norw Cent HTA (SMM), O. A. Smiseth, E. S. Myhre, M. Aas, I. S. Gribbestad, L. K. Eikvar, and I. Kjonniksen. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 2000.	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X		X			X		X	X							
Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for Pancreatic Cancer, 2001.														X								X								
D. Cowley, P. Corabian, D. Hailey, and Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging in the assessment of myocardial viability:Part 1: overview; Part 2: Details of studies. 1999.	X	X																												
P. Corabian and D. Hailey. Functional diagnostic imaging in epilepsy, Edmonton:Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1998.				X	X																									
Cent Eval Med Tek and U. Lassen. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.	X	X	X	X	X		X							X	X	X	X	X	X	X			X		X	X		X		
Agencia Eval Tecnol Sanit, M. Rodriguez Garrido, J. Conde Olasagasti, J. Gonzalez Enriquez, J. F. Alcaide Jimenez, and C. Miguelez Hernandez. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.				X	X	X	X	X		X	X																			
Agencia Eval Tecnol Sanit. Positron emission tomography (PET) in non-neurological clinical oncology. 1997														X	X	X				X		X	X		X				X	

Report / HTA-Bericht	**Kardiologie**	vitaler Myokard	Perfusionsdiagnostik	**Neurologie**	Epilepsie	Hirn-ZNS-Tumoren	Demenz / Alzheimer	Parkinson/Basalganglienerkrankungen	HIV	Hirnatrophie	Stroke	Neuropsychiatrie	Schizophrenie / Depression	**Onkologie**	Lunge	Mamma	Lymphom	gastrointestinale Tumoren	Ösophagus	kolorektal	Knochen	Pankreas	Kopf-Hals	Leber	Melanom	CUP-Syndrom	Lymphknoten	urologische Tum.	Ovarialtum.	Schilddrüse
Agencia Eval Tecnol Sanit, J. Perez Lozano, and E. B. Perez de la Blanca. [Positron Emission Tomography: research sythesis on effectiveness in specific indications - systematic review]. 2000.	X	X	X	X		X	X				X	X		X	X	X	X			X			X		X					
E. Adams and K. Flynn. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease, **1996** (update) **1998**.				X			X							X	X	X				X			X							
E. Adams, J. Asua, J. Conde Olasagasti, M. Erlichman, K. Flynn, I. Hurtado-Saracho, Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X	X			X		X	X		X			X	X	
Agenc Health Care Res Qual. FDG-PET scans for the localization of the epileptogenic foci. 1998.				X	X																									
MDK Gemeinschaft - Projektgruppe 20 "PET". Positronen-Emissions-Tomographie. 1999.	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	X	X	X			X		X	X		X			X	X	X
MSAC Medicare Services Advisory Committee Australien 2000	X	X	X	X	X	X								X	X					X					X					
ICSI Institue for Clinical Systems Improvement 2001														X	X		X								X					
A. Müller, D. Stratmann-Schöne, T. Klose, R. Leidl. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht 2000	X	X	X											X	X	X	X			X										

Report / HTA-Bericht	**Kardiologie**	vitaler Myokard	Perfusionsdiagnostik	**Neurologie**	Epilepsie	Hirn-ZNS-Tumoren	Demenz / Alzheimer	Parkinson/Basalganglienerkrankungen	HIV	Hirnatrophie	Stroke	Neuropsychiatrie	Schizophrenie / Depression	**Onkologie**	Lunge	Mamma	Lymphom	gastrointestinale Tumoren	Ösophagus	kolorektal	Knochen	Pankreas	Kopf-Hals	Leber	Melanom	CUP-Syndrom	Lymphknoten	urologische Tum.	Ovarialtum.	Schilddrüse
BCBS Blue Cross Blue Shield, D. Samson, C. Redding Flamm, and N. Aronson. FDG Positron Emission Tomography for Evaluating Breast Cancer. 2001.														X		X														
Perleth M, Gerhardus A, Velasco M, Medizinische Hochschule Hannover.Diagnostische Wertigkeit der Positronen Emissions Tomographie (PET), Bearbeitungsstand 04.10.2001 Vorläufige Ergebnisse				X	X									X	X	X				X					X			X		
AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X	X			X		X *	X		X			X		

* im Kapitel "andere Tumoren"

17.2.2. Indikationsgebiete der Stellungnahmen zur PET

Gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin Herr Prof. Dr. Vogel, Hamburg Herr Prof. Dr. Kuwert, Bad Oeynhausen Herr Prof. Dr. Weiller, Jena	**Neurologie** **Hirntumoren** Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs Bestimmung des Biopsieortes bei Verdacht auf Gliom Rezidivdiagnostik bei niedriggradigen Gliomen mit markierter Aminosäure **Basalganglienerkrankunen** (Frühe) Diagnose des Morbus Parkinson (Frühe Diagnose von Multisystemdegenerationen) Früherkennung der Huntingtonschen Krankheit **Demenz** Frühdiagnostik der primären Demenzen **Epilepsie** Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik bei Temporallappenepilepsien
AG ClinicalPETGroup, der DG Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) Herr PD Dr. Reuland, Freiburg	**Kardiologie** Nachweis bzw. Ausschluss einer **KHK** sowie Identifikation von **vitalem Myokard** **Neurologie** Nachweis von **Epilepsie** Foci sowie Nachweis von **Demenzen** vom **Alzheimer** Typ **Zentrales Nervensystem** Rezidiv-Diagnostik bei Highgrade-Gliomen mit FDG, Rezidiv-Diagnostik bei Lowgrade-Gliomen mit C11-Metionin, Erkennung der malignen Enddifferenzierung eines Gliom-Rezidivs mit FDG, Bestimmung des Biopsieortes bei V.a. Gliom mit FDG, Nachweis der biologischen Aggressivität von Gliomen, Diagnostik von Lowgrade-Gliomen mit C11-Metionin oder F18-Thyrosin **Onkologie** **Kopf-/Halstumoren** Suche nach unbekanntem Primärtumor bei vorliegendes Histologie und sonst negativer Bildgebung (CUP-Syndrom) swie Lymphkontenstaging bei operativ angehbarem Primärtumor auch: weitere erforderliche Abklärung, Lymphknotenstaging, bei nicht resektablen Primärtumor, Therapiekontrolle **Differenziertes Schilddrüsen-Karzinome** Diagnostik von Rezidiven oder Metastasen (hTG-Erhöhung oder pathologische morphologische Bildgebung) bzw. suspekter Befund anderer Art auch: Lymphknotenstaging und Therapiekontrolle **Klärung von Lungenrundherden** insbesondere beim nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom (NSCLC), Diagnostik von Lokal-Rezidiv bzw. Lymphknoten-Staging auch: Suche nach Fernmatstasen **Pankreaskarzinom** Differentialdiagnostik von Primärdiagnostik, Lokal-Rezidiv bei vorhandener therapeutischer Option auch: Lymphknoten-Staging sowie Suche nach Fernmetastasen **Kolorektales Karzinom** Re-Staging bei V.a. Lokal-Rezidiv, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen auch: Primär-Staging **Nicht-seminomatöse Keinzelltumoren des Mannes** Therapiekontrolle **Malignes Melanom**

	Staging auch: Therapiekontrolle **Maligne Lymphome** Staging und Therapiekontrolle auch: frühe Therapiekontrolle (mehr als 6 Wochen nach erfolgter Chemo- oder Radiotherpie). Response unter Therapie **auch: Nierenzell-Ca** Lokal-Rezidiv und Fernmetastasen **auch: Blasen-Ca** Lokal-Rezidiv und Fernmetastasen, Therapiekontrolle **auch: Prostata-Ca** Lokal-Rezidiv **auch Mamma-Ca** Fernmatastasen **auch: Ovarial-Ca** Primärtumor-Nachweis, Fernmetastasensuche, Perionealkarzinose, Therapiekontrolle **auch: übrige gynäkologische Tumoren aller Fragestellungen** **auch: endokrine und neuroendokrine Tumoren aller Fragestellungen** **auch: Seminom** Lymphknoten-Staging, Therapiekontrolle
AG PET der DG für Nuklearmedizin (DGN) Herr Prof. Dr. Reske, Ulm	**Onkologie** **Kolorektales Karzinom** Restaging (Lokalrezidiv, LK- und Fernmetastasen) bei begründetem Verdacht **Kopf-/Halsbereich** Suche nach unbekanntem Primärtumor bei vorliegendes Histologie und sonst negativer Bildgebung (CUP-Syndrom) **High-risk Melanom** (Breslow >1,5 mm; klinisches Stadium II und III) LK-Staging, Fernmatastasen **Pankreaskarzinom** Primärdiagnostik. Differentialdiagnostik pankreatischer Raumforderungen **Differenzierte Schilddrüsen-Karzinome** vermutetes Rezidiv oder Metastasen (hTG-Erhöhung oder pathologische morphologische Bildgebung) und negative I-131-Ganzkörperszintigraphie **Peripherer Lungenrundherd** Dignitätsdiagnostik bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko **Nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom (NSCLC)** Lymphknotenstaging Rezidivdiagnostik
Bundesverband Niedergelasssener Kardiologen (BNK) Herrn Prof. Dr. Silber, München	**Kardiologie** Identifikation von **vitalem Myokard**, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisierung in Betracht kommt
Herr Prof. Dr. Erdmann, Herr PD Dr. Baer, Köln	**Kardiologie** Erkennung der **koronaren Herzerkrankung** und Beurteilung des Schweregerades Identifikation von **vitalem Myokard**, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisierung in Betracht kommt
Herr Prof. Dr. Schwaiger, München	**Kardiologie** Erkennung der **koronaren Herzerkrankung** und Beurteilung des Schweregerades Identifikation von **vitalem Myokard**, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisation in Betracht kommt

PET-Zentrum Bonn Herr Prof. Dr. Biersack Herr Dr.Dr. Ruhlmann	**Onkologie** **Mäßig oder schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom** Staging und Restaging bei positiven wie negativem Jodscan **Kolorektales Karzinom** Staging und Restaging **Kopf-/Halstumoren** Staging und Restaging **Malignes Melanom** Staging und Restaging der Hochrisikogruppe (Tumordicke ab 1,5 mm) auch: andere sinnvolle Indikationen, nicht weiter ausgeführt **Aus Aktualisierung 2001:** Diagnose, Staging und Rezidiv-Beurteilung durch PET verbessert bei **Bronchialkarzinom** **Melanom** **Lymphom** **Kopf-/Halstumoren** **Brustkrebs** **Hirn-Tumoren** **Ovarial-, Uterus-, Cervixkarzinom** **Blasenkrebs** **Gastrointestinaler Krebs** **Hepatozelluläres Karzinom** **Pankreaskarzinom** **Hodentumoren** **Schilddrüsenkarzinom** **unbekannter Primärtumor**
Herr Prof. Dr. Seitz, Düsseldorf Verweis auf SN der AG Funktionelle Bildgebung der DG für Neurologie (liegt nicht vor) und auf SN Herr Prof. Dr. Herholz, Herr Prof. Dr. Heiss, Köln	**Neurologie** Prächirurgische **Epilepsiediagnostik**
Herr Prof. Dr. Herholz, Herr Prof. Dr. Heiss, Köln	**Neurologie** **Hirntumoren** Rezidivdiagnostik bei niedriggradigen Gliomen mit markierter Aminosäure **Basalganglienerkrankunen** Diagnose des Morbus Parkinson identisch mit der gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin

17.2.3. Indikationen des MDK-Berichtes

Neurologie / Psychiatrie

Epilepsie
Hirn-Tumoren
Basalganglienerkrankungen
Demenzen
Depressionen

Kardiologie

Koronare Herzkrankheit

Onkologie

Mammakarzinom
Ovarialkarzinom
Bronchialkarzinom
Kopf-Hals-Tumoren
Kolorektales Karzinom
Nicht-seminomatöse Hodentumoren
Schilddrüsentumoren
Malignes Melanom
Pankreaskarzinom
Maligne Lymphome

17.2.4. Indikationen aus den Konsensuskonferenzen und Positionspapieren der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

17.2.4.1. Konsensus Onko-PET (2000 und 1997)

Reske SN, Kotzerke J. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21.07. and 19.09.2000. Eu J Nucl Med28(11)1707-23. 20.09.01
(ohne Literatutverweise)
(Eine deutschsprachige Fassung dieser Veröffentlichung liegt dem Ausschuss nicht vor)

Introduction

Positron emission tomography (PET) is "an analytical imaging technology developed to use compounds labelled with positron-emitting radioisotopes as molecular probes to image and measure biochemical processes of mammalian biology in vivo". Its broad scope, versatility and sensitivity make it the most powerful molecular imaging technique currently available for clinical use.

Based on advanced examination and quantitative analytical evaluation techniques and several hundred available physiological, biochemical, pharmacological or molecular biological probes, PET can image key biomedical functions in vivo both under basal conditions and during diverse pharmacological or physiological interventions. PET has provided important insights into in vivo biochemistry, pathophysiology and functional organization of cognitive brain function. It has an established role as a tool for patient-related clinical research and is increasingly used in pharmaceutical research and development.

Successful use of PET in oncology is based upon up-regulation of multiple key enzymes and other important proteins regulating intermediary cellular metabolism in malignant transformed cells. Most importantly, up-regulation of proteins and enzymes for glucose metabolism, such as glucose transporters and hexokinase, is an early event during malignant transformation, preceding morphologically demonstrable cellular or tissue changes. This is why PET, using fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) as a marker of glucose metabolism, is of potential value for the early diagnosis of cancer. Similarly, FDG-PET can help to improve in vivo tissue characterization when morphological imaging is inconclusive, such as in the differentiation of viable tumour tissue from scar formation. In addition, the whole body can be conveniently imaged with PET within an acceptable time, at low radiation exposure [7-10 mSv compared to 20-40 mSv with contrast-enhanced computed tomography (CT)] and without pharmacodynamic, allergic or toxic side-effects. The very advantageous pharmacological profile of FDG and most other PET radiopharmaceuticals relies on sensitive detection of minute amounts of the radiopharmaceutical in the femto- to picomolar range, which compares favourably with the millimolar range of contrast agents used for CT or magnetic resonance imaging (MRI).

For these reasons, PET is now increasingly used for patient management. FDG, the most commonly employed radiopharmaceutical, has been approved for use in the United States, Germany and a number of other European countries. In the United States, FDG-PET is covered by health care providers for the indications listed in Table 1.

Table 1. Clinical indications for FDG-PET in the United States according to the Medicare Coverage Advisory Committee (http://www.hcfa.gov/coverage/8b3-hh2.htm)

Disease	Indication
Non-small lung cancer	Dx, St, ReSt
Oesophageal cancer	Dx, St, ReSt
Colorectal cancer	Dx, St, ReSt
Malignant lymphoma	Dx, St, ReSt
Malignant melanoma	Dx, St, ReSt, RN:0
Head and neck cancer	Dx, St, ReSt

Dx, Diagnosis; St, staging; ReSt, restaging; RN:0, not indicated for the evaluation of regional lymph nodes

In previous German interdisciplinary consensus conferences, indications for PET in oncology, neurology and cardiology have been summarised. Since the second conference on PET in oncology, in 1997, more than 10,000 hits on PET have been found in international journals. Most of these studies have focussed on oncological topics. Therefore, a 3rd German consensus conference was organised by the German Society of Nuclear Medicine (DGN) in July and September 2000. This article summarises the methods used for literature compilation and study evaluation according to accepted quality criteria and the indications for clinical use of PET. Clinical applications of PET were established for special aspects of diagnosis, staging and therapy control of most common solid malignant tumours and graded using a modified approved scale (Table 2). The detailed list of established indications that emerged from the "Onko-PET III Conference" is shown in Table 3. Brain tumours were evaluated in the neurology consensus conference; however, the results are also listed in Table 3 for reasons of completeness.

Table 2. Grading of PET indications

Grade	Description
1a	Established clinical use
1b	Clinical use probable
2	Useful in individual cases
3	Not yet assessable owing to missing or incomplete data
4	Clinical use rare (as inferred from theoretical considerations or as demonstrated by published studies)

Table 3. Indications for PET studies according to the German analysis, 2000

Indication	Classification
Endocrine/neuro-endocrine tumours	
Differentiated thyroid carcinoma	
Differential diagnosis (benign/malignant) of the primary tumour	4
Therapy control	3
Restaging in radioiodine-negative lesions	1 a
Radioiodine-positive lesions	1 b
Medullary thyroid carcinoma, phaeochromocytoma, carcinoid, Merkel cell tumour: all questions	3

Gastrointestinal tumours	
Oesophageal cancer	
Differential diagnosis (benign/malignant)	3
Staging of lymph nodes and distant metastases	1 a
Therapy control	3
Diagnosis of relapse	3
Pancreatic carcinoma	
Differential diagnosis (inflammation vs. malignancy)	1 a
Staging of lymph nodes and distant metastases	3
Diagnosis of relapse	1 b
Colorectal cancer	
Therapy control	1 b
Restaging in suspected relapse (e.g. increased tumour marker in blood)	1 a
Gynaecological tumours	
Breast cancer	
Differential diagnosis (benign/malignant)	2
N-staging (without value in small tumours)	1 b
M-staging	2
Diagnosis of recurrence	3
Monitoring of chemotherapy	3
Prognosis	3
Ovarian carcinoma	
Recurrence	2
Head and neck cancer, carcinoma of unknown primary (CUP)	
Differential diagnosis (benign/malignant)	3
In case of second tumour	2
N-staging	1 a
M-staging	3
Diagnosis of recurrence	1 a
Therapy control	3
CUP	1 a
Lung tumours	
Differential diagnosis (benign/malignant) of pulmonary lesions in patients with increased surgical risk	1 a
Differential diagnosis (benign/malignant) of pulmonary lesions in patients without increased surgical risk	1 b
N-staging (NSCLC)	1 a
Extrathoracic M-staging (exception: brain metastases)	1 a
Recurrence	1 a
Therapy control	2
Malignant lymphoma	
Hodgkin's disease	
Staging	1 b
Therapy control	1 b
High-grade (aggressive) NHL	
Staging	1 b
Therapy control	1 a
Low-grade (indolent) NHL	
Staging	3

Therapy control	3
Diagnosis of relapse and differentiation of responders and non-responders following 1-2 cycles of chemotherapy for NHL	3
Malignant melanoma	
Differential diagnosis (benign/malignant)	3
N-staging (Breslow >1.5 mm or known lymph node involvement)	1 b
M-staging (Breslow >1.5 mm or known lymph node involvement)	1 b
Therapy control	3
Prognosis	3
Diagnosis of recurrence or follow-up in pT3 and pT4 tumours or following metastases	1 a
Bone and soft tissue tumours	
Differential diagnosis (benign/malignant) of the primary or biological aggressiveness for planning the surgical procedure	1 b
T-staging	4
Skip lesion (osteosarcoma)	3
N-staging	
Bone tumours	4
Soft tissue sarcoma	3
M-staging	3
Therapy control	3
Recurrence	3
Brain tumours (Kuwert 98)	
Differentiation of recurrence and scar in high-grade gliomas	1 a
Detection of tumour dedifferentiation in relapse	1 a
Localisation of tumour site for biopsy	1 a
Tumour grading	1 b
Estimation of residual tumour mass following surgery	1 b
Differentiation of cerebral lymphoma and toxoplasmosis	1 b
Paediatric tumours	
No categorical assessment feasible owing to missing data	
Urological tumours	
No categorical assessment feasible owing to limited data for tumours of the kidneys, urinary bladder, prostate and germ cell tumours	

Materials and methods

First, an interdisciplinary panel of experts familiar with PET was convened. For this purpose, oncological scientific societies in Germany, the German Radiological Society and the German Society of Nuclear Medicine were asked to nominate qualified representatives, and a panel of 56 experts (27 from oncological societies, 6 from radiology and 23 from nuclear medicine) was formed.
A comprehensive literature search was performed covering the period from the beginning of 1997 to the beginning of 2000. Medline and the other major databases with medical literature were searched according to an efficient algorithm recently published and a further search routine comprising 122 queries. This yielded more than 10,000 references. All hits were manually checked and roughly 5,000 hits with oncological topics were selected. Abstracts, case reports, technically oriented studies and reviews were eliminated, resulting in 533 references for further evaluation.

In order to guarantee a high quality of the assessed studies, the 533 selected references were checked according to evidence-based medicine (EBM) criteria. For this purpose, a checklist comprising 24 questions was established in co-operation with the Institute of Medical Documentation and Statistics of the University of Ulm (see Appendix). Sixty-five percent of the 24 questions, including each of the questions 1-9, 12 and 14-18, had to be answered with "yes". The following organ system-related indications were evaluated in detail: endocrine tumours, gastrointestinal tumours, gynaecological tumours, malignant melanoma, head and neck cancer, lung cancer, malignant lymphomas, paediatric tumours and musculoskeletal tumours. CNS tumours had been assessed in a previous neurological consensus conference and were not entered into the present evaluation.
Selected references were evaluated by subcommittees of experts with at least one expert from an organ system-related oncological subdiscipline, one expert from radiology and one from nuclear medicine. The 533 references were grouped according to organ system (see above) and checked by the appropriate subcommittee. Results of the finally selected references were compiled and indications were graded according to a modified approved scale (Table 2):
For a PET indication to be graded as class 1a or 1b, at least two studies with "broad generalisability to a variety of patients and no significant flaws in research methods" (level A) or "studies with a narrower spectrum of generalisability than grade 1 studies and with only a few flaws that are well described so that their impact on conclusions can be assessed" (level B) were necessary. Grading at level 1a or 1b required studies with demonstrated clinical efficiency regarding technical capacity, diagnostic accuracy, diagnostic impact, potential therapeutic impact and outcome: studies with stronger efficiency were classified as 1a and studies with weaker efficiency as 1b. Grading of studies by subcommittees was presented to the whole expert panel during two 1-day symposia and discussed in detail. As a result, a detailed indication list was compiled and sent to all experts as a written document for a final check.
The authors acknowledge that the selection and assessment procedure was stringent, and that the decision not to take into consideration certain studies does not imply that they are of less value, significance or potential clinical usefulness. For instance, potentially important information on the role of PET in rare tumour entities, usually investigated in small patient groups, could not be included in the final assessment. This also held true for paediatric studies, which are subject to the well-known problems of clinical research in young patients. Furthermore, novel clinical research topics, such as use of PET to monitor therapy response early during chemotherapy, which again are usually examined in small selected patient groups, could not be considered in the present investigation. Therefore, assessment should be regarded as a dynamic process that requires regular updates. It is the intention of the present assessment to provide a practical framework for the clinical use of PET. It is not intended to restrain physicians in the exercise of patient care or to result in regimentation.

Results

In total, 122 references that fulfilled level A and B criteria were identified from peer-reviewed journals. In these studies (supplemented by selected studies from 1991-1996), 7,092 patients were documented. The reference list is also available under the internet address www.nucmed-ulm.de

Endocrine/neuroendocrine tumours Thyroid carcinoma.
The incidence of differentiated thyroid carcinoma is 2-4 per 100,000, with a female to male ratio of about 3:1. The goal of treatment is cure. Patients are primarily treated with surgery, and in most patients thyroid ablation is completed with radioiodine. In some patients with metastases from differentiated, i.e. follicular or papillary thyroid cancer, the deposits will de-

differentiate and lose the ability to accumulate radioiodine while normal thyroglobulin synthesis is preserved. The prognosis in these patients is considerably worse.
It has been shown by several groups that radioiodine-negative relapsing thyroid cancer can be imaged with FDG-PET. Four studies with 356 patients were finally selected for assessment of the value of FDG-PET in this disease group. In three studies, FDG-PET was examined in patients with suspected relapsing differentiated thyroid cancer who had negative conventional imaging studies but an elevated serum concentration of the tumour marker human thyroglobulin (hTG). Iodine-131 whole-body scans were either negative (group I) or positive in some metastases (group II). FDG-PET was used to demonstrate 131I-negative metastases in group I or additional 131I-negative metastases, relevant for further therapeutic management, in group II. In three studies with 334 patients, FDG-PET had a sensitivity of 85%-94% and a specificity of 90%-95% for demonstration of 131I-negative metastases. Because FDG-PET was the most accurate imaging modality in relapsing dedifferentiated thyroid cancer, the indication for FDG-PET was graded as 1a if radioiodine scintigraphy is negative and recurrence or metastases are suspected on the basis of elevated hTG levels or equivocal morphological imaging results. It was graded 1b in radioiodine-positive cases, for the detection of additional tumour sites (Table 3).

Other endocrine/neuroendocrine tumours.
Although PET approaches have been reported to be promising in other endocrine and neuroendocrine tumour entities, patient numbers are too small for definite assessment of their clinical usefulness.

Gastrointestinal tumours
The clinical value of FDG-PET was examined in oesophageal, pancreatic and colorectal cancer.
Oesophageal cancer.
Oesophageal cancer is the ninth most common cancer in the world. In Germany, about 2,500 men and 700 women are newly diagnosed each year with oesophageal cancer. The incidence in men is about 6/100,000 and in women, 1.6/100,000. It accounts for <1% of all new cancer cases but for about 2% of cancer deaths. Five-year survival is 75% in stage 0, 50% in stage I, 40% in stage IIa, 20% in stage IIb, 15% in stage III and 0% in stage IV. The goals of treatment are cure in early-stage disease, and prolongation of survival and palliation in advanced disease.
Like many malignant epithelial tumours, oesophageal cancer has a high glucose consumption and consequently displays high FDG uptake. The diagnostic performance of FDG-PET for staging oesophageal cancer was assessed in six studies with 236 patients. One study examined the ability of FDG-PET to predict histological tumour response after neoadjuvant chemotherapy in 27 patients. The key management issue was classification of tumours as either resectable or unresectable according to the presence or absence of metastatic disease, i.e. differentiation between stage III and stage IV. The sensitivity of FDG-PET for demonstration of the primary tumour is 95%-100%. However, limited spatial resolution precludes T-staging with PET. The same is true for CT. Although superior to CT, FDG-PET is of limited value for locoregional N-staging owing to the difficulty in differentiating locoregional nodes very near to the primary from heterogeneous FDG uptake in the primary itself and the presence of microscopic disease in positive nodes. In contrast, FDG-PET had the highest accuracy of 76%-88% for N-staging of distant nodes and M-staging and outperformed combined endosonography and CT (62%-69% accuracy). In 17%-20% of patients examined, FDG-PET findings were of crucial importance for further patient management in that they enabled unnecessary and po-

tential harmful surgery to be avoided. The indication for FDG-PET for the purpose of N- and M-staging of oesophageal cancer was therefore classified as 1a (Table 3).
Objective non-invasive definition of response to neo-adjuvant chemotherapy remains an important potential application of FDG-PET. However, the data presently available need to be confirmed in larger patient samples and by further groups before routine clinical use of FDG-PET for this purpose can be recommended.

Pancreatic cancer.
Pancreatic cancer is the fifth leading cause of cancer deaths in the United States. It accounts for about 2%-3% all cancers and about 5% of all causes of cancer deaths. The incidence is 9-10 per 100,000. The number of life years lost annually in Germany is about 146,000. The goal of treatment is prolongation of survival for resectable disease and palliation for non-resectable disease. Five-year survival is 8% in the localised stage and 1.5% in the advanced stage. Both chronic pancreatitis and pancreatic cancer present as a pancreatic mass. Differentiation of these disease entities is a major issue because of the tremendously different management, treatment and prognostic implications.
Differentiation of chronic pancreatitis from pancreatic carcinoma with FDG-PET was examined in four studies with 384 patients and staging (detection of liver metastases) in one study with 168 patients. When the blood glucose level was below 130 mg/dl, the sensitivity and specificity of FDG-PET for the diagnosis of pancreatic cancer were 85%-92% and 78%-88%, and significantly superior to the results for CT. Therefore this indication was graded 1a. It should be noted that the performance of FDG-PET is heavily dependent on the presence of a normal or only slightly elevated serum glucose concentration and absence of bouts of acute inflammation in chronic pancreatitis. The latter can be excluded by a normal serum concentration of C-reactive protein (CRP), a normal leucocyte count and a normal concentration of alkaline phosphatase (Table 3).

Colorectal cancer.
About 29,000 female and 23,000 male patients will be diagnosed annually with colorectal cancer in Germany. The incidence is 11-14/100,000. The 5-year survival rate is about 50%; it reaches up to 90% in early-stage disease but is only 15%-20% when disease is disseminated. Loss of life years in Germany is about 160,000 for men and 200,000 per women. The goal of treatment is cure in early stage (Dukes A and B), prolongation of survival in stage C and palliation in stage D. Resection of metastatic disease isolated to the liver has been associated with improved survival.
FDG-PET has been shown to reliably detect relapsing colorectal cancer. For colorectal cancer, five studies with 464 patients were assessed. In four of these studies, the performance of FDG-PET was examined in cases of suspected relapsing colorectal cancer in which the findings of conventional imaging, including CT and/or MRI, were inconclusive or normal and/or the concentration of tumour markers in serum was elevated. In these four studies with 420 patients, the sensitivity and specificity of FDG-PET were 93%-100% and 95%-98%, respectively. Performance was significantly superior to that of conventional imaging. Therefore, the indication for FDG-PET in relapsing colorectal cancer was graded 1a.

Gynaecological tumours Breast cancer.
In Germany, there are about 43,000 new cases of breast cancer per year. Breast cancer accounts for 25% of all cancers in females and for about 18% of deaths from cancer. The incidence is about 108/100,000. The 5-year survival is about 75% and ranges from 90% in stage I to 70% in stage II, 50% in stage III and 15% in stage IV. Breast cancer accounts for a loss of

about 324,000 life years annually in Germany. The goal of treatment is cure in stages I-III and palliation in stage IV.
Breast cancer has been extensively studied with FDG-PET. Twenty-one studies with 924 patients were evaluable. Diagnosis of suspicious breast lesions with FDG-PET was studied in six papers and in an additional seven papers published before 1997. These studies were also reviewed since breast cancer was not evaluated at the previous consensus conferences.
The sensitivity and specificity of FDG-PET for the diagnosis of breast cancer were 68%-100% and 83%-100%, respectively. Due to the deleterious sequelae of a false-negative diagnosis in breast cancer and the ease of obtaining a histological diagnosis, the indication for FDG-PET was graded 2 in tumour diagnosis despite its high diagnostic performance.
N-staging was examined in patients with breast lesions >2 cm in 11 papers (four published before 1997) with 592 patients. M-staging was examined in four studies with 252 patients, and relapse of breast cancer in two studies with 132 patients. Monitoring of therapeutic response was assessed in five studies including 81 patients (three of which were published before 1997). The prognostic value of FDG-PET uptake in primary breast cancer was examined in two studies with 156 patients.
The sensitivity of FDG-PET for correct staging of axillary nodal status was 84%-100%, with a specificity of 66% in one study and 85%-100% in the others. FDG-PET had the highest diagnostic performance for axillary N-staging of all clinical or imaging methods, and this indication was thus classified as 1b (Table 3). Because of the low probability of axillary nodal involvement, FDG-PET is indicated mainly in patients with primary lesions >2 cm.

Other gynaecological malignancies.
For the other gynaecological malignancies, data are as yet insufficient to enable a reliable assessment of the clinical efficiency of FDG-PET.

Head and neck cancer
Head and neck cancer accounts for about 5% of malignancies in men and 1% in women. The incidence is 15/100,000. The 5-year survival rate is 44% in men and 55% in women. In Germany, the number of life years lost each year is 71,000 in men and 17,500 in women. Of patients who have had head and neck cancer, about 5% annually will develop a second primary tumour of the aerodigestive tract. The goal of treatment is cure in early stages and palliation in advanced disease. Depending on stage, the 5-year overall survival rate varies between 30% and 90%.
Head and neck cancers avidly accumulate FDG and have been extensively studied with PET. Seventeen papers with 669 patients were evaluated. N-staging was examined in six studies with 325 patients and local recurrence in a further eight studies with 216 patients. The sensitivity and specificity of FDG-PET for N-staging were 87%-90% and 80%-93%, respectively. Local recurrence was detected by FDG-PET with a sensitivity of 80%-100% and a specificity of 64%-96%. FDG was superior to conventional imaging techniques, including contrast-enhanced CT and MRI, for both nodal staging and tumour relapse. Accordingly, indications for N-staging and assessment of local recurrent disease were both classified as 1a (Table 3).

Carcinoma of unknown primary
Carcinoma of unknown primary (CUP) is a relatively common clinical condition, accounting for at least 5% (3%-15%) of cancer diagnoses. Prognosis is grim since mean survival time is only 4-8 months. The goal of treatment is palliation and only exceptionally cure. The main treatment modalities are chemotherapy and radiation therapy.
The efficiency of FDG-PET for detection of an unknown primary was assessed in eight studies with 208 patients. FDG-PET detected a primary tumour in 24%-53% of patients. Com-

pared with the histological gold standard, Manolidis et al. reported that the sensitivity and specificity of FDG-PET were 87% and 80%, respectively, for detection of local disease (CT: 88% and 50%), 80% and 85% for detection of regional metastatic disease (CT: 57% and 77%) and 90% and 94% for detection of distant metastases. The indication for FDG-PET in CUP was therefore graded 1a (Table 3).

Lymphomas

Hodgkin's disease (HD) is a monoclonal malignant disease of lymphoid cells. HD accounts for about 1% of all malignancies. In Germany about 1,100 men and 800 women are newly diagnosed with HD each year. The incidence is 2.8/100,000. The goal of treatment is cure. The main modalities of treatment are chemotherapy and/or radiation therapy, and combined treatment modalities in disease with unfavourable characteristics. Overall survival in stage II is 80%-85% at 10 years, with disease-free survival of 70%-75% at 10 years. In stage III, overall survival is 65%-70% and disease-free survival is 30%-34% at 10 years. In stage IV, overall survival is about 42% and disease-free survival is about 18% at 10 years. In Germany, 6,100 life years are lost for men and 5,700 for women per year.

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) constitutes an extremely heterogeneous group of neoplasms of the immune system, each of which is characterised by its own particular histology, immunophenotype and in some cases genotype. The incidence is about 16/100,000. The main modality of treatment is chemotherapy; novel approaches include immuno- and radioimmunotherapy and stem cell transplantation in recurrent disease. The goal of treatment is cure in aggressive and rapidly progressive NHL and prolongation of survival in low-grade NHL. The median survival time is 6-7 years in low-grade NHL and 3-4 years in aggressive NHL. The 5-year survival rate is 60% in rapidly progressive NHL. Annually, in Germany, 29,000 life years are lost for men and 36,000 for women.

Except for a subgroup of low-grade NHLs, both HD and NHL avidly accumulate FDG and are easily detected with PET. In most studies, subgroups of patients with HD or NHL were imaged. Therefore the efficiency of FDG-PET is discussed for malignant lymphomas as a whole.

FDG-PET for staging and therapy control of malignant lymphomas was assessed in 11 studies with 514 patients. Because of the inherent limitations on histological confirmation of all tumour manifestations in widely disseminated disease, most studies compared the performance of FDG-PET with conventional staging including contrast-enhanced CT and/or MRI. Discrepant results between FDG-PET and conventional imaging techniques that were relevant for further therapeutic management were clarified histologically when feasible. For nodal staging, FDG-PET was roughly 10% more sensitive than conventional techniques, and had a specificity of 85%-90%; it led to a therapeutically relevant change in disease stage in about 10% of patients.

In 58 histologically verified extranodal lesions, Moog et al. reported FDG-PET to have a sensitivity of 100% and a specificity of 97%. CT had a sensitivity of 63% and a specificity of 93% in these lesions. FDG-PET yielded false-negative findings in 5% of patients in whom bone marrow infiltration was proven by bone marrow histology. In these cases, lymphomatous infiltration of bone marrow was below 10% of total marrow cellularity. On the other hand, bone marrow biopsy was false negative in about 10% of cases in which bone marrow infiltration was clearly visualised by FDG-PET: these false-negative cases on biopsy were due to focal bone marrow infiltration at locations outside the routine biopsy site, e.g. the iliac crest.

The efficiency of FDG-PET in detecting viable lymphoma after chemotherapy (usually CT-positive "residual masses") was examined in three papers with 162 patients. The sensitivity and specificity of PET were 71%-88% and 83%-86%, respectively, as compared with figures

of 88% and 31%, respectively, for CT. Jerusalem et al. reported that FDG-PET had a positive predictive value (PPV) of 100% and a negative predictive value (NPV) of 87%, as compared with 42% and 87%, respectively, for CT.
The performance of FDG-PET in low-grade NHL has not been studied in detail to date. Some authors, however, have reported low FDG uptake in this NHL subgroup. Therefore the indication for FDG-PET in low-grade NHL was graded as 3. However, FDG-PET might be able to detect malignant transformation of low-grade NHL - this aspect needs further detailed examination.
Use of FDG-PET to differentiate responders to chemotherapy from non-responders after just one or two treatment cycles has been reported only in small patient groups, and this indication was therefore graded 3 although the results are very encouraging. Similarly, the performance of FDG-PET in MALT lymphoma has only been examined in a few patients by one group: it was shown to have a high diagnostic accuracy, but at present is graded as class 2.

Malignant melanoma
Malignant melanoma is a cancer of pigment-producing cells in the skin. Each year in Germany about 3,100 newly diagnosed cases are reported in men and about 6,900 in women. The incidence is about 10/100,000. The goal of treatment is cure in node-negative patients and palliation in metastatic disease. The main treatment modality is surgery in all cases, with adjuvant chemo-immunotherapy in node-positive deep primary disease and local or systemic chemotherapy for metastatic disease. The 10-year survival rate is 90% in stage I, 52% in stage II, 33% in stage III and 10% in stage IV. The annual loss of life years is 35,000 in Germany, with a balanced gender distribution.
Malignant melanoma is one of the most avidly FDG-accumulating malignancies and has been extensively studied with PET. FDG-PET was examined in five studies with 356 patients between 1997 and 2000, as well as in another two studies from 1995. The sensitivity and specificity of FDG-PET for the detection of metastatic malignant melanoma were 72%-100% and 83%-94%, respectively, as compared with 55% and 84% for CT in one study. Because of the low probability of disseminated disease in patients with small primary tumours (i.e. depth of tumour infiltration <1.5 mm), most studies examined patients with tumours larger than 1.5 mm in diameter. In one study in 70 patients with small stage I-III tumours (diameter <1.0 mm), FDG-PET had a very low sensitivity of 16.7% for the detection of occult regional nodal deposits. The specificity in that study was 95.8%. FDG-PET is therefore not indicated in patients with primary tumours <1.5 mm (Table 3).

Musculoskeletal tumours
Musculoskeletal tumours are heterogeneous malignant tumours of the skeletal system and soft tissues. Owing to the heterogeneity of these very different malignancies, we abstained from a summary of incidence, treatment goals and modalities as well as prognosis.
In the context of the present paper, musculoskeletal tumours were considered together, because most papers have focussed on a combined analysis of FDG-PET in these malignancies. The performance of FDG-PET in these tumours was examined in five studies with 301 patients. Primaries were correctly detected with a sensitivity of 95%-100% and a specificity of 66%-78%. False-negative results were obtained in many low-grade (G1) tumours, whereas intermediate- and high-grade tumours were correctly diagnosed in nearly 100% of cases. "Positive" FDG-PET findings important for planning of resection strategies were reported in biologically aggressive but histologically benign tumours such as nodular fasciitis, aggressive fibromatosis, intramuscular glomangioma and pigmented villonodular synovitis. The FDG-PET indication was graded 1b for determination of biological aggressiveness and differential diagnosis (benign/malignant) of musculoskeletal tumours (Table 3). Assessment of tumour

viability after chemotherapy before planned limb amputation is an important topic in osteosarcoma. Encouraging results have been reported regarding the ability of FDG-PET to accurately determine tumour viability after chemotherapy, but the number of patients examined is as yet too small for a definite judgement of the clinical usefulness of FDG-PET for this purpose.

Lung cancer

In Germany, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for roughly 80% of all lung cancers, making it the most common cancer in men (accounting for 18% of all cancers) and the fifth most common cancer in women (accounting for 4%-7% of cancers). The incidence is 56/100,000. The main modality of treatment is surgery in stages I to IIIa and radiochemotherapy in later stages. The overall 5-year survival is <9% in men and 17% in women. In stage I it is 50%, in stage II 30%, in stage IIIa 10%-18%, in stage IIIb <5% and in stage IV <2%. Annual loss of life years in Germany is 403,000 in men and 129,000 in women.
Most NSCLCs and their metastases avidly take up FDG. In accordance with its tremendous clinical importance, NSCLC is probably the malignant tumour most extensively studied with FDG-PET. In total, 48 references were accepted. Eighteen papers focussed on differentiation of benign and malignant pulmonary nodules (1,211 patients), 20 on nodal staging (1,292 patients), 13 on detection of distant metastases (695 patients), four on diagnosis of relapse (224 patients) and six on therapy control (238 patients). Thirty-one of these papers were published after 1997; 17 published before 1997 documented important results of FDG-PET in NSCLC and were included in the analysis. A meta-analysis of these studies was performed to obtain cumulative diagnostic test parameters and to assess the frequency of unsuspected extrathoracic metastases as well as the frequency of a change in treatment . In total, 2,512 patients were examined in these studies. The sensitivity and specificity of FDG-PET were 96% and 80% for the differentiation of benign and malignant pulmonary nodules, 88% and 92% for nodal staging, 94% and 97% for detection of distant metastases and 99% and 89% for differentiation of tumour relapse from scar formation. In 12% of the cases, FDG-PET detected unsuspected extrathoracic metastases, and it changed the planned treatment in 18% of cases. FDG-PET performed significantly better than CT or other imaging procedures. It was therefore graded 1a for differentiation of benign and malignant pulmonary nodules in elderly patients with increased surgical risk (and as grade 1b for this purpose in other patients), N-staging, extrathoracic M-staging (exception: brain metastases) and diagnosis of relapse (Table 3).

Discussion

It was the aim of the present study to provide an updated evaluation of the clinical efficiency of FDG-PET in oncology. To this end, we performed a comprehensive evaluation of the relevant literature on FDG-PET published between 1997 and 2000 in peer-reviewed journals. The results clearly show that the clinical efficiency of FDG-PET is well documented in the international literature. The 122 papers with more than 7,000 patients that fulfilled the EBM criteria for detailed review focussed on the use and efficiency of FDG-PET for differentiation of malignant from benign masses, N-, M- and re-staging, and therapy control.
Importantly, no radiopharmaceutical-related complications or adverse effects have been reported as yet, demonstrating the safety of FDG-PET. Compared with conventional imaging, FDG-PET clearly showed greater diagnostic accuracy for differentiation of benign from malignant pulmonary nodules, evaluation of pancreatic masses and assessment of residual masses after chemotherapy in malignant lymphoma. Staging was improved by FDG-PET in oesophageal cancer, breast cancer, head and neck cancer, NSCLC, malignant lymphoma and

malignant melanoma. The effectiveness of radio- and/or chemotherapy could be better controlled in Hodgkin's disease and high-grade NHL. Restaging was improved by FDG-PET in relapsing thyroid cancer, colorectal cancer, head and neck cancer, lung cancer and malignant melanoma. For efficient use of FDG-PET, a dedicated PET scanner and standardised acquisition and evaluation protocols are mandatory.
Although numerous reviews on the use of FDG-PET in oncology are now available, to the best of our knowledge this article is the first to present the results of a comprehensive literature search with a rigorous selection process according to published EBM criteria and interdisciplinary evaluation by an independent expert panel. For a complete evaluation of the literature on FDG-PET published between 1997 and 2000, it was necessary to search many databases using complex search algorithms, as pointed out recently by Mijnhout et al.
The fact that the number of originally selected papers was markedly reduced to yield the final number of assessed references reflects the use of a stringent selection filter. Although reviews are an important source of information in the EBM-based evaluation process, we excluded reviews from our analysis in order to avoid duplicated evaluation of patients or studies.
It is generally accepted that a minimum of 35 cases need to be examined in diagnostic studies in order to obtain a lower confidence interval margin of 90% when the measured test sensitivity is 100%. We sought to follow this rule as far as possible in the selection process, but accepted studies with small numbers of analysed cases when the accuracy of conventional diagnostic methods was considerably below 90%, such as in the CUP syndrome, and when the consequences of a missed diagnosis in terms of patient strain, morbidity and cost would be significant. In addition, it is debateable whether diagnostic improvement should be considered to be established only when it can be shown with 90% certainty.
The authors realised that almost all published studies had been performed in an academic environment. Traditionally, these institutions do not engage in treatment evaluation studies owing to limited availability of resources, the high logistical and financial requirements and the often limited originality of such studies. Probably for this reason, the principal objectives, focus and documentation of results in these studies were somewhat heterogeneous, complicating systematic assessment of the study results. On the other hand, potentially important information ought not to be discarded by applying rigid formal assessment rules. As a pragmatic approach, we used standardised questionnaires, critical study survey by at least three independent clinically oriented experts from different disciplines and critical discussion at the plenary session of the entire expert group.
Regarding the "incomplete reporting" problem, we accepted those studies for which (a) 65% of the questionnaire items were answered with "yes" and (b) the findings were reported in sufficient detail to enable extraction of results relevant in the context of this analysis.
It was the aim of this analysis to evaluate the clinical efficiency of FDG-PET as objectively as possible from the clinician's point of view. Cost-benefit analyses are of special importance in this context, but are complicated by the many complex interrelated aspects of diagnostic, therapeutic and economic capabilities of different health care environments. Ethical attitudes towards what costs may acceptably be sustained in order to avoid patient strain or loss of life years also differ among societies. These important but very complex aspects in estimating the value of healthcare benefits were beyond the scope of the present work. Thus, cost-benefit analyses were not included in the analysis.
Improvement of outcome is a central aim of medical practice in oncology. Among other important factors, improved outcome depends on the availability of disease stage-related therapeutic strategies. The importance of staging in oncology rests on the clinical experience that patients with localised malignant disease fare much better than those with cancer dissemination. Thus, staging of malignancies is essential for the selection of adequate therapeutic measures and prognostic assessment, as well as for comparison of the results of different studies.

Imaging techniques in oncology are accordingly expected to demonstrate macroscopically assessable disease as completely as possible throughout the body. The imaging technique that comes as close as possible to fulfilling this aim will be of particular importance. The results of our analysis show that FDG-PET deserves special emphasis since it reliably meets the requirements of whole-body staging or restaging in oncology.
It is clear that besides dissemination, numerous biological variables in the malignancy/host relation as well as the availability of adequate therapeutic approaches and strategies determine the "outcome" in a complex interrelated manner. Therefore, during the early stages of development of a diagnostic method it is almost impossible to show that improved "outcome" results from the application of that method. Indeed, only in the case of certain exceptional diagnostic procedures, such as mammography, has it been possible to demonstrate improved outcome in very large patient series. A more practical approach to measuring the impact of improved diagnostics may consist in measuring the change in therapeutic management ("therapeutic impact"). We thus placed special emphasis on this aspect when evaluating the clinical efficiency of FDG-PET.
In summary, the international peer-reviewed high-quality literature contains a large dataset on the clinical efficiency of FDG-PET. Clinical indications for FDG-PET imaging have been well documented for many solid tumours in adults. Furthermore, encouraging first results have been published in respect of many detailed clinical questions, but confirmation in larger patient samples is still awaited. Given the demonstrated clinical efficiency of FDG-PET, it is hard to justify the failure to use the technique in those patients in whom it would permit improved clinical management.

Acknowledgements.

We appreciate the help provided by Dr. A. Rüther from DIMDI (German Institute for Medical Documentation and Information), Köln, who performed the extensive literature search. Coskun Arslandemir managed the supply and distribution of the literature to the subcommittees. Dr. J. Högel assisted in the biometric work-up. This work was supported by the Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN).

Appendix.

Checklist for diagnostic studies Question formulation and methods

1. Were the diseases to be diagnosed precisely defined?
2. Were the endpoints of the study (e.g. correctness of diagnosis, grade of precision of diagnosis, therapeutic success) well defined?
3. Was the evaluated diagnostic method described with sufficient quality? [e.g. Was the technical description complete? Were specifications unambiguous? Was information provided on reproducibility of measurements?]
4. Was the quality of the reporting of the study results satisfactory? (e.g. Did the observers have adequate training and experience? Was interobserver reproducibility satisfactory?)
5. Was the method of assuring the diagnosis described in a reproducible manner?
6. Was the method of assuring the diagnosis reliable? (e.g. Was there comparison with the gold standard? Were sensitivity and specificity adequate?)

Study population

7. Was the number of diseased/non-diseased subjects studied indicated?

8. Was the number of study subjects sufficient (e.g. Was it sufficient for the study aims? Did it comply with the rule of thumb that there should be 35 study subjects per study group?)
9. Was the case mix described in sufficient detail? (i.e. Was there adequate information on demographic criteria, prevalence of the disease studied, the disease condition of the control group, traits that might influence test results, etc.?)
10. Was the case mix representative of the real clinical situation?
11. Were study subjects well suited for addressing the clinical question? (e.g. Was there adequate recruitment of patients with the disease for determination of sensitivity? Was there adequate recruitment of control persons without the disease for determination of specificity? Did the study investigate patients representative of those encountered in everyday clinical situations?)

Conduct of the study

12. Were subjects with or without the disease examined within an adequate time frame?
13. Were the investigators who made the diagnosis blinded to the study results?
14. Were the observers of the diagnostic test blinded to the results of the gold standard?
15. Was the time between the test examination and establishing the final diagnosis acceptable?
16. Was the final diagnosis established in all study subjects?

Analysis and presentation

17. Were inclusion and exclusion criteria stated?
18. Were the reasons for dropouts explained and were dropouts taken into account?
19. Were adequate statistical procedures used and described in sufficient detail? (e.g. Were description statistics included? Were adequate estimation procedures used? Was there differentiation between confirmatory statistical tests and establishing a hypothesis? Was there adequate consideration of non-normally distributed data?)
20. Were relevant statistical parameters (i.e. sensitivity, specificity, PPV and NPV) reported?
21. Were confidence intervals stated or could they be determined retrospectively?
22. Were unwanted effects reported in sufficient detail and quality?
23. Were potential influences on study results (e.g. case mix, potential effect of work-up bias, test review bias, diagnostics review bias) discussed adequately?
24. Were the conclusions of the study justified?

Dt. Ges. f. Nuklearmedizin: Konsensus-Onko-PET II 12.09.1997. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/007, 23. Januar 1998

Am 12.09.1997 wurde durch den Arbeitsausschuß Positronen-Emissions-Tomographie der DGN (Vorsitzender: Prof. Dr. S. N. Reske, Ulm) die 2. interdisziplinäre Konsensuskonferenz "PET bei onkologischen Fragestellungen" in Ulm abgehalten. Ziel der Konferenz war eine Aktualisierung des Stellenwertes der PET bei onkologischen Fragestellungen im Rahmen der Krankenversorgung. Methodisch wurde, ähnlich wie bei der ersten Konsensuskonferenz 9/95 in Frankfurt, eine differenzierte Bewertung der PET in der Onkologie anhand von Studienergebnissen, die in Form von Originalarbeiten publiziert wurden ("literature based evidence") durch 25 ausgewiesene Experten aus unterschiedlichen onkologischen Fächern erarbeitet.
Die klinische Aussagekraft der PET wurde entsprechend den Klassen Ia "angemessen", Ib "akzeptabel", IIa "hilfreich", IIb "noch keine Bewertung möglich" und III "ohne Nutzen" bewertet. Auch für die Klassifikation III war eine ausreichende Datenlage oder die Einschätzung der Experten, daß PET bei den entsprechenden Indikationen prinzipielle Limitationen auf-

weist, erforderlich. Abweichend von der 1. Konsensuskonferenz erfolgte die Vorstellung und Diskussion der Expertenbewertungen im Rahmen eines mit ca. 300 Teilnehmern gut besuchten 1tägigen Symposiums. Die endgültige Bewertung wurde durch das unten genannte Expertengremium in nichtöffentlicher Sitzung erarbeitet. Die Ergebnisprotokolle wurden allen Experten zur Korrektur und endgültigen Kontrolle wiederholt in schriftlicher Form zur Verfügung gestellt.
Übereinstimmend stellte das Expertengremium fest, daß die Bewertung von PET bei der T-Klassifizierung mit Ausnahme des Ovalkarzinoms entfallen soll, da es sich um ein ausschließlich größenorientiertes morphologisches Bewertungskriterium handelt. Bei sehr seltenen Tumoren, wie z. B. bei einigen neuroendokrinen Tumoren, können Studienergebnissse mit ausreichend großen Patientenzahlen durch einzelne Zentren in einem angemessenen Zeitraum nicht vorgelegt werden. Dieses Defizit könnte durch Metaanalysen und/oder Multicenter-Studien behoben werden. Eine Erhöhung der Tumormarker-Konzentration im Serum stellt bei der Primärdiagnostik mit der beim kolorektalen Karzinom genannten Ausnahme keine Indikation für die PET dar.
Die ersten Ergebnisse der Gamma-Kamera-Koinzidenz-Detektion mit FDG sind vielversprechend, jedoch noch nicht ausreichend gut in der Literatur dokumentiert. Es soll deshalb eine Ergänzung der vorliegenden Dokumentation erfolgen, sobald valide Daten mit dieser Technik in der internationalen Literatur publiziert sind. Ebenso soll die die Klassifikation des Stellenwertes von PET bei Skelett- und Weichteiltumoren erst erfolgen, wenn die entsprechenden klinischen Studien veröffentlicht sind.
Es war die einhellige Meinung des Expertengremiums, daß Therapiekontroll-Studien mit PET deutlich unterrepräsentiert sind und Multicenter-Studien schneller zur Klärung vieler offener Fragestellungen (z. B. dem Zeitraum zwischen Therapieabschluß und aussagefähiger PET-Untersuchungen) beitragen können. Im folgenden ist die Bewertung geordnet nach Klassen zusammengestellt. Eine ausführliche Publikation der Ergebnisse ist in Vorbereitung. Die Bewertung erfolgte durch folgende Experten:

R. Ackermann, Düsseldorf; R.-P. Baum, Frankfurt; H.-J. Biersack, Bonn; U. Büll, Aachen; M. Clausen, Hamburg; M. de Wit, Hamburg; J. Dose, Hamburg; J. Faß, Aachen; R. Hautmann, Ulm; W. H. Knapp, Hannover; W. Kuhn, München; K. H. Link, Ulm; P. S. Mitrou, Frankfurt; E. Moser, Freiburg; Chr. Reiners, Würzburg; S. N. Reske, Ulm; P. Reuland, Freiburg; O. Schober, Münster; M. Schulte, Ulm; M. Schwaiger, München; J. Schwarz, Ulm; L. G. Strauß, Heidelberg; L. Sunder-Plassmann, Ulm; H. Tesch, Köln; N. Willich, Münster.

"Ia"-Indikationen

Differenzierte Schilddrüsen-Karzinome: Vermutetes Rezidiv oder Metastasen (hTG-Erhöhung oder pathologische morphologische Bildgebung) und negativer Jod-Scan
Hirn: Rezidivdiagnostik bei high-grade-Gliomen (FDG), Rezidivdiagnostik bei low-grade-Gliomen mit C-11-Methionin; Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs (FDG); Bestimmung ds Biopsieortes bei V.a.Gliom (FDG)
Kolorektale Karzinome: Restaging (Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen, Fermetastasen) bei begründetem Verdacht (z. B. Tumormarkererhöhung oder pathologische Bildgebung)
Kopf - Hals; Suche nach unbekanntem Primärtumor bei sonst negativer Bildgebung und vorliegender Histologie
Malignes Melanom: Stadium II und III: Lymphknotenstaging, Fernmetastasen
Nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom: Peripherer Rundherd bei Risikopatienten; Lokalrezediv; Lymphknotenstaging
Pankreas: Primärtumor - Differentialdiagnostik

"Ib"-Indikationen

Differenzierte Schilddrüsen-Karzinome: Bei nachgewiesenem, jodspeichernden Rezidiv/Fernmetastasen zur Detektion weiterer Tumormanifestationen, wenn ein Einfluß auf die Therapie zu erwarten ist.
Hirn: Biologische Aggressivität von Gliomen; Diagnostik von Gliomen (C-11-Methionin oder F-18-Tyrosin)
Kolorektale Karzinome: Therapiekontrolle: nach Chemotherapie
Kopf - Hals: Lymphknoten-Staging (Primärtumor resektabel)
Maligne Lymphome: Resttumor nach Therapie, Primärstaging
Nicht-seminomatöse Keimzelltumore des Mannes: Therapiekontrolle, außer bei differenziertem Teratom
Pankreas: Lokalrezidiv nur bei vorhandener therapeutischer Option

"IIa"-Indikationen

Blasen-Karzinom: Lymphknotenstaging
Hirn: Präoperative Funktionsdiagnostik; Therapiekontrolle
Kolorektale Karzinome: Therapiekontrolle (Strahlentherapie)
Kopf - Hals: Lokalrezidiv (mehr als 3 Monate nach Radiatio)
Maligne Lymphome: Restaging; Rezidivdiagnostik
Mamma-Karzinom: Primärtumor; Lokalrezidiv; Lymphknotenstaging; Fernmetastasen bei Hochrisikopatienten; Therapiekontrolle
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Therapiekontrolle
Nicht-seminomatöse Keimzelltumore des Mannes: Lymphknoten-Staging; Restaging
Ovarial-Karzinom: Rezidiv/Restaging

"IIb"-Indikation

Blasen-Karzinom: Lokalrezidiv (irrelevant wegen sehr schlechter Prognose); Fernmetastasen; Therapiekontrolle
Differenzierte Schilddrüsen-Karzinome: Lymphknoten-Staging; Therapiekontrolle
Endokrine/neuroendokrine Tumore: Alle Fragestellungen
Gynäkologische Tumore: (Vulva, Endometrium, Vagina, Cervix); Alle Fragestellungen
Kolorektale Karzinome: Primärstaging vor Primärtumor-OP (bei CEA > 30 ng/ml und negativer Bildgebung bezüglich Fernmetastasen
Kopf - Hals: Lymphknoten-Staging (nicht respektabler Primärtumor); Zweitkarzinom; Therapiekontrolle
Maligne Lymphome: Frühe Therapiekontrolle (mehr als 6 Wochen nach erfolgter Therapie): Response unter Therapie
Malignes Melanom: Therapiekontrolle
Mamma-Karzinom: Fernmetastasen, außer bei Hochrisikopatientinnen
Nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom: Fernmetastasen
Nicht-seminomatöse Keimzelltumore: Teratom
Nierenzell-Karzinom: Lokalrezidiv; Fernmetastasen
Ovarial-Karzinom: Primärtumor; Fernmetastasen, Peritoneal-Karzinose; Therapiekontrolle
Pankreas: Lymphknotenstaging; Fernmetastasen (Problem: Peritoneal-Karzinose)
Prostata-Karzinom: Lokalrezidiv
Seminom: Lymphknotenstaging, TH-Kontrolle

Sondervoten

Maligne Lymphome: Resttumor nach Therapie und Primärstaging: Klasse IIa
Mamma-Karzinom: Lymphknoten-Staging: Klasse IIb
Nicht-seminomatöse Keimzelltumore des Mannes: Therapiekontrolle: Klasse IIa
Ovarial-Karzinom: Rezidiv/Restaging: Klasse Iib

Nach **Klasse III** wurden wegen nachgewiesenem fehlenden Nutzen, fehlenden klinischen Konsequenzen oder prinzipiellen Vorbehalten gegenüber der Notwendigkeit einer PET-Diagnostik bei entsprechenden Fragestellungen bewertet: Primärtumordiagnostik beim **Blasenkarzinom**, alle diagnostischen Fragestellungen bei der **chronischen lymphatischen Leukämie**, Primärtumordiagnostik bei **differenzierten SD-Karzinomen**, Primärstaging vor Primärtumoroperationen beim **kolorektalen Karzinom** mit Ausnahme eines über 30 ng/ml erhöhten CEA´s ohne Metastasennachweis, Primärtumordiagnostik mit Ausnahme der unter "Ia" spezifizierten Indikationen bei **Kopf-Hals-Tumoren**, Primärtumordiagnostik, Lokalrezidiv, Lymphknotenstaging und Fernmetastasen im Stadium I beim **malignen Melanom**, Primärtumordiagnostik und Lokalrezidiv bei **nicht-seminomatösen Keimzelltumoren des Mannes**, Primärtumordiagnostik, Lymphknotenstaging und Therapiekontrolle beim **Nierenzell-Karzinom**, Lymphknotenstaging beim **Ovarial-Karzinom**, Lokalrezidiv ohne therapeutische Option und Therapiekontrolle beim **Pankreas-Karzinom** sowie Primärtumordiagnostik, Lymphknotenstaging. Fernmetastasen und Therapiekontrolle beim **Prostata-Karzinom**.

Verantwortlich für den Inhalt:
Vorsitzender:
Prof. Dr. W.H. Knapp
Medizinische Hochschule Hannover
- Klinik für Nuklearmedizin -
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Stand der letzten Aktualisierung: 3. Januar 1998 © Dt. Ges. f. Nuklearmedizin
Elektronische Publikation im Auftrag der Dt. Ges. f. Nuklearmedizin: AWMF online
HTML-Code optimiert: 01.08.01 13:33:02 ***AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/007 Entwicklungsstufe: 2***

17.2.4.2. Konsensus Neuro-PET (1997)

Am 10. Juli 1997 fand in Köln eine Konsensus-Konferenz statt mit dem Ziel, eine Indikationsliste zum klinischen Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zu erstellen. Grundlage waren die Expertise der Teilnehmer auf dem Boden des aktuellen Schrifttums und eigener Erfahrungen sowie die bis zu diesem Zeitpunkt eingegangenen Stellungnahmen verschiedener Neurologen und Psychiater. Die Klassifizierung erfolgte nach den Kriterien (Tabelle 1) der beiden bereits publizierten Konsensuspapiere zu Onko-PET und Herz-PET. Unberücksichtigt blieb die Wertigkeit von SPECT in Neurologie und Psychiatrie. Weiterhin muß betont werden, daß die genannten Indikationen nur beim Einsatz von PET-Vollgeringungssystemen gültig sind. Die folgende Liste, gegliedert nach Krankheitssensitäten, wurde ohne Gegenstimme verabschiedet. Alle Indikationen, die nicht unter 1a bis 2b klassifiziert sind, werden definitionsgemäß mit 3 (=meistens ohne klinischen Wert) bewertet.

Beurteilung	Interpretation
1a	Angemessen, klinischer Nutzen ist erwiesen
1b	Akzeptabel, Ergebnisse deuten auf klinischer Wert hin
2a	Möglicherweise hilfreich, aber der Nutzen ist noch nicht ausreichend belegt
2b	Aufgrund unzureichender Daten noch nicht endgültig beurteilbar
3	Meistens ohne klinischen Wert

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

1a	0
1b	0
2a	- Quantitative Messung von Blutfluß, Blutvolumen und Sauerstoffextraktion bei akuter Ischämie - Differentialdiagnose der Vaskulitis (mit Fluß/Volumen und Stoffwechselmarkern) - Zerebrale Funktionsdiagnostik bei neuropsychologischen Syndromen vaskulärer Genese (mit F-18-FDG und Flußmarkern)
2b	- Quantitative Maßnahmen von Blutfluß, Blutvolumen und Sauerstoffextraktion bei subakuten und chronischen Studien zerebrovaskulärer Erkrankungen - Beurteilung des Verlaufs zerebrovaskulärer Erkrankungen unter medikamentöser und invasiver Therapie - Mikroangiopathien (mit F-18-FDG) - Nachweis von Hämangiomen (mit Fluß- und Volumenmarkern) - Prognostische Beurteilung bei globaler hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung

Hirntumoren

1a	- Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignen Gliomen (mit F-18-FDG) - Erkennung der malignen Entdifferenzierung eines Gliomrezidivs (mit F-18-FDG) - Bestimmung des Biopsieortes bei V.a. Gliom (mit F-18-FDG)

1b	- Beurteilung der biologischen Aggressivität von Hirntumoren (mit F-18-FDG) - Nachweis von Resttumor bei malignen Gliomen nach Operationen (mit F-18-FDG) - Differenzierung zwischen Lymphomen und Toxoplasmose (mit F-18-FDG) - Diagnostik von Gliomen (mit markierten Aminosäuren)
2a	- Präoperative Lokalisation von funktionell wichtigen Hirnarealen (mit F-18-FDG, 0-15-Wasser, 0-15-Butanol, soweit verfügbar, und mit markierten Aminosäuren)
2b	- Gehirntumoren zur Beurteilung des Tumorwachstums (mit C-11-Putrescin und Liganden für periphere Benzodiazepinrezeptoren

Basalganglienerkrankungen

1a	- Frühe Differenzialdiagnose des M.Parkinson (mit F-18-Fluorodopa) - Frühe Diagnose von Multisystemdegenerationen (mit F-18-FDG oder Rezeptorliganden) - Früherkennung der Huntingtonschen Erkrankungen (mit F-18-FDG)
1b	0
2a	- Beurteilung des Verlaufs des M. Parkinson unter medikamentöser und invasiver Therapie (mit F-18-Fluorodopa) - Verlaufskontrolle des M. Wilson (mit F-18-FDG)
2b	- Einsatz von Dopamin-D1-Rezeptorliganden sowie von Opiatrezeptorliganden wie C-11-Diprenorphin - Darstellung von änderungen des regionalen zerebralen Blutflusses auf Stimuli oder Medikamente - Diagnose der corticobasalen Degeneration - Feststellung des Beginns der Huntingtonschen Erkrankung (mit Dopamin-D2-Rezeptorliganden) - Differentialdiagnose nicht-Huntigtonscher, choreatischer Erkrankung - Diagnostik von Dystonien, Myoklonien sowie des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms

Demenz

1a	- Frühdiagnostik der primären Demenzen (mit F-18-FDG)
1b	- Differentialdiagnose dementieller Erkrankungen (mit F-18-FDG)
2a	- Therapie-Monitoring von Demenzen
2b	- Bewertung neuer Therapiestrategien bei der Demenz vom Alzheimertyp

Depressionen

1a	0
1b	- Abgrenzung der kognitiven Beeinträchtigung (früher "Pseudodemenz") bei Depression vs. Demenz (mit F-18-FDG)
2a	0
2b	- Zwangsstörungen zur Beurteilung der ätiologie, der Rezidivwahrscheinlichkeit nach der Therapie und der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Formen einer antiderpressiven Medikation oder eine Verhaltens

Schizophrenien

1a	0
1b	
2a	- Therapie-Monitoring bei der Behandlung von Schizophrenien (mit Rezeptorliganden)
2b	- Abgrenzung des Malignen Neuroleptikasyndroms gegenüber dem febrilen katatonen Stupor (mit Rezeptorliganden)

Epilepsien

1a	- Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik bei Temporallappenepilepsien mit (F-18-FDG) -
1b	- Lokalisation des epileptogenen Fokus im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik bei extratemporalen Epilespien (mit F-18-FDG) - Lokalisation temporaler und extratemporaler Foci im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik (mit C-11-Flumazenil) - Diagnostik corticaler Dysplasien und Hamartome (mit F-18-FDG und Rezeptorliganden)
2a	- Lennox-Gastaut-Syndrom, Sturge-Weber-Syndrom, Landau-Kleffner-Syndrom (jeweils mit F-18-FDG)
2b	0

Verantwortlich für den Inhalt:
Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. E. Moser
Schriftführer: PD Dr. Th. Krause
c/o Abteilung für Nuklearmedizin, Radiologische Universitäts-Klinik
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Hugstetter-Straße 55, D - 79105 Freiburg, Deutschland

Teilnehmer der Konsensus-Konferenz
P. Bartenstein, H.-J. Biersack, U. Büll, W.-D. Heiss, K. Herholz, E. Moser, H.-W. Müller-Gärtner, E. B. Ringelstein, O. Sabri, O. Schober, J. Schwarz, R. J. Seitz

Stand der letzten Aktualisierung: 3. Januar 1998 © Dt. Ges. f. Nuklearmedizin
Elektronische Publikation im Auftrag der Dt. Ges. f. Nuklearmedizin: AWMF online
HTML-Code optimiert: 03. 05. 1999 ***AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/008***

17.2.4.3. Auszug aus dem Positionsbericht Nuklearkardiologie 06.09.01

Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht

M. Schäfers, Münster

im Namen des interdisziplinären Arbeitskreises "Positionsbericht Nuklearkardiologie" des Arbeitskreises "Nuklearkardiologie" der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Arbeitsgruppe "Nuklearkardiologische Diagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Mitglieder des Arbeitskreises "Positionsbericht Nuklearkardiologie"

F. Bengel, München
A. Bockisch, Essen
G. Breithardt, Münster
U. Büll, Aachen
J. vom Dahl, Aachen
G. Hör, Frankfurt
A. Hertel, Fulda
R. Kluge, Leipzig
W.H. Knapp, Hannover
T. Krause, Bonn
B. Nowak, Aachen
C. Reiners, Würzburg
M. Schäfers, Münster
O. Schober, Münster
M. Schwaiger, München
T. Wichter, Münster
R. Zimmermann, Pforzheim

Klinische Anwendungen

Im folgenden Abschnitt werden Indikationen für die nuklearkardiologischen Verfahren vorgestellt und anhand der vorliegenden Literatur diskutiert. Hinter jedem Abschnitt ist in einer kurzen Tabelle eine Indikationsliste zu finden, die die Wertigkeit der nuklearkardiologischen Verfahren bei den häufigsten klinischen Fragestellungen in Korrelation zu den klinisch etablierten kardiologischen Diagnostikverfahren Anamnese/Belastungs-EKG, Koronar-angiographie sowie Echokardiographie zusammenfaßt.

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die Diagnose einer KHK erfolgt entweder klinisch (z.B. nach Myokardinfarkt) oder im Rahmen einer Koronarangiographie. Im letzteren Fall wird nur das Vorhandensein von hämodynamisch wirksamen Koronarstenosen als Kriterium herangezogen. Stenosen geringeren Ausmaßes, die oft keine Beschwerden in Folge von belastungsabhängigen Durchblutungsstörungen hervorrufen, führen damit nicht zur Diagnose der KHK, sondern werden häufig deskriptiv als Koronarsklerose bezeichnet.
Üblicherweise hat die Erfassung von hämodynamisch relevanten Stenosen eine Bedeutung für Interventionen (PTCA, Bypass-Chirurgie). Dagegen hat jedoch die Erkennung auch geringgradiger Stenosen prognostische Bedeutung im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen im Spontanverlauf. Dies begründet sich in dem Umstand, dass ein beträchtlicher Teil von Rupturen eines arteriosklerotischen Plaques mit Entwicklung einer instabilen Angina pectoris oder akutem Herzinfarkt auf Boden zunächst hämodynamisch nicht relevanter Stenosen entsteht.
Der Nachweis derartiger geringradiger Veränderungen der Koronararterien kann ein entscheidender Anlaß sein, Maßnahmen der Prävention einzuleiten.
Koaranarangiographie und nuklearkardiologische Untersuchungsverfahren ersetzen sich somit nicht gegenseitig, sondern sind häufig komplementär in Ihrem Informationsgehalt.
Primärdiagnostik der KHK

Die Anwendung und Auswahl unterschiedlicher diagnostischer Methoden zur Abklärung eines KHK-Verdachtes sollte prinzipiell an der individuellen Wahrscheinlichkeit für die KHK (Symptomatik, Risikofaktoren, Alter etc.) orientiert sein.
Von wegweisender Bedeutung ist die Anamnese (inkl. Risikofaktoren), die im Zusammenhang mit typischer belastungsabhängiger Angina pectoris bereits eine so hohe diagnostische Vorhersagekraft haben kann, dass die invasive Koronarangiographie primär indiziert ist. Die nicht-invasiven nuklearkardiologischen Verfahren können jedoch hier für Verlaufsbeobachtungen sinnvoll sein.
Bei der Primärdiagnostik der KHK wird zunächst standardmäßig ein Belastungs-EKG durchgeführt werden, Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens zur Erkennung einer KHK sind jedoch häufig begrenzt.
Durch Einsatz der Myokardperfusions-SPECT unter Belastungs- (ergometrisch oder medikamentös) und Ruhebedingungen lässt sich die nicht-invasive Erkennung stenosierender, hämodynamisch relevanter Koronargefäßveränderungen deutlich verbessern, die Sensitivität dieses Verfahrens liegt bei ca. 90% bei einer Spezifität von ca. 80%. Gerade im Bereich der mittelgradigen Wahrscheinlichkeit von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen besitzt die Myokardperfusions-SPECT eine hohe Trennschärfe (77-79). Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist die gleichzeitig mögliche Aussage in Bezug auf die Lokalisation der betroffenen Gefäßareale. Diagnostische Probleme bestehen bei der Myokardperfusions-SPECT im Falle einer diffusen 3-Gefäß-KHK (fehlendes Referenzareal) sowie bei ausgeprägter Adipositas (Absorption).
Ein alternatives nicht-invasives Verfahren ist die Stress-Echokardiographie, mit der im Gegensatz zur Myokardperfusionsszintigraphie nicht die Perfusion sondern die funktionellen Auswirkungen einer Myokardischämie untersucht werden. Nach der heutigen Datenlage gibt es Hinweise, dass die Stress-Echokardiographie ein ähnliches Potential zur Erkennung von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen besitzt wie die Myokardperfusionsszintigraphie. So ergab eine Zusammenfassung von 11 Studien an insgesamt 808 Patienten für die Myokardperfusionsszintigraphie eine Sensitivität von 83% mit einer Spezifität von 77%, für die Stress-Echokardiographie eine Sensitivität von 78% mit einer Spezifität von 86% (80).
Derzeit wird der zusätzliche Wert der EKG-getriggerten SPECT-Akquisition in der Primärdiagnostik der KHK diskutiert (81), in einer Studie an 1680 Patienten fanden Sharir et al. einen zusätzlichen Wert der Kontraktionsparameter aus der Analyse der EKG-getriggerten SPECT (82).
Durch Einsatz der Myokardperfusions-PET lassen sich Sensitivität und Spezifität in der Primärdiagnostik von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen (je >90%) weiter steigern, dieses Verfahren ist derzeit als nicht-invasiver »Goldstandard« anzusehen (83), wegen der Verfügbarkeit und Kosten (s.o.) derzeit jedoch nicht klinisch verbreitet.
Risikoberufsgruppen (Piloten, Lastkraftwagenfahrer, Zugführer) stellen für die Myokardperfusionsszintigraphie mit SPECT oder auch PET zum Ausschluß von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen ggf. ein Präferenzkollektiv dar (84).
Aktuelle Studien an großen Kollektiven von Patienten mit der Frage von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen konnten den additiven Wert der Myokardperfusions-SPECT gegenüber klinischen invasiven und nicht-invasiven Verfahren in Bezug auf die Vorhersage zukünftiger kardialer Ereignisse belegen (85-87).

Indikationsliste "V.a. KHK"

Anamnese/EKG	**Koronar-angiographie**	**Echokardiographie**	**Perfusion** ***SPECT/PET***	**Pumpfunktion** ***GSPECT/RNV***
++	++	++	++	**(+)**

++ *herausragender Stellenwert,* + *Stellenwert,* (+) *Stellenwert in ausgewählten Situationen*, 0 *kein Stellenwert*

Fazit:
Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit ist die Myokardszintigraphie ein etabliertes Verfahren zum Nachweis bzw. Ausschluß von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen

Chronische Myokardischämie/Bekannte KHK

Den nuklearkardiologischen Verfahren kommt bei bekannter KHK und chronischer Myokardischämie gerade für die Therapieplanung und -kontrolle sowie für die Prognoseabschätzung eine zentrale Rolle zu, da sie die *funktionelle* Bedeutung der bekannten *morphologischen* Veränderungen der Koronargefäße für regionale Durchblutung oder Vitalität des Myokards erfassen.

Myokardischämie

Bei Patienten mit bekannter KHK besteht die größte Erfahrung bei der Bestimmung der Myokardperfusion mit dem Radiopharmakon ^{201}Tl. Studien mit den neueren ^{99m}Tc-markierten Perfusionsmarkern Sestamibi und Tetrofosmin beschreiben vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten (je zwischen 80 und 90%) (88-91). Generell ist die SPECT-Akquisition der planaren Akquisition wegen einer genaueren Ischämielokalisation und der erhöhten Sensitivität bei ebenfalls verbesserter Spezifität vorzuziehen (92).
Die Myokardperfusionsbestimmung mit PET bietet zur Evaluation einer Myokardischämie bei bekannter KHK im Vergleich zu den SPECT-Verfahren eine weitere Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Erkennung einer Myokardischämie liegen hier über 90%. Diese Verfahren sind daher als nicht-invasiver Goldstandard der Ischämiediagnostik anzusehen (83,93-95). Ein weiterer Vorteil der Myokardperfusions-Bestimmung mit PET ist die Möglichkeit der in der Praxis noch nicht etablierten absoluten Quantifizierung des regionalen Blutflusses. Dies bietet die Chance, gerade bei einer 3-Gefäß-Erkrankung des Herzens und somit fehlendem Referenzareal, die regionale und globale Perfusion zu beurteilen (96-98).
In der Diagnostik der Myokardischämie erlangt die Stress-Echokardiographie in Folge der Verfügbarkeit und der Einfachheit der Durchführung zunehmend an Bedeutung. Die gegebene Untersucher-Abhängigkeit sowie die nicht immer gegebene Untersuchbarkeit aller Myokardanteilen können die Aussagekraft der Methode einschränken. Wie bei der Primärdiagnostik der KHK besteht keine 100%ige Übereinstimung der nuklearkardiologischen Befunde mit dem »Referenzverfahren« Koronarangiographie. Dies ist darin begründet, dass die nuklearkardiologischen Verfahren sämtlichst funktionelle Analysen darstellen, während die Koronarangiographie ein morphologisch bildgebendes Verfahren ist. So besteht beispielsweise für den Blutfluß keine enge Korrelation des angiographischen Stenosegrades mit der funktionellen Bedeutung der Koronarstenosen (99).
Bei bekannter KHK bestehen für die Myokardperfusionsszintigraphie zum Nachweis von Ischämie und Vitalität eine Vielzahl von Indikationen.
Im Falle symptomatischer und asymptomatischer (Routinekontrolle oder EKG-Veränderungen) Patienten kann durch die Myokardperfusionsszintigraphie der Ausschluß bzw. Nachweis einer Myokardischämie erfolgen. Häufig wird die Frage der funktionellen Relevanz einer bekannten Koronarstenose und die Effizienz vorhandener Kollateralen vor revaskularisierenden Maßnahmen bzw. der Erfolgskontrolle nach stattgehabter Revaskularisation an die Myokardperfusionsszintigraphie gestellt (99-101). Auch die medikamentöse Be-

einflussbarkeit einer bekannten Myokardischämie mit geeigneten Medikamenten kann mit der Myokardperfusionsszintigraphie belegt und dokumentiert werden (102).
Die Radionuklidventrikulographie hat im Bereich der Ischämiediagnostik keinen klinischen Stellenwert, da dieses Verfahren nur indirekt Ischämie (regionale Kontraktionsstörung und/oder globaler EF-Abfall unter Belastung) nachweisen kann und zusätzlich mit methodischen (zweidimensional, Bewegungsartefakte etc.) Problemen behaftet ist. Die Weiterentwicklung der EKG-getriggerten Myokardperfusionsszintigraphie oder FDG-PET-Untersuchung mit der Möglichkeit der Bestimmung der Wandverdickung hat das Potential, ähnlich der Stressechokardiographie, jedoch in direkter Korrelation zu Metabolismus/Perfusion den Verlauf der regionalen Kontraktionsparameter (dreidimensional) unter adrenerger Stimulation (inotrope Reserve) und gleichzeitig die Perfusion zu bestimmen (103). Kontrollierte prospektive Studien mit ausreichender Patientenzahl liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

Linksventrikuläre Pumpfunktion

Die Möglichkeit der objektiven und quantifizierten Beurteilung der Ejektionsfraktion und des regionalen Kontraktionsverhaltens mit Blutpool- oder Myokardkonturverfahren, auch im Verlauf unter Therapie, begründet den Stellenwert dieser nuklearkardiologischen Verfahren bei der Beurteilung des Schweregrades der KHK, z.B. auch zur Evaluation einer bestehenden Dyspnoe.
Die Quantifizierung der Ejektionsfraktion unter Belastungsbedingungen (ergometrisch vs. medikamentös) ist für die Radionuklidventrikulographie bereits lange etabliert, der gesicherte Vergleich mit den Ergebnissen der EKG-getriggerten Myokardperfusions-SPECT unter Katecholaminbelastung steht noch aus (104).

Vitalitätsnachweis vor Revaskularisation

Vor revaskularisierenden Maßnahmen (PTCA, Bypass) ist die Beurteilung von kontraktionsgestörtem Myokard hinsichtlich der Differenzierung einer Narbe gegenüber vitalem, ischämischen Herzmuskel (“hibernating myocardium”, “stunned myocardium”) entscheidend, da nur der vitale, ischämische Herzmuskel funktionell von einer Wiederherstellung der Perfusion profitiert (105-107). Nuklearkardiologische Verfahren zur Beurteilung der Perfusion und des Metabolismus haben bereits seit langem einen hohen Stellenwert in der präoperativen Vitalitätsdiagnostik.
Zunächst wurde in der nuklearkardiologischen Vitalitätsdiagnostik ^{201}Tl eingesetzt, das durch die Na^+/K^+-ATPase-abhängige zelluläre Aufnahme ein Marker der zellulären Integrität ist. Das verwandte Stress-/Redistributionsprotokoll unterschätzt jedoch die Vitalität in irreversiblen Defekten der ^{201}Tl-Aufnahme in bis zu 50% der Fälle (108) und ist daher klinisch nicht akzeptabel. Erst der Einsatz der Aufnahme der späten (24 bis 72 h p.i.) ^{201}Tl-Redistributionsakquisition (109) als auch v.a. die Einführung der ^{201}Tl-Reinjektionstechnik bzw. reinen ^{201}Tl-Ruheapplikation (unter optimaler kardialer Medikation incl. Nitroglycerin) brachten eine deutliche Verbesserung der Myokardvitalitätsdiagnostik (110). Mit letzterer Technik ist ein positiv prädiktiver Wert der ^{201}Tl-Myokard-SPECT von etwa 85% bei einem negativen prädiktiven Wert von etwa 80% in Bezug auf funktionelle Erholung des Kontraktionsverhalten nach Revaskularisation (Goldstandard) zu erreichen (111-114).
^{99m}Tc-markierte Perfusionsradiopharmaka (Sestamibi, Tetrofosmin) setzen für die zelluläre Aufnahme ebenfalls eine intakte Zellmembran voraus und können daher, vergleichbar mit ^{201}Tl, zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik eingesetzt werden. In korrelierenden Studien wurde eine gute Übereinstimmung der klinischen Genauigkeit der Vitalitätsdiagnostik zwischen der

^{201}Tl-Reinjektionstechnik und der ^{99m}Tc-Ruhe-Myokardszintigraphie gefunden, speziell wenn letztere nach Gabe von Nitroglycerin erfolgt (115-117).
Durch den Einsatz der EKG-getriggerten Akquisition von Myokardperfusions-SPECT oder ^{18}F-FDG-PET-Studien stehen gleichzeitig und zusätzlich zu dem Status der Perfusion und des Metabolismus auch Daten über Ventrikelvolumina, Ejektionsfraktion und regionale Kontraktion ähnlich einer Stressechokardiographie zur Verfügung, die die myokardiale Vitalitätsdiagnostik weiter verbessern können (13,118-120).
Klinischer Goldstandard der myokardialen Vitalitätsdiagnostik ist die Messung der regionalen myokardialen Glukoseaufnahme mit ^{18}F-FDG-PET, die im Vergleich zur Vitalitätsdiagnostik mit Perfusionsmarkern eine weitere Verbesserung der Differenzierung zwischen vitalem und vernarbtem Myokard erbringt (121-124). In Korrelation mit einer parallel durchgeführten Bestimmung der Myokardperfusion (SPECT oder PET) scheinen die sogenannten »Mismatch«-Befunde (regional deutliche Perfusionseinschränkung bei normalem oder gesteigertem Glukoseverbrauch) dem pathophysiologischen Zustand des “hibernating myocardium” zu entsprechen. Diese Areale profitieren von einer Revaskularisation durch funktionelle Erholung (125-130). Die positive und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit liegt bei 72-95% bzw. 75-100% (131).
Zusätzlich ist die FDG-PET v.a. bei Patienten mit einer deutlichen LV-Funktionsstörung vor interventioneller oder chirurgischer Revaskularisation oder zur Entscheidung - Revaskularisation vs. Herztransplantation - in der Lage, das perioperative und postoperative Risiko abzuschätzen und den Nutzen der Revaskularistaion vorherzusagen (132,133). Diese Indikation gewinnt durch die Tatsache, dass zunehmend Patienten paradoxerweise durch Verbesserung der Therapien der KHK ausgeprägte Stadien der Herzinsuffizienz erreichen, an Bedeutung.
Der Unterschied in der Vorhersagegenauigkeit zwischen den SPECT-Verfahren und der ^{18}F-FDG-PET lässt sich durch den physiologischen Unterschied der Meßgrößen (Perfusions/Stoffwechsel-Marker ^{201}Tl/^{99m}Tc-Isonitrile vs. Stoffwechselmarker ^{18}F-FDG) und z.T. meßtechnisch durch die in der Regel fehlende Absorptionskorrektur der SPECT-Verfahren erklären. Studien mit gemessener SPECT-Absorptionskorrektur weisen auf eine weitere Verbesserung der Vitalitätsdiagnostik der SPECT-Verfahren durch die Absorptionskorrektur hin (9). Auch die ^{18}F-FDG-SPECT (mit Koinzidenzkameras) kann u.U. zukünftig zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik einen Beitrag leisten (134-136), jedoch fehlen derzeit Vergleichsstudien.

Risikoabschätzung/Prognose

Abschätzung und Bestimmung von Risiko und Prognose bei Patienten mit bekannter KHK besitzen, nicht zuletzt durch die Kostendiskussion im Gesundheitswesen, einen zunehmenden Stellenwert.
Die nuklearkardiologisch bestimmte linksventrikuläre Ruhe-Ejektionsfraktion ist ein bedeutender Parameter für die Abschätzung der Langzeitprognose bei Patienten mit bekannter KHK (137,138). Ein weiterer prognostischer Marker bei der KHK ist die linksventrikuläre Pumpfunktion unter Belastungsbedingungen, ein Abfall der Ejektionsfraktion unter Belastung ist mit einer deutlich eingeschränkten 3-Jahres-Überlebensrate assoziiert (139). Auch die maximal erreichte Ejektionsfraktion unter Belastung scheint ein wichtiger prognostischer Indikator bei bekannter KHK zu sein (52,140-141). Diese Parameter können prinzipiell auch durch Stress-Echokardiographie mit den oben genannten Einschränkungen erhoben werden.
Im Gegensatz zu Stress-Echokardiographie ist Myokardperfusions-SPECT jedoch parallel zur Bestimmung des Kontraktionsverhaltens auch zur Messung der linksventrikulären Perfusion (Ausdehnung und Ausprägung von Perfusionsdefekten) in der Lage. Dieser kommt für die Abschätzung der Prognose, speziell bei niedriger bis mittlerer Prävalenz der KHK, eine große

Bedeutung zu (142-149). Hierdurch lassen sich prognostische Informationen gewinnen, die derzeit durch kein anderes Verfahren zu erhalten sind (150). Zukünftige Entwicklungen im Bereich Echokardiographie (Perfusionsmessung durch Einsatz von Kontrastmitteln) oder Magnetresonanz-Tomographie zeichnen sich derzeit ab.
Beispielsweise stellt sich die ^{201}Tl-Myokardperfusionsszintigraphie in einer Nachbeobachtungs-Studie an über 1100 Patienten mit niedriger bis mittlerer Wahrscheinlichkeit einer KHK als zuverlässiges Verfahren zur Vorhersage der Gesamt-Mortalität und schwerwiegender kardialer Ereignisse heraus, während klinische Daten und das Belastungs-EKG keine prognostische Bedeutung aufweisen (85).
In einer Zusammenschau von Studien an mehr als 12.000 Patienten mit stabiler Angina pectoris, mit akuten Koronarsyndromen und Patienten vor nicht-kardialen Operationen konnte nachgewiesen werden, dass sowohl reversible als auch fixierte Defekte in ^{99m}Tc-Sestamibi-Perfusionsszintigraphien einen hohen prädiktiven Wert bezüglich der Vorhersage von kardialen Ereignissen (kardialer Tod, Myokardinfarkt) haben. Patienten mit unauffälligem ^{99m}Tc-Sestamibi-Perfusionsszintigramm zeigten eine Ereignisrate von 0,6 % jährlich (dies entspricht etwa der Ereignisrate bei alterentsprechenden Kontrollpersonen), während Patienten mit auffälligem ^{99m}Tc-Sestamibi-Perfusionsszintigramm eine 12-fach höhere Ereignisrate aufwiesen. Die Ereignisrate war hierbei signifikant korreliert mit der Ausprägung der szintigraphischen Veränderungen (151). Ferner konnte der prognostische Wert der ^{201}Tl-Myokardperfusionsszintigraphie bei bekannter KHK unter medikamentöser Therapie belegt werden (152).
Eine kombinierte Evaluation von Perfusion und Funktion mittels Einsatz der EKG-getriggerten Akquisition scheint die prognostische Information weiter zu verbessern (153). Dies ist bereits seit längerem für den kombiniertem Einsatz von Myokardperfusionsszintigraphie und Radionuklidventrikulographie bekannt (154,155).
Bei Vorliegen einer regionalen Kontraktionsstörung hat die Untersuchung der Perfusion in Kombination mit der Untersuchung des Glukosestoffwechsels auch einen prognostischen Stellenwert. Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass die regional reduzierte Perfusion bei gleichzeitig erhaltenem, z.T. sogar erhöhtem Glukosestoffwechsel diejenigen Patienten identifiziert, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen; die Revaskularisation führt bei diesen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose, nicht jedoch die medikamentöse Therapie (156-160).
Der Einsatz der Myokardszintigraphie in der Risiko-orientierten Diagnostik und Therapie der KHK ist bislang, gerade für die in Deutschland gegebenen Bedingungen, hinsichtlich der Kosten nicht ausreichend untersucht, scheint jedoch im Rahmen US-amerikanischer Bedingungen zu Kosteneinsparungen zu führen (74).

Indikationsliste "Bekannte KHK"

	Anamnese/ EKG	**Koronarangiographie**	**Echokardiographie**	**Perfusion *SPECT / PET***	**Metabolismus *FDG-PET* 1)**	**Pumpfunktion *GSPECT / RNV***
Ischämienachweis	+	+	++	++	**0**	+
Vitalitätsnachweis	(+)	(+)	++	++	++	+
Prognose	**0**	(+)	(+)	++*	++	++
- vor nichtkardialer OP	**0**	(+)	(+)	++*	**0**	++
Therapiekontrolle	+	+	+	++	**0**	+

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert, (+) eingeschränkter Stellenwert, 0 kein Stellenwert
1) SPECT: endgültige Beurteilung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich
**** PET: Erste Daten vergleichbar mit SPECT***

Fazit: Bei bekannter KHK haben nuklearkardiologische Verfahren einen sehr gut dokumentierten klinischen Stellenwert innerhalb der Therapieentscheidung und -kontrolle. Gleiches gilt für die Prognoseabschätzung.

Akute Ischämie/akuter Myokardinfarkt

Im Falle der akuten Koronarsyndrome (instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt) kommt klinisch primär der Anamnese, der klinischen Symptomatik, dem Ruhe-EKG und den Enzymbestimmungen der größte Stellenwert zu. Erst wenn dies zu keinem eindeutigen Resultat führt, können die nuklearmedizinischen Verfahren in die Diagnostikstrategie einbezogen werden. Neuere Untersuchungen legen die diagnostische und prognostische Wertigkeit der nuklearkardiologischen Verfahren, auch unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Nutzen-Relation, nahe (161,162).
Bei unklaren Thoraxschmerzen ist die Diagnose einer Ruheischämie (Perfusionsausfall) durch Ruheinjektion eines Perfusionsmarkers (^{201}Tl, ^{99m}Tc-Isonitrile) auch in der Notfallsituation und im Intensivstationsbereich (mobile Kamera) möglich. Ein unauffälliges Perfusionsszintigramm schließt eine relevante Ruheischämie aus (Ausnahme diffuse hochgradige 3-Gefäß-KHK), eine Differenzierung zwischen Infarkt und Ruheischämie ist jedoch bei pathologischem Befund nicht möglich (163,164).
Die Prognose von Patienten mit akutem Myokardinfarkt kann bereits 2-4 Tage nach Infarkt durch die Myokardperfusionsszintigraphie zuverlässig und ohne Risiko für den Patienten (Dipyridamol/Adenosin-Belastung) bestimmt werden, hier scheint die Myokardperfusionsszintigraphie der Echokardiographie überlegen zu sein (161,165-169).
Der Einsatz dieses prognostischen Vefahrens ist jedoch auf dem Hintergrund, dass aktuelle Studien einen deutlichen Vorteil der invasiven Strategie bei Myokardinfarkt in Bezug auf die Prognose nahelegen, relativiert.
In jedem Fall kann jedoch ein nuklearkardiologischer Vitalitätsnachweis eine Wertigkeit in der Therapieplanung haben.

Indikationsliste "Akute Ischämie/akuter Myokardinfarkt"

	Anamnese/ Belastungs-EKG	**Koronar-angio-graphie**	**Echo-kardio-graphie**	**Perfusion *SPECT / PET***	**Metabo-lismus *PET***	**Pump-funktion *GSPECT / RNV***
akut						
- Primärdiagnostik	++	++	++	*(+)*	*0*	*+[1)]*
- Therapiekontrolle	+	++	++	++	*0*	*(+)*
Hospitalphase						
- Ischämienachweis	+	+	++	++*	*	+
- Prognose	*0*	*(+)*	*(+)*	++*	*	++
- Vitalität	*(+)*	*(+)*		++	++	*(+)*

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert,* (+) *eingeschränkter Stellenwert*, 0 *kein Stellenwert
**** PET: Erste Daten vergleichbar mit SPECT***
1) Rechtsventrikulärer Infarkt

Fazit: Der Einsatz nuklearkardiologischer Verfahren beim akuten Koronarsyndrom ist grundsätzlich möglich, tritt im klinischen Alltag jedoch oft aus logistischen Gründen hinter alternativen Verfahren zurück. Domäne nuklearmedizinischer Techniken ist die gut belegte prognostische Information.

Endotheliale Dysfunktion

Die absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses durch den Einsatz der PET ($^{13}NH_3$, $H_2{}^{15}O$) ermöglicht die Untersuchung auch diffuser koronarer Prozesse, z.B. der endothelialen Dysfunktion. Zahlreiche Studien konnten so mit speziellen Meßprotokollen (»cold pressor«-Test, Adenosin) eine eingeschränkte Perfusionsreserve bei unterschiedlichen pathologischen Konstellationen ohne Vorliegen einer signifikant stenosierenden KHK nachweisen (170-176). Gerade dies könnte zukünftig in der Entscheidung und Kontrolle einer Therapie von Risikofaktoren für Arteriosklerose von Bedeutung sein.

Nicht-ischämische Herzerkrankungen

Dilatative Kardiomyopathie

Die Messung der regionalen und globalen Pumpfunktion mittels Radionuklidventrikulographie im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie besitzt eine klinische Bedeutung in der Primärdiagnostik (177,178), Therapiekontrolle (179) und Prognoseabschätzung (180,181). Durch die Verfügbarkeit von Echokardiographie als auch zunehmend der Magnetresonanz-Tomographie treten nuklearkardiologische Verfahren hier jedoch zunehmend in den Hintergrund.
Szintigraphische Studien der sympathischen Innervation des linksventrikulären Myokards mit ^{123}I-MIBG-SPECT zeigen einen prädiktiven Wert dieser Technik zur prätherapeutischen Abschätzung der Wirksamkeit von ?-Blockern (182-184).
Messungen myokardialer Stoffwechselparameter (^{18}F-FDG-PET, ^{123}I-BMIPP-SPECT) zeigen einen prädiktiven Wert sowohl für die Abschätzung eines β–Blocker-Therapieerfolges als auch hinsichtlich der individuellen Prognose (185,186).
Diese Studien haben jedoch durch die heutzutage standardmäßige Medikation mit β-Blockern nur Relevanz in der Untersuchung der Pathophysiologie.

Die Perfusionsszintigraphie bei Kardiomyopathien kann prinzipiell zur Differenzierung zwischen ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie beitragen.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Szintigraphische Verfahren, dies gilt auch für die Radionuklidventrikulographie, haben bei der Primärdiagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie keine klinische Bedeutung. Diagnostische Probleme können entstehen, wenn bei Vorliegen einer HOCM (Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) gleichzeitig Angina pectoris besteht. Hier kann die Myokardperfusionsszintigraphie zum Ausschluß bzw. Nachweis einer begleitenden hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderung durchgeführt werden (187). Die Spezifität der Myokardperfusionsszintigraphie ist jedoch begrenzt: Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie zeigen im Perfusions-Szintigramm häufig auch ohne entsprechende Gefäßbeteiligung belastungsinduzierte Ischämien (188). Bei jüngeren Patienten scheinen belastungsinduzierte Ischämien eine ungünstige Prognose anzuzeigen (189).

Toxische Kardiomyopathien

Die Entwicklung einer Kardiomyopathie im Rahmen der Chemotherapie einer malignen Erkrankung ist eine gefürchtete Nebenwirkung. Die Radionuklidventrikulographie mit Quantifizierung der Ejektionsfraktion in Ruhe und ggf. unter Belastung ermöglicht wie die Echokardiographie die Erkennung und Abschätzung des Verlaufes und der Prognose einer durch die Chemotherapie induzierten Kardiomyopathie (190-194). Untersuchungen mit der Frage einer kardiotoxischen Kardiomyopathie mittels Radionuklidventrikulographie sollten 10-14 Tage nach letztem Chemotherapiezyklus durchgeführt werden. Studien mit ^{111}In-Antimyosin (Myozyten-Nekrosemarker) und ^{123}I-MIBG scheinen bereits frühzeitig, mutmaßlich vor Entwicklung einer relevanten linksventrikulären Dysfunktion, zelluläre und neuronale Schäden im Rahmen einer Chemotherapie nachweisen zu können (195,196), haben jedoch derzeit keine klinische Bedeutung erlangt.

Indikationsliste: »Kardiomyopathien«

	Anamnese/ EKG	**Koronar-angio-graphie**	**Echo-kardio-graphie**	**Perfusion** ***PET / SPECT***	**Pumpfunktion** ***GSPECT/RNV***
Primärdiagnostik/Verlauf	+	+	++	***0***	++
Ischämisch vs. Dilatativ	***(+)***	+	+	+	***0***
HOCM Prognose	***(+)***	***0***	++	+	***0***
Kardiotoxische Chemo-therapie	***0***	+	++	***0***	++

++ ***herausragender Stellenwert,*** + ***Stellenwert,*** **(+)** ***eingeschränkter Stellenwert*****, 0** ***kein Stellenwert***

Myokarditis

Grundsätzlich ist die Diagnostik einer Myokarditis mit Radiopharmaka, die eine myokardiale Entzündungsaktivität darstellen können, möglich. Hierzu gehören ^{67}Gallium (unspezifischer Entzündungsmarker), ^{99m}Tc-markiertes Pyrophosphat oder ^{111}In-markierte Antimyosin-Antikörper. Diese Tracer zeigen jedoch im Vergleich zur Histologie eine relativ geringe Treffsicherheit, bedingt durch geringe Sensitivität bei guter Spezifität, und sind somit nur im positiven Fall aussagekräftig (197-199). Die Radionuklidventrikulographie kann bei der Dia-

gnostik der globalen und regionalen Funktionsstörung des links- und rechtsventrikulären Myokards als Alternative zur Echokardiographie hilfreich sein. Dies ist insbesondere in Bezug auf die Prognoseabschätzung der Fall (200), da die Morbidität und Mortalität der Myokarditis weitgehend von der Ausprägung der Störungen der Pumpfunktion abhängen.

Pädiatrische Nuklearkardiologie

In der pädiatrischen Nuklearkardiologie sind die meisten Untersuchungen vorerst als wissenschaftlich orientiert anzusehen (Koronaranomalien wie Bland-White-Garland-Syndrom, Kawasaki-Sndrom). Zur Kardiotoxizitätsprüfung bei Kindern unter Chemotherapie fehlen fundierte Daten.

Herzklappenerkrankungen

Durch den Einsatz der Radionuklidventrikulographie ist bei Fragestellungen im Zusammenhang mit Herzklappenerkrankungen sowohl die Quantifizierung der links- und rechtsventrikulären Ejektionsfraktion als auch die Abschätzung der Volumina möglich (201,202). First-pass- als auch Äquilibrium-Techniken sind zur Bestimmung der Ausprägung von Mitral- und Aorteninsuffizienzen und zur Abschätzung des Pendelvolumens geeignet (203,204). Zur Planung des optimalen Zeitpunktes einer Klappenrekonstruktion oder eines Klappenersatzes ist bereits die Ruhe-Ejektionsfraktion ein klinisch relevanter Parameter, der Verlauf nach erfolgtem Eingriff kann zusätzlich noch zuverlässig beurteilt werden (205-208). Durch die Kombination der First-Pass-und der Äquilibrium-RNV kann die Regurgitationfraktion bei Aorteninsuffizienz festgestellt werden. Der Messung des Abfalls der Ejektionfraktion unter Belastungsbedingungen kommt eine zusätzliche Bedeutung zu. Diese Parameter können adjuvant zur Optimierung des Zeitpunktes des Klappenersatzes verwandt werden (209).

Tachyarrhythmien

Mit der Erkenntnis, dass zahlreiche unterschiedliche Tachyarrhythmien mit einer Fehlfunktion des autonomen Nervensystems einhergehen, nimmt derzeit das Interesse an invasiver und nicht-invasiver Diagnostik der myokardialen Innervation zu. Hierzu stehen Substanzen wie ^{123}I-MIBG für SPECT und ^{11}C-Hydroxyephedrin für PET zur Messung der präsynaptischen sympathischen Innervation zur Verfügung, der radioaktiv markierte β-Blocker CGP 12177 zur Messung der postsynaptischen β-Rezeptorendichte mit PET. Bei einer Vielzahl von idiopathischen Tachyarrhythmien (idiopathische ventrikuläre Tachykardie, idiopathisches Kammerflimmern) (210,211), Tachyarrhythmien bei morphologischen Myokardveränderungen (arrhythmogene rechtsventrikuläre Erkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, koronare Herzerkrankung) (212-220), aber auch bei potentiell arrhythmogenen Systemerkrankungen (221,222) wurden mit diesen Techniken Störungen der sympathischen Myokardinnervation festgestellt. Die klinische Implementierung dieser Techniken in Diagnostik und Therapieplanung/-kontrolle steht noch aus.

Herztransplantation

Abstoßungsdiagnostik. Goldstandard bei der Diagnostik einer Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation ist die transvenöse Endomyokardbiopsie. Zur nicht-invasiven Diagnostik wurden neben einer Reihe elektrokardiographischer, laborchemischer und bildgebender Verfahren ^{111}Indium-markierte Antimyosin-Antikörper eingesetzt, die in tierexperimentellen Arbeiten eine gute Korrelation zwischen Intensität und Lokalisation der myokardialen Antimyosin-

Antikörperanreicherung und dem histologisch definierten Abstoßungsgrad zeigten (223). Dieser Antikörper steht zwischenzeitlich jedoch kommerziell nicht mehr zur Verfügung. Weitere radioaktiv markierte Antikörper, wie beispielsweise ^{111}In-anti-MHC class II Antigen oder ^{111}In-Troponin I-Antikörper, wurden ebenfalls untersucht, sind jedoch bislang klinisch nicht etabliert (224).

Die Radionuklidventrikulographie kann durch den Nachweis einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion ebenfalls einen Hinweis auf eine Transplantatabstoßung liefern (225,226). Hier ist die Echokardiographie jedoch in der Regel überlegen, da diastolische Funktionsstörungen im Verlauf einer Abstoßungsreaktion den systolischen zeitlich vorausgehen.

Vaskulopathie. Insbesondere in der Spätphase nach Transplantation stellt die Transplantatvaskulopathie die Hauptursache für Morbidität und Letalität dar. Die frühzeitige Erkennung der Transplantatvaskulopathie ist daher von entscheidender klinischer Bedeutung. Die diagnostische Wertigkeit der Perfusionsszintigraphie ist bislang nur in kleinen Patientengruppen untersucht (227,228), hierbei scheint die Zunahme der Inhomogenität der linksventrikulären Anreicherung ein Maß für die Vaskulopathie zu sein (229). Der quantitativen Messung der Perfusionsreserve mittels PET könnte zukünftig ein diagnostisches Potential zur Erkennung der Transplantatvaskulopathie zukommen (230-232).

Re-Innervation. Bei der Herztransplantation kommt es zu einer vollständigen Denervierung des transplantierten Organs. Im weiteren Verlauf nach Transplantation weisen jedoch klinische Zeichen (wie Änderung der Herzfrequenzvariabilität, Verminderung der Herzfrequenz) auf eine Re-Innervation des Transplantates hin. Der Nachweis der Re-Innervation ist bereits frühzeitig mittels ^{123}I-MIBG-SPECT (233,234) und ^{11}C-Hydroxyephedrin-PET möglich (235). Die Re-Innervation scheint hierbei von anterobasal nach apikal fortzuschreiten.

17.2.5. Mitteilung des BfArM vom 05.10.2001 zu den zur PET zugelassenen Tracern

Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung
Geschäftsführung
Eingang 15.10.01
AZ: P 07
erl. am: 15.10.01 von: E
Brief/Fax Tel. z.K.

BfArM
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BfArM · Friedrich-Ebert - Allee 38 · 53113 Bonn

Bundesausschuss der
Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss
"Ärztliche Behandlung"
Herbert-Lewin-Str. 3

50931 Köln

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen
Eing. 12. OKT. 2001 Hg
Original an: Dr. Rheinberger
Kopie an: Vorsitzender

Postanschrift:
Friedrich-Ebert - Allee 38
53113 Bonn
Telefon: (0228) 207 - 30
Telefax: (0228) 207 - 5207
IVBB 01888 - 307 -

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben	Telefon: (0228) 207 -	Bonn
P 07 Dr.R/zan 25.09.2001	B 111 A-4106 89350/01	3233	05. Okt. 2001

Zulassungen radioaktiver Arzneimittel zur Positronen-Emissions-Tomographie

Sehr geehrte Damen und Herren,

radioaktive Arzneimittel zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sind bisher ausschließlich mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil *Fludeoxyglucose* (^{18}F) zugelassen.

Die Anwendungsgebiete dieser Präparate - mit der Darreichungsform Injektionslösung - lauten:

- Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion,
- Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie,
- Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV),
- Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion),
- Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas.

- 2 -

Es liegen uns derzeit weder Anträge auf Indikationserweiterung der bestehenden Zulassungen für den obigen Wirkstoff noch Neuanträge für andere PET-Radiopharmaka vor.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Panzram

Dr. Panzram

17.2.6. Mitteilung des BfArM vom 08.11.2001

BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM · Friedrich-Ebert - Allee 38 · 53113 Bonn

Bundesausschuss der
Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss
"Ärztliche Behandlung"
Herbert-Lewin-Straße 3

50931 Köln

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen
Eing. 12. NOV. 2001 Ha
Original an: Dr. Weinberger
Kopie an: Vorsitzender

Postanschrift:
Friedrich-Ebert - Allee 38
53113 Bonn
Telefon: (0228) 207 - 30
Telefax: (0228) 207 - 5207
IVBB 01888 - 307 -

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben	Telefon: (0228) 207 -	Bonn 08. Nov. 2001
31.10.2001	B111-A-4106 101513/01	3233	

Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung
Geschäftsführung
Eingang 14.11.01
AZ: P07
erl. am 13.11.01 von: DR. Ca
Kopie/Fax Tel. z.K.

Zulassungen radioaktiver Arzneimittel zur Positronen-Emissions-Tomographie

Sehr geehrte Damen und Herren,

zu den Zulassungsfragen, die radioaktive Arzneimittel zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) betreffen, nehmen wir wie folgt Stellung. Wir orientieren uns an der Reihenfolge der Positionen Ihrer Darstellung des Sachverhalts.

1. PET-Präparate sind wie alle radioaktiven Arzneimittel, die nicht zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind, gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelten Arzneimittel (AMRadV) nur verkehrsfähig, wenn sie durch das BfArM zugelassen sind. Bei der Zulassung sind die Vorschriften des Vierten Abschnitts des Arzneimittelgesetzes (AMG) entsprechend anzuwenden. Dies gilt auch, wenn sie keine Fertigarzneimittel sind (§ 2 Abs. 2 AMRadV).

2. Der Antragsteller ist der pharmazeutische Unternehmer im Sinne des AMG, und nur dieser darf als späterer Zulassungsinhaber das Arzneimittel in Verkehr bringen. Der Zulassungsinhaber kann aber muss nicht auch Hersteller dieses Arzneimittels sein. Die von den Landesbehörden zu erteilende Herstellungserlaubnis gehört zu den notwendigen - aber bei weitem nicht hinreichenden - Zulassungsvoraussetzungen. Mit der individuellen Zulassung für ein bestimmtes Arzneimittel

werden damit auch der - oder möglicherweise mehrere - Hersteller erfasst. Von diesen grundsätzlichen arzneimittelrechtlichen Bestimmungen sind PET-Präparate nicht ausgenommen.

3. Die Prüfung des Sachverhalts "Inverkehrbringen" und die Einstufung von Arzneimitteln als zulassungspflichtig fällt grundsätzlich - wie die gesamte Überwachung des Arzneimittelverkehrs - in die Zuständigkeit der jeweiligen Landesbehörden. Ob im Einzelfall diese Voraussetzungen bei der Herstellung und Abgabe von PET-Präparaten - etwa innerhalb von Kliniken - vorliegen, können wir als Zulassungsbehörde nicht entscheiden.

4. Die in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete für PET-Präparate mit dem Wirkstoff Fludeoxyglucose (^{18}F) wurden Ihnen bereits mitgeteilt. Es gibt bisher keine Zulassungen für PET-Präparate mit anderen Wirkstoffen. Wir weisen noch einmal ausdrücklich daraufhin, dass die Zulassung nicht "für einzelne Hersteller" sondern jeweils einem bestimmten pharmazeutischen Unternehmer erteilt wird.

5. Die Formulierung "in Deutschland zugelassen", schließt neben dem nationalen auch die europäischen Verfahren (zentral/dezentral) ein. Tatsächlich sind alle bisherigen Zulassungen für PET-Präparate national erfolgt.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Panzram

Dr. Panzram

17.2.7. Schreiben des BMG vom 19.11.2001 zum Prüfauftrag des Bundesausschusses

BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT

Geschäftszeichen (Bei allen Antworten bitte angeben)
224-44746-13

Postanschrift: Bundesministerium für Gesundheit - 53108 Bonn

Bonn, den 19. November 2001
☎ (0228) 941-2240 oder 01888 - 441-2240
Fax: (0228) 941-4926 oder 01888 - 441-4926
E-Mail: Mingers@bmg.bund.de
X.400: c=de, a=bund400, p=bmg, s=Mingers

Bitte Postadresse Bonn verwenden

An den
Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen
Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung"
z.Hd. von Herrn Dr. Rheinberger
Herbert-Lewin-Straße 3

50931 Köln

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen
Eing. 21. NOV 2001 Hg
Dr. Rheinberger
GF

Sehr geehrter Herr Dr. Rheinberger,

unter Bezugnahme auf Ihr Anfrage vom 25.09.2001 und die mündliche Erörterung am 5. November 2001 teile ich Ihnen mit, dass nach Auffassung des Bundesministeriums für Gesundheit der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen eine Empfehlung über die Anerkennung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als diagnostisches Verfahren in der vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V nur für die Anwendungsgebiete abgeben kann, für die die hierfür notwendigen radioaktiv markierten Substanzen (Tracer) eine entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung haben.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Behnsen

Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung Geschäftsführung	
Eingang 22.11.01	
AZ P07	
erl. am	von
Brief/Fax	Tel. (z.K.)

Hausanschrift: Am Propsthof 78 a • 53121 Bonn
Dienstsitz Berlin • Mohrenstr. 62 • 10117 Berlin
☎ Vermittlung: 01888 441-0 oder (0228) 941-0 • Telefax 01888 441-4900 oder (0228) 941-4900

17.3. Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ)

Die Ärzliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) hat zur Positronen-Emissions-Tomographie auf Anfrage des Ausschusses eine Leitlinienrecherche durchgeführt. Berücksictigt wurden diejenigen Indikationen, für die Fluorodeoxyglukose als Tracer arzneimittelrechtlich zugelassenen ist.

Ergebnis, Stand 7.1.2002 – Bearbeitung: Prof. Dr. G. Ollenschläger ÄZQ

Indikationen:

1. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit KHK und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
2. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie.
3. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
4. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
5. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Fragestellung:

1. In welchen Leitlinien wird die PET bei diesen Indikationen empfohlen ?
2. In welchen Leitlinien wird die PET bei diesen Indikationen nicht empfohlen ?
3. Sind diese Leitlinien evidenzbasiert oder welcher andere Grad der Begründung wird geltend gemacht ?

Zusammenfassende Beurteilung:

Die o.a. Indikationen für den Bereich / die Bereiche

1. **(Myokard)** werden in 1 nicht-evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, sowie in 2 evidenzbasierten und 2 expertenbasierten Leitlinien des American College of Cardiol. erwähnt. In den amerikanischen Leitlinien werden die Vorteile von PET nicht durch Literatur belegt. Die Indikation zu PET wird im Vergleich zu anderen Diagnostika aus ökonomischen Gründen kritisch bewertet.
2. **(Epilepsie)** werden in einer nicht-evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und in 2 internationalen, nicht-evidenzbasierten Leitlinien erwähnt. Die Indikation zur präoperativen PET wird nicht durch Literaturverweise gestützt.
3. **(Gliome)** werden nur in einer nicht-evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, jedoch nicht in relevanten englischsprachigen Leitlinien erwähnt
4. **(Lungenrundherde)** werden weder in deutschen noch in relevanten englischsprachigen Leitlinien erwähnt
5. **(Pankreaskarzinom)** werden weder in deutschen noch in relevanten englischsprachigen Leitlinien erwähnt

1. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit KHK und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen / Kommentare
Interventionelle Koronartherapie	AWMF (Dtsch Ges. Kardiologie, 98	Expertenbasiert (Konsens von 9 Experten / 145 Lit.- Angaben)	„Mittels PET kann myok. Vitaität bei bestehender Wandbewegungsstörung meistens geklärt werden“ (Abs. 2.4.)
ACC/AHA/ACP-ASM Guidel.for the Management of Patients with Chronic Stable Angina	Am. Coll Cardiol. et al. J Am Coll Card 33(1999) 2092-2197	Evidenzbasiert : Ev.-Gewichtg. A-C (RCT-Experten); Ev. Klass. I – III; 891 Lit.-Angaben.	“PET möglicherweise effektiver als konvent. Myokardszint. bei Übergewichtigen, die nicht körperlich belastet werden können und bei denen Ind. zum Belastungstest besteht (s. S. 2117 – keine Literaturangabe)
ACC/AHA Guid. for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction	Am. Coll Cardiol. et al. 1999 (update) www.acc.org/ clinical/guidelines	Evidenzbasiert : Ev.-Gewichtg. A-C (RCT-Experten); Ev. Klass. I – III; 849 Lit.-Angaben.	“PET scanning is most sensitive in detecting viable myocardium, but because of the limitations described above (great variation among institutions in expertise and study quality) and the ex-pen-se involved, it has little widespread applicability” (s. S. 129 – keine Literaturangabe) - Zusammenfass., ev.-basierte Empfehlungen (Tab. 11, S. 132) nennen PET nicht explizit
ACC/AHA Task Force Heart Failure Guidel.	Am. Coll Cardiol. et al. J Am Coll Card 26(1995) 1376-1398	Expertenbasiert : 112 Lit.-Angaben.	“The “gold standard” for the identification of nyocardial viability is PET, which is costly and not generally available” (s. Abschn. Systolic Dysfunction – Evaluation -keine Literaturangabe)
ACC/AHA Task Force Report “Guidel. for Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging	Am. Coll Cardiol. et al. J Am Coll Card 25(1995) 521-547	Expertenbasiert : 274 Lit.-Angaben.	“Until data from large-scale, definitive studies are published, PET is considered an effective modality for the noninvasive diagnosis of coronary artery disease but should be considered for routine diagnostic purposes only if the costs of PET are equivalent or less than the costs of SPECT imaging in the same community ” (o.Lit.) PET might be used to assess myocardial viability after a thallium fails to provide definitive evidence.(o.Lit.)

2. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie.

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen
Neuro-PET	AWMF (Dtsch Ges. Nuklear-medizin, 3.1.98	Expertenbasiert (Konsens von 12 Experten / keine Lit.-Angabe)	Klin. Nutzen erwiesen bei Temporallappen-Epilepsien. Hinweis auf klin. Nutzen bei extratemp. Ep., corticalen Dysplasien, Hamartomen Wert nicht beurteilbar bei Lennox-Gastaut-/ Sturge-Weber-/ Landau-Kleffner-Syndrom
Pre-surgical evaluation for epi-lepsy surgergy	Europ.Fed. of Neurol.l Sciences Task Force EFNS Europ J Neurol. 7 (2000) 119-122	Expertenbasiert (Konsens von 11 Experten / 23 Lit.-Angaben	The presurgical assessment consists of... The documen-tation of a functional deficit.., utilizing one ore more of the following techniques: SPECT and …PET… (S. 120, o. Lit.)
Recommendations for functional neuroimaging in persons with epi-lepsy	Neuroimaging Subcommission of the Interna-tional League Against Epilipsy Epilepsia 41 (2000) 1350-1356	Expertenbasiert (Konsens von 10 Experten / 2 Lit.- An-gaben	In presurgical evaluations, when there is a clear-cut structural abnormality evi-dent on MRI that is concor-dant with EEG and other data, ---PET may be redun-dant. PET is of more utility in presurgical evalu-ation when brain MRI is nor-mal or shows only non-spe-cific abnormalities (S.1354, o.Lit.)

3. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen
Neuro-PET	AWMF (Dtsch Ges. Nuklear-medizin, 3.1.98	Expertenbasiert (Konsens von 12 Experten / keine Lit.-Angabe)	Klin. Nutzen erwiesen bei Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malig. Gliomen
Supratentorielle Gliome des Erwachsenen-alters	AWMF (Dtsch Krebsgesellschaft, 6/99	Expertenbasiert (Konsens von 10 Experten / 28 Lit.-Angaben)	PET bei Rezidivdiagnostik nicht erwähnt.

4. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen
Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	AWMF (Dtsch Ges. Thoraxchir., 12.98	Expertenbasiert (Konsens Vorstand der Ges. / keine Lit.)	PET nicht erwähnt

5. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Leitlinie	Aut./Hrsg/Dat.	Evidenzgrad	Empfehlungen
Exokrines Pankreaskarzinom	AWMF (Dtsch. Krebs-Ges+ Ges. f. Chir., 11.99	Expertenbasiert (Konsens von 10 Expert. / 7 Lit.- Ang.)	PET nicht erwähnt

17.4. Literatur

17.4.1. Literaturrecherche

Suchalgorithmus	Zeitraum	Treffer	Notizen
Anlagen zum Antrag			### Antrag
positron OR pet OR Tomography-Emission-Computed:ME	Cochrane Library II/2001	548	25 Systematic Reviews 15 Reviews of Effectiveness 37 HTA Reports
("Tomography, Emission-Computed"[MESH] OR positron OR (pet AND human[MH]))	medline pubmed 11.07.01	35.998	**A**
w.o. AND 2000:2001[PDAT]	medline pubmed 11.07.01	4.603	
("Tomography, Emission-Computed"[MH] OR positron OR (pet NOT animal[MH])) AND ("clinical trial"[PTPY] OR "meta analysis"[PTYP]) AND 2000:2001[PDAT] AND human[MH]	medline pubmed 28.06.01	398	69 RCT's 13 Meta-analysen ### medline pub-med 28.06.01
(CT DOWN "Tomography, Emission-Computed" OR positron) OR (pet AND CT DOWN "human") AND PY=2000 to 2001	medline 90; Dimdi 24.07.01	3.829	
w.o. AND DT=("CLINICAL TRIAL"; "CONTROLLED CLINICAL TRIAL"; "META-ANALYSIS"; "MULTICENTER STUDY"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "VALIDATION STUDIES")	medline 90; Dimdi 24.07.01	431	**B**
(CT DOWN "Tomography, Emission-Computed" OR positron) OR (pet AND CT DOWN "human") AND PY=2000 to 2001	EMBASE 90 Dimdi 24.07.01	3.137	
w.o. AND DT=("CLINICAL TRIAL"; "CONTROLLED CLINICAL TRIAL"; "META-ANALYSIS"; "MULTICENTER STUDY"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "VALIDATION STUDIES")	EMBASE 90 Dimdi 24.07.01	0	Suche über DT (Document Type erfolglos)
w.o. AND CT DOWN ("CLINICAL TRIALS"; "CON-TROLLED CLINICAL TRIALS"; "MULTICENTER STUD-IES"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS")	EMBASE 90 Dimdi 24.07.01	979	**C**
B OR C	medline 90; EM-BASE 90 Dimdi 24.07.01	1.280	Duplikate entfernt, alle EMBASE Fundstellen ge-sichtet ### EMBASE 24.07.01
A AND ("Colorectal Neoplasms"[MESH] OR CRC OR ((colorectal OR rectal) AND (cancer OR carcinoma))) AND PY=2000 to 2001	medline pubmed 30.07.01	96	kolorektales Karzi-nom
A AND "Lung Neoplasms"[MESH] OR ("Carcinoma, Small Cell"[MESH] AND (lung OR pulmonary OR bron-chogenic)) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MESH] OR NSCLC OR SCLC	medline pubmed 01.08.01	178	Bronchialkarzinom
A AND ("Prostatic Neoplasms"[MESH] OR prostat*) AND PY=1999 to 2001	medline pubmed 28.08.01	56	Prostatakarzinom

A AND ("Urinary Tract"[MESH] OR "Bladder"[MESH] OR "Kidney"[MESH] OR "Testicular Neoplasms"[MESH] OR "Bladder Neoplasms"[MESH] OR "Urologic Neoplasms"[MESH] OR "Kidney Neoplasms"[MESH] OR "Carcinoma, Renal Cell"[MESH] OR "Nephroblastoma"[MESH] OR "Nephroma, Mesoblastic"[MESH] OR "Ureteral Neoplasms"[MESH] OR "Urethral Neoplasms"[MESH] OR bladder OR kidney OR urethral* OR ureteral OR renal OR (germ AND cell) AND "germ cell"[MESH]) AND PY=1999 to 2001 AND human[MH]	medline pubmed 28.08.01	179	Urogenitaltrakt keine weiteren Treffer über testis, testicle oder orchis Fehltreffer: Dialyse peritoneal equilibration test
A AND ("Germ Cells"[MESH] OR (germ AND cell*) OR "Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[MESH)] (limits: PY=1999 to 2001 AND human[MH])	medline pubmed 06.09.01	14	Hoden
A AND ("Pancreatic Neoplasms"[MESH] OR pancrea*) AND PY 1999:2001	medline pubmed 27.08.01	103	Pankreaskarzinom
A AND (Melanoma[MESH] OR melanom*) AND PY=1999 to 2001	medline pubmed 03.09.01	79	Melanom
A AND (Lymphoma[MESH] OR OR lymphoma) AND PY=1999 to 2001	medline pubmed 03.09.01	172	Lymphom
(A OR PEM) AND ("Breast Neoplasms"[MESH] OR breast OR mamma OR mammae) AND PY=1999 to 2001	medline pubmed 03.09.01	204	PEM=Positron Emission Mammographie
A AND ("Liver Neoplasms"[MESH] OR liver OR hepato*) AND PY=1999 to 2001 AND human[MH]	medline pubmed 05.09.01	281	Leber
A AND ("Thyroid Neoplasms"[MESH] OR thyroid*) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH]	medline pubmed 05.09.01	122	Schilddrüse
A AND ("Neoplasms, Unknown Primary"[MESH] OR unknown OR CUP OR UPT OR occult) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH]	medline pubmed 09.10.01	209	CUP
A AND (Epilepsy[MESH] OR epilepsy OR epilepticus OR epilepsies OR epilepsia OR epileptic OR seizure*) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH]	medline pubmed 19.10.01	428	Epilepsie (ca 80 Artikel vorab, darunter mehrere Reviews ausgewählt)
A AND (Glioma[MESH] OR Gliom* OR astrocytom* OR oligodendrogliom* OR Glioblatom* OR (optic AND nerve) OR ependymoma OR medulloblastom OR ganglioglioom* OR gliosarkom*) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH]	medline pubmed 19.10.01	236	Gliom (ca. 25 Artikel vorab, auch (als Vergleich) zu SPECT ausgewählt)
A AND ("Brain Neoplasms"[MESH] OR (brain AND (Cancer OR tumour OR tumor))) NOT (Glioma[MESH] OR Gliom* OR astrocytom* OR oligodendrogliom* OR Glioblatom* OR (optic AND nerve) OR ependymoma OR medulloblastom OR ganglioglioom* OR gliosarkom*) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH]	medline pubmed 19.11.01	214	Gliom, über brain tumor etc. gesucht, gliom als suchbegriff ausgeschlossen, da schon recherchiert
A AND ("Neoplasm Metastasis"[MESH] OR metastases) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH]	04.12.01	450	
A AND ("Neoplasm Metastasis"[MESH] OR metastases) AND PY=1999 to 2001 AND human [MH] AND ("Pancreatic Neoplasms"[MESH] OR pancrea*)	04.12.01	31	alle schon unter Pankreaskarzinom-Recherche gesichtet
A AND whiplash	medline pubmed	14	1 clinical trial ### whiplash

	10.07.01		
("Tomography, Emission-Computed"[MESH] OR positron OR (pet AND human[MH]))	medline pubmed 15.02.02	41.159	Wiederholung, auch Folgende
w.o. 1999:2002	w.o.	10.169	
w.o. AND human	w.o.	8.596	
w.o. AND ("Pancreatic Neoplasms"[MESH] OR pancrea*)	w.o.	106	
w.o. AND (Epilepsy[MESH] OR epilepsy OR epilepticus OR epilepsies OR epilepsia OR epileptic OR seizure*)	w.o.	489	
w.o. AD (Glioma[MESH] OR Gliom* OR astrocytom* OR oligodendrogliom* OR Glioblatom* OR (optic AND nerve) OR ependymoma OR medulloblastom OR ganglioglioom* OR gliosarkom*)	w.o.	278	
w.o. AND "Lung Neoplasms"[MESH] OR ("Carcinoma, Small Cell"[MESH] AND (lung OR pulmonary OR bronchogenic)) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MESH] OR NSCLC OR SCLC	w.o.	359	
w.o. AND ("Myocardial Infarction"[MESH] OR "Myocardial Ischemia"[MESH])	w.o.	938	

Bemerkung: nicht berücksichtigt wurden PET-Anwendungen in der Pharmakotherapie (Anwendung und Forschung) und Grundlagenforschung (insbesondere ZNS-Forschung, Sprachforschung etc.)

Suchstrategie: Gesucht wurde in erster Linie nach Veröffentlichungen, die ab 1999 (2000) erschienen sind. Dabei wurde zunächst eine Globalrecherche zu PET in medline und embase nach klinischen Studien (mesh) durchgeführt. Alle Veröffentlichungen, die auf Grund ihres Abstracts (medline) oder ihres Titels (embase - Kostenfrage) relevant erschienen, wurden im Original gesichtet. Zusätzlich wurde zu den einzeln beratenen Indikationen eine weitere aktuelle Recherche in medline durchgeführt.

17.4.2. Literaturliste, Gesamtübersicht, Stand 16.04.2002

1. Das Melanom. Der Onkologe 5. 1996.
2. Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie. Positionsbericht der Arbeitsgruppe PET-Kardiologie der Deutschen Gesellschaft fur Nuklearmedizin und des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der Deutschen Gesellschaft fur Kardiologie. Z Kardiol 1996; 85(7):453-468.
3. Morbus Hodgkin. Der Onkologe [2]. 1996.
4. Krebs in Deutschland - Häufigkeit und Trends. Saarbrücken: Braun Druck, 1997.
5. Non-Hodgkin-Lymphome. Der Onkologe 5[3]. 1997.
6. Positron emission tomography (PET) for the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer, part 1: results of ECRI's meta-analyses [Executive briefings ; no.72 19]. 1998.
7. Positron emission tomography (PET) for the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer, part 2: cost-effectiveness analysis [Executive briefings ; no.73 11]. 1998.
8. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [see comments]. LANCET 2000; 355(9217):1757-1770.
9. FDG positron emission tomography in pancreatic cancer. Tecnologica MAP Suppl 2000;14-16.
10. FDG positron emission tomography in melanoma. Tecnologica MAP Suppl 2000;11-13.
11. AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. RADIOLOGY 1999; 210(1):177-181.
12. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 1994; 12(6):1272-1280.
13. Abdel-Nabi H, Lamonica D, Spaulding M, Galantowicz P, Cronin V, Haka M et al. Localization of occult/recurrent colorectal cancers with F-18 FDG whole body PET: comparison with convention diagnostic modalities. J Nucl Med 1995; 432:106P.
14. Abdel-Nabl H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: Correlation with histopathologic and CT findings. RADIOLOGY 1998; 206(3):755-760.
15. Abdel FA, Kamal AM, Pancholy S, Ghods M, Russell J, Cassel D et al. Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 74(8):769-71.
16. Abdel NH, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. RADIOLOGY 1998; 206(3):755-760.
17. Abe Y, Matsuzawa T, Fujiwara T, Itoh M, Fukuda H, Yamaguchi K et al. Clinical assessment of therapeutic effects on cancer using 18F-2-fluoro- 2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: preliminary study of lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19(4):1005-1010.
18. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. Neuroreport 1998; 9(14):3301-3307.
19. Aboagye EO, Saleem A, Cunningham VJ, Osman S, Price PM. Extraction of 5-fluorouracil by tumor and liver: a noninvasive positron emission tomography study of patients with gastrointestinal cancer. Cancer Res 2001; 61(13):4937-4941.
20. Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 18(3):730-735.
21. Achten E, Santens P, Boon P, De Coo D, van de Kerckhove T, De Reuck J et al. Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy (see comments). Am J Neuroradiol 1998; 19(1):1-8.
22. Ackermann H. Demenz. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 253-268.
23. Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4):606-611.
24. Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol 2001; 19(10):2674-2678.
25. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Aboujaoude N et al. Variability of presentation in medial temporal lobe epilepsy: A study of 30 operated cases. Acta Neurol Scand 1996; 94(1):1-11.
26. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D et al. Evaluation process and surgical results in medial temporal lobe epilepsy. REV NEUROL 1997; 153(11):641-651.

27. Adam WE, Tarkowska A. Evaluation of myocardial function using gated blood procedures. In: Pabst HW, Adam WE, Hör G, Kriegel H, editors. Handbook of Nuclear Medicine. Stuttgart, New York: 1992: 73-89.

28. Adams E, Flynn K. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease. 1996.

29. Adams E. Positron emission tomography: systematic Review: PET as a diagnostic test in solitary pulmonary nodules. The Cochrane Library 1998; Technology Assessment Program PET Report A7:1-19.

30. Adams E. Positron emission tomography: systematic review: PET as a diagnostic test in lung cancer. The Cochrane Library 1998; Technology Assessment Program PET Report A6:1-28.

31. Adams E, Asua J, Olasagasti JC, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. Positron Emission Tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. A joint project on behalf of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. 1999. International Network of Agencies for Health Technology Assessment.

32. Adams E, Asua J, Conde Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I et al. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.

33. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. EUR J NUCL MED 1998; 25(1):79-83.

34. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. Nucl Med Commun 1998; 19(7):641-647.

35. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med 1998; 25(9):1255-1260.

36. Adler L, Freimanis R, Lesko N, Geisinger K, Levine E, Perrier N et al. Problem Solving with FDG Positron Emission Mammography. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):149.

37. Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G et al. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. J Nucl Med 1991; 32(8):1508-1512.

38. Adler LP, Crowe JP, al Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. RADIOLOGY 1993; 187(3):743-750.

39. Adler LP, Bloom AD. Positron emission tomography of thyroid masses. Thyroid 1993; 3(3):195-200.

40. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al Kasi NL, Shenk RR. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. RADIOLOGY 1997; 203(2):323-327.

41. AETMIS and Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

42. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty [see comments]. CIRCULATION 1995; 91(3):663-670.

43. AG PET der DG für Nuklearmedizin und des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der DG für Kardiologie. Indikationen fur die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie. Positionsbericht. Z KARDIOL 1996; 85(7):453-468.

44. Agenc Health Care Res Qual. FDG-PET scans for the localization of the epileptogenic foci. 1998.

45. Agencia Eval Tecnol Sanit. Positron emission tomography (PET) in non-neurological clinical oncology. 1997.

46. Agencia Eval Tecnol Sanit, Rodriguez Garrido M, Conde Olasagasti J, Gonzalez Enriquez J, Alcaide Jimenez JF, Miguelez Hernandez C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.

47. Agencia Eval Tecnol Sanit, Perez Lozano J, Perez de la Blanca EB. [Positron Emission Tomography: research sythesis on effectiveness in specific indications - systematic review]. 2000.

48. Agren H. Imaging of the serotonergic pathways in depressed patients. Nordic Journal of Psychiatry 1998; 52:41-72.

49. Ahlstrom H, Eriksson B, Bergstrom M, Bjurling P, Langstrom B, Oberg K. Pancreatic neuroendocrine tumors: Diagnosis with PET. RADIOLOGY 1995; 195(2):333-337.

50. Ahmad A, Barrington S, Maisey M, Rubens RD. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. Br J Cancer 1999; 79(3-4):478-482.

51. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EFJ. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. CANCER 1998; 83(5):918-924.

52. Ajnwojner S. Die PET eröffnet in der Diagnostik viele neue Perspektiven; Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann Patienten mit unklarem Lungenrundherd eine Operation ersparen. Ärztezeitung 2000 Feb 14.

53. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126(10):560-574.

54. Akhurst T, Scott AM, Berlangierei SU, Hannah A, Jones R, Hardy K et al. Validation of F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emisssion tomography (PET) with surgical pathology in the detection of recurrent colorectal carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(5):131.

55. Akinboboye OO, Idris O, Cannon PJ, Bergmann SR. Usefulness of positron emission tomography in defining myocardial viability in patients referred for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1999; 83(8):1271-1274.

56. Al Essa M, Bakheet S, Patay Z, Al Watban J, Powe J, Joshi S et al. sup(18)Fluoro-2-deoxyglucose (sup(18)FDG) PET scan of the brain in glutaric aciduria type 1: Clinical and MRI correlations. Brain and Development 1998; 20(5):295-301.

57. Al Essa M, Bakheet S, Patay Z, Al Shamsan L, Al Sonbul A, Al Watban J et al. sup(18)Fluoro-2-deoxyglucose (sup(18)FDG) PET scan of the brain in propionic acidemia: Clinical and MRI correlations. Brain and Development 1999; 21(5):312-317.

58. Al Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. SEMIN NUCL MED 1998; 28(4):303-319.

59. Alavi A, Newberg AB, Souder E, Berlin JA. Quantitative analysis of PET and MRI data in normal aging and Alzheimer's disease: Atrophy weighted total brain metabolism and absolute whole brain metabolism as reliable discriminators. J Nucl Med 1993; 34(10):1681-1687.

60. Alavi A, Clark C, Fazekas F. Cerebral ischemia and Alzheimer's disease: critical role of PET and implications for therapeutic intervention. J Nucl Med 1998; 39(8):1363-1365.

61. Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W et al. Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. CANCER 1988; 62(6):1074-1078.

62. Alazraki NP, Krawczynska EG, Kosinski AS, DePuey EG, III, Ziffer JA, Taylor-AT J et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomography for patients with multivessel coronary artery disease after revascularization (the Emory Angioplasty versus Surgery Trial [EAST]). Am J Cardiol 1999; 84(12):1369-1374.

63. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack H-J, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. Urology 1999; 53(4):808-811.

64. Albes JM, Lietzenmayer R, Schott U, Schulen E, Wehrmann M, Ziemer G. Improvement of non-small-cell lung cancer staging by means of positron emission tomography. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47(1):42-47.

65. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. NEUROLOGY 1996; 47(2):462-466.

66. Alexander C, Schaefer A, Trampert L, Oberhausen E, Kirsch C, Berberich R. sup(18)Fluor-FDG-SPECT zum Nachweis von hibernierendem Myokard: Eine Zwischenbilanz. Nuklearmedizin 1997; 36(4):125-130.

67. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening [see comments]. LANCET 1999; 353(9168):1903-1908.

68. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiography. N Engl J Med 1979; 300(6):278-283.

69. Alexander MP. In the pursuit of proof of brain damage after whiplash injury. NEUROLOGY 1998; 51(2):336-340.

70. Ali MI, Smith PL, Brannan JJ, Taylor KM. Cerebral monitoring during cardiopulmonary bypass. PERFUSION 1996; Perfusion. 11(4):299-312.

71. Allen-Auerbach M, Schoder H, Johnson J, Kofoed K, Einhorn K, Phelps ME et al. Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound (IVUS) in transplant recipients. J Heart Lung Transplant 1999; 18(3):211-219.

72. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. J Nucl Med 2000; 41(6):1010-1015.

73. Altehoefer C, Kaiser HJ, Dorr R, Feinendegen C, Beilin I, Uebis R et al. Fluorine-18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPET: a comparative study in patients with coronary artery disease. Eur J Nucl Med 1992; 19(5):334-342.

74. Altehoefer C, Vom DJ, Kleinhans E, Uebis R, Hanrath P, Buell U. 99Tcm-methoxyisobutylisonitrile stress/rest SPECT in patients with constant complete left bundle branch block. Nucl Med Commun 1993; 14(1):30-35.

75. Altehoefer C, Vom DJ, Buell U, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P. Comparison of thallium-201 single-photon emission tomography after rest injection and fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Eur J Nucl Med 1994; 21(1):37-45.

76. Altehoefer C, Vom DJ, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F et al. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. J NUCL MED 1994; 35(4):569-574.

77. Altehoefer C, Vom DJ, Bares R, Stocklin GL, Bull U. Metabolic mismatch of septal beta-oxidation and glucose utilization in left bundle branch block assessed with PET [see comments]. J Nucl Med 1995; 36(11):2056-2059.

78. Altenvoerde G, Lerch H, Kuwert T, Matheja P, Schafers M, Schober O. Positron emission tomography with F-18-deoxyglucose in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated

thyroglobulin levels, and negative iodine scans. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(2):160-163.

79. Alterman RL, Kelly P, Sterio D, Fazzini E, Eidelberg D, Perrine K et al. Selection criteria for unilateral posteroventral pallidotomy. Acta Neurochirurgica 1997; 68(S):18-23.

80. Altwein JE, Rübben H. Urologie. 4 ed. Stuttgart: Ferdinand Enke, 1993.

81. Altwein JE, Mohandessi B. Früherkennung des Prostatakarzinoms; Welche Diagnostik ist wann sinnvoll? MMW 2000; 142(11):242-245.

82. Am Acad Neurol. Positron emission tomography. NEUROLOGY 1991; 41 (2 Pt 1):163-167.

83. Am Coll Cardiol, Am Soc Nucl Cardiol. Training in nuclear cardiology. J Am Coll Cardiol 1995; 25(1):19-23.

84. Am Heart Assoc, Bonow RO, Berman DS, Gibbons RJ, Johnson LL, Rumberger JA et al. Cardiac positron emission tomography. CIRCULATION 1991; 84(1):447-454.

85. Amanullah AM, Berman DS, Erel J, Kiat H, Cohen I, Germano G et al. Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82(6):725-730.

86. Anagnostopoulos C, Underwood SR. The detection of myocardial viability and hibernation [editorial]. Nucl Med Commun 2000; 21(1):1-6.

87. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of the architectonic, clinical, and seizure patterns. Adv Neurol 2000; 84:479-496.

88. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. LANCET 1997; 349(9067):1730-1734.

89. Andreason PJ, Altemus M, Zametkin AJ, King AC, Lucinio J, Cohen RM. Regional cerebral glucose metabolism in bulimia nervosa [published erratum appears in Am J Psychiatry 1993 Jan;150(1):174]. Am J Psychiatry 1992; 149(11):1506-1513.

90. Andreason PJ, Zametkin AJ, Guo AC, Baldwin P, Cohen RM. Gender-related differences in regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. Psychiatry Res 1994; 51(2):175-183.

91. Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, Bouhour F, Camdessanche JP, Confavreux C et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. Ann Neurol 2000; 48(1):105-108.

92. Antonini A, Leenders KL, Spiegel R, Meier D, Vontobel P, Weigell-Weber M et al. Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease. Brain 1996; 119(Pt 6):2085-2095.

93. Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, Maguire RP, Missimer J, Psylla M et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. Brain 1997; 120(Pt 12):2187-2195.

94. Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margouleff C et al. Differential diagnosis of parkinsonism with [18F]fluorodeoxyglucose and PET. Mov Disord 1998; 13(2):268-274.

95. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. RADIOLOGY 1996; 200(1):135-141.

96. Anzai Y, Minoshima S, Wolf GT, Wahl RL. Head and neck cancer: Detection of recurrence with three-dimensional principal components analysis at dynamic FDG PET. RADIOLOGY 1999; 212(1):285-290.

97. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Tokunaga M, Inoue T, Endo K. FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas. J Comp Ass Tomography 1999; 23(4):603-608.

98. Aoki M, Sakai K, Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura M. Effect of nitroglycerin on coronary collateral function during exercise evaluated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography. Am Heart J 1991; 121(5):1361-1366.

99. Aoyagi H, Yamaguchi Y, Yasukawa T, Yoshikawa K, Togawa T, Yui N et al. Comparison of sup(11)C-methionine PET and sup(201)T1 SPECT in the detection of lymph node metastasis from lung cancer. Jap J Lung Cancer 1997; 37(2):169-177.

100. Argenyi EE, Urdaneta LF, Whitaker DC, Uygur GS, Ponto LLB, Hichwa RD et al. Clinical utility of F-18 FDG an P.E.T. imaging in detecting metastatic melanoma. J Nucl Med 1995; 36:193.

101. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsumoto T, Matsunaga N, Sugi K et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. Thorax 1995; 50(12):1267-1269.

102. Armstrong P, Vincent JM. Staging non-small cell lung cancer. Clin Radiol 1993; 48(1):1-10.

103. Armstrong P. Preoperative computed tomographic scanning for staging lung cancer [editorial; comment]. Thorax 1994; 49(10):941-943.

104. Arnese M, Cornel JH, Salustri A, Maat A, Elhendy A, Reijs AE et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201Tl single-photon emission computed tomography [see comments]. CIRCULATION 1995; 91(11):2748-2752.

105. Arnold S, Noachter S, Bartenstein P, et al. Focus localisation in extratemporal focal epilepsy using PET with [11] C-Flumazenil. EPILEPSIA 1996; 37:115.

106. Arnold S, Schlaug G, Niemann H, Ebner A, Luders H, Witte OW et al. Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral me-

siotemporal epilepsy. NEUROLOGY 1996; 46(5):1422-1430.

107. Arnold S, Schlaug G, Holthausen H, Tuxhorn I, Huang Y, Witte OW et al. FDG-PET in childhood temporal lobe epilepsy of different aetologies. Pediatric Epilepsy Surgery. 1997: 274-281.

108. Arnold W. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Georg-Thieme-Verlag, 1997.

109. Arrighi JA, Ng CK, Dey HM, Wackers FJT, Soufer R. Effect of left ventricular function on the assessment of myocardial viability by technectium-99m sestamibi and correlation with positron emission tomography in patients with healed myocardial infarcts or stable angina pectoris, or both. Am J Cardiol 1997; 80(8):1007-1013.

110. Arulampalam TH, Costa DC, Loizidou M, Visvikis D, Ell PJ, Taylor I. Positron emission tomography and colorectal cancer. Br J Surg 2001; 88(2):176-189.

111. Asensio C, Perez-Castejon MJ, Maldonado A, Montz R, Ruiz JA, Santos M et al. [The role of PET-FDG when there is diagnostic doubt concerning relapse or radionecrosis of cerebral tumours] PAPEL DE LA PET-FDG ANTE LA DUDA DIAGNOSTICA DE RECIDIVA FRENTE A RADIONECROSIS EN TUMORES CEREBRALES. Revista de Neurologia 1998; 27(157):447-452.

112. Asensio C, Maldonado A, Gomez M, Maranes P, Montz R, Perez-Castejon MJ et al. [Diagnosis of relapse of medullary thyroid carcinoma based on increased levels of serum markers. Usefulness of PET-FDG] DIAGNOSTICO DE RECIDIVA EN CANCER MEDULAR DE TIROIDES ANTE ELEVACION DE MARCADORES SERICOS. UTILIDAD DE LA PET-FDG. Oncologia 1999; 22(5):41-46.

113. Asokan SK, Fraser RC, Kolbeck RC, Frank MJ. Variations in right and left coronary blood flow in man with and without occlusive coronary disease. Br Heart J 1975; 37(6):604-611.

114. Auclerc G, Antoine EC, Cajfinger F, Brunet Pommeyrol A, Agazia C, Khayat D. Management of advanced prostate cancer. ONCOLOGIST 2000; 5(1):36-44.

115. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. Cancer Metastasis Rev 1984; 3(4):303-324.

116. Aust Inst Health Welfare. Positron emission tomography. 1990.

117. Aust Inst Health Welfare. Cardiac imaging technologies. 1993.

118. Aust Inst Health Welfare. Positron emission tomography or single-photon emission computed tomography of the central nervous system: Diagnosis and management of brain tumors. 1996.

119. Austin JR, Wong FC, Kim EE. Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113(4):404-407.

120. Avery RA, Spencer SS, Studholme C, Stokking R, Morano G, Corsi M et al. Reproducibility of serial peri-ictal single-photon emission tomography difference images in epilepsy patients undergoing surgical resection. Eur J Nucl Med 2000; 27(1):50-55.

121. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S, Romer W, Weber W et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2- (fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. J Nat Canc Inst 1996; 88(17):1204-1209.

122. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. J Clin Oncol 1996; 14(6):1848-1857.

123. Avril N, Bense S, Ziegler SI, Dose J, Weber W, Laubenbacher C et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. J NUCL MED 1997; 38(8):1186-1191.

124. Avril N, Dose J, Ziegler S, Janicke F, Schwaiger M. Diagnostik des Mammakarzinoms und der lokoregionaren Lymphknoten mit der Positronenemissionstomographie. Radiologe 1997; 37(9):741-748.

125. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J Clin Oncol 2000; 18(20):3495-3502.

126. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. J Nucl Med 2001; 42(1):9-16.

127. Awata S, Ito H, Konno M, Ono S, Kawashima R, Fukuda H et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression: relation to refractoriness and chronification. Psychiatry Clin Neurosci 1998; 52(1):97-105.

128. Azari NP, Pettigrew KD, Schapiro MB, Haxby JV, Grady CL, Pietrini P et al. Early detection of Alzheimer's disease: a statistical approach using positron emission tomographic data. J Cereb Blood Flow Metab 1993; 13(3):438-447.

129. Bach DS, Muller DW, Gros BJ, Armstrong WF. False positive dobutamine stress echocardiograms: characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. J Am Coll Cardiol 1994; 24(4):928-933.

130. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. NEUROLOGY 1992; 42(1):115-119.

131. Bachor R, Kocher F, Gropengiesser F, Reske SN, Hautmann RE. Positronenemissionstomographie. Einfuhrung eines neuen Verfahrens in die Diagnostik urologischer Tumoren und erste klinische Ergebnisse. Urologe A 1995; 34(2):138-142.

132. Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brandle E, Reske SN, Hautmann R. Die Positronenemissi-

ons-Tomographie zur Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. Urologe 1996; A-35(2):146-150.

133. Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. Das Lymphknotenstaging des Harnblasenkarzinoms mit der Positronenemissionstomographie. Urologe 1999; A-38(1):46-50.

134. Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP, Brugieres P, Lefaucheur JP, Bourdet C et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. LANCET 2000; 356(9246):1975-1979.

135. Bader JB, Samnick S, Schaefer A, Hagen T, Moringlane J-R, Feiden W et al. Beitrag der nuklearmedizin zur Diagnostik des Hirntumorrezidivs und der zerebralen Radionekrose. Radiologe 1998; 38(11):924-929.

136. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S et al. Evaluation of I-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. Eur J Nucl Med 1999; 26(2):144-151.

137. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U. Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1994; 24(2):343-353.

138. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with (sup (18)F)fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease: A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. CIRCULATION 1995; 91(4):1006-1015.

139. Baer FM, Voth E, LaRosee K, Schneider CA, Theissen P, Deutsch HJ et al. Comparison of dobutamine transesophageal echocardiography and dobutamine magnetic resonance imaging for detection of residual myocardial viability. Am J Cardiol 1996; 78(4):415-419.

140. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Horst M, de Vivie ER et al. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. J Am Coll Cardiol 1996; 28(1):60-69.

141. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Kettering K, Voth E, Sechtem U et al. Assessment of myocardial viability: Comparison with other imaging techniques [Valutazione delle vitalita miocardia mediante rm: cofronto con altre tecniche di imaging MRI]. Rays - Int J Radiol Sci 1999; 24(1):96-108.

142. Bagley LJ, Cecil KM. MR and PET assist in workup of patients with epilepsy. Diagn Imaging (San Franc) 2000; 22(1):55-59.

143. Bahre M, Dormeier A, Meller B, Lauer I, Haase A, Richter E. Diagnostic efficacy of gamma camera coincidence PET in breast cancer. J Nucl Med 1999; 40(N5 S):540.

144. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. Laryngoscope 1992; 102(3):281-288.

145. Bailet JW, Sercarz JA, Abemayor E, Anzai Y, Lufkin RB, Hoh CK. The use of positron emission tomography for early detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma in postradiotherapy patients. Laryngoscope 1995; 105(2):135-139.

146. Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. Chest 1991; 100(3):826-837.

147. Baker SC, Frith CD, Dolan RJ. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. Psychol Med 1997; 27(3):565-578.

148. Bakheet SM, Hassounah M, Al Watban J, Homsi M, Powe J, Larsson S. F-18 FDG PET scan of a metastatic pineoblastoma. Clin Nucl Med 1999; 24(3):198-199.

149. Bakheet SM, Saleem M, Powe J, Al Amro A, Larsson SG, Mahassin Z. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. Clin Nucl Med 2000; 25(4):273-278.

150. Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Radiol 2001; 38(2):105-112.

151. Balk E, Lau J. PET scans and technology assessment: Deja vu? JAMA 2001; 285(7):936-937.

152. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehmann J. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. CIRCULATION 1999; 99(22):2871-2875.

153. Baner WR, Wacher C, Harlep A, Hillebrand H, Beck G, Bock M et al. Neue, ohne Kontrastmittel arbeitende NMR - Bildgebungstechniken der myocardialen Mikrozirkulation beim Menschen (Abstract). Fortschr Roentgenstr 1997; 167(4):439.

154. Bangerter M, Kocher F, Binder T, Grieshammer M, Heimpel H, Sandherr M et al. Total Body Positron Emission Tomography (PET) For Staging And Follow-Up Of Lymphoma. Procee Asco 1995; 14(38):1206.

155. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M et al. Whole-body 2-sup(18)F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998; 9(10):1117-1122.

156. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Eisner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up

of lymphoma in the chest. Acta Oncol 1999; 38(6):799-804.

157. Bangerter M, Moog F, Griesshammer M, Elsner K, Kotzerke J, Heimpel H et al. Role of whole body FDG-PET imaging in predicting relapse of malignant lymphoma in patients with residual masses after treatment. Radiography 1999; 5(3):155-163.

158. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. Semin Nucl Med 2000; 30(3):150-185.

159. Bar-Shalom R, Mor M, Yefremov N, Goldsmith SJ. The value of Ga-67 scintigraphy and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and monitoring the response of lymphoma to treatment. Semin Nucl Med 2001; 31(3):177-190.

160. Bar SR, Israel O, Haim N, Leviov M, Epelbaum R, Frenkel A et al. Diffuse lung uptake of Ga-67 after treatment of lymphoma: is it of clinical importance? [see comments]. RADIOLOGY 1996; 199(2):473-476.

161. Bares R, Klever P, Hellwig D, Hauptmann S, Fass J, Hambuechen U et al. Pancreatic cancer detected by positron emission tomography with sup (18)F-labelled deoxyglucose: Method and first results. Nucl Med Comm 1993; 14(7):596-601.

162. Bares R, Galonska P, Dempke W, Handt S, Bull U, Osieka R. Somatostatin receptor scintigraphy in malignant lymphnoma: First results and comparison with glucose metabolism measured by positron-emission tomography. Horm Metabol Res 1993; 27(S):56-58.

163. Bares R, Klever P, Hauptmann S, Hellwig D, Fass J, Cremerius U et al. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. RADIOLOGY 1994; 192(1):79-86.

164. Bares R, Altehoefer C, Cremerius U, et al. FDG-PET for metabolic classification of residual lymphoma after chemotherapy. J Nucl Med 1994; 35:131 P.

165. Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Fass J, Teusch M, Bull U. Ergebnisse der Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-markierter Fluordesoxyglukose bei Differentialdiagnose und Staging des Pankreaskarzinoms. Radiologe 1996; 36(5):435-440.

166. Bares R. FDG-PET for staging of lymphnode metastases (Kongress Onkologie Berlin 08.-06.1998). 1998.

167. Bares R, Müller-Schauenburg W. Nuklearmedizinische Diagnostik der Niere. Radiologe 2000; 40(10):938-945.

168. Barker II FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. CANCER 1997; 79(1):115-126.

169. Barkovich AJ, Berkovic SF, Cascino GD, Chiron C, Duncan JS, Gadian DG et al. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. EPILEPSIA 1997; 38(11):1255-1256.

170. Baron JC. Neuroimaging in European academic neurology: present status and further organization. Eur J Neurol 1998; 5:5-15.

171. Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, Marsden PK, Binnie CD, Polkey CE et al. Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies. EPILEPSIA 1998; 39(7):753-766.

172. Barrington SF. Clinical uses of PET in neurology. Nucl Med Commun 2000; 21(3):237-240.

173. Bartenstein P, Hasfeld M, Schober O, Matheja P, Schafers M, Budde T et al. 201Tl reinjection predicts improvement of left ventricular function following revascularization. Nuklearmedizin 1993; 32(2):87-90.

174. Bartenstein P, Koepp M. Benzodiazepinrezeptordarstellung mit Postitronenemissionstomographie und Single-photon-Emissionstomographie. Nervenarzt 1995; 66(6):412-421.

175. Bartenstein P. Contribution of SPECT and PET in clinical practice. In: Brandt Th, editor. The Decade of the Brain: Hirnfunktion und Bildgebung - ein Symposium. Stuttgart: Thieme, 1995: 112-117.

176. Bartenstein P, Grunwald F, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Benkert O et al. Klinische Anwendung der SIngle-Photon-Emissionstomographie in der Neutomedizin; Teil 2: Dementielle Erkrenkungen, Psychosen, Entzündungen, Schädelhirntrauma. Nuklearmedizin 2001;(8):218-232.

177. Barthel H, Müller U, Wächter T, Slomka P, Dannenberg C, Murai T et al. Multimodale SPECT- und MRT-Bilddatenanalyse zur Verbesserung der Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Radiologe 2000; 40(10):863-869.

178. Bartlett EJ, Brodie JD, Wolf AP, Christman DR, Laska E, Meissner M. Reproducibility of cerebral glucose metabolic measurements in resting human subjects. J Cereb Blood Flow Metab 1988; 8(4):502-512.

179. Bartlett EJ, Barouche F, Brodie JD, Wolkin A, Angrist B, Rotrosen J et al. Stability of resting deoxyglucose metabolic values in PET studies of schizophrenia. Psychiatry Res 1991; 40(1):11-20.

180. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. J NUCL MED 1996; 37(6):931-938.

181. Bastert G, Costa SD. Operation des primären Mammakarzinoms. Onkologe 1995; 1:198-204.

182. Batista JF, Pereztol O, Valdes JA, Sanchez E, Stusser R, Rochela LM et al. Improved detection of myocardial perfusion reversibility by rest-nitroglycerin Tc-99m-MIBI: comparison with Tl-201 reinjection. J Nucl Cardiol 1999; 6(5):480-486.

183. Baum RP, Adams S, et al. Diagnostische Genauigkeit der Ganzkörper-FDG-PET beim prä-

operativen Lymphknoten-Staging von Oropharynx-Karzinomen. Nucl Med 1996; 35:A21.

184. Baum RP, Weidmann E, Adams S, Hertel A, Knupp B, Elsner S et al. Serial Whole Body FDG-PETC compared to Conventional Diagnostic Imaging in Patients with Malignant Lymphomas: Results of a Prospective Study. Oncol 1996; 705:1208.

185. Baumgartner H, Porenta G, Lau Y-K, Wutte M, Klaar U, Mehrabi M et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT. Correlation with histopathology in explanted hearts. J Am Coll Cardiol 1998; 32(6):1701-1708.

186. Bax JJ, Visser FC, van Lingen A, Visser CA, Teule GJ. Myocardial F-18 fluorodeoxyglucose imaging by SPECT. CLIN NUCL MED 1995; 20(6):486-490.

187. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, Fioretti PM, van Lingen A, Reijs AE et al. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 28(3):558-564.

188. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. J AM COLL CARDIOL 1997; 30(6):1451-1460.

189. Bax JJ, Valkema R, Visser FC, Poldermans D, Cornel JH, van Lingen A et al. Detection of myocardial viability with F-18-fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography [editorial]. G Ital Cardiol 1997; 27(11):1181-1186.

190. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, Fioretti PM, Huitink JM, Van LA et al. F18-fluorodeoxglucose single-photon emission computed tomography predicts functional outcome of dyssynergic myocardium after surgical revascularization. J NUCL CARDIOL 1997; 4(4):302-308.

191. Bax JJ, Visser FC, van Lingen A, Cornel JH, Fioretti PM, van der Wall EE. Metabolic imaging using F18-fluorodeoxyglucose to assess myocardial viability. Int J Card Imaging 1997; 13(2):145-155.

192. Bax JJ, Veening MA, Visser FC, van Lingen A, Heine RJ, Cornel JH et al. Optimal metabolic conditions during fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging; a comparative study using different protocols. Eur J Nucl Med 1997; 24(1):35-41.

193. Bax JJ, Visser FC, Elhendy A, Poldermans D, Cornel JH, van Lingen A et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after revascularization using different perfusion-metabolism criteria. J Nucl Med 1999; 40(11):1866-1873.

194. Bax JJ, Patton JA, Poldermans D, Elhendy A, Sandler MP. 18-Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. Semin Nucl Med 2000; 30(4):281-298.

195. Baxter-LR J, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. Arch Gen Psychiatry 1985; 42(5):441-447.

196. Baxter-LR J, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen Psychiatry 1989; 46(3):243-250.

197. Baxter Jr, Phelps M, et al. Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders: Studies With Positron Emission Tmography an Fluorodeoxyglucose F 18. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:441-447.

198. Bayar E, Mathew P, Jasty R, Matloub Y, Robinson MG. Anterior mediastinal mass in childhood non-Hodgkin lymphoma: dilemma of post-therapy imaging. Med Pediatr Oncol 2000; 34(2):157-161.

199. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography. 1991.

200. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography of the central nervous system. 1992.

201. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography for assessment of myocardial viability. 1994.

202. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography for diagnosis of cardiomyopathy. 1994.

203. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography or single-photon emission computed tomography of the central nervous System: Assessment of cerebrovascular disease. 1996.

204. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography or single-photon emission computed tomography of the central nervous system: Management of epilepsy. 1996.

205. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography or single-photon emission computed tomography of the Central nervous system: Diagnosis an management of brain tumors. 1996.

206. BCBS Blue Cross Blue Shield. FDG positron emission tomography for non-CNS cancers. 1997.

207. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography for oncology indications. 1997.

208. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography myocardial perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. 1997.

209. BCBS Blue Cross Blue Shield. Positron emission tomography-oncology indications. 1999.

210. BCBS Blue Cross Blue Shield, Samson D, Redding Flamm C, Aronson N. FDG Positron Emission Tomography for Evaluating Breast Cancer. 2001.

211. Beanlands RS, Muzik O, Melon P, Sutor R, Sawada S, Muller D et al. Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. J Am Coll Cardiol 1995; 26(6):1465-1475.

212. Beanlands RS, Nahmias C, Gordon E, Coates G, deKemp R, Firnau G et al. The effects of beta(1)-blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction: A double-blind, placebo-controlled, positron-emission tomography study. CIRCULATION 2000; 102(17):2070-2075.

213. Beanlands RSB, DeKemp RA, Smith S, Johansen H, Ruddy TD, Aung M et al. F-18-fluorodeoxyglucose PET imaging alters clinical decision making in patients with impaired ventricular function. Am J Cardiol 1997; 79(8):1092-1095.

214. Beanlands RSB, Hendry PJ, Masters RG, DeKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. CIRCULATION 1998; 98(19 Sup):II51-II56.

215. Becher H, Lüderitz B. Perspektiven moderner bildgebender Verfahren in der Herzdiagnostik. DÄB 1998; 95(41):C-1809-C-1810.

216. Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc 2001; 53(7):784-789.

217. Beckmann MW. Internationale Konsensuskonferenz zur primären Behandlung des Mammacarzinoms. Frauenheilkunde plus 1998;2-5.

218. Beets G, Penninckx F, Schiepers C, Filez L, Mortelmans L, Kerremans R et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. Br J Surg 1994; 81(11):1666-1670.

219. Bell WL, Keyes Jjr, Mathews VP, et al. Sensitivity an Complementary of Volumetric and Qualitative MRI, PET an Ictal SPECT in Surgically-proven Temporal Lobe Epilepsy. NEUROLOGY 1997; 48:A 21.

220. Beller GA. Current status of nuclear cardiology techniques. Curr Probl Cardiol 1991; 16(7):451-535.

221. Beller GA, Zaret BL. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. CIRCULATION 2000; 101:1465-1478.

222. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest 1998; 114(3):713-722.

223. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. J Nucl Med 1999; 40(8):1241-1245.

224. Benatar NA, Cronin BF, O'Doherty MJ. Radiation dose rates from patients undergoing PET: implications for technologists and waiting areas. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):583-589.

225. Benbadis SR, So NK, Antar MA, Barnett GH, Morris HH. The value of PET scan (and MRI and Wada test) in patients with bitemporal epileptiform abnormalities. Arch Neurol 1995; 52(11):1062-1068.

226. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med 1992; 22(3):607-615.

227. Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RS et al. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. Neuropsychologia 1993; 31(9):907-922.

228. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. Psychol Med 1993; 23(3):579-590.

229. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Psychol Med 1995; 25(2):247-261.

230. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D et al. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. Acta Otolaryngol Stockh 1996; 116(2):332-335.

231. Bender H, Schomburg A, Albers P, Ruhlmann J, Biersack HJ. Possible role of FDG-PET in the evaluation of urologic malignancies. Anticancer Res 1997; 17(3B):1655-1660.

232. Bender H, Schomburg A, Albers P, Ruhlmann J, Biersack HJ. Possible role of FDG-PET in the evaluation of urologic malignancies. Anticancer Res 1997; 17(3 B):1655-1660.

233. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. Anticancer Res 1997; 17(3B):1687-1692.

234. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J et al. Value of sup(18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. Anticancer Res 1997; 17(3 B):1687-1692.

235. Bender H, Bangard N, Metten N, Bangard M, Mezger J, Schomburg A et al. Possible role of FDG-PET in the early prediction of therapy outcome in liver metastases of colorectal cancer. Hybridoma 1999; 18(1):87-91.

236. Benecke R. Multisystemdegenerative Erkrankungen mit Parkinson-Syndrom. Differentialdiagnostische und differentialtherapeutische Aspekte. Nervenarzt 1999; 70 Suppl 1:S35-S41.

237. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. CIRCULATION 1999; 99(14):1866-1871.

238. Bengel FM, Schwaiger M. Nuklearmedizinische Untersuchungen des Herzens. Radiologe 2000; 40(10):897-903.

239. Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. Arch Gen Psychiatry 1990; 47(9):840-848.

240. Benkert O, Hippius H. Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, 1995.

241. Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Buchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. World J Surg 1999; 23(9):882-887.

242. Berent S, Giordani B, Foster N, Minoshima S, Lajiness-O'Neill R, Koeppe R et al. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. J Psych Res 1999; 33(1):7-16.

243. Berger M. Affektive Erkrankungen. In: Berger M, editor. Psychiatrie und Psychotherapie. Urban & Schwarzenberg, 1999.

244. Bergstrom M, Collins VP, Ehrin E, Ericson K, Eriksson L, Greitz T et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine. J Comput Assist Tomogr 1983; 7(6):1062-1066.

245. Bergstrom M, Ericson K, Hagenfeldt L, Mosskin M, von Holst H, Noren G et al. PET study of methionine accumulation in glioma and normal brain tissue: competition with branched chain amino acids. J Comput Assist Tomogr 1987; 11(2):208-213.

246. Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, Langstrom B. PET as a tool in the clinical evaluation of pituitary adenomas. J Nucl Med 1991; 32(4):610-615.

247. Bergstrom M, Muhr C, Jossan S, Lilja A, Nyberg G, Langstrom B et al. Differentiation of pituitary adenoma and meningioma: Visualization with positron emission tomography and (sup(11)C)-L-deprenyl. Neurosurgery 1992; 30(6):855-861.

248. Bergstrom M, Juhlin C, Bonasera TA, Sundin A, Rastad J, Akerstrom G et al. PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11 beta - hydroxylase tracer sup(11)C-metomidate. J Nucl Med 2000; 41(2):275-282.

249. Berlangieri SU, Brizel DM, Scher RL, Schifter T, Hawk TC, Hamblen S et al. Pilot study of positron emission tomography in patients with advanced head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy. Head and Neck 1994; 16(4):340-346.

250. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. Eu J Cardiothorac Surg 1999; 16(Sup 1):25-30.

251. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16 Suppl 1:S25-S30.

252. Berlangieri SU, Scott AM. Metabolic staging of lung cancer [editorial]. NEJM 2000; 343(4):290-292.

253. Berman CG, Clark RA. Positron emission tomography in initial staging and diagnosis of persistent or recurrent disease. Curr Opin Oncol 2000; 12(2):132-137.

254. Berman DS, Kiat H, Van Train KF, Friedman J, Garcia EV, Maddahi J. Comparison of SPECT using technetium-99m agents and thallium-201 and PET for the assessment of myocardial perfusion and viability. Am J Cardiol 1990; 66(13 E):72-79.

255. Berry JJ, Hoffman JM, Steenbergen C, Baker JA, Floyd C, Van Trigt P et al. Human pathologic correlation with PET in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. J Nucl Med 1993; 34(1):39-47.

256. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med 2000; 41(8):1369-1379.

257. Bezjak A. Stereotactic radiotherapy for brain metastases: A true therapeutic breakthrough or... Clin Oncol 2001; 13(2):103-104.

258. Bicik I, Radanov BP, Schafer N, Dvorak J, Blum B, Weber B et al. PET with 18fluorodeoxyglucose and hexamethylpropylene amine oxime SPECT in late whiplash syndrome. NEUROLOGY 1998; 51(2):345-350.

259. Biedenstein S, Schafers M, Stegger L, Kuwert T, Schober O. Three-dimensional contour detection of left ventricular myocardium using elastic surfaces. Eur J Nucl Med 1999; 26(3):201-207.

260. Biersack HJ, Coenen HH, Stocklin G, Reichmann K, Bockisch A, Oehr P et al. Imaging of brain tumors with L-3-[123I]iodo-alpha-methyl tyrosine and SPECT. J Nucl Med 1989; 30(1):110-112.

261. Biersack HJ, Bender H, et al. FDG-PET in Clinical Oncology: Review and Evaluation of Results of a Private Clinical PET Center. Nucl Med Ann 1997;1-29.

262. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, Gagnon D, Arsenault A. Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlations with clinical, electrocardiographic

and angiographic findings [see comments]. J Am Coll Cardiol 1991; 18(7):1684-1691.

263. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest technetium-99m sestamibi tomography in combination with short-term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. J Am Coll Cardiol 1994; 24(5):1282-1289.

264. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Rossi V, Fazzini PF. Technetium-99m-sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict postrevascularization recovery. J NUCL MED 1995; 36(11):1994-2000.

265. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Comeau RM, Cyr M et al. Localization of somatosensory function by using positron emission tomography scanning: A comparison with intraoperative cortical stimulation. J Neuro Surg 1999; 90(3):478-483.

266. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Pike GB, Reutens DC. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. J Neurosurg 1999; 91(6):915-921.

267. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J. Serotonin 5-HT2 receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. Br J Psychiatry 1997; 171:444-448.

268. Black KL, Emerick T, Hoh C, Hawkins RA, Mazziotta J, Becker DP. Thallium-201 SPECT and positron emission tomography equal predictors of glioma grade and recurrence. Neurol Res 1994; 16(2):93-96.

269. Blasberg RG, Roelcke U, Weinreich R, Beattie B, Von Ammon K, Yonekawa Y et al. Imaging brain tumor proliferative activity with (sup (124)I)iododeoxyuridine. Cancer Res 2000; 60(3):624-635.

270. Blasberg RG, Roelcke U, Weinreich R, Beattie B, Von Ammon K, Yonekawa Y et al. Imaging brain tumor proliferative activity with [124I]iododeoxyuridine. Cancer Res 2000; 60(3):624-635.

271. Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, Buchert R, Klutmann S, Mester J et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer. J Nucl Med 1999; 40(12):2021-2024.

272. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography: A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. Arch Dermatol 1995; 131(12):1394-1398.

273. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. Ann Thoracic Surg 1997; 64(3):770-777.

274. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D et al. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(5):444-447.

275. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H et al. Clinical value of ((sup(18)F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infectious Diseases 2001; 32(2):191-196.

276. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM, Kaplan EL, Burney RE, Prinz R. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. Surgery 1993; 114(4):728-735.

277. Blum DE, Ehsan T, Dungan D, Karis JP, Fisher RS. Bilateral temporal hypometabolism in epilepsy. EPILEPSIA 1998; 39(6):651-659.

278. Boecker H, Kuwert T, Langen KJ, Lange HW, Czech N, Ziemons K et al. SPECT with HMPAO compared to PET with FDG in Huntington disease. J Comput Assist Tomogr 1994; 18(4):542-548.

279. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Conrad B. Aktivierungsstudien des motorischen Systems - in vivo Untersuchungen mittels PET und FMRI. Nuklearmediziner 1997; 20:33-38.

280. Boeni R, Huch-Boni RA, Steinert H, et al. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Br J Dermatol 1995; 132:556-562.

281. Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, Schmitz T, Audretsch W, Nitz U et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. Eur J Nucl Med 1999; 26(3):226-230.

282. Boffa GM, Zanco P, Della Valentina P, et al. Positron emission tomography is a useful tool in differentiating idiopathic from ischemic dilated cardiomyopathy. Int J Card Imag 2000; 74(1):67-74.

283. Bogduk N, Teasell R. Whiplash: the evidence for an organic etiology. Arch Neurol 2000; 57(4):590-591.

284. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C et al. Indium-111 OncoScint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: Early observations. Clin Nucl Med 1995; 20(3):230-236.

285. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, Thoms J, Kroger S, Werner JA et al. F-18-FDG-PET zur Detektion des okkulten Primärtumors bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen der Halsregion. Laryngo- Rhino- Otologie 1999; 78(8):445-449.

286. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Buchert R, Kroger S, Werner JA, Mester J et al. Value of F-18-FOG PET in patients with cervical lymph node metastases of unknown origin. Radiol Oncol 1999; 33(3):207-213.

287. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA et al. FDG

PET detection of unknown primary tumors. J Nucl Med 2000; 41(5):816-822.

288. Boiselle PM. MR imaging of thoracic lymph nodes. A comparison of computed tomography and positron emission tomography. Magn Reson Imaging Clin N Am 2000; 8(1):33-41.

289. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: Evaluation at pet with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1995; 194(1):131-134.

290. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, Chiti A, Castellani MR, Greco M et al. Axillary lymph node metastases detection with nuclear medicine approaches in patients with newly diagnosed breast cancer: Can positron emission tomography (PET) with sup(18)F-FDG be considered as the best method? Int J Oncol 1996; 8(4):693-699.

291. Bombardieri E, Aliberti G, de Graaf C, Pauwels E, Crippa F. Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer. Semin Surg Oncol 2001; 20(2):134-146.

292. Boni R, Boni RA, Steinert H, Burg G, Buck A, Marincek B et al. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Br J Dermatol 1995; 132(4):556-562.

293. Boni R, Huch-Boni RA, Steinert H, von Schulthess GK, Burg G. Early detection of melanoma metastasis using fludeoxyglucose F 18 positron emission tomography. Arch Dermatol 1996; 132(8):875-876.

294. Boni R, Blauenstein P, Dummer R, von Schulthess GK, Schubiger PA, Steinert HC. Non-invasive assessment of tumour cell proliferation with positron emission tomography and sup(76)Br]bromodeoxyuridine. Melanoma Res 1999; 9(6):569-573.

295. Bonne O, Krausz Y. Pathophysiological significance of cerebral perfusion abnormalities in major depression-trait or state marker? Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7(3):225-233.

296. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, O'Gara PT, White GG, McIntosh CL et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. CIRCULATION 1988; 78(5 Pt 1):1108-1120.

297. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose [see comments]. CIRCULATION 1991; 83(1):26-37.

298. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. CIRCULATION 1991; 84(4):1625-1635.

299. Bonow RO. The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75(3):17A-25A.

300. Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG et al. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62(2):133-140.

301. Boon P, Vandekerckhove T, Achten E, Thiery E, Goossens L, Vonck K et al. Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. Acta Neurol Belg 1999; 99(4):256-265.

302. Boren ELJ, Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Comparison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI(Tl) crystals in patients with suspected body malignancies. EUR J NUCL MED 1999; 26(4):379-387.

303. Borges M, Thoné F, Wouters L, Ausma J, Shivalkar B, Flameng W. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in pötients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? Cardiovasc Pathol 1993; 2:237-245.

304. Borges NS, Shaw LK. The added value of simultaneous myocardial perfusion and left ventricular function. Curr Opin Cardiol 1999; 14(6):460-463.

305. Borght TV, Pauwels S, Lambotte L, Labar D, De Maeght S, Stroobandt G et al. Brain tumor imaging with PET and 2-(carbon-11)thymidine. J Nucl Med 1994; 35(6):974-982.

306. Borner AR, Voth E, Wienhard K, Wagner R, Schicha H. F-18-FDG-PET bei Schilddrüsen-Autonomien. Nuklearmedizin 1999; 38(1):1-6.

307. Bottcher M, Botker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. CIRCULATION 1999; 99(14):1795-1801.

308. Boyd HL, Gunn RN, Marinho NVS, Karwatowski SP, Bailey DL, Costa DC et al. Non-invasive measurement of left ventricular volumes and function by gated positron emission tomography. Eur J Nucl Med 1996; 23(12):1594-1602.

309. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. Am Surgeon 1999; 65(12):1183-1185.

310. Böhmig M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Diagnostik und Staging des PAnkreaskarzinoms. DMW 2001; 126:113-116.

311. Br Stand Inst. Radionuclide imaging devices. Characteristics and test conditions. Positron emission tomographs. 1998.

312. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, Nikkels PG, Roodenburg JL, Boering G et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. J Nucl Med 1995; 36(2):211-216.

313. Braams JW, Pruim J, Nikkels PG, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. J Nucl Med 1996; 37(6):897-901.

314. Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. Int J Oral Maxillofac Surg 1997; 26(2):112-115.

315. Braga FJ, Flamen P, Mortelmans L, Stroobants S, Homans F, Maes A. Ga-67-positive and F-18 FDG-negative imaging in well-differentiated hepatocellular carcinoma. Clin Nucl Med 2001; 26(7):642.

316. Bragg DG, Hricak H. Imaging in gynecologic malignancies. CANCER 1993; 71(4 Suppl):1648-1651.

317. Brandt-Mainz K, Müller SP, Görges R, Saller B, Bockisch A. Positronen Emissions Tomographie mit Fluor-18-FDG in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinomes. Nuklearmedizin 1998; 37:A 24-V 84.

318. Brandt-Mainz K, Muller SP, Gorges R, Saller B, Bockisch A. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):490-496.

319. Brandt Th. Zerebrale Aktivierungsstudien mit PET und FMRT, klinische Relevanz? Nuklearmediziner 1997; 20:27-321.

320. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. Arch Gen Psychiatry 1997; 54(4):364-374.

321. Brennan MF. PET Scanning in Malignancy: Infant, Adolescent or Mature Citizen? Ann Surg 2001; 233(3):320-321.

322. Briele B, Willkomm P, Grunwald F, Ruhlmann J, Biersack HJ. Darstellung sekundärer pulmonaler Veränderungen bei zentralen Bronchialkarzinomen in der F-18-FDG-PET. Nuklearmedizin 1999; 38(8):323-327.

323. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Altehoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. J Nucl Med 2001; 42(4):591-595.

324. Britton KE, Feneley MR, Jan H, Chengazi VU, Granowska M. Prostate cancer: the contribution of nuclear medicine. BJU Int 2000; 86 Suppl 1:135-142.

325. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer [see comments]. N Engl J Med 1998; 338(25):1798-1804.

326. Brock CS, Bower M. Current perspectives in gliomas. Med Oncol 1997; 14(2):103-120.

327. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, Matthews J, Osman S, Evans H et al. Early evaluation of tumour metabolic response using [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: a pilot study following the phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade gliomas. Br J Cancer 2000; 82(3):608-615.

328. Brodie JD, Christman DR, Corona JF, et al. Patterns of metabolic activity in the treatment of schizophrenia. Annals of Neurology 1984; 15:166-169.

329. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. Psychiatry Res 1998; 84(1):1-6.

330. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy [see comments]. ANN NEUROL 1990; 28(4):547-555.

331. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. ANN NEUROL 1992; 31(2):184-192.

332. Brooks DJ. Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. J Neurol Sci 1993; 115(1):1-17.

333. Brooks DJ. PET and SPECT studies in Parkinson's disease. Baillieres Clin Neurol 1997; 6(1):69-87.

334. Brooks DJ. Monitoring neuroprotection and restorative therapies in Parkinson's disease with PET. J Neural Transm Suppl 2000;(60):125-137.

335. Brooks DJ. Monitoring neuroprotection and restorative therapies in Parkinson's disease with PET. J Neural Transm Suppl 2000; 60:125-137.

336. Brooks DJ. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. J Neurol 2000; 247 Suppl 2:II11-II18.

337. Brooks DJ, Piccini P. Non-invasive in vivo imaging of transplant function. Prog Brain Res 2000; 127:321-332.

338. Brooks DJ, Samuel M. The effects of surgical treatment of Parkinson's disease on brain function: PET findings. NEUROLOGY 2000; 55(12 Suppl 6):S52-S59.

339. Brown KA, Heller GV, Landin RS, Shaw LJ, Beller GA, Pasquale MJ et al. Early dipyridamole (99m)Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging [see comments]. CIRCULATION 1999; 100(20):2060-2066.

340. Brown RG, Scott LC, Bench CJ, Dolan RJ. Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. Psychol Med 1994; 24(4):829-847.

341. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. N Engl J Med 2001; 344(15):1145-1151.

342. Bruce DM, Evans NTS, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-(sup(18)F)-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. Eu J Sur Oncol 1995; 21(3):280-283.

343. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. Ann Surg 2001; 233(3):300-309.

344. Brucher JM. Neuropathological diagnosis with stereotactic biopsies. Possibilities, difficulties and requirements. Acta Neurochir (Wien) 1993; 124(1):37-39.

345. Brucke T, Djamshidian S, Bencsits G, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. J Neurol 2000; 247 Suppl 4:IV/2-IV/7.

346. Bruehlmeier M, Roelcke U, Amsler B, Schubert KH, Hausmann O, Von Ammon K et al. Effect of radiotherapy on brain glucose metabolism in patients operated on for low grade astrocytoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(5):648-653.

347. Bruening R, Yousry T, Bucher SF, Reiser M. Results an Clinical Impact of Functional Magnetic Resonance Imaging (F-MRI). In: Brandt Th, editor. The Decade of the Brain: Hirnfunktion und Bildgebung - ein Symposium. Stuttgart: Thieme, 1995: 99-104.

348. Brun E, Ohlsson T, Erlandsson K, Kjellen E, Sandell A, Tennvall J et al. Early prediction of treatment outcome in head and neck cancer with 2- (18)FDG PET. ACTA ONCOL 1997; 36(7):741-747.

349. Brundin P, Pogarell O, Hagell P, Piccini P, Widner H, Schrag A et al. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazaroids in Parkinson's disease. Brain 2000; 123 (Pt 7):1380-1390.

350. Brunetti A, Alfano B, Soricelli A, Tedeschi E, Mainolfi C, Covelli EM et al. Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value. NUCL MED BIOL 1996; 23(6):699-715.

351. Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert HR. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. J Am Coll Cardiol 1987; 10(3):557-567.

352. Brunken RC, Kottou S, Nienaber CA, Schwaiger M, Ratib OM, Phelps ME et al. PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at T1-201 SPECT. RADIOLOGY 1989; 172(1):65-73.

353. Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Nienaber C, Phelps ME, Schelbert HR. Positron emission tomography detects metabolic viability in myocardium with persistent 24-hour single-photon emission computed tomography sup (201)Tl defects. CIRCULATION 1992; 86(5):1357-1369.

354. Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Nienaber CA, Phelps ME, Schelbert HR. Persistierende Defekte im 24-Stunden-Thallium 201-SPECT, Plasma-Thalium-Konzentration und Myokardvitalität mit PET. Herz 1994; 19(1):28-41.

355. Brush JP. Positron emission tomography in urological malignancy. Curr Opin Urol 2001; 11(2):175-179.

356. Buchmann I, Guhlmann CA, Elsner K, Gfrorer W, Schirrmeister H, Kotzerke J et al. F-18-FDG-PET Zur Primärdiagnostik und Dignitätsbeurteilung pleuraler Prozesse. Nuklearmedizin 1999; 38(8):319-322.

357. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer C, Finke J et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. CANCER 2001; 91(5):889-899.

358. Buchpiguel CA, Alavi JB, Alavi A, Kenyon LC. PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain [clinical conference]. J NUCL MED 1995; 36(1):159-164.

359. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, Waters RN, Cappelletti J, van Kammen DP et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982; 39(3):251-259.

360. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH, Cappelletti J, King AC, Johnson J et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1984; 41(12):1159-1166.

361. Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, Holcomb H, Kessler R, Johnson J et al. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. J Affect Disord 1986; 10(2):137-152.

362. Buchsbaum MS, Wu J, Haier R, Hazlett E, Ball R, Katz M et al. Positron emission tomography assessment of effects of benzodiazepines on regional glucose metabolic rate in patients with anxiety disorder. Life Sci 1987; 40(25):2393-2400.

363. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L et al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. Biol Psychiatry 1997; 41(1):15-22.

364. Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? J Nucl Med 2001; 42(5):721-725.

365. Bulkley BH, Hutchins GM, Bailey I, Strauss HW, Pitt B. Thallium 201 imaging and gated cardiac blood pool scans in patients with ischemic and idiopathic congestive cardiomyopathy. A clinical and pathologic study. CIRCULATION 1977; 55(5):753-760.

366. Bull U, Foroutan Y, Hellwig D, Kaiser HJ, Schulz G, Sabri O et al. Vergleich von relativer 18FDG-Aufnahme mit metabolischer Rate (MRGlukose) im Myokard bei KHK, klassifiziert mit 99mTc-MIBI. Nuklearmedizin 1995; 34(6):223-228.

367. Bumann D, de Wit M, Beyer W, Beese M, Lubeck M, Bucheler E et al. Computertomographie und F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie im Staging maligner Lymphome: ein Vergleich. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1998; 168(5):457-465.

368. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(3):278-284.

369. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. Am J Cardiol 1991; 68(5):504-508.

370. Burt RW, Perkins OW, Oppenheim BE, Schauwecker DS, Stein L, Wellman HN et al. Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-FDG PET and rest thallium-201 SPECT for detection of myocardial viability. J NUCL MED 1995; 36(2):176-179.

371. Bury T, Paulus P, Corhay JL, Weber T, Benoit T, Radermecker MF et al. [Evaluation of the focal pulmonary abnormality by positron emission tomography imaging: Preliminary study] APPORT DIAGNOSTIQUE DE LA TOMOGRAPHIE A EMISSION DE POSITONS DANS L'EVALUATION D'UNE OPACITE PULMONAIRE UNIQUE: ETUDE PRELIMINAIRE CHEZ 30 PATIENTS. Med Nucl 1996; 20(1):77-82.

372. Bury T, Corhay JL, Paulus P, Weber T, D'Harcour JB, Limet R et al. [Positron emission tomography in the evaluation of intrathoracic lymphatic extension of non-small cell bronchial cancer. A preliminary study of 30 patients] Tomographie a emission de positons dans l'evaluation de l'extension ganglionnaire intrathoracique du cancer bronchique non petites cellules. Etude preliminaire chez 30 patients. Rev Mal Respir 1996; 13(3):281-286.

373. Bury T, Corhay JL, Paulus P, Weber T, D'Harcour JB, Limet R et al. [Positron emission tomography in assessing mediastinal involvement] TOMOGRAPHIE A EMISSION DE POSITONS DANS L'EVALUATION DE L'EXTENSION GANGLIONNAIRE INTRATHORACIQUE DU CANCER BRONCHIQUE NON PETITES CELLULES. Rev Mal Resp 1996; 13(3):281-286.

374. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. Eu Resp J 1996; 9(3):410-414.

375. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Hustinx R, Radermecker M, Rigo P. Staging of non-small-cell lung cancer by whole-body fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography. Eur J Nucl Med 1996; 23(2):204-206.

376. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Weber T, Ghaye B et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1996; 9(12):2560-2564.

377. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Rigo P, Radermecker MF. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: Preliminary report. Thorax 1997; 52(2):187-189.

378. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non- small cell lung cancer. Eur Respir J 1997; 10(11):2529-2534.

379. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med 1998; 25(9):1244-1247.

380. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 1999; 14(6):1376-1380.

381. Bury T, Rigo P. [Contribution of positron emission tomography for the management of lung cancer]. Rev Pneumol Clin 2000; 56(2):125-131.

382. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B et al. Whole-body sup(18)FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eu Resp J 1997; 20(11):2529-2534.

383. Bustany P, Chatel M, Derlon JM, Darcel F, Sgouropoulos P, Soussaline F et al. Brain tumor protein synthesis and histological grades: a study by positron emission tomography (PET) with C11-L-Methionine. J Neurooncol 1986; 3(4):397-404.

384. Büll U, Schwaiger M. Herz, Kreislauf. In: Büll U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp WH, Reiners Ch, Schober O, editors. Nuklermedizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999: 208-283.

385. Büll U, Bartenstein P, Kirsch C-M, Schicha H. Kombinationssysteme für SPECT, Koinzidenz, PET und CT. Nuklearmedizin 2000; 39:3-6.

386. Byrne TN. Imaging of gliomas. SEMIN ONCOL 1994; 21(2):162-171.

387. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. J Cogn Neurosci 2000; 12(1):1-47.

388. Calvo R, Marti-Climent JM, Richter JA, Penuelas I, Crespo-Jara A, et al. Three-Dimensional Clinical PET in Lung Cancer: Validation and Practical Strategies. J Nucl Med 2000; 41(3):439-448.

389. Camici PG, Gropler RJ, Jones T, L'Abbate A, Maseri A, Melin JA et al. The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. EUR HEART J 1996; 17(1):25-34.

390. Camici PG, Wijns W, Borgers M, De Silva R, Ferrari R, Knuuti J et al. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). CIRCULATION 1997; 96(9):3205-3214.

391. Camici PG, Dutka D. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: Contribution of PET to establishing a link. Am J Physiol - Heart Circulatiry Physiol 2001; 280(3):H929-H936.

392. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. CIRCULATION 1998; 98(2):119-125.

393. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. CIRCULATION 1999; 99(4):491-497.

394. Canty JM, Jr., Fallavollita JA. Chronic hibernation and chronic stunning: a continuum. J Nucl Cardiol 2000; 7(5):509-527.

395. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. Blood 1998; 91(9):3340-3346.

396. Carrel T, Jenni R, Haubold RS, von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. Eur J Cardiothorac Surg 1992; 6(9):479-484.

397. Carreras Delgado JL, Perez Castejon MJ, Montz AR, Nieto MC. [Positron emission tomography (PET) in the diagnosis and evaluation of lymphomas] Tomografia por emision de positrones (PET) en el diagnostico y valoracion de los linfomas. Sangre 1997; 42(4):315-321.

398. Carretta A, Landoni C, Melloni G, Ceresoli GL, Compierchio A, Fazio F et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases - a pilot study. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17(4):377-383.

399. Carrio I, Estorch M, Berna L, Lopez PJ, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. J Nucl Med 1995; 36(11):2044-2049.

400. Carrio I, Pieri PL, Narula J, Prat L, Riva P, Pedrini L et al. Noninvasive localization of human atherosclerotic lesions with indium 111-labeled monoclonal Z2D3 antibody specific for proliferating smooth muscle cells [see comments]. J Nucl Cardiol 1998; 5(6):551-557.

401. Casara D, Rubello D. Diagnostic scintigraphy in postoperative staging and follow-up of differentiated thyroid carcinoma. Rays 2000; 25(2):207-219.

402. Casey MJ, Gupta NC, Muths CK. Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994; 53(3):331-338.

403. Castillo M. Imaging intractable epilepsy: how many tests are enough? AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20(4):534-535.

404. Cave L. HCFA approves medicare coverage of PET scans. J Nat Canc Inst 2001; 93(3):177.

405. Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Conrad B. PET-Aktivierungsstudien bei Basalganglienerkrankungen: M. Parkinson und Dystonien. Nuklearmediziner 1997; 20:55-64.

406. Cecil MP, Kosinski AS, Jones MT, Taylor A, Alazraki NP, Pettigrew RI et al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. J Clin Epidemiol 1996; 49(7):735-742.

407. CEDIT, Agencia Eval Tecnol Sanit. PET (systematic review, primary research, expert panel, working group). 1999.

408. Cent Dev Radiol Health. Guidance for the submission of premarket notifications for emission of tomography devices and Accessories (SPECT and PET) and nuclear tomography systems. 1900.

409. Cent Eval Med Tek, Lassen U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.

410. Cent Pract Technol Assess. Myocardial perfusion imaging with rubidium 82 positron emission tomography. Health Technol Rev [10]. 1995.

411. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry [see comments]. J Am Coll Cardiol 1994; 23(2):384-389.

412. Chaiken L, Rege S, Hoh C, Choi Y, Jabour B, Juillard G et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. Int J Rad Oncol Biol Phys 1993; 27(2):455-464.

413. Chalmers TC. PET scans and technology assessment. JAMA 1988; 260(18):2713-2715.

414. Chan RKM, Lee KJ, Calafiore P, Berlangieri SU, McKay WJ, Tonkin AM et al. Comparison of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1996; 27(7):1601-1611.

415. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. Neurosurgery 1989; 24(2):160-165.

416. ChangLai S-P, Kao C-H, Chieng P-U. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of head and neck in patients with nasopharyngeal carcinomas. Oncol Rep 1997; 4(6):1331-1334.

417. ChangLai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. Oncol Rep 2001; 8(2):337-339.

418. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. Int J Cancer 2001; 96(3):191-197.

419. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. Clin Nucl Med 2001; 25(11):905-910.

420. Chee MWL, Morris III HH, Antar MA, Van Ness PC, Dinner DS, Rehm P et al. Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy using interictal temporal spikes and positron emission tomography. Arch Neurol 1993; 50(1):45-48.

421. Chen EQ, Maclntyre WJ, Go RT, Brunken RC, Sara GB, Wong C et al. Myocardial viability studies using fluorine-18-FDG SPECT: A comparison with fluorine-18-FDG PET. J NUCL MED 1997; 38(4):582-586.

422. Chen KN, Xu GW. Diagnosis and treatment of esophageal cancer. World Chin J Digestol 2001; 8(2):196-202.

423. Cherrier MM, Small GW, Komo S, La Rue A. Mood state and cerebral metabolism in persons with age-associated memory impairment. Psychiatry Res 1997; 76(2-3):67-74.

424. Cherry SR, Phelps ME. Positron Emission Tomography: Methods and Instrumentation Diagnostic Nuclear Medicine. 3 ed. Williams & Wilkins, 1996.

425. Chin RJ, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(6 Pt 1):2090-2096.

426. Chisin R, Macapinlac HA. The indications of FDG-PET in neck oncology. Radiol Clin North Am 2000; 38(5):999-1012.

427. Chiti A, van Graafeiland BJ, Savelli G, Ferrari L, Seregni E, Castellani MR et al. Imaging of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours using radiolabelled somatostatin analogues. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 Suppl 2:S190-S194.

428. Chiti A, Briganti V, Fanti S, Monetti N, Masi R, Bombardieri E. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. Q J Nucl Med 2000; 44(1):42-49.

429. Choi D, Dong GN, Hong SB, Suh Y-L, Sang EK, Duk WR et al. White-matter change in mesial temporal sclerosis: Correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. EPILEPSIA 1999; 40(11):1634-1641.

430. Choi JY, Kim SE, Shin HJ, Kim BT, Kim JH. Brain tumor imaging with 99mTc-tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose. J Neurooncol 2000; 46(1):63-70.

431. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. J Nucl Med 2000; 41(5):808-815.

432. Choi N, Baumann M, Flentjie M, Kellokumpu-Lehtinen P, Senan S, Zamboglou N et al. Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer: present status. Lung Cancer 2001; 31(1):43-56.

433. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kim JY, Kim BT, Hoh CK et al. Quantification of myocardial blood flow using 13N-ammonia and PET: comparison of tracer models. J Nucl Med 1999; 40(6):1045-1055.

434. Christian TF, Clements IP, Gibbons RJ. Noninvasive identification of myocardium at risk in patients with acute myocardial infarction and nondiagnostic electrocardiograms with technetium-99m-Sestamibi. CIRCULATION 1991; 83(5):1615-1620.

435. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, Shah JR, Shah A, Canady A et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. Ann Neurol 1998; 44:858-866.

436. Chugani DC, Chugani HT. New directions in PET neuroimaging for neocortical epilepsy. Adv Neurol 2000; 84:447-456.

437. Chugani HT. Functional brain imaging in pediatrics. Pediatr Clin North Am 1992; 39(4):777-799.

438. Chung JK, So Y, Jae SL, Chang WC, Sang ML, Dong SL et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative sup (131)I whole-body scan. J Nucl Med 1999; 40(6):986-992.

439. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, Parolini M, Sara R, Massa D et al. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. EUR HEART J 2001; 22(11):964-971.

440. Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch K-M, Meyer J et al. Rationelle Diagnostik und Therapie der Inneren Medizin. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1997.

441. Clausen M, et al. Arbeitsgemeinschaft Standardisierung; Allgemeine Empfehlungen zur standardisierten Bilddokumentation. Nuklearmedizin 1997; 36:53-54.

442. Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, King AC, Pickar D et al. Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1989; 2(4):241-254.

443. Cohen RM, Andreason PJ, Sunderland T. The ratio of mesial to neocortical temporal lobe blood flow as a predictor of dementia. J Am Geriat Soc 1997; 45(3):329-333.

444. Coiffier B. How to interpret the radiological abnormalities that persist after treatment in non-Hodgkin's lymphoma patients? Ann Oncol 1999; 10(10):1141-1143.

445. Coleman RE. Pet in lung cancer. J Nucl Med 1999; 40(5):814-820.

446. Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Correlation of CT-guided fine-needle aspiration biopsy of the liver with fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of metastatic hepatic abnormalities. Diag Cytopath 1999; 21(1):39-42.

447. Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Initial evaluation of pulmonary abnormalities: CT-guided fine-needle aspiration biopsy and fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography correlation. Diag Cytopath 2000; 22(2):92-96.

448. Comm Eval Diffus Innov Technol. Positron emission tomography. 1997.

449. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. EPILEPSIA 1989; 30(4):389-399.

450. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. EPILEPSIA 1998; 39(12):1375-1376.

451. Conrad EU, Eary JF, Vernon CB. Percent change in FDG Uptake as Predictor of Patient Survival in Sarcoma Patients Treated with Neodjuvant Chemothrapy. J Nucl Med 2001; 42:307P.

452. Constantinidis I, Malko JA, Peterman SB, Long Jr RC, Epstein CM, Boor D et al. Evaluation of sup(1)H magnetic resonance spectroscopic imaging as a diagnostic tool for the lateralization of epileptogenic seizure foci. Br J Radiol 1996; 69(817):15-24.

453. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update. Nucl Med Biol 1996; 23(6):717-735.

454. Conti PS, Durski JM, Grafton ST, Singer PA. PET imaging of lacally recurrent and metastatic thyroid cancer. J Nucl Med 1996; 37(529):135.

455. Conti PS, Horwich T, Roman L, et al. Use of FDG-PET in Assessment of minimal disease after treatment of epithelical ovarian cancer. J Nucl Med 1997; 38:145.

456. Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA. Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. Thyroid 1999; 9(8):797-804.

457. Conversano A, Walsh JF, Geltman EM, Perez JE, Bergmann SR, Gropler RJ. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. Am Heart J 1996; 131(3):440-450.

458. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by sup(18)FDG pet: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol 1998; 16(10):3375-3379.

459. Cook GJ, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. Semin Nucl Med 1999; 29(1):69-79.

460. Cook GJR, Maisey MN, Fogelman I. Fluorine-18-FDG PET in Paget's disease of bone. J Nucl Med 1997; 38(9):1495-1497.

461. Cook GJR, Wong JCH, Smellie WJB, Young AE, Maisey MN, Fogelman I. sup(11)C]Methionine positron emission tomography for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism after surgery. Eu J Endocrinol 1998; 132(2):195-197.

462. Cook GJR, Cook G. Positron emission tomography (PET) in oncology. CME Bulletin Oncology 2001; 2/3:68-72.

463. Cook GJR. The clinical use of PET - Where are we now? Br J Radiol 2001; 74(881):399-401.

464. Cook IA, Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Osato S, Holschneider DH, Abrams M et al. Altered cerebral energy utilization in late life depression. J Affect Disord 1998; 49(2):89-99.

465. Cook MJ, Kilpatrick C. Imaging in epilepsy. CURR OPIN NEUROL 1994; 7(2):123-130.

466. Cooper B, Bickel H. [Prevalence and incidence of dementia diseases in the elderly population. Results of a population-related longitudinal study in Mannheim]. 1900.

467. Cooper M, Metz J, de Wit H, Cook E, Lorenz J, Brown T. Interclass drug effects and changes in regional brain glucose metabolism. Psychopharmacol Bull 1998; 34(2):229-232.

468. Coppens HJ, Slooff CJ, Paans AM, Wiegman T, Vaalburg W, Korf J. High central D2-dopamine receptor occupancy as assessed with positron emission tomography in medicated but therapy-resistant schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1991; 29(7):629-634.

469. Corabian P, Hailey D. Functional diagnostic imaging in epilepsy. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1998.

470. Costa DC, Pilowsky LS, Ell PJ. Nuclear medicine in neurology and psychiatry. The Lancet 1999; 354:1107-1111.

471. Coubes P, Awad IA, Antar M, Magdinec M, Sufka B. Comparison and spacial correlation of interictal HMPAO-SPECT and FDG-PET in intractable temporal lobe epilepsy. Neurolog Res 1993; 15(3):160-168.

472. Couper GW, McAteer D, Wallis F, Norton M, Welch A, Nicolson M et al. Detection of response to chemotherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. Br J Surg 1998; 85(10):1403-1406.

473. Cowley D, Corabian P, Hailey D, Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging in the assessment of myocardial viability: Part 1: Overview. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 1999.

474. Cowley D, Corabian P, Hailey D, Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging

in the assessment of myocardial viability: Part 1: overview; Part 2: Details of studies. 1999.

475. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J et al. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. Arch Neurol 1996; 53(11):1116-1120.

476. Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. Eur J Nucl Med 1993; 20(1):20-25.

477. Cremerius U, Striepecke E, Henn W, Weis J, Mull M, Lippitz B et al. 18FDG-PET bei intrakraniellen Meningeomen versus Grading, Proliferationsindex, Zelldichte und zytogenetische Analyse. Nuklearmedizin 1994; 33(4):144-149.

478. Cremerius U, Bares R, Weis J, Sabri O, Mull M, Schroder JM et al. Fasting improves discrimination of grade 1 and atypical or malignant meningioma in FDG-PET. J Nucl Med 1997; 38(1):26-30.

479. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, Sabri O, Zimny M, Wagenknecht G et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. J Nucl Med 1998; 39(5):815-822.

480. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with sup(18)F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. Nucl Med Comm 1998; 19(11):1055-1063.

481. Cremerius U, Adam G, Zimny M, Jaske G, Büll U. Vergleich von FDG-PET, CT und Tumormarkern beim Hodentumor-Staging. Nuklearmedizin 1998; 37(V 28):A 10.

482. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Gunther RW et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? - Results of a study in 50 patients. Urology 1999; 54(5):900-904.

483. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R et al. Klinische Wertigkeit der FDG-PET zur Therapie -Kontrolle bei malignen Lymphomen - Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 72 Patienten. Nuklearmedizin 1999; 38(1):24-30.

484. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. Nuklearmedizin 2001; 40(1):23-30.

485. Crippa F, Agresti R, Donne VD, Pascali C, Bogni A, Chiesa C et al. The contribution of positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) in the preoperative detection of axillary metastases of breast cancer: the experience of the National Cancer Institute of Milan. Tumori 1997; 83(2):542-543.

486. Crippa F, Seregni E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. EUR J NUCL MED 1998; 25(10):1429-1434.

487. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, Pascali C, Bogni A et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. J NUCL MED 1998; 39(1):4-8.

488. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. J Nucl Med 2000; 41(9):1491-1494.

489. Cronin V, Galantowicz P, Nabi HA. Development of oncology protocol using fluorine-18-FDG: One center's experience. J NUCL MED TECHNOL 1997; 25(1):66-69.

490. Cukiert A, Sousa A, Machado E, Buratini JA, Vieira J, Ferreira V et al. Paradigms for subdural grids' implantation in patients with refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58(3A):630-636.

491. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile [see comments]. J NUCL MED 1992; 33(4):505-511.

492. Curtis P, Dworkin H. Nuclear medicine and the thyroid gland: A retrospective review. J Nucl Med Technol 1995; 23(S):8-15.

493. Cutts DA, Spyrou N, Maguire RP, et al. A positron emission tomography analysis of glucose metabolism in Alzheimer's disease brain using (sup(18)F) fluorodeoxyglucose: A parallel study with elemental concentrations. J Radioanalytical Nucl Chemistry 2000; 244(1):179-184.

494. Czech N, Brenner W, Kampen WU, Henze E. Die diagnostische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der klinischen Onkologie. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125(18):565-567.

495. Czernin J, Barnard RJ, Sun KT, Krivokapich J, Nitzsche E, Dorsey D et al. Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. CIRCULATION 1995; 92(2):197-204.

496. d'Asseler YM, Koole M, Lemahieu I, Achten E, Boon P, De Deyn PP et al. Recent and future evolutions in NeuroSPECT with particular emphasis on the synergistic use and fusion of imaging modalities. Acta Neurol Belg 1997; 97(3):154-162.

497. D'Orazio AI, Maung K, Belani CP. Highlights from: 37th Annual American Society of Clinical Oncology Meeting. Clin Lung Cancer 2001; 2(4):252-257.

498. da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. EPILEPSIA 1997; 38(11):1198-1208.

499. Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, O'Connell JW, Hattner RS, Huberty JP et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally dener-

vated human and canine hearts--implications for clinical studies. J Nucl Med 1992; 33(8):1444-1450.

500. Dae MW. Imaging of myocardial sympathetic innervation with metaiodobenzylguanidine. J Nucl Cardiol 1994; 1(2 Pt 2):S23-S30.

501. Daenen F, Hustinx R, Belhocine T, Focan C, Honore P, Rigo P. [18FDG-PET imaging of pancreatic adenocarcinoma]. Rev Med Liege 2000; 55(2):89-94.

502. Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. Brain 2001; 124(Pt 5):1020-1032.

503. Dakik HA, Mahmarian JJ, Kimball KT, Koutelou MG, Medrano R, Verani MS. Prognostic value of exercise 201Tl tomography in patients treated with thrombolytic therapy during acute myocardial infarction. CIRCULATION 1996; 94(11):2735-2742.

504. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. AJR Am J Roentgenol 2001; 177(1):229-236.

505. Damasio AR. Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood [news; comment]. Nature 1997; 386(6627):769-770.

506. Damek DM, Hochberg FH. Clinical aspects of brain tumor. Curr Opin Neurol 1997; 10(6):452-458.

507. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. Melanoma Res 1996; 6(4):325-329.

508. Dammann F, Hoffmann J, et al. 18FDG-PET in der präoperativen Diagnostik bei Plattenepithel-Karzinomen des Kopf-/Halsbereiches (Kongreßbericht 1998). 408 (Abstract). 1998.

509. Dankerl A, Schirrmeister H, Buck A, Reske SN. Elevated FDG uptake in the lactating human breast. Clin Nucl Med 2001; 26(6):577-578.

510. Davis JP, Maisey MN, Chevretton EB. Positron emission tomography--a useful imaging technique for otolaryngology, head and neck surgery? [editorial]. J Laryngol Otol 1998; 112(2):125-127.

511. Davis PW, Perrier ND, Adler L, Levine EA. Incidental thyroid carcinoma identified by positron emission tomography scanning obtained for metastatic evaluation. Am Surg 2001; 67(6):582-584.

512. Davis WK, Boyko OB, Hoffman JM, Hanson MW, Schold Jr SC, Burger PC et al. (sup(18)F)2-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia. Am J Neuroradiol 1993; 14(3):515-527.

513. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. CIRCULATION 1994; 90(2):808-817.

514. de Braud F., al Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. SEMIN ONCOL 1993; 20(3):273-278.

515. De Gaetano AM, Vecchioli A, Minordi LM, Parrella A, Gaudino S, Masselli G et al. Role of diagnostic imaging in abdominal lymphadenopathy. Rays 2000; 25(4):463-484.

516. De Hullu JA, Pruim J, Que TH, Aalders JG, Boonstra H, Vaalburg W et al. Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L-1-sup(11)C]-tyrosine positron emission tomography. Int J Gynecol Cancer 1999; 9(2):141-146.

517. De Reuck J, Decoo D, Marchau M, Santens P, Lemahieu I, Strijckmans K. Positron emission tomography in vascular dementia [see comments]. J Neurol Sci 1998; 154(1):55-61.

518. De Reuck J, Santens P, Keppens J, De Bleecker J, Strijckmans K, Goethals P et al. Cobalt-55 positron emission tomography in recurrent ischaemic stroke. Clin Neurol Neurosurg 1999; 101(1):15-18.

519. De Reuck J, Santens P, Goethals P, Strijckmans K, Lemahieu I, Boon P et al. Methyl-sup(11)C] thymidine positron emission tomography in tumoral and non-tumoral cerebral lesions. Acta Neurol Belg 1999; 99(2):118-125.

520. De Reuck J, Vonck K, Santens P, Boon P, De Bleecker J, Strijckmans K et al. Cobalt-55 positron emission tomography in late-onset epileptic seizures after thrombo-embolic middle cerebral artery infarction. J Neurol Sci 2000; 181(1-2):13-18.

521. De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GJ et al. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. CIRCULATION 1992; 86(6):1738-1742.

522. de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. Ann Oncol 1997; 8(Sup I):57-60.

523. de Wit M, Bares R, Heicappell R. Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie zur Stadienenteilung und Therapiekontrolle bei Keimzelltumoren (interdisziplinäres Protokoll). 2000.

524. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2001; 12(1):29-37.

525. de Wit M, Heicappell R, Bares R. PET zur Stadienenteilung und Therapiekontrolle bei Keimzelltumoren. DÄB 2001; 98(51-52A):3457.

526. De Witte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler DJ et al. Prognostic value positron emission tomography with [18F]fluoro-

2-deoxy- D-glucose in the low-grade glioma. Neurosurgery 1996; 39(3):470-476.

527. De Witte O, Lefranc F, Levivier M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. J Neurooncol 2000; 49(2):157-163.

528. De Wolde H, Pruim J, Mastik MF, Koudstaal J, Molenaar WM. Proliferative activity in human brain tumors: Comparison of histopathology and L-(1-sup(11)C)tyrosine PET. J Nucl Med 1997; 38(9):1369-1374.

529. Dearnaley DP. Current Issues in Cancer: Cancer of the prostate. BMJ 1994; 308(6931):780-784.

530. Debets RMC, Sadzot B, Van Isselt JW, Brekelmans GJF, Meiners LC, Van Huffelen AC et al. Is sup(11)C-flumazenil PET superior to sup(18)FDG PET and sup (123)I-iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? J Neurol Neurosurg Psych 1997; 62(2):141-150.

531. DeCarli C, Grady CL, Clark CM, Katz DA, Brady DR, Murphy DG et al. Comparison of positron emission tomography, cognition, and brain volume in Alzheimer's disease with and without severe abnormalities of white matter. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60(2):158-167.

532. Dede F, Ajoedi NDY, Ansari SM, et al. Metastatic thyroid cancer occurring as an unknown primary lesion: The role of F-18 FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 2001; 26(5):396-399.

533. DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. Cancer Res 2001; 61(1):110-117.

534. Dehdashti F, McGuire AH, Van Brocklin HF, Siegel BA, Andriole DP, Griffeth LK et al. Assessment of 21-(sup(18)F)fluoro-16 alpha - ethyl-19-norprogesterone as a positron-emitting radiopharmaceutical for the detection of progestin receptors in human breast carcinomas. J Nucl Med 1991; 32(8):1532-1537.

535. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, Griffeth LK, Bonasera TJ, Fusselman MJ et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. J NUCL MED 1995; 36(10):1766-1774.

536. Dehdashti F, Siegel BA, Griffeth LK, Fusselman MJ, Trask DD, McGuire AH et al. Benign versus malignant intraosseous lesions: Discrimination by means of PET with 2-(F-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1996; 200(1):243-247.

537. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of 'metabolic flare' to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. Eur J Nucl Med 1999; 26(1):51-56.

538. Delbeke D, Lorenz CH, Votaw JR, Silveira ST, Frist WH, Atkinson JB et al. Estimation of left ventricular mass and infarct size from nitrogen-13- ammonia PET images based on pathological examination of explanted human hearts. J Nucl Med 1993; 34(5):826-833.

539. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. RADIOLOGY 1995; 195(1):47-52.

540. Delbeke D, Videlefsky S, Patton JA, Campbell MG, Martin WH, Ohana I et al. Rest myocardial perfusion/metabolism imaging using simultaneous dual-isotope acquisition SPECT with technetium-99m-MIBI/fluorine-18-FDG. J NUCL MED 1995; 36(11):2110-2119.

541. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JKJ et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. J Nucl Med 1997; 38(8):1196-1201.

542. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Jr., Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. Arch Surg 1998; 133(5):510-516.

543. Delbeke D, Patton JA, Martin WH, Sandler MP. FDG PET and dual-head gamma camera positron coincidence detection imaging of suspected malignancies and brain disorders. J Nucl Med 1999; 40(1):110-117.

544. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. J Nucl Med 1999; 40(10):1706-1715.

545. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. J Nucl Med 1999; 40(4):591-603.

546. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1999; 40(11):1784-1791.

547. DeLisi LE, Buchsbaum MS, Holcomb HH, Dowling ZS, Pickar D, Boronow J et al. Clinical correlates of decreased anteroposterior metabolic gradients in positron emission tomography (PET) of schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1985; 142(1):78-81.

548. Delorme S. Radiologische Diagnostik der Leber. Radiologe 2000; 40(10):904-915.

549. DePasquale EE, Nody AC, DePuey EG, Garcia EV, Pilcher G, Bredlau C et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. CIRCULATION 1988; 77(2):316-327.

550. DePuey EG, Guertler KE, Robbins WL. Thallium-201 SPECT in coronary artery disease patients with left bundle branch block [see comments]. J Nucl Med 1988; 29(9):1479-1485.

551. DePuey EG, Nichols K, Dobrinsky C. Left ventricular ejection fraction assessed from gated technetium-99m-sestamibi SPECT. J Nucl Med 1993; 34(11):1871-1876.

552. DePuey EG, Ghesani M, Schwartz M, Friedman M, Nichols K, Salensky H. Comparative

performance of gated perfusion SPECT wall thickening, delayed thallium uptake, and F-18 fluorodeoxyglucose SPECT in detecting myocardial viability. J Nucl Cardiol 1999; 6(4):418-428.

553. Derdeyn CP, Videen TO, Simmons NR, Yundt KD, Fritsch SM, Grubb RL, Jr. et al. Count-based PET method for predicting ischemic stroke in patients with symptomatic carotid arterial occlusion. RADIOLOGY 1999; 212(12):499-506.

554. Derlon J-M, Petit-Taboue M-C, Chapon F, Beaudouin V, Noel M, Creveuil C et al. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: A positron emission tomographic study using sup(18)F-fluorodeoxyglucose and sup (11)C-L- methylmethionine. Neurosurgery 1997; 40(2):276-288.

555. Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F et al. [11C]L-methionine uptake in gliomas. Neurosurgery 1989; 25(5):720-728.

556. Derlon JM. The in vivo metabolic investigation of brain gliomas with positron emission tomography. Adv Tech Stand Neurosurg 1998; 24:41-76.

557. Derlon JM, Chapon F, Noel MH, Khouri S, Benali K, Petit-Taboue MC et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology. Eur J Nucl Med 2000; 27(7):778-787.

558. Deshmukh A, Scott JA, Palmer EL, Hochberg FH, Gruber M, Fischman AJ. Impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the clinical management of patients with glioma. Clin Nucl Med 1996; 21(9):720-725.

559. Dettmers C, Stephan KM, Frackowiak RS. Mapping Human Brain Function Non-invasively with Positron Emission Tomography (PET): Methodological Aspects. In: Brandt Th, editor. The Decade of the Brain: Hirnfunktion und Bildgebung - ein Symposium. Stuttgart: Thieme, 1995: 92-98.

560. Devaux B, Chassoux F, Landre E, Turak B, Merlaud B, Oswald AM et al. [Functional neurosurgery for epilepsy]. Ann Fr Anesth Reanim 2001; 20(2):137-144.

561. DeVita VT, Hellman S, et al. Cancer. CANCER 1900; 4:1271, 1296-1297.

562. Devous MD, Sr., Thisted RA, Morgan GF, Leroy RF, Rowe CC. SPECT brain imaging in epilepsy: A meta-analysis. J Nucl Med 1998; 39(2):285-293.

563. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. Chest 1993; 104(4):997-1002.

564. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis. Chest 1995; 108(2):441-446.

565. Dewan NA, Shehah CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: Comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. Chest 1997; 112(2):416-422.

566. Dewan NA. When to consider FDG-PET imaging in solitary pulmonary nodules. CLIN PULM MED 1997; 4(6):344-350.

567. DG für Kardiologie - Kommission für klinische Kardiologie. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/Angina pectoris. Z Kardiol 1998; 87:907-911.

568. DG HNO K-H-C. Leitlinien der DG HNO, Kopf-Hals-Chirurgie (http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/HNO.HTM). 16-5-1996.

569. DG Nuclearmedizin - AG PET. Positronen-Emissions-Tomographie. Klinische Forschung, diagnostische Wertigkeit, zukünftige Entwicklung. Standortbestimmung. Nuclearmedizin 1994;145-153.

570. DGN. Konsensus - Neuro-PET. DGN Nachrichten 1997;46-47.

571. DGN. Konsensus - Onko-PET. DGN Nachrichten 1997;45.

572. Dhawan V, Nakamura T, Kazumata K. Dopamine Transporter Imaging with [18F] FPCIT and PET. NEUROLOGY 1998; 50:A390.

573. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. CIRCULATION 1995; 91(7):1944-1951.

574. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1994; 73(8):527-533.

575. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. CIRCULATION 1995; 92(12):3436-3444.

576. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco BD, Brunken RC et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. J THORAC CARDIOVASC SURG 1998; 116(6):997-1004.

577. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Rokhsar S, Maddahi J. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction. J Nuclear Cardiol 1998; 5(6):558-566.

578. Di Chiro G. Positron Emission Tomography Using [18F] Fluordeoxyglucose in Brain Tumors. Invest Radiol 1987; 22:360-371.

579. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ et al. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. AJR Am J Roentgenol 1988; 150(1):189-197.

580. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(12):1457-1461.

581. Di Martino E, Nowak B, Krombach GA, Sellhaus B, Hausmann R, Cremerius U et al. Ergebnisse der prätherapeutischen Lymphknotendiagnostik bei Kopf-Hals-Tumoren. Laryngorhinootologie 2000; 79(4):201-206.

582. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979; 300(24):1350-1358.

583. Dichter MA. Integrated use of old and new antiepileptic drugs [editorial]. CURR OPIN NEUROL 1995; 8(2):95-102.

584. Diederichs CG, Sokiranski R, Pauls S, Schwarz M, Guhlmann A, Glatting G et al. Dreiphasiges Spiral-CT und Multisequenz-MRT von Pankreas-Tumoren: Wozu noch FDG-PET? Fortschr Röntgenstr 1998; 168(S1):S 157.

585. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. J Nucl Med 1998; 39(6):1030-1033.

586. Diederichs CG, Sokiranski R, Pauls S, Schwarz M, Staib L, Guhlmann A et al. Prospective Comparison of FDG-PET of Pancreatic Tumors with High End Spiral-CT and MRI. J Nucl Med 1998; 39(5 Suppl):81 P.

587. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs H et al. Values and limitations of sup (18)F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. Pancreas 2000; 20(2):109-116.

588. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. FDG-PET in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Wann ist ein Einfluß auf das diagnostische und therapeutische Outcome zu erwarten? Nuklearmedizin 1997; 36:68.

589. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 1997; 24(11):1342-1348.

590. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Diagnostische Algorithmen in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms: Welcher Stellenwert haben FDG und Sestamibi? Nuklearmedizin 1998; 37:6-11.

591. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Follow-up of differentiated thyroid cancer: What is the value of FDG and sestamibi in the diagnostic algorithm? Nuklearmedizin 1998; 37(1):6-11.

592. Dietlein M, Knapp WH, Lauterbach KW, Schicha H. Economic evaluation studies in nuclear medicine: the need for standardization. Eur J Nucl Med 1999; 26(6):663-680.

593. Dietlein M, Roths U, Lauterbach KW, Schicha H. Ist die Kosten-Nutzen-Analyse wichtig für kardiologische Fragestellungen? Nuklearmedizin 1999; 22:175-182.

594. Dietlein M, Krug B, Groth W, Smolarz K, Scheidhauer K, Psaras T et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. Nucl Med Commun 1999; 20(3):255-261.

595. Dietlein M, Scheidhauer K, Lauterbach KW, Schicha H. Qualitätskriterien für Kosten-Nutzen-Analysen in der onkologischen Nuklearmedizin und Stand ihrer Realisierung. Z ärztl Fortbild Qual sich (ZaeFQ) 1999; 93:49-55.

596. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: A decision analysis based on cost reimbursement in Germany. Eu J Nucl Med 2000; 27(10):1441-1456.

597. Dietlein M, Moka D, Scheidhauer K, Schmidt M, Theissen P, Voth E et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer: comparison of multiple diagnostic tests. Nucl Med Commun 2000; 21(11):991-1000.

598. Digby W, Keppler J. The current status of positron emission tomography. Radiol Manage 2000; 22(1):37-40.

599. Dilling H, et al. Klinisch diagnostische Leitlinien. Weltgesundheitsorganisation (WHO): Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD 10. Huber, 1991.

600. Dillon WP, Harnsberger HR. The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck. SEMIN ONCOL 1991; 18(2):64-79.

601. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging [see comments]. N Engl J Med 1990; 323(3):141-146.

602. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy [see comments]. J Am Coll Cardiol 1993; 22(3):796-804.

603. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LS, Goldschmidt H, Lorenz WJ, Maier BW, van Kaick G. Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. Eur J Nucl Med 1995; 22(5):434-442.

604. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Lorenz WJ, Maier-Borst W, van Kaick G. Evaluation of tumour metabolism and multidrug resistance in patients with treated malignant lymphomas. Eur J Nucl Med 1995; 22(5):434-442.

605. Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Strauss LG, Irngartinger G, Oberdorfer F, Doll J et al. PET-Studien mit C-11-Äthanol bei der intratumoralen Therapie von Hepatozellulären Karzinomen. Radiologe 1996; 36(9):744-749.

606. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Goldschmidt H, Hegenbart U, Irngartinger G, Oberdorfer F et al. Die Positronenemissionstomographie (PET) bei der Diagnostik und Therapieplanung von malignen Lymphomen. Radiologe 1997; 37(1):74-80.

607. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Mohler M, Oberdorfer F et al. Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(7):1197-1202.

608. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Burger C. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: a comparison of 6-[18F]fluoro-L-dopa with 18F-FDG and (15)O-water using compartment and noncompartment analysis. J Nucl Med 2001; 42(2):248-256.

609. Djulbegovic B, Sullivan DM. Decision making in oncology: evidence-based management. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997.

610. Dohmen BM, Bares R, et al. Improved staging of germ cell cancer after chemotherapy bei FDG-PET. Eu J Nucl Med 1995; 8(22):804.

611. Dohmen BM, Bokemeyer C, et al. FDG-PET als prognostischer Faktor von Hochdosis-Chemotherapie bei malignen Keimzelltumoren. Nuklearmedizin 1998; 37(V 27):A 10.

612. Dohmen BM, Bokemeyer C, Oechsle K, Lietzenmayer R, Pfannenberg ACH, Bares R. Klassifizierung von Residualtumoren nach Chemotherapie maligner Keimzellmalignome mittels FDG-PET. Nuklearmedizin 1998; 37(V 27):A 10.

613. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(9):768-773.

614. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS. Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. Psychol Med 1994; 24(4):849-857.

615. Donckier JE, Roelants V, Pochet JM. Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343(21):1572-1573.

616. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, Berger W, Decristoforo C, Moncayo R et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. Eur J Nucl Med 1997; 24(3):320-325.

617. Doraiswamy PM, Steffens DC, Pitchumoni S, Tabrizi S. Early recognition of Alzheimer's disease: what is consensual? What is controversial? What is practical? J CLIN PSYCHIATRY 1998; 59 Suppl 13:6-18.

618. Dormeier A, Bahre M, Lauer I, Germer U, Meller B, Geipel A et al. Die PET in der Diagnostik von Mammatumoren. Geburtsh Frauenheilk 2000; 60(1):59-62.

619. Dose J, Avril N, Graeff H, Jaenicke F. PET für Diagnosis of Breast Tumors. Onkologie 1997; 20:190-195.

620. Dose J, Avril N, Ziegler S, Bense S, Romer W, Weber W et al. Stellenwert der PET mit F-18 Fluordeoxyglukose (FDG) in der Diagnostik von Mammatumoren. Geburtsh Frauenheilk 1997; 57(6):315-320.

621. Dougherty D, Rauch SL. Neuroimaging and neurobiological models of depression. Harv Rev Psychiatry 1997; 5(3):138-159.

622. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [18F]FDG and 82Rb positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr 1987; 11(4):563-570.

623. Dragoiescu C, Comans EF, Van Riel A, Hoekstra OS. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging: in search of an unknown primary tumor. Clin Nucl Med 2000; 25(4):308-309.

624. Drane WE, Nicole MW, Mastin ST, Kuperus JH. SPECT with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). RADIOLOGY 1995; 197(2):341-342.

625. Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S. Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. RADIOLOGY 1986; 159(2):493-498.

626. Drevets WC, Price JL, Simpson-JR J, Todd RD, Reich T, Vannier M et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders [see comments]. Nature 1997; 386(6627):824-827.

627. Dreyfus GD, Duboc D, Blasco A, Vigoni F, Dubois C, Brodaty D et al. Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: Benefits of coronary revascularization. Ann Thoracic Surg 1994; 57(6):1402-1408.

628. Dreyfus GD, Duboc D, Blasco A, Vigoni F, Dubois C, Brodaty D et al. Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: Benefits of coronary revascularization. Ann Thoracic Surg 57(6), 1402-1408. 1994. Ann Thorac Surg 1994; 57(6):1402-1408.

629. Drzezga A, Arnold S, Noachter S, et al. Evaluation einer Untersucher-unabhängigen Methode zur Analyse von F-18-FDG-PET Studien bei extratemporaler und temporaler Epilepsie. Nuklearmedizin 1998; 37:A27.

630. Drzezga A, Arnold S, Noachter S, et al. Genauere Detektion des Anfallsursprungs mit C-1-Flumazenil-PET im Vergleich zu F-18-FDG-PET bei extratemporaler Epilepsie. Nuklearmedizin 1998; 37:A27.

631. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P et al. sup(18)F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: Evaluation of an observer-independent analysis. J Nucl Med 1999; 40(5):737-746.

632. Duchowny M, Jayakar P, Koh S. Selection criteria and preoperative investigation of patients with focal epilepsy who lack a localized structural lesion. Epileptic Disord 2000; 2(4):219-226.

633. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EFJ, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). J THORAC CARDIOVASC SURG 1995; 110(1):130-139.

634. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EFJ, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Ann Thoracic Surg 1995; 60(5):1348-1352.

635. Dunagan D, Chin R, Jr., McCain T, Case L, Harkness B, Oaks T et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. Chest 2001; 119(2):333-339.

636. Duncan JD, Moss SD, Manwaring K, Kaplan AM, Reiman EM, Chen K et al. Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. PEDIATR NEUROSURG 1997; Pediatric-Neurosurgery. 26(3):144-156.

637. Duncan JS. Imaging and epilepsy. Brain 1997; 120(Pt 2):339-377.

638. Dunst J. Adjuvante Strahlentherapie bei operablem Mammakarzinom. Onkologe 1995; 1:205-213.

639. Dupont S, Semah F, Hasboun D, et al. Accurate Prediction of Surgical Outcome in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. NEUROLOGY 1997; 48:A89.

640. Dupont S, Semah F, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, Samson Y. Accurate prediction of postoperative outcome in mesial temporal lobe epilepsy: a study using positron emission tomography with 18fluorodeoxyglucose. Arch Neurol 2000; 57(9):1331-1336.

641. Dupont S, Croize AC, Semah F, Hasboun D, Samson Y, Clemenceau S et al. Is amygdalo-hippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with (sup(18)fiuorodeoxyglucose. EPILEPSIA 2001; 42(6):731-740.

642. Durie BGM, Nguyen K, Jocelson M, Waxman A. Technetium-99m-MIBI scanning in multiple myeloma (MM). Comparison with PET (FDG) imaging. Cancer Res Ther Contr 1998; 6(1-4):93-94.

643. Duvernoy CS, Vom DJ, Laubenbacher C, Schwaiger M. The role of nitrogen 13 ammonia positron emission tomography in predicting functional outcome after coronary revascularization. J Nuclear Cardiol 1995; 2(6):499-506.

644. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: Mediastinal staging in the 1990s - Meta-analytic comparison of PET and CT. RADIOLOGY 1999; 213(2):530-536.

645. Eardley I, Quinn NP, Fowler CF. The Value or Urethral Sphincter Electromyography in the Differential Diagnosis of Parkinsonism. Br J Urol 1997; 64:360-362.

646. Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, Folpe A, Hunt KJ, Mankoff DA et al. Quantitative F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. Clin Canc Res 1998; 4(5):1215-1220.

647. Eary JF, Mankoff DA. Tumor metabolic rates in sarcoma using FDG PET. J Nucl Med 1998; 39(2):250-254.

648. Eary JF, Mankoff DA, Spence AM, Berger MS, Olshen A, Link JM et al. 2-[C-11]thymidine imaging of malignant brain tumors. Cancer Res 1999; 59(3):615-621.

649. Eary JF, Conrad EU. Positron emission tomography in grading soft tissue sarcomas. Semin Musculoskelatal Radiol 2001; 3:135-138.

650. Easton E, Coates D, McKusick A, Borchert R, Zuger J. Concurrent FDG F 18 Thyroid PET Imaging in I 131 Therapy Patients. J Nucl Med 1995; 36(5, No. 888):197.

651. eb. Hodentumor / Deutsche Krebshilfe unterstützt Pilotprojekt: Geprüft wird, ob PET Diagnose von Hoden-Ca sicherer macht. Ärzteblatt 1999 Jul 27.

652. Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W. Increased limbic blood flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia. Psychiatry Res 1994; 55(2):101-109.

653. Ebmeier KP, Prentice N, Ryman A, Halloran E, Rimmington JE, Best JK et al. Temporal lobe abnormalities in dementia and depression: a study using high resolution single photon emission tomography and magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63(5):597-604.

654. Ebmeier KP, Glabus MF, Prentice N, Ryman A, Goodwin GM. A voxel-based analysis of cerebral perfusion in dementia and depression of old age. Neuroimage 1998; 7(3):199-208.

655. ECRI. Positron emission tomography (PET) for evaluation of ischemic heart disease. 1995.

656. ECRI. HCFA expands Medicare coverage for PET scans. Health Technol Trends 13 (2):1-5, 2001.

657. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with sup(18)fluorine-labeled deoxyglucose. J Urology 1996; 155(3):994-998.

658. Eichenberger AC, Schuiki E, Kochli VD, Amann FW, McKinnon GC, von Schulthess GK. Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and

dipyridamole stress [see comments]. J Magn Reson Imaging 1994; 4(3):425-431.

659. Eichhorn T, Schroeder HG, Glanz H, Schwerk WB. Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation und Sonographie bei der Diagnose von Halslymphknotenmetastasen. Laryngol Rhinol Otol Stuttg 1987; 66(5):266-274.

660. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR, Dhawan V, Redington K, Chaly T et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. ANN NEUROL 1993; 33(5):518-527.

661. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T et al. The metabolic topography of parkinsonism. J Cereb Blood Flow Metab 1994; 14(5):783-801.

662. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T et al. Assessment of disease severity in Parkinsonism with fluorine-18- fluorodeoxyglucose and PET. J Nucl Med 1995; 36(3):378-383.

663. Eidgenössische Leistungskommision. Positron-Emissions-Tomographie (PET) - Neues Leistungskonzept incl. Unterlagen: 1. "New PET Concept for Switzerland" erarbeitet durch die PET Working Group; 2. Stellungnahme des Präsidenten der PET Working Group zur Frage: Zwei oder mehr PET-Standorte in der Schweiz? (per email übermittelt, Logo deshalb nicht korrekt wiedergegeben, ohne Unterschrift); 3. Tarifierungsmodell und Kostenzusammenstellung für PET-Untersuchungen und Radiopharmaka (per email übermittelt, Logo deshalb nicht korrekt wiedergegeben, ohne Unterschrift); 4. Ergänzung der Evaluation gemäß "PET Concept" durch Einbezug der zuweisenden/Nachbetreuenden Kliniker: Evaluation "D"; 5. Executive summary von: Robert G, Milne R. Positron emission tomography: establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 1999;3(16). 17-2-2000.

664. Eidtmann H, Bahnsen J, Jonat W. Diagnostik und Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. Onkologe 1995; 1:190-197.

665. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. Eur J Nucl Med 2000; 27(1):70-75.

666. Eil A, Dimitrakopoulou-Strauss A, Tilgen W, Oberdorfer F, Doll J, Strauss LG. Funktionelle Bildgebung mit Hilfe der PET bei Patienten mit malignem Melanom. Onkologie 1996; 19(3):253-259.

667. Eitzman D, Al Aouar Z, Kanter HL, Vom DJ, Kirsh M, Deeb GM et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography [see comments]. J AM COLL CARDIOL 1992; 20(3):559-565.

668. Elger CE, Schramm J. [The surgical treatment of epilepsy]. RADIOLOGE 1993; 33(4):165-171.

669. Ell PJ, Mittal RB, Ahmed A, Jarritt PH, Swanton RW. Diagnostric accuracy of 99 m Tc-MIBI and 201 TI-SPECT in coronary artery disease: a comparison. Nucl Med Commun 1989; 10:209.

670. Elliot R, Baker SC, Rogers RD. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A Study using positron emission tomography. Psychological Medicine 1997; 27(4):931-942.

671. Elliot R, Sahakian BJ, Michael A, et al. Abnormal neural response to feedback on planning an guessing tasks ind patients with unipolar depression. Psychological Medicine 1998; 28(3):559-571.

672. Engel J, Henry TR, Risinger MW. Presurgical evaluation for partial epilepsy: Relative contributions of chronic depthelectrode recording versus FDG-PET and scalpspenoidal ictal EEG. NEUROLOGY 1990; 40:1670-1677.

673. Engel JJ. PET scanning in partial epilepsy. Can J Neurol Sci 1991; 18(4 Suppl):588-592.

674. Engel JJ. Epilepsy surgery. CURR OPIN NEUROL 1994; 7(2):140-147.

675. Engel J, Jr. Overview of functional neuroimaging in epilepsy. Adv Neurol 2000; 83:1-9.

676. Engel JJ, Henry TR, Risinger MW, Sutherling WW, Chugani HT. PET in relation to intracranial electrode evaluations. Epilepsy Res 1992;(Sup 5):111-120.

677. Engel JJ. Surgery for seizures. NEJM 1996; 334(10):647-652.

678. Engelhardt R, Farthmann EH, Freudenberg N, Fetscher S, Frommhold H, Mertelsmann R et al. Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. Aktuelle Radiol 1997; 7(5):233-238.

679. Engenhart R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover H-K, Romahn J, Haberkorn U et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: Value of PET, CT, CEA and pain score. Strahlenther Onkol 1992; 168(4):203-212.

680. Enomoto K, Okazumi S, Fukunaga T, Asano T, Kikuchi T, Nagashima T et al. The efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of hepatocellular carcinoma treatment. Acta Hepatol Jap 1993; 34(6):464-470.

681. Enomoto K, Matsui Y, Okazumi S, Ioku T, Asano T, Isono K et al. Evaluation of clinical usefulness of sup(11)C-methionine positron emission tomography (sup(11)C-MET-PET) as a tool for liver functional imaging. Kakuigaku 1994; 31(3):271-275.

682. Erasmus JJ, Patz EFJ, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using sup(18)F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography. Am J Roent 1997; 168(5):1357-1362.

683. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EFJ, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. Am J Roent 1998; 170(5):1369-1373.

684. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. AJR Am J Roentgenol 2000; 175(1):245-249.

685. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. Radiographics 2000; 20(1):59-66.

686. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics 2000; 20(1):43-58.

687. Ericson K, Lilja A, Bergstrom M, Collins VP, Eriksson L, Ehrin E et al. Positron emission tomography with ([11C]methyl)-L-methionine, [11C]D-glucose, and [68Ga]EDTA in supratentorial tumors. J Comput Assist Tomogr 1985; 9(4):683-689.

688. Ericson K, Kihlstrom L, Mogard J, Karlsson B, Lindquist C, Widen L et al. Positron emission tomography using sup(18)F-fluorodeoxyglucose in patients with stereotactically irradiated brain metastases. Stereotac Func Neurosurg 1996; 66(Sup 1):214-224.

689. Eriksson B, Bergstrom M, Lilja A, Ahlstrom H, Langstrom B, Oberg. Positron emission tomography (PET) in neuroendocrne gastrointestinal tumors. Acta Oncol 1993; 32(2):189-196.

690. Eriksson B, Lilja A, Ahlstrom H, Bjurling P, Bergstrom M, Lindner KJ et al. Positron-emission tomography as a radiological technique in neuroendocrine gastrointestinal tumors. Ann NY Aca Sciences 1994; 733:446-452.

691. Eriksson B, Bergstrom M, Orlefors H, Sundin A, Oberg K, Langstrom B. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. Q J Nucl Med 2000; 44(1):68-76.

692. Erler H, Zaknun J, Donnemiller E, Bacher-Stier C, Oberladstaetter M, Riccabona G et al. One year's clinical experience of 18F-FDG PET with a modified SPET camera using molecular coincidence detection. Nucl Med Comm 1999; 20(1):1009-1015.

693. Esik O, Szavcsur P, Szakall S Jr, Bajzik G, Repa I, Dabasi G et al. Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. CANCER 2001; 91(11):2084-2095.

694. Esquivel L, Pollock SG, Beller GA, Gibson RS, Watson DD, Kaul S. Effect of the degree of effort on the sensitivity of the exercise thallium-201 stress test in symptomatic coronary artery disease. Am J Cardiol 1989; 63(3):160-165.

695. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J, Vesselle H, Eary JF, Shanley TJ et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(15):3516-3523.

696. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. Eur J Neurol 2000; 7(1):119-122.

697. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. Eur J Nucl Med 2000; 27(4):413-418.

698. Faisal F, Morrell M, Segall G. Role of PET in Predicting Clinical Outcome After Epilepsy Surgery. EPILEPSIA 1993; 34(S6).

699. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Boman BM, Christensen MA et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1994; 37(2):153-156.

700. Farber LA, Nguyen K, et al. Distinguishing local tumor recurrence from post-radiation effects in head and neck cancer using PET-FDG imaging. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1997; 16:A 1398.

701. Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-sup(18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Laryngoscope 1999; 109(6):970-975.

702. Farde L, Nordstrom AL, Nyberg S, Halldin C, Sedvall G. D1-, D2-, and 5-HT2-receptor occupancy in clozapine-treated patients. J CLIN PSYCHIATRY 1994; 55 Suppl B:67-69.

703. Farde L, Hall H, Pauli S, Halldin C. Variability in D2-dopamine receptor density and affinity: a PET study with [11C]raclopride in man. Synapse 1995; 20(3):200-208.

704. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, Patz EFJ. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. RADIOLOGY 2000; 215(3):886-890.

705. Faust V, et al. Depressionen. Psychiatrie, ein Lehrbuch für Klinik, Praxis und Beratung. Gustav Fischer, 1994: 111-142.

706. Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. Brain 1990; 113(Pt 6):1823-1842.

707. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke J-P, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. sup(18)FDG-Ganzkörper-PET bei differenziertem Schilddrüsenkarzinomen. Flipflop im Speichermuster von sup(18)FDG und sup(131)J. Nuklearmedizin 1995; 34(4):127-134.

708. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wohrle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 1996; 37(9):1468-1472.

709. Feine U. Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer. Eur J Endocrinol 1998; 138(5):492-496.

710. Feinmesser R, Freeman JL, Feinmesser M, Noyek A, Mullen JB. Role of modern imaging in decision-making for elective neck dissection. HEAD NECK 1992; 14(3):173-176.

711. Feistel H, Weiss M, Michalik K, et al. SPECT bei Anfallsleiden. Nuklearmediziner 1997; 81:81-105.

712. Fenchel S, Kotzerke J, Stohr I, Grab D, Nussle K, Rieber A et al. [Preoperative assessment of asymptomatic adnexal tumors by positron emission tomography and F 18 fluorodeoxyglucose]. Nuklearmedizin 1999; 38(4):101-107.

713. Ferlin G, Rubello D, Chierichetti F, Zanco P, Bergamin R, Trento P et al. The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: Our first experience. Tumori 1997; 83(3):679-684.

714. Ferrie CD, Marsden PK, Maisey MN, Robinson RO. Visual and semiquantitative analysis of cortical FDG-PET scans in childhood epileptic encephalopathies. J NUCL MED 1997; 38(12):1891-1894.

715. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. CIRCULATION 1996; 93(3):463-473.

716. Fierlbeck G, Blessing C, Feine U, Laniado M. Accuracy of positron emission tomography in staging patients with malignant melanoma (Abstract)

717. Assoziiertes Symposium "Adjuvante Therapie bei Melanom-Patienten" DDG, Karlsruhe, 23. April 1997. 1997.

718. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil [see comments]. J Clin Oncol 1996; 14(3):700-708.

719. Fink GR. Effects of cerebral angiomas on perifocal and remote tissue: A multivariate positron emission tomography study. Stroke 1992; 23(8):1099-1105.

720. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis. J Am Coll Cardiol 1989; 13(3):600-612.

721. Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (see comments). Am J Neuroradiol 1998; 19(7):1189-96.

722. Fitzgerald PB, Kapur S, Remington G, Roy P, Zipursky RB. Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D2 receptors from plasma levels. Psychopharmacology (Berl) 2000; 149(1):1-5.

723. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1999; 17(3):894-901.

724. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2000; 18(18):3202-3210.

725. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer 2001; 37(7):862-869.

726. Flameng W, Suy R, Schwarz F, Borgers M, Piessens J, Thone F et al. Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: determinants of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. Am Heart J 1981; 102(5):846-857.

727. Flameng WJ, Shivalkar B, Spiessens B, Maes A, Nuyts J, VanHaecke J et al. PET scan predicts recovery of left ventricular function after coronary artery bypass operation. Ann Thoracic Surg 1997; 64(6):1694-1701.

728. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH et al. The Role of FDG-PET in Advanced Primary and reccurent Colorectal Cancer. J Nucl Med 1996; 37(517):132.

729. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Sundaresan SR, Patterson GA et al. Staging of esophageal cancer with sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Am J Roent 1997; 168(2):417-424.

730. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA. PET in breast cancer. SEMIN NUCL MED 1998; 28(4):290-302.

731. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer [see comments]. Ann Surg 1998; 227(3):319-323.

732. Fletcher JW, Adams E, Flynn K, Papatheofanis FJ. Design of prospective clinical trials for assessment of PET. Clin Pos Imag 1998; 1(3):201-211.

733. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. Science 1987; 235(4795):1492-1495.

734. Flower MA, Zweit J, Hall AD, Burke D, Davies MM, Dworkin MJ et al. 62Cu-PTSM and PET used for the assessment of angiotensin II-induced blood flow changes in patients with colorectal liver metastases. Eur J Nucl Med 2001; 28(1):99-103.

735. Flynn K, Adams E. Assessing diagnostic technologies. 1996. Boston, Veterans Affairs Health Administration. Technology Assessment Program Report No. 1.

736. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of ex-

perience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease. 1996.

737. Flynn K, Adams E, Anderson D, Charns M, Deykin D. Review and commentary on the quality of the literature: positron emission tomography in clinical oncology (abstract). Ann Meet Int Soc Tech Ass Health Care 1996; 12(48).

738. Flynn K, Anderson D, Alligood E. Systematic review: clinical role of PET in Alzheimer's disease (abstract). Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care 1997; 13(55).

739. Fois A, Farnetani MA, Balestri P, Buoni S, Di Cosmo G, Vattimo A et al. EEG, PET, SPET and MRI in intractable childhood epilepsies: Possible surgical correlations. Child's Nervous System 1995; 11(12):672-678.

740. Foldvary N, Lee N, Hanson MW, Coleman RE, Hulette CM, Friedman AH et al. Correlation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 1999; 40(1):26-29.

741. Follansbee WP, Kiernan JM, Curtiss EI, Zerbe TR, Mock C, Kormos RL. Changes in left ventricular systolic function that accompany rejection of the transplanted heart: a serial radionuclide assessment of fifty-three consecutive cases. Am Heart J 1991; 121(2 Pt 1):548-556.

742. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD et al. Utility of sup(18)F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. Am J Surg 1999; 178(4):282-287.

743. Forum. 1995.

744. Fragasso G, Chierchia SL, Rossetti E, Sciammarella MG, Conversano A, Lucignani G et al. Myocardial viability assessed with fluorodeoxyglucose and PET in patients with Q wave myocardial infarction receiving thrombolysis: Relationship to coronary anatomy and ventricular function. NUCL MED COMMUN 1997; Nuclear-Medicine-Communications. 18(3):191-199.

745. Fragasso G, Chierchia SL, Landoni C, Lucignani G, Rossetti E, Sciammarella M et al. Regional glucose utilization in infarcted and remote myocardium: its relation to coronary anatomy and perfusion. Nucl Med Commun 1998; 19(7):625-632.

746. Fraker DL. Radiation exposure and other factors that predispose to human thyroid neoplasia. S urg Clin North Am 1995; 75(3):365-375.

747. Francavilla TL, Miletich RS, Di Chiro G, Patronas NJ, Rizzoli HV, Wright DC. Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas. Neurosurgery 1989; 24(1):1-5.

748. Franceschi M, Messa C, Ferini-Strambi L, Lucignani G, Canal N, Lenzi GL et al. SPET imaging of cerebral perfusion in patients with non-refractory temporal lobe epilepsy. Acta Neurol Scand 1993; 87(4):268-274.

749. Franceschi M, Lucignani G, Del Sole A, Grana C, Bressi S, Minicucci F et al. Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical-subcortical network in drug naive patients with crytogenic temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psych 1995; 59(4):427-431.

750. Frank A, Barreiro P, Diez-Tejedor E. [Clinical trials in the Alzheimer's disease: evaluation of the therapeutic response] Ensayos clinicos en la enfermedad de Alzheimer. Evaluacion de la respuesta terapeutica. Revista de Neurologia 1995; 23(119):111-117.

751. Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N et al. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. Int J Rad Oncol Biol Phys 1995; 32(5):1495-1512.

752. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. Anticancer Res 1999; 19(4A):2437-2442.

753. Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoeer J, Kasperk R, Schumpelick V. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (18F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Rezidivcarcinomen. Chirurg 2000; 71(1):80-5.

754. Franken PR, De Geeter F, Dendale P, Demoor D, Block P, Bossuyt A. Abnormal free fatty acid uptake in subacute myocardial infarction after coronary thrombolysis: correlation with wall motion and inotropic reserve. J NUCL MED 1994; 35(11):1758-1765.

755. Franken PR, Dendale P, De Geeter F, Demoor D, Bossuyt A, Block P. Prediction of functional outcome after myocardial infarction using BMIPP and sestamibi scintigraphy. J NUCL MED 1996; 37(5):718-722.

756. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000; 27(9):1305-1311.

757. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. Ann Oncol 2001; 12(4):479-486.

758. Franzius C, Schulte M, Hillmann A, Winkelmann W, Jürgens H, Bockisch A et al. Klinische Wertigkeit der Positronenemissionstomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore. Chirurg 2001; 72:1071-1077.

759. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med 2001; 344(10):710-719.

760. Freeny PC. Pancreatic imaging. New modalities. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28(3):723-746.

761. Freeny PC. Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. Dig Dis 2001; 19(1):37-46.

762. Fridrich L, Messa C, Landoni C, Lucignani G, Moncayo R, Kendler D et al. Whole-body scintigraphy with 99Tcm-MIBI, 18F-FDG and 131I in patients with metastatic thyroid carcinoma. NUCL MED COMMUN 1997; 18(1):3-9.

763. Fried I, Nenov VI, Ojemann SG, Woods RP. Functional MR and PET imaging of rolandic and visual cortices for neurosurgical planning. J Neurosurg 1995; 83(5):854-861.

764. Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography [published erratum appears in Gut 1995 Sep;37(3):448]. Gut 1995; 36(5):771-777.

765. Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmann P, Bockhorn M, Clausen M et al. Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. Surgery 2000; 128(6):1067-1074.

766. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(2):250-255.

767. Fröscher W. Epilepsien. In: De Gruyter, editor. Neurologie. 1991: 579-632.

768. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2):88-94.

769. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2):88-94.

770. Fukuchi K, Hayashida K, Moriwaki H, Fukushima K, Kume N, Katafuchi T et al. Brain fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging with dual-head coincidence gamma camera: comparison with dedicated ring-detector positron emission tomography. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21(1):99-104.

771. Fukunaga T, Enomoto K, Okazumi S, Kikuchi T, Yamamoto H, Asano T et al. Evaluation of gastroenterological disease by using sup(18)F-FDG PET - Differential diagnosis of malignancy from benignity. Kakuigaku 1992; 29(6):687-690.

772. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. J Nucl Med 1998; 39(6):1002-1007.

773. Fukuoka S, Hayashida K, Hirose Y, Shimotsu Y, Ishida Y, Kakuchi H et al. Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging to predict the effectiveness of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Eur J Nucl Med 1997; 24(5):523-529.

774. Fulham MJ, Melisi JW, Nishimiya J, Dwyer AJ, Di Chiro G. Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: An enigma. RADIOLOGY 1993; 189(1):221-225.

775. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon J-M, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. Ann Neurol 1996; 40(2):216-226.

776. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology [published erratum appears in Circulation 1995 Jan 1;91(1):256]. CIRCULATION 1994; 90(4):2126-2146.

777. Führer D, Holzapfel HP, Ruscheburg I, Pachke R. Diagnostik des Schilddrüsenknotens. DÄB 2001; 98(38-A):2427-2437.

778. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY, Fazilat S, Sato S, Theodore WH. FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. NEUROLOGY 1995; 45(1):123-126.

779. Gaillard WD, White S, Malow B, Flamini R, Weinstein S, Sato S et al. FDG-PET in children and adolescents with partial seizures: Role in epilepsy surgery evaluation. Epilepsy Res 1995; 20(1):77-84.

780. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. Am J Physiol 1984; 247(5 Pt 2):H727-H738.

781. Gallowitsch HJ, Unterweger O, Mikosch P, Kresnik E, Sykora J, Grimm G et al. Attenuation correction improves the detection of viable myocardium by thallium-201 cardiac tomography in patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction. Eur J Nucl Med 1999; 26(5):459-466.

782. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 2001; 42:1S-93S.

783. Gambhir SS, Schwaiger M, Huang SC, Krivokapich J, Schelbert HR, Nienaber CA et al. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. J Nucl Med 1989; 30(3):359-366.

784. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma [see comments]. J Nucl Med 1996; 37(9):1428-1436.

785. Gambhir SS, Valk P, Shepherd J, Hoh C, ALLEN M, Phelps ME. Cost-Effective Anaysis Modeling of the Role of FDG PET in the Management of Patients with Recurrent Colorectal-Cancer. J Nucl Med 1997; 38(5):335.

786. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. J Clin Oncol 1998; 16(6):2113-2125.

787. Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, Einhorn LH. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. J Clin Oncol 1999; 17(11):3457-3460.

788. Garbe C, Buettner P, Bertz J, et al. Die Prognose des primären malignen Melanoms - eine multizentrische Studie an 5093 Patienten. In:

Orfanos CE, Garbe C, editors. München: Zuckerscherdt, 1990: 41-59.

789. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Int Med 1999; 1309(719):728.

790. Garcia Velloso MJ, Quesada J, Marti JM, Azinovic I, Penuelas I, Alcalde J et al. [Positron emission tomography with F-18-FDG: A new tool in the evaluation of patients with head and neck tumors] TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES CON F-18-FDG: UNA NUEVA TECNICA EN LA EVALUACION DE PACIENTES CON NEOPLASIAS DE CABEZA Y CUELLO. Anales Sist Sani Navarra 1999; 22(2):155-165.

791. Garcia EV, Faber TL, Galt JR, Cooke CD, Folks RD. Advances in nuclear emission PET and SPECT imaging. IEEE Eng Med Biol Mag 2000; 19(5):21-33.

792. Garcia JR, Kim EE, Wong FCL, Korkmaz M, Wong W-H, Yang DJ et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. J Nucl Med 1996; 37(9):1476-1479.

793. Garnett ES, Firnau G, Nahmias C, Carbotte R, Bartolucci G. Reduced striatal glucose consumption and prolonged reaction time are early features in Huntington's disease. J Neurol Sci 1984; 65(2):231-237.

794. Gasparoni P, Rubello D, Ferlin G. Potential role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 1997; 20(9):527-530.

795. Gastpar M, Rimpel J. Akutbehandlung affektiver Erkrankungen. Nervenheilkunde 1995; 14:100-107.

796. Gaul G. Stress testing in persons above the age of 65 years: applicability and diagnostic value of a standardized maximal symptom-limited testing protocol. Eur Heart J 1984; 5 Suppl E:51-53.

797. Gehlen W. Stammganglienerkrankungen. In: Fröscher W, editor. De Gruyter, 1991: 369-392.

798. Geier A, Gartung C, Staatz G, Nguyen HN, Matern S. Moderne Diagnostik benigner und maligner Raumforderungen der Leber. DÄB 2001; 98(42-A):3120-3131.

799. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ et al. Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9(1):55-63.

800. Gerber BL, Vanoverschelde JL, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W et al. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation [see Comment in: Circulation 1997 Aug 5;96(3):1052-3]. CIRCULATION 1996; 94(4):651-659.

801. Gerlach J, Lublin H, Peacock L. Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics: special focus on clozapine and D1 and D2 dopamine antagonists. Neuropsychopharmacology 1996; 14(3 Suppl):35S-39S.

802. Geschwind JF, Wendland MF, Saeed M, Lauerma K, Dernging N, Higgins CB. Identification of myocardial cell death in reperfused myocardial injury using a dual mechanism of contrast enhanced magnetic resonance imaging. Head Radiol 1994; 1:319-325.

803. Gewirtz H, Fischman AJ, Abraham S, Gilson M, Strauss HW, Alpert NM. Positron emission tomographic measurements of absolute regional myocardial blood flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994; 23(4):851-859.

804. Geworski L, Knoop BO, de Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL. Revovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. Eur J Nucl Med 2000; 27:161-169.

805. Ghaemi M, Rudolf J, Hilker R, Herholz K, Heiss WD. Increased pineal Fdopa uptake is related to severity of Parkinson's disease - A PET study. J Pineal Res 2001; 30(4):213-219.

806. Ghods M, Pancholy S, Cave V, Cassell D, Heo J, Iskandrian AS. Serial changes in left ventricular function after coronary artery bypass: implications in viability assessment. Am Heart J 1995; 129(1):20-23.

807. Gibb WR. Neuropathology of Parkinson's disease and related syndromes. Neurol Clin 1992; 10(2):361-376.

808. Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, Crosby IK, Wellons HL, Holt ND et al. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1983; 1(3):804-815.

809. Gilman S. Advances in neurology (1). N Engl J Med 1992; 326(24):1608-1616.

810. Gilman S. Advances in neurology (2). N Engl J Med 1992; 326(25):1671-1676.

811. Ginovart N, Lundin A, Farde L, Halldin C, Backman L, Swahn CG et al. PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. Brain 1997; 120(Pt 3):503-514.

812. Gioia G, Milan E, Giubbini R, Depace N, Heo J, Iskandrian AS. Prognostic value of tomographic rest-redistribution thallium 201 imaging in medically treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J NUCL CARDIOL 1996; 3(2):150-156.

813. Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, Friedman AH, Hanson MW, Burger PC et al. Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography [see comments]. ANN NEUROL 1991; 29(4):347-355.

814. Gleichmann U, Mannebach H, Lichtlen P. 7. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der

Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Umfrage der Kommission fur klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft fur Herz- und Kreislaufforschung uber das Jahr 1990 unter Mitarbeit der Deutschen Gesellschaft fur Padiatrische Kardiologie. Z Kardiol 1991; 80(11):695-700.

815. Go KG, Keuter EJW, Kamman RL, Pruim J, Metzemaekers JDM, Staal MJ et al. Contribution of magnetic resonance spectroscopic imaging and L-(1- sup (11)C)tyrosine positron emission tomography to localization of cerebral gliomas for biopsy. Neurosurgery 1994; 34(6):994-1002.

816. Go KG, Kamman RL, Mooyaart EL, Heesters MAAM, Pruim J, Vaalburg W et al. Localised proton spectroscopy and spectroscopic imaging in cerebral gliomas, with comparison to positron emission tomography. Neuroradiology 1995; 37(3):198-206.

817. Go KG, Pruim J, Que TH, Vaalburg W, Haaxma-Reiche H. Evaluation of dissemination studies with FDG whole-body positron emission tomography in patients with suspected metastatic tumours of brain and spine. Acta Neurochir (Wien) 2000; 142(6):627-631.

818. Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, Saha GB, Neumann DR, Underwood DA et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease [see comments]. J NUCL MED 1990; 31(12):1899-1905.

819. Goerres GW, Revesz T, Duncan J, Banati RB. Imaging cerebral vasculitis in refractory epilepsy using [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol 2001; 176(4):1016-1018.

820. Goffinet S, Seghers A, Bol A, et al. Cerebral glucose metabolism in retarded depression. New Trends in Experimental an Clinical Psychiatry 1997; 13(2):111-115.

821. Goldberg M, Unger M. Lung cancer. Diagnostic tools. Chest Surg Clin N Am 2000; 10(4):763-79, vii.

822. Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: Preliminary experience. Clin Radiol 1997; 52(7):510-515.

823. Goldberg YP, Telenius H, Hayden MR. The molecular genetics of Huntington's disease. CURR OPIN NEUROL 1994; 7(4):325-332.

824. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. CANCER 1996; 78(5):1098-1106.

825. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy [published erratum appears in J Nucl Med 1997 Dec;38(12):2002]. J Nucl Med 1997; 38(9):1459-1462.

826. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. Radiol Clin North Am 2000; 38(3):511-524.

827. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Semin Ultrasound CT MR 2000; 21(2):129-138.

828. Goller V, Clausen M, Henze E, Giesler M, Schmidt A, Kochs M et al. Reduction of exercise-induced myocardial perfusion defects by isosorbide-5-nitrate: assessment using quantitative Tc-99m-MIBI-SPECT. Coron Artery Dis 1995; 6(3):245-249.

829. Gonzalez RG, Stern C, Guimaraes A, et al. A comparison of functional MRI and PET in the evaluation of dementia. J Nucl Med 1994; 35:20.

830. Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, Carr CA, Stern CE, Halpern EF et al. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16(9):1763-1770.

831. Gorman RF. Functional brain imaging. J Nucl Med 1998; 39(5):929-930.

832. Gossot D, Girard P, de Kerviler E, Brice P, Rain JD, Leblanc T et al. Thoracoscopy or CT-guided biopsy for residual intrathoracic masses after treatment of lymphoma. Chest 2001; 120(1):289-294.

833. Gottschalk LA, Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, Reynolds CA, Herrera DB. Positron-emission tomographic studies of the relationship of cerebral glucose metabolism and the magnitude of anxiety and hostility experienced during dreaming and waking. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991; 3(2):131-142.

834. Gottschalk LA, Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, Reynolds CA, Herrera DB. The effect of anxiety and hostility in silent mentation on localized cerebral glucose metabolism. Compr Psychiatry 1992; 33(1):52-59.

835. Gottschalk LA, Fronczek J, Abel L, Buchsbaum MS. The relationship between social alienation and disorganized thinking in normal subjects and localized cerebral glucose metabolic rates assessed by positron emission tomography. Compr Psychiatry 1992; 33(5):332-341.

836. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? LANCET 2000; 355(9198):129-134.

837. Gould KL, Goldstein RA, Mullani NA. Economic analysis of clinical positron emission tomography of the heart with rubidium-82. J NUCL MED 1989; Journal-of-Nuclear-Medicine. 30(5):707-717.

838. Gould KL. PET perfusion imaging and nuclear cardiology. J Nucl Med 1991; 32(4):579-606.

839. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. Thorax 1998; 53(Sup 2):32-37.

840. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 2001; 285(7):914-924.

841. Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M et al. Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4- methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [18F]FDG. Neuropsychopharmacology 1999; 20(6):565-581.

842. Goyer PF, Schulz PM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, King AC et al. Cerebral glucose metabolism in patients with summer seasonal affective disorder. Neuropsychopharmacology 1992; 7(3):233-240.

843. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol Oncol 2000; 77(3):454-459.

844. Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, Rapoport SI. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. Brain 2001; 124(Pt 4):739-756.

845. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF, Cooper JD, Grosso MA, Patz EFJ. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. J Thor Cardiovasc Surg 1999; 117(4):719-727.

846. Grafton ST, Mazziotta JC, Pahl JJ, Haines JL, Gusella J, Hoffman JM et al. A comparison of neurological, metabolic, structural, and genetic evaluations in persons at risk for Huntington's disease. ANN NEUROL 1990; 28(5):614-621.

847. Grafton ST, Mazziotta JC, Pahl JJ, St, Haines JL, Gusella J et al. Serial changes of cerebral glucose metabolism and caudate size in persons at risk for Huntington's disease. Arch Neurol 1992; 49(11):1161-1167.

848. Grafton ST. PET: activation of cerebral blood flow and glucose metabolism. Adv Neurol 2000; 83:87-103.

849. Graham MM, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. Nucl Med Biol 2000; 27(7):647-655.

850. Grandin C, Wijns W, Melin JA, Bol A, Robert AR, Heyndrickx GR et al. Delineation of myocardial viability with PET. J NUCL MED 1995; 36(9):1543-1552.

851. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. J Natl Cancer Inst 2001; 93(8):630-635.

852. Greenberg JM, Murphy JH, Okada RD, Pohost GM, Strauss HW, Boucher CA. Value and limitations of radionuclide angiography in determining the cause of reduced left ventricular ejection fraction: comparison of idiopathic dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Am J Cardiol 1985; 55(5):541-544.

853. Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study [see comments]. Ann Intern Med 1997; 127(8 Pt 1):604-612.

854. Greven KM, Williams III DW, Keyes JWJ, McGuirt WF, Harkness BA, Watson NEJ et al. Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys 1994; 29(4):841-845.

855. Greven KM, Williams DW, Keyes JWJ, McGuirt WF, Watson NEJ, Randall ME et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation [see comments]. CANCER 1994; 74(4):1355-1359.

856. Greven KM, Watson NEJ, McGuirt WF, Keyes JWJ, Geisinger KR, Williams III DW et al. Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104(4):274-278.

857. Greven KM, Williams III DW, Keyes JWJ, McGuirt WF, Watson NEJ, Case LD. Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer? Cancer J Sci Am 1997; 3(6):353-357.

858. Greven KM, Keyes JWJ, Williams III DW, McGuirt WF, Joyce III WT. Occult primary tumors of the head and neck: Lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. CANCER 1999; 86(1):114-118.

859. Griffeth LK, Dehdashti F, McGuire AH, McGuire DJ, Perry DJ, Moerlein SM et al. PET evaluation of soft-tissue masses with fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D- glucose. RADIOLOGY 1992; 182(1):185-194.

860. Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, Simpson JR, Fusselman MJ, McGuire AH et al. Brain metastases from non-central nervous system tumors: Evaluation with PET. RADIOLOGY 1993; 186(1):37-44.

861. Griffith HR, Perlman SB, Woodard AR, Rutecki PA, Jones JC, Ramirez LF et al. Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy. NEUROLOGY 2000; 54(5):1161-1165.

862. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. J NUCL MED 1993; 34(9):1420-1427.

863. Gritzmann N. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Larynxkarzinoms mit besonderer Berucksichtigung der hochauflosenden Sonographie. Wien Klin Wochenschr 1992; 104(8):234-242.

864. Groen HJM. Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography [reply]. N Engl J Med 2000; 343(21):1571-1573.

865. Gropler RJ, Siegel BA, Sampathkumaran K, Perez JE, Bergmann SR, Geltman EM. Comparison of positron emission tomography using C-11 acetate with F-18-fluorodeoxyglucose in predicting myocardial viabitlity. J Am Coll Cardiol 1991; 17:A 121.

866. Gropler RJ, Siegel BA, Sampathkumaran K, Perez JE, Sobel BE, Bergmann SR et al. Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 19(5):989-997.

867. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Moerlein SM, Sobel BE et al. Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. J Am Coll Cardiol 1992; 20(3):569-577.

868. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Schechtman KB, Conversano A et al. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1993; 22(6):1587-1597.

869. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluorodeoxyglucose pet for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. Int J Rad Oncol Biol Phys 1998; 41(5):989-995.

870. Grosset D. Good clinical practice in idiopathic Parkinson's disease: A review of clinical trial issues. Good Clinical Practice Journal 2000; 7(5):26-31.

871. Grover-McKay M, Ratib O, Schwaiger M, Wohlgelernter D, Araujo L, Nienaber C et al. Detection of coronary artery disease with positron emission tomography and rubidium 82. Am Heart J 1992; 123(3):646-652.

872. Gruess U, Sach G. Elektrokrampfbehandlung heute. Elektrokrampfbehandlung heute. 1994: 805-856.

873. Grunwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 1996; 23(3):312-319.

874. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J et al. Comparison of 18FDG-PET with 131iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. Thyroid 1997; 7(3):327-335.

875. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J et al. Comparison of sup(18)FDG-PET with sup(131)Iodine and sup (99m)Tc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. Thyroid 1997; 7(3):327-335.

876. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: Results of a multicentre study. Eur J Nucl Med 1999; 26(12):1547-1552.

877. Grunwald F, Briele B, Biersack HJ. Non-131I-scintigraphy in the treatment and follow-up of thyroid cancer. Single-photon-emitters or FDG-PET? Q J Nucl Med 1999; 43(3):195-206.

878. Grunwald F, Biersack HJ. FDG PET in thyroid cancer: thyroxine or not? J Nucl Med 2000; 41(12):1996-1998.

879. Grünwald F, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Lerch H et al. FDG-PET in Therapie und Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome - Ergebnisse einer multizentrischen Studie -. Nuklearmedizin 1998; 37:23-79.

880. Gudjonsson O, Blomquist E, Lilja A, Ericson H, Bergstrom M, Nyberg G. Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation treatment on meningiomas by means of 11C-L-methionine PET. Eur J Nucl Med 2000; 27(12):1793-1799.

881. Gudjonssona O, Bergstrom M, Kristjansson S, Wu F, Nyberg G, Fasth KJ et al. Analysis of 76Br-BrdU in DNA of brain tumors after a PET study does not support its use as a proliferation marker. Nucl Med Biol 2001; 28(1):59-65.

882. Guenther W, Brodie JD, Bartlett EJ, Dewey SL, Henn FA, Volkow ND et al. Diminished cerebral metabolic response to motor stimulation in schizophrenics: a PET study [see comments]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1994; 244(3):115-125.

883. Guermazi A, Brice P, de Kerviler EE, Ferme C, Hennequin C, Meignin V et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. Radiographics 2001; 21(1):161-179.

884. Guethlin M, Kasel AM, Coppenrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. CIRCULATION 1999; 99(4):475-481.

885. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). Thorax 1997; 52(5):438-441.

886. Guillon B, Duncan R, Biraben A, Bernard AM, Vignal JP, Chauvel P. Correlation between interictal regional cerebral blood flow and depth-recorded interictal spiking in temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 1998; 39(1):67-76.

887. Gumnit R, Korbuly D, Risinger M, Zeese J. PET and SPECT scans for the evaluation of epileptic patients (ICSI technology assessment report; TA 10 Minneapolis, MN : ICSI, 1994./1994/ 14 p.). 1994.

888. Gunalp B, Dokumaci B, Uyan C, Vardareli E, Isik E, Bayhan H et al. Value of dobutamine technetium-99m-sestamibi SPECT and echocardiography in the detection of coronary artery disease compared with coronary angiography [see comments]. J NUCL MED 1993; 34(6):889-894.

889. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Davies G, Knight CJ, Pennell DJ, Fox KM et al. Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myo-

cardium using ECG-gated 99Tcm-tetrofosmin emission tomography: a comparison with 201Tl emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging. Nucl Med Commun 1999; 20(3):209-214.

890. Gupta N, Muths C, et al. Detection of residual/recurrent ovarian cancer using PET. RADIOLOGY 1993; 34:7.

891. Gupta N, Bradfield H. Role of positron emission tomography scanning in evaluating gastrointestinal neoplasms. Semin Nucl Med 1996; 26(1):65-73.

892. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. Chest 1998; 114(4):1105-1111.

893. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. J Am Coll Cardiol 1992; 19(2):248-257.

894. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA et al. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F- 18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1992; 184(2):441-444.

895. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine- 18-FDG and PET [see comments]. J Nucl Med 1996; 37(6):943-948.

896. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. Ann Surg 1999; 229(2):286-291.

897. Gupta NC, Nicholson P, Bloomfield SM. FDG-PET in the staging work-up of patients with suspected intracranial metastatic tumors. Ann Surg 1999; 230(2):202-206.

898. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. Chest 2000; 117(3):773-778.

899. Gupta NC, Bishop HA, Rogers JS, Tamin WZ, et al. Treatment outcome of lung cancer patients as optimized by preoperative whole-body positron emission tomography fluorodeoxyglucose imaging. Clin Lung Cancer 2001; 2(2):146-150.

900. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. RADIOLOGY 1993; 186(2):415-422.

901. Gurtner C, Klepzig H, Lelbach S, Krause BJ, Hartmann A, Maul FD et al. Sympathische Reinnervation nach Herztransplantation--Doppelnuklidstudie mit 123J-MIBG und 201Tl. Nuklearmedizin 1994; 33(3):106-112.

902. Guthlin M, Bengel FM, Schwaiger M. Nuclear imaging and endothelial dysfunction [editorial; comment]. J Nucl Cardiol 2000; 7(3):279-281.

903. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease [see comments]. J AM COLL CARDIOL 1997; 30(7):1693-1700.

904. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhart R, Oberdorfer F, Ostertag H et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. J Nucl Med 1991; 32(8):1485-1490.

905. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, van Kaick G. PET zur Beurteilung von Tumorprofileration und Therapieverlauf bei HNO-Tumoren. Radiologe 1992; 32(6):296-301.

906. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Seiffert E, Oberdorfer F, Ziegler S et al. Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. J Nucl Med 1993; 34(1):12-17.

907. Haberkorn U. PET in der Diagnostik und Therapieplanung von Tumoroperationen. Chirurg 2001; 72:1010-1019.

908. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction [published erratum appears in Circulation 1998 Jul 14;98(2):190]. CIRCULATION 1998; 97(6):535-543.

909. Haddad MS, Cummings JL. Huntington's disease. Psychiatr Clin North Am 1997; 20(4):791-807.

910. Haenggeli CA, Dulguerov P, Slosman D, Becker M, Bang P, Allal A et al. [Value of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in early detection of residual tumor in oro-pharyngeal-laryngeal carcinoma]. Schweiz Med Wochenschr Suppl 2000; 116:8S-11S.

911. Haferkamp G. Neurologie. In: Fröscher W, editor. De Gruyter, 1991: 305-345.

912. Haffner AC, Garbe C, Burg G, Buttner P, Orfanos CE, Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. Br J Cancer 1992; 66(5):856-861.

913. Hagberg RC, Segall GM, Stark P, Burdon TA, Pompili MF. Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12(1):92-97.

914. Hagge RJ, Wong TZ, Coleman RE. Positron emission tomography: brain tumors and lung

cancer. Radiol Clin North Am 2001; 39(5):871-881.

915. Hahn K, Schwaiger M. IV. Münchner Nuklearmedizin-Symposium, 21.-22.09.2001. 2001.

916. Hain SF, O'Doherty MJ, Lucas JD, Smith MA. Fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of amputations for soft tissue sarcoma. Nucl Med Comm 1999; 20(9):845-848.

917. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. Br J Cancer 2000; 83(7):863-869.

918. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Partridge SE, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):590-594.

919. Hajek M, Wieser HG, Khan N, Antonini A, Schrott PR, Maguire P et al. Preoperative and postoperative glucose consumption in mesiobasal and lateral temporal lobe epilepsy. NEUROLOGY 1994; 44(11):2152-2132.

920. Halter G, Storck M, Guhlmann A, Frank J, Grosse S, Liewald F. FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions. Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48(2):97-101.

921. Hammers A, Koepp MJ, Labbe C, Brooks DJ, Thom M, Cunningham VJ et al. Neocortical abnormalities of [11C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. NEUROLOGY 2001; 56(7):897-906.

922. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 1999; 109(6):880-885.

923. Hann LE, Winston CB, Brown KT, Akhurst T. Diagnostic imaging approaches and relationship to hepatobiliary cancer staging and therapy. Semin Surg Oncol 2000; 19(2):94-115.

924. Hansen CL, Heo J, Oliner C, Van Decker W, Iskandrian AS. Prediction of improvement in left ventricular function with iodine-123-IPPA after coronary revascularization. J NUCL MED 1995; 36(11):1987-1993.

925. Hansen HH, Daugaard G. Management of carcinoma of unknown primary site (CUP), any changes? Ann Oncol 2001; 12(4):431-432.

926. Hara T, Kosaka N, Kudo K. Diagnosis of tumor and inflammation in the chest by positron emission tomography. Jap J Chest Dis 1996; 55(12):957-966.

927. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. J Nucl Med 1998; 39(6):990-995.

928. Hara T, Inagaki K, Kosaka N, Morita T. Sensitive detection of mediastinal lymph node metastasis of lung cancer with sup(11)C-choline PET. J Nucl Med 2000; 41(9):1507-1513.

929. Hariharan R, Bray M, Granim R, Doenst T, Goodwin GW, Taegtmeyer H. Fundamental limitations of [18 F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose for assessment myocardial glucose uptake. CIRCULATION 1995; 91:2435-2444.

930. Harms W, Bares H, Kamps R. Therapy Control of Metastatic Testicular Carcinoma with FDG-PET. J Nucl Med 1995; 36:198.

931. Harolds JA. 18-Fluorodeoxyglucose imaging in oncology. J Okla State Med Assoc 1999; 92(9):457-461.

932. Harris PJ, Harrell-FE J, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. CIRCULATION 1979; 60(6):1259-1269.

933. Harrison J, Ali A, Bonomi P, Prinz R. The role of positron emission tomography in selecting patients with metastatic cancer for adrenalectomy. Am Surg 2000; 66(5):432-436.

934. Harrison TR. Innere Medizin. 13 ed. Blackwell Wissenschaftsverlag, 1995.

935. Hart RS, Williamson RG. Investigation of pancreatic disease. Hosp Med 2000; 61(6):390-394.

936. Hartikainen J, Mustonen J, Kuikka J, Vanninen E, Kettunen R. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 80(3):273-277.

937. Hartlep AW, Wacker CM, Bock M, Baner WR, Schad LR. Ultraschnelle MR - Bildgebung zur kontrastmittelfreien in-vivo Messung der Myocardperfusion im menschlichen Herzen. Fortschr Roentgenstr 1998; 168:58.

938. Hartmann M, Dieckmann KP, Loy V. Hodentumoren - Diagnostische und therapeut. Standards in der urologischen Onkologie. 1998: 65-91.

939. Hartnell G, Cerel A, Kamalesh M, Finn JP, Hill T, Cohen M et al. Detection of myocardial ischemia: value of combined myocardial perfusion and cineangiographic MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1994; 163(5):1061-1067.

940. Hasegawa S, Uehara T, Yamaguchi H, Fujino K, Kusuoka H, Hori M et al. Validity of sup(18)F-fluorodeoxyglucose imaging with a dual-head coincidence gamma camera for detection of myocardial viability. J Nucl Med 1999; 40(11):1884-1892.

941. Haseman MK, Reed NL, Rosenthal SA. Monoclonal antibody imaging of occult prostate cancer in patients with elevated prostate-specific antigen: Positron emission tomography and biopsy correlation. Clin Nucl Med 1996; 21(9):704-713.

942. Haseman MK, Rosenthal SA, Polascik TJ. Capromab Pendetide imaging of prostate cancer. Cancer Biother Radiopharm 2000; 15(2):131-140.

943. Hata T, Nohara R, Fujita M, Hosokawa R, Lee L, Kudo T et al. Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with sup(11)C acetate in patients with old myocardial infarction: Usefulness of low-dose dobutamine infusion. CIRCULATION 1996; 94(8):1834-1841.

944. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: Preliminary experience. RADIOLOGY 1999; 210(3):807-814.

945. Hauber HP, Bohuslavizki KH, Lund CH, Fritscher-Ravens A, Meyer A, Pforte A. Positron emission tomography in the staging of small-cell lung cancer : a preliminary study. Chest 2001; 119(3):950-954.

946. Hautzel H, Muller-Gartner HW. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. J Nucl Med 1997; 38(9):1384-1386.

947. Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlageter N, Berg G, Rapoport SI. Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. Arch Neurol 1986; 43(9):882-885.

948. Hayden MR, Martin WR, Stoessl AJ, Clark C, Hollenberg S, Adam MJ et al. Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. NEUROLOGY 1986; 36:888-894.

949. Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for Pancreatic Cancer. 2001.

950. HCFA, medicare. HCFA announces expanded coverage for PET :news. Health Technol Trends 1999; 11(4):10.

951. Heald AE, Hoffman JM, Bartlett JA, Waskin HA. Differentiation of central nervous system lesions in AIDS patients using positron emission tomography (PET). Int J STD AIDS 1996; 7(5):337-346.

952. Health Technol Advis Comm. Positron emission tomography (PET) for oncologic applications. 18-3-1999.

953. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS. Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. Am J Clin Oncol 1996; 19(4):416-421.

954. Hecht HS, Hopkins JM, Rose JG, Blumfield DE, Wong M. Reverse redistribution: worsening of thallium-201 myocardial images from exercise to redistribution. RADIOLOGY 1981; 140(1):177-181.

955. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Muller-Gartner H-W et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-sup(18)F]-2-deoxy-D-glucose. Eu Urology 1999; 36(6):582-587.

956. Heindel W, du-Mesnil, de Rochemont, Kugel H, Ernst S, Tesch H et al. 31P-MR-Spektroskopie der menschlichen Leber--spektrale Hinweise auf eine Lymphominfiltration. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1997; 167(1):62-70.

957. Heinz R, Ferris N, Lee EK, Radtke R, Crain B, Hoffman JM et al. MR and positron emission tomography in the diagnosis of surgically correctable temporal lobe epilepsy. Am J Neuroradiol 1994; 15(7):1341-1348.

958. Heiss WD, Heindel W, Herholz K, Rudolf J, Bunke J, Jeske J et al. Positron emission tomography of fluorine-18-deoxyglucose and image-guided phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in brain tumors. J Nucl Med 1990; 31(3):302-310.

959. Heiss WD, Kessler J, Slansky I, Mielke R, Szelies B, Herholz K. Activation PET as an instrument to determine therapeutic efficacy in Alzheimer's disease. Ann NY Aca Sciences 1993; 695:327-331.

960. Heiss WD, Kessler J, Karbe H, Fink GR, Pawlik G. Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. Arch Neurol 1993; 50(9):958-964.

961. Heiss WD. Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Klinische Wertigkeit in Neurologie und Psychiatrie. Dt Ärztebl 1995; 92:C 321-327.

962. Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J, Ghaemi M et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: A positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. J Cerebral Blood Flow Metabolism 1998; 18(12):1298-1307.

963. Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. Ann Neurol 1999; 45:430-438.

964. Heiss WD, Wurker M. Moglichkeiten und Grenzen funktioneller bildgebender Verfahren beim Parkinson-Syndrom. Nervenarzt 1999; 70 Suppl 1:S2-10.

965. Heiss WD, Kracht L, Grond M, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K et al. Early (sup(11)C)flumazenil/H sub(2)O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy. Stroke 2000; 31(2):366-369.

966. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, Herman SD, Daher E, Ahlberg AW et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms [see comments]. J Am Coll Cardiol 1998; 31(5):1011-1017.

967. Hellman P, Ahlstrom H, Bergstrom M, Sundin A, Langstrom B, Westerberg G et al. Positron emission tomography with sup(11)C-methionine in hyperparathyroidism. Surgery 1994; 116(6):974-981.

968. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren [Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. Pneumologie 2001; 55(8):367-377.

969. Helmberger T, Rau H, Linke R, Reiser M. Diagnostik und Stadieneinteilung der Lebermetastasen mit bildgebenden Verfahren. Chirurg 1999; 70(2):114-122.

970. HELTON WS, Shields AF, SHIELDS AT, Graham MM. Utility and Cost-Effectiveness of F-18

PET in the Preoperative Evalations of Patients with Metastatic Colon-Carcinoma being Considered for Liver Resection. Heptology 1995; 22:164.

971. Helveston W, Gilmore R, Roper S, Mastin S, Quisling R, Drane W et al. Intractable temporal lobe epilepsy: Comparison of positron emission tomography with qualitative and quantitative MR. AM J NEURORADIOL 1996; American-Journal-of-Neuroradiology. 17(8):1515-1521.

972. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease [see comments]. J Am Coll Cardiol 1990; 15(1):109-116.

973. Henker C, Bida B, Markwardt J, Schlag P. Diagnostischer Wert der 123Iod-IBZM-Szintigraphie zum Staging von malignen Melanomen. Nuklearmedizin 1997; 36(1):1-6.

974. Henry TR, Engel JJ, Mazziotta JC. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. J Nucl Med 1993; 34(11):1892-1898.

975. Henry TR. PET: cerebral blood flow and glucose metabolism--presurgical localization. Adv Neurol 2000; 83:105-120.

976. Henschke CI, Yankelevitz D, Westcott J, Davis SD, Fleishon H, Gefter WB et al. Work-up of the solitary pulmonary nodule. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. RADIOLOGY 2000; 215 Suppl:607-9.:607-609.

977. Herholz K, Adams R, Kessler J, Szelies B, Grond M, Heiss WD. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. Dementia 1990; 1(3):156-164.

978. Herholz K, Perani D, Salmon E, Franck G, Fazio F, Heiss WD et al. Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. J Nucl Med 1993; 34(9):1460-1466.

979. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schroder R, Halber M, Treuer H et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. J Neurosurg 1993; 79(6):853-858.

980. Herholz K. FDG PET and differential diagnosis of dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995; 9(1):6-16.

981. Herholz K, Halber M, Nordberg A, et al. Multicenter study of the prognostic value of FDG-PET in patients with mild possible Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metabolism 1997; 17:S 573.

982. Herholz K. PET bei zerebrovaskulären Erkrankungen. Nuklearmediziner 1997; 20:19-26.

983. Herholz K, Reulen HJ, von Stockhausen HM, Thiel A, Ilmberger J, Kessler J et al. Preoperative activation and intraoperative stimulation of language-related areas in patients with glioma. Neurosurgery 1997; 41(6):1253-1260.

984. Herholz K. Presurgical Localization of Language-Related Cortex in Patients with Gliomas of the Dominant Hemisphere. NEUROLOGY 1997; 48:A 31.

985. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus R et al. sup(11)C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. NEUROLOGY 1998; 50(5):1316-1322.

986. Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R et al. Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. Dementia Geriatric Cognitiv Disorders 1999; 10(6):494-504.

987. Herholz K, Perani D, Fazekas F, Markus H, Baumgartner RW, Baron JC. A survey of neuroimaging research in European neurological departments. Eur J Neurol 2001; 8(2):111-117.

988. Heuser G, Wu JC. Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: Human PET studies. Ann NY Aca Sciences 2001; 933:319-322.

989. Hide IG, Chippindale AJ. Imaging patients with cancer of the extracranial head and neck. Imaging 2001; 12(2):97-105.

990. Hiesiger EM, Fowler JS, Logan J, Brodie JD, MacGregor RR, Christman DR et al. Is (1-sup(11)C)putrescine useful as a brain tumor marker? J Nucl Med 1992; 33(2):192-199.

991. Higashi K, Nishikawa T, Seki H, Oguchi M, Nambu Y, Ueda Y et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer. J NUCL MED 1998; 39(1):9-15.

992. Higashi K, Ayabe K, Nishikawa T, Tamamura H, Oguchi M, Okimura T et al. Comparison of Tl-SPECT and FDG-PET in the diagnosis of pulmonary nodules. Jap J Clin Radiol 1998; 43(1):49-54.

993. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(6):1016-1020.

994. Higashi K, Oguchi M, Tamamura H, Wang XM, Yamamoto I, Ueda Y et al. Comparison of Tl SPECT and FDG PET in the diagnosis of lymph node metastases from lung cancer. Jap J Clin Radiol 1999; 44(1):191-197.

995. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. Nucl Med Commun 2000; 21(8):707-714.

996. Higashi T, Tamaki N, Honda T, Torizuka T, Kimura T, Inokuma T et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. J Nucl Med 1997; 38(9):1337-1344.

997. Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, Nakamoto Y, Sakahara H, Kimura T et al. FDG uptake, GLUT-1 glucose transporter and cellularity in human pancreatic tumors. J Nucl Med 1998; 39(10):1727-1735.

998. Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, Nakamoto Y, Kanamori S, Hiraoka M et al. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreatic cancer with FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(9):1424-1433.

999. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. Exp Neurol 2000; 162(2):247-256.

1000. Hilker R, Klein C, Ghaemi M, Kis B, Strotmann T, Ozelius LJ et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. Ann Neurol 2001; 49(3):367-376.

1001. Hillejan L, Nemat A, Teschler H, Stamatis G. Preoperative evaluation before thoracic surgery (1). Chirurg Praxis 2001; 58(3):431-443.

1002. Hilson AJ. Radionuclides in the investigation of the urinary tract. BJU Int 2000; 86 Suppl 1:18-24.

1003. Hiltunen J, Bergstrom K, Ahonen A, et al. The use of an new benzodiazepine receptor ligand, sup(123)I]NNC-138241 for imaging of neuropsychiatric disorders. Clinical Physiology 1998; 18(3):270.

1004. Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, Tanaka Y, Hayashida K, Yamaguchi T. Acetazolamide reactivity on sup(123)I-IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: Correlation with positron emission tomography parameters. J Cerebral Blood Flow Metabolism 1994; 14(5):763-770.

1005. Hirono N, Mori E, Ishii K, et al. Frontal lobe hypometabolism an depression in Alzheimer's disease. NEUROLOGY 1998; 50(2):380-383.

1006. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, Buettner C, Pfeiffer A, Hess OM et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. Am J Cardiol 1984; 53(6):764-769.

1007. Ho CL, Dehdashti F, Griffeth LK, Buse PE, Balfe DM, Siegel BA. FDG-PET evaluation of indeterminate pancreatic masses. J Comput Assist Tomogr 1996; 20(3):363-369.

1008. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon-Danguy HJ et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 1995; 37(6):738-745.

1009. Hochreiter C, Niles N, Devereux RB, Kligfield P, Borer JS. Mitral regurgitation: relationship of noninvasive descriptors of right and left ventricular performance to clinical and hemodynamic findings and to prognosis in medically and surgically treated patients. CIRCULATION 1986; 73(5):900-912.

1010. Hockings B, Saltissi S, Croft DN, Webb-Peploe MM. Effect of beta adrenergic blockade on thallium-201 myocardial perfusion imaging. Br Heart J 1983; 49(1):83-89.

1011. Hoegerle S, Juengling F, Otte A, Altehoefer C, Moser EA, Nitzsche EU. Combined FDG and [F-18]fluoride whole-body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging? RADIOLOGY 1998; 209(1):253-258.

1012. Hoegerle S, Schneider B, Kraft A, Moser E, Nitzsche EU. Imaging of a metastatic gastrointestinal carcinoid by F-18-DOPA positron emission tomography. Nuklearmedizin 1999; 38(4):127-130.

1013. Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. Eur J Nucl Med 2001; 28(1):64-71.

1014. Hoehn M, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression an mortality. NEUROLOGY 1967; 17:427-442.

1015. Hoehn MM. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post- levodopa eras. Neurol Clin 1992; 10(2):331-339.

1016. Hoekstra OS, Ossenkoppele GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ et al. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy. J NUCL MED 1993; 34(10):1706-1710.

1017. Hoer G, Adams S, et al. Impact of Single Photon Emission Computed Tomography and Positron Emission Tomography on Diagnostic Oncology. Diagn Oncol 1995; 4:297-321.

1018. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol 1999; 36(1):31-35.

1019. Hoffman JM, Hanson MW, Friedman HS, Hockenberger BM, Oakes WJ, Halperin EC et al. FDG-PET in pediatric posterior fossa brain tumors. J Comp Ass Tomography 1992; 16(1):62-68.

1020. Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T, Hanson MW, Gray L, Rosenfeld S et al. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. J Nucl Med 1993; 34(4):567-575.

1021. Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, Earl N, Paine S, Delong D et al. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomography studies in dementia. Invest Radiol 1996; 31(6):316-322.

1022. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J Nucl Med 2000; 41(11):1920-1928.

1023. Hoffman JM. New advances in brain tumor imaging. Curr Opin Oncol 2001; 13(3):148-153.

1024. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa- associated lymphoid tissue (MALT)-type. Ann Oncol 1999; 10(10):1185-1189.

1025. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D- glucose. J Comput Assist Tomogr 1993; 17(4):582-589.

1026. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DH, Czernin J et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? SEMIN NUCL MED 1997; 27(2):94-106.

1027. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. J NUCL MED 1997; Journal-of-Nuclear-Medicine. 38(3):343-348.

1028. Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, DeKernion JB, Phelps ME, Belldegrun A. Positron emission tomography in urological oncology. J Urology 1998; 159:347-356.

1029. Hoh CK, Schiepers C. 18-FDG imaging in breast cancer. Semin Nucl Med 1999; 29(1):49-56.

1030. Hojris I, Sand NP, Andersen J, Rehling M, Overgaard M. Myocardial perfusion imaging in breast cancer patients treated with or without post-mastectomy radiotherapy. Radiother Oncol 2000; 55(2):163-172.

1031. Holder-WD J, White-RL J, Zuger JH, Easton-EJ J, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. Ann Surg 1998; 227(5):764-769.

1032. Holle LH, Trampert L, Lung-Kurt S, Villena-Heinsen CE, Pueschel W, Schmidt S et al. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. J Nucl Med 1996; 37(4):615-622.

1033. Holthoff VA, Herholz K, Berthold F, Widemann B, Schroder R, Neubauer I et al. In vivo metabolism of childhood posterior fossa tumors and primitive neuroectodermal tumors before and after treatment. CANCER 1993; 72(4):1394-1403.

1034. Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, Pietrzyk U, Herholz K, Bonner J et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. ANN NEUROL 1994; 36(2):176-182.

1035. Holzer T, Herholz K, Jeske J, Heiss WD. FDG-PET as a prognostic indicator in radiochemotherapy of glioblastoma. J Comp Ass Tomography 1993; 17(5):681-687.

1036. Homberg MJ, Mohiuddin SM, Hilleman DE, Lucas-BD J, Wadibia EC. Outcomes and costs of positron emission tomography: Comparison of intravenous adenosine and intravenous dipyridamole. CLIN THER 1997; Clinical-Therapeutics. 19(3):570-581.

1037. Hor G, Kanemoto N, Standke R, Maul FD, Klepzig H, Kober G et al. Transluminale Angioplastik: Erfolgskontrolle durch Verfahren der Nuklearmedizin nach nicht-operativer Dilatation kritischer Koronararterienstenosen. Herz 1980; 5(3):168-176.

1038. Hor G, Kober G, Maul FD, Klepzig H, Standke R, Bittner G et al. Nuclear cardiology results before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): 1978-1986. Nucl Med Commun 1987; 8(3):127-137.

1039. Hor G, Zoller A, Klepzig H, Hartmann A, Maul FD, Hertel A et al. Klinische Relevanz der Aquilibrium-Radionuklidventrikulographie. Med Klin 1994; 89(8):442-452.

1040. Hor G, Kranert WT, Maul FD, Schroder O, Karimian TA, Geb O et al. Gated metabolic positron emission tomography (GAPET) of the myocardium: 18F-FDG-PET to optimize recognition of myocardial hibernation. Nucl Med Commun 1998; 19(6):535-545.

1041. Hor G, Hertel A. Myocardial perfusion imaging and pilot certification [letter]. Eur Heart J 2000; 21(9):783.

1042. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT und PET Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetatsasen. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2000; 172(7):630-635.

1043. Hotta SS. Myocardial perfusion imaging with rubidium 82 positron emission tomography [Health technology review]. AHCPR 1995; 10.

1044. Hotta SS. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron-emission tomography scans for the localization of the epileptogenic foci. Health Technology Assessment 1998; 12(1-6):1-17.

1045. Hör G, Krause BJ, Tillmanns H. Kardiologische Nuklearmedizin. Landsberg: Ecomed Verlagsgesellschaft, 1997.

1046. Hör G, Scherer UW, Hertel A, Baum RP. Positronenemissionstomography des Herzens. In: Unger F, editor. Herzerkrankungen und Interventionsmöglichkeiten. Berlin: Springer, 1998: 237-263.

1047. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, Yee R, Qi K, Morton DL. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. J Am Coll Surg 1998; 187(2):191-197.

1048. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18F]deoxyglucose (2-[18F]FDG). Gynecol Oncol 1993; 51(2):197-204.

1049. Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, Gould HR, Cotten DW. Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 1995; 20(4):293-298.

1050. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S et al. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. Clin Nucl Med 1996; 21(12):941-949.

1051. Hubner KF, Smith GT, Thie JA, Bell JL, Nelson HS, Hanna WT. The Potential of F-18-FDG PET in Breast Cancer. Detection of Primary Lesions, Axillary Lymph Node Metastases, or Distant Metastases. Clin Positron Imaging 2000; 3(5):197-205.

1052. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in

the treatment of Hodgkin disease. CANCER 2001; 91(2):302-310.

1053. Hufnagel A, Noachter S. Epilepsien und ihre medikamentöse Behandlung. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 179-203.

1054. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [see comments]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(3):181-184.

1055. Hughes JM. 18F-fluorodeoxyglucose PET scans in lung cancer. Thorax 1996; 51 Suppl 2:S16-S22.

1056. Huland H. Prostata Karzinom. Pathologie und Stadieneinteilung. In: Hautmann RE, Huland H, editors. Urologie. Berlin/ Heidelberg: Springer Verlag, 1997: 239-242.

1057. Hundeshagen H, Biersack HJ, Büll U, Felix R, Günnewig BJ, Heiss WD et al. Positronen-Emission-Tomographie. Klinische Forschung, diagnostische Werrtigkeit, zukünftige Entwicklung: Standortbestimmung 1994. Nuklearmedizin 1994; 33(4):144-149.

1058. Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH, Yen RF. Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with [18F]Fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography. Jpn J Clin Oncol 2001; 31(2):51-54.

1059. Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, Chao TH, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. Anticancer Res 2001; 21(2B):1375-1378.

1060. Hustinx R, Paulus P, Rigo P, Yeung HW, Macapinlac H, Larson S. Detection of Recurrent Disease. Clinical PET in Oncology; Head & Neck Carcinomas. Milwaukee, USA: GE Medical Systems, 1997.

1061. Hustinx R, Paulus P, Rigo P, Yeung HW, Macapinlac H, Larson S. Diagnosis. Clinical PET in Oncology; Breast Cancer. Milwaukee, USA: GE Medical Systems, 1997.

1062. Hustinx R, Paulus P, Rigo P, Yeung HW, Macapinlac H, Larson S. Differential Diagnois between Tumor Recurrence and Radiation Necrosis. Clinical PET in Oncology; Brain Tumors. Milwaukee, USA: GE Medical Systems, 1997.

1063. Hustinx R, Paulus P, Rigo P, Yeung HW, Macapinlac H, Larson S. Hilar and Mediastinal Staging. Clinical PET in Oncology; Lung Tumors. Milwaukee, USA: GE Medical Systems, 1997.

1064. Hustinx R, Paulus P, Rigo P, Yeung HW, Macapinlac H, Larson S. Staging of Patient with Suspected or Demonstrated Recurrences. Clinical PET in Oncology; Tumors of the Gastrointestinaltract. Milwaukee, USA: GE Medical Systems, 1997.

1065. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, Jerusalem G, Bury T, Rigo P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. Ann Oncol 1998; 9(4):397-401.

1066. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, Detroz B, Honore P, Jacquet N et al. [Role of positron emission tomography is the evaluation of digestive tract tumors]. Rev Med Liege 1999; 54(12):925-930.

1067. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, Detroz B, Honore P, Jacquet N et al. [The role of positron emission tomography in the evaluation and staging of patients with recurrent colorectal carcinomas] INTERET CLINIQUE DE LA TOMOGRAPHIE A EMISSION DE POSITONS DANS LA DETECTION ET LE BILAN D'EXTENSION DES RECIDIVES DES CANCERS COLORECTAUX. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23(3):323-329.

1068. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET? Eur J Nucl Med 1999; 26(11):1501-1509.

1069. Hustinx R, Alavi A. SPECT and PET imaging of brain tumors. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9(4):751-766.

1070. Hustinx R, Dolin RJ, Benard F, et al. Impact of attenuation correction on the accuracy of FDG-PET in patients with abdominal tumors: A free-response ROC analysis. Eu J Nucl Med 2000; 27(9):1365-1371.

1071. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. J Am Coll Cardiol 1990; 15(5):1032-1042.

1072. Hutchins GD, Beanlands RSB, Muzik O, Schwaiger M. Quantitative vs. semi-quantitative PET myocardial blood flow: influence of regional ammonia kinetics. CIRCULATION 1992; 86:710.

1073. Hübner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2000; 41:1177-1189.

1074. Hwang B, Liu RS, Chu LS, Lee PC, Lu JH, Meng LC. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability in Kawasaki disease using different therapies. Nucl Med Commun 2000; 21(7):631-636.

1075. Hwang K, Park CH, Kim HC, Kim H, Yoon S, Pai M et al. Imaging of malignant lymphomas with F-18 FDG coincidence detection positron emission tomography. Clin Nucl Med 2000; 25(10):789-795.

1076. Hwang SI, Kim JH, Park SW, Han MH, Yu IK, Lee SH et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(5):937-946.

1077. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-

fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Nucl Med 1991; 32(9):1655-1660.

1078. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Omagari J, Akashi Y et al. A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma. Ann Nucl Med 1996; 10(2):193-200.

1079. ICSI Institute for Clinical System Improvement. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001.

1080. Iglesias S, Marchal G, Viader F, Baron JC. Delayed intrahemispheric remote hypometabolism. Correlations with early recovery after stroke. Cerebrovasc Dis 2000; 10(5):391-402.

1081. Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Kusuki T, Ono K, Fujii R et al. Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. J Nucl Med 1998; 39(2):325-333.

1082. Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Sakae K, Kusuki T, Kobayashi T et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: Part I. Clin Canc Res 1998; 4(8):1825-1832.

1083. Imbriaco M, Akhurst T, Hilton S, Yeung HW, Macapinlac HA, Mazumdar M et al. Whole-Body FDG-PET in Patients with Recurrent Colorectal Carcinoma. A Comparative Study with CT. Clin Positron Imaging 2000; 3(3):107-114.

1084. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hogerle S, Boos S, Einert A et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-sup (18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Br J Surg 1999; 86(2):194-199.

1085. Imdahl A, Reinhardt M, Nitzsche E, et al. Impact of sup(18)F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. Langenbeck's Archives of Surgery 2000; 385(2):129-134.

1086. Imdahl A, Jenkner S, Brink I, Nitzsche E, Stoelben E, Moser E et al. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20(2):324-329.

1087. Inagaki H, Kato T, Tadokoro M, Ito K, Fukatsu H, Ota T et al. Interactive fusion of three-dimensional images of upper abdominal CT and FDG PET with no body surface markers. Radiat Med 1999; 17(2):155-163.

1088. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Magata Y, Fujii M, Yonekura Y et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F- 18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. RADIOLOGY 1995; 195(2):345-352.

1089. Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Fujita T, Magata Y, Yonekura Y et al. Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and thallium-201 in the detection of pancreatic cancer. J Nucl Med 1995; 36(2):229-235.

1090. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. J Nucl Med 1995; 36(5):788-793.

1091. Inoue T, Kim EE, Wong FC, Yang DJ, Bassa P, Wong WH et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. J NUCL MED 1996; 37(9):1472-1476.

1092. Inoue T, Kim EE, Wallace S, Yang DJ, Wong FCL, Bassa P et al. Positron emission tomography using (sup(18)F)fluorotamoxifen to evaluate therapeutic responses in patients with breast cancer: Preliminary study. Cancer Biother Radiopharmaceut 1996; 11(4):235-245.

1093. Inoue T, Shibasaki T, Oriuchi N, Aoyagi K, Tomiyoshi K, Amano S et al. 18F alpha-methyl tyrosine PET studies in patients with brain tumors. J NUCL MED 1999; 40(3):399-405.

1094. Inoue T, Oriuchi N, Kunio M, Tomiyoshi K, Tomaru Y, Aoyagi K et al. Accuracy of standardized uptake value measured by simultaneous emission and transmission scanning in PET oncology. Nucl Med Comm 1999; 20(9):849-857.

1095. Inoue T, Koyama K, Oriuchi N, Alyafei S, Yuan Z, Suzuki H et al. Detection of malignant tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha-methyl tyrosine versus FDG--preliminary study. RADIOLOGY 2001; 220(1):54-62.

1096. Inst Clin PET. Costs of clinical PET. 1993.

1097. Inst Clin Syst Improvement. PET and SPECT scans for the evaluation of epileptic patients. 1994.

1098. Institute for Clinical PET. Breast Cancer: Assessing Axillary Lymph Node Involvement; Can PET provide a comprehensive and less invasive alternative to dissection? Fairfax USA: Institute for Clinical PET, 1900.

1099. Institute for Clinical PET. Colorectal Cancer: Can PET's Accuracy better identify resectable colorectal tumor recurrence? Fairfax USA: Institute for Clinical PET, 1900.

1100. Institute for Clinical PET. Solitary Pilmonary Nodules: Can PET accurately differentiate malignant from benign SPNs? Fairfax USA: Institute for Clinical PET, 1900.

1101. Irmer M, Reuland P, Huonker M, Berg A, Keul J. Combined physical and pharmacological stress for diagnosis of coronary heart disease. Comparsion of stress-echo and myocardial scintigraphy. Cardiovasc Imag 1996; 8:87.

1102. Iro H, Waldfahrer F. Präoperatives Staging und chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. Onkologe 1996; 2:339-345.

1103. Ishii K, Kitagaki H, Kono M, Mori E. Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer's disease shown by PET. J NUCL MED 1996; 37(7):1159-1165.

1104. Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E. Paradoxical hippocampus perfusion in mild-to-moderate Alzheimer's disease. J NUCL MED 1998; 39(2):293-298.

1105. Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Mori E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. NEUROLOGY 1999; 53(2):413-416.

1106. Ishii K, Sasaki M, Matsui M, Sakamoto S, Yamaji S, Hayashi N et al. A diagnostic method for suspected Alzheimer's disease using H(2)15O positron emission tomography perfusion Z score. Neuroradiology 2000; 42(11):787-794.

1107. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ et al. Statistical brain mapping of (18)f-fdg pet in alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. J Nucl Med 2001; 42(4):548-557.

1108. Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Senda M. A comparative study on protein incorporation of L-[methyl-3H]methionine, L-[1-14C]leucine and L-2-[18F]fluorotyrosine in tumor bearing mice. Nucl Med Biol 1993; 20(8):895-899.

1109. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. J Am Coll Cardiol 1998; 32(1):57-62.

1110. Iskandrian AE, Germano G, VanDecker W, Ogilby JD, Wolf N, Mintz R et al. Validation of left ventricular volume measurements by gated SPECT 99mTc-labeled sestamibi imaging. J Nucl Cardiol 1998; 5(6):574-578.

1111. Iskandrian AS, Hakki AH, Kane MS. Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease. Am Heart J 1985; 110(1 Pt 1):135-143.

1112. Iskandrian AS, Heo J, Decoskey D, Askenase A, Segal BL. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1988; 61(4):269-272.

1113. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients [see comments]. J Am Coll Cardiol 1989; 14(6):1477-1486.

1114. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S. Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. Am J Cardiol 1989; 64(5):270-275.

1115. Iskandrian AS, Heo J, Schelbert HR. Myocardial viability: methods of assessment and clinical relevance. Am Heart J 1996; 132(6):1226-1235.

1116. Iskandrian AS. Myocardial viability: unresolved issues. J NUCL MED 1996; 37(5):794-797.

1117. Isobe M, Sekiguchi M. Staging of cardiac rejection by simultaneous administration of 123I-antimyosin and 111In-anti MHC class II antibodies. Acta Cardiol 1996; 51(6):515-520.

1118. Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R et al. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique [see comments]. J NUCL MED 1996; 37(3):410-414.

1119. Ito H, Kanno I, Iida H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Tamura K et al. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. Ann Nucl Med 2001; 15(2):111-116.

1120. Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T et al. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. RADIOLOGY 1992; 182(2):549-552.

1121. Ito K, Kato T, Ohta T, Tadokoro M, Yamada T, Ikeda M et al. Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer: relation to tumour size and cellularity. Eur J Nucl Med 1996; 23(10):1372-1377.

1122. Iwama T, Hashimoto H, Hayashida K, et al. Cerebral hemodynamic parameters for patients with neurological improvements after extracranial-intracranial arterial bypass surgery: Evaluation using positron emission tomography. Neurosurgery 2001; 48(3):504-512.

1123. Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, Jomura H, Nishiguchi S, Seki S et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. Ann Nucl Med 2000; 14(2):121-126.

1124. Iyo M, Namba H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Suhara T et al. Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. LANCET 1997; 349(9068):1805-1809.

1125. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D- glucose and MR imaging correlation [see comments]. RADIOLOGY 1993; 186(1):27-35.

1126. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-(F-18)fluoro-2-deoxy-D- glucose and MR imaging correlation. RADIOLOGY 1993; 186(1):27-35.

1127. Jack-CR J. Epilepsy: surgery and imaging. RADIOLOGY 1993; 189(3):635-646.

1128. Jacobs A, Voges J, Reszka R, Lercher M, Gossmann A, Kracht L et al. Positron-emission tomography of vector-mediated gene expression in gene therapy for gliomas. LANCET 2001; 358(9283):727-729.

1129. Jadvar H, McDougall IR, Segall GM. Evaluation of suspected recurrent papillary thyroid carcinoma with sup (18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Nucl Med Comm 1998; 19(6):547-554.

1130. Jadvar H, Fischman A. Diagnostic Utility of FDG-PET in the Clinical Management of Patients with Suspected Recurrent Pancreatic Carcinoma after Whipple Procedure. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):156.

1131. Jadvar H, Johnson DL, Segall GM. The effect of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of cutaneous malignant melanoma. Clin Nucl Med 2000; 25(1):48-51.

1132. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. Abdom Imaging 2001; 26(3):254-259.

1133. James M, Hunt K. Diagnostic imaging in cancer. The economics of PET :abstract. Eu J Cancer 1900; 33(sup 9):S5-S6.

1134. Jansen HM, Dierckx RA, Hew JM, Paans AM, Minderhoud JM, Korf J. Positron emission tomography in primary brain tumours using cobalt-55. NUCL MED COMMUN 1997; 18(8):734-740.

1135. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? J Clin Oncol 1995; 13(6):1470-1477.

1136. Janus TJ, Kim EE, Tilbury R, Bruner JM, Yung WK. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors. ANN NEUROL 1993; 33(5):540-548.

1137. Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, Schwartz LH, Paty PB, Cohen AM et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. J Am Coll Surg 1999; 188(1):33-42.

1138. Jähn K. Tabuthema Prostata; Internetadressen. MMW 2000; 142(11):249.

1139. Jelic V, Wahlund LO, Almkvist O, Johansson SE, Shigeta M, Winblad B et al. Diagnostic accuracies of quantitative EEG and PET in mild Alzheimer's disease. Alzheimer Rep 1999; 2:291-298.

1140. Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. EPILEPSIA 1999; 40(12):1735-1739.

1141. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using sup (18)F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. Blood 1999; 94(2):429-433.

1142. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G et al. Whole-body sup(18)F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Comm 1999; 20(1):13-20.

1143. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2000; 85(6):613-618.

1144. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann Oncol 2001; 12(6):825-830.

1145. Jerusalem G, Beguin Y, Fasotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using (sup(18)F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica 2001; 86(3):266-273.

1146. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and APO E4 medial temporal lobe dementias. The Oxford Project to Investigate Memory and Aging [corrected and republished in Int Psychogeriatr 1998 Sep;10(3):271-302]. Int Psychogeriatr 1997; 9 Suppl 1:191-222.

1147. Jobst KA. Alzheimer's disease ist accurately diagnosed by combining Tc-99m-HMPAO SPECT and temporal lobe oriented x-ray CT-scans. J Nucl Med 1994; 35:20 P.

1148. Jochelson M. Breast cancer imaging: the future. Semin Oncol 2001; 28(3):221-228.

1149. Johnson K, Bakhsh A, Young D, Martin TE, Jr., Arnold M. Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2001; 44(3):354-357.

1150. Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gibbons RJ. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. Mayo Clin Proc 1995; 70(4):331-336.

1151. Jokeit H, Ebner A, Arnold S, Schuller M, Antke C, Huang Y et al. Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. J Neurol 1999; 246(10):926-933.

1152. Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, Brizel DM, Layfield L, Charles HC et al. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 1996; 37(9):1438-1444.

1153. Jones RH, Floyd RD, Austin EH, Sabiston-DC J. The role of radionuclide angiocardiography in the preoperative prediction of pain relief and prolonged survival following coronary artery bypass grafting. Ann Surg 1983; 197(6):743-754.

1154. Jones T. Scientific and technical strategy for recording accurate functional images with PET. In: Brandt Th, editor. The Decade of the Brain: Hirnfunktion und Bildgebung - ein Symposium. Stuttgart: Thieme, 1995: 88-91.

1155. Jordan K, Knoop BO. Meßtechnik. In: Büll U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp WH, Schober O, editors. Nuklearmedizin. Thieme: Stuttgart, New York, 2001: 47-78.

1156. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol 1991; 20 Suppl 2:S43-7:S43-S47.

1157. Joseph K. Nuklearmedizinische Methoden zur Lokalisation von Tumoren des endokrinen und de neuroendokrinen Systems. Nuklearmediziner 1996; 19:287-303.

1158. Jöckel KH. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren. Onkologe 1996; 2:316-320.

1159. Juhasz C, Nagy F, Muzik O, Watson C, Shah J, Chugani HT. sup(11)C]flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. EPILEPSIA 1999; 40(5):566-574.

1160. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. NEUROLOGY 2000; 55(6):825-835.

1161. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? Ann Neurol 2000; 48(1):88-96.

1162. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Relationship between EEG and positron emission tomography abnormalities in clinical epilepsy. J Clin Neurophysiol 2000; 17(1):29-42.

1163. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Shah J, Watson C et al. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. NEUROLOGY 2001; 56(12):1650-1658.

1164. Juneja R, Wasir HS. Abnormal exercise electrocardiogram in an asymptomatic person - What next? INT J CARDIOL 1994; International-Journal-of-Cardiology. 43(1):1-9.

1165. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H. Detection of unknown primary cancer with fluor-deoxy-glucose positron emission tomography. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108(6):623-626.

1166. Jungehülsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123(3):294-301.

1167. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M et al. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. AJR Am J Roentgenol 1994; 163(6):1459-1465.

1168. Kahn D, Austin JC, Maguire RT, Miller SJ, Gerstbrein J, Williams RD. A phase II study of [90Y] yttrium-capromab pendetide in the treatment of men with prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. Cancer Biother Radiopharm 1999; 14(2):99-111.

1169. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV et al. Quantitative rotational tomography with 201Tl and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. CIRCULATION 1989; 79(6):1282-1293.

1170. Kaiser WA, Diedrich K, Reiser M, Krebs D. Moderne Diagnostik der Mamma. Geburtshilfe Frauenheilkd 1993; 53(1):1-14.

1171. Kajander J, Vilkman H, Syvalahti E, et al. Effects of repeated fluoxetine treatment on striatal D sub (2) dopamine binding in Humans, measured with positron emission tomography. Nordic Journal of Psychiatry 1998; 52(2):121-122.

1172. Kalff V, Berlangieri SU, Van Every B, Rowe JL, Lambrecht RM, Tochon-Danguy HJ et al. Is planar thallium-201/fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging a reasonable clinical alternative to positron emission tomographic myocardial viability scanning? Eur J Nucl Med 1995; 22(7):625-637.

1173. Kalff V, V, Hicks R, Ware R, Binns D, McKenzie A. F-18 FDG PET for Suspected or Confirmed Regional Recurrence of Colon Cancer. A Prospective Study of Impact and Outcome. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):183.

1174. Kalff V, V, Hicks RJ, MacManus P, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE et al. Clinical Impact of (18)F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. J Clin Oncol 2001; 19(1):111-118.

1175. Kalicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):524-528.

1176. Kalkner KM, Ginman C, Nilsson S, Bergstrom M, Antoni G, Ahlstrom H et al. Positron emission tomography (PET) with (11)C-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) in patients with metastatic hormone-refractory prostatic adenocarcinoma. NUCL MED BIOL 1997; 24(4):319-325.

1177. Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in Germany during 1992. A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1993; 41(3):202-204.

1178. Kamal AM, Fattah AA, Pancholy S, Aksut S, Cave V, Heo J et al. Prognostic value of adenosine single-photon emission computed tomographic thallium imaging in medically treated patients with angiographic evidence of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994; 1(3):254-261.

1179. Kambara H, Nohara R, Tamaki N, Ono S, Konishi J, Kawai C. Positron emission tomography. Usefulness in assessing myocardial viability. Jap Circul J 1992; 56(6):608-613.

1180. Kameyama M, Shirane R, Itoh J, Sato K, Katakura R, Yoshimoto T et al. The accumulation of sup(11)C-methionine in cerebral glioma patients studied with PET. Acta Neurochirurgica 1990; 104(1-2):8-12.

1181. Kanamaru H, Oyama N, Akino H, Okada K. [Evaluation of prostate cancer using FDG-PET]. Hinyokika Kiyo 2000; 46(11):851-853.

1182. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. J Clin Oncol 1998; 16(11):3550-3555.

1183. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. Anticancer Res 2000; 20(3B):2189-2192.

1184. Kaplan AM, Bandy DJ, Manwaring KH, Chen K, Lawson MA, Moss SD et al. Functional brain mapping using positron emission tomography scanning in preoperative neurosurgical planning for pediatric brain tumors. J Neurosurg 1999; 91(5):797-803.

1185. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(6):553-559.

1186. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000; 157(4):514-520.

1187. Karbe H, Kessler J, Herholz K, Fink GR, Heiss WD. Long-term prognosis of poststroke aphasia studied with positron emission tomography. Arch Neurol 1995; 52(2):186-190.

1188. Kareken DA, Doty RL, Moberg PJ, Mosnik D, Chen SH, Farlow MR et al. Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Neuropsychology 2001; 15(1):18-29.

1189. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P et al. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1993; 51(2):175-181.

1190. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18- fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. J Nucl Med 1998; 39(5):778-785.

1191. Kato K, Callies R. Diagnost. Sicherheit u. Grenzen der Mammasonografie. Geburtsh u Frauenheilk 1998; 58:1-5.

1192. Kato T, Fukatsu H, Ito K, Tadokoro M, Ota T, Ikeda M et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. Eur J Nucl Med 1995; 22(1):32-39.

1193. Katz M, Buchsbaum MS, Siegel-BV J, Wu J, Haier RJ, Bunney-WE J. Correlational patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics. Neuropsychobiology 1996; 33(1):1-11.

1194. Kau RJ, Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Schwaiger M, Arnold W. Präoperatives Tumorstaging mittels Endoskopie, Magnetresonanztomographie, Somatoszintigraphie und Positronenemissionstomographie. Eine vergleichende Untersuchung. Oto-Rhino-Laryngologia Nova 1994; 4(5-6):292-299.

1195. Kau RJ, Laubenbacher C, et al. Positron-Emission-Tomography (PET) with F-18 FDG for preoperative evaluation of lymph node involvement in head-and-neck tumors (Kongress Onkologie Berlin 08.-06.1998). 1998.

1196. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Ziegler S, Schwaiger M, Arnold W. Positronen-Emission-Tomography (PET) for the preoperative staging of head-and-neck-tumors. Br J Cancer 1998; 77:12.

1197. Kau RJ, Alexiou C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Die PET zum Nachweis tumorbefallener Halslymphknoten bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf- Halsbereiches in der klinischen Routine sinnvoll einsetzbar? Oto-Rhino-Laryngologia Nova 1999; 9(3-4):137-143.

1198. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg 1999; 125(12):1322-1329.

1199. Kauczor HU, Heussel CP, Thelen M. Radiodiagnostik der Lunge. Radiologe 2000; 40(10):870-877.

1200. Kaufmann PA, Gnecchi RT, Yap JT, Rimoldi O, Camici PG. Assessment of the reproducibility of baseline and hyperemic myocardial blood flow measurements with 15O-labeled water and PET. J Nucl Med 1999; 40(11):1848-1856.

1201. Kaufmann PA, Gnecchi-Ruscone T, di Terlizzi M, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. CIRCULATION 2000; 102(11):1233-1238.

1202. Kaul S, Lilly DR, Gascho JA, Watson DD, Gibson RS, Oliner CA et al. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. CIRCULATION 1988; 77(4):745-758.

1203. Kaul S, Finkelstein DM, Homma S, Leavitt M, Okada RD, Boucher CA. Superiority of quantitative exercise thallium-201 variables in determining long-term prognosis in ambulatory patients with chest pain: a comparison with cardiac catheterization [see comments]. J Am Coll Cardiol 1988; 12(1):25-34.

1204. Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, Moeller JR, Alterman RL, Kelly P et al. Preoperative indicators of clinical outcome following stereotaxic pallidotomy. NEUROLOGY 1997; Neurology. 49(4):1083-1090.

1205. Kazumata K, Antonini A, Dhawan V, et al. The Role of Preoperative FDG/PET in Predicting Surgical Outcome Following Posteroventral Pallidotomy in Parkinson's Disease. NEUROLOGY 1997; 48:A 249.

1206. Kazumata K, Dhawan V, Chaly T, Antonini A, Margouleff C, Belakhlef A et al. Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FPCIT and PET. J NUCL MED 1998; 39(9):1521-1530.

1207. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. Hepatology 1998; 28(3):700-706.

1208. Keiding S, Schiott KM, Vilstrup H, Gjedde A. [Positron-emission tomography of liver tumors]. Ugeskr Laeger 1999; 161(45):6163-6165.

1209. Keiding S, Munk OL, Schiott KM, Hansen SB. Dynamic 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of liver tumours without blood sampling. Eur J Nucl Med 2000; 27(4):407-412.

1210. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. Can J Psychiatry 1997; 42(5):467-475.

1211. Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods. Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. Invest Radiol 1992; 27(3):245-254.

1212. Keogan MT, Lowe VJ, Baker ME, McDermott VG, Lyerly HK, Coleman RE. Local recurrence of rectal cancer: Evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET imaging. Abdominal Imaging 1997; 22(3):332-337.

1213. Keogan MT, Tyler D, Clark L, Branch MS, McDermott VG, DeLong DM et al. Diagnosis of pancreatic carcinoma: Role of FDG PET. Am J Roent 1998; 171(6):1565-1570.

1214. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949; 24:71-75.

1215. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, Rossi NP, Thompson BH, Bushnell DL et al. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. Ann Thoracic Surg 1999; 68(3):1022-1028.

1216. Kerr IG, Manji MF, Powe J, Bakheet S, Al Suhaibani H, Subhi J. Positron emission tomography for the evaluation of metastases in patients with carcinoma of the cervix: a retrospective review. Gynecol Oncol 2001; 81(3):477-480.

1217. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. Stroke 2000; 31(9):2112-2116.

1218. Keyes JWJ, Harkness BA, Greven KM, Williams III DW, Watson NEJ, McGuirt WF. Salivary gland tumors: Pretherapy evaluation with PET. RADIOLOGY 1994; 192(1):99-102.

1219. Keyes JWJ, Watson NEJ, Williams DW, Greven KM, McGuirt WF. FDG PET in head and neck cancer. AJR Am J Roentgenol 1997; 169(6):1663-1669.

1220. Keyes JWJ, Chen MYM, Watson NEJ, Greven KM, McGuirt WF, Williams III DW. FDG pet evaluation of head and neck cancer: Value of imaging the thorax. Head and Neck 2000; 22(2):105-110.

1221. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000; 32(5):792-797.

1222. Khan N, Leenders KL, Hajek M, Maguire P, Missimer J, Wieser HG. Thalamic glucose metabolism in temporal lobe epilepsy measured with 18F- FDG positron emission tomography (PET). Epilepsy Res 1997; 28(3):233-243.

1223. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, De Yang L, Van Train K, Rozanski A et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 1988; 12(6):1456-1463.

1224. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K et al. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. Am Heart J 1989; 117(1):1-11.

1225. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. Lung Cancer 1998; 19(3):167-177.

1226. Kikkawa H, Tsukada H, Oku N. Usefulness of positron emission tomographic visualization for examination of in vivo susceptibility to metastasis. CANCER 2000; 89(7):1626-1633.

1227. Kilpatrick C, Cook M, Kaye A, Murphy M, Matkovic Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63(3):327-333.

1228. Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. AJR Am J Roentgenol 1998; 170(4):935-939.

1229. Kim C-G, Yang DJ, Kim EE, Cherif A, Kuang L-R, Li C et al. Assessment of tumor cell proliferation using (sup (18)F)fluorodeoxyadenosine and (sup(18)F)fluoroethyluracil. J Pharmaceut Sci 1996; 85(3):339-344.

1230. Kim CK, Alavi JB, Alavi A, Reivich M. New grading system of cerebral gliomas using positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose. J Neurooncol 1991; 10(1):85-91.

1231. Kim DG, Kim C-Y, Paek SH, Lee DS, Chung JK, Jung H-W et al. Whole-body sup(18)F]FDG PET in the management of metastatic brain tumours. Acta Neurochirurgica 1998; 140(7):665-674.

1232. Kim EE, Chung SK, Haynie TP, Kim CG, Cho BJ, Podoloff DA et al. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment

changes with F-18 FDG PET. Radiographics 1992; 12:269-279.

1233. Kim HJ, Boyd J, Dunphy F, Lowe V. F-18 FDG PET scan after radiotherapy for early-stage larynx cancer. Clin Nucl Med 1998; 23(11):750-752.

1234. Kim K, Park SJ, Kim BT, Lee KS, Shim YM. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. Ann Thorac Surg 2001; 71(1):290-294.

1235. Kim KH, Sung M-W, Yun AB, Kim JW, Chung L-K. F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the evaluation of recurrent head and neck cancer. Asian J Surg 1998; 21(4):271-275.

1236. Kim S, Park CH, Han M, Hwang S, Lee C, Pai M. The clinical usefulness of F-18 FDG coincidence PET without attenuation correction and without whole-body scanning mode in pulmonary lesions: Comparison with CT, MRI, and clinical findings. Clin Nucl Med 1999; 24(12):945-949.

1237. Kim SC, Adams SL, Hendel RC. Role of nuclear cardiology in the evaluation of acute coronary syndromes. Ann Emerg Med 1997; 30(2):210-218.

1238. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients [see comments]. LANCET 1998; 352(9133):1007-1011.

1239. Kirgan D, Guenther J, Bhattathiry M, Glass E, Hoh C, Maddahi H et al. The importance of whole-body PET scans on the management of metastatic malignant melanoma. Proc Amer Soc Clin Oncol 1994; 13:396.

1240. Kishore A, Nygaard TG, de la Fuente-Fernandez R, et al. Striatal D2 receptors in symptomatic and asymptomatic carriers of dopareponsive dystonia measured with [11C]-raclopride and positron-emission-tomography. NEUROLOGY 1998; 50:1028-1032.

1241. Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, Ogasawara T, Yoshida M, Ishii Y et al. FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms. J Nucl Med 1999; 40(7):1132-1137.

1242. Kitase M, Hara M, Katoh K, Satoh Y, Satake M, Miyagawa H et al. FDG-PET in patient with clinical T1N0 lung cancer; Determination of nodal status. Jap J Clin Radiol 2000; 45(1):209-214.

1243. Kitoh T, Kubota M, Takimoto T, Hashimoto H, Shimizu T, Sano H et al. Metabolic basis for differential glutamine requirements of human leukemia cell lines. J Cell Physiol 1990; 143(1):150-153.

1244. Kivelitz D, Wilke N, Bisk, Jerosch-Herold M, Juni J, Hamm B. Quantitative MR First-Pass Untersuchung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Ein Vergleich mit Ammonium-PET Perfusion. Fortschr Roentgenstr 1998; 168:58.

1245. Klaar U, Wutte M, Porenta G, Pacher R, Sochor M, Maurer G et al. Diagnostic der Myocardvitalität - Vergleich von Dobutaminechocardiographie mit 201-Thallium-SPECT. Z Kardiol 1996; 85:372-373.

1246. Klein M, Freedman N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z et al. Contribution of whole body F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma. A pilot study. Nuklearmedizin 2000; 39(3):56-61.

1247. Klein MA, Collier HP, Hellmann RS, Bamrah VS. Value of pharmacologically stressed, dynamically enhanced turbeo FLASH low angle shot MR images. Amer J Roentgenol 1993; 161:257-263.

1248. Klein P, Prolla G, Wallach R, Melamed J, Muggia FM. BRCA1 germline mutation presenting as an adenocarcinoma of unknown primary. Cancer J Sci Am 2000; 6(3):188-190.

1249. Kleinhans E. Leitlinie für die Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie. Nuklearmedizin 1999; 38:230-232.

1250. Klepzig H, Standke R, Maul FD, Hor G, Kaltenbach M. Combined first-pass and equilibrium radionuclide ventriculography for non-invasive quantification of aortic and/or mitral regurgitation--comparison with the left/right ventricular stroke count ratio. Z KARDIOL 1986; 75 Suppl 2:24-27.

1251. Kling AS, Metter EJ, Riege WH, Kuhl DE. Comparison of PET measurement of local brain glucose metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. Am J Psychiatry 1986; 143(2):175-180.

1252. Klockgether T, Oertel WH. Parkinson-Syndrome. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 847-880.

1253. Klose T, Leidl R, Buchmann I, Brambs HJ, Reske SN. Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. Eur J Nucl Med 2000; 27(10):1457-1464.

1254. Kluetz P, Villemagne V, V, Meltzer C, Chander S, Martinelli M, Townsend D. 20. The Case for PET/CT. Experience at the University of Pittsburgh. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):174.

1255. Kluge R, Knapp WH. EKG-getriggerte SPECT des Myokards. Nuklearmedizin 1996; 19:127-133.

1256. Kluge R, Sattler B, Seese A, Knapp WH. Attenuation correction by simultaneous emission-transmission myocardial single-photon emission tomography using a technetium-99m-labelled radiotracer: impact on diagnostic accuracy. Eur J Nucl Med 1997; 24(9):1107-1114.

1257. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, et al. Positron emission tomography with ((sup(18)F)fluoro-2-deoxyd-D-glucose for diag-

nosis and staging of bile duct cancer. Hepatology 2001; 33(5):1029-1035.

1258. Knapp FF, Franken P, Kropp J. Cardiac SPECT with iodine-123-labeled fatty acids: evaluation of myocardial viability with BMIPP. J NUCL MED 1995; 36(6):1022-1030.

1259. Knapp WH. Leitlinie zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie. Nuklearmedizin 1999; 38(226):229.

1260. Knight SB, Delbeke D, Stewart JR, Sandler MP. Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET. Comparison of findings in patients with and without a history of prior malignancy. Chest 1996; 109(4):982-988.

1261. Knoop BO. PET: Performance parameters and quantitative correction. Physica Medica 1992; 8(Suppl. 1):59-67.

1262. Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, Hawkins RA, Wong ST, Matson GB et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 1997; 42(6):829-837.

1263. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Saraste M, Harkonen R, Ahonen A et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography [see comments]. J Nucl Med 1992; 33(7):1255-1262.

1264. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. J NUCL MED 1993; 34(12):2068-2075.

1265. Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A et al. Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. Am Heart J 1994; 127(4 Pt 1):785-796.

1266. Kobayashi S, Takaba T, Kume M, Kashima T, Michihata T. [Efficacy of coronary artery reconstruction in maintaining myocardial viability: quantitative determination of local myocardial circulation with 13NH3 myocardial positron emission tomography]. J Jap Ass Thor Surg 1996; 44(4):459-466.

1267. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using sup (11)C-choline and sup(18)F-fluorodeoxyglucose: A novel method of preoperative lymph node staging. CANCER 1999; 86(9):1638-1648.

1268. Koch KC, Vom DJ. Bedeutung nichtinvasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für Diagnose und Prognose der KHK. Internist 1998; 39:684-696.

1269. Koechli OR, Sevin BU, Benz J. Gynäkologische Onkologie. Springer Verlag, 1991.

1270. Koepp MJ, Hammers A, Labbe C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. sup(11)C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. NEUROLOGY 2000; 54(2):332-339.

1271. Kohler C, Swanson CL, Gur RC, Mozley LH, Gur RE. Depression in schizophrenia: II. MRI and PET findings. Biol Psychiatry 1998; 43(3):173-180.

1272. Kole AC, Nieweg OE, van Ginkel RJ, Pruim J, Hoekstra HJ, Paans AM et al. Detection of local recurrence of soft-tissue sarcoma with positron emission tomography using (18F)fluorodeoxyglucose. Ann Surg Oncol 1997; 4(1):47-63.

1273. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Paans AM, Plukker JT, Hoekstra HJ et al. Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C]tyrosine PET. J NUCL MED 1997; 38(5):692-696.

1274. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. CANCER 1998; 82(6):1160-1166.

1275. Kole AC, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Van Horn JR, Koops HS, Vaalburg W. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose assessment of glucose metabolism in bone tumors. J Nucl Med 1998; 39(5):810-815.

1276. Kole AC, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Nieweg OE, Koops HS, Vaalburg W. L-1-carbon-11]tyrosine imaging of metastatic testicular nonseminoma germ-cell tumors. J Nucl Med 1998; 39(6):1027-1029.

1277. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. Br J Cancer 1998; 78(4):521-527.

1278. Kole AC, Plaat BEC, Hoekstra HJ, Vaalburg W, Molenaar WM. FDG and L-1-sup(11)C]-tyrosine imaging of soft-tissue tumors before and after therapy. J Nucl Med 1999; 40(3):381-386.

1279. Komori T, Narabayashi I, Matsui R, Sueyoshi K, Aratani T, Utsunomiya K. Technetium-99m MIBI single photon emission computed tomography as an indicator of prognosis for patients with lung cancer-preliminaly report. Ann Nucl Med 2000; 14(6):415-420.

1280. Koski L, Paus T. Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. Exp Brain Res 2000; 133(1):55-65.

1281. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? Eur J Nucl Med 2000; 27(10):1564-1578.

1282. Kosuda S, Kison PV, Greenough R, Barton GH, Wahl RL. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. Eur J Nucl Med 1997; 24(6):615-620.

1283. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-[(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules

(non-small cell lung carcinoma) in Japan. Chest 2000; 117(2):346-353.

1284. Kotzerke J, Hicks RJ, Wolfe E, Herman WH, Molina E, Kuhl DE et al. Three-dimensional assessment of myocardial oxidative metabolism: a new approach for regional determination of PET-derived carbon-11-acetate kinetics. J Nucl Med 1990; 31(11):1876-1883.

1285. Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, Frickhofen N, Reske SN. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. Eur J Nucl Med 1999; 26(1):31-38.

1286. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. Eur J Nucl Med 2000; 27(9):1415-1419.

1287. Köster C, Ehrenheim Ch, Burchert W, Oetting G, Hundeshagen H. 18F-FDG-PET, MRT und CT in der Nachsorge des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 1996; 35(A 60):7.

1288. Kranert T, Hör G. Strahlenexposition bei Herzuntersuchungen. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns H, editors. Kardiologische Nuklearmedizin. Landsberg: Ecomed Verlagsgesellschaft, 1997.

1289. Kreissig R, Amthauer H, Krude H, Steinmueller P, Stroszczynski C, Hosten N et al. The use of FDG-PET and CT for the staging of adrenocortical carcinoma in children. Pediatr Radiol 2000; 30(5):306.

1290. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wiesser S, Heinisch M et al. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. Eur J Nucl Med 2001; 28(7):816-821.

1291. Kropp J, Köhler U, Likungu J, Reichmann K, Lüderitz B, Biersack HJ. Szintigraphie mit 123-J-markierten Fettsäuren bei koronarer Herzkrankheit. Dtsch Med Wochenschr 1991; 116:881-886.

1292. Kropp J, Fehske W, Krois M, Möller J, Von Smekal A, Likungu J et al. Influence of revascularization on myocardial perfusion, metabolism and function. Ann Nucl Med 1993; 7(S II):69-78.

1293. Krug B, Heidenreich A, Dietlein M, Lackner K. Lymphknotenstaging matigner testikulärer Keinzelltumoren. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1999; 171(2):87-94.

1294. Krug B, Dietlein M, Groth W, Stutzer H, Psaras T, Gossmann A et al. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. Acta Radiol 2000; 41(5):446-452.

1295. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol 2000; 10(5):761-767.

1296. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J Nucl Med 1990; 31(12):1927-1932.

1297. Kubota K, Yamada S, Ishiwata K, Ito M, Fujiwara T, Fukuda H et al. Evaluation of the treatment response of lung cancer with positron emission tomography and L-(methyl-sup(11)C) methionine: A preliminary study. Eur J Nucl Med 1993; 20(6):495-501.

1298. Kubota K, Yamada S, Kondo T, Yamada K, Fukuda H, Fujiwara T et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. Br J Cancer 1996; 73(7):882-886.

1299. Kubota K, Yamada S, Fukuda H, Tanida T, Saitou Y, Takahashi J et al. Cost effectiveness analysis of FDG-PET in the differential diagnosis and staging of lung cancer in Japan. KAKUIGAKU 1997; Kakuigaku. 34(5):329-336.

1300. Kubota K, Imuran MB, Ono S, Akaizawa T, Gotoh R, Fukuda H et al. Diagnostic value of whole-body positron emission tomography using fluorine-18 fluorodeoxyglucose for lung and other cancer. Jap J Clin Radiol 2000; 45(1):199-208.

1301. Kubota K, Itoh H, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. Eur J Nucl Med 2001; 28(6):696-703.

1302. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwata R et al. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. J Nucl Med 1995; 36(3):484-492.

1303. Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, Metter EJ, Riege WH, Winter J. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. ANN NEUROL 1982; 12(5):425-434.

1304. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Markham CH. Patterns of cerebral glucose utilization in Parkinson's disease and Huntington's disease. ANN NEUROL 1984; 15 Suppl:S119-S125.

1305. Kuhl U, Lauer B, Souvatzoglu M, Vosberg H, Schultheiss HP. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis--evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. J Am Coll Cardiol 1998; 32(5):1371-1376.

1306. Kuhn GD, Reißer C, et al. PET studies of Perfusion and Glucose Metabolism in Patients with Untreated Head and Neck Tumours. Onkologie 1997; 20:226-230.

1307. Kuikka JT, Belliveau JW, Hari R. Future of functional brain imaging. Eur J Nucl Med 1996; 23(7):737-740.

1308. Kumar A, Miller D. Neuroimaging in late-life mood disorders. Clin Neurosci 1997; 4(1):8-15.

1309. Kumlien E, Bergstrom M, Lilja A, Andersson J, Szekeres V, Westerberg - CE et al. Positron emission tomography with (sup(11)C)deuterium-deprenyl in temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 1995; 36(7):712-721.

1310. Kumlien E, Nilsson A, Hagberg G, Langstrom B, Bergstrom M. PET with 11C-deuterium-deprenyl and 18F-FDG in focal epilepsy. Acta Neurol Scand 2001; 103(6):360-366.

1311. Kunishima S, Taniguchi H, Yamaguchi A, Koh T, Yamagishi H. Evaluation of Abdominal Tumors with PET. Clin Positron Imaging 2000; 3(3):91-96.

1312. Kunkel M, Wahlmann U, Groetz KA, Benz P, Kuffner HD, Spitz J et al. Stellenwert der (F18)-2-Fluor-desoxyglukose-PET im Staging des Mundhöhlenkarzinoms. Vergleichende Auswertung von PET-Befunden vor und nach praeoperativer Radiochemotherapie mit histologischen und computertomographischen Befunden. Mund Kiefer Gesichtschirurg 1998; 2(4):181-187.

1313. Kurtaran A, Becherer A, Pfeffel F, Muller C, Traub T, Schmaljohann J et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET features of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. Liver 2000; 20(6):487-490.

1314. Kurth KH, Rübben H. Tumoren. Prostata. In: Altwein JE, Rübben H, editors. Urologie. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1993: 218-241.

1315. Kurz A, Bartenstein P, Hirsch C, Mösch D. Der Beitrag nuklearmedizinischer Untersuchungstechniken zur Diagnostik von Demenzzuständen. Nuklearmediziner 1997; 20:125-128.

1316. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung NK. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. J Clin Oncol 2001; 19(14):3397-3405.

1317. Kushwaha SS, Narula J, Narula N, Zervos G, Semigran MJ, Fischman AJ et al. Pattern of changes over time in myocardial blood flow and microvascular dilator capacity in patients with normally functioning cardiac allografts. Am J Cardiol 1998; 82(11):1377-1381.

1318. Kutlu CA, Pastorino U, Maisey M, Goldstraw P. Selective use of PET scan in the preoperative staging of NSCLC. Lung Cancer 1998; 21(3):177-184.

1319. Kuwabara Y, Ichiya Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, Gunasekera R et al. Comparison of I-123 IMP and Tc-99m HMPAO SPECT studies with PET in dementia. Ann Nucl Med 1990; 4(3):75-82.

1320. Kuwabara Y, Watanabe S, Nakaya J, Fujiwara M, Hasegawa R, Matsuno K et al. Functional evaluation of myocardial viability by 99mTc tetrofosmin gated SPECT--a quantitative comparison with 18F fluorodeoxyglucose positron emission CT (18F FDG PET). Ann Nucl Med 1999; 13(3):135-140.

1321. Kuwert T, Lange HW, Langen KJ, Herzog H, Aulich A, Feinendegen LE. Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. Brain 1990; 113(Pt 5):1405-1423.

1322. Kuwert T, Ganslandt T, Jansen P, Julicher F, Lange H, Herzog H et al. Influence of size of regions of interest on PET evaluation of caudate glucose consumption. J Comput Assist Tomogr 1992; 16(5):789-794.

1323. Kuwert T, Sures T, Herzog H, Loken M, Hennerici M, Langen KJ et al. On the influence of spatial resolution and of the size and form of regions of interest on the measurement of regional cerebral metabolic rates by positron emission tomography. J Neural Transm Suppl 1992; 37:53-66:53-66.

1324. Kuwert T, Noth J, Scholz D, Schwarz M, Lange HW, Topper R et al. Comparison of somatosensory evoked potentials with striatal glucose consumption measured by positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. Mov Disord 1993; 8(1):98-106.

1325. Kuwert T, Lange HW, Boecker H, Titz H, Herzog H, Aulich A et al. Striatal glucose consumption in chorea-free subjects at risk of Huntington's disease [see comments]. J Neurol 1993; 241(1):31-36.

1326. Kuwert T, Matheja P, Schober O. Effektivität der Diagnostik mit PET und SPECT bei degenerativen Hirnkrankheiten und Hirntumoren. Nuklearmediziner 1996; 19:51-59.

1327. Kuwert T, Matheja P, Vollet B, Lottes G, Schafers M, Schober O. Positronenemissionstomographie. Kosten-Nutzen-Gesichtspunkte. Radiologe 1996; 36(4):337-344.

1328. Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, Matheja P, Palkovic S, Vollet B et al. Uptake of iodine-123-alpha-methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. Eur J Nucl Med 1996; 23(10):1345-1353.

1329. Kuwert T, Probst Cousin S, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Matheja P et al. Iodine-123-alpha-methyl tyrosine in gliomas: correlation with cellular density and proliferative activity. J Nucl Med 1997; 38(10):1551-1555.

1330. Kuwert T, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Schafers M, Palkovic S et al. Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine [published erratum appears in J Nucl Med 1998 Mar;39(3):574]. J NUCL MED 1998; 39(1):23-27.

1331. Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O et al. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin. Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinaren Konsensuskonferenz. Nervenarzt 1998; 69(12):1045-1060.

1332. Kuwert T. Diagnose trotz Strahlentherapie rezidivierender oder persistierender nasopharyngealer Karzinome: Vergleich zwischen der Positronenemissionstomographie mit F-18-Deoxyglukose und der Computertomographie. Strahlenther Onkol 1999; 175(8):415.

1333. Kuwert T. Wertigkeit der Positronenemissionstomographie in der Behandlung von

Lymphompatienten. Strahlenther Onkol 2001; 177(3):160-161.

1334. Lachenmayer L. Differentialdiagnose der Parkinson-Syndrome. Klinikarzt 1996; 25:248-252.

1335. Lafer B, Renshaw PF, Sachs GS. Major depression and the basal ganglia. Psychiatr Clin North Am 1997; 20(4):885-896.

1336. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. Arch Surg 1996; 131(7):703-707.

1337. Laihinen A, Ruottinen H, Rinne JO, Haaparanta M, Bergman J, Solin O et al. Risk for Parkinson's disease: twin studies for the detection of asymptomatic subjects using [18F]6-fluorodopa PET. J Neurol 2000; 247 Suppl 2:II110-II113.

1338. Lamusuo S, Ruottinen HM, Knuuti J, Harkonen R, Ruotsalainen U, Bergman J et al. Comparison of (sup(18)F) FDG-PET, (sup(99m)Tc)-HMPAO-SPECT, and (sup (123)I)-iomazenil-SPECT in localising the epileptogenic cortex. J Neurol Neurosurg Psych 1997; 63(6):743-748.

1339. Lamusuo S, Forss N, Ruottinen HM, Bergman J, Makela JP, Mervaala E et al. [18F]FDG-PET and whole-scalp MEG localization of epileptogenic cortex. EPILEPSIA 1999; 40(7):921-930.

1340. Lamusuo S, Pitkanen A, Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Kalviainen R et al. [11 C]Flumazenil binding in the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy: correlation with hippocampal MR volumetry, T2 relaxometry, and neuropathology. NEUROLOGY 2000; 54(12):2252-2260.

1341. Lamusuo S, Jutila L, Ylinen A, Kalviainen R, Mervaala E, Haaparanta M et al. [18F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage. Arch Neurol 2001; 58(6):933-939.

1342. Lancellotti P, Melon PG, De Landsheere CM, Degueldre C, Kulbertus HE, Pierard LA et al. The role of early measurement of nitrogen-13 ammonia uptake for predicting contractile recovery after acute myocardial infarction. Int J Card Imag 1998; 14(4):261-270.

1343. Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G et al. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with [18F]FDG to the assessment of myocardial viability. J Cardiovasc Surg Torino 1999; 40(3):363-372.

1344. Lang C. Demenzen: Diagnose und Differentialdiagnose. Chapman & Hall, 1994.

1345. Lang O, Bihl H, Hültenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. Strahlenther Onkol 2001; 177(3):138-144.

1346. Lange H. Chorea Huntington - Klinik, Therapie und Familienbetreuung -. In: Huffmann G, Braune HJ, Henn KH, editors. Extrapyramidalmotorische Erkrankungen. Einhorn-Presse Verlag, 1994: 3(494)-14(505).

1347. Langen KJ, Braun U, Rota KE, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18- fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. J Nucl Med 1993; 34(3):355-359.

1348. Langen KJ, Ziemons K, Kiwit JC, Herzog H, Kuwert T, Bock WJ et al. 3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine and [methyl-11C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: a comparative study using SPECT and PET. J NUCL MED 1997; 38(4):517-522.

1349. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. J Nucl Med 2000; 41(11):1861-1867.

1350. Langstroem B, Dannals RF. Radiotracer Production, Carbon-11 Compounds, Principals of Nuclear Medicine. 2 ed. 1995.

1351. Lapela M, Leskinen-Kallio S, Varpula M, Grenman S, Alanen K, Nagren K et al. Imaging of uterine carcinoma by carbon-11-methionine and PET. J Nucl Med 1994; 35(10):1618-1623.

1352. Lapela M, Grenman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1995; 197(1):205-211.

1353. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Lindholm P, Klemi PJ, Soderstrom KO et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. Blood 1995; 86(9):3522-3527.

1354. Larcos G, Maisey MN. FDG-PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy. Nucl Med Comm 1996; 17(3):197-198.

1355. Larisch R, Klimke A, Vosberg H, Loffler S, Gaebel W, Muller-Gartner HW. In vivo evidence for the involvement of dopamine-D2 receptors in striatum and anterior cingulate gyrus in major depression. Neuroimage 1997; 5(4 Pt 1):251-260.

1356. Larson SM. Cost effectiveness of PET in oncology. KAKUIGAKU 1995; Kakuigaku. 32(8):865.

1357. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). Eu J Cancer 1999; 35(7):1076-1082.

1358. Lau CL, Harpole DH, Jr. Noninvasive clinical staging modalities for lung cancer. Semin Surg Oncol 2000; 18(2):116-123.

1359. Lau CL, Harpole DH, Jr., Patz E. Staging techniques for lung cancer. Chest Surg Clin N Am 2000; 10(4):781-801.

1360. Laubenbacher C, Rothley J, Sitomer J, Beanlands R, Sawada S, Sutor R et al. An automated analysis program for the evaluation of cardiac PET studies: initial results in the detection and localization of coronary artery disease using nitrogen-13-ammonia [see comments]. J Nucl Med 1993; 34(6):968-978.

1361. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner MC, Kau RJ, Herz M, Avril N et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas [see comments]. J NUCL MED 1995; 36(10):1747-1757.

1362. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. J Nucl Med 1995; 36(117470):1757.

1363. Laubenbacher C, Block T, Avril N, Hofer C, et al. Lymph Node Status in Patients with Testicular cancer: Assessment bei FDG-PET. Eu J Nucl Med 1995; 22:888.

1364. Laubenbacher C. Nuklearmedizinische onkologische Diagnostik: HNO-Tumoren. Nuklearmediziner 1996; 19(4):235-243.

1365. Laubenbacher C, Kau RJ, et al. Kopf-Hals-Tumoren. In: Ruhlmann, Oehr, Biersack HJ, editors. PET in der Onkologie. Springer Verlag, 1998.

1366. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' Guides to the Medical Literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA 1994; 272:234-237.

1367. Laux G. Psychopharmakotherapie. Psychopharmakotherapie. 1994: 751-776.

1368. Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise stress testing. An overview of current guidelines. Sports Med 1999; 27(5):285-312.

1369. Lee JR, Madsen MT, Bushnel D, Menda Y. A threshold method to improve standardized uptake value reproducibility. Nucl Med Commun 2000; 21(7):685-690.

1370. Lee KJ, Wallis JW, Miller TR, Bolman RM. The clinical utility of radionuclide ventriculography in cardiac transplantation. J Nucl Med 1990; 31(12):1933-1939.

1371. Lee KL, Pryor DB, Pieper KS, Harrell-FE J, Califf RM, Mark DB et al. Prognostic value of radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease. A comparison with clinical and catheterization variables. CIRCULATION 1990; 82(5):1705-1717.

1372. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. CIRCULATION 1994; 90(6):2687-2694.

1373. Lee VS, Martinez S, Coleman RE. Primary muscle lymphoma: clinical and imaging findings. RADIOLOGY 1997; 203(1):237-244.

1374. Leeds NE, Jackson EF. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. Curr Opin Oncol 1994; 6(3):254-261.

1375. Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, Clark JC, Firnau G, Garnett ES et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49(8):853-860.

1376. Leenders KL, Frackowiak RS, Quinn N, Marsden CD. Brain energy metabolism and dopaminergic function in Huntington's disease measured in vivo using positron emission tomography. Mov Disord 1986; 1(1):69-77.

1377. Lehmann KJ, Diehl SJ, Lachmann R, Georgi M. Wertigkeit der Doppelspiral-CT bei der praeoperativen Diagnostik des Pankreaskarzinoms--eine prospektive Studie. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1998; 168(3):211-216.

1378. Leonard CT, Whyte RI, Lillington GA. Primary non-small-cell lung cancer: determining the suitability of the patient and tumor for resection. Curr Opin Pulm Med 2000; 6(4):391-395.

1379. Lerch H, Altenvoerde G, Kuwert T, Schafers M, Matheja P, Schober O. FDG-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels and negative iodine scans. Acta Chirurg Austriaca 1997; 29(5):6-7.

1380. Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. Ann Surg 2000; 232(6):743-752.

1381. Leschber G, Holinka G, Freitag L, Linder A. Die Mediastinoskopie beim Staging des Bronchialkarzinoms - eine kritische Bewertung. Pneumologie 2000; 54(11):489-493.

1382. Leskinen-Kallio S, Lindholm P, Lapela M, Joensuu H, Nordman E. Imaging of head and neck tumors with positron emission tomography and (sup(11)C)methionine. Int J Rad Oncol Biol Phys 1994; 30(5):1195-1999.

1383. Leskinen KS, Ruotsalainen U, Nagren K, Teras M, Joensuu H. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. J NUCL MED 1991; 32(6):1211-1218.

1384. Leskinen S, Lapela M, Lindholm P, Minn H. Metabolic imaging by positron emission tomography in oncology. Ann Med 1997; 29(4):271-274.

1385. Letocha E, Ahlstrom H, Malmstrom P-U, Westlin J-E, Fasth K-J, Nilsson S. Positron emission tomography with L-methyl-sup(11)C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol 1994; 74(6):767-774.

1386. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. J Nucl Cardiol 1995; 2(1):3-17.

1387. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability

in patients undergoing revascularization. Am J Cardiol 1999; 83(1):1-5.

1388. Levivier M, Goldman S, Pirotte B, Brucher JM, Baleriaux D, Luxen A et al. Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. J Neurosurg 1995; 82(3):445-452.

1389. Levy WC, Cerqueira MD, Matsuoka DT, Harp GD, Sheehan FH, Stratton JR. Four radionuclide methods for left ventricular volume determination: comparison of a manual and an automated technique. J Nucl Med 1992; 33(5):763-770.

1390. Lewis A. Conner Memorial Lecture - Mecanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. CIRCULATION 1994; 96:345-354.

1391. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. LANCET 1994; 344(8932):1265-1266.

1392. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M et al. Whole-body sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. LANCET 1994; 334:1265-1266.

1393. Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machtay M et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 2001; 26(2):131-135.

1394. Li ST, Tack CJ, Fananapazir L, et al. Myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35(7):1867-1873.

1395. Lida H, Kamo J, Takahashi A, et al. Measurement of absolute myocardial blood flow with H2 15 - 0 and dynamic positron emission tomography: strategy for quantification in relation to the partial volume effect. CIRCULATION 1988; 78:104-115.

1396. Lietzenmayer R, Müller-Berg M, Thelen MH, Dohmen BM, Müller-Schauenburg W, Bares R. [18-f]-FDG-Whole-Body-PET for Detection of Recurrent Thyroid Cancer: Results in 36 Patients. J Nucl Med 1998; 37(528).

1397. Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske SN et al. How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer? Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48(2):93-96.

1398. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999; 282:1061-1066.

1399. Lilja A, Bergstrom K, Hartvig P, Spannare B, Halldin C, Lundqvist H et al. Dynamic study of supratentorial gliomas with L-methyl-11C-methionine and positron emission tomography. AJNR Am J Neuroradiol 1985; 6(4):505-514.

1400. Lillington GA. Solitary pulmonary nodules: new wine in old bottles. Curr Opin Pulm Med 2001; 7(4):242-246.

1401. Lim SC, Park KO, Kim YC, Na KJ, Song H, Bom HS. Comparison of Tc-99m sestamibi, serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy in small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm 2000; 15(4):381-386.

1402. Lind P. 131I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. Q J Nucl Med 1999; 43(3):188-194.

1403. Lind P, Kumnig G, Matschnig S, Heinisch M, Gallowitsch HJ, Mikosch P et al. The role of F-18FDG PET in thyroid cancer. Acta Med Austriaca 2000; 27(2):38-41.

1404. Lindau M, Almkvist O, Kushi J, Boone K, Johansson SE, Wahlund LO et al. First symptoms--frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11(5):286-293.

1405. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Minn H, Bergman J, Haaparanta M, Lehikoinen P et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine in head and neck cancer. J Nucl Med 1993; 34(10):1711-1716.

1406. Lindholm P, Leskinen S, Nagren K, Lehikoinen P, Ruotsalainen U, Teras M et al. Carbon-11-methionine PET imaging of malignant melanoma. J Nucl Med 1995; 36(10):1806-1810.

1407. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Grenman R, Lehikoinen P, Nagren K, Teras M et al. Evaluation of response to radiotherapy in head and neck cancer by positron emission tomography and (sup(11)C)methionine. Int J Rad Oncol Biol Phys 1995; 32(3):787-794.

1408. Lindholm P, Leskinen S, Lapela M. Carbon-11-methionine uptake in squamous cell head and neck cancer. J NUCL MED 1998; 39(8):1393-1397.

1409. Lindqvist U, Westerberg G, Bergstrom M, Torsteindottir I, Gustafson S, Sundin A et al. [11C]Hyaluronan uptake with positron emission tomography in liver disease. Eur J Clin Invest 2000; 30(7):600-607.

1410. Lips P, Comans EF, Hoekstra OS, van der Poest CE, van Mourik JC, Teule GJ. Positron emission tomography for the detection of metastases of differentiated thyroid carcinoma. Neth J Med 2000; 57(4):150-156.

1411. Liu HL, Kochunov P, Hou J, Pu Y, Mahankali S, Feng CM et al. Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using FAIR-HASTE: comparison with H(2)(15)O PET measurements. Magn Reson Med 2001; 45(3):431-435.

1412. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. Urology 2001; 57(1):108-111.

1413. Liu R-S, Yeh S-H, Huang M-H, Wang L-S, Chu LS, Chang C-P et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in

the detection of thymoma: A preliminary report. Eur J Nucl Med 1995; 22(12):1402-1407.

1414. Liu R-S, Chu LS, Yen S-H, Chang C-P, Chou K-L, Wu L-C et al. Detection of anaerobic odontogenic infections by fluorine-18 fluoromisonidazole. Eur J Nucl Med 1996; 23(10):1384-1387.

1415. Liu RS. Clinical Application of. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):185.

1416. Lloyd JJ, Talbot PR, Lawson RS. Quantifying the value of diagnostic tests. Nucl Med Comm 1998; 19(10):999-1004.

1417. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of sup(18)FDG uptake in soft tissue masses. Eur J Nucl Med 1999; 26(1):22-30.

1418. Loiseau H, Bousquet P, Rivel J, Vital C, Kantor G, Rougier A et al. [Supra-tentorial low-grade astrocytomas in adults. Prognostic factors and therapeutic indications. Apropos of a series of 141 patients]. Neurochirurgie 1995; 41(1):38-50.

1419. Lollgen H, Ulmer HV, Crean P. Recommendations and standard guidelines for exercise testing. Report of the Task Force Conference on Ergometry, Titisee 1987. Eur Heart J 1988; 9 Suppl K:3-37.

1420. Lomena F, Simo M, Setoain X, Perez G. Tomografía por Emisión de Positrones (PET): Aplicación en la patología oncológica del sistema genitourinario. Arch Esp Urol 2001; 54(6):649-660.

1421. Lonneux M, Delval D, Bausart R, Moens R, Willockx R, Van Mael P et al. Can dual-headed 18F-FDG SPET imaging reliably supersede PET in clinical oncology? A comparative study in lung and gastrointestinal tract cancer. Nucl Med Commun 1998; 19(11):1047-1054.

1422. Lonneux M, Reffad A. Metastases from Unknown Primary Tumor. PET-FDG as Initial Diagnostic Procedure? Clin Positron Imaging 2000; 3(4):137-141.

1423. Lonneux M, Borbath I, I, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The Place of Whole-Body PET FDG for the Diagnosis of Distant Recurrence of Breast Cancer. Clin Positron Imaging 2000; 3(2):45-49.

1424. Lorberboym M, Estok L, Machac J, Germano I, Sacher M, Feldman R et al. Rapid differential diagnosis of cerebral toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma by thallium-201 SPECT. J NUCL MED 1996; 37(7):1150-1154.

1425. Lorenzen J, Buchert R, Bleckmann C, Munchow N, Bohuslavizki KH. Fokussuche bei Patienten mit Fieber unklarer Genese: Ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-fluorodeoxyglucose hilfreich? Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1999; 171(1):49-53.

1426. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Comm 2001; 22(7):779-783.

1427. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J Nucl Med 1994; 35(11):1771-1776.

1428. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. J Nucl Med 1995; 36(5):883-887.

1429. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Head Neck 1997; 19(8):666-674.

1430. Lowe VJ, Duhaylongsod FG, Patz EF, DeLong DM, Hoffman JM, Wolfe WG et al. Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study [see comments]. RADIOLOGY 1997; 202(2):435-439.

1431. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. Thorax 1998; 53(8):703-712.

1432. Lowe VJ, Naunheim KS, Dunphy FR, Kim HJ, Fletcher JW. Evaluation of diagnostic testing discrepancies in the management of lung cancer - A review incorporating [F-18] FDG-PET imaging. J Nucl Med 1998; 39:1092.

1433. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 65(6):1821-1829.

1434. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol 1998; 16(3):1075-1084.

1435. Lowe VJ, Kim H, Boyd JH, Eisenbeis JF, Dunphy FR, Fletcher JW. Primary and recurrent early stage laryngeal cancer: Preliminary results of 2-fluorine 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose pet imaging. RADIOLOGY 1999; 212(3):799-802.

1436. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. J Clin Oncol 2000; 18(3):651-658.

1437. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JCH, Bingham JB, McKee PH, Fletcher CDM et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. J Bone Joint Surg - Series B 1998; 80(3):441-447.

1438. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, Marsden PK, Lodge MA, McKee PH et al. Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Br J Surg 1999; 86(4):550-556.

1439. Lucignani G, Paganelli G, Modorati G, Pieralli S, Rizzo G, Magnani P et al. MRI, antibody-guided scintigraphy, and glucose metabolism in uveal melanoma. J Comp Ass Tomography 1992; 16(1):77-83.

1440. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L et al. Presurgical identifica-

tion of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. Eur J Nucl Med 1992; 19(10):874-881.

1441. Lucignani G, Landoni C, Mengozzi G, Palagi C, Paolini G, Zuccari M et al. Relation between dobutamine trans-thoracic echocardiography, sup(99)Tc sup(m)-MIBI and sup(18)FDG uptake in chronic coronary artery disease. Nucl Med Comm 1995; 16(7):548-557.

1442. Lucignani G, Tassi L, Fazio F, Galli L, Grana C, Sole AD et al. Double-blind stereo-EEG and FDG PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related? Eur J Nucl Med 1996; 23(11):1498-1507.

1443. Lucignani G, Losa M, Moresco RM, Del Sole A, Matarrese M, Bettinardi V et al. Differentiation of clinically non-functioning pituitary adenomas from meningiomas and craniopharyngiomas by positron emission tomography with (sup(18)F)fluoro-ethyl-spiperone. Eur J Nucl Med 1997; 24(9):1149-1155.

1444. Lucignani G, Landoni C, Paolini G, Messa MC, Gilardi MC, Rossetti C et al. [Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability: A synopsis of methods and indications] TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI PROTONI PER LA VALUTAZIONE DELLA VITALITA MIOCARDIA: UNA SINOPSI DEI METODIE E DELLE INDICAZIONI. Rays - Int J Radiol Sci 1999; 24(1):81-95.

1445. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, Landreneau RJ, Urso GK, Townsend DW et al. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. Ann Thoracic Surg 1997; 64(3):765-769.

1446. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 Consecutive positron emission tomography scans. Ann Thoracic Surg 1999; 68(4):1133-1137.

1447. Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Feldt RK. Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second- or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1990; 37(2):279-283.

1448. Macapinlac HA. Clinical usefulness of FDG PET in differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 2001; 42(1):77-78.

1449. Macapinlac HA. Clinical Usefulness of FDG PET in Differentiated Thyroid Cancer. J Nucl Med 2001; 42(1):77-78.

1450. Macfarlane DJ, Sondak V, Wahl RL. Initial prospective evaluation of FDG-PET in staging regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanom (CMM). J Nucl Med 1995;116.

1451. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol 1998; 16(5):1770-1776.

1452. MacIntyre WJ, Go RT, King JL, Cook SA, Neumann DR, Saha GB et al. Clinical outcome of cardiac patients with negative thallium-201 SPECT and positive rubidium-82 PET myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1993; 34(3):400-404.

1453. Maciunas RJ, Kessler RM, Maurer C, Mandava V, Watt G, Smith G. Positron emission tomography imaging-directed stereotactic neurosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1992; 58(1-4):134-140.

1454. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(2):287-293.

1455. Madariaga P, Perez MJ, Jimenez A, Kiblawi S, Maldonado A, Montz HR et al. [Role of position emission tomography (PET) with 18F-FDG in detection of tumoral lesions after elevation of tumoral marker levels] UTILIDAD DE LA TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES CON 18F-FDG (PET) EN LA LOCALIZACION DE LESIONES TUMORALES TRAS ELEVACION DE MARCADORES. Oncologia 1998; 21(7):35-40.

1456. Maddahi H, Kiat H, Friedman JD, Berman DS, Van Train K, Garcia EV. Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging for evaluation of coronary artery disease. In: Zaret BL, Beller GA, editors. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis: Mosby, 1993: 191-200.

1457. Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, Di Carli M. Role of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J NUCL MED 1994; 35(4):707-715.

1458. Maddahi J, Berman DS. Reverse redistribution of thallium-201. J Nucl Med 1995; 36(6):1019-1021.

1459. Maddahi J, Gambhir SS. Cost-effective selection of patients for coronary angiography. J Nucl Card 1997; 4(2 Pt 2):S141-S151.

1460. Maes A, Mortelmans L, Nuyts J, Bormans G, Herregods MC, Bijnens B et al. Importance of flow/metabolism studies in predicting late recovery of function following reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Eu Heart J 1997; 18(6):954-962.

1461. Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, van de Werf F, Ausma JJ et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. J Am Coll Cardiol 1997; 29(1):62-68.

1462. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G et al. FDG/PET and

spiral CT image fusion for medistinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. J Cardiovasc Surg 1999; 40(5):741-748.

1463. Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu A, Verani MS. Quantitative adenosine 201Tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. CIRCULATION 1993; 87(4):1197-1210.

1464. Mainolfi C, Maurea S, Varrella P, Alaia C, Imparato C, Alfano B et al. [18-FDG PET in the staging and follow-up of lymphoma patients: Comparison with clinical and radiologic findings] LA TUMOGRAFIA CON EMISSIONE DI POSITRONI CON FLUORO-18 DESOSSIGLUCOSIO NELLA STADIAZIONE E NEL CONTROLLO DEI PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA. CONFRONTO CON LA VALUTAZIONE CLINICO-RADIOLOGICA. Radiologia Med 1998; 95(1-2):98-104.

1465. Maisey M. Evaluating the benefits of nuclear cardiology. Q J NUCL MED 1996; Quarterly-Journal-of-Nuclear-Medicine. 40(1):47-54.

1466. Maisey M, Webb A, Flux GD, et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: A pilot study. Br J Cancer 2000; 83(3):287-293.

1467. Maisey MN, Lowry A, Bischof DA, Fridrich R, Inglese E, Khalil MN et al. European multicentre comparison of thallium 201 and technetium 99m methoxyisobutylisonitrile in ischaemic heart disease. Eur J Nucl Med 1990; 16(12):869-872.

1468. Maisey NR, Hill ME, Webb A, Cunningham D, Flux GD, Padhani A et al. Are sup(18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses? Eu J Cancer 2000; 36(2):200-206.

1469. Maisey NR, Webb A, Flux GD, Padhani A, Cunningham DC, Ott RJ et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. Br J Cancer 2000; 83(3):287-293.

1470. Maki M, Luotolahti M, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, Ruotsalainen U et al. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. CIRCULATION 1996; Circulation. 93(9):1658-1666.

1471. Maldonado A, Sancho F, Cerdan J, Lozano A, Mohedano N, Jimenez J et al. FDG-PET in the Detection of Recurrence in Colorectal Cancer Based on Rising CEA Level. Experience in 72 Patients. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):170.

1472. Mallet L, Mazoyer B, Martinot JL. Functional connectivity in depressive, obsessive-compulsive, and schizophrenic disorders: an explorative correlational analysis of regional cerebral metabolism. Psychiatry Res 1998; 82(2):83-93.

1473. Mann JJ. The role of in vivo neurotransmitter system imaging studies in understanding major depression [editorial; comment]. Biol Psychiatry 1998; 44(11):1077-1078.

1474. Manno EM, Sperling MR, Ding X, Jaggi J, Alavi A, O'Connor MJ et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: positron emission tomography. NEUROLOGY 1994; 44(12):2331-2336.

1475. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: Review of the literature and report of 14 patients. CANCER 1997; 80(8):1373-1386.

1476. Manolidis S, Donald PJ, Volk P, Pounds TR. The use of Positron Emission Tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. Acta Oto-Laryngologica 1998; 534(Sup):1-11.

1477. Mantaka P, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Moehler M, Goldschmidt H, Oberdorfer F et al. Detection of treated liver metastases using fluorine-18-fluordeoxyglucose (FDG) and positron emission tomography (PET). Anticancer Res 1999; 19(5 C):4443-4450.

1478. Manyak MJ. Capromab Pendetide immunoscintigraphy: connecting the dots for prostate cancer imaging. Cancer Biother Radiopharm 2000; 15(2):127-130.

1479. Marcou Y, Lindquist C, Adams C, Restas S, Plowman PN. What is the optimal therapy of brain metastases? Clin Oncol 2001; 13(2):105-111.

1480. Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR, Collins SM, Harrison DG, Kerber RE. Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: "a battered gold standard". J Am Coll Cardiol 1988; 11(4):882-885.

1481. Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, Xuereb M, Fragasso G, Cappelletti A et al. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detection of residual viability: Comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1995; 25(5):1032-1038.

1482. Maria BL, Drane WE, Quisling RG. Metabolic imaging in children with brain tumors. INT PEDIATR 1993; 8(2):233-238.

1483. Mariani MA, Donatelli F, Pelenghi S, Triggiani M, Grossi A. Rivascolarizzazione miocardica nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa. (Myocardial revascularization in patients with impaired left ventricular function). Cardiologica 1994; 39(3):159-167.

1484. Mariani MA, Palagi C, Donatelli F, Mengozzi G, Biadi O, Vanoli G et al. Identification of hibernating myocardium: A comparison between dobutamine echocardiography and study of perfusion and metabolism in patients with severe left ventricular dysfunction. AM J CARD IMAGING 1995; American-Journal-of-Cardiac-Imaging. 9(1):1-8.

1485. Marin-Neto JA, Dilsizian V, Arrighi JA, Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Bonow RO. Thallium scintigraphy compared with sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessing myocardial viability in patients with moderate versus severe left ventricu-

lar dysfunction. Am J Cardiol 1998; 82(9):1001-1007.

1486. Marinho NV, Keogh BE, Costa DC, Lammerstma AA, Ell PJ, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. CIRCULATION 1996; 93(4):737-744.

1487. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. RADIOLOGY 1999; 213(3):803-809.

1488. Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF. Lung cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. Lung Cancer 2000; 28(3):187-202.

1489. Mars U, Tolmachev V, Sundin A. Positron emission tomography of experimental melanoma with (76Br)5-Bromo-2-Thiouracil. Nucl Med Biol 2000; 27(8):845-849.

1490. Martin GJ, Henkin RE, Scanlon PJ. Beta blockers and the sensitivity of the thallium treadmill test. Chest 1987; 92(3):486-487.

1491. Martin WH, Delbeke D, Patton JA, Hendrix B, Weinfeld Z, Ohana I et al. FDG-SPECT: Correlation with FDG-PET. J NUCL MED 1995; 36(6):988-995.

1492. Martin WH, Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-(fluorine- 18)fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1996; 198(1):225-231.

1493. Martin WR, Hoskinson M, Kremer B, Maguire C, McEwan A. Functional caudate imaging in symptomatic Huntington's disease: positron emission tomography versus single-photon emission computed tomography. J Neuroimaging 1995; 5(4):227-232.

1494. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne V, V. Survey of Results of Whole Body Imaging Using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):161.

1495. Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar LD et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation [see comments]. Am J Psychiatry 1990; 147(10):1313-1317.

1496. Marwick T, Covalsky R, Stewart WJ. Comparison of stress-echocardiography and thallium tomography-analysis of discrepant results. J Am Soc Echo 1990; 4:226-231.

1497. Marwick TH, Go RT, MacIntyre WJ, Saha GB, Underwood DA. Myocardial perfusion imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: frequency and causes of disparate results. Eu Heart J 1991; 12(10):1064-1069.

1498. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemec JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. CIRCULATION 1992; 85(4):1347-1353.

1499. Marwick TH, Nemec JJ, Lafont A, Salcedo EE, MacIntyre WJ. Prediction by postexercise fluoro-18 deoxyglucose positron emission tomography of improvement in exercise capacity after revascularization. Am J Cardiol 1992; 69(1):854-859.

1500. Marwick TH, Shan K, Go RT, MacIntyre WJ, Lauer MS. Use of positron emission tomography for prediction of perioperative and late cardiac events before vascular surgery. Am Heart J 1995; 130(6):1196-1202.

1501. Marwick TH, Shah K, Patel S, Go RT, Louer MS. Incremental value of rubidium-82 positron emission tomography for prognostic assessment of known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 80(7):865-870.

1502. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus M-A, Williams MJ, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 1999; 33(3):750-758.

1503. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B, Sambuceti G, Picano E, Distante A et al. Value of rest thallium-201/technetium-99m sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. Am J Cardiol 1993; 71(2):166-172.

1504. Marzullo P, Parodi O, Sambucetti G, Giorgetti A, Picano E, Gimelli A et al. Residual coronary reserve identifies segmental viability in patients with wall motion abnormalities. J Am Coll Cardiol 1995; 26(2):342-350.

1505. Massager N, David P, Goldman S, Pirotte B, Wikler D, Salmon I et al. Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients. J Neurosurg 2000; 93(6):951-957.

1506. Massardo T, Gal RA, Grenier RP, Schmidt DH, Port SC. Left ventricular volume calculation using a count-based ratio method applied to multigated radionuclide angiography [published erratum appears in J Nucl Med 1990 Sep;31(9):1449] [see comments]. J Nucl Med 1990; 31(4):450-456.

1507. Massou JM, Trichard C, Attar LD, Feline A, Corruble E, Beaufils B et al. Frontal 5-HT2A receptors studied in depressive patients during chronic treatment by selective serotonin reuptake inhibitors. Psychopharmacology Berl 1997; 133(1):99-101.

1508. Mastin ST, Drane WE, Gilmore RL, Helveston WR, Quisling RG, Roper SN et al. Prospective localization of epileptogenic foci: Comparison of PET and SPECT with site of surgery and clinical outcome. RADIOLOGY 1996; 199(2):375-380.

1509. Maszelin P, Lumbroso J, Theodore C, Foehrenbach H, Merlet P, Syrota A. [Fluorodeoxyglucose (FDO) positron emission tomography (PET) in testicular germ cell tumors in adults: preliminary French clinical evaluation, devel-

opment of the technique and its clinical applications]. Prog Urol 2000; 10(6):1190-1199.

1510. Matheja P, Diehl B, Kuwert T, et al. Messung der temporalen Asymetrie des Glukoseverbrauchs mit LInienprofilen: Reproduzierbarkeit und Vergleich mit visueller Analyse. Nuklearmedizin 1998; 37:43-48.

1511. Matheja P, Schober O. 18F-FDG-Ganzkörper-Positronenemissionstomographie (PET) bei Ptienten mit unbekannten Primärtumoren. Strahlenther Onkol 2000; 176(3):150-154.

1512. Matsuda M, Sakamoto H, Okamura T, Nakai Y, Ohashi Y, Kawabe J et al. Positron emission tomographic imaging of pleomorphic adenoma in the parotid gland. Acta Oto-Laryngologica 1998; 538(Sup):214-220.

1513. Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T et al. Myocardial viability assessment with technetium-99m-tetrofosmin and thallium-201 reinjection in coronary artery disease. J NUCL MED 1995; 36(11):1961-1967.

1514. Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, Nekolla SG, Stollfuss JC, Kosa I et al. Attenuation-corrected sup(99m)Tc-tetrofosmin single-photon emission computed tomography in the detection of viable myocardium: Comparison with positron emission tomography using sup(18)F-fluorodeoxyglucose. J Am Coll Cardiol 1998; 32(4):927-935.

1515. Mattei R, Rubello D, Ferlin G, Bagatella F. [Positron emission tomography (PET) with 18-fluorodeoxyglucose (FDG) in the diagnosis and preoperative staging of head and neck tumors: a prospective study] Ruolo diagnostico della tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18-fluorodesossiglucosio (FDG) nella stadiazione preoperatoria dei tumori del capo-collo: studio prospettico. Acta Otorhinolaryngol Ital 1998; 18(6):387-391.

1516. Matzer L, Kiat H, Wang FP, Van Train K, Germano G, Friedman J et al. Pharmacologic stress dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. Am Heart J 1994; 128(6 Pt 1):1067-1076.

1517. Maublant JC, Citron B, Lipiecki J, Mestas D, Bailly P, Veyre A et al. Rest technetium 99m-sestamibi tomoscintigraphy in hibernating myocardium [see comments]. Am Heart J 1995; 129(2):306-314.

1518. Maurea S, Cuocolo A, Nicolai E, Salvatore M. Improved detection of viable myocardium with thallium-201 reinjection in chronic coronary artery disease: comparison with technetium-99m-MIBI imaging. J NUCL MED 1994; 35(4):621-624.

1519. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, Castelli L, Nappi A, Squame F et al. Enhanced detection of viable myocardium by technetium-99m-MIBI imaging after nitrate administration in chronic coronary artery disease. J NUCL MED 1995; 36(11):1945-1952.

1520. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, Castelli L, Squame F, Imbriaco M et al. Myocardial viability index in chronic coronary artery disease: technetium-99m-methoxy isobutyl isonitrile redistribution. J NUCL MED 1995; 36(11):1953-1960.

1521. Maurea S, Mainolfi C, Wang H, Varrella P, Panico MR, Klain M et al. [Positron emission tomography (PET) with F-18 FDG of adrenal masses: Comparison between benign and malignant lesions] LA TOMOGRAFIA CON EMISSIONE DI POSITRONI (PET) CON F-18 FDG NELLO STUDIO DELLE FORMAZIONI ESPANSIVE CON SEDE SURRENALICA: CONFRONTO TRA LESIONI BENIGNE E MALIGNE. Radiologia Med 1996; 92(6):782-787.

1522. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imparato C, Alfano B et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: Comparison of benign and malignant lesions. Am J Roent 1999; 173(1):25-29.

1523. Maurer K, Ihl R, Fröhlich L. Alzheimer: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Springer, 1993.

1524. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. Ann Neurol 1990; 28(1):57-64.

1525. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HNJ. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. J NUCL MED 1994; 35(6):929-934.

1526. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response [see comments]. Neuroreport 1997; 8(4):1057-1061.

1527. Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. NEUROLOGY 1992; 42(9):1791-1797.

1528. Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Huang SC, Baxter LR, Riege WH et al. Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. N Engl J Med 1987; 316(7):357-362.

1529. McAdams HP, Erasmus JJ, Patz EF, Goodman PC, Coleman RE. Evaluation of patients with round atelectasis using 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. J Comput Assist Tomogr 1998; 22(4):601-604.

1530. McAteer D, Wallis F, Couper G, Norton M, Welch A, Bruce D et al. Evaluation of sup(18)F-FDG positron emission tomography in gastric and oesophageal carcinoma. Br J Radiol 1999; 72:525-529.

1531. McCain TW, Dunagan DP, Chin R, Jr., Oaks T, Harkness BA, Haponik EF. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. Chest 2000; 118(6):1610-1615.

1532. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. Neurosurgery 1992; 31(4):636-642.

1533. McFalls EO, Baldwin D, Kuskowski M, Liow J, Chesler E, Ward HB. Utility of positron emission

tomography in predicting improved left ventricular ejection fraction after coronary artery bypass grafting among patients with ischemic cardiomyopathy. Cardiology 2000; 93(1-2):105-112.

1534. McGuirt WF, Williams DW, III, Keyes JWJ, Greven KM, Watson NEJ, Geisinger KR et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. Laryngoscope 1995; 105(4 Pt 1):373-375.

1535. McGuirt WF, Keyes JWJ, Greven KM, Williams III DW, Watson NEJ, Cappellari JO. Preoperative identification of benign versus malignant parotid masses: A comparative study including positron emission tomography. Laryngoscope 1995; 105(6):579-584.

1536. McGuirt WF. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer. OTOLARYNGOL CLIN NORTH AM 1997; Otolaryngologic-Clinics-of-North-America. 30(2):243-250.

1537. McGuirt WF, Greven KM, Williams III DW, Keyes JWJ, Watson N. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer: A clinical approach. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998; 107(4):293-296.

1538. McGuirt WF, Greven K, Williams D, III, Keyes JWJ, Watson N, Cappellari JO et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. Head Neck 1998; 20(3):208-215.

1539. McKay RG, Safian RD, Lock JE, Diver DJ, Berman AD, Warren SE et al. Assessment of left ventricular and aortic valve function after aortic balloon valvuloplasty in adult patients with critical aortic stenosis. CIRCULATION 1987; 75(1):192-203.

1540. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. NEUROLOGY 1984; 34(7):939-944.

1541. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling [see comments]. RADIOLOGY 1992; 182(2):319-323.

1542. MDK Gemeinschaft - Projektgruppe 20 "PET". Positronen-Emissions-Tomographie. 1999.

1543. Mead WF. Maximal exercise testing; Bruce protocol. J Fam Pract 1979; 9:479-490.

1544. medicare, Tunis S, Stojak M, Richardson S, Burken M, Londner M et al. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 15-12-2000.

1545. Meerpohl HG. Die Second-look-Operation beim Ovarialkarzinom. Gynäkologe 1997; 30:118-125.

1546. Meguro K, Yamaguchi S, Itoh M, et al. Striatal dopamine metabolism correlated with fronto-temporal glucose utilisation in Alzheimer's disease: A double tracer PET-study. NEUROLOGY 1997; 49:941-945.

1547. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med 2000; 27(11):1617-1625.

1548. Melon PG, De Landsheere CM, Degueldre C, Peters J-L, Kulbertus HE, Pierard LA. Relation between contractile reserve and positron emission tomographic patterns of perfusion and glucose utilization in chronic ischemic left ventricular dysfunction: Implications for identification of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 1997; 30(7):1651-1659.

1549. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. Neuropsychopharmacology 1998; 18(6):407-430.

1550. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown head and neck primary site. Am J Otolaryngol 2001; 22(4):261-267.

1551. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active myocarditis. Myocarditis Treatment Trial. Am Heart J 1999; 138(2 Pt 1):303-308.

1552. Mentis MJ. Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Coputes Tomography Imaging in Alzheimer's Disease. Neurolgist 2000; 6(1):28-43.

1553. Menzel C, Grunwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Spath G et al. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(9):1496-1503.

1554. Merlet I, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Lavenne F, Mauguiere F. Source propagation of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Correlations between spike dipole modelling and (sup (18)F)fluorodeoxyglucose PET data. Brain 1996; 119(2):377-392.

1555. Merlet P, Delforge J, Syrota A, Angevin E, Maziere B, Crouzel C et al. Positron emission tomography with 11C CGP-12177 to assess beta-adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy [see comments]. CIRCULATION 1993; 87(4):1169-1178.

1556. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Mardon K, Pouillart F, Bourachot ML et al. Iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine imaging in heart disease. J Nucl Cardiol 1994; 1(2 Pt 2):S79-S85.

1557. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123(2):149-152.

1558. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest Endosc 2000; 52(3):367-371.

1559. Mesotten L, Maes A, Herregods MC, et al. PET "reversed mismatch pattern" early after acute

myocardial infarction: Follow-up of flow, metabolism and function. Eu J Nucl Med 2001; 28(4):466-471.

1560. Messa C, Perani D, Lucignani G, Zenorini A, Zito F, Rizzo G et al. High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: Comparison with fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 1994; 35(2):210-216.

1561. Messa C, Fazio F, Costa DC, Ell PJ. Clinical brain radionuclide imaging studies. SEMIN NUCL MED 1995; 25(2):111-143.

1562. Messa C, Landoni C, Fridrich L, Lucignani G, Striano G, Riccabona G et al. [F-18]FDG uptake in metastatic thyroid carcinoma prior and after I-131 therapy. Eu J Nucl Med 1996; 23(1997).

1563. Messa C, Landoni C, Pozzato C, Fazio F. Is there a role for FDG PET in the Diagnosis of Musculoskeletal Neoplasms? J Nucl Med 2000; 41(10):1702-1703.

1564. Meta J, Seltzer M, Schiepers C, Silverman DH, Ariannejad M, Gambhir SS et al. Impact of (18)f-fdg pet on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective. J Nucl Med 2001; 42(4):586-590.

1565. Meyer-Breiting E. Zur Pathologie der Kopf- und Halskarzinome. Onkologe 1996; 1996(2):321-327.

1566. Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. Am J Cardiol 1997; 80(3 A):94-101.

1567. Meyer HJ, Wilke H. Aktueller Stand multimodaler Therapiekonzepte beim Magenkarzinom. Viszeralchirurgie 2001; 36(1):12-19.

1568. Meyer JH, Kennedy S, Brown GM. No effect of depression on [(15)O]H2O PET response to intravenous d-fenfluramine. Am J Psychiatry 1998; 155(9):1241-1246.

1569. Meyer PT, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Sabri O, Setani KS et al. Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using 18F-FDG PET: ROC analyses. Eur J Nucl Med 2001; 28(2):165-174.

1570. Meyer R. Pankreaskarzinom: Kombination von Diagnoseverfahren verbessert das Staging. DÄB 2002; 99(3-A):88-89.

1571. Mielke R, Herholz K, Grond M, Kessler J, Heiss WD. Clinical deterioration in probable Alzheimer's disease correlates with progressive metabolic impairment of association areas. Dementia 1994; 5(1):36-41.

1572. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink GR, Ichimiya A, Kessler J et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern [see comments]. Eur J Nucl Med 1994; 21(10):1052-1060.

1573. Mielke R, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Positronen-Emissions-Tomographie in Diagnose, Differentialdiagnose und Verlauf der Alzheimer-Erkrankung. Neuropsychiatrie 1996; 10:75-78.

1574. Mielke R, Kessler J, Szelies B, Herholz K, Wienhard K, Heiss WD. Vascular dementia: perfusional and metabolic disturbances and effects of therapy. J Neural Transm Suppl 1996; 47:183-91:183-191.

1575. Mijnhout GS, Hooft L, Van Tulder MW, Deville WLJM, Teule GJJ, Hoekstra OS. How to perform a comprehensive search for FDG-PET literature. Eur J Nucl Med 2000; 27(1):91-97.

1576. Mijnhout GS, Hoekstra OS, Van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. CANCER 2001; 91(8):1530-1542.

1577. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-Fdg-pet as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-hodgkin's lymphoma-comparison with ct. Leuk Lymphoma 2000; 39(5-6):543-553.

1578. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. Ann Oncol 2000; 11(Sup 1):S147-S150.

1579. Miles KA. Evaluation of the role of positron emission tomography in oncology. MED J AUST 2000; 174(2):105.

1580. Miles KA. An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography. Australas Radiol 2001; 45(1):9-18.

1581. Miller D. Clinical trials for esophageal carcinoma. Chest Surg Clin North Am 2000; 10(3):583-590.

1582. Miller L. Nuclear medicine practitioners evaluate their cost-effectiveness. J NUCL MED 1994; 35(2):13N-14N+17N.

1583. Miller TR, Wallis JW, Landy BR, Gropler RJ, Sabharwal CL. Measurement of global and regional left ventricular function by cardiac PET. J Nucl Med 1994; 35(6):999-1005.

1584. Miller YE. Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343(21):1571-1572.

1585. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Shishido F, Uemura K. Positron emission tomography (PET) study in patients with meningiomas. Brain and Nerve 1990; 42(2):145-151.

1586. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Shishido F et al. Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. CANCER 1994; 73(9):2386-2394.

1587. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K. Indications for differential diagnosis of nontumor central nervous system diseases from tumors: A positron emission tomography study. J Neuroimag 1997; 7(1):8-15.

1588. Mineura K, Shioya H, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K. Blood flow and metabolism of oligodendrogliomas: a positron emission tomography study with kinetic analy-

sis of 18F-fluorodeoxyglucose. J Neurooncol 1999; 43(1):49-57.

1589. Minn H, Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. RADIOLOGY 1995; 196(1):167-173.

1590. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grenman R, Leskinen S, Lindholm P et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. J NUCL MED 1997; 38(12):1907-1911.

1591. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 1995; 36(7):1238-1248.

1592. Mirzaei S, Schratter-Sehn AU, Knoll P, Gerber E, Kumpan W, Schiessel R et al. Bestimmung des Therapiemanagements beim Rectumkarzinom durch Staging mittels 18-FDG-PET. Chirurg 2001; 72:1058-1061.

1593. Mirzaei S, Knoll P, Kohn H. Diagnosis of recurrent astrocytoma with fludeoxyglucose F18 PET scanning. N Engl J Med 2001; 344(26):2030-2031.

1594. Mitchell G, Pratt BE, Vini L, McCready VR, Harmer CL. False positive 131I whole body scans in thyroid cancer. Br J Radiol 2000; 73(870):627-635.

1595. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1993; 22(5):1344-1353.

1596. Mitsuhashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, Furuta M, Katano S, Sakurai H et al. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. Anticancer Res 1998; 18(4B):2827-2832.

1597. Mitsutake A, Nakamura M, Inou T, Kikuchi Y, Takeshita A, Fujimi S. Intense, persistent myocardial avid technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in acute myocarditis. Am Heart J 1981; 101(5):683-684.

1598. Miyazawa H, Arai T, Inagaki K, Morita T, Yano M, Satou H et al. Diagnosis of chest malignant diseases by positron emission tomography using sup(11)C-methionine. Jap J Lung Cancer 1991; 31(6):885-893.

1599. Miyazawa H, Arai T, Inagaki K, Morita T, Yano M, Hara T. Detection of mediastinal lymph node metastasis from lung cancer with positron emission tomography (PET) using sup(11)C-methionine. J Jap Ass Thor Surg 1992; 40(12):2125-2130.

1600. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. CIRCULATION 1982; 66(3):562-568.

1601. Modorati G, Lucignani G, Landoni C, Freschi M, Trabucchi G, Fazio F et al. Glucose metabolism and pathological findings in uveal melanoma: Preliminary results. Nucl Med Comm 1996; 17(12):1052-1056.

1602. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer [see comments]. JAMA 1993; 270(8):943-947.

1603. Mogard J, Kihlstrom L, Ericson K, Karlsson B, Guo W-Y, Stone-Elander S. Recurrent tumor vs radiation effects after gamma knife radiosurgery of intracerebral metastases: Diagnosis with PET-FDG. J Comp Ass Tomography 1994; 18(2):177-181.

1604. Molenkamp G, Riemann B, Kuwert T, Strater R, Kurlemann G, Schober O et al. Monitoring tumor activity in low grade glioma of childhood. Klinische Padiatrie 1998; 210(4):239-242.

1605. Momose M, Kobayashi H, Iguchi N, Matsuda N, Sakomura Y, Kasanuki H et al. Comparison of parameters of 123I-MIBG scintigraphy for predicting prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. Nucl Med Commun 1999; 20(6):529-535.

1606. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Doublet JD, Gattegno B et al. Evaluation of FDG uptake by renal malignancies (primary tumor or metastases) using a coincidence detection gamma camera. J Nucl Med 2000; 41(1):78-84.

1607. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. RADIOLOGY 1997; 203(3):795-800.

1608. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. J Clin Oncol 1998; 16(2):603-609.

1609. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: Detection with FDG PET versus CT. RADIOLOGY 1998; 206(2):475-481.

1610. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. J Nucl Med 1999; 40(9):1407-1413.

1611. Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(3):431-435.

1612. Morehead RS, Shih WJ. Tc-99m-Labeled Somatostatin Receptor-Binding Peptide Imaging for a Pulmonary Nodule. Clin Nucl Med 2001; 26(11):910-912.

1613. Morris DE, Bourland JD, Rosenman JG, Shaw EG. Three-dimensional conformal radiation treatment planning and delivery for low- and in-

termediate-grade gliomas. Semin Radiat Oncol 2001; 11(2):124-137.

1614. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. Brain 1996; 119(Pt 2):585-591.

1615. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64(3):314-319.

1616. Morrish PK. Parkinson's disease in twins [letter]. NEUROLOGY 2000; 54(8):1710-1711.

1617. Mortensen J, Enevoldsen H, Friberg L, Backer V, V, Olesen K, Eigtved A et al. Preliminary Findings of a Prospective Study of FDG-PET in Patients with Possible Lung Cancer. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):158.

1618. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Fracasso P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2-(sup(18)F)fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16 alpha -(sup(18)F)fluoro-17 beta -estradiol in breast cancer: Correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. Clin Canc Res 1996; 2(6):933-939.

1619. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(11):2797-2803.

1620. Moser E. Das PET-Zentrum in Freiburg. Chronologie und Konzept einer modellhaften Kooperation zwischen Krankenhaus und freier Praxis. das Krankenhaus 1997; Bandnummer fehlt!(4):190-192.

1621. Moser E. Zwei Bilder sagen mehr als 1000 Worte. Nuklearmedizin 1998; 37:5.

1622. Moss AA. Imaging of colorectal carcinoma [see comments]. RADIOLOGY 1989; 170(2):308-310.

1623. Mosskin M, Bergstrom M, Collins VP, Ehrin E, Eriksson L, von Holst H et al. Positron emission tomography with 11C-methionine of intracranial tumours compared with histology of multiple biopsies. Acta Radiol Suppl 1986; 369:157-160.

1624. Mosskin M, von Holst H, Bergstrom M, Collins VP, Eriksson L, Johnstrom P et al. Positron emission tomography with 11C-methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies. Acta Radiol 1987; 28(6):673-681.

1625. Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstroem M et al. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. Acta Radiol 1989; 30(3):225-232.

1626. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111:1710-1717.

1627. Möller JC, Pogarell O, Oertel WH. Diagnostik des Parkinson-Syndroms. Dtsch med Wschr 1999; 124:193-196.

1628. Mruck S, Baum RP, Rinne D, Hor G. Diagnostic accuracy and predictive value of the tumor-associated antigen S100 in malignant melanomas: Validation by whole body FDG-PET and conventional diagnostics. Anticancer Res 1999; 19(4 A):2685-2690.

1629. MSAC, Commenwelth of Australia. Positron emission tomography. Final MSAC assessment report. 2000.

1630. Muir C. Cancer of unknown primary site. CANCER 1995; 75(1 Suppl):353-356.

1631. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T et al. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. Oncol Rep 2000; 7(1):85-87.

1632. Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer S. Occult primary tumors of the head and neck: detection with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT. RADIOLOGY 1996; 199(3):761-766.

1633. Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW. Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances. ANZ J Surg 2001; 71(8):475-482.

1634. Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Gerharz CD, Furst G, Vosberg H, Gartner H-W et al. Die sup(18)FDG-PET bei der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren. Urologe 1998; 37(6 A):609-620.

1635. Muller HJ, Weckesser M, Schober O. Bilateral renal metastasis in follicular thyroid carcinoma. Nuklearmedizin 2000; 39(1):45-47.

1636. Muller SM, Stern W, Stoll P, Kaiser JW, Claussen CD. Mammographie und Mammasonographie: In welcher Reihenfolge sollten die Untersuchungen erfolgen? Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1997; 167(4):348-354.

1637. Murata K, Kusachi S, Murakami T, Nogami K, Murakami M, Hirohata S et al. Relation of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy to endomyocardial biopsy findings in patients with dilated cardiomyopathy. Clin Cardiol 1997; 20(1):61-66.

1638. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Ramirez-Navarro A, Gomez MJ, Rodriguez-Fernandez A, Muros T et al. Utility of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid carcinoma with negative radioiodine scans and elevated serum thyroglobulin levels. Am J Surg 2000; 179(6):457-461.

1639. Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. J Nucl Med 2000; 41(11):1851-1858.

1640. Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF, Shaha AR, Kern KA et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: A clinical and molecular study. Surgery 1997; 122(6):1049-1061.

1641. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RSB, Sawada S, Dayanikli F, Wolfe ER, Jr. et al. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1998; 31(3):534-540.

1642. Muzik O, Chugani DC, Shen C, da Silva EA, Shah J, Shah A et al. Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci. Comp Aid Surg 1998; 3(2):74-82.

1643. Muzik O, da Silva EA, Juhasz C, Chugani DC, Shah J, Nagy F et al. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. NEUROLOGY 2000; 54(1):171-179.

1644. Müller-Mattheis V, Reinhardt M. Erfassung von LK-Metastasen urolog. Malignome durch FDG-PET. Urologe 1994; 33:29.

1645. Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Müller-Gärtner HW, Ackermann R. Staging of lymphnode metastases in testicular cancer bei FDG-PET. J cancer Res and clin oncol 1998; 124:110.

1646. Müller A, Stratmann D, Klose T, Leidl R. Ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht. 2000.

1647. Müller A, Stratmann-Schöne D, Klose T, Leidl R. Eine Übersicht über die ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2001; 44(9):895-902.

1648. A. Müller, D. Stratmann-Schöne, T. Klose, and R. Leidl. Overview of economic evaluation of positronen-emission-tomography. Eur J Health Econom 3:59-65, 2002.

1649. Myers J, Froelicher VF. Exercise testing. Procedures and implementation. Cardiol Clin 1993; 11(2):199-213.

1650. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. Laryngoscope 1998; 108(2):232-236.

1651. Myers LL, Wax MK. Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. J Otolaryngol 1998; 27(6):342-347.

1652. Nagahama Y, Fukuyama H, Turjanski N, Kennedy A, Yamauchi H, Ouchi Y et al. Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and normal controls. Mov Disord 1997; 12(5):691-696.

1653. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Suzuki T et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. Chest 1997; 111(2):344-350.

1654. Nagata K, Maruya H, Yuya H, Terashi H, Mito Y, Kato H et al. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? Ann N Y Acad Sci 2000; 903:252-261.

1655. Nagata T, Tanaka F, Yonekura Y, Ikeda A, Nishizawa S, Ishizu K et al. Limited value of interictal brain perfusion SPECT for detection of epileptic foci: high resolution SPECT studies in comparison with FDG-PET. Ann Nucl Med 1995; 9(2):59-63.

1656. Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Kuroda C et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1995; 40(3):696-700.

1657. Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K. Quantitative analysis of 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1990; 119(6):1329-1337.

1658. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M et al. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. Clin Radiol 1999; 54(4):248-252.

1659. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R et al. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. CANCER 2000; 89(12):2547-2554.

1660. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Itoh K, Imamura M et al. Evaluation of pancreatic islet cell tumors by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Comparison with other modalities. Clin Nucl Med 2000; 25(2):115-119.

1661. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Higashi T, Mamede M, Okazaki K et al. FDG-PET of autoimmune-related pancreatitis: preliminary results. Eur J Nucl Med 2000; 27(12):1835-1838.

1662. Nakata B, Chung YS, Nishimura S, Nishihara T, Sakurai Y, Sawada T et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. CANCER 1997; 79(4):695-699.

1663. Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. Int J Oncol 2001; 19(1):53-58.

1664. Nakayama J, Hara M, Miura N, Sugie T, Satake M, Tomita H et al. Clinical T1 lung cancer; evaluation with FDG-PET. Jap J Clin Radiol 2000; 45(1):215-219.

1665. Nam H, Lee SK, Chung CK, Hong KS, Chang KH, Lee DS. Incidence and clinical profile of extra-medial-temporal epilepsy with hippocampal atrophy. J Korean Med Sci 2001; 16(1):95-102.

1666. Nariai T, Senda M, Ishii K, Maehara T, Wakabayashi S, Toyama H et al. Three-dimensional imaging of cortical structure, function and glioma for tumor resection. J NUCL MED 1997; 38(10):1563-1568.

1667. Natl Coord Cent Health Technol Assess. Structured review of the role of PET in the NHS. 1900.

1668. Natl Electr Manuf Assoc. Performance measurements of positron emission tomographs. 1994.

1669. Nelson SJ, Day MR, Buffone PJ, Wald LL, Budinger TF, Hawkins R et al. Alignment of volume MR images and high resolution [18F]fluorodeoxyglucose PET images for the evaluation of patients with brain tumors. J Comput Assist Tomogr 1997; 21(2):183-191.

1670. Nelson SJ. Imaging of brain tumors after therapy. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9(4):801-819.

1671. Nestle U, Walter K, Schmidt S, Licht N, Nieder C, Motaref B et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(3):593-597.

1672. Nettelbladt OS, Sundin AE, Valind SO, Gustafsson GR, Lamberg K, Langstrom B et al. Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. J Nucl Med 1998; 39(4):640-647.

1673. Neubauer S, Kochsiek K, Hahn D. Magnetresonanz-Verfahren in der Herzdiagnostik. DÄB 1998; 95(41):C-1811-C-1816.

1674. Neumann DR, Esselstyn Jr CB, MacIntyre WJ, Chen EQ, Go RT, Kohse LM et al. Primary hyperparathyroidism: Preoperative parathyroid imaging with regional body FDG PET. RADIOLOGY 1994; 192(2):509-512.

1675. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, Go RT, Obuchowski NA, Chen EQ et al. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. J Nucl Med 1996; 37(11):1809-1815.

1676. Neumann DR, Esselstyn CB, Jr., MacIntyre WJ, Chen EQ, Go RT, Licata AA. Regional body FDG-PET in postoperative recurrent hyperparathyroidism. J Comp Ass Tomography 1997; 21(1):25-28.

1677. Neumann MC, Schober O. Nuklearmedizinische Diagnostik der Leber. Radiologe 2000; 40(10):916-924.

1678. Neuroimaging Subcommission of the International League Against Epilepsy (ILAE). Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. EPILEPSIA 2000; 41(10):1350-1356.

1679. Newberg AB, Alavi A, Berlin J, Mozley PD, O'Connor M, Sperling M. Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. J Nucl Med 2000; 41(12):1964-1968.

1680. Newiger H, Oehr P, Ruhlmann J, Vollet B, Ziegler S. Physikalische Grundlagen. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J, editors. PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1998: 3-21.

1681. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. RADIOLOGY 1994; 190(1):111-116.

1682. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59(1):26-30.

1683. Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS. Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography [see comments]. J Am Coll Cardiol 1990; 16(6):1375-1383.

1684. Nicolai E, Cuocolo A, Acampa W, Varrone A, Pace L, Salvatore M. Exercise-test Tc-99m tetrofosmin SPECT in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: direct comparison with Ti-201 reinjection. J Nucl Cardiol 1999; 6(3):270-277.

1685. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(3):727-733.

1686. Nienaber CA, Brunken RC, Sherman CT, Yeatman LA, Gambhir SS, Krivokapich J et al. Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty [see comments]. J Am Coll Cardiol 1991; 18(4):966-978.

1687. Nienaber CA, Gambhir SS, Mody FV, Ratib O, Huang SC, Phelps ME et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. CIRCULATION 1993; 87(5):1580-1590.

1688. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. CANCER 1993; 71(12):3920-3925.

1689. Nieweg OE, Pruim J, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Paans AMJ, Molenaar WM et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. J Nucl Med 1996; 37(2):257-261.

1690. Nilsson S, Kalkner KM, Ginman C, Ahlstrom H, Norlen B-J, Letocha H et al. sup(11)C-methionine positron emission tomography in the management of prostatic carcinoma. Antibody Immunoconjugates Radiopharmaceuticals 1995; 8(1):23-38.

1691. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Kiuchi T, Satoh K, Takashima H et al. Evaluation of radiotherapeutic response in non-small cell lung cancer patients by technetium-99m MIBT

and thallium-201 chloride SPET. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):536-541.

1692. Nitz DW, Schwaiger M. Kardiologie I. Nuklearmediziner 22[2+3]. 1999.

1693. Nitzsche EU, Hoh CK, Dalbohm NM, Glaspy JA, Phelps ME, Moser EA et al. Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie beim Mammakarzinom. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1993; 158(4):293-298.

1694. Niwayama H, Yoshida K, Masuda Y, Inagaki Y. Usefulness of sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating myocardial viability in old myocardial infarction. Kakuigaku 1992; 29(11):1341-1352.

1695. Nixdorf V, Wagner S, Erbel R, Weitzel S, Mohr-Kataly S, Meyer J. Normalwerte für die Dobutamin - Streß-Echokardiographie. Dtsch Med Wochenschr 1995; 120:1761-1767.

1696. Noachtar S, Lüders HO, Bromfield EB. Surgical therapy for epilepsy. In: Caplan Th, Dichgans J, Diener J, Kennards C, editors. Neurological Disorders: Course and Treatment. San Diego: Academic Press, 1996: 183-191.

1697. Noachtar S. Klinik und Therapie der Frontallappenepilepsie. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124(17):529-533.

1698. Noachter S, Hufnagel A, Winkler PA. Chirurgische Behandlung der Epilepsien. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 204-216.

1699. Noguchi M, Kurosumi M, Iwata H, Miyauchi M, Ohta M, Imoto S et al. Clinical and pathologic factors predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. Breast Cancer 2000; 7(2):114-123.

1700. Noh D-Y, Yun I-J, Kim J-S, Kang H-S, Lee D-S, Chung JK et al. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. World J Surg 1998; 22(3):223-228.

1701. Noh D-Y, Yun I-J, Kang H-S, Yeong CK, Kim J-S, Chung JK et al. Detection of cancer in augmented breasts by positron emission tomography. Eu J Surg 1999; 165(9):847-851.

1702. Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, Beaney RP, Krausz T, Jones T et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. CANCER 1987; 60(11):2682-2689.

1703. Nonogi H, Miyazaki S, Goto Y, Ishida Y, Uehara T, Nishimura T. Efficacy and limitation of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography during fasting to assess myocardial viability in the acute phase of myocardial infarction. Int Med 1998; 37(8):653-661.

1704. Norby EH, Van Heertum R, Murphy E, Baldwin P. PET in clinical practice. Lippincotts Prim Care Pract 1999; 3(6):559-573.

1705. Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P et al. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. Neuropsychopharmacology 1990; 3(4):261-272.

1706. Nordberg A. Application of PET in dementia disorders. Acta Neurol Scand Suppl 1996; 168:71-76.

1707. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients [see comments]. Am J Psychiatry 1995; 152(10):1444-1449.

1708. Nordstrom AL, Farde L, Eriksson L, Halldin C. No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [11C]N-methylspiperone [see comments]. Psychiatry Res 1995; 61(2):67-83.

1709. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth OA, Myhre ES, Aas M, Gribbestad IS, Eikvar LK et al. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.

1710. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. Nuklearmedizin 1999; 38(8):312-318.

1711. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O et al. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. Ann Neurol 2000; 47(6):804-808.

1712. Nuutinen J, Leskinen S, Lindholm P, Soderstrom K-O, Nagren K, Huhtala S et al. Use of carbon-11 methionine positron emission tomography to assess malignancy grade and predict survival in patients with lymphomas. Eu J Nucl Med 1998; 25(7):729-735.

1713. Nuutinen J, Jyrkkio S, Lehikoinen P, Lindholm P, Minn H. Evaluation of early response to radiotherapy in head and neck cancer measured with sup(11)C]methionine-positron emission tomography. Radiother Oncol 1999; 52(3):225-232.

1714. Nuutinen J, Sonninen P, Lehikoinen P, Sutinen E, Valavaara R, Eronen E et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(1):43-52.

1715. Nuutinen JM, Leskinen S, Elomaa I, Minn H, Varpula M, Solin O et al. Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. Eur J Cancer 1997; 33(8):1234-1241.

1716. Nyberg G, Andersson J, Antoni G, Lilja A, Pellettieri L, Valind S et al. Activation PET scanning in pretreatment evaluation of patients with cerebral tumours or vascular lesions in or close to the sensorimotor cortex. Acta Neurochirurg 1996; 138(6):684-694.

1717. Nyberg S, Farde L, Halldin C. Test-retest reliability of central [11C]raclopride binding at high D2 receptor occupancy. A PET study in haloperidol-treated patients. Psychiatry Res 1996; 67(3):163-171.

1718. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. NEUROLOGY 2000; 55(11):1668-1677.

1719. O'Brien TJ, Hicks RJ, Ware R, Binns DS, Murphy M, Cook MJ. The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal--based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy. J Nucl Med 2001; 42(8):1158-1165.

1720. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. CIRCULATION 1984; 70(1):58-62.

1721. O'Doherty MJ, Barrington SF, Campbell M, Lowe J, Bradbeer CS. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. J Nucl Med 1997; 38(10):1575-1583.

1722. O'Doherty MJ, Marsden PK. Being equipped for clinical PET. LANCET 2000; 356:1701-1703.

1723. O'Doherty MJ. PET in oncology I--lung, breast, soft tissue sarcoma. Nucl Med Commun 2000; 21(3):224-229.

1724. O'Keefe-JH J, Bateman TM, Silvestri R, Barnhart C. Safety and diagnostic accuracy of adenosine thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle branch block. Am Heart J 1992; 124(3):614-621.

1725. O'Keefe-JH J, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. Am J Cardiol 1995; 75(11):25D-34D.

1726. O'Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL et al. Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. Neuroreport 2000; 11(17):3835-3841.

1727. O'Reilly SM, Harte RA, Newlands ES. Early Changes in Metabolism May Predict and Quantify Response of Gliomas to Chemotherapy: A Phase I Study using Temozolomide. Proceeding of Asco 1995; 14:499 A.

1728. Obwegeser R, Obruca A, Auerbach L, Kubista E, Sinzinger H. Axillary metastases of an occult primary carcinoma of the breast-discovered only by 99mTc-tetrofosmin scintigraphy. Gynecol Oncol 1999; 72(3):418-420.

1729. Oechler M, Wink M. Clinical Value of Positron Emission Tomography in Diagnosis of Head and Neck Cancer (Kongress Onkologie Berlin 08.-06.1998). 1998.

1730. Oehr P, Ruhlmann J, Kozak B, Brock H, Thieme D, Rink H. Hemmung der 18F-FDG-Aufnahme in Glioblastoma-Zellen durch FDG und Glucose. Acta Med Austriaca 1999; 26(3):101-103.

1731. Oehr P, Stegemann G, Steen K, Ruhlmann J. The value of FDG-PET whole body imaging, conventional imaging, and serum S-100 determinations in metastatic malignant melanoma. Clin Laboratory 1999; 45(9-10):523-528.

1732. Oertel WH, Trenkwalder C, Gasser T, Schwarz J, Bucher SF, Eichhorn T et al. Epidemiological, genetic, pharmacological, kinesiological, nuclear medical (IBZM-SPECT), standard and functional MRI studies on Parkinson's disease and related disorders and economic evaluation of Parkinson's disease therapy--clinical projects in the BMFT-research program Munich: "Parkinson's disease and other basal ganglia disorders". J Neural Transm Suppl 1995; 46:325-337.

1733. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H et al. Clinical value of PET with 18F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-11C- methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. Acta Radiol 1991; 32(3):197-202.

1734. Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M et al. Cerebral glioma: Evaluation with methionine PET. RADIOLOGY 1993; 186(1):45-53.

1735. Ogawa T, Kanno I, Hatazawa J, Inugami A, Fujita H, Shimosegawa E et al. Methionine PET for follow-up of radiation therapy of primary lymphoma of the brain. Radiographics 1994; 14(1):101-110.

1736. Ogawa T, Hatazawa J, Inugami A, Murakami M, Fujita H, Shimosegawa E et al. Carbon-11-methionine PET evaluation of intracerebral hematoma: distinguishing neoplastic from non-neoplastic hematoma. J NUCL MED 1995; 36(12):2175-2179.

1737. Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J, Kanno I, Murakami M, Yasui N et al. Clinical positron emission tomography for brain tumors: Comparison of fludeoxyglucose F 18 and L-methyl-sup(11)C-methionine. Am J Neuroradiol 1996; 17(2):345-353.

1738. Ogawa T, Miura S, Murakami M, Iida H, Hatazawa J, Inugami A et al. Quantitative evaluation of neutral amino acid transport in cerebral gliomas using positron emission tomography and fluorine-18 fluorophenylalanine. Eur J Nucl Med 1996; 23(8):889-895.

1739. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Birnbaum EH et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography [see comments]. Ann Surg Oncol 1997; 4(8):613-620.

1740. Ohnishi T, Hoshi H, Nagamachi S, Jinnouchi S, Flores LG, Futami S et al. High-resolution SPECT to assess hippocampal perfusion in neuropsychiatric diseases. J NUCL MED 1995; 36(7):1163-1169.

1741. Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M et al. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. Breast Cancer 2000; 7(1):99-103.

1742. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T et al. Whole body PET for

the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99 Tcm - MDP bone scintigraphy. Nucl Med Commun 2001; 22(8):875-879.

1743. Ohtake T, Kosaka N, Watanabe T, Yokoyama I, Moritan T, Masuo M et al. Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs. J Nucl Med 1991; 32(7):1432-1438.

1744. Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y, Mohiuddin IH, Hirata K, Ban T et al. Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1990; 66(4):394-399.

1745. Ojha B, Bartley SC, Gundlapalli S, Mountz JM. Effect of dietary intake before f-18 fdg positron emission tomographic scanning on the evaluation of a solitary pulmonary nodule. Clin Nucl Med 2001; 26(11):908-909.

1746. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. J NUCL MED 1991; 32(4):686-691.

1747. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J et al. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. J NUCL MED 1992; 33(3):325-329.

1748. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. Ann Nucl Med 1994; 8(3):187-191.

1749. Okamura T, Shimonishi Y, Kishimoto K, Ochi H, Kawabe J, Koyama K et al. Differentiation between malignant and benign head and neck lesions using SUV and time course of SUV on sup(18)F-FDG PET study. Jap J Clin Radiol 1996; 41(12):1487-1493.

1750. Okamura T, Kawabe J, Koyama K, Ochi H, Yamada R, Sakamoto H et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of parotid mass lesions. Acta Oto-Laryngologica 1998; 538(sup):209-213.

1751. Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: Characterization of tumor and assessment of effect of treatment. J Nucl Med 1992; 33(3):333-339.

1752. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET [see comments]. Nature 1997; 385(6617):634-636.

1753. Okumura W, Iwasaki T, Ueda T, Seki R, Miyajima A, Hatori T et al. [Usefulness of 18F-FDG PET for diagnosis of cardiac sarcoidosis]. Kaku Igaku 1999; 36(4):341-348.

1754. Olanow W, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment guidelines. NEUROLOGY 2001; 56(11 Suppl 5):S1-S88.

1755. Oliver RT. Current opinion in germ cell cancer 2000. Curr Opin Oncol 2000; 12(3):249-254.

1756. Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(2):250-252.

1757. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA et al. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 1997; 336(16):1131-1141.

1758. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(22):13290-13295.

1759. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, Wolff HH, Garbe C. Stellungnahme und Empfehlungen der Kommission malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des malignen Melanoms der Haut. Stand 1993/94. Hautarzt 1994; 45(5):285-291.

1760. Orino K, Kawamura M, Hatazawa J, Suzuki I, Sazawa Y. [Efficacy of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scans in diagnosis of pulmonary nodules]. Jap J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46(12):1267-1274.

1761. Oriuchi N, Tomiyoshi K, Inoue T, Ahmad K, Sarwar M, Tokunaga M et al. Independent thallium-201 accumulation and fluorine-18-fluorodeoxyglucose metabolism in glioma. J Nucl Med 1996; 37(3):457-462.

1762. Orlefors H, Sundin A, Ahlstrom H, Bjurling P, Bergstrom M, Lilja A et al. Positron emission tomography with 5-hydroxytryprophan in neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 1998; 16(7):2534-2541.

1763. Ortega A, Perez-Castejon MJ, Jimenez-Vicioso A, Exposito R, Domper M, Montz R et al. Localization of a tumor of unknown origin by means of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Rev Clin Esp 2000; 200(8):457-459.

1764. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro sup(18)F]-D-glucose. CANCER 1998; 82(11):2227-2234.

1765. Otsuka M, Ichiya Y, Hosokawa S, Kuwabara Y, Tahara T, Fukumura T et al. Striatal blood flow, glucose metabolism and 18F-dopa uptake: difference in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54(10):898-904.

1766. Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T et al. Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. J Neurol Sci 1996; 144(1-2):77-83.

1767. Otsuka M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T et al. Differentiating between multiple system atrophy and Parkinson's disease by positron emission tomography with

sup(18)F-dopa and sup (18)F-FDG. Ann Nucl Med 1997; 11(3):251-257.

1768. Ott K, Weber WA, Fink U, Schwaiger M, Siewert JR. Responseevaluation durch Positronenemissionstomographie (PET) im Rahmen der neodjuvanten Therapien. Chirurg 2001; 72:1003-1009.

1769. Otte A, Ettlin TM, Fierz L, Kischka U, Muerner J, Hogerle S et al. Zerebrale Befunde nach Halswirbelsaulendistorsion durch Beschleunigungsmechanismus (HWS-Schleudertrauma). Standortbestimmung zu neuen diagnostischen Methoden der Nuklearmedizin. Schweiz Rundsch Med Prax 1996; 85(36):1087-1090.

1770. Otte A, Mueller-Brand J, Nitzsche EU, Wachter K, Ettlin TM. Functional brain imaging in 200 patients after whiplash injury. J Nucl Med 1997; 38(6):1002.

1771. Otte A, Ettlin TM, Nitzsche EU, Wachter K, Hoegerle S, Simon GH et al. PET and SPECT in whiplash syndrome: a new approach to a forgotten brain? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63(3):368-372.

1772. Otte A. PET with 18fluorodeoxyglucose and hexamethylpropylene amine oxime SPECT in late whiplash syndrome. NEUROLOGY 1999; 52(5):1107-1108.

1773. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y et al. The increased accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 1999; 29(12):623-629.

1774. Paans AM. Positron emission tomography: background, possibilities and perspectives in neuroscience. Acta Neurol Belg 1997; 97(3):150-153.

1775. Pagano D, Townend JN, Littler WA, Horton R, Camici PG, Bonser RS. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: The predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. J Thor Cardiovasc Surg 1998; 115(4):791-799.

1776. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischaemic heart failure. Heart 1998; 79(3):281-288.

1777. Pagano D, Lewis ME, Townend JN, Davies P, Camici PG, Bonser RS. Coronary revascularisation for postischaemic heart failure: How myocardial viability affects survival. Heart 1999; 82(6):684-688.

1778. Pagano D. Hibernating myocardium in postischaemic heart failure: pathophysiology, identification and revascularisation. Ann R Coll Surg Engl 2000; 82(4):236-242.

1779. Pai M, Park CH, Suh J-H, Koh J-H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging using dual-head coincidence positron emission tomography without attenuation correction in patients with head and neck cancer. Clin Nucl Med 1999; 24(7):495-500.

1780. Palm I, Hellwig D, Leutz M, Rentz K, Hellwig A, Kirsch C-M et al. Diagnostische Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomography (PET) bei zerebralen Metastasen von Bronchialkarzinomen. Medizinische Klinik 1999; 94(4):224-227.

1781. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. EUR J NUCL MED 1997; European-Journal-of-Nuclear-Medicine. 24(9):1138-1145.

1782. Palmeri ST, Bonow RO, Myers CE, Seipp C, Jenkins J, Green MV et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography. Am J Cardiol 1986; 58(7):607-613.

1783. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyiannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. CIRCULATION 1995; 91(4):990-998.

1784. Panza JA, Dilsizian V, Curiel RV, Unger EF, Laurienzo JM, Kitsiou AN. Myocardial blood flow at rest and contractile reserve in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Nucl Card 1999; 6(5):487-494.

1785. Papatheofanis FJ. Health technology assessment. Q J Nucl Med 2000; 44(2):105-111.

1786. Paquet P, Henry F, Belhocine T, Hustinx R, Najjar F, Pierard-Franchimont C et al. An appraisal of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. Dermatology 2000; 200(2):167-169.

1787. Park KC, Schwimmer J, Shepherd JE, Phelps ME, Czernin JR, Schiepers C et al. Decision analysis for the cost-effective management of recurrent colorectal cancer. Ann Surg 2001; 233(3):310-319.

1788. Park SW, Chang KH, Kim HD, Song IC, Lee DS, Lee SK et al. Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(4):625-631.

1789. Parker APJ, Ferrie CD, Keevil S, Newbold M, Cox T, Maisey M et al. Neuroimaging and spectroscopy in children with epileptic encephalopathies. Arch Dis Childh 1998; 79(1):39-43.

1790. Parker F, Levesque MF. Presurgical contribution of quantitative stereotactic positron emission tomography in temporo limbic epilepsy. Surg Neurol 1999; 51(2):202-210.

1791. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. Ann Oncol 2000; 11(10):1273-1279.

1792. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F et al. Neuroendocrine tumor imaging: Can sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? World J Surg 1998; 22(6):588-592.

1793. Pasquet A, Williams MJ, Secknus M-A, Zuchowski C, Lytle BW, Marwick TH. Correlation of preoperative myocardial function, perfusion, and metabolism with postoperative function at rest and stress after bypass surgery in severe left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 1999; 84(1):58-64.

1794. Pasquet A, Lauer MS, Williams MJ, Secknus MA, Lytle B, Marwick TH. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Impact of pre-operative myocardial function, perfusion, and metabolism (see comments). Eu Heart J 2000; 21(2):125-136.

1795. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. J Cereb Blood Flow Metab 1985; 5(4):584-590.

1796. Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, Bairamian D, Kornblith PL, Simon R et al. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. J Neurosurg 1985; 62(6):816-822.

1797. Patterson RE, Horowitz SF, Eisner RL. Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease. Semin Nucl Med 1994; 24(4):286-310.

1798. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. CIRCULATION 1995; Circulation. 91(1):54-65.

1799. Patz EFJ, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE et al. Focal pulmonary abnormalities: Evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. RADIOLOGY 1993; 188(2):487-490.

1800. Patz EFJ, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman PC. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1994; 191(2):379-382.

1801. Patz EFJ, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 1995; 108(6):1617-1621.

1802. Patz EFJ, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 1995; 108(6):1617-1621.

1803. Patz EFJ, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with sup(18)FDG in patients with bronchogenic carcinoma. Chest 1995; 108(6):1617-1621.

1804. Patz EFJ, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non- small cell lung cancer. Am J Roent 2000; 174(3):769-774.

1805. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. J NUCL MED 1987; 28(3):288-292.

1806. Paulesu E, McCrory E, Fazio F, Menoncello L, Brunswick N, Cappa SF et al. A cultural effect on brain function. Nat Neurosci 2000; 3(1):91-96.

1807. Paulus P, Hustinx R, Daenen F, Jacquet N, Rigo P. Usefulness of sup(18)FDG positron emission tomography in detection and follow-up of digestive cancers. Acta Gastro-Enterol Belg 1997; 60(4):278-280.

1808. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J et al. sup(18)FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: Clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. Laryngoscope 1998; 108(10):1578-1583.

1809. Paulus W, Peiffer J. Intratumoral histologic heterogeneity of gliomas. A quantitative study. CANCER 1989; 64:442-447.

1810. Paulus W. Tumoren des Nervensystems. In: Peiffer J, editor. Neuropathologie. Morphologische Diagnostik der Krankheiten des Nervensystems, der Skelettmuskulatur und der Sinnesorgane. Berlin: Springer, 1995: 217-262.

1811. Pectasides D, Kayianni H, Facou A, Bobotas N, Barbounis V, Zis J et al. Correlation of abdominal computed tomography scanning and second-look operation findings in ovarian cancer patients. Am J Clin Oncol 1991; 14(6):457-462.

1812. Pegios W, Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO, Felix R. Kontrastmittelunterstützte hochauflösende endorektale MRT: Beurteilung von perirektalen Lymphknoten bei Rektumkarzinomen. Korrelation mit der Histopathologie. Fortschr Roentgenstr 1998; 168(VO 387):113.

1813. Pegios W, Hünerbein M, Vogl TJ, Mack MG, Felix R. Vergleich zwischen endorektaler MRT und endorektaler Sonographie postoperativ bzw. posttherapeutisch bei rektalen Läsionen zum Ausschluß von Rezidiv- bzw. Residualtumoren. Fortschr Roentgenstr 1998; 168(VO 389):114.

1814. Peix A, Lopez A, Ponce F, Morales J, de la Vega AR, Chesa CS et al. Enhanced detection of reversible myocardial hypoperfusion by technetium 99m-tetrofosmin imaging and first-pass radionuclide angiography after nitroglycerin administration [see comments]. J Nucl Cardiol 1998; 5(5):469-476.

1815. Pelling M, Kenny BJ, Coates G, Evans G, Nahmias C. Accuracy of 18-FDG PET scanning in the diagnosis of primary lung cancer. A review of 50 consecutive cases. RADIOLOGY 1997; 205:738.

1816. Pennell DJ, Ray SG, Davies G, Burgess M, Webster J, Slomka P et al. The carvedilol hibernation reversible ischaemia trial, marker of success (CHRISTMAS) study. Methodology of a randomised, placebo controlled, multicentre

study of carvedilol in hibernation and heart failure. Int J Cardiol 2000; 72(3):265-274.

1817. Penzkofer H, Wintersperger BJ, Kuez A, Reiter M. Vergleich von First Pass MRT-Myocardperfusionsuntersuchungen und 99 m sestamibi SPECT. Fortschr Roentgenstr 1998; 168:58.

1818. Petretta M, Cuocolo A, Nicolai E, Acampa W, Salvatore M, Bonaduce D. Combined assessment of left ventricular function and rest-redistribution regional myocardial thallium-201 activity for prognostic evaluation of patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction [see comments]. J Nucl Cardiol 1998; 5(4):378-386.

1819. Petrich T, Borner AR, Weckesser E, Soudah B, Otto D, Widjaja A et al. Nachsorge des differnzierten SChilddrüsenkarzinoms unter Verwendung von rhTSH - vorläufige Ergebnisse. Nuklearmedizin 2001; 40(1):7-14.

1820. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). Neurophysiol Clin 2000; 30(5):263-288.

1821. Pfannstiel P. Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie. 3 ed. Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 1997.

1822. Pfreundschuh M. Onkologische Therapie, Leitlinien und Schemata zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Georg Thieme Verlag, 1997.

1823. Pfund Z, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT, Wilds IB et al. Evidence for coupling between glucose metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20(5):871-878.

1824. Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(16):9226-9233.

1825. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. J Nucl Med 2000; 41(4):661-681.

1826. Philpott GW, Schwarz SW, Anderson CJ, Dehdashti F, Connett JM, Zinn KR et al. RadioimmunoPET: Detection of colorectal carcinoma with positron-emitting copper-64-labeled monoclonal antibody. J Nucl Med 1995; 36(10):1818-1824.

1827. Pichler R, Maschek W, Hatzl-Griesenhofer M, et al. Klinische Wertigkeit der Befunde von FDG-PET mittels Koinzidenz-Gammakamera beim Staging und Restaging maligner Lymphome -EIn Vergleich zu konventioneller Diagnostik. Nuklearmedizin 2000; 39(6):166-173.

1828. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15(5):1021-1031.

1829. Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, Murray MJ, Allen GS, Harbison MA et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. Ann Intern Med 1995; 123(8):594-598.

1830. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar MD, Mooyaart EL, Valburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. NEJM 2000; 343(4):254-261.

1831. Pirich C, Schwaiger M. The clinical role of positron emission tomography in management of the cardiac patient. Rev Port Cardiol 2000; 19 Suppl 1:I89-100.:I89-100.

1832. Pirotte B, Goldman S, Brucher JM, Zomosa G, Baleriaux D, Brotchi J et al. PET in stereotactic conditions increases the diagnostic yield of brain biopsy. Stereotac Func Neurosurg 1994; 63(1-4):144-149.

1833. Pirotte B, Goldman S, Bidaut LM, Luxen A, Stanus E, Brucher J-M et al. Use of positron emission tomography (PET) in stereotactic conditions for brain biopsy. Acta Neurochirurg 1995; 134(1-2):79-82.

1834. Pisano ED, Parham CA. Digital mammography, sestamibi breast scintigraphy, and positron emission tomography breast imaging. Radiol Clin North Am 2000; 38(4):861-9, x.

1835. Platz D, Lübeck M, Beyer W, Grimm C, Beuthin-Baumann W, Gratz KF et al. Einsatz der [18F]-Deoxyglukose-PET (FDG-PET) in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem und medullärem Schilddrüsenkarzinom. Nucl Med 1995; 34(P 88):152.

1836. Plowman PN. Position emission tomography scanning and early breast cancer. Clin Oncol 2000; 12(2):136.

1837. Poch BJ, Carreras Delgado JL. [Positron emission tomography in carcinomas of the head and neck] La tomografia por emision de positrones en carcinomas de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Esp 1997; 48(6):423-428.

1838. Podoloff DA. The role of radionuclide scans in sarcoma. HEMATOL ONCOL CLIN NORTH AM 1995; Hematology(Oncology-Clinics-of-North-America. 9/3):605-626.

1839. Podoloff DA. Non-small cell lung cancer: staging at whole-body PET. RADIOLOGY 2000; 217(3):918-919.

1840. Poeck K, Hacke W. Bewegungsstörungen und degenerative Krankheiten des Zentralnervensystems. In: Poeck K, Hacke W, editors. Neurologie. Springer, 1998: 513-543.

1841. Poeck K, Hacke W. Epilepsien. In: Poeck K, Hacke W, editors. Neurologie. Springer, 1998: 375-408.

1842. Poeck K, Hacke W. Hirntumore. In: Poeck K, Hacke W, editors. Neurologie. Springer, 1998: 297-346.

1843. Poewe W. Gibt es eine präklinische Phase der Parkinson-Krankheit? In: Fischer P, editor. Parkinson Krankheit. Verlaufsbezogene Diagnostik und Therapie. Schattauer, Editiones Roche, 1993: 69-76.

1844. Poldermans D, Fioretti PM, Forster T, Thomson IR, Boersma E, el Said EM et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery [see comments]. CIRCULATION 1993; 87(5):1506-1512.

1845. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR, Wells WA, Carney PA. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network. RADIOLOGY 2000; 217(3):832-840.

1846. Porenta G, Cherry S, Czernin J, Brunken R, Kuhle W, Hashimoto T et al. Noninvasive determination of myocardial blood flow, oxygen consumption and efficiency in normal humans by carbon-11 acetate positron emission tomography imaging. Eur J Nucl Med 1999; 26(11):1465-1474.

1847. Possinger K, Kaufmann M, et al. Systemische Therapie des primären operablen Mammakarzinoms und Chemoprävention. Onkologe 1995; 1:214-221.

1848. Pounds TR, Valk PE, Haseman MK, Myers RW, Lutrin CL. Whole-body PET-FDG imaging in diagnosis of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 1995; 36(5):57P.

1849. Pounds TR, Valk PE, Haseman MK, Myers RW, Lutrin CL. Whole-body PET-FDG imaging in diagnosis of metastatic melanoma: Comparison to CT. J Nucl Med 1995; 36:116.

1850. Powars DR, Conti PS, Wong W-Y, Groncy P, Hyman C, Smith E et al. Cerebral vasculopathy in sickle cell anemia: Diagnostic contribution of positron emission tomography. Blood 1999; 93(1):71-79.

1851. Powe JE. Positron emission tomography (PET) scanning in breast cancer. BR J RADIOL 1997; 70:668-670.

1852. Powers WJ, Perlmutter JS, Videen TO, Herscovitch P, Griffeth LK, Royal HD et al. Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. NEUROLOGY 1992; 42(4 I):765-770.

1853. Praeuer HW, Weber WA, Roemer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue (18f)fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. Br J Surg 1998; 85(11):1506-1511.

1854. Prauer HW, Helmberger H, Weber W. Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Radiologe 1998; 38(4):256-262.

1855. Premba M. Demenzen. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1993: 890-911.

1856. Price P, Jones T. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology Concerted Action and the EORTC PET Study Group. Eu J Cancer 1995; 31(12 A):1924-1927.

1857. Prigent FM. Radionuclide assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. HEART FAIL 1995; 11(3):110-123.

1858. Probst-Cousin S. Charakterisierung der Multisystematrophie. DÄB 1997; 94:C 1282-1283.

1859. Provenzale JM, Arata MA, Turkington TG, McLendon RE, Coleman RE. Gangliogliomas: Characterization by registered positron emission tomography-MR images. Am J Roent 1999; 172(4):1103-1107.

1860. Prudent Insur Co Am. Positron emission tomography (PET) of the brain. 1992.

1861. Prudent Insur Co Am. Positron emission tomography (PET) of the heart. 1992.

1862. Pruim J, Willemsen AT, Molenaar WM, van Waarde A, Paans AM, Heesters MA et al. Brain tumors: L-[1-C-11]tyrosine PET for visualization and quantification of protein synthesis rate. RADIOLOGY 1995; 197(1):221-226.

1863. Pryor DB, Harrell-FE J, Lee KL, Rosati RA, Coleman RE, Cobb FR et al. Prognostic indicators from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1984; 53(1):18-22.

1864. Puskas C, Kosch M, Kerber S, Jonas M, Weyand M, Breithardt G et al. Progressive heterogeneity of myocardial perfusion in heart transplant recipients detected by thallium-201 myocardial SPECT. J Nucl Med 1997; 38(5):760-765.

1865. Quetz JU, Rohr S, Hoffmann P, Wustrow J, Mertens J. Die B-Bildsonographie beim Lymphknotenstaging im Kopf-Hals-Bereich; Ein Vergleich mit der Palpation, Computer- und Magnetresonanztomographie. HNO 1991; 39:61-63.

1866. Quinn N. Multiple system atrophy. In: Marsden CD, Fahn S, editors. Movement Disorders 3. Butterworth/Heinemann, 1983: 263-281.

1867. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. Mov Disord 1987; 2(2):73-91.

1868. Quintana JC, Blend MJ. The dual-isotope ProstaScint imaging procedure: clinical experience and staging results in 145 patients. Clin Nucl Med 2000; 25(1):33-40.

1869. Radanov BP, Bicik I, Dvorak J, Antinnes J, von Schulthess GK, Buck A. Relation between neuropsychological and neuroimaging findings in patients with late whiplash syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(4):485-489.

1870. Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, Heinz ER, Walczak TS, Lewis DV et al. Positron emission tomography: Comparison of clinical utility in temporal lobe and extratemporal epilepsy. J Epilepsy 1994; 7(1):27-33.

1871. Rahimtoola SH. Importance of diagnosing hibernating myocardium: how and in whom? [editorial; comment]. J Am Coll Cardiol 1997; 30(7):1701-1706.

1872. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. Annu Rev Med 1999; 50:75-86.

1873. Rahn AN, Baum RP, Adamietz IA, Adams S, Sengupta S, Mose S et al. Stellenwert der 18F-Fluordeoxyglucose-Positronenemissionstomographie in der Radiotherapieplanung von Kopf-Hals-Tumoren. Strahlenther Onkol 1998; 174(7):358-364.

1874. Rajput A, Stellato TA, Faulhaber PF, Vesselle HJ, Miraldi F, Madura JA et al. The role of fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of pancreatic disease. Surgery 1998; 124(4):793-798.

1875. Rakel RE. Latest approved methods of treatment for the practicing physician. Conn's current therapy. 1996: 1031-1033.

1876. Ramos CD, Chisin R, Yeung HW, Larson SM, Macapinlac H. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomographic scans may represent a second primary tumor. Clin Nucl Med 2001; 26(3):193-197.

1877. Ranhosky A, Kempthorne RJ. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group [see comments]. CIRCULATION 1990; 81(4):1205-1209.

1878. Rankin SC, Taylor H, Cook GJR, Mason R. Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. Clin Radiol 1998; 53(9):659-665.

1879. Rapoport SI. In vivo PET imaging and postmortem studies suggest potentially reversible and irreversible stages of brain metabolic failure in Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1999; 249 Suppl 3:46-55.

1880. Rauch SL, Savage CR. Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. Bridging basic science and clinical practice. Psychiatr Clin North Am 1997; 20(4):741-768.

1881. Raylman RR, Majewski S, Wojcik R, Weisenberger AG, Kross B, Popov V et al. The potential role of positron emission mammography for detection of breast cancer. A phantom study. Med Phys 2000; 27(8):1943-1954.

1882. Raylman RR, Majewski S, Weisenberger AG, Popov V, Wojcik R, Kross B et al. Positron emission mammography-guided breast biopsy. J Nucl Med 2001; 42(6):960-966.

1883. Read SJ, Hirano T, Abbott DF, Sachinidis JI, Tochon-Danguy HJ, Chan JG et al. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and sup(18)F-fluoromisonidazole. NEUROLOGY 1998; 51(6):1617-1621.

1884. Redberg RF. Diagnostic testing for coronary artery disease in women and gender differences in referral for revascularization. CARDIOL CLIN 1998; 16(1):67-77.

1885. Reed W, Jagust W, Al Mateen M, Vichinsky E. Role of positron emission tomography in determining the extent of cns ischemia in patients with sickle cell disease. Am J Hematol 1999; 60(4):268-272.

1886. Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. CANCER 1994; 73(12):3047-3058.

1887. Rege S, Safa A, Chaiken L, Hoh C, et al. Positron emission tomography: An independent indicator of radiocurability in head and neck carcinomas. Am J Clin Oncol - Cancer Clin Trials 2000; 23(2):164-169.

1888. Rege SD, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y et al. Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. RADIOLOGY 1993; 189(3):807-812.

1889. Rege SD, Hoh CK, Glaspy JA, Aberle DR, Dahlbom M, Razavi MK et al. Imaging of pulmonary mass lesions with whole-body positron emission tomography and fluorodeoxyglucose. CANCER 1993; 72(1):82-90.

1890. Rehbock J, Kindermann G. Diagnostische Abklärung der klinisch oder sonographisch auffälligen Adnexe. Gynäkologe 1997; 30:92-97.

1891. Reid IC, Besson JA, Best PV, Sharp PF, Gemmell HG, Smith FW. Imaging of cerebral blood flow markers in Huntington's disease using single photon emission computed tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(10):1264-1268.

1892. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of Methodological Standards in Diagnostic Test Research. JAMA 1995; 274(8):645-651.

1893. Reinhardt M, Müller-Mattheis V. Staging of Lymphnodes in Testicular cancer bei FDG-PET. Eu J Nucl Med 1995; 8(22):804.

1894. Reinhardt MJ, Ehritt-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Hogerle S, Mix M et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. RADIOLOGY 2001; 218(3):776-782.

1895. Reisser C, Haberkorn U, Strauss LG. The relevance of positron emission tomography for the diagnosis and treatment of head and neck tumors. J Otolaryngol 1993; 22(4):231-238.

1896. Reisser C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Seifert E, Strauss LG. Chemotherapeutic management of head and neck malignancies with positron emission tomography. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121(3):272-276.

1897. Remy P, Samson Y, Hantraye P, Fontaine A, Defer G, Mangin JF et al. Clinical correlates of [18F]fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients. Ann Neurol 1995; 38(4):580-588.

1898. Remy P, Dupel-Pottier C, Vidailhet M, et al. Relationships between Motor Performance and [18]-Fluorodopa Uptake Measured with PET in Parkinson's Disease. NEUROLOGY 1997; 48:A 249.

1899. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(3):651-658.

1900. Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF. Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinaren Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 1996; 35(2):42-52.

1901. 2. Konsensuskonferenz PET bei onkologischen Fragestellungen am 12.09.97 in Ulm.: 1997.

1902. Reske SN. DGN-Nachrichten: Konsensus-Onko-PET. Nuklearmedizin 1997; 34:45-46.

1903. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1997; 38(9):1344-1348.

1904. Reske SN, Guhlmann A. Positronen-Emissions-Tomographie bei onkologischen Fragestellungen; Ein neues Verfahren zur Diagnose, Staging und Therapiekontrolle maligner Tumoren. Internist Praxis 1997; 37:777-798.

1905. Reske SN, Guhlmann A, Schirrmeister H. Positronen-Emissions-Tomographie in der Diagnose abdominaler Tumoren. Schweiz Med Wochenschr 1998; 128(4):96-108.

1906. Reske SN. Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie. DÄB 1998; 95(30):B1495-B1497.

1907. Reske SN. [Current status of positron emission tomography in diagnosis of abdominal tumors]. Schweiz Rundsch Med Prax 1999; 88(3):52-54.

1908. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical useResults of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11):1707-1723.

1909. Reutens DC, Gjedde AH, Meyer E. Regional lumped constant differences and asymmetry in fluorine-18-FDG uptake in temporal lobe epilepsy. J NUCL MED 1998; 39(1):176-180.

1910. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? [see comments]. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(3):407-413.

1911. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. Chest Surg Clin N Am 2000; 10(3):471-485.

1912. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Fish DR, Duncan JS. Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: an 11C-flumazenil PET study. Ann Neurol 1996; 40(2):188-198.

1913. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, Duncan JS. sup(11)C-flumazenil PET in neocortical epilepsy. NEUROLOGY 1998; 51(2):485-492.

1914. Richardson MP. Functional imaging in epilepsy. Seizure 2001; 10(2):139-156.

1915. Richter GM, Wunsch C, Schneider B, Dux M, Klar E, Seelos R et al. Hydro-CT in der Detektion und im Staging des Pankreaskarzinoms. Radiologe 1998; 38(4):279-286.

1916. Richter JA, Torre W, Gamez C, Aramendia JM, Crespo A, Nicolas A et al. [Value of PET-sup(18)FDG in lung cancer] VALOR DE LA TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET)-sup(18)FDG EN EL CANCER DE PULMON. Med Clin 1999; 113(15):567-571.

1917. Rickers C, Sasse K, Buchert R, Stern H, van den Hoff J, Lubeck M et al. Myocardial viability assessed by positron emission tomography in infants and children after the arterial switch operation and suspected infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36(5):1676-1683.

1918. Rieder G. Primäre intrakranielle und spinale Tumoren im Erwachsenenalter. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1993: 691-738.

1919. Rigo P. Quantification of mitral insufficiency by radionuclide techniques. Eur Heart J 1991; 12 Suppl B:15-18.

1920. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Eur J Nucl Med 1996; 23(12):1641-1674.

1921. Rimoldi O, Spyrou N, Foale R, Hackett DR, Gregorini L, Camici PG. Limitation of coronary reserve after successful angioplasty is prevented by oral pretreatment with an alpha1-adrenergic antagonist. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36(3):310-315.

1922. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. Br J Psychiatry 1994; 165(3):333-339.

1923. Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole- body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. CANCER 1998; 82(9):1664-1671.

1924. Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 1997; 12(1):42-52.

1925. Risch SC. Recent advances in depression research: from stress to molecular biology and brain imaging. J CLIN PSYCHIATRY 1997; 58 Suppl 5:3-6.

1926. Risse JH, Grunwald F, Strunk H, Kleinschmidt R, Bender H, Biersack HJ. I-131-Lipiodol therapy in liver neoplasms. Hybridoma 1999; 18(1):83-85.

1927. Risse JH, Grunwald F, Kersjes W, Strunk H, Caselmann WH, Palmedo H et al. Intraarterial HCC therapy with I-131-Lipiodol. Cancer Biother Radiopharm 2000; 15(1):65-70.

1928. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiol-

ogy. J NUCL CARDIOL 1995; 2(2 Pt 1):172-192.

1929. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. J Am Coll Cardiol 1995; 25(2):521-547.

1930. Ritchie J, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. CIRCULATION 1995; 91(4):1278-1303.

1931. Robert G, Milne R. A Delphi study to establish national cost-effectiveness research priorities for positron emission tomography. Eur J Radiol 1999; 30(1):54-60.

1932. Robert G, Milne R, NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3[16]. 1999.

1933. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. Ann Thorac Surg 2000; 70(4):1154-1159.

1934. Robinson S, Park TS, Blackburn LB, Bourgeois BF, Arnold ST, Dodson WE. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. J Neurosurg 2000; 93(3):402-409.

1935. Robitaille Y, Rasmussen T, Dubeau F, Tampieri D, Kemball K. Histopathology of nonneoplastic lesions in frontal lobe epilepsy. Review of 180 cases with recent MRI and PET correlations. Adv Neurol 1992; 57:499-513.

1936. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM- Prevalence Research Group. ANN NEUROL 1991; 30(3):381-390.

1937. Rockett JF, Wood WC, Moinuddin M, Loveless V, Parrish B. Intravenous dipyridamole thallium-201 SPECT imaging in patients with left bundle branch block. Clin Nucl Med 1990; 15(6):401-407.

1938. Rodney RA, Johnson LL, Blood DK, Barr ML. Myocardial perfusion scintigraphy in heart transplant recipients with and without allograft atherosclerosis: a comparison of thallium-201 and technetium 99m sestamibi. J Heart Lung Transplant 1994; 13(2):173-180.

1939. Rodriguez-Garrido M, Conde Olasagasti JL, ia CL, Alcaide JF. Positron emission tomography (PET) in non-neurological clinical oncology; Madrid: Instituto de Salud "Carlos III". 1997.

1940. Rodriguez-Garrido M, Conde JL, Alcaide JF, Gol J, Hernandez-Torres A. PET in neurology. Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care 15. 1999.

1941. Rodriguez-Garrido M, Conde Olasagasti J, Gonzalez Enriquez J, Alcaide Jimenez JF, Miguelez Hernandez C. Positron Emissions Tomography with Fluordeoxyglucose (FDG-PET) in Neurology. AETS Report No. 18. 1999. Madrid, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

1942. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med 1995; 36(10):1790-1796.

1943. Rodriguez M, Ahlstrom H, Sundin A, Rehn S, Sundstrom C, Hagberg H et al. (sup(18)F) FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol 1997; 36(3):577-584.

1944. Rodriguez M. Computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma. Acta Radiol Suppl 1998; 417:1-36.

1945. Roelcke U, Radu EW, Von Ammon K, Hausmann O, Maguire RP, Leenders KL. Alteration of blood-brain barrier in human brain tumors: comparison of [18F]fluorodeoxyglucose, [11C]methionine and rubidium-82 using PET. J Neurol Sci 1995; 132(1):20-27.

1946. Roelcke U, Leenders KL. PET in der klinischen Neuro-Onkologie. Der Onkologe 1998; 7:595-598.

1947. Roelcke U, Von Ammon K, Hausmann O, Kaech DL, Vanloffeld W, Landolt H et al. Operated low grade astrocytomas: A long term PET study on the effect of radiotherapy. J Neurol Neurosurg Psych 1999; 66(5):644-647.

1948. Roelcke U, Leenders KL. PET in neuro-oncology. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(1):2-8.

1949. Roemer W, Avril N, Schwaiger M. Einsatzmöglichkeiten des PET beim Mamma-Ca. Acta med Astriaca 1997; 2:60-62.

1950. Rohatgi R, Epstein S, Henriquez J, Ababneh AA, Hickey KT, Pinsky D et al. Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2001; 87(9):1096-9, A6.

1951. Roman MR, Rossleigh MA, Angelides S, Walker BM, Dixon J. Staging and managing lung tumors using F-18 FDG coincidence detection. Clin Nucl Med 2001; 26(5):383-388.

1952. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M et al. Metabolische Charakterisierung von Ovarialtumoren mit der Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluordeoxyglukose. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1997; 166(1):62-68.

1953. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M et al. Metabolische Charakteriserung von Ovarialtumoren mit der PET und F-18-Fluordeoxyglukose. RoFo Fort Rontg Neu Bildg Verf 1997; 166(1):62-68.

1954. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. Blood 1998; 91(12):4464-4471.

1955. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 1999; 229(5):729-738.

1956. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgicopathologic study. J Clin Oncol 1999; 17(1):41-45.

1957. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive Emission Tomography for Evaluating a Complete Clinical Response in Patients with Ovarian or Peritoneal Carcinoma: Correlation with Second-Look Laparotomy. Gynecol Oncol 2001; 82(1):17-21.

1958. Rosell R. Staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med 2000; 343(21):1572-1573.

1959. Rosenfeld SS, Hoffman JM, Coleman RE, Glantz MJ, Hanson MW, Schold SC. Studies of primary central nervous system lymphoma with fluorine-18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Nucl Med 1992; 33(4):532-536.

1960. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain 2001; 124(Pt 9):1683-1700.

1961. Roskamm H, Reindell H. Herzkrankheiten, Pathophysiologie Diagnostik Therapie. Springer Verlag, 1996.

1962. Rossetti C, Gugiatti A, Grimaldi A, Borgonovi E, Fazio F. Staging of non small cell carcinoma evaluation with PET: A cost-effectiveness analysis in Italy. Eur J Nucl Med 1999; 26:357.

1963. Rostom AY, Powe J, Kandil A, Ezzat A, Bakheet S, El Khwsky F et al. Positron emission tomography in breast cancer: A clinicopathological correlation of results. Br J Radiol 1999; 72:1064-1068.

1964. Rösch F. Aktuelle Entwicklungen 18F-markierter onkologischer PET-Tracer. In: Wieler HJ, editor. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt: Steinkopff, 1999: 71-84.

1965. Rubin KA, Morrison J, Padnick MB, Binder AJ, Chiaramida S, Margouleff D et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: evaluation of anginal symptoms with thallium-201 myocardial imaging. Am J Cardiol 1979; 44(6):1040-1045.

1966. Rufini V, Salvatori M, Garganese MC, Di Giuda D, Lodovica MM, Troncone L. Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. Rays 2000; 25(2):273-282.

1967. Ruhlmann J, Kozak B, Biersack HJ. Sensitivität von PET beim frühen Nachweis des kolorektalen Karzinoms. Tumordiagn u Ther 1996; 17:93-96.

1968. Ruhlmann J, Oehr P, Bender H, Kozak B, Willkomm P, Schrader M et al. [PET scan in general practice for diagnosis of breast carcinoma]. Acta Med Austriaca 1997; 24(2):63-67.

1969. Ruhlmann J, Schomburg A, Bender H, Oehr P, Robertz-Vaupel GM, Vaupel H et al. Fluorodeoxyglucose whole-body positron emission tomography in colorectal cancer patients studied in routine daily practice. Dis Colon Rectum 1997; 40(10):1195-1204.

1970. Ruhlmann J, Oehr P, Bender H, Kozak B, Willkomm P, Schraeder M et al. PET in der Praxis bei der Diagnostik des Mammakarzinoms. Acta Med Austria 1997; 24(2):63-67.

1971. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ. PET in der Onkologie. Grundlagen und klinische Anwendungen. Springer, 1998.

1972. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system 4th. London: 1977.

1973. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Mauguiere F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. ANN NEUROL 1992; 31(6):650-656.

1974. Ryvlin P, Mauguiere F, Sindou M, Froment JC, Cinotti L. Interictal cerebral metabolism and epilepsy in cavernous angiomas. Brain 1995; 118(Pt 3):677-687.

1975. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamerie G, Gregoire MC, Kahane P et al. Clinical utility of flumazenil-PET versus sup (18)F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. Brain 1998; 121(11):2067-2081.

1976. Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. LANCET 1997; 349(9067):1735-1739.

1977. Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Cremerius U, Schulz G, Dickmann C et al. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. J NUCL MED 1997; 38(2):181-188.

1978. Sadzot B. Neuroimaging in Epilepsy: Is There a Future for Positron Emission Tomography? EPILEPSIA 1996; 37:511-514.

1979. Saeed M, Wendland MF, Masui T, Connolly AJ, Derugin N, Brasch RC et al. Myocardial infarction: assessment with an intravascular MR contrast medium. Work in progress. RADIOLOGY 1991; 180(1):153-160.

1980. Saeed M, Wendland MF, Masui T, Higgins CB. Reperfused myocardial infarctions on T1- and susceptibility-enhanced MRI: evidence for loss

of compartmentalization of contrast media. Magn Reson Med 1994; 31(1):31-39.

1981. Safa A, Tran LM, Rege S, Brown C, Mandelkern M, Wang MB et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. Cancer J Sci Am 1999; 5(4):214-218.

1982. Safa AA, Tran LM, Rege S, et al. The Role of Positron Emission Tomography in Occult Primary Head and Neck Cancers. Cancer J Sci Am 1999; 5(4):214-218.

1983. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Okamura T, Ochi H. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl 1997; 1:S123-S126.

1984. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Okamura T, Ochi H. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. Eu Arch Oto-Rhino-Laryngol 1997; 254(Sup 1):123-126.

1985. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Matsuda M, Sakashita T, Nasako Y et al. Monitoring of response to radiotherapy with fluorine-18 deoxyglucose PET of head and neck squamous cell carcinomas. Acta Oto-Laryngologica 1998; 538(Sup):254-260.

1986. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Occult breast cancer: a challenge from a surgical perspective. Surg Oncol 1999; 8(1):27-33.

1987. Salanova V, Morris III HH, Rehm P, Wyllie E, Dinner DS, Luders H et al. Comparison of the intracarotid amobarbital procedure and interictal cerebral 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in refractory temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 1992; 33(4):635-638.

1988. Salanova V, Markand O, Worth R, Smith R, Wellman H, Hutchins G et al. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: Relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. Acta Neurol Scand 1998; 97(3):146-153.

1989. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. EPILEPSIA 1999; 40(10):1417-1423.

1990. Salanova V, Markand O, Worth R, Garg B, Patel H, Asconape J et al. Presurgical evaluation and surgical outcome of temporal lobe epilepsy. Pediatr Neurol 1999; 20(3):179-184.

1991. Salanova V, Markand O, Worth R. Focal functional deficits in temporal lobe epilepsy on PET scans and the intracarotid amobarbital procedure: comparison of patients with unitemporal epilepsy with those requiring intracranial recordings. EPILEPSIA 2001; 42(2):198-203.

1992. Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. J NUCL MED 1994; 35(3):391-398.

1993. Samnick S, Richter S, Romeike BF, Heimann A, Feiden W, Kempski O et al. Investigation of iodine-123-labelled amino acid derivatives for imaging cerebral gliomas: uptake in human glioma cells and evaluation in stereotactically implanted C6 glioma rats. Eur J Nucl Med 2000; 27(10):1543-1551.

1994. Sand NP, Bottcher M, Madsen MM, Nielsen TT, Rehling M. Evaluation of regional myocardial perfusion in patients with severe left ventricular dysfunction: comparison of 13N-ammonia PET and 99mTc sestamibi SPECT. J NUCL CARDIOL 1998; 5(1):4-13.

1995. Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of epilepsies. J Neurol Neurosurg Psych 1996; 61:433-443.

1996. Sandler MP, Videlefsky S, Delbeke D, Patton JA, Meyerowitz C, Martin WH et al. Evaluation of myocardial ischemia using a rest metabolism/stress perfusion protocol with fluorine-18 deoxyglucose/technetium-99m MIBI and dual-isotope simultaneous-acquisition single-photon emission computed tomography. J AM COLL CARDIOL 1995; Journal-of-the-American-College-of-Cardiology. 26(4):870-878.

1997. Santoro GM, Sciagra R, Buonamici P, Consoli N, Mazzoni V, Zerauschek F et al. Head-to-head comparison of exercise stress testing, pharmacologic stress echocardiography, and perfusion tomography as first-line examination for chest pain in patients without history of coronary artery disease [see comments]. J NUCL CARDIOL 1998; 5(1):19-27.

1998. Sanz G, Robles JE, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F et al. Positron emission tomography with sup(18)fluorine-labelled deoxyglucose: Utility in localized and advanced prostate cancer. BJU International 1999; 84(9):1028-1031.

1999. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. Clin Physiol 2001; 21(1):114-122.

2000. Sarinas PS, Chitkara RK, Buadu EO, Gould MK, Kuschner WG, Segall GM. Usefulness of positron emission tomography imaging in the management of lung cancer. Curr Opin Pulm Med 1999; 5(4):201-207.

2001. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. Eur J Nucl Med 1996; 23(7):741-747.

2002. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T et al. An evaluation of FDG-PET in the detection and differentiation of thyroid tumours. NUCL MED COMMUN 1997; 18(10):957-963.

2003. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, Nakagawa M, Fukumura T, Mihara F et al. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. Eur J Nucl Med 1998; 25(9):1261-1269.

2004. Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Akashi Y, Yoshida T, Nakagawa M et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of sup (11)C- methionine PET and FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(10):1595-1601.

2005. Sass H, et al. Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Übersetzt nach der 4. Auflage des Diagnostic und Statistical Manual of mental Disorders der American Psychiatric Association. Hogrek, 1996.

2006. Sato K, Kameyama M, Ishiwata K, Hatazawa J, Katakura R, Yoshimoto T. Dynamic study of methionine uptake in glioma using positron emission tomography. Eur J Nucl Med 1992; 19(6):426-430.

2007. Sato N, Suzuki M, Kuwata N, Kuroda K, Wada T, Beppu T et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. Neurosurg Rev 1999; 22(4):210-214.

2008. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey MN. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. Ann Thoracic Surg 1999; 67(3):790-797.

2009. Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of (sup(11)C)flumazenil and (sup(18)F)FDG as PET markers of epileptic foci. J Neurol Neurosurg Psych 1993; 56(6):615-621.

2010. Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel J. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. Arch Neurol 1997; 54(2):129-136.

2011. Savic I. PET: central benzodiazepine neuroreceptor mapping in generalized epilepsies. Adv Neurol 2000; 83:137-144.

2012. Sawle GV, Playford ED, Brooks DJ, Quinn N, Frackowiak RS. Asymmetrical pre-synaptic and post-synpatic changes in the striatal dopamine projection in dopa naive parkinsonism. Diagnostic implications of the D2 receptor status. Brain 1993; 116(Pt 4):853-867.

2013. Sawle GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham VJ, Brooks DJ. Separating Parkinson's disease from normality: Discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data. Arch Neurol 1994; 51(3):237-243.

2014. Sawle GV. Imaging the head: functional imaging [see comments]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(2):132-144.

2015. Sazon DAD, Santiago SM, Hoo GWS, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. Am J Res Crit Care Med 1996; 153(1):417-421.

2016. Scagliotti GV. Gemcitabine/cisplatin as induction therapy for stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. Oncology (Huntingt) 2000; 14(7 Suppl 4):15-19.

2017. Schabet M. Hirnmetastasen systemischer solider Tumoren. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 709-721.

2018. Schabet M, Weller M. Primäre iintrakranielle und spinale Tumoren. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 645-693.

2019. Schabet M, Deckert M. Primäre ZNS-Lymphome und ZNS-Manifesttationen bei systemischen Lymphomen. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1998: 694-708.

2020. Schaefer A, Seifert H, Donsch P, Kirsch CM. Die Strahlenexposition des Patienten durch die Einzelphotonen-Transmissionsmessung bei der PET. Nuklearmedizin 2000; 39(7):204-208.

2021. Schafers M, Matheja P, Hasfeld M, Bartenstein P, Lerch H, Breithardt G et al. The clinical impact of thallium-201 reinjection for the detection of myocardial hibernation. Eur J Nucl Med 1996; 23(4):407-413.

2022. Schafers M, Schober O, Lerch H. Cardiac sympathetic neurotransmission scintigraphy. Eur J Nucl Med 1998; 25(4):435-441.

2023. Schafers M, Lerch H, Wichter T, Rhodes CG, Lammertsma AA, Borggrefe M et al. Cardiac sympathetic innervation in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. J Am Coll Cardiol 1998; 32(1):181-186.

2024. Schafers M, Dutka D, Rhodes CG, Lammertsma AA, Hermansen F, Schober O et al. Myocardial presynaptic and postsynaptic autonomic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. CIRC RES 1998; 82(1):57-62.

2025. Schafers M, Wichter T, Lerch H, Matheja P, Kuwert T, Schafers K et al. Cardiac 123I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. J Nucl Med 1999; 40(1):1-5.

2026. Schaffler GJ, Groell R, Schoellnast H, Kriegl D, Ruppert-Kohlmaier A, Schwarz T et al. Digital image fusion of CT and PET data sets--clinical value in abdominal/pelvic malignancies. J Comput Assist Tomogr 2000; 24(4):644-647.

2027. Scharl A, Scheidhauer K, Pietrzyk U, Göhring UJ. Nachweis d. Multifokalität eines Mamma-Ca durch FDG-PET (Einzelbericht). Geburtsh u Frauenheilk 1996; 56:434-437.

2028. Schäfer A, Seifert H, Donsch R, Kirsch C-M. Die Strahlenexposition des Patuenten durch die EInzelphotonen-Transmissionsmessung bei der PET. Nuklearmedizin 2000; 39(7):204-208.

2029. Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(1):4-9.

2030. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in

primary breast cancer: clinical relevance and practicability. Eur J Nucl Med 1996; 23(6):618-623.

2031. Scheidhauer K, Dietlein M, Voth E, Theissen P, Schicha H. Kann 99mTc-MIBI SPECT 18F-FDG-PET im follwo-up differenzierter Schilddrüsenkarzinome ersetzen? Nuklearmedizin 1997; 36:A 68.

2032. Scheiner JD, Noto RB. Images in medicine. Positron emission tomography (PET) in the evaluation of a solitary pulmonary nodule. Med Health R I 2001; 84(4):132.

2033. Schek N, Hall BL, Finn OJ. Increased glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression in human pancreatic adenocarcinoma. Cancer Res 1988; 48(22):6354-6359.

2034. Schelbert HR. Cost-effectiveness of cardiac positron emission tomography in the treatment of ischemic cardiomyopathy. AM J CARD IMAGING 1996; American-Journal-of-Cardiac-Imaging. 10(3):191-197.

2035. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18(8):1689-1695.

2036. Scherer E, Sack H. Strahlentherapie. Springer Verlag, 1996.

2037. Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2000.

2038. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. EUR J SURG ONCOL 1995; 21(5):517-522.

2039. Schiepers C, Haustermans K, Geboes K, Filez L, Bormans G, Penninckx F. The effect of preoperative radiation therapy on glucose utilization and cell kinetics in patients with primary rectal carcinoma. CANCER 1999; 85(4):803-811.

2040. Schifter T, Hoffman JM, Hanson MW, Boyko OB, Beam C, Paine S et al. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors. J Comp Ass Tomography 1993; 17(4):509-516.

2041. Schillaci O, Corleto VD, Annibale B, Scopinaro F, Delle FG. Single photon emission computed tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in gastroentero pancreatic tumours. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 Suppl 2:S186-S189.

2042. Schimming R, Juengling FD, Altehöfer C, Schmelzeisen R. Diagnostik fraglicher Unterkieferinfiltration durch Plattenepithelkarzinome. 3-D-(sup(99m)TC-DPD-SPECT-Rekonstruktion und ((sup(18)F)-Fluorid-PET-Untersuchung: Diagnostischer Vorteil oder übertriebener Aufwand? HNO 2001; 49(5):355-360.

2043. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Muller S, Sciuk J. Die Positronenemissionstomographie zur Primärtumorsuche bei Halslymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primartumor. HNO 1996; 44(5):254-257.

2044. Schirrmeister H, Kotzerke J, Rentschler M, Trager H, Fenchel S, Nussle K et al. Die Positronenemissionstomographie des Skelettsystems mit sup(18)FNA: Häufigkeit, Befundmuster und Verteilung benigner Veränderungen. RoFo Fort Rontg Neu Bildg Verf 1998; 169(3):310-314.

2045. Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. J Clin Oncol 1999; 17(8):2381-2389.

2046. Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: Planar bone scintigraphy versus sup(18)F PET. J Nucl Med 1999; 40(10):1623-1629.

2047. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluor0-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. Eu J Nucl Med 2001; 28(3):351-358.

2048. Schlaepfer TE, Pearlson GD. Neuroimaging in affective disorders: Accomplishments and shortfalls. Child an Adolescent Psychiatric Clinics of North America 1997; 6(2):413-430.

2049. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer. Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. Arch Surg 1989; 124(2):197-200.

2050. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B. Prinzipien der kurativen Lebermetastasierung. Der Chirurg 1999;123-132.

2051. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczynski C, Felix R. EInfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorektalen Rezidivtumoren. Chirurg 2001; 72:995-1002.

2052. Schlaug G, Arnold S, Holthausen H, Paselk C, Antke C, Ebner A et al. Fokale Epilepsien frontalen Ursprungs: Stellenwert von MRI und PET. Ver Deutsch Ges Neural 1994;242-243.

2053. Schlaug G, Antke C, Holthausen H, Arnold S, Ebner A, Tuxhorn I et al. Ictal motor signs and interictal regional cerebral hypometabolism. NEUROLOGY 1997; 49(2):341-350.

2054. Schluter B, Grimm-Riepe C, Beyer W, Lubeck M, Schirren-Bumann K, Clausen M. Histological verification of positive fluorine-18 fluorodeoxyglucose findings in patients with differentiated thyroid cancer. Langenbeck's Archives of Surgery 1998; 383(2):187-189.

2055. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. J Nucl Med 2001; 42(1):71-76.

2056. Schmid RA, Hillinger S, Bruchhaus H, Steinert HC, von Schulthess GK, Largiader F et al. Nachweis unerwarteter extrathorakaler Metastasen beim praeoperativen Staging des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mittels Positronenemissionstomographie (PET). (Detection of unexpected extrathoracic metastases in preoperative staging of non-small-cell bronchial carcinoma (NSCLC) with positron emission tomography (PET)). Langenbeck's Archives of Surgery 1998; 115(Kongressband):1264-1267.

2057. Schmid UD, Gall C, Schrock E, Ilmberger J, Noachtar S, Eisner W et al. Funktionskontrollierte Neurochirurgie. Neurophysiologisches und neuropsychologisches Monitoring wahrend Operationen am Nervensystem. Nervenarzt 1995; 66(8):582-595.

2058. Schmidt-Matthiesen H. Gynäkologische Onkologie. 5 ed. Schattauer, 1995.

2059. Schmoll HJ, Höffken K. Kompendium Internistische Onkologie. Springer Verlag, 1997.

2060. Schneider CA, Voth E, Theissen P, Wienhard K, Wagner R, Baer FM et al. Vitalitatsbeurteilung chronischer Myokardinfarkte durch 18F-Fluoro-D-Glukose-Positronenemissionstomographie und 99mTc-MIBI-SPECT. Z Kardiol 1994; 83(2):124-131.

2061. Schneider CA, Voth E, Theissen P, Wienhard K, Wagner R, Baer FM et al. Vitalitätsbeurteilung chronischer Myokardinfarkte durch sup (18)F-Fluoro-D-Glukose PET und sup (99)^MTC-MIBI-SPECT. Z Kardiol 1994; 83(2):124-131.

2062. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, et al. Positron emission topography with F18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. J Thor Cardiovasc Surg 2000; 120(1):128-133.

2063. Schober O, Lottes G. [Positron emission tomography and radiation exposure]. Nuklearmedizin 1994; 33(5):174-177.

2064. Schober O, Lottes G. Positronen-Emissionstomographie und Strahlenexposition. Nuklearmedizin 1994; 33(5):174-177.

2065. Schoder H, Campisi R, Ohtake T, Hoh CK, Moon DH, Czernin J et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. J Am Coll Cardiol 1999; 33(5):1328-1337.

2066. Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME et al. Effect of whole-body (18)f-fdg pet imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. J Nucl Med 2001; 42(8):1139-1143.

2067. Scholz E, Oertel WH. Parkinson-Syndrome. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1993: 927-968.

2068. Schonberger JA, Stollfuss JC, Kocher F, Tobuschat J, Bangerter M, Frickhofen N et al. Whole-body (18F)-FDG-PET for staging of malignant lymphomas. Eur J Nucl Med 1994; 21:727.

2069. Schonberger JA, Kocher F, Glatz S, Bangerter M, Frickhofen N, Heimpel H et al. Whole-body 18-FDG-PET for staging and therapy-control of malignant lymphoma. J Nucl Med 1995; 36:224.

2070. Schott U, Albes J, Lietzenmayer R, Bares R, Claussen CD. CT und PET zur Indikationsstellung einer operativen Therapie des Bronchialkarzinomes. Fortschr Roentgenstr 1998; 281:83.

2071. Schreckenberger M, Gouzoulis-Mayfrank E, Sabri O, Arning C, Tuttass T, Schulz G et al. [Investigations on the effect of "ecstasy" on cerebral glucose metabolism: an 18-FDG PET study]. Nuklearmedizin 1998; 37(8):262-267.

2072. Schroder O, Hor G, Hertel A, Baum RP. Combined hyperinsulinaemic glucose clamp and oral acipimox for optimizing metabolic conditions during 18F-fluorodeoxyglucose gated PET cardiac imaging: comparative results. Nucl Med Commun 1998; 19(9):867-874.

2073. Schroder O, Trojan J, Zeuzem S, Baum RP. Limited value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose pet for the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with chronic hepatitis C virus infection. Nuklearmedizin 1998; 37(8):279-285.

2074. Schroder RJ, Maurer J, Hidajat N, Willam C, Hell B, Weber S et al. Signalverstarkte farbkodierte Duplexsonographie reaktiv und metastatisch vergrosserter Lymphknoten. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1998; 168(1):57-63.

2075. Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of sup(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (sup(18)F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1999; 9(2):117-122.

2076. Schuenemann H. Gynäkologische Malignome. Zuckschwerdt Verlag, 1991.

2077. Schuetz A, Kemkes BM, Breuer M, Brandl U, Engelhardt M, Kugler C et al. Kinetics and dynamics of acute rejection after heterotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992; 11(2 Pt 1):289-299.

2078. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(10):1637-1643.

2079. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: Is a non-invasive determination of biological activity possible? Eur J Nucl Med 1999; 26(6):599-605.

2080. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR et al. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. J Nucl Med 2000; 41(10):1695-1701.

2081. Schultze-Seemann W. Therapie des Nicht-Seminoms. Onkologie 1998; 21:28.

2082. Schulz G, Vom DJ, Kaiser HJ, Koch KC, Sabri O, Banneitz L et al. Imaging of beta -oxidation by static PET with 14(R,S)-(sup (18)F)-fluoro-6-thiaheptadecanoic acid (FTHA) in patients with advanced coronary heart disease: A comparison with sup(18)FDG-PET and sup(99)Tc sup(m)-MIBI SPET. Nucl Med Comm 1996; 17(12):1057-1064.

2083. Schulz G, Ostwald E, Schreckenberger M, Sabri O, Müller B, Vom Dahl J et al. Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur der PET nach Applikation von 18-FDG: Einfluß auf die Bestimmung der regionalen myokardialen Speicherwerte. Nuklearmedizin 1998; 37:166-170.

2084. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Muller-Schauenburg W, Spieker S et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(9):1047-1056.

2085. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. Eu J Nucl Med 2001; 28(4):483-488.

2086. Schumichen C. Nuklearmedizinische Diagnostik der Lunge. Radiologe 2000; 40(10):878-887.

2087. Schürmann G, Franzius C, Twelker L, Senninger N, Schober O. Die Rolle der FDG-PET in der onkologischen Chirurgie. Chirurg 2001; 72:528-536.

2088. Schwaiger M, Hutchins GD. Evaluation of coronary artery disease with positron emission tomography. Semin Nucl Med 1992; 22(4):210-223.

2089. Schwaiger M. Myocardial perfusion imaging with PET. J NUCL MED 1994; Journal-of-Nuclear-Medicine. 35(4):693-698.

2090. Schwaiger M. Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie, Positionspapier der Arbeitsgruppe PET-Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearkardiologie und des Arbeitskreises Nuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Z KARDIOL 1996; 85:453-468.

2091. Schwaiger M, Ziegler S. [PET using a coincidence camera versus ring tomography, progress or recession? (editorial)]. Nuklearmedizin 1997; 36(6):3-5.

2092. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiography. Am J Med 1987; 82(6):1109-1118.

2093. Schwarz A, Kuwert T. Nuklearmedizinische Diagnostik bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Radiologe 2000; 40(10):858-862.

2094. Schwarz ER, Schaper J, Vom DJ, Altehoefer C, Grohmann B, Schoendube F et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. J Am Coll Cardiol 1996; 27(7):1577-1585.

2095. Schwarz J, Gasser Th, et al. IBZM SPECT und Apomorphin-Test als Prädiktoren für das Ansprechen auf dopaminerge Medikation bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. In: Fischer P, editor. Verlaufsbezogene Diagnostik und Therapie. Schattauer, Editiones Roche, 1993: 77-86.

2096. Schwarz J, Antonini A, Tatsch K, Kirsch C-M, Oertel WH, Leenders KL. Comparison of sup(123)I-IBZM SPECT and sup(11)C-raclopride PET findings in patients with parkinsonism. Nucl Med Comm 1994; 15(10):806-813.

2097. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH. [123]IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. Mov Disord 1997; 12(6):898-902.

2098. Schwarzbach M, Willeke F, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Zhang YM, Mechtersheimer G et al. Functional imaging and detection of local recurrence in soft tissue sarcomas by positron emission tomography. Anticancer Res 1999; 19(2B):1343-1349.

2099. Schwarzbach MHM, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Hinz U, Strauss LG, Zhang Y-M et al. Clinical value of (18-F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. Ann Surg 2000; 231(3):380-386.

2100. Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K et al. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. Q J Nucl Med 2000; 44(2):153-167.

2101. Schwipper V. Malignes Melanom der Kopf-Hals-Region. Mund Kiefer Gesichtschir 2000; 4 Suppl 1:S177-S186.

2102. Schwitter J, DeMarco T, Kneifel S, von Schulthess GK, Jorg MC, Arheden H et al. Magnetic resonance-based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. CIRCULATION 2000; 101(23):2696-2702.

2103. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. CIRCULATION 2001; 103(18):2230-2235.

2104. Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. Am Surg 1999; 65(1):1-5.

2105. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, Crepaldi C, Marin M, Palisi M et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation

in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1998; 31(2):404-412.

2106. Scott AM, Akhurst T, Berlangierei SU, Hannah A, Fox R, Zalcberg J et al. Comparison of F-18-Fluorodeoxyglucose (DG) Positron Emission Tomography (PET) with Computed Tomography in the Detection of Recurrent Colorectal Carcinoma. J Nucl Med 1996; 37(519):132.

2107. Scott GC, Meier DA, Dickinson CZ. Cervical lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma imaged with fluorine-18-FDG, technetium-99m-pertechnetate and iodine-131-sodium iodide. J NUCL MED 1995; 36(10):1843-1845.

2108. Scott WJ, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [18F]fluorodeoxyglucose. The Members of the PET-Lung Tumor Study Group. Ann Thorac Surg 1994; 58(3):698-703.

2109. Scott WJ, Gobar LS, Hauser LG, Sunderland JJ, Dewan NA, Sugimoto JT. Detection of scalene lymph node metastases from lung cancer. Positron emission tomography [published erratum appears in Chest 1995 Jun;107(6):1776]. Chest 1995; 107(4):1174-1176.

2110. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. J THORAC CARDIOVASC SURG 1996; 111(3):642-648.

2111. Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS, Rice TW, Naunheim KS, Silvestri GA. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: A decision analysis. Ann Thoracic Surg 1998; 66(6):1876-1885.

2112. Scutellari PN, Borgatti L, Spanedda R. [Non-hodgkin's lymphomas of extranodal localization. Strategies for imaging diagnosis]. Radiol Med (Torino) 2000; 100(4):262-272.

2113. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. J Nucl Med 2001; 42(4):609-610.

2114. Seifert E, Schadel A, Haberkorn U, Strauss LG. Die Beurteilung der Effektivität einer Chemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels Positronenemissionstomographie (PET). HNO 1992; 40:90-93.

2115. Seifert E, Schadel A, Haberkorn U, Strauss LG. Die Beurteilung der Effektivität einer Chemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mittels PET. HNO 1992; 40(3):90-93.

2116. Seitz RJ, Piel S, Arnold S, Schlaug G, Ebner A, Holthausen H et al. Cerebellar hypometabolism in focal epilepsy is related to age of onset and drug intoxication. EPILEPSIA 1996; 37(12):1194-1199.

2117. Seitz RJ, Schlaug G, Arnold S, Antke C, Steinmetz H, Witte OW. PET in focal cortical dysplasias. Pediatric Epilepsy Surgery. 1997: 155-160.

2118. Selby P. Guidelines on oncologic imaging prepared by the UICC imaging committee. EUR J RADIOL 1989; European-Journal-of-Radiology. 9(SUPPL. 1):1-30.

2119. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillat D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Health Technology Assessment 1997; 1(2).

2120. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME et al. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. J Urology 1999; 162(4):1322-1328.

2121. Sendler A, Avril N, Roder JD, Schwaiger M, Siewert JR. Kann die Dignität von Pankreastumoren durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sicher genug beurteilt werden? Langenbeck's Archives of Surgery 1998; 115:1485-1487.

2122. Sendler A, Avril N, Helmberger H, Stollfuss J, Weber W, Bengel F et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using (18)F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. World J Surg 2000; 24(9):1121-1129.

2123. Senior R, Sridhara BS, Anagnostou E, Handler C, Raftery EB, Lahiri A. Synergistic value of simultaneous stress dobutamine sestamibi single-photon-emission computerized tomography and echocardiography in the detection of coronary artery disease. Am Heart J 1994; 128(4):713-718.

2124. Senior R, Glenville B, Basu S, Sridhara BS, Anagnostou E, Stanbridge R et al. Dobutamine echocardiography and thallium-201 imaging predict functional improvement after revascularisation in severe ischaemic left ventricular dysfunction. Br Heart J 1995; 74(4):358-364.

2125. Senn HJ, et al. Checkliste Onkologie. Georg Thieme Verlag, 1998.

2126. Sercarz JA, Bailet JW, Abemayor E, Anzai Y, Hoh CK, Lufkin RB. Computer coregistration of positron emission tomography and magnetic resonance images in head and neck cancer. Am J Otolaryngol 1998; 19(2):130-135.

2127. Setani K, Schreckenberger M, Sabri O, Meyer PT, Zeggel T, Bull U. Vergleich verschiedener Verfahren zur Schwächungskorrektur bei der zerebralen PET: EInfluß auf die Bestimmung der metabolischen Rate von Glucose. Nuklearmedizin 2000; 39(2):50-55.

2128. Seto E, Segall GM, Terris MK. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. Urology 2000; 55(2):286.

2129. Sgouros S, Seri S, Natarajan K. The clinical value of electroencephalogram/magnetic resonance imaging co-registration and three-dimensional reconstruction in the surgical treatment of epileptogenic lesions. Childs Nerv Syst 2001; 17(3):139-144.

2130. Shah N, Hoskin P, McMillan A, Gibson P, Lowe J, Wong WL. The impact of FDG positron emission tomography imaging on the management

of lymphomas. Br J Radiol 2000; 73(869):482-487.

2131. Shapira AHV. Parkinson's disease. BR MED J 1999; 318:311-314.

2132. Shapiro WR, Shapiro JR. Biology and treatment of malignant glioma. Oncology (Huntingt) 1998; 12(2):233-240.

2133. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. CIRCULATION 1999; 100(10):1035-1042.

2134. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. J Am Coll Cardiol 1999; 33(3):661-669.

2135. Shiau YC, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Sun SS, Kao CH. Technetium-99m methoxy-isobutyl-isonitrile chest single photon emission computed tomography to detect mediastinal lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer: comparison with computed tomography. Anticancer Res 2000; 20(5C):3751-3754.

2136. Shiga T, Morita K, Takano A, Katoh C, Nakamura F, Tsukamoto E et al. Clinical advantages of interictal SPECT coregistered to magnetic resonance imaging in patients with epilepsy. Clin Nucl Med 2001; 26(4):334-339.

2137. Shiga T, Tsukamoto E, Nakada K, Morita K, Kato T, Mabuchi M et al. Comparison of (18)F-FDG, (131)I-Na, and (201)Tl in diagnosis of recurrent or metastatic thyroid carcinoma. J Nucl Med 2001; 42(3):414-419.

2138. Shikama N, Himi T, Yoshida K, Nakao M, Fujiwara M, Tamura T et al. Prognostic utility of myocardial blood flow assessed by N-13 ammonia positron emission tomography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 84(4):434-439.

2139. Shinohara M, Tomita M, Ohira S, Nishimura A. [Evaluation of 18F-FDG positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors]. Hokkaido Igaku Zasshi 1999; 74(3):249-256.

2140. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, et al. Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: A positron emission tomography study. Ann Neurol 2000; 48(2):194-200.

2141. Shinoura N, Nishijima M, Hara T, Haisa T, Yamamoto H, Fujii K et al. Brain tumors: Detection with C-11 choline PET. RADIOLOGY 1997; 202(2):497-503.

2142. Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Serial positron emission tomography (PET) in gliomatosis cerebri treated with radiotherapy: a case report. J Neurol Sci 2000; 173(1):25-31.

2143. Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, Iwata Y, Sasaki N, Tamori A et al. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2001; 96(6):1877-1880.

2144. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, Scheys I, Nuyts J et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. CIRCULATION 1996; 94(3):308-315.

2145. Shoulson I. Where do we stand on neuroprotection? Where do we go from here? Mov Disord 1998; 13 Suppl 1:46-48.

2146. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: Initial findings of PET with 2-deoxy-2-(F- 18)fluoro-D-glucose. RADIOLOGY 1996; 199(3):751-756.

2147. Shreve PD, Gross MD. Imaging of the pancreas and related diseases with PET carbon-11-acetate. J NUCL MED 1997; 38(8):1305-1310.

2148. Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease [see comments]. EUR J NUCL MED 1998; 25(3):259-264.

2149. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, Thompson NW, Francis IR, Haka MS et al. PET scanning with hydroxyephedrine: An approach to the localization of pheochromocytoma. J Nucl Med 1992; 33(6):1125-1131.

2150. Shulkin BL, Mitchell DS, Ungar DR, Prakash D, Dole MG, Castle VP et al. Neoplasms in a pediatric population: 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies. RADIOLOGY 1995; 194(1):495-500.

2151. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, Yanik GA, Shapiro B, Sisson JC. Neuroblastoma: Positron emission tomography with 2- (fluorine-18)-fluoro- 2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. RADIOLOGY 1996; 199(3):743-750.

2152. Shulkin BL, Wieland DM, Baro ME, Ungar DR, Mitchell DS, Dole MG et al. PET hydroxyephedrine imaging of neuroblastoma. J Nucl Med 1996; 37(1):16-21.

2153. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: Imaging with 2-fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. RADIOLOGY 1999; 212(1):35-41.

2154. Siebelink HM, Blanksma PK, Crijns HJ, Bax JJ, van Boven AJ, Kingma T et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. J Am Coll Cardiol 2001; 37(1):81-88.

2155. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, Rhodes CH, Lewis PJ, Roberts DW et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical out-

come in 43 patients. EPILEPSIA 2001; 42(7):883-888.

2156. Siegenthaler W. Differentialdiagnose Innere Krankheiten. Georg Thieme Verlag 1993.

2157. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. Neuroimage 1999; 9(1):63-80.

2158. Silberstein EB. Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1998; 39(12):2190-2192.

2159. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, et al. Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia. JAMA 2001; 286(17):2120-2127.

2160. Simone GL, Mullani NA, Page DA, Anderson-BA S. Utilization statistics and diagnostic accuracy of a nonhospital-based positron emission tomography center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82. Am J Physiol Imaging 1992; 7(3-4):203-209.

2161. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, Young JE, Coates G, Nahmias C. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. Radiographics 2000; 20(3):713-723.

2162. Slevin NJ, Collins CD, Hastings DL, Waller ML, Johnson RJ, Cowan RA et al. The diagnostic value of positron emission tomography (PET) with radiolabelled fluorodeoxyglucose (sup(18)F-FDG) in head and neck cancer. J Laryngol Otol 1999; 113(6):548-554.

2163. Slosman DO, Spiliopoulos A, Couson F, Nicod L, Louis O, Lemoine R et al. Satellite PET and lung cancer: A prospective study in surgical patients. Nucl Med Comm 1993; 14(11):955-961.

2164. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. Am J Cardiol 1991; 67(4):243-247.

2165. Smith-Bindman R. Positron emission tomography to evaluate lung lesions. JAMA 2001; 285(21):2711-2712.

2166. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, Smith FW, Sharp P, Norton M et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2- (fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Ann Surg 1998; 228(2):220-227.

2167. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(8):1676-1688.

2168. Smith MA, O'Doherty MJ. Positron emission tomography and the orthopaedic surgeon. J Bone Joint Surg - Series B 2000; 82(3):324-325.

2169. Smits A, Ribom D. [Risk of increased malignancy a reason for follow-up of low malignancy grade glioma. Early identification of high-risk patients is the key to good care]. Lakartidningen 2000; 97(36):3886-3890.

2170. Snead III OC, Chen LS, Mitchell WG, Kongelbeck SR, Raffel C, Gilles FH et al. Usefulness of (sup(18)F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric epilepsy surgery. Pediat Neurol 1996; 14(2):98-107.

2171. Soc Nucl Med. Procedure guideline for general imaging: 2.0. 1996.

2172. Soler C, Beauchesne P, Maatougui K, Schmitt T, Barral FG, Michel D et al. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. Eu J Nucl Med 1998; 25(12):1649-1657.

2173. Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1999; 6(3):252-256.

2174. Son Y-J, Chung CK, Lee S-K, Chang KH, Lee DS, Yi YN et al. Comparison of localizing values of various diagnostic tests in non-lesional medial temporal lobe epilepsy. Seizure 1999; 8(8):465-470.

2175. Sonoda Y, Kumabe T, Takahashi T, Shirane R, Yoshimoto T, Friedman WA et al. Clinical usefulness of sup(11)C-MET PET And sup(201)Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis. Neurol Med Chirurg 1998; 38(6):342-348.

2176. Soufer R, Dey HM, Ng CK, Zaret BL. Comparison of sestamibi single-photon emission computed tomography with positron emission tomography for estimating left ventricular myocardial viability. Am J Cardiol 1995; 75(17):1214-1219.

2177. Soufer R, Dey HM, Lawson AJ, Wackers FJT, Zaret BL. Relationship between reverse redistribution on planar thallium scintigraphy and regional myocardial viability: A correlative PET study. J Nucl Med 1995; 36(2):180-187.

2178. South Calif permanente Med Group. Positron emission tomography (PET) for lung cancer. 1997.

2179. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? J Clin Oncol 2001; 19(2):414-419.

2180. Spanaki MV, Spencer SS, Corsi M, MacMullan J, Seibyl J, Zubal IG. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. J Nucl Med 1999; 40(5):730-736.

2181. Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 2000; 57(10):1447-1452.

2182. Spanaki MV, Kopylev L, Liow K, DeCarli C, Fazilat S, Gaillard WD et al. Relationship of seizure frequency to hippocampus volume and metabolism in temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 2000; 41(9):1227-1229.

2183. Spencer SS. The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. EPILEPSIA 1994; 35 Suppl 6:S72-89:S72-S89.

2184. Spencer SS, Theodore WH, Berkovic SF. Clinical applications: MRI, SPECT, and PET. Magn Reson Imaging 1995; 13(8):1119-1124.

2185. Sperling MR, Alavi A, Reivich M, et al. False lateralisation of temporal lobe epilepsy with FDG positron emission tomography. EPILEPSIA 1995; 36:722-727.

2186. Spraul CW, Lang GE, Lang GK. Value of positron emission tomography in the diagnosis of malignant ocular tumors. Ophtalmologica 2001; 215(3):163-168.

2187. Spuler A, Atkinson JLD. Astrozytoma Following the Pyramidal Trakt. N Engl J Med 2000; 343:1702.

2188. Srinivasan G, Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, Miller-Davis C, Dilsizian V. sup(18)F]Fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography: Can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? CIRCULATION 1998; 97(9):843-850.

2189. Staib L, Diederichs C, Reske SN, Beger HG. PET beim unklaren Pankreastumor--Luxus oder Leistung? (PET in pancreatic tumor of unknown origin--luxury or value?). Langenbeck's Archives of Surgery 1997; 114(Kongressband):471-473.

2190. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? Am J Surg 2000; 180(1):1-5.

2191. Staley JK, Malison RT, Innis RB. Imaging of the serotonergic system: Interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression. Biological Psychiatry 1998;(44):7-534.

2192. Staniloff HM, Forrester JS, Berman DS, Swan HJ. Prediction of death, myocardial infarction, and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise electrocardiography. J Nucl Med 1986; 27(12):1842-1848.

2193. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(5):377-382.

2194. Steele P, Sklar J, Kirch D, Vogel R, Rhodes CA. Thallium-201 myocardial imaging during maximal and submaximal exercise: comparison of submaximal exercise with propranolol. Am Heart J 1983; 106(6):1353-1357.

2195. Stefan H, Kenner K-H. Modelle zur Versorgung schwer behandelbarer Epilepsien. Abschlußpublikation zu den Modellförderungen in der prächirurgischen Epilepsiechirurgie im Rahmen des Modellprogramms der Bundesregierung zur Verbesserung der Versorgung chronisch Kranker. Baden: Nomos, 2000.

2196. Stefan H, et al. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie für den Auf- oder Ausbau Epilepsiechirurgischer Zentren. Akt Neurol 22 (Forum Neurologicum) 1995.

2197. Stefan H. SPECT bei Epilepsien. Nuklearmediziner 1997; 77:77-79.

2198. Stefan H. Pathophysiology of human epilepsy: imaging and physiologic studies. Curr Opin Neurol 2000; 13(2):177-181.

2199. Steiglitz RD, Baumann U. Psychodiagnostik psychischer Störungen. Euke, 1994.

2200. Steiner W. Krebsfrüherkennung im Bereich der oberen Luft- und Speisewege Teil I. HNO 1993; 41:360-367.

2201. Steinert H, von Schulthess GK, Weder W. Effectiveness of Whole-Body FDG PET Imaging in Staging of Non-Small-Lung Cancer (NSCLC). J Nucl Med 1998; 39(5 Suppl):80 P.

2202. Steinert H, Ullrich SP, Guillong E, Böni R, von Schulthess GK, Dummer R. Staging of Malignant Melanoma: Cost Effectiveness of Whole-Body FDG PET vs. Conventional Imaging. J Nucl Med 1998; 39(5 Suppl):94 P.

2203. Steinert HC, Huch-Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1995; 195(3):705-709.

2204. Steinert HC, Huch-Boni RA, Boeni R, Buck A, Burger C, Berthold T et al. Metastativ melanoma: Staging with whole body FDG-PET and first experience with image fusion of PET and spiral CT. Eur J Nucl Med 1995; 22:754.

2205. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. RADIOLOGY 1997; 202(2):441-446.

2206. Steinert HC, Ullrich SP, Böni R, von Schulthess GK, Dummer R. Kosteneffektivität beim Staging des malignen Melanoms: Vergleich Ganzkörper PET vs konventionelles Staging. Nuklearmedizin 1998; 37:A37.

2207. Steinert HC. Lungenkarzinom: Diagnostik, Staging. Der Nuklearmediziner 1998; 2(21):123-130.

2208. Steinert HC, Voellmy DR, Trachsel C, Bicik I, Buck A, Huch RA et al. Planar coincidence scintigraphy and PET in staging malignant melanoma. J Nucl Med 1998; 39(11):1892-1897.

2209. Steinert HC, von Schulthess G, Reuland P, et al. A meta-analysis of the literature of malignant melanoma with whole-body FDG PET. J Nucl Med 2001; 42:307P.

2210. Steinling M. SPECT et PET en pratique neurologique. Acta Neurol Belg 1997; 97(3):163-167.

2211. Stelzner F, Ruhlmann J. PET-Untersuchungen des rückfälligen Rectumcarcinoms. Chirurg 2001; 72:537-546.

2212. Stelzner F, Ruhlmann J. PET-Untersuchungen des rückfälligen Rectumcarcinoms, Teil 2. Chirurg 2001; 72(7):818-821.

2213. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in post-chemotherapy germ cell tumor patients. J Clin Oncol 1996; 14(5):1637-1641.

2214. Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. NEUROLOGY 1989; 39(11):1524-1526.

2215. Stevens H, Jansen HML, De Reuck J, Lemmerling M, Strijckmans K, Goethals P et al. sup(55)Cobalt (Co) as a PET-tracer in stroke, compared with blood flow, oxygen metabolism, blood volume and gadolinium-MRI. J Neurol Sci 1999; 171(1):11-18.

2216. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. CIRCULATION 1998; 98(10):961-968.

2217. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gacioch GM, Kalus M et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67(16):1303-1310.

2218. Stewart RE, Popma J, Gacioch GM, Kalus M, Squicciarini S, Al Aouar Z et al. Comparison of thallium-201 SPECT redistribution patterns and rubidium-82 PET rest-stress myocardial blood flow imaging. Int J Card Imag 1994; 10(1):15-23.

2219. Stirner H, Spreng M, Picker D, Pfafferott C. Vitalitätsbeurteilung mittels der 24 h-Redistribution in der quantitativen 201-Tl-Myocard Szintigraphie (SPECT) im Vergleich zu klinischen Langzeitkontrollen nach Intervention. Der Nuclearmediziner 1992; 3:203-212.

2220. Stodieck S. Pharmakoresistente Epilepsien. In: Brandt D, Dichgans J, Diener HJ, editors. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, 1993: 219-231.

2221. Stokkel M, Stevens H, Taphoorn M, Van Rijk P. Differentiation between recurrent brain tumour and post-radiation necrosis: the value of 201Tl SPET versus 18F-FDG PET using a dual-headed coincidence camera--a pilot study. Nucl Med Commun 1999; 20(5):411-417.

2222. Stokkel MP, Terhaard CH, Mertens IJ, Hordijk G-J, van Rijk PP. Fluorine-18-FDG detection of laryngeal cancer postradiotherapy using dual-head coincidence imaging. J Nucl Med 1998; 39(8Sup):1385-1387.

2223. Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. CANCER 1999; 86(11):2370-2377.

2224. Stokkel MP, de Klerk JH, Zelissen PM, Koppeschaar HP, van Rijk PP. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary results. Eur J Nucl Med 1999; 26(12):1606-1609.

2225. Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases by dual-head positron emission tomography. Oral Oncol 1999; 35(4):390-394.

2226. Stokkel MP, de Klerk JM, Hordijk GJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, a new technique for increasing the detection rate of coincident thyroid cancer in head and neck oncology. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000; 257(10):552-554.

2227. Stokkel MP, Draisma A, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIb: Therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(5):278-285.

2228. Stokkel MPM, Bongers V, Hordijk G-J, van Rijk PP. FDG positron emission tomography in head and neck cancer: Pitfall or pathology? Clin Nucl Med 1999; 24(12):950-954.

2229. Stokkel MPM, De Klerk JHM, Zelissen PMJ, Koppeschaar HPF, van Rijk PP. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer: Preliminary results. Eur J Nucl Med 1999; 26(12):1606-1609.

2230. Stokkel MPM, Ten Broek F-W, van Rijk PP. Preoperative assessment of cervical lymph nodes in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose using a dual-head coincidence camera: A pilot study. Eur J Nucl Med 1999; 26(5):499-503.

2231. Stokkel MPM, Bakker PFA, Heine R, Schlosser NJJ, Lammers JWJ, van Rijk PP. Staging of lymph nodes with FDG dual-headed PET in patients with non- small-cell lung cancer. Nucl Med Comm 1999; 20(11):1001-1007.

2232. Stokkel MPM, Moons KGM, Ten Broek F-W, van Rijk PP, Hordijk G-J. sup(18)F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. CANCER 1999; 86(11):2370-2377.

2233. Stokkel MPM, Terhaard CHJ, Hordijk G-J, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluroine-18 fluoradeoxyglucose dual-head positron emission tomography. Eur J Nucl Med 1999; 26(7):767-773.

2234. Stokkel MPM, Ten Broek F-W, Hordijk G-J, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head sup(18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Ann Surg 2000; 231(2):229-234.

2235. Stollfuss JC, Grillenberger KG, Fries H, Glatting G, Beger HG, Buchler MW et al. Pathophysiological basis and clinical value of sup (18)F-fluoradeoxyglucose and positron emission tomography in pancreatic adenocarcinoma. Digest Surg 1994; 11(3-6):360-365.

2236. Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation [see comments]. RADIOLOGY 1995; 195(2):339-344.

2237. Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, Neverve J, Nekolla S, Ziegler S et al. 99mTc-tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: additional value of gated SPECT. J Nucl Med 1999; 40(11):1824-1831.

2238. Stowers SA, Eisenstein EL, Th-Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones-AD J et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. Ann Emerg Med 2000; 35(1):17-25.

2239. Stöblein F, Neumann K, Barkhausen J, Eberhardt W, Scholz A, Müller RD. CT-Angiographie der Pulmonalarterien bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Fortschr Roentgenstr 2001; 224(168):67.

2240. Straehler-Pohl HJ, Bender H, et al. Value of F-18-DG-PET in the assessment of head and neck tumors: Clinical experience in 152 patients (Kongress Onkologie Berlin 08.-06.1998). 1998.

2241. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA, McNevin MS, Drebin JA. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. Surgery 1999; 126(4):736-741.

2242. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. Ann Surg 2001; 233(3):293-299.

2243. Stratmann HG, Mark AL, Walter KE, Williams GA. Prognostic value of atrial pacing and thallium-201 scintigraphy in patients with stable chest pain. Am J Cardiol 1989; 64(16):985-990.

2244. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Prognostic value of predischarge dipyridamole technetium 99m sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. Am Heart J 1995; 130(4):734-740.

2245. Strauss DN, Halkar RK, Reddy VG, Alazraki NP. Incidental finding of increased f-18 fluorodeoxyglucose uptake in the vascular graft of a patient with a solitary pulmonary nodule. Clin Nucl Med 2001; 26(10):885-886.

2246. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1998; 39(5):918-923.

2247. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhart R et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. RADIOLOGY 1989; 170(2):329-332.

2248. Strauss LG. Die Positronenemissionstomographie in der onkologischen Therapiekontrolle. Nuklearmediziner 1996; 19:281-285.

2249. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. Eur J Nucl Med 1996; 23(10):1409-1415.

2250. Strauss LG. Positron emission tomography: Current role for diagnosis and therapy monitoring in oncology. ONCOLOGIST 1997; 2(6):381-388.

2251. Strauss LG. Sensitivity and specificity of positron emission tomography (PET) for the diagnosis of lymph node metastases. Recent Results Cancer Res 2000; 157:12-19.

2252. Stroszczynski C, Amthauer H, Hosten N, Mapara M, Ricke J, Jochens R et al. Einsatz der Ga-67-SPECT bei Patienten mit malignen Lymphomen nach primarer Chemotherapie fur die weitere Therapieplanung: Vergleich mit einem Spiral-CT. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1997; 167(5):458-466.

2253. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. EUR J NUCL MED 1998; 25(7):721-728.

2254. Stumpe KDM, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: Effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25(7):721-728.

2255. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. J Nucl Med 1999; 40(7):1125-1131.

2256. Sugawara Y, Zasadny KR, Grossman HB, Francis IR, Clarke MF, Wahl RL. Germ cell tumor: Differentiation of viable tumor, mature teratoma, and necrotic tissue with FDG PET and kinetic modeling. RADIOLOGY 1999; 211(1):249-256.

2257. Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. J Nucl Med 1999; 40(9):1456-1462.

2258. Sultzer DL, Mahler ME, Cummings JL, Van Gorp WG, Hinkin CH, Brown C. Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia: Clinical and positron emission tomographic findings. Arch Neurol 1995; 52(8):773-780.

2259. Sutinen E, Jyrkkio S, Varpula M, Lindholm P, Gronroos T, Lehikoinen P et al. Nodal staging of lymphoma with whole-body PET: comparison of 11C Methionine and FDG. J Nucl Med 2000; 41(12):1980-1988.

2260. Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy [published erratum appears in Am Heart J 1997 Dec;134(6):1141]. Am Heart J 1997; 133(3):353-358.

2261. Suzuki A, Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J et al. Sequential analysis of the integrated images of PET, CT and MR in malignant brain tumors before and after radiotherapy. Brain and Nerve 1996; 48(5):448-457.

2262. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyama T, Tsubota J, Yasumura T, Shimoyama K et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiography. Angiology 1999; 50(1):37-45.

2263. Suzuki T, Kanda T, Nagaoka H, Kubota S, Iizuka T, Nagai R et al. Predictive value of left ventricular response to exercise in patients with dilated cardiomyopathy--assessment by radionuclide ventriculography. Angiology 1997; 48(6):497-502.

2264. Swartz BE, Tomiyasu U, Delgado-Escueta AV, Mandelkern M, Khonsari A. Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: Test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome. EPILEPSIA 1992; 33(4):624-634.

2265. Swartz BE, Khonsari A, Brown C, Mandelkern M, Simpkins F, Krisdakumtorn T. Improved sensitivity of sup(18)FDG-positron emission tomography scans in frontal and 'frontal plus' epilepsy. EPILEPSIA 1995; 36(4):388-395.

2266. Swartz BE, Delgado-Escueta AV, Walsh GO, Rich JR, Dwan PS, DeSalles AA et al. Surgical outcomes in pure frontal lobe epilepsy and foci that mimic them. EPILEPSY RES 1998; 29(2):97-108.

2267. Szelies B, Grond M, Herholz K, Kessler J, Wullen T, Heiss WD. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. J Neurol Sci 1992; 110(1-2):46-56.

2268. Szelies B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. Electroencephalograp Clin Neurophysiol 1994; 91(2):131-139.

2269. Taillefer R, Gagnon A, Laflamme L, Gregoire J, Leveille J, Phaneuf DC. Same day injections of Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging: comparison between rest-stress and stress-rest injection sequences. Eur J Nucl Med 1989; 15(3):113-117.

2270. Takano H, Ozawa H, Kobayashi I, Hamaoka S, Nakajima J, Nakamura T et al. Myocardial sympathetic dysinnervation in doxorubicin cardiomyopathy. J Cardiol 1996; 27(2):49-55.

2271. Takasu A, Shimosegawa T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nagasaki Y, Kimura K et al. [11C]methionine positron emission tomography for the evaluation of pancreatic exocrine function in chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 22(2):203-209.

2272. Takeuchi O, Saito N, Koda K, Sarashina H, Nakajima N. Clinical assessment of positron emission tomography for the diagnosis of local recurrence in colorectal cancer. Br J Surg 1999; 86(7):932-937.

2273. Talbot JN, Haioun C, Rain JD, Meignan M, Wioland M, Misset JL et al. [18F]-FDG positron imaging in clinical management of lymphoma patients. Crit Rev Oncol Hematol 2001; 38(3):193-221.

2274. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Senda M, Saji H, Hashimoto T et al. Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 62(4):202-208.

2275. Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Yamashita K, Koide H, Saji H et al. Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: comparison with nitrogen-13 ammonia positron tomography. J NUCL MED 1988; 29(7):1181-1188.

2276. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M et al. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1989; 64(14):860-865.

2277. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K. SPECT thallium-201 tomography and positron tomography using N-13 ammonia and F-18 fluorodeoxyglucose in coronary heart disease. Am J Cardiac Imaging 1989; 3:3-9.

2278. Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R et al. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. J NUCL MED 1991; 32(4):673-678.

2279. Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J et al. Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. J NUCL MED 1992; 33(5):659-667.

2280. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, Yonekura K, Magata Y, Nohara R et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. J Am Coll Cardiol 1993; 22(6):1621-1627.

2281. Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Magata Y, Yonekura Y, Fujibayashi Y et al. Decreased uptake of iodinated branched fatty acid analog indicates metabolic alterations in ischemic myocardium. J NUCL MED 1995; 36(11):1974-1980.

2282. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron

emission tomography [see comments]. CIRCULATION 1995; 91(6):1697-1705.

2283. Tamura M, Shibasaki T, Zama A, Kurihara H, Horikoshi S, Ono N et al. Assessment of malignancy of glioma by positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography with thallium-201 chloride. Neuroradiology 1998; 40(4):210-215.

2284. Tanaka F, Yonekura Y, Ikeda A, Terada K, Mikuni N, Nishizawa S et al. Presurgical identification of epileptic foci with iodine-123 iomazenil SPET: Comparison with brain perfusion SPET and FDG PET. Eur J Nucl Med 1997; 24(1):27-34.

2285. Tani T, Teragaki M, Watanabe H, Muro T, Yamagishi H, Akioka K et al. Prediction of functional recovery in patients with myocardial infarction after revascularization--comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Jpn Circ J 2001; 65(3):177-181.

2286. Tanser P, Baird M, Bogaty P, et al. 2000 Revision of the Canadian Cardiovascular Society 1997 Consensus Conference on the Evaluation and Management of Chronic Ischemic Heart Disease. Can J Cardiol 2000; 16(12):1513-1536.

2287. Taschieri AM, Elli M, Cristaldi M, Rovati MP, Danelli PG, Vignati A et al. Hepatocarcinoma: considerations on surgical treatment in a personal series of 23 patients. Hepatogastroenterology 1999; 46(28):2500-2503.

2288. Tashiro M, Kubota K, Itoh M, Sasaki H, Moser E. [A report on clinical Pet activities in Germany]. Kaku Igaku 1999; 36:761-772.

2289. Tashiro M, Jüngling FD, Reinhardt M, et al. Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients. Psyco Oncol 2000; 9(2):157-163.

2290. Tashiro M, Kubota K, Itoh M, Nakagawa Y, Kamada M, Takahashi Y et al. Regional cerebral glucose metabolism of patients with malignant diseases in different clinical phases. Med Sci Monit 2001; 7(2):226-232.

2291. Tashiro M, Kubota K, Itoh M, Moser E. Trends in theuse of positron emission tomography. LANCET 2001; 357:886.

2292. Tatlidil R, Luther S, West A, Jadvar H, Kingman T. Comparison of fluorine-18 deoxyglucose and O-15 water PET in temporal lobe epilepsy. Acta Neurol Belg 2000; 100(4):214-220.

2293. Tatlidil R, Xiong J, Luther S. Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging. Acta Neurol Scand 2000; 102(2):73-80.

2294. Tatlidil R, Mandelkern M. FDG-PET in the detection of gastrointestinal metastases in melanoma. Melanoma Res 2001; 11(3):297-301.

2295. Tatsch K, Weber W, Roßmüller B, Langhammer H, Ziegler S, Hahn K et al. F-18 FDG-PET in der Nachsorge von Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit nHTG-Anstieg aber fehlender Jod- und Sestamibi-Speicherung. Nuklearmedizin 1996; 35(V88):A34.

2296. Tatsumi M, Yutani K, Watanabe Y, Miyoshi S, Tomiyama N, Johkoh T et al. Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: comparison with FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(4):566-573.

2297. Tatsumi M, Yutani K, Nishimura T. Evaluation of lung cancer by 99mTc-tetrofosmin SPECT: comparison with [18F]FDG-PET. J Comput Assist Tomogr 2000; 24(4):574-580.

2298. Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, Tokita N, Nakamura H, Kanakura Y et al. Whole-body hybrid PET with 18F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med 2001; 42(4):601-608.

2299. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. J Neurosurg 1997; 87(4):516-524.

2300. Tedroff J, Pedersen M, Aquilonius S-M, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine in patients with Parkinson's disease as measured by [11C]raclopride displacement and PET. NEUROLOGY 1996; 46:1430-1436.

2301. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN. Stroke: pathogenesis, investigations, and prognosis--Part II of III. Angiology 2000; 51(11):885-894.

2302. Thayu M, Tallini G, Glusac EJ, Kacinski BM, Wilson LD. Evaluation of T-cell receptor gene rearrangements in patients with recurrent patch/plaque (T2) CTCL (mycosis fungoides). Yale J Biol Med 1999; 72(6):365-375.

2303. The Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology, The Committee on Advanced Cardiac Imaging and Technology, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association, Cardiovascular Council et al. Standardization of cardiac tomographic imaging. J Am Coll Cardiol 1992; 20(1):255-256.

2304. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. [see comments]. Cell 1993; 72(6):971-983.

2305. Theissen P, Voth E, Boos G, Smolarz K, Sechtem U, Schicha H. Narbe oder prolongierte Ischämie? Vergleich von 201 Thallium (Belastung/Redistribution)- und 99 m Tc-MIBI (Ruhe)-SPECT. Der Nuclearmediziner 1992; 3:151-156.

2306. Theodore WH, Katz D, Kufta C, Sato S, Patronas N, Smothers P et al. Pathology of temporal lobe foci: Correlation with CT, MRI, and PET. NEUROLOGY 1990; 40(5):797-803.

2307. Theodore WH, Sato S, Kufta C, Balish MB, Bromfield EB, Leiderman DB. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: The role of positron emission tomography. Ann Neurol 1992; 32(6):789-794.

2308. Theodore WH, Sato S, Kufta CV, Gaillard WD, Kelley K. FDG-positron emission tomography and invasive EEG: Seizure focus detection and surgical outcome. EPILEPSIA 1997; 38(1):81-86.

2309. Theodore WH, Gaillard WD. Positron emission tomography in neocortical epilepsies. Adv Neurol 2000; 84:435-446.

2310. Theodore WH, Gaillard WD, De Carli C, Bhatia S, Hatta J. Hippocampal volume and glucose metabolism in temporal lobe epileptic foci. EPILEPSIA 2001; 42(1):130-132.

2311. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee, American Academy of Neurology. Assessment: positron emission tomography. Report. NEUROLOGY 1991; 41(2 Pt 1):163-167.

2312. Thie JA, Hubner KF, Smith GT. The diagnostic utility of the lognormal behavior of PET standardized uptake values in tumors. J Nucl Med 2000; 41(10):1664-1672.

2313. Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V, Herholz K, Hovels M, Schroder R. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance imaging coregistration: technical case report. Neurosurgery 2000; 46(1):232-234.

2314. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, Cremerius U, Wagenknecht G, Hellwig D et al. Vergleich der Befunde von 18-FDG-PET und CT beim prathe-rapeutischen Staging maligner Lymphome. Nuklearmedizin 1997; 36(7):234-239.

2315. Thompson JS, Murayama KM, Edney JA, Rikkers LF. Pancreaticoduodenectomy for Suspected but Unproven Malignancy. Am J Surg 1994; 169:571-575.

2316. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. Stereotact Funct Neurosurg 1999; 73(1-4):9-14.

2317. Thornbury JR. Clinical Efficacay of Diagnostic Imaging: Love it or Leave it. AJR Am J Roentgenol 1994; 162:1-8.

2318. Thuret R, Houlgatte A, Fournier R, Desgrandchamps F, Maszelin P, Gaillard JF. [Progression of stage I non-seminomatous germ cell tumors during surveillance. Role of positron emission tomography]. Prog Urol 2000; 10(6):1224-1227.

2319. Thurnheer R, Laube I, Kaufmann PA, Stumpe KDM, Stammbergers U, Bloch KE et al. Practicability and safety of dipyridamole cardiac imaging in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Nucl Med 1999; 26(8):812-817.

2320. Tiepolt C, Beuthien-Baumann B, Hliscs R, Bredow J, Kuhne A, Kropp J et al. 18F-FDG for the staging of patients with differentiated thyroid cancer: comparison of a dual-head coincidence gamma camera with dedicated PET. Ann Nucl Med 2000; 14(5):339-345.

2321. Tiling R, Linke R, Untch M, Richter A, Fieber S, Brinkbaumer K et al. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study. Eur J Nucl Med 2001; 28(6):711-720.

2322. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med 1986; 314(14):884-888.

2323. Topal B, Flamen P, Aerts R, D'Hoore A, Filez L, Van Cutsem E et al. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2001; 27(2):175-179.

2324. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Yonekura Y, Tanaka A et al. Value of fluorine-18-FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy. J Nucl Med 1994; 35(12):1965-1969.

2325. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura Y et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. J Nucl Med 1995; 36(10):1811-1817.

2326. Torizuka T, Zasadny KR, Kison PV, Rommelfanger SG, Kaminski MS, Wahl RL. Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to 131I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with FDG PET. J Nucl Med 2000; 41(6):999-1005.

2327. Torizuka T, Nobezawa S, Momiki S, et al. Short dynamic FDG-PET imaging protocol for patients with lung cancer. Eu J Nucl Med 2000; 27(10):1538-1542.

2328. Torre W, Garcia-Velloso MJ, Galbis J, Fernandez O, Richter J. FDG-PET detection of primary lung cancer in a patient with an isolated cerebral metastasis. J Cardiovasc Surg (Torino) 2000; 41(3):503-505.

2329. Torres MA, Picano E, Parodi G, Sicari R, Veglia F, Giorgetti A et al. Flow-function relation in patients with chronic coronary artery disease and reduced regional function: A positron emission tomographic and two- dimensional echocardiographic study with coronary vasodilator stress. J Am Coll Cardiol 1997; 30(1):65-70.

2330. Tovi M, Lilja A, Bergstrom M, Ericsson A, Bergstrom K, Hartman M. Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. Acta Radiol 1990; 31(5):417-429.

2331. Trampal C, Maldonado A, Carreras JL, Calvo FA, Gonzales Baron M, Lopez FG et al. [Role of FDG-PET in the management of the patient with colorectal cancer] UTILIDAD DE LA PET-FDG EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON CANCER COLO-RECTAL. Oncologia 1999; 22(6):33-40.

2332. Trampal C, Maldonado A, Sancho CF, Morales S, Senor dU, Panades G et al. [Role of the positron emission tomography (PET) in suspected tumor recurrence when there is increased serum tumor markers]. Rev Esp Med Nucl 2000; 19(4):279-287.

2333. Trampal C, Sorensen J, Engler H, Langstrom B. 18F-FDG Whole Body Positron Emission Tomography (PET) in the Detection of Unknown Primary Tumors. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):160.

2334. Trampert L, Holle LH, Berberich R, Alexander C, Ukena D, Ruth T et al. 18FDG beim primaeren Staging von Lungentumoren. Ergebnisse an einer Gammakamera mit einem 511 keV Kollimator. (18FDG in the primary staging of lung tumors. Results with a gamma camera and a 511 keV collimator). Nuklearmedizin 1995; 34(3):79-86.

2335. Treumann T, Weber W, Voll B, Präuer H, Schwaiger M, Gerhardt P. PET mit C-11-Methionin im Vergleich mit der Computertomographie in der Diagnostik des Lymphknotenstatus bei Bronchialkarzinom. Fortschr Roentgenstr 1998; 283(168):84.

2336. TRIEU TC, LITTLEFIELD JL, Lowe VJ. The Efficacy of FDG-PET in the Management og Nonsmall Cell Lung-Cancer. J Nucl Med 1997; 38:293.

2337. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1999; 94(11):3314-3319.

2338. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. Ann Surg 1992; 216(1):27-34.

2339. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Ohata K, Matsuoka Y, Tanaka K et al. Investigation of false positive and false negative signs in methionine-PET. Revista de Neurologia 1998; 11(Sup 2):87-90.

2340. Turjanski N, Weeks R, Dolan R, Harding AE, Brooks DJ. Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas. A PET study. Brain 1995; 118(Pt 3):689-696.

2341. Turner MR, Leigh PN. Positron emission tomography (PET)--its potential to provide surrogate markers in ALS. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1 Suppl 2:S17-S22.

2342. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. CANCER 2000; 89(5):1019-1025.

2343. Uberfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. J Heart Lung Transplant 2000; 19(4):317-323.

2344. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, van Lingen A, Bacharach SL et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. CIRCULATION 1989; 79(5):1052-1060.

2345. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. CIRCULATION 1994; 89(6):2552-2561.

2346. Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET versus thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors. J Nucl Med 1998; 39(3):453-459.

2347. UHC Technology Advancement Center. Technology Report: Positron Emission Tomography (University Hospital Consortium, 2001 Spring Road; Suite 700 UHC). 1994.

2348. Ukena D, Hellwig D, Palm I, Rentz K, Leutz M, Hellwig AP et al. Stellenwert der FDG-PET in der Rezidivdiagnostik des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 2000; 54(2):49-53.

2349. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Kawabe J, Okamura T, Koyama K et al. The role of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrence and lymph node metastasis of cervical cancer. Oncol Rep 2000; 7(6):1261-1264.

2350. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, et al. Positron emission tomography with (sup(18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: A comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. Gynecol Oncol 2001; 80(3):372-377.

2351. Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe--the EMPIRE Study [see comments]. Eur Heart J 1999; 20(2):157-166.

2352. Ungerer M, Hartmann F, Karoglan M, Chlistalla A, Ziegler S, Richardt G et al. Regional in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. CIRCULATION 1998; 97(2):174-180.

2353. University of Texas Health Science Center at San Antonio, Department of Radiology. Review and Reference Notes on Nuclear Medicine: "PET Imaging". 1998.

2354. Urquhart J, Patterson RE, Packer M, Goldsmith SJ, Horowitz SF, Litwak R et al. Quantification of valve regurgitation by radionuclide angiography before and after valve replacement surgery. Am J Cardiol 1981; 47(2):287-291.

2355. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyclucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. Eur J Nucl Med 1996; 23(12):1588-1593.

2356. Vaghaiwalla MF, Brunken RC, Warner SL, Nienaber CA, Phelps ME, Schelbert HR. Differentiating cardiomyopathy of coronary artery disease from nonischemic dilated cardiomyopathy utilizing positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1991; 17(2):373-383.

2357. Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. Demonstration of metabolic activity and correlation

with clinical outcome. J Neurosurg 1988; 69(6):830-838.

2358. Valk PE, Laxer KD, Barbaro NM, Knezevic S, Dillon WP, Budinger TF. High-resolution (2.6-mm) PET in partial complex epilepsy associated with mesial temporal sclerosis [see comments]. RADIOLOGY 1993; 186(1):55-58.

2359. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins D, Haseman MK. Cost Effectiveness of PET in Clinical Oncology, Vortrag bei der Konferenz: "New Trends in Nuclear Oncology" Naples Italy, 28-29.09.95. 1995.

2360. Valk PE, Pounds TR, Wolkov HB, Leibenhaut ML, Haseman MK, Myers RW et al. PET-FDG whole-body imaging in staging HODGKIN'S disease: Comparison to conventional imaging. J Nucl Med 1995; 36:199.

2361. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. Ann Thorac Surg 1995; 60(6):1573-1581.

2362. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. NUCL MED BIOL 1996; 23(6):737-743.

2363. Valk PE, Abella-Columna E, Tesar RD, Pounds TR, Hasemann MK, Myers RW. Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness of Whole-Body PET-FDG Imaging in Reccurent Colorectal Cancer. J Nucl Med 1996; 37(518):132.

2364. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW et al. Whole-body PET imaging with sup(18)F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1999; 134(5):505-513.

2365. van Amsterdam JA, Kluin-Nelemans JC, Eck-Smit BL, Pauwels EK. Role of 67Ga scintigraphy in localization of lymphoma. Ann Hematol 1996; 72(4):202-207.

2366. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. The role of modern imaging studies in staging and therapy of head and neck neoplasms. SEMIN ONCOL 1994; 21(3):340-348.

2367. van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIa: Therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(5):269-277.

2368. van Heertum RL, Fawwaz RA. The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease. Surg Clin North Am 2001; 81(2):345-358.

2369. van Rijk PP. Limites Angle, Limited Approasch. J Nucl Med 2000; 41(11):1659-1860.

2370. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Verboom P, Boers M. Toward less futile surgery in non-small cell lung cancer? A randomized clinical trial to evaluate the cost-effectiveness of positron emission tomography. Control Clin Trials 2001; 22(1):89-98.

2371. van Tol KM, Jager PL, Dullaart RP, Links TP. Follow-up in patients with differentiated thyroid carcinoma with positive 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography results, elevated thyroglobulin levels, and negative high-dose 131I posttreatment whole body scans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5):2082-2083.

2372. Van Train K, Areeda J, Gareia E, Berman DS, Cooke CD, Kiat H et al. Quantitation of same day Tc 99 m sestamibi myocardial SPECT: multicentre trial validation. J Nucl Med 1992; 33:876.

2373. van Veen SA, Balm AJ, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Hilgers FJ, Tan IB et al. Occult primary tumors of the head and neck: accuracy of thallium 201 single-photon emission computed tomography and computed tomography and/or magnetic resonance imaging. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127(4):406-411.

2374. van LR, Perquin WV. Striatonigral degeneration. A case report and a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 1988; 90(2):121-124.

2375. Van TA, Garza D, Roberti R, Sherman W, Pompliano J, Ventura B et al. Serial myocardial perfusion imaging with dipyridamole and rubidium-82 to assess restenosis after angioplasty. J Nucl Med 1995; 36(9):1553-1560.

2376. Vanoverschelde JL, Melin JA, Bol A, Vanbutsele R, Cogneau M, Labar D et al. Regional oxidative metabolism in patients after recovery from reperfused anterior myocardial infarction. Relation to regional blood flow and glucose uptake. CIRCULATION 1992; 85(1):9-21.

2377. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, Gerber BL, De Kock M, Dion R et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction [see comments]. J Am Coll Cardiol 1996; 28(2):432-442.

2378. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depre C, Flameng W et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. CIRCULATION 1997; 95(7):1961-1971.

2379. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: A prospective analysis of 50 cases. Chest 1997; 112(6):1480-1486.

2380. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK et al. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. EUR J NUCL MED 1998; 25(11):1495-1501.

2381. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: A prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. J Clin Oncol 1998; 16(6):2142-2149.

2382. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK, Bogaert J et al. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N sub(2) non-small-cell lung cancer: A prospective pilot study. Ann Oncol 1998; 9(11):1193-1198.

2383. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on sup (18)F-fluoro- 2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. J Clin Oncol 1999; 17(10):3201-3206.

2384. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2000; 55(3):317-324.

2385. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients : study in 1137 patients with 6-year follow-up. CIRCULATION 1999; 100(14):1521-1527.

2386. Vaphiades MS, Krisht A, Husain M, Archer RL, Faas F. Comment on Extrapituiary Parasellar Macroadenoma in Cushing's Disease. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5):2082.

2387. Varagnolo L, Stokkel MP, Mazzi U, Pauwels EK. 18F-labeled radiopharmaceuticals for PET in oncology, excluding FDG. Nucl Med Biol 2000; 27(2):103-112.

2388. Varetto T, Picciotto G, Baccega M, Campana M, De Filippi PG, Martiny W et al. Use of J 123-IPPA in evaluation of patients with coronary artery disease. Eur J Nucl Med 1990; 16:472.

2389. Vasile RG, Sachs G, Anderson JL, Lafer B, Matthews E, Hill T. Changes in regional cerebral blood flow following light treatment for seasonal affective disorder: responders versus nonresponders. Biol Psychiatry 1997; 42(11):1000-1005.

2390. Vatner SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. CIRC RES 1980; 47(2):201-207.

2391. Vaylet F, de Dreuille O, Maszelin P, Guigay J, Foehrenbach H, Marotel C et al. [A revolution in pneumology: positron-emission tomography]. Cancer Radiother 2001; 5(1):43-47.

2392. Verani MS. Thallium and Technetium-99m perfusion agents: where we are in 1992. In: Zaret BL, Beller GA, editors. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis: Mosby, 1993: 216-224.

2393. Versijpt J, Dierckx RA, De Bondt P, Dierckx I, Lambrecht L, De Sadeleer C. The contribution of bone scintigraphy in occupational health or medical insurance claims: a retrospective study. Eur J Nucl Med 1999; 26(8):804-811.

2394. Veterans Health Adm Technol Assess Program. Positron emission tomography. 1996.

2395. Viader F, Derlon JM, Petit-Taboue MC, Shishido F, Hubert P, Houtteville JP et al. Recurrent oligodendroglioma diagnosed with 11C-L-methionine and PET: a case report. Eur Neurol 1993; 33(3):248-251.

2396. Vick NA, Ciric IS, Eller TW, Cozzens JW, Walsh A. Reoperation for malignant astrocytoma. NEUROLOGY 1989; 39(3):430-432.

2397. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J, Jr., Visscher BR, Ary CM et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. LANCET 1995; 346(8988):1445-1449.

2398. Videbech P. PET measurement of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. Acta Psychiatr Scand 2000; 101:11-20.

2399. Viergever MA, Maintz JB, Niessen WJ, Noordmans HJ, Pluim JP, Stokking R et al. Registration, segmentation, and visualization of multimodal brain images. Comput Med Imaging Graph 2001; 25(2):147-151.

2400. Vignola S, Nobili F, Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Vitali P et al. Brain perfusion spect in juvenile neuro-Behcet's disease. J Nucl Med 2001; 42(8):1151-1157.

2401. Villringer K, Jager H, Dichgans M, Ziegler S, Poppinger J, Herz M et al. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. J Comput Assist Tomogr 1995; 19(4):532-536.

2402. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. Am J Surg 1996; 171(1):21-26.

2403. Vitola JV, Delbeke D, Meranze SG, Mazer MJ, Pinson CW. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose to evaluate the results of hepatic chemoembolization. CANCER 1996; 78(10):2216-2222.

2404. Vlassenko AG, Thiessen B, Beattie BJ, Malkin MG, Blasberg RG. Evaluation of early response to SU101 target-based therapy in patients with recurrent supratentorial malignant gliomas using FDG PET and Gd-DTPA MRI. J Neurooncol 2000; 46(3):249-259.

2405. Volkow ND, Wolf AP, Van Gelder P, Brodie JD, Overall JE, Cancro R et al. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 1987; 144(2):151-158.

2406. Volpe M, Rao MA, Cuocolo A, Russo R, Nappi A, Mele AF et al. Radionuclide monitoring of cardiac adaptations to volume loading in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. Effects of angiotensin-converting

enzyme inhibition. CIRCULATION 1995; 92(9):2511-2518.

2407. Vom Dahl J. Examination of myocardial perfusion with positron emission tomography: a clinically useful and valid method? Herz 1997; 22:1-15.

2408. Vom DJ, Eitzman DT, al Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM et al. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. CIRCULATION 1994; 90(5):2356-2366.

2409. Vom DJ, Altehoefer C, Buchin P, Sheehan FH, Schwarz ER, Koch KC et al. Impact of myocardial viability and coronary revascularization on clinical outcome and prognosis: An observational study in 161 patients with coronary artery disease. Z KARDIOL 1996; Zeitschrift-fur-Kardiologie. 85(11):868-881.

2410. Vom DJ, Altehoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Uebis R, Messmer BJ et al. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. J Am Coll Cardiol 1996; 28(4):948-958.

2411. Vom DJ, Altehoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Schulz G, Schwarz ER et al. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. J NUCL MED 1997; Journal-of-Nuclear-Medicine. 38(5):742-748.

2412. von Schulthess GK, Steinert HC, Dummer R, Weder W. Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. Acad Radiol 1998; 5 Suppl 2:S300-S302.

2413. von Schulthess GK, Steinert H, Dummer R, Weder W. Cost-effectiveness of whole-body PET imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. Acad Radiol 1998; 5(2):300-302.

2414. Wagner HN. A new Approach to Clinical Decision-Making in Oncology. Resident & Staff Physician 1997; 43(8):12-23.

2415. Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G. Assessement of positron emission tomography for detection of subclinical regional lymphatic metastases in melanoma. Proc Asco 1996.

2416. Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G, Coleman JJ. Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. J Surg Oncol 1997; 64(3):181-189.

2417. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ, Saxman S, Hutchins G et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. J Clin Oncol 1999; 17(5):1508-1515.

2418. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. J Surg Oncol 2001; 77(4):237-242.

2419. Wahl RL, Hutchins G, Roberts J. PET imaging of ovarian cancer. J Nucl Med 1991; 32:982.

2420. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. RADIOLOGY 1991; 179(3):765-770.

2421. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. J Clin Oncol 1993; 11(11):2101-2111.

2422. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. RADIOLOGY 1994; 191(2):371-377.

2423. Wahl RL. Positron Emission Tomography in Cancer Patient Management. Cancer J Sci Am 1999; 5(4):205-207.

2424. Wahl RL. To AC or Not to AC: That Is the Question. J Nucl Med 1999; 40(12):2025-2028.

2425. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. Semin Roentgenol 2001; 36(3):250-260.

2426. Wang G-J, Volkow ND, Roque CT, Cestaro VL, Hitzemann RJ, Cantos EL et al. Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. RADIOLOGY 1993; 186(1):59-65.

2427. Wang GJ, Volkow ND, Wolf AP, Brodie JD, Hitzemann RJ. Intersubject variability of brain glucose metabolic measurements in young normal males [see comments]. J NUCL MED 1994; 35(9):1457-1466.

2428. Wang H, Maurea S, Mainolfi C, Fiore F, Gravina A, Panico MR et al. Tc-99m MIBI scintigraphy in patients with lung cancer. Comparison with CT and fluorine-18 FDG PET imaging. CLIN NUCL MED 1997; 22(4):243-249.

2429. Wang P-H, Liu R-S, et al. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent primary serous peritoneal carcinoma: An initial report. Gynecol Oncol 2000; 77(1):44-47.

2430. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(7):2291-2302.

2431. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(3):1107-1113.

2432. Warburg O. The metabolism of tumors. New York: Richard R. Smith Inc., 1931.

2433. Watanabe H, Inoue T, Shinozaki T, et al. PET imaging of musculoskeletel tumours with fluorine-18 alpha -methyltyrosine: Comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET. Eu J Nucl Med 2000; 27(10):1509-1517.

2434. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Maeda N, Ohki T, Hayakawa F et al. Clinical, EEG, and positron emission tomography features of childhood- onset epilepsy with localized cortical dysplasia detected by magnetic resonance imaging. J Epilepsy 1994; 7(2):108-106.

2435. Watanabe N, Okada E, Shimizu M, Noguchi K, Endo S, Futatsuya R et al. Gliosarcoma with thallium-201 SPECT. Ann Nucl Med 2000; 14(5):391-393.

2436. Waxman AD. Collimation approaches to 511-keV imaging. WEST J MED 1996; Western-Journal-of-Medicine. 165(5):305-306.

2437. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. RADIOLOGY 1991; 178(3):705-713.

2438. Weber G. Enzymology of cancer cells (second of two parts). N Engl J Med 1977; 296(10):541-551.

2439. Weber W, Bartenstein P, Gross MW, Kinzel D, Daschner H, Feldmann HJ et al. Fluorine-18-FDG PET and iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors. J NUCL MED 1997; 38(5):802-808.

2440. Weber W, Young C, Abdel-Dayem HM, Sfakianakis G, Weir GJ, Swaney CM et al. Assessment of pulmonary lesions with 18F-fluorodeoxyglucose positron imaging using coincidence mode gamma cameras. J NUCL MED 1999; 40(4):574-578.

2441. Weber WA, Neverve J, Sklarek J, Ziegler SI, Bartenstein P, King B et al. Imaging of lung cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose: comparison of a dual-head gamma camera in coincidence mode with a full-ring positron emission tomography system. EUR J NUCL MED 1999; 26(4):388-395.

2442. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. Strahlenther Onkol 1999; 175(8):356-373.

2443. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):542-549.

2444. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. Nucl Med Biol 2000; 27(7):683-687.

2445. Weckesser M, Griessmeier M, Schmidt D, Sonnenberg F, Ziemons K, Kemna L et al. Iodine-123 alpha-methyl tyrosine single-photon emission tomography of cerebral gliomas: standardised evaluation of tumour uptake and extent. Eur J Nucl Med 1998; 25(2):150-156.

2446. Weckesser M, Matheja P, Rickert C, Lottgen J, Palkovic S, Riemann B et al. Evaluation of the extension of cerebral gliomas by scintigraphy. Strahlenther Onkol 2000; 176(4):180-185.

2447. Weckesser M, Matheja P, Rickert CH, Strater R, Palkovic S, Lottgen J et al. High uptake of L-3-[123I]iodo-alpha-methyl tyrosine in pilocytic astrocytomas. Eur J Nucl Med 2001; 28(3):273-281.

2448. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 66(3):886-892.

2449. Wegner OH. Ganzkörpercomputertomographie. 2 ed. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 1992.

2450. Weidmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B et al. Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. Leukemia and Lymphoma 1999; 34(5-6):545-551.

2451. Weight DG, Bigler ED. Neuroimaging in psychiatry. Psychiatr Clin North Am 1998; 21(4):725-59,v.

2452. Weil S, Noachtar S, Arnold S, Yousry TA, Winkler PA, Tatsch K. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. Nucl Med Commun 2001; 22(2):233-237.

2453. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. Ann Rheum Diseases 2000; 59(5):377-385.

2454. Weis M, Hartmann A, Olbrich HG, Hor G, Zeiher AM. Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients. Transplantation 1998; 65(1):103-108.

2455. Weis S, Weber G. Handbuch Morbus Alzheimer: Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz, 1997.

2456. Weissbach L, Bamberg M, Schmoll HJ. Interdisziplinare Konsensuskonferenz zur "Diagnostik und Therapie von Hodentumoren". Urologe A 1997; 36(4):362-368.

2457. Weitzner MA, Meyers CA. Quality of life and neurobehavioural functioning in patients with malignant gliomas. Baillieres Clin Neurol 1996; 5(2):425-439.

2458. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. Am J Clin Oncol 2000; 23(1):47-52.

2459. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. Brain 1994; 117(Pt 4):835-845.

2460. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(2):160-166.

2461. Wenning GK, Pramstaller PP, Ransmayr G, Poewe W. Atypische Parkinson-Syndrome. Nervenarzt 1997; 68(2):102-115.

2462. Wesner F, Reibe F, Steffens JC, Giesecke M, Grimm H, Doniecz M et al. Hochauflösende, ultraschnelle MRT von Pankreastumoren: präoperative Diagnostik mit Breathold-Sequenzen, MRCP und 2-Phasen-MR-Angiographie der Oberbauchgefäße. Fortschr Roentgenstr 1998; 532(168):155.

2463. Wetterauer U. Epidemologie, Klinik und Diagnostik von Hodentumoren. Onkologie 1998; 21:27.

2464. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? N Engl J Med 1984; 310(13):819-824.

2465. White PG, Adams H, Crane MD, Butchart EG. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? [see comments]. Thorax 1994; 49(10):951-957.

2466. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2000; 43(6):759-767.

2467. Wichter T. PET in der Kardiologie. 1900.

2468. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggrefe M, Schober O et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. CIRCULATION 1994; 89(2):667-683.

2469. Wichter T, Schafers M, Rhodes CG, Borggrefe M, Lerch H, Lammertsma AA et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. CIRCULATION 2000; 101(13):1552-1558.

2470. Wieler H, Kaiser KP, Henkel B, Fallen H. Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) des Myocards mit dem neuen Perfusionsmarker 99 m Tc-methoxy-isobutyl-isonitril (MIBI): Vergleich mit den Befunden der Koronarangiographie. Nucl Compact 1991; 22:119-122.

2471. Wieler HJ. Einführung zum Thema "PET in der klinischen Onkologie". In: Wieler HJ, editor. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt: Steinkopff, 1999: 1-6.

2472. Wieler HJ. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt: Steinkopff, 1999.

2473. Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. PET; Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Berlin: Springer Verlag, 1989.

2474. Wienhard K, Herholz K, Coenen HH, Rudolf J, Kling P, Stocklin G et al. Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-(2-18F)fluorotyrosine [see comments]. J Nucl Med 1991; 32(7):1338-1346.

2475. Wiesner W, Engel H, von Schulthess GK, Krestin GP, Bicik I. FDG PET-negative liver metastases of a malignant melanoma and FDG PET-positive hurthle cell tumor of the thyroid. Eur Radiol 1999; 9(5):975-978.

2476. Wiggers H, Nielsen TT, Bottcher M, et al. Positron emission tomography and low-dose dobutamine echocardiography in the prediction of postrevascularization improvement in left ventricular function and exercise parameters. Am Heart J 2000; 140(6):928-936.

2477. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. N Engl J Med 1998; 339(3):173-181.

2478. Willemsen AT, van Waarde A, Paans AM, Pruim J, Luurtsema G, Go KG et al. In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[1-11C]-tyrosine and PET. J Nucl Med 1995; 36(3):411-419.

2479. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Mubashar M, Peters AM, Dina R et al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol 2001; 177(2):343-348.

2480. Williams BR, Mullani NA, Jansen DE, Anderson BA. A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82. J NUCL MED 1994; 35(10):1586-1592.

2481. Willkomm P, Bender H, Decker P, Bogatzky J, Ruhlmann J, Grunwald F et al. Comparative efficacy of FDG-PET and immunoscintigraphy with Tc-99m-labelled anti-body fragments for detecting the recurrence of colorectal carcinoma. J Nucl Med 1998; 39:595.

2482. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack H-J. FDG PET and immunoscintigraphy with sup(99m)Tc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. J Nucl Med 2000; 41(10):1657-1663.

2483. Willoch F, Arnold S, Noachter S, Bartenstein P. Die Positronen-Emissionstomographie in der präoperativen Epilepsiediagnostik. Nuklearmediziner 1997; 20:107-113.

2484. Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. Internistische Onkologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1994.

2485. Wilmshurst JM, Barrington SF, Pritchard D, Cox T, Bullock P, Maisey M et al. Positron emission tomography in imaging spinal cord tumors. J Child Neurol 2000; 15(7):465-472.

2486. Wilson CB, Young HE, Ott RJ, Flower MA, Cronin BF, Pratt BE et al. Imaging metastatic testicular germ cell tumours with 18FDG positron emission tomography: prospects for detection and management. Eur J Nucl Med 1995; 22(6):508-513.

2487. Winkler PA, Herzog Ch, Henkel A, et al. Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. Der Nervenarzt 1999;(12):1088-1093.

2488. Wintersperger BJ, Von Smekal A, Engelmann MG, Kuez A, Penzkofer H, Laub G et al. Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie zur Überprüfung der Durchgängigkeit koronarer Bypässe. Fortschr Roentgenstr 1997; 167(6):572-578.

2489. Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissionstomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 13-7-2001.

2490. Witte OW, Bruehl C, Schlaug G, Tuxhorn I, Lahl R, Villagran R et al. Dynamic changes of focal hypometabolism in relation to epileptic activity [published erratum appears in J Neurol Sci 1994 Oct;126(1):95]. J Neurol Sci 1994; 124(2):188-197.

2491. Wittry MD, Juni JE, Royal HD, Heller GV, Port SC. Procedure guideline for equilibrium radionuclide ventriculography. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1997; 38(10):1658-1661.

2492. Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, Matheja P, Palkovic S, Schafers M et al. Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with 123I-alpha-methyl tyrosine and PET with 18F-deoxyglucose. Eur J Nucl Med 1997; 24(4):428-434.

2493. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J et al. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(7):1334-1341.

2494. Wolkin A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. Am J Psychiatry 1985; 142(5):564-571.

2495. Wolpers HG, Burchert W, van den Hoff J, Weinhardt R, Meyer G, Lichtlen PR. Assessment of myocardial viability by use of sup(11)C-acetate and positron emission tomography: Threshold criteria of reversible dysfunction. CIRCULATION 1997; 95(6):1417-1424.

2496. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy (see comments). Am J Neuroradiol 1999; 20(4):593-599.

2497. Wong CO, Dworkin HJ. Role of FDG PET in metastatic thyroid cancer. J Nucl Med 1999; 40(6):993-994.

2498. Wong CY, Geller EB, Chen EQ, MacIntyre WJ, Morris HH, Raja S et al. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging. J Nucl Med 1996; 37(7):1094-1100.

2499. Wong JCH, Studholme C, Hawkes DJ, Maisey MN. Evaluation of the limits of visual detection of image misregistration in a brain fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-MRI study. Eur J Nucl Med 1997; 24(6):642-650.

2500. Wong W-L, Hussain K, Chevretton E, Hawkes DJ, Baddeley H, Maisey M et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2- (18F)fluoro-2-deoxy-D- glucose head and neck images. Am J Surg 1996; 172(6):628-632.

2501. Wong WF, Pearlson GD, Tune LE, Young LT, Meltzer CC, Dannals RF et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17(3):331-342.

2502. Wong WL, Chevretton E, McGurk M, Croft D. Pet-FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck cancer. J R Soc Med 1995; 88(8):469P-473P.

2503. Wong WL, Hussain K, Chevretton E, Hawkes DJ, Baddeley H, Maisey M et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. Am J Surg 1996; 172(6):628-632.

2504. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. Clin Otolaryngol 1997; 22(3):209-214.

2505. Woo JK, Yim J-J, Chul GY, Young WK, Sung KH, Shim Y. Diagnostic efficacy of FDG-PET in solitary pulmonary nodule. Tubercul Respir Dis 1997; 44(6):1263-1270.

2506. World Health Organ. Effective choices for diagnostic imaging in clinical practice. 1990.

2507. Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. Br J Radiol 2001; 74(883):575-589.

2508. Wu H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Heichel TO, Lehner B, Bernd L, Ewerbeck V et al. Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET: SUV in comparison to Patlak analysis. Eur J Nucl Med 2001; 28(6):704-710.

2509. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Hazlett E, Sicotte N et al. The effect of sleep deprivation on cerebral glucose metabolic rate in normal humans assessed with positron emission tomography. Sleep 1991; 14(2):155-162.

2510. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney-WE J. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. Am J Psychiatry 1992; 149(4):538-543.

2511. Wu RH, Bruening R, Noachtar S, Arnold S, Berchtenbreiter C, Bartenstein P et al. MR measurement of regional relative cerebral

blood volume in epilepsy. J Magn Reson Imaging 1999; 9(3):435-440.

2512. Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, Hoffmann U, Schafer-Prokop C, Herold CJ. Staging des Bronchialkarzinoms. Radiologe 1999; 39(7):525-537.

2513. Wurker M, Herholz K, Voges J, Pietrzyk U, Treuer H, Bauer B et al. Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy. Eur J Nucl Med 1996; 23(5):583-586.

2514. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, Sakanoue Y, Takeuchi K, Yoshikawa J et al. A reverse flow-metabolism mismatch pattern on PET is related to multivessel disease in patients with acute myocardial infarction [see comments]. J Nucl Med 1999; 40(9):1492-1498.

2515. Yamamoto AJ, Zhuang H, Alavi A. Detection of cranial metastases by F-18 FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 2001; 26(5):402-404.

2516. Yamamoto Y, De Silva R, Rhodes CG, Araujo LI, Iida H, Rechavia E et al. A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using sup(15)O-water and dynamic positron emission tomography. CIRCULATION 1992; 86(1):167-178.

2517. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S et al. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. J Nucl Med 1999; 40(12):1992-1998.

2518. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. Jpn J Clin Oncol 2001; 31(1):1-6.

2519. Yao WJ, Hoh CK, Glaspy JA, Asgarzadie F, Kirgan D, Morton D. Whole-body FDG PET imaging for staging of malignant melanoma: Is it cost effective? J Nucl Med 1994; 35:8.

2520. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. J Nucl Med 2001; 42(9):1334-1337.

2521. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME et al. Impact of Whole-Body 18F-FDG PET on Staging and Managing Patients with Breast CAncer: The Referring Physicians's Paerspective. J Nucl Med 2001; 42(9):1334-1337.

2522. Yasuda S, Ide M, Takagi S, Shohtsu A. Cancer screening with whole-body FDG PET. Kakuigaku 1996; 33(10):1065-1071.

2523. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, Nishiumi N, Takahashi W, Ide M et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. J Nucl Med 2001; 42(7):989-992.

2524. Yasukawa T, Yamaguchi Y, Aoyagi H, Yoshikawa K. Diagnosis of hilar and mediastinal lymph node metastases of lung cancer by positron emission tomography using sup(11)C-methionine. Jap J Lung Cancer 1996; 36(7):919-926.

2525. Yasukawa T, Yoshikawa K, Aoyagi H, Yamamoto N, Tamura K, Suzuki K et al. Usefulness of PET with sup(11)C-methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. J Nucl Med 2000; 41(2):283-290.

2526. Yeh SDJ, Imbriaco M, Larson SM, Garza D, Zhang JJ, Kalaigian H et al. Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by PET-FDG. Nucl Med Biol 1996; 23(6):693-697.

2527. Yeo JS, Chung JK, So Y, Kim S, Lee E, Lee DS et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a presurgical evaluation modality for I-131 scan-negative thyroid carcinoma patients with local recurrence in cervical lymph nodes. Head Neck 2001; 23(2):94-103.

2528. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, Yonekura K, Inoue Y, Kobayakawa N et al. Role of positron emission tomography using fluorine-18 fluoro-2- deoxyglucose in predicting improvement in left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. EUR J NUCL MED 1998; 25(7):736-743.

2529. Yoshibayashi M, Tamaki N, Nishioka K, Matsumura M, Yonekura Y, Yamashita K et al. Ischemic myocardial injury evaluated using positron emission tomography in children with coronary artery disease: Comparison with thallium-201 SPECT. J Cardiol 1992; 22(1):21-26.

2530. Yoshida K, Gould KL. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. J Am Coll Cardiol 1993; 22(4):984-997.

2531. Yoshinaga K, Tahara M, Torii H, Kihara K. Predicting the effects on patients with dilated cardiomyopathy of beta-blocker therapy, by using iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3- R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) myocardial scintigraphy. Ann Nucl Med 1998; 12(6):341-347.

2532. Yoshioka T, Takahashi H, Oikawa H, Maeda S, Ido T, Akaizawa T et al. Influence of chemotherapy on FDG uptake by human cancer xenografts in nude mice. J NUCL MED 1997; 38(5):714-717.

2533. Young AB, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Markel DS, Berent S, Giordani B et al. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. ANN NEUROL 1986; 20(3):296-303.

2534. Young CS, Young BL. Staging Hodgkins Disease with 18-FDG-PET: Comparison with CT and Surgery. Milwaukee, USA: GE Medical Systems, 1997.

2535. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease [see comments]. J Am Coll Cardiol 1989; 14(7):1635-1641.

2536. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am 2000; 38(1):59-85, viii.

2537. Yuan C-C, Liu R-S, Wang P-H, Ng H-T, Shin HY. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent ovarian carcinoma: Initial report. J Reproduct Med Obstetric Gynecolog 1999; 44(9):775-778.

2538. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T et al. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. J Comput Assist Tomogr 2000; 24(2):274-280.

2539. Zacca NM, Verani MS, Chahine RA, Miller RR. Effect of nifedipine on exercise-induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. Am J Cardiol 1982; 50(4):689-695.

2540. Zakzanis KK, Poulin P, Hansen KT, Jolic D. Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2000; 30(3):491-504.

2541. Zanco P, Desideri A, Mobilia G, Cargnel S, Milan E, Celegon L et al. Effects of left bundle branch block on myocardial FDG PET in patients without significant coronary artery stenoses. J Nucl Med 2000; 41(6):973-977.

2542. Zandig M. Schizoaffektive Psychosen. Schizoaffektive Psychosen. 1994: 161-168.

2543. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. RADIOLOGY 1993; 189(3):847-850.

2544. Zeitouni AG, Yamamoto YL, Black M, Gjedde A. Functional imaging of head and neck tumours using positron emission tomography. J Otolaryngol 1994; 23(2):77-80.

2545. Zeman RK, Cooper C, Zeiberg AS, Kladakis A, Silverman PM, Marshall JL et al. TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT. AJR Am J Roentgenol 1997; 169(2):459-464.

2546. Zhang X, Liu X, Shi R, Wu Q, Gao R, Liu Y et al. Evaluation of the clinical value of combination of sup(99m)Tc-MIBI myocardial spect and sup(18)F-FDG PET in assessing myocardial viability. Radiat Med - Med Imag Radiat Oncol 1999; 17(3):205-210.

2547. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K et al. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. Eur J Nucl Med 2001; 28(6):730-35.

2548. Zhao X-M, Delbeke D, Sandler MP, Yeoh T-K, Votaw JR, Frist WH. Nitrogen-13-ammonia and PET to detect allograft coronary artery disease after heart transplantation: Comparison with coronary angiography. J Nucl Med 1995; 36(6):982-987.

2549. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Li P, Alavi A. Standardized uptake value as an unreliable index of renal disease on fluorodeoxyglucose PET imaging. Clin Nucl Med 2000; 25(5):358-360.

2550. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. Nucl Med Commun 2000; 21(9):793-798.

2551. Ziegels P, Nocaudie M, Huglo D, Deveaux M, Detourmignies L, Wattel E et al. Comparison of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and gallium-67 citrate scanning in the assessment of lymphomas. Eur J Nucl Med 1995; 22(2):126-131.

2552. Ziegler S. Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle. In: Wieler HJ, editor. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt: Steinkopff, 1999: 7-17.

2553. Zimmermann R, Mall G, Rauch B, Zimmer G, Gabel M, Zehelein J et al. Residual 201Tl activity in irreversible defects as a marker of myocardial viability. Clinicopathological study. CIRCULATION 1995; 91(4):1016-1021.

2554. Zimny M, Schroder W, Wolters S, Cremerius U, Rath W, Bull U. 18F-Fluordeoxyglukose PET beim Ovarialkarzinom: Methodik und erste Ergebnisse. Nuklearmedizin 1997; 36(7):228-233.

2555. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. Eur J Nucl Med 1997; 24(6):678-682.

2556. Zimny M, Fass J, Bares R, Kasperk R, Cremerius U, Spelsberg A. F 18-FDG-PET and the Prognosis in Pancreatic Carcinoma. J Nucl Med 1998; 39(5 Suppl):81 P.

2557. Zimny M, Buell U. 18FDG-positron emission tomography in pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4:28-32.

2558. Zimny M, Buell U. sup(18)FDG-positron emission tomography in pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10(Sup 4):S28-S32.

2559. Zimny M, Fass J, Bares R, Cremerius U, Sabri O, Buechin P et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. Scand J Gastroenterol 2000; 35(8):883-888.

2560. Zimny M, Schumpelick V. Fluordeoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Dignitätsbeurteilung von Läsionen des Pankreas. Chirurg 2001; 72:989-994.

2561. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. Ann Oncol 1999; 10(10):1181-1184.

2562. Zubal IG, Avery RA, Stokking R, Studholme C, Corsi M, Dey H et al. Ratio-images calculated from interictal positron emission tomography

and single-photon emission computed tomography for quantification of the uncoupling of brain metabolism and perfusion in epilepsy. EPILEPSIA 2000; 41(12):1560-1566.

2563. Zubeldia J, Abou-Zied M, Nabi H. Patterns of Adrenal Gland Involvement from Lung Cancer Shown by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Compared to Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):166.

2564. Zubeldia J, Bednarczyk E, Nabi H. Positron Emission Tomography in the Presurgical Evaluation of Patients with Resectable Liver Metastases from Colorectal Carcinoma Detected by Computed Tomography with Arterial Portography. A Cost Analysis. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):164.

2565. Zupanc ML. Neuroimaging in the evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy: II. Neuroimaging and pediatric epilepsy surgery. PEDIATR NEUROL 1997; Pediatric-Neurology. 17(2):111-121.

17.5. Unterlagen zu den beratenen Indikationen

17.5.1. Konsentierter Auswertungsbogen

Titel der Studie	
Studientyp nach Durchsicht	
Fragestellung/ Indikation	
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	
Intervention	(Bem.: Angabe des Tracers (Art und Menge), ob 2D oder 3D-Systeme zur Anwendung kamen.)
Vergleichs intervention	(Bem.: Angabe, ob die diagnostischen Vergleichsinterventionen (z.B. CT, MRT, Ultraschall) dezidiert oder nur kursorisch beschrieben wurden.)
Therapeutischer Kontext	(Bem.: Kurze Darstellung der Therapie der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Aussage, ob die PET-Befundung die Therapie beieinflusst hat („therapeutische Konsequenz“).)
Verblindung	(Bem.: Angaben über die Verblindung des Auswerters (z.B. Befundung in Kenntnis der histologischen oder der anderen Untersuchungsergebnisse), Angaben über einer 2. Auswerter.)
Randomisation	
Outcomes	(Bem.: Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte, Mortalität, Lebensqualität etc.)
Follow up	(Bem.: Insbesondere Follow - Up für diejenigen Patienten, bei denen keine Biopsie vorgenommen wurde und deren negativer (unauffälliger) Untresuchungsbefund nur durch eine Nachbeobachtung zu verifizieren ist.
Drop Outs	
Statistische Auswertung	(Bem.: Angabe eine Vier-Felder-Tafel, Angabe von prädiktiven Werten, besonders ist hervorzuheben wenn Konfidenzintervalle berechnet wurden.)
Vorschlag zur Evidenzbewertung	
Ergebnisse	
Fazit der Verfasser	
Fazit des Auswerters	(Bem.: Darstellung methodischer Standards der Studie, Anmerkungen zur Effizienz der in der Regel ebenfalls eingesetzten etablierten diagnostischen Interventionen (z.B. ist die Sensitivität des angewendeten CTs für die Indikation typisch?). Feststellung, ob die Studie die therapeutische Relevanz der PET untermauern kann.)

17.5.2. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion

17.5.2.1. Übersicht

a) Literatur

	Übersichtsarbeiten:
verschickt zur 39.Sitzung	Am Heart Assoc, R. O. Bonow, D. S. Berman, R. J. Gibbons, L. L. Johnson, J. A. Rumberger, M. Schwaiger, and F. J. Wackers. Cardiac positron emission tomography. CIRCULATION 84 (1):447-454, 1991.
	Primärstudien
verschickt zur 39.Sitzung	H. Everaert, C. Vanhove, and P. R. Franken. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. Eur J Nucl Med 27 (4):413-418, 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	E. O. McFalls, D. Baldwin, M. Kuskowski, J. Liow, E. Chesler, and H. B. Ward. Utility of positron emission tomography in predicting improved left ventricular ejection fraction after coronary artery bypass grafting among patients with ischemic cardiomyopathy. Cardiology 93 (1-2):105-112, 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	A. Pasquet, M. S. Lauer, M. J. Williams, M. A. Secknus, B. Lytle, and T. H. Marwick. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Impact of pre-operative myocardial function, perfusion, and metabolism (see comments). Eu Heart J 21 (2):125-136, 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	R. Rohatgi, S. Epstein, J. Henriquez, A. A. Ababneh, K. T. Hickey, D. Pinsky, O. Akinboboye, and S. R. Bergmann. Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 87 (9):1096-9, A6, 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	M. Saraste, J. Koskenvuo, J. Knuuti, J. Toikka, H. Laine, P. Niemi, H. Sakuma, and J. Hartiala. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. Clin Physiol 21 (1):114-122, 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	H. M. Siebelink, P. K. Blanksma, H. J. Crijns, J. J. Bax, A. J. van Boven, T. Kingma, D. A. Piers, J. Pruim, P. L. Jager, W. Vaalburg, and E. E. van der Wall. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. J Am Coll Cardiol 37 (1):81-88, 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	S. A. Stowers, E. L. Eisenstein, F. J. Th-Wackers, D. S. Berman, J. L. Blackshear, Jr Jones-AD, Jr Szymanski-TJ, L. C. Lam, T. A. Simons, D. Natale, K. A. Paige, and G. S. Wagner. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. Ann.Emerg.Med 35 (1):17-25, 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	T. Tani, M. Teragaki, H. Watanabe, T. Muro, H. Yamagishi, K. Akioka, K. Takeuchi, and J. Yoshikawa. Prediction of functional recovery in patients with myocardial infarction after revascularization--comparison of

	low-dose dobutamine stress echocardiography with fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. Jpn.Circ.J 65 (3):177-181, 2001.
	Ciliberto, G. R., Ruffini, L., Mangiavacchi, M., Parolini, M., Sara, R., Massa, D., De Maria, R., Gronda, E., Vitali, E., and Parodi, O. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. EUR.HEART J 22(11), 964-971. 2001.
	Phelps, M. E. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. J Nucl Med 41(4), 661-681. 2000.
	Rickers, C., Sasse, K., Buchert, R., Stern, H., Van den, Hoff J., Lubeck, M., and Weil, J. Myocardial viability assessed by positron emission tomography in infants and children after the arterial switch operation and suspected infarction. J Am Coll Cardiol 36(5), 1676-1683. 1-11-2000.
	Schwitter, J., DeMarco, T., Kneifel, S., von Schulthess, G. K., Jorg, M. C., Arheden, H., Ruhm, S., Stumpe, K., Buck, A., Parmley, W. W., Luscher, T. F., and Higgins, C. B. Magnetic resonance-based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. CIRCULATION 101(23), 2696-2702. 13-6-2000.
	Schwitter, J., Nanz, D., Kneifel, S., Bertschinger, K., Buchi, M., Knusel, P. R., Marincek, B., Luscher, T. F., and von Schulthess, G. K. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. CIRCULATION 103(18), 2230-2235. 8-5-2001.
	Tamaki, N., Yonekura, Y., Senda, M., Yamashita, K., Koide, H., Saji, H., Hashimoto, T., Fudo, T., Kambara, H., Kawai, C., and et, al. Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: comparison with nitrogen-13 ammonia positron tomography. J NUCL.MED 29(7), 1181-1188. 1988.
b) Stellungnahmen / Konsensuspapiere / Leitlinien	
verschickt zur 39.Sitzung	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Herr Prof. Dr. Schwaiger, München
verschickt zur 39.Sitzung	AG ClinicalPETGroup, der DG Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Herr PD Dr. Reuland, Freiburg
verschickt zur 39.Sitzung	Bundesverband Niedergelasssener Kardiologen (BNK), Herrn Prof. Dr. Silber, München
verschickt zur 39.Sitzung	Herr Prof. Dr. Erdmann, Herr PD Dr. Baer, Köln
verschickt zur 41.Sitzung	Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissionstomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	medicare, Tunis, S., Stojak, M., Richardson, S., Burken, M., Londner, M., Ulrich, M., and Olshan, S. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 15-12-2000.
c) HTA-Reporte / Reviews	
verschickt zur 39.Sitzung	MDK-Gutachten 1999
verschickt zur 39.Sitzung	ECRI. HCFA expands Medicare coverage for PET scans. Health Technol Trends 13 (2):1-5, 2001.
verschickt zur 41.Sitzung	Gambhir, S., Czernin, J., Schwimmer, J, Silverman, D. H., Coleman, R. E., and Phelps, M. E. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 42, 1S-93S. 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	Agencia Eval Tecnol Sanit, Perez Lozano, J., and Perez de la Blanca, E. B. [Positron Emission Tomography: research sythesis on effective-

	ness in specific indications - systematic review]. 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
verschickt zur 39.Sitzung	Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
verschickt zur 39.Sitzung	Cowley, D., Corabian, P., Hailey, D., and Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging in the assessment of myocardial viability: Part 1: overview; Part 2: Details of studies. 1999.
verschickt zur 39.Sitzung	INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
verschickt zur 39.Sitzung	Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.
verschickt zur 40.Sitzung	MSAC Medicare Services Advisory Committee Australien 2000
verschickt zur 47.Sitzung	AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.
d) gesundheitsökonomische Gutachten	
verschickt zur 41.Sitzung	A. Müller, D. Stratmann-Schöne, T. Klose, R. Leidl. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht 2000

17.5.2.2. Kommentierte Literaturliste

1. Adams E, Asua J, Conde Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I et al. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.
Kommentar: HTA-Bericht, indikationsbezogen in die Auswertung miteinbezogen
2. Agencia Eval Tecnol Sanit, Perez Lozano J, Perez de la Blanca EB. [Positron Emission Tomography: research sythesis on effectiveness in specific indications - systematic review]. 2000.
Kommentar: HTA Bericht in spanisch, in die HTA-Auswertung einbezogen
3. AETMIS and Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.
Kommentar: Kanadischer HTA-Bericht zu verschiedenen Indikationen, in die Auswertung einbezogen
4. Akinboboye OO, Idris O, Cannon PJ, Bergmann SR. Usefulness of positron emission tomography in defining myocardial viability in patients referred for cardiac transplantation. Am J Cardiol 1999; 83(8):1271-1274.
Kommentar: Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe
5. Beanlands RS, Nahmias C, Gordon E, Coates G, deKemp R, Firnau G et al. The effects of beta(1)-blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction: A double-blind, placebo-controlled, positron-emission tomography study. CIRCULATION 2000; 102(17):2070-2075.
Kommentar: Keine Studie zur Evaluierung der PET. Die PET wird als Ergebnisparameter zur Beurteilung verschiedener therapeutischer Optionen genutzt.
6. Beller GA, Zaret BL. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. CIRCULATION 2000; 101:1465-1478.
Kommentar: Übersichtsarbeit

7. Bengel FM, Schwaiger M. Nuklearmedizinische Untersuchungen des Herzens. Radiologe 2000; 40(10):897-903.
Kommentar: Übersichtsartikel

8. Boffa GM, Zanco P, Della Valentina P, et al. Positron emission tomography is a useful tool in differentiating idiopathic from ischemic dilated cardiomyopathy. Int J Card Imag 2000; 74(1):67-74.
Kommentar: Betrifft Kardiomyopathie (keine BfArM-Zulassung)

9. Camici PG, Dutka D. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: Contribution of PET to establishing a link. Am J Physiol - Heart Circulatiry Physiol 2001; 280(3):H929-H936.
Kommentar: Übersichtsarbeit

10. Cave L. HCFA approves medicare coverage of PET scans. J Nat Canc Inst 2001; 93(3):177.
Kommentar: Informationen zu den von der HCFA zugelassenen PET-Indikationen

11. Cent Eval Med Tek, Lassen U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.
Kommentar: HTA in dänischer Sprache, ist in der indikationsbezogenen Auswertung berücksichtigt worden

12. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, Parolini M, Sara R, Massa D et al. Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-99m sestamibi tomography in the identification of cardiac allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation. EUR HEART J 2001; 22(11):964-971.
Kommentar: Betrifft Herztransplantationen (keine BfArM-Zulassung), Studie zur SPECT.

13. Cook GJR. The clinical use of PET - Where are we now? Br J Radiol 2001; 74(881):399-401.
Kommentar: Übersichtsarbeit

14. Cowley D, Corabian P, Hailey D, Alberta Heritage Foundation. Functional diagnostic imaging in the assessment of myocardial viability: Part 1: overview; Part 2: Details of studies. 1999.
Kommentar: HTA-Bericht, in in die Auswertung der HTA-Berichte eingegangen

15. ECRI. HCFA expands Medicare coverage for PET scans. Health Technol Trends 13 (2):1-5, 2001
Kommentar: Kommentar zu den durch die HCFA zugelassenen PET-Indikationen

16. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. Eur J Nucl Med 2000; 27(4):413-418.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

17. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 2001; 42:1S-93S.
Kommentar: Literatur-Übersicht, wurde in die Literaturdatenbank des Ausschusses aufgenommen (siehe auch Einzelauswertung kolorektale Karzinome)

18. Hahn K, Schwaiger M. IV. Münchner Nuklearmedizin-Symposium, 21.-22.09.2001. 2001.
Kommentar: Unterlagen zum Symposium

19. Hillejan L, Nemat A, Teschler H, Stamatis G. Preoperative evaluation before thoracic surgery (1). Chirurg Praxis 2001; 58(3):431-443.
Kommentar: Übersichtsarbeit

20. Hojris I, Sand NP, Andersen J, Rehling M, Overgaard M. Myocardial perfusion imaging in breast cancer patients treated with or without post-mastectomy radiotherapy. Radiother Oncol 2000; 55(2):163-172.
Kommentar: Studie zur SPECT

21. Hwang B, Liu RS, Chu LS, Lee PC, Lu JH, Meng LC. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability in Kawasaki disease using different therapies. Nucl Med Commun 2000; 21(7):631-636.
Kommentar: Keine durch das BfArM zugelassene Indikation. Keine Studie zur Evaluierung des diagnostisch-therapeutischen Nutzens der PET bei dieser Indikation

22. Kaufmann PA, Gnecchi-Ruscone T, di Terlizzi M, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. CIRCULATION 2000; 102(11):1233-1238.
Kommentar: Keine Studie zur Evaluierung des diagnostisch-therapeutischen Nutzens der PET. Die PET wird als Ergebnisparameter angewendet.

23. Kuwabara Y, Watanabe S, Nakaya J, Fujiwara M, Hasegawa R, Matsuno K et al. Functional evaluation of myocardial viability by 99mTc tetrofosmin gated SPECT--a quantitative comparison with 18F fluorodeoxyglucose positron emission CT (18F FDG PET). Ann Nucl Med 1999; 13(3):135-140.
Kommentar: Studie ohne follow zum Vergleich der Ergebnisse der SPECT und der PET. Aufgrund des fehlenden follow ups und therapeutischen Bezugs als Vorstudie anzusehen.

24. Li ST, Tack CJ, Fananapazir L, et al. Myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35(7):1867-1873.
Kommentar: Keine vom BfArM zugelassene Indikation. Keine Studie zum diagnostisch-therapeutischen Nutzen der PET bei dieser Indikation

25. McFalls EO, Baldwin D, Kuskowski M, Liow J, Chesler E, Ward HB. Utility of positron emission tomography in predicting improved left ventricular ejection fraction after coronary artery bypass grafting among patients with ischemic cardiomyopathy. Cardiology 2000; 93(1-2):105-112.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

26. MDK Gemeinschaft - Projektgruppe 20 "PET". Positronen-Emissions-Tomographie. 1999.
Kommentar: siehe indikationsbezogene Darstellungen

27. medicare, Tunis S, Stojak M, Richardson S, Burken M, Londner M et al. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 15-12-2000.
Kommentar: Dokument zu den von der HCFA zugelassenen PET-Indikationen

28. Mesotten L, Maes A, Herregods MC, et al. PET "reversed mismatch pattern" early after acute myocardial infarction: Follow-up of flow, metabolism and function. Eu J Nucl Med 2001; 28(4):466-471.
Kommentar: Studie zur PET-Diagnostik nach akutem Myokardinfarkt. Der diagnostisch-therapeutische Nutzen der PET wurde nicht untersucht.

29. Miles KA. An approach to demonstrating cost-effectiveness of diagnostic imaging modalities in Australia illustrated by positron emission tomography. Australas Radiol 2001; 45(1):9-18.
Kommentar: Modellanalyse zur potentiellen Kosteneffektivität der PET bei diversen Indikationen im Kontext des australischen Gesundheitssystems. Keine Wirksamkeitsstudie, siehe Detailauswertung

30. MSAC, Commenwelth of Australia. Positron emission tomography. Final MSAC assessment report. 2000.
Kommentar: HTA-Bericht, wurde in der indikationsbezogenen Auswertung von HTA-Berichten berücksichtigt (siehe einzelne Kapitel)

31. Müller A, Stratmann D, Klose T, Leidl R. Ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht. 2000.
Kommentar: Systematischer, indikationsbezogener HTA-Bericht über gesundheitsökonomische Studien zur PET. Siehe Einzeldarstellung.

32. Norby EH, Van Heertum R, Murphy E, Baldwin P. PET in clinical practice. Lippincotts Prim Care Pract 1999; 3(6):559-573.
Kommentar: Übersichtsarbeit

33. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth OA, Myhre ES, Aas M, Gribbestad IS, Eikvar LK et al. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
Kommentar: HTA-Bericht in norwegischer Sprache, wurde bei der indikationsbezogenen Auswertung von HTA-Berichten berücksichtigt

34. Okumura W, Iwasaki T, Ueda T, Seki R, Miyajima A, Hatori T et al. [Usefulness of 18F-FDG PET for diagnosis of cardiac sarcoidosis]. Kaku Igaku 1999; 36(4):341-348.
Kommentar: Keine vom BfArM zugelassene Indikation. Vorstudie. Der Einfluss der PET auf diagnostisch-therapeutische Entscheidungen bei dieser Indikation wird nicht untersucht

35. Pagano D. Hibernating myocardium in post-ischaemic heart failure: pathophysiology, identification and revascularisation. Ann R Coll Surg Engl 2000; 82(4):236-242.
Kommentar: Übersichtsarbeit

36. Pasquet A, Lauer MS, Williams MJ, Secknus MA, Lytle B, Marwick TH. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Impact of pre-operative myocardial function, perfusion, and metabolism (see comments). Eu Heart J 2000; 21(2):125-136.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

37. Pennell DJ, Ray SG, Davies G, Burgess M, Webster J, Slomka P et al. The carvedilol hibernation reversible ischaemia trial, marker of success (CHRISTMAS) study. Methodology of a randomised, placebo controlled, multicentre study of carvedilol in hibernation and heart failure. Int J Cardiol 2000; 72(3):265-274.
Kommentar: Studie zur Wirksamkeit von Carvediol. Die PET wird nicht eingesetzt. Zur Beurteilung hibernierenden Myokardgewebes wird u.a. die SPECT eingesetzt

38. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. J Nucl Med 2000; 41(4):661-681.
Kommentar: Übersichtsarbeit

39. Rickers C, Sasse K, Buchert R, Stern H, van den Hoff J, Lubeck M et al. Myocardial viability assessed by positron emission tomography in infants and children after the arterial switch operation and suspected infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36(5):1676-1683.
Kommentar: Keine vom BfArM zugelassene Indikation. Hochspezielle, stationäre, kinderkardiologische Indikation.

40. Rimoldi O, Spyrou N, Foale R, Hackett DR, Gregorini L, Camici PG. Limitation of coronary reserve after successful angioplasty is prevented by oral pretreatment with an alpha1-adrenergic antagonist. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36(3):310-315.
Kommentar: Pharmakologische Wirksamkeitsstudie. Keine Evaluierung des diagnostisch-therapeutischen der PET. Die Ergebnisse von PET-Untersuchungen werden als Vergleichswert zwischen den evaluierten therapeutischen Optionen genutzt. Es kommt ein nicht vom BfArM zugelassener Tracer zur Anwendung.

41. Robert G, Milne R, NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3[16]. 1999.
Kommentar: HTA-Bericht zur Planung zu Forschungsvorhaben zur PET.

42. Rohatgi R, Epstein S, Henriquez J, Ababneh AA, Hickey KT, Pinsky D et al. Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2001; 87(9):1096-9, A6.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

43. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. Clin Physiol 2001; 21(1):114-122.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

44. Schwitter J, DeMarco T, Kneifel S, von Schulthess GK, Jorg MC, Arheden H et al. Magnetic resonance-based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. CIRCULATION 2000; 101(23):2696-2702.
Kommentar: Pilotstudie an gesunden Probanden

45. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. CIRCULATION 2001; 103(18):2230-2235.
Kommentar: Pilotstudie an gesunden Probanden sowie Patienten. Keine Schlussfolgerungen über den diagnostisch-therapeutischen Nutzen der Patienten möglich (inhomogene, gemischte Probanden- / Patientengruppe, fehlender follow up zur Outcome-Beurteilung, fehlende Beurteilung des Einflusses auf therapeutische Entscheidungen). Anwendung der nicht vom BfArM zugelassenen Ammoniak-PET.

46. Siebelink HM, Blanksma PK, Crijns HJ, Bax JJ, van Boven AJ, Kingma T et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. J Am Coll Cardiol 2001; 37(1):81-88.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

47. Stowers SA, Eisenstein EL, Th-Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones-AD J et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. Ann Emerg Med 2000; 35(1):17-25.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

48. Tani T, Teragaki M, Watanabe H, Muro T, Yamagishi H, Akioka K et al. Prediction of functional recovery in patients with myocardial infarction after revascularization--comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Jpn Circ J 2001; 65(3):177-181.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

49. Tanser P, Baird M, Bogaty P, et al. 2000 Revision of the Canadian Cardiovascular Society 1997 Consensus Conference on the Evaluation and Management of Chronic Ischemic Heart Disease. Can J Cardiol 2000; 16(12):1513-1536.
Kommentar: Darstellung der Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz

50. Uberfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. J Heart Lung Transplant 2000; 19(4):317-323.
Kommentar: Anwendung eines nicht vom BfArM zugelassenen Tracers. Studie untersucht nicht den diagnostisch-therapeutischen Nutzen der PET in Bezug auf Outcomes und Einfluss auf Therapieentscheidungen

51. Wiggers H, Nielsen TT, Bottcher M, et al. Positron emission tomography and low-dose dobutamine echocardiography in the prediction of postrevascularization improvement in left ventricular function and exercise parameters. Am Heart J 2000; 140(6):928-936.
Kommentar: Vergleich der PET zur LDD-Echokardiografie in Bezug auf das angiografische Ergebnisse 6 Monate nach Revaskularisierung. Keine Studie zum diagnostisch-therapeutischen Nutzen anhand der Outcomes und des Einflusses auf therapeutische Entscheidungen

17.5.2.3. Einzelauswertungen der Primärstudien

Titel der Studie	Siebelink et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. J Am Coll Cardiol 37(1), 81-88. 2001.
Studientyp nach Durchsicht	RCT
Fragestellung/ Indikation	Vergleich der N-13-Ammoniak / FDG-18–PET mit der Ruhe- / Stress- Tc-99m-sestamibi-SPECT in Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen und die Outcomes bei Patienten mit KHK, bei denen eine Revaskularisation erwogen wurde
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	103 Patienten mit gestörten linksventrikulären Herzwandbewegungen und Verdacht auf gefährdetes Myokardium (89 Männer, 14 Frauen, mittleres Alter 62 Jahre (PET), 63 Jahre (SPECT)). Die Studiengruppe wurde aus Patienten rekrutiert, die an das Universitätsklinikum Groningen, Niederlande, zur Routinediagnostik mittels koronarer Angiographie aufgrund klinischer Symptomatik überwiesen wurden (u.a. Angina, myokardiale Ischämie, Arrhytmien, Herzversagen). Als weiteres Einschlusskriterium musste eine Stenose einer Koronararterie von größer 50% vorliegen, in deren Versorgungsgebiet abnorme Herzwandbewegungen zu beobachten sein und ein Einfluss einer weiteren bildgegebenden Diagnostik auf das weitere therapeutische Vorgehen durch das entsprechende Team der Universität Groningen zu erwarten sein. Eine Reihe von Ausschlusskriterien sind angegeben.
Intervention	Bei allen 103 Patienten wurde sowohl die PET als auch die SPECT durchgeführt. Durch Randomisation bestimmt wurde beim einzelnen Patienten jedoch nur ein Verfahren zu weiteren Therapieplanung genutzt. PET: Dynamische N-13-Ammoniak-Dipyridamol und FDG-18-Aufnahmen in einem 1-Tages-Protokoll; Aufnahme in supiner Position, Siemens ECAT-Positronen-Kamera, Auflösung 6 mm, Dipyridamol-Infusion (0,56 mg/kg Körpergewicht in 4 Min.), die Aufnahme wurde begonnen durch Injektion von 370 MBq N-13-Ammoniak 6 Min. nach dem Start der Dipyridamol-Injektion und für 15 Minuten fortgesetzt; Aufnahmen mit FDG-18 wurden nach der Injektion von 185 MBq FDG-18 gestartet und über 55 Min. fortgeführt; Transmissionsmessung beschrieben; Die Ärzte des PET-Zenters bildeten die Untersuchungsergebnisse auf einheitlichen (entsprechend den SPECT-Ergebnissen) polaren Karten ab, die an das Studienzenter geschickt wurden.
Vergleichs intervention	SPECT: Ruhe- sowie Stress-SPECT mit Tc-99m-sestamibi SPECT, 2-Tage-Protokoll, Stress-SPECT: Infusion von Dipyridamol (0,56 mg/kg Körpergewicht in 4 Minuten), Infusion von 600 MBq Tc-99m-sestamibi 6 Min. nach Deginn der Dipyridamol-Infusion, die Bildaufnahme wurde nach 60 Min. gestartet; 3 Tage später wurde eine Ruheaufnahme 60 Min. nach Injektion von 600 MBq Tc-99m-sestamibi durchgeführt; Siemens Orbiter Single-Head Gamma-Kamera, ICON-software; Die Aufnahmen wurden von 2 erfahrenen Untersuchern analysiert und das Ergebnis konsentiert, Einteilung in 3 Schweregrade: normal, gefährdet, nicht-vital. Die Ergebnisse wurden in einheitliche (entsprechend den PET-Ergebnissen) polare Karten eingetragen und das Studienzenter verschickt
Therapeutischer Kontext	Das Revaskularisations-Team der Universität Groningen hatte zu entscheiden, ob bei den Patienten eine PTCA, CABG oder medikamentöse Therapie durchgeführt werden sollte. Es wurde die regulären Kriterien des Teams angewandt, wonach aus Voruntersuchungen begründet mindestens 20% gefährdetes Myokard in einer Region vorliegen sollte, deren versorgende Arterie zu mindest 50% stenosiert war
Verblindung	nach der Randomisation wurde nur die einheitliche und somit verblindete

	Karte, welche die Untersuchungsergebnisse der randomisierten Technik (PET oder SPECT) repräsentiert, an das Revaskularisations-Team weitergegeben. Dieses war somit vollständig uninformiert, ob die Ergebnisse einer SPECT- oder PET-Aufnahme abgebildet waren.
Randomisation	ja, gewichtet nach Geschlecht, Alter und Ein- oder Zweigefäßerkrankung
Outcomes	Der Endpunkt dieser Studie war das ab der Randomisation kardial ereignisfreie Überleben während des Follow-up; kardiale Ereignisse schlossen den kardialen Tod, Myokardinfarkt und ungeplante Revaskularisation ein; ein kardialer Tod war als plötzlicher Herztod, Tod nach Beginn von Symptomen, die auf eine kardiale Ischämie deuten und Herzversagen ein
Follow up	Follow up zu kardialen Ereignissen: 28 ± 1 Monate (median 28 Monate, maximal 46 Monate)
Drop Outs	von 112 Patienten in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 103 randomisiert (Gründe angegeben); 1 drop out (lost to follow up)
Statistische Auswertung	Die Studie wurde geplant mit einer 80%igen Power einen 20%igen Unterschied der Ereignisraten zwischen den beiden Gruppen demonstrieren zu können (Fallzahlberechnung); das erste kardiale Ereignis pro Patient wurde entsprechend dem intention-to-treat-Prinzip berücksichtigt (auch wenn es vor Therapiebeginn eintrat), Kaplan-Meier-Verfahren und log-rank-Statistik, explorative Subgruppen-Analysen unter Anwendung von Cox-Regressions-Modellen
Vorschlag zur Evidenzbewertung	I
Ergebnisse	Keine statistisch signifikanten Unterschiede der Baseline-Charakteristika. Die Prävalenz des mittleren Größe des normalen, nicht-vitalen und gefährdeten Myokards unterschied sich zwischen den 103 PET und 103 SPECT-Aufnahmen nicht. Kein Unterschied der medianen Nachbeobachtungszeit (28 Monate PET, 29 Monate SPECT). Die Therapieentscheidungen der 49 Patienten, die der PET zurandomisiert worden waren (12 PTCA, 14 CABG, 23 medikamentöse Therapie) waren vergleichbar mit den Entscheidungen bei den 54 der SPECT zurandomisierten Patienten (15 PTCA, 13 CABG, 26 medikamentöse Therapie). In Bezug auf auf die Ereignis-freie Überlebenszeit konnten keine Unterschiede zwischen der PET und der SPECT beobachtet werden (PET 11 versus 13 nach SPECT, kein signifikater Unterschied (log-rank-test)). Multivariate Anlysen (Cox-Modelle) zeigten keine Subgruppen, die eher von der PET oder SPECT profitieren könnten
Fazit der Verfasser	Es konnte kein Unterschied zwischen PET und SPECT in Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen und die Ereignis-freie Überlebenszeit beobachtet werde. Beide Techniken eignen sich zur Diagnostik bei Patienten, bei denen eine Revaskularisation erwogen wird. Die Bedeutung der verbesserten Prognose für das funktionelle Ergebnis fand in dieser Studie keine Berücksichtigung.
Fazit des Auswerters	Methodisch hochwertige Studie zur diagnostischen Wertigkeit der PET im Vergleich zur SPECT bei der untersuchten Zielindikation. Offen bleibt die Frage, der fehlende Unterschied zwischen PET und SPECT auch auf den fehlenden Nutzen beider Verfahren zurückzuführen sein kann.

Titel der Studie	Tani et al. Prediction of functional recovery in patients with myocardial infarction after revascularization--comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Jpn.Circ.J 65(3), 177-181. 2001.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Übereinstimmung der niedrig-dosierten Dobutamin-Stress-Echokardiographie (LDDSE) and FDG-PET in der Fähigkeit die myokardial Vitalität zu bestimmen und die funktionale Erholung des Myokards nach Revaskularisation vorherzusagen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	30 Patienten, die nach akutem (6 Pat.) oder zurückliegenden ischämischen Ereignis (24 Pat.) einer Revaskularisationsbehandlung unterzogen wurden (29 Männer, 1 Frau, mittleres Alter 62 Jahre); Post-Infarkt-Angina in der Anamnese;
Intervention	Bei allen Patienten wurde eine LDDSE, eine PET sowie als Goldstandard eine Ruhe-Echokardiographie 5 ± 3 Monate nach LDDSE und PET durchgeführt, ebenso erfolgte im gleichen Zeitraum eine koronare Angiographie Niedrig dosierte Dobutamin-Stress-Echokardiographie (LDDSE): Hewlett Packard Sonos 2500 mit 2,5-MHz Transducer; Dobutamin-Infusion: initiale Dosis 5µg pro kg KG pro Min., die Dosis wurde nach 4 Min. auf 10µg pro kg KG pro Min. gesteigert und danach alle 4 Min. um jeweils 10µg pro kg KG pro Minute gesteigert; Abbruchkriterien (z.B. klinische Symptomatik) sind angegeben; die LDDSE erfolgte bei niedriger Dobutamin-Dosis (5 oder 10µg pro kg KG pro Min.); Analyse der Aufnahmen unter Nutzung eines 13-Segmente-Modells; durch visuelle Bewertung der endokardialen Bewegung und der Wandverdickung wurde der Grad der Abnormität der Wandbewegungen als normal, hypokinetisch, akinetisch, dyskinetisch oder hyperkintetisch eingeschätzt (Scores 0-4); vor und nach Revaskularisation wurde ein Wandbewegungsindex kalkuliert (keine näheren Angaben); für die LDDSE wurde ein Vitalitätsnachweis als eine Abnahme der abnormalen Segmente um mehr als 1 Grad im Vergleich der Ruheaufnahmen zu den Aufnahmen unter niedrig dosiertem Dobutamin definiert; bei den 6 CABG-Patienten wurde die LDDSE nach Revaskularisation durchgeführt, im Durchschnitt 10 Tage nach Myokardinfarkt
Vergleichs intervention	1. PET: Shimadzu-SET 1400 W-10 PET Scanner; Auflösung 4,5 mm; Infusion von 148-407 MBq F-18-FDG, nach 60 Minuten Aufnahme von 10 Min., kein Hinweis auf 3D-Aufnahmen; der linke Ventrikel wurde unter Nutzung des 13-Segmente-Modells aufgeteilt, jedes Segment der echokardiografisch dysfunktionellen Gebiete wurde unter Nutzung einer Farbkarte, die die Tracer-Aufnahme widerspiegelte, auf einer 4-Punkte-Skala eingeordnet: normal, leicht reduziert, moderat reduziert, stark reduziert oder keine Aufnahme; die ersten beiden Kategorien wurden als vital eingestuft, die letzten beiden Kategorien als nicht vital; wurde bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Behandlung durch CABG) im Durchschnitt 10 Tage nach Myokardinfarkt durchgeführt
Therapeutischer Kontext	24 Pat. PTCA >= 1 Monat nach ischämischen Ereignis, 6 CABG innerhalb 24 Stunden nach akutem Myokardinfarkt; ob und wie die bildgebenden Verfahren das therapeutische Vorgehen beeinflusst haben, ist nicht beschrieben
Verblindung	LDDSE: 2 unabhängige Untersucher analysierten ohne Kenntnis der Ergebnisse der szintigraphischen Aufnahmen die Echokardiogramme
Randomisation	Keine
Outcomes	Besserung von abnormalen Wandbewegungen von Herzwandsegmenten. Als Besserung der regionalen Funktion wurde eine Besserung des Wandbewegungsindex (siehe oben, Berechnung nicht näher beschrieben) um einen Grad definiert („im Vergleich der Ruhe- mit den follow-up-Echokardiographien“ [in Ruhe?]). Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der LDDSE und PET wurden berechnet

<table>
<tr><td>Follow up</td><td>5 ± 3 Monate</td></tr>
<tr><td>Drop Outs</td><td>Keine Angabe</td></tr>
<tr><td>Statistische Auswertung</td><td>Berechnung der Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Werte, die Werte der zugehörigen 4-Felder-Tafeln sind den Abbildungen zu entnehmen</td></tr>
<tr><td>Vorschlag zur Evidenzbewertung</td><td>IIb</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse</td><td>Alle Patienten wurden revaskularisiert. Von 390 analysierten Herzwandsegementen zeigten vor Revaskularisierung 110 (28%) abnorme Herzwandbewegungen. Durch die LDDSE konnte in 66 dieser 110 Segmente vitales Gewebe nachgewiesen werden und 58 dieser vitalen Segmente erholten sich. Mit der FDG-PET wurden 78 der 110 abnormen Segmente als vital diagnostiziert und 72 dieser Segmente zeigten eine Besserung der Herzwandbewegungen nach Therapie.

Diagnostische Zuverlässigkeit
<table>
<tr><td></td><td>FDG-PET</td><td>LDDSE</td></tr>
<tr><td>Sensitivität</td><td>90%</td><td>84%</td></tr>
<tr><td>Spezifität</td><td>64%</td><td>80%</td></tr>
<tr><td>PPV</td><td>79%</td><td>88%</td></tr>
<tr><td>NPV</td><td>78%</td><td>75%</td></tr>
</table>
Übereinstimmung PET vs. LDDSE
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">LDDSE</td></tr>
<tr><td></td><td>Vital.+</td><td>Vital.-</td></tr>
<tr><td colspan="3">PET</td></tr>
<tr><td>Vital.+</td><td>60 (55%)</td><td>18 (16%)</td></tr>
<tr><td>Vital.-</td><td>6 (5%)</td><td>26 (24%)</td></tr>
</table>
24 nicht übereinstimmende Befunde: Von den 18 durch die PET nicht jedoch durch die LDDSE als vital eingestuften Regionen, zeigten 8 (44%) eine Erholung. Von den 6 durch die LDDSE, nicht jedoch durch die PET als vital eingestuften Regionen, kam es in 4 (67%) zu funtionellen Erholungen.</td></tr>
<tr><td>Fazit der Verfasser</td><td>Beide Methoden haben eine gute Sensitivität zur Diagnose der regionalen Funktion nach Revaskularisation, die LDDSE zeigt jedoch eine höhere Spezifität in Bezug auf die Diagnose der Vitalität und einen besseren positiv prädiktiven Wert in Bezug auf die linksventrikuläre Funktionserholung.</td></tr>
<tr><td>Fazit des Auswerters</td><td>Die Auswertungen beziehen sich auf die funktionale Wiederherstellung von Herzsegmenten. So ergeben sich 390 „Beobachtungseinheiten“ bei 30 Patienten. Die knappe Beschreibung der Patienten und der zeitlichen Zusammenhänge zwischen den diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen lässt auf eine inhomogene Patientengruppe und eine wenig geplante Studiendurchführung schließen. Auch die einmalige Follow-up-Echokardiographie ist ohne mit einer hohen zeitlichen Varibilität (5 ± 3 Monate). Es fehlt gänzlich die Beobachtung der klinischen Verlaufs bei den Patienten. Trotz der formalen Einstufung als IIb-Studie, muss die Aussagefähgkeit der Studie für den Vergleich der klinische Wertigkeit der Methoden aufgrund der Anlage der Studie als sehr präliminär eingestuft werden. Die schlechte Berichtsqualität ermöglicht zudem keine abschließende Beurteilung der Studie.</td></tr>
</table>

Titel der Studie	Rohatgi et al. Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. Am J Cardiol. 87(9), 1096-9, A6. 1-5-2001.
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Analyse
Fragestellung/ Indikation	Nutzen der PET in der Vorhersage kardialer Ereignisse und der Überlebenszeit bei Patienten mit KHK und schwerer linksventrikulärer Dysfunktion
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	99 Patienten, bei denen in diesem Zentrum im in Zeitraum Oktober 1995 bis März 1999 eine PET zur Beurteilung des Vitalität des Myokards durchgeführt worden war; KHK bekannt; Entscheidung zur Revaskularisation stand bevor, alle Patienten hatten basierend auf einer Tl-Szintigraphie kein vitales Myokard; nur diejenigen Patienten wurden eingeschlossen, bei denen follow-up-Informationen eruierbar waren (99 von 144 Patienten); 81 Frauen, 18 Männer, Alter 60 ± 11 Jahre (mean ± SD)
Intervention	PET: ECAT Exact, Transmissionsmessung durchgeführt, Perfusionsbestimmung mit N-13-Ammoniak (20mCi), Vitalitätsbestimmung mit F-18-FDG (10mCi), kein Hinweis auf 3D-System
Vergleichsintervention	Thallium-Szintigraphie (Legende zu Fig. 1), einzige weitere Angaben: „All patients had no viable myocardium based on thallium imaging (including 24-hour scan)“
Therapeutischer Kontext	Entscheidung über Revaskularisations-Behandlung
Verblindung	2 Untersucher analysierten die PET-Aufnahmen ohne Kenntnis der Anamnese
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Überlebenszeit beim letzten follow-up, Krankenhausaufenthalte, Gesundheitsstatus, kardiales Ereignis (wie in Telefonbefragungen oder Krankenhausaufzeichnungen ermittelt)
Follow up	25 ± 9 Monate (Spannweite 9 bis 50 Monate)
Drop Outs	entfällt
Statistische Auswertung	Vergleiche kontinuierlicher Daten: Varianzanalyse mit einem post hoc Bonferroni Test; Pre- und post-PET-Auswurffraktionen wurden durch einen gepaarten t-Test verglichen; Proportionen wurden mit Fisher’s exakten Test oder einem Chi-Quadrat-Test verglichen
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei 58 (59%) der 99 Patienten zeigte sich in der PET hibernierendes Gewebe; die Patienten wurden retrospektiv in 4 Gruppen eingeteilt: Hibernierend + revaskularisiert, Hibernierend + medik. Bhdl., Infarkt + revaskularisiert, Infarkt + medik. Bhdl.; die Überlebenszeit der Patienten beim letzten Follow-up war bei den Patienten mit vitalem Gewebe höher, wenn diese einer Revaskularisationsbehandlung unterzogen worden waren; auf die Überlebenszeit der Patienten mit nicht-vitalem Gewebe erbrachte die Revaskularisation im Vergleich mit einer rein medikamentösen Behandlung keinen Vorteil; bei den Gruppen mit vitalem Gewebe kam es bei 69% zu kardialen Ereignissen im follow-up, bei den Patienten mit nicht-vitalem Gewebe erreichte die Rate kardialer Ereignisse nach Revaskularisation 50%, bei medikamentöser Behandlung 64%
Fazit der Verfasser	Die PET hat einen hohen Nutzen in der Erkennung von Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, bei denen ein hohes Risiko für ein kardiales Ereignis besteht. Ebenso können Patienten identifiziert werden, die sicher einer Bypass-Operation unterzogen werden können und mit einer bedeutenden Reduktion kardialer Ereignisse sowie Verbesserung der kardialen Funktion rechnen können.
Fazit des Auswerters	Die retrospektive Analyse weist erhebliche methodische Schwächen auf. So ist eine durch Szintigrafie-Untersuchungen vorselektionierte Gruppe in die Auswertung eingegangen. Es bleibt im Fazit der Verfasser völlig unberücksichtigt, dass das Ergebnis ebenso vorteilhaft für die Tl-Szinzigrafie

	ausfallen hätte können, wenn Patienten, bei denen in einer zuerst durchgeführten PET kein hibernierendes Myokard vorgelegen hätte, zusätzlich einer Tl-Szintigrafie unterzogen worden wären. Diese methodische ist schon in der Übersichtsarbeit der AHA 1991 in Bezug auf Studien, die Ende der 1980er Jahre durchgeführt worden waren, formuliert worden. Eine Beschreibung der Tl-Szintigrafie fehlt gänzlich. Es sind nur Daten von Patienten verwendet worden, von denen Follow-up-Daten erhältlich waren, was zu einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Selektionsbias führt. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sind weitere, erhebliche Verzerrungsquellen zu erwarten (nicht gesicherte Struktur-, Beobachungs-, und Regiegleichheit).

Titel der Studie	Pasquet et al.. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. Impact of pre-operative myocardial function, perfusion, and metabolism. Eu Heart J 21(2), 125-136. 2000.
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Prädiktiver Wert der PET und der DEC in Bezug auf die globale präoperative linksventrikuläre Funktion nach Bypass-Operation bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion
Beschreibung des Untersuchungs-kollektives (Ein-/ Aus-schlusskriterien)	66 Patienten (56 Männer, 10 Frauen), Alter 63 ± 11 Jahre mit einer stabilen KHK und einer herabgesetzten linksventrikulären Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35%, im Mittel 28 ± 5%), die revaskularisiert wurden
Intervention	Bei allen Patienten wurden die PET sowie die Stressechokardiografie durchgeführt (innerhalb einer Woche, meistens an aufeinanderfolgenden Tagen). Ein 7-Segmente-Modell wurde zum Vergleich der Ergebnisse beider Verfahren genutzt. PET: Rb-82- (40-60 mCi) und FDG-PET unter pharmakodynamischer Belastung mit Dipyridamol (0,56 mg pro kg KG), nach dieser Perfusions-PET Durchführung der FDG-PET. Es wird auf Protokolle verwiesen, die in anderen Veröffentlichungen beschrieben sind. Kein Hinweis auf 3D-System. Visuelle Auswertung durch 2 Untersucher.
Vergleichs-intervention	Stress-Echokardiografie: unter pharmakodynamischer Belastung mit Niedrig- und Hochdosis-Dobutamin-Atropin (DEC). In Bezug auf die Durchführung wird auf ein an anderer Stelle veröffentlichtes Protokoll verwiesen. Im „Niedrig-Dosis"-Bereich wurden 5µg pro kg KG pro Min. über 3 Min. und anschließend 10µg pro kg KG pro Min. über weitere 3 Min. appliziert. Im folgenden „Hochdosis"-Bereich wurden die Dosen bis auf 40µg pro kg KG pro Min. (+Atropin 1-2mg i.v.) gesteigert. Echokardiokardiografie in Ruhe, nach der 5mg-, 10mg- und Maximal-Dosis-Phase. Visuelle Auswertung durch 2 Untersucher.
Therapeutischer Kontext	Bei allen Patienten wurde nach der PET und der DEC eine Koronar-Angiografie durchgeführt (Auswertung ohne Kenntnis der PET und DEC) und die Patienten einer Bypass-Operation unterzogen.
Verblindung	PET- und DEC-Aufnahmen sowie die follow-up-Echokardiografie wurden jeweils durch 2 Untersucher analysiert, die über die Ergebnisse des jeweils anderen Verfahrens nicht informiert waren
Randomisation	PET und DEC wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt
Outcomes	2D-Echokardiografie zur Beurteillung der linksventrikulären Funktion in Ruhe (siehe auch Follow-up); als „Goldstandard" zur Vitalitätsbeurteilung wurde die Erholung der segmentalen oder globalen Funktion angesehen; eine Besserung der globalen Funktion war als eine mehr als 5%ige Vergrößerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion definiert
Follow up	10 ± 3 Wochen nach der Bypass-Operation Durchführung einer prospektiv geplanten 2D-Echokardiografie
Drop Outs	7 Patienten mit perioperativen Infarkten wurden von der Analyse ausgeschlossen (neue aborme Wandbewegungen nach der Operation)
Statistische Auswertung	Berechnung der Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte. Es wurden Variablen zwischen Patienten mit oder ohne peri-operativen Ereignissen und Patienten mit oder ohne post-chirurgischen Funktionsverbesserungen verglichen. Unterschiede kontinuierlicher Variablen wurden mittels t-Test und Wilcoxon-Rangsummentest, Differenzen kategorieller Variablen mittels des Chiquadrat-Testes verglichen. ROC-Kurven, Mantel-Haenzel-Tests, lineare und logistische Regressionen wurden für weitere explorative Analysen eingesetzt.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Bei 59 Patienten konnte die prä- und postoperative Ejektionsfraktion aus-

	gewertet werden. Die Sensitivitäten und Spezifitäten sind nicht explizit angegeben, können aber aus Fig. 3 abeschätzt werden: DEC: Sens. 94%, Spez. 52%; PET: Sens. 78%, Spez. 52%; 4-Felder-Tafeln fehlen. Die Angabe prädiktiver Werte fehlt. Die ROC-Kurven und multivariaten Analysen deuten auf eine Überlegenheit der DEC gegenüber der PET hin.
Fazit der Verfasser	Bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion, bei denen eine Revaskularisation erwogen wird, ist die generelle Zuverlässigkeit der PET und der DEC in der Vorhersage der postoperativen Erholung von Myokardgewebe ähnlich. Der stärkste Prädiktor für eine globale Erholung der postoperativen linksventrikulären Funktion ist jedoch ein Anstieg der Ejektionsfraktion unter niedig-dosierter Dobutamin-Infusion
Fazit des Auswerters	Der Studie mangelt es an einer klaren prospektiv geplanten Auswertung. Es sind zwar eine Vielzahl von statistischen Auswertungen und Tests dargestellt, eine prospektiv geplante Primärauswertung wird nicht erkennbar. Es besteht somit das Problem des multiplen Testens und einer daraus folgenden möglichen Fehlinterpretation der Ergebnisse. Prädiktive Werte werden nicht angegeben. Es bleibt unklar, auf welche Weise die Ergebnisse der präoperativen PET und der DEC in die Therapieentscheidung eingegangen ist. Eine (randomisierte) Verblindung gegenüber jeweils einem der Verfahren scheint nicht erfolgt zu sein. Eine längerer follow-up zur Erfassung der Outcomes und der Lebensqualität der Patienten ist nicht erfolgt.

Titel der Studie	McFalls et al. Utility of positron emission tomography in predicting improved left ventricular ejection fraction after coronary artery bypass grafting among patients with ischemic cardiomyopathy. Cardiology 93(1-2), 105-112. 2000.
Studientyp n. Durchs.	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Nutzen der PET in der Vorhersage einer Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach koronarer Bypass-Operation bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	20 aufeinanderfolgende Patienten mit schwerer linksventrikulärer Funktionsstörung aufgrund einer ischämischen Kardiomyopathie; keine weiteren Daten zur Grundgesamtheit, sondern nur Angaben zu der aufgrund der postoperativen Daten durchgeführten Aufteilung in 2 Gruppen (ohne Drop-outs): Gruppe 1 (n=7) Alter 57 ± 12 Jahre; Gruppe 2 (n=10) Alter 58 ± 9 Jahre
Intervention	PET: ECAT 953B/31, F-18-FDG (ca. 10 mCi), Transmissionsmessung beschrieben, bei einigen Patienten zusätzliche Perfusionsmessung (O-15-Wasser, N-13-Ammoniak)
Vergleichsintervention	(Ein Vergleich der beiden szintigrafischen Verfahren erfolgt nicht); Thallium-SPECT: der Typ der Aufnahme inklusive / exklusive körperlicher oder pharmakodynamischer Belastung wurde dem primär behandelnden Arzt überlassen
Therapeutischer Kontext	Die Entscheidung zur Operation basierte auf der Einschätzung des Kardiologen in Verbindung mit der Einschätzung des Operateurs in Bezug auf die Revaskularisierbarkeit der betroffenen Gefäße unter Heranziehung aller vorliegenden diagnostischen Ergebnisse, inklusive der SPECT und PET
Verblindung	Die technische Analyse der PET-Aufnahmen erfolgte ohne Kenntnis des Outcomes
Randomisation	Keine
Outcomes	Besserung der LEVF (gemessen mittels MUGA [und teilweise Echokardiografie])
Follow up	30 Tage (perioperative Periode); bei 11 Patienten weitere Echokardiografie nach durchschnittlich 10 Monaten
Drop Outs	3 Patienten (2 Patienten verstarben vor der Operation, 1 Patient verstarb während der Operation)
Statistische Auswertung	Kategorisierung der Behandlungsergebnisse: als Erfolg wird ein postoperativer Anstieg der LVEF auf >= 5% des präoperativen Ausgangswertes gesehen; Regressionsanalyse mit daraus abgeleiteter Berechnung prädiktiver Werte (Vier-Felder-Tafel rekonstruierbar)
Vors. Evidenzbew.	III
Ergebnisse	Bei 17 Patienten kam es zu einer ereignisfreien Erholung. 7 Patienten ohne Besserung der LVEF >=5%, 10 Patienten mit Besserung der LVEF >= 5%. Als Ergebnis einer Regressionsanalyse würde die PET bei einem zufällig gewählten Schwellenwert einer 88%igen FDG-Aufnahme in der vorderen Ventrikelwand einen PPV 67% bzw NPV 88% in Bezug auf die Vorhersage einer LVEF-Besserung von >= 5% haben.
Fazit der Verfasser	Die Beurteilung der relativen FDG-Aufnahme in die vordere Ventrikelwand mittels PET hilft bei der Vorhersage, welche Patienten am wahrscheinlichsten den größten Anstieg der LVEF erfahren werden
Fazit des Auswerters	Es bleibt unklar in welchem Ausmaß die PET als diagnostische Methode bei der Therapieentscheidung herangezogen worden ist. Die Anwendung der diagnostischen Prozeduren erfolgt nicht standardisiert und wird bei der SPECT gänzlich den Untersuchern überlassen. Die explorativen statistischen Analysen zur Berechnung hypothetischer prädiktiver Werte der PET stehen in keinerlei Zusammenhang mit der Interpretation der PET durch die Kliniker. Es handelt sich insgesamt um eine Vorstudie. Der für die Patienten relevante Outcome und die Lebensqualität waren keine Zielkriterien der Studie. Relevante Informationen zur diagnostischen Wertigkeit der PET sind aus der Studie nicht abzuleiten

Titel der Studie	Saraste et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. Clin Physiol 21(1), 114-122. 2001.
Studientyp nach Durchsicht	Reproduzierbarkeitsstudie, Pilotstudie an gesunden Probanden
Fragestellung/ Indikation	Reproduzierbarkeit der Messung der koronaren Flussreserve (CFR) mittels transthorakaler Doppler-Echokardiografie (TTE) und deren Vergleichbarkeit zur PET
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	10 gesunde Probanden (Männer, Alter 38 ± 12,9 Jahre) zum Vergleich TTE vs. PET sowie weitere 8 gesunde Probanden (Männer, Alter 27,7 ± 4,5 Jahre) zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der TTE; alle Probanden hatten in der Anamnese keine KHK, kein Diabetes, kein Hypertonus, keine Raucher
Intervention	Bei allen 10 Probanden wurde sowohl die TTE als auch die PET in Ruhe und unter pharmakodynamischer Belastung mit Dipyridamol durchgeführt (0,56 mg pro kg KG in 4 Min.). Bei 8 weiteren Probanden wurde die TTE zweimal durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit zu beurteilen (keine PET) TTE: Acuson Sequoia C 256 – Echokardiografie-Gerät mit einem 3,5-MHz Tranducer; Der Fluß in der linken Koronararterie wurde ab Beginn der Dipyridamol-Infusion kontinuierlich über 12 Minuten gemessen. Bei den 8 Probanden der Reproduzierbarkeits-Studie wurde die TTE am jeweils darauffolgenden Tag wiederholt
Vergleichs intervention	PET: ECAT 931/08-Tomograph (Siemens), Tracer O-15-Wasser (1624 ± 99 MBq in 2 Minuten in Ruhe, 1593 ± 103 MBq nach Dipyridamol) und O-15-Kohlenmonoxid (3089 ± 171 MBq), Auflösung 6,5-6,7 mm; Transmissions-Messung; kein Hinweis auf 3D-System; der myokardiale Blutfluss wurde in Ruhe und 2 Min. nach Abschluss der Dipyridamol-Infusion gemessen; der Blutfluss im anterioren Teil des linken Ventrikels wurde als repräsentativ für den Blutfluss im RIVA
Therapeutischer Kontext	Keiner (gesunde Probanden)
Verblindung	Die TEE wurde bei jedem Probanden von zwei Untersuchern getrennt analysiert, denen das Ergebnis der PET nicht bekannt war.
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Übereinstimmungsmaße (Korrelation) in Bezug auf die koronare Flussrate im Ramus interventricularis der linken Koronararterie und PET-Flussmessungen in der korrespondierenden myokardialen Region
Follow up	Kein
Drop Outs	Keine
Statistische Auswertung	Variationskoeffizient; Berechnung der Intraobserver- und Interobserver-Variabilität und Übereinstimmung: Pearson's Korrelations-Koeffizient, Intraclass-Korrelationskoeffizient
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Mittels TTE wurde eine durchschnittliche CFR von 2,72 ± 1,16 (peak diastolic flow velocity [PDV]), 2,56 ± 1,06 (mean diastolic velocity [MDV]) und 1,87 ± 0,49 (velocity time integral [VTI]) gemessen. Mittels PET wurde eine CFR von 2,52 ± 0,84. Die mittels TTE gemessene CFR korrelierte mit den PET-Messungen (MDV r=0,942, p<0,001; PDV r=0,912, p<0,001; VTI r=0,888, p<0,006), die Intraclass Korrelation lag bei 0,929 (MDV) und die Toleranz-Grenzen der Differenzen der CFR bei –0,78 bis 0,72. Die Untersuchung der Reproduzierbarkeit (n=8) erbrachte einen Variationskoeffizient von 6,1 ± 4,3%).
Fazit der Verfasser	Es konnte gezeigt werden, dass die mit der TTE gemessene CFR eine exzellente Korrelation mit der mittels PET gemessenen CFR aufweist. Die TTE-Messungen der CFR waren hoch reproduzierbar.
Fazit des Auswerters	Die Studien ist nicht geeignet die diagnostische Wertigkeit der TEE oder

	PET zu belegen. Die PET wurde als Goldstandard definiert. Sie ist als Phase I/II-Studie einzuschätzen (erste Anwendung eines Verfahrens bei gesunden Probanden). Die Validierung der Ergebnisse sollte bei Patienten mit KHK erfolgen unter Einschluss einer größeren Fallzahl (Fallzahlberechnung) und einem follow unter Beobachtung von Outcomes erfolgen. Erst dann könnten auch Maßzahlen zur diagnostischen Zuverlässigkeit erhoben werden.

Titel der Studie	Everaert et al. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. Eur J Nucl Med 27(4), 413-418. 2000.
Studientyp nach Durchsicht	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Diagnostische Wertigkeit der Stress-SPECT im Vergleich zur Stress-Echokardiografie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	25 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (21 Männer, 4 Frauen, mittleres Alter 59 ± 12 Jahre)
Intervention	Sowohl die SPECT als auch die Stress-Echokardiografie wurden bei allen Patienten in der 2. Woche nach Myokardinfarkt durchgeführt SPECT: MultiSPECT3, Siemens; Low-dose Dobutamin (LDD) gated SPECT 60 Minuten nach Injektion von Tc-99m-Tetrofosmin (925 MBq) in Ruhe und unter Infusion von Dobutamin (10µg pro kg KG pro Min.)
Vergleichs intervention	Als „Goldstandard“ Stress-Echokardiografie (SE): Sonolazer SSA160, Toshiba; in Ruhe und während Infusion von 5 und 10µg Dobutamin pro kg KG pro Min.
Therapeutischer Kontext	Die Ergebnisse wurden nicht in einen therapeutischen Kontext gesetzt (keine Strategie zu Therapieentscheidungen berichtet)
Verblindung	Keine Angaben
Randomisation	Die SPECT und die SE wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt (keine Angabe zur Methodik)
Outcomes	Ergebnis der Stress-Echokardiografie wurde als Goldstandard definiert, anhand dessen Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der SPECT berechnet wurden
Follow up	2 Wochen
Drop Outs	2 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen (Störeffekte durch gastrointestinale Aktivität)
Statistische Auswertung	Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten, Angabe von Vier-Felder-Tafeln
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Berichtet werden Besserungen der LVEF und eines Profils der Herzwanddicke (WT) im Vergleich der Aufnahmen in Ruhe mit denen unter pharmakodynamischer Belastung. Als Besserung bzw. Verschlechterung wurde eine Veränderung um jeweils mehr als 5 Einheiten definiert. LVEF: Konkordanz 35%, Sens. 36%, Spez. 33%, PPV 33%, NPV 36%; WT: Konkordanz 83%, Sens. 82%, Spez. 83%, PPV 82%, NPV 83%
Fazit der Verfasser	Die Messung Dobutamin-induzierter Veränderungen regionaler (Dys-) Funktionen nach akuten Myokard-Infarkten mittels SPECT könnte hilfreich bei der Identifizierung vitalen Myokards sein, insbesondere in Fällen von Perfusionsdefekten mittleren Schweregrades.
Fazit des Auswerters	Da weder Therapieentscheidungen, der für den Patienten relevante Outcome, noch die Lebensqualität Berücksichtigung gefunden haben, ist die Studie als Vorstudie für weiterführende klinische Studien anzusehen. Die Studie zeigt jedoch, dass auch das SPECT-Verfahren neben der PET als bildgebendes Verfahren zur Vitalitätsbeurteilung weiterentwickelt wird.

Titel der Studie	Stowers et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. Ann.Emerg.Med 35(1), 17-25. 2000.
Studientyp nach Durchsicht	RCT
Fragestellung/ Indikation	Führt eine aggressive diagnostische Strategie mit SPECT und frühem Belastungs-EKG bei Patienten mit Brustschmerzen und negativen Befund im EKG zu früherer Entlassung, differenzierterer Anwerndung der Koronarangiografie und zu einer allgemeinen Reduktion der Kosten ohne negativen Folgen auf den Outcome?
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	46 Patienten mit Schmerzen in der Brust (< 12 Stunden), ohne Hinweise auf eine akute Ischämie im EKG, weitere Ein- und Ausschlusskriterien angegeben
Intervention	SPECT: Tc-99m-Tetrofosmin (20-30 mCi); wurde bei allen Patienten durchgeführt, durch Randomisation wurde entschieden, ob das Ergebnis für weitere Entscheidungen genutzt werden konnte oder nicht; standardisiertes diagnostisches Prozedere: nach einem positiven SPECT-Ergebnis: Angiografie, nach negativen SPECT-Ergebnis: Belastungs-EKG
Vergleichs intervention	Therapieentscheidung ohne Kenntnis des SPECT-Ergebnisses dem behandelnden Arzt überlassen
Therapeutischer Kontext	siehe Fragestellung
Verblindung	Im konventionellen Arm war der Therapeut gegenüber dem Ergebnis der SPECT verblindet
Randomisation	Ja (Blockrandomisation (je 8))
Outcomes	Krankenhaus-Aufenthaltsdauer, Kosten
Follow up	30 Tage
Drop Outs	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Wilcoxon-Rangsummen-Tests
Vorschlag zur Evidenzbewertung	I
Ergebnisse	Jeweils 23 Patient wurden der SPECT-Gruppe bzw. der Gruppe ohne Nutzung des SPECT-Ergebnisses zurandomisiert. Die Patienten in der SPECT-Gruppe lösten 1.843 USD weniger Kosten aus und hatten eine im Median 2 Tage kürzere Hospitalisation als die Patienten unter konventioneller Diagnostik. In der Follow-up-Zeit kam es zu vergleichbaren Raten an weiteren Krankenhausaufenthalten und kardialen Ereignissen.
Fazit der Verfasser	Die Diagnostik von Brustschmerzen unter Einschluss von SPECT und Belastungs-EKG könnte zu reduzierten Kosten (in Bezug auf Krankenhausdiagnostik) und kürzerer Hospitalisationsdauer für die betroffenen Patienten führen
Fazit des Auswerters	Es handelt sich zwar nicht um eine Studie zur PET, die Studie zeigt jedoch, dass randomisierte kontrollierte Studien bei den kardiologischen Indikationen, für die die PET propagiert wird, unproblematisch sind. Die Studie hat in Bezug auf für die Patienten relevanten Outcomes eine zu kurze Follow-up-Zeit.

17.5.2.4. Übersicht über die im aktuellen Bericht des DIHTA 2001 eingeschlossenen Publikationen zur Diagnostik der ischämischen Herzkrankheit mit FDG-PET

Referenz	N	PET NH3 + FDG		Kontroll-gruppe	Standard	Verblindung	Kommentar	Evidenz	Stärke	Methodischer Qualitätsgrad (VHA)
Tillisch 1986	17 Patienten vor CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=85% NPV=78%	EKG PPV=43%	-	Angiografie	+	Visuelle Analyse, Selektionsbias, Keine Kontrollgruppe	III	C	D
Tamaki 1991	25 Patienten vor CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=68-72% NPV=76-81%		-	Angiografie	+	Visuelle Analyse, Selektionsbias, Keine Kontrollgruppe	III	C	D
Lucignani 1992	14 Patienten vor CABG	FDG-PET + MIBI-SPECT PPV=95% NPV=80%		-	Angiografie	+	Visuelle Analyse, Selektionsbias, Keine Kontrollgruppe	III	C	D
Carrell 1991	23 Patienten vor CABG	FDG + 82-Rb		-	Angiografie + Echo	+	Visuelle Analyse, Selektionsbias, Keine Kontrollgruppe	III	C	D
Marwick 1992	16 Patienten vor CABG oder PTCA	FDG 82-Rb Se=71% Sp=76% PPV=68% NPV=79%		-	Echo + PET	+	Visuelle Analyse, Selektionsbias, Keine Kontrollgruppe	III	C	D
Gropler 1992	16 Patienten vor CABG	FDG + 11-C-acetat + H2O		-	PET und follow-up	-	Visuelle Analyse, Re-PET als Kontrolle, Selektionsbias	III	C	D

Referenz	N	PET NH3 + FDG		Kontroll-gruppe	Standard	Verblindung	Kommentar	Evidenz	Stärke	Methodischer Qualitätsgrad (VHA)
Gropler 1993	34 Patien-ten vor CABG	FDG PPV=72% NPV=82%	PET 11-C-acetat PPV=85% NPV=87%	-	-	-	Semiquantitative Analyse, Keine Kontrollgruppe	III	C	D
Tamaki 1995	43 Patien-ten vor CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=76% NPV=92%		-	Angiografie	+	Keine Kontroll-gruppe, Selekti-onsbias	III	C	C
Vom Dahl 1994	37 Patien-ten vor CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=48% NPV=86%		-	Ventrikulografie	+	Visuelle Analy-se, Keine Kon-trollgruppe, Se-lektionsbias	III	C	D
Knuuti 1994	48 Patien-ten vor CABG	FDG Se=85% Sp=84% PPV=72% NPV=96%		-	Echo	+	Semiquantitative Analyse, Keine Kontrollgruppe, Selektionsbias	III	C	D
Di Carli 1995	36 Patienten vor CABG	13-N-NH3 + FDG Se=76% Sp=78%		-	Spezifische Aktivitätsskala	+	Semiquantitative Analyse, Keine Kontrollgruppe, Selektionsbias	III	C	D
Gerber 1996	39 Patien-ten vor CABG (31) oder PTCA (8)	13-N-NH3 + FDG PPV=75% NPV=66%		6 gesunde Probanden	22/39 Angi-ografie, Echo alle	+	Quantitative Analyse, Kon-trolle	III	C	C
Rosetti 1999	17 Patien-ten EF<40% vor PTCA	FDG PPV=46% 99mTC MIBI PPV=47%	201-Thallium PPV=47%	-	Echo 1 und 6 Monate danach	-	Keine Kontrolle, Selektionsbias	III	C	D

Referenz	N	PET NH3 + FDG		Kontroll-gruppe	Standard	Verblindung	Kommentar	Evidenz	Stärke	Methodischer Qualitätsgrad (VHA)
McFalls 2000	20 Patien-ten EF<27% vor CABG	FDG PPV=67% NPV=88%		-	EF 2 Tage nach CABG	-	Keine Kontrolle, Selektionsbias	III	C	D
Tani 2001	30 Patien-ten vor Re-vaskularisa-tion	FDG Se=90% Sp=64% PPV=79% NPV=78%	LDDSE Se=84% Sp=80% PPV=88% NPV=75%	-	Echo nach 5 Monaten	-	Selektionsbias, Keine Kontrolle	III	C	D

Referenz	N	Follow-up (Monate, mean)	Kardiale Behandlung				Evidenz	Stärke	Kommentar
			FDG+/Rev.-	FDG+/Rev.+	FDG-/Rev.-	FDG-/Rev+			
Eitzmann 1992	82 Patien-ten, davon 42 Rev.	12	9/18 (50%)	3/26 (12%)	3/24 (13%)	1/14 (7%)	III	C	retrospektiv
Tamaki 1993	84 Patienten	23	16/48 (33%)	1/36 (3%)	-	-	III	C	retrospektiv, unvollständige Daten
Yoshida 1993	35 Patien-ten, hiervon 26 Rev.	36	0/5 (0%)	2/20 (10%)	2/4 (50%)	3/6 (50%)	III	C	retrospektiv
Lee 1994	129 Patien-ten, hiervon 68 Rev.	17	13/21 (62%)	8/49 (16%)	7/40 (18%)	2/19 (11%)	III	C	retrospektiv, Alter und LVEF wichtigste prog-nostische Fakto-ren
Di Carli 1994	93 Patienten, hiervon 43 Rev.	14	7/17 (41%)	3/26 (12%)	3/33 (9%)	1/17 (6%)	III	C	retrospektiv

Rev.: Revaskularisation; FDG: 18-F-fluorodeoxyglucose; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

17.5.2.5. Stellungnahmen
Herr Prof. Schwaiger (Mitglied des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der DG Nuklearmedizin und der DG Kardiologie)
Clinical PET Group
Herren Professoren Erdmann und Baer, Köln
BV niedergelassene Kardiologen, Herrn Prof. Silber

Stellungnahme Herr Prof. Schwaiger (Mitglied des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie) vom 03.08.1998

Am 01.06.2001 wurde in Ergänzung zu der Stellungnahme von 1998 der Positionsbericht: Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie vom 01.06.2001 zugesandt (Anhang 17.2.4.3).

Identifikation von vitalem Myokard, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisation in Betracht kommt.

1. Wie in der beiliegenden Übersichtsarbeit tabellarische aufgezeichnet, besteht eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Erkennung und Lokalisation der Gewebevitalität mit Stoffwechseluntersuchung mittels der Positronen-Emissions-Tomographie. Die Wertigkeit dieser Methode wurde bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion dadurch definiert, dass die PET-Befunde mit der Verbesserung oder Nichtverbesserung der regionalen myokardialen Funktion nach Revaskularisierung verglichen wurden. In einer großen Anzahl von Studien wurde gezeigt, dass das Signal einer erhaltenen Stoffwechselaktivität mit F18-Deoxyglukose und C11-Acetat genau nachgewiesen werden kann. Ein Vergleich der regionalen Perfusion mit der Stoffwechselaktivität erlaubt eine spezifische Charakterisierung des Myokardgewebes hinsichtlich Narbe oder vitalem Myokard.

2. Es geht bei dieser Untersuchung nicht um die Diagnose der koronaren Herzerkrankung, sondern die Diagnose der Gewebevitalität bei Patienten mit fortgeschrittener angiographisch gesicherter koronarer Herzererkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Diese Untersuchung wird nur dann als indiziert angesehen, wenn der Patient als Kandidat für eine Bypass-Operation bzw. Koronarangioplastie angesehen wird oder wenn die Entscheidung zur Herztransplantation versus normaler linksventrikulärer Funktion und normaler Wandbewegung, die bereits auf eine Vitalität des Myokards hinweisen.

3. PET reiht sich in eine Anzahl von kardiologischen Methoden ein, die es erlauben, die Funktion, Perfusion und Stoffwechsel des Herzens zu untersuchen. Für die Vitalitätsdiagnostik stehen neben der PET die Thallium- bzw. Technetium-Perfusionsszintigraphie und die Echokardiographie zur Verfügung. Vorteil der Positronen-Emissions-Tomographie ist die bessere Bildqualität, die extensive Validierung und die Möglichkeit, die regional szintigraphischen Parameter quantitativ zu erfassen und damit wichtige diagnostische und prognostische Fragestellungen zu beantworten. Der direkte Vergleich der Methoden wurde nur in

sehr kleinen Studien durchgeführt. Die beiliegende Arbeit von Bax und Mitarbeiter versucht durch eine vergleichende Analyse großer Studien die Wertigkeit der einzelnen Methoden zu charakterisieren. (Tab. II) Man sieht jedoch am relativ großen Konfidenzintervall, dass die Abschätzung der Wertigkeit einzelner Methoden nur mit großer Schwankung möglich ist. Zum anderen muss bedacht werden, dass in diesen Studien viele Patienten aus wissenschaftlichen Gründen mit der jeweiligen Methode untersucht wurden und dadurch, dass die patientenkollektive nicht den Patienten entsprechen, für die die klinisch Indikation zur Vitalitätsdiagnostik besteht. Besonders bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion hat die Positronen-Emissions-Tomographie aufgrund ihrer größeren räumlichen Auflösung und Quantifiziermöglichkeit des szintigraphischen Signals einen diagnostischen Vorteil.

4. Wie oben diskutiert, stehen mehrere nicht-invasive Methoden zur Verfügung, um Vitalitätsdiagnostik durchzuführen. Mit dem Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie wird aufgrund der Validierung dieser Methode nur eine Untersuchung zu der obigen Fragestellung erforderlich. Es muss jedoch betont werden, dass es sich bei dieser Indikation um Patienten mit fortgeschrittener koronarer Hererkrankung handelt. So ist der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie mit der Fragestellung Vitalitätsdiagnostik im Zusammenhang mit Therapieentscheidungen zu sehen. Vorteil dieser Indikation ist die bessere Auswahl der Patienten für bestimmte Therapien, die bei diesem Patientenkollektiv mit hohem Risiko und Kosten (z.B. Herztransplantation) verbunden sind.

5. Die Patientengruppe mit der Fragestellung Vitalitätsdiagnostik ist genau definiert. Da die PET-Untersuchung sich auf die Beurteilung des Glukosestoffwechsels bezieht, ist die Abschätzung der Gewebevitalität bei Patienten mit Diabetes mellitus eingeschränkt. Diese Einschränkung kann jedoch durch Vorbereitung der diabetischen Patienten mit konsequenter Senkung des Blutzuckers erreicht werden.

6. Der Spontanverlauf der koronaren Herzerkrankung im fortgeschrittenem Stadium ist durch eine relativ hohe Modalität gekennzeichnet, die je nach Schweregrad der linksventrikulären Funktionseinschränkung zwischen 15-30% pro Jahr eingestuft werden muss. Mortalität ist zum einen durch das Auftreten von Arrhythmien und durch die Herzinsuffizienz zu erklären. Der Spontanverlauf dieser Erkrankung kann durch medikamentöse und interventionelle Therapie (Bypasschirurgie, Katheterintervention, Revaskulierung) entscheidend verändert werden. Bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz steht die Herztransplantation als therapeutische Möglichkeit zur Verfügung. Ziel moderner diagnostischer Verfahren ist es, die jeweilige Therapieform für einen individuellen Patienten zu selektieren, mit dem Konzept, die Überlebenswahrscheinlichkeit für diesen Patienten zu optimieren. Da die Revaskularisierung und Herztransplantation mit Risiko und relativ hohen Kosten verbunden ist, haben die diagnostischen Strategien zur Therapiewahl einen hohen klinischen und gesundheitspolitischen Stellenwert.

7. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrilulärer Funktion ist das prioritäre Ziel eine Verbesserung der Überlebenschancen und der Symptomatik. Durch eine gezielte Revaskularisierung von vitalem Myokard, das in seiner Funktion

eingeschränkt wird, kommt es zu einer Verbesserung der Prognose und zu einer Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit.

8. Wie bereits oben ausgeführt, steht die Frage der Revaskularisierung im direkten Zusammenhang mit den durchgeführten PET-Untersuchungen hinsichtlich der Fragestellung Gewebevitalität. Das beiliegende Konsensuspapier fasst die Ergebnisse zusammen, die darauf hinweisen, dass durch PET der Erfolg dieser Revaskularisierungsmaßnahmen mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden kann. Neben der Erholung der linksventrikulären Funktion spielen sicher die prognostischen Daten in der Beurteilung der PET in dieser Fragestellung eine große klinische Rolle.

9. Gerade zu dieser Frage findet sich eine Zusammenfassung der Literatur in dem beiliegenden Konsensuspapier und der Übersichtsarbeit von Dr. Wijns im NEJM.

10. Wie aus der beiliegenden Literatur hervorgeht, liefert PET keine „hundertprozentige“ Nachweis- bzw. Ausschlussdiagnostik von vitalem Myokard. Das liegt zum einen and er technischen Schwierigkeit, sehr kleine Gebiete der Gewebevitalität nachzuweisen und an der Schwierigkeit, Vitalität durch eine Referenzmethode zu definieren. Es muss davon ausgegangen werden, dass es in einem kleinen Prozentsatz falsch positive und falsch negative Befunde geben wird. PET ist das zur Zeit als genaueste Methode eingestufte diagnostische Verfahren. Durch diese Befunde entstehen Risiken in bezug auf unnötige Therapieverfahren bzw. die Ablehnung eines Therapieverfahrens. Es muss jedoch betont werden, dass die nicht-invasive Vitalitätsdiagnostik mittels bildgebender Verfahren nur einen Teil des klinischen Entscheidungsprozesses darstellt und dadurch zu erwarten ist, dass im Falle diskrepanter Resultate das Risiko für einen individuellen Patienten relativ klein ist.

11. Wichtige Standardisierung bei PET-Untersuchungen mit F18-Desoxyglukose ist die Standardisierung der Stoffwechsellage. Die PET-Untersuchungen werden nach Stimulierung des myokardialen Glukosestoffwechsels mittels einer oralen Glukosebelastung bzw. intravenösen Insulingabe durchgeführt. Die Bildauswertung erfolgt in standardisierter Form mittels visuellen Vergleichs von Perfusion und Stoffwechselsignalen. Es gibt Auswerte-Software, die die quantitative Bestimmung der regionalen Aktivitätsverteilung erlaubt und damit objektive Kriterien für die Gewebevitalität zulässt. (Abt. I).

12. Es gibt eine Vielzahl von PET-Instrumenten, die sich in ihrem räumlichen Auflösungsvermögen und auch in der Sensitivität unterscheiden. Alle diese Instrumente setzen eine Abschwächungskorrektur ein, währen die EKG getriggerte Aufnahmetechnik nicht in allen Geräten zur Verfügung steht. Damit kann gleichzeitig die Stoffwechselaktivität im Herzen gemessen werden und die Funktion bestimmt werden. Als optimal sind sicher Geräte mit hoher räumlicher Auflösung anzusehen.

13. Die apparativen Anforderungen beziehen sich auf die PET-Ausrüstung, die qualitätsgeprüft sein sollte entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. Währen der PET-Untersuchung sollte das EKG des

Patienten überwacht werden, ferner die notwendige Notfallausrüstung für kardiologische Untersuchungen bereit stehen.

14. Nachweis und Lokalisation der Gewebevitalität bei fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung kann mit einer PET-Untersuchung erzielt werden. Stellt sich nach der erfolgten Revaskularisierungstherapie die Frage der erneuten ischämischen Dysfunktion, kann PET jedoch aufgrund seiner nicht-invasiven Prinzipien jederzeit wiederholt werden.

15. Der Anwender sollte die Fachkunde in der Nuklearmedizin erhalten haben und die Ausbildung sollte Erfahrung mit kardiologischen SPECT-Untersuchungen sowie mit der Positronen-Emissions-Tomographie beinhalten. Eine Untersuchungsfrequenz von 100 kardiologischen PET-Untersuchungen erscheint für PET-Ausbildung sinnvoll.

16. Zur Frage der Gewebevitatlitätsdiagnostik stehen sowohl SPECT-Perfusionsszintigraphie mit Thallium oder Technitium markierten Flussmarkern sowie die Stressechokardiographie mit niedrig dosierter Dobutamin-Infusion zur Verfügung.

17. PET gilt zur Zeit als das genaueste szintigraphische Verfahren zum Nachweis der Gewebevitalität aufgrund eines Stoffwechselsignals. Sie ist besonders erforderlich bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, da bei diesen Patienten ein höheres Risiko für Komplikationen während der Revaskularisierung besteht und unter Umständen die Frage einer Herztransplantation diskutiert wird.

18. Die PET-Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung kann ambulant und stationär durchgeführt werden.

19. Die koronare Hererkrankung ist eine der häufigsten Erkrankungen in den entwickelten Industrieländern. Mit verbesserter Therapie des Myokardinfarktes und der längeren Lebenserwartung in unserer Gesellschaft nimmt die Zahl der Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz deutlich zu und repräsentiert ein großes Krankengut mit hoher Morbidität und Mortalität.

20. Die durchschnittlichen Untersuchungskosten mit der Positronen-Emissions-Tomographie betragen 1500.- bis 2.500.- DM.

21. PET ist teurer als das Belastungs-EKG, Thalliumszintigraphie und Stressechokardiographie.

22. Diese Frage ist schwer zu beantworten, da die Patienten mit fortgeschrittener koronarer Hererkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion aufgrund einer Vielzahl von Untersuchungsergebnissen revaskularisiert oder nicht revaskularisiert werden. Es gibt keine detaillierte Untersuchung, die die Wirtschaftlichkeit von PET in der Vitalitätsdiagnostik definiert. Es muss jedoch betont werden, dass die Studien, die einen prognostischen Einfluss der auf PET basierenden Therapiestrategien aufzeigen, auf eine Kostensenkung hinweisen. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine PET basierte Auswahl der Patien-

ten für die Revaskularisierung die Mortalität und Morbidität in der perioperativen Phase deutlich gesenkt werden konnte. Ferner wird durch den Einsatz von PET die Anzahl der Patienten, die einer Herztransplantation zugeführt werden, reduziert, die Auswahl ist wiederum mit einer Reduzierung der Kosten verbunden.

23. Da PET zur Zeit als das Referenzverfahren für die Vitalitätsdiagnostik angesehen wird, ist nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Untersuchung weitere Kosten in bezug auf die Diagnostik nach sich ziehen wird.

Stellungnahme der Clinical PET Group 03.08.1998, bestätigt am 17.06.01

Bestimmung der Gewebevitalität

1. Die PET mit (18F)-FDG ist z.Zt. der Standard zum Nachweis von Myokardgewebe. Der Mittelwert aus 10 durchgeführten Studien ergibt eine Sensitivität für den Vorhersagewert von erholungsfähigen Segmenten von 78% und eine Spezifität von 84%.

2. Sowohl die Vitalität wird nachgewiesen als auch in Kombination mit einer Perfusionsmessung können die Segmente festgelegt werden, die einer therapeutischen Intervention zugänglich gemacht werden müssen.

3. Siehe Punkt 1. Eine vergleichbare Methode ist die Anwendung von 201-Thallium und die Durchführung einer Myokard-Szintigraphie bzw. eine Stress-Echokardiographie. Beide sind in ihrer Wertigkeit nach Sensitivität und Spezifität deutlich schlechter einzustufen.

4. Entsprechende diagnostische Verfahren in einer ähnlichen Sensitivität und Spezifität existieren nicht. Damit werden keine anderen diagnostischen Methoden überflüssig. Die Bedeutung des Verfahrens liegt in der Festlegung oder dem Ausschluss einer entsprechenden Therapiemöglichkeit.

5. Nein.

6. Die unbehandelte KHK führt zum Herztod

7. Die Behandlung der KHK erfolgt mit einem kurativen Ansatz

8. Die Therapiekonsequenz aus der mittels PET gewonnene Erkenntnis von vitalem Myokard liegt in der Festlegung keine Therapie, Revascularisierung, Transplantation. Die Wirksamkeit der Maßnahmen ist durch kardiologische Studien zweifelsfrei gesichert.

9. Im beigelegten Konsenspapier sind 5 Studien angefügt, die die Überlebenszeitverlängerung und die Verbesserung der Überlebensqualität durch die PET-Untersuchung nachweisen.

10. Die PET-Untersuchung verwendet ionisierende Strahlung. Die Strahlenwirkung liegt in der Größenordnung der konventionellen nuklearmedizinischen Metho-

den, das Risiko ist damit als sehr niedrig einzustufen. Weitere Risiken sind nicht bekannt.

11. Pathologische PET-Tomographien sind definiert durch definierte Darstellung der Herzsegmente und Wertung von vitalen Abschnitten bei einer Glukose-Aufnahme von über 40%, gemessen am Herzmaximum.

12. Es gibt sog. BGO-Kristallvollring-Scanner, Natrium-Jodid-Vollring-Scanner und Koindizenz-Gamma-Kamera-Systeme. Bei Anwendung entsprechender Absorptionskorrekturmöglichkeiten sind diese Geräte für den Nachweis einer KHK gut geeignet.

13. Siehe zu 12

14. Eine einmalige Untersuchung vor der Therapie ist ausreichend. Der Therapieerfolgt sollte kontrolliert und einmalig bestätigt werden. Kontrollen in der Nachsorge müssen individuell festgelegt werden.

15. Der Anwender muss Arzt für Nuklearmedizin sein (Anwendung offener Radionuklide). Er muss Erfahrung in der Myokard-Szintigraphie (Spect-Technik) haben, was durch den Facharzt für Nuklearmedizin ebenfalls gewährleistet ist, er muss sich mit der speziellen Technik der „Glukose-Szintigraphie“ vertraut gemacht haben.

16. Zur Diagnostik von vitalem Myokard stehen Thallium-Szintigraphie und die Stress-Echokardiographie zur Verfügung mit deutlichen schlechteren Sensitivitäten und Spezifitäten.

17. Die PET mit (18F)-FDG ist angesichts der erforderlichen Konsequenzen wie Herztransplantation oder Herzoperation als genaueste Maßnahme erforderlich.

18. Die Notwendigkeit einer stationären Untersuchungsdurchführung ist nicht gegeben.

19. Die KHK gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland.

20. Kosten. siehe auch beigelegte Kostenkalkulation, müssen mit ca. DM 2.000, -- einschl. Substanzkosten angesetzt werden. Im Schnitt wird eine einmalige Untersuchung pro Patient ausreichen, damit ist der Betrag auch DM 2.000,-- pro Therapiebegleitung.

21. Vergleichbar sind PET-Untersuchungen direkt mit Spect-Untersuchungen mit entsprechend niedrigerer Sensitivität und Spezifität. Die Kosten für die PET-Untersuchung sind etwa doppelt so hoch wie die der Spect-Untersuchung, wobei die Zahl relativiert wird durch die höherer Sensitivität und Spezifität und damit eine bessere Steuerung der therapeutischen Intervention, die kostenmäßig deutlich höher liegt.

22. Therapeutische Interventionen sind Koronarangiographie mit und ohne Dilatation. Operatives Bypassing, Herztransplantation oder konservative Therapie mittels Medikation.

23. Falsch/positive Befunde führen zu einer Koronarangiographie, die als eine Serie z.Zt. mit 3000 Punkten vergütet wird.

Stellungnahme Herr Prof Dr. Erdmann, Herr Prof Dr. Baer, Köln 14.08.98, bestätigt am 19.06.01
(ohne Literaturverweise)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt das zur Zeit am weitesten entwickelte bildgebende Verfahren in der Nuklearmedizin dar. Die myokardiale Verteilung der Radioaktivität kann mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung gemessen und damit die regionale myokardiale Perfusion sowie der Stoffwechsel qualitativ und quantitativ beurteilt werden. Neben dem wissenschaftlichen Einsatz dieser Methode kann die PET klinisch zur Erkennung der koronaren Herzerkrankung (KHK) und zur Bestimmung der Myokardvitalität eingesetzt werden.

Identifikation von vitalem Myokard, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisation in Betracht kommt.

Eine Einschränkung der regionalen linksventrikulären Funktion bei Patienten mit KHK wird nicht nur durch irreversible Gewebsschädigungen in Form von transmuralen Narben hervorgerufen, sondern kann auch reversible Kontraktionsstörungen repräsentieren. Bei vielen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann es nach Revaskularisierung zur Verbesserung der regionalen und auch oft der globalen linksventrikulären Funktion kommen (Hibernation, Stunning) Das Ausmaß der Gewebevitalität lässt sich im allgemeinen nur retrospektiv anhand der Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation erkennen. Dabei hat sich gezeigt, dass der Nachweis von vitalem Gewebe durch den Nachweis regionaler Stoffwechselaktivitäten mit FDG und der PET mit großer Zuverlässigkeit möglich ist.

1. Die Methode wird z. Z. als Refernzstandard zur Erfassung myokardialer Vitalität angesehen.

2. Vitalitätsdiagnostik wird prinzipiell bei manifester KHK mit schwerer lokaler oder generalsierter Störung der Kontraktionsfunktion durchgeführt. Z. Z. liegen nur wenige veröffentlichte Ergebnisse von intra-individuellen postspektiv angelegten Vergleichsuntersuchungen an großen Patientenkollektiven vor. Kleiner Studien weisen aber darauf hin, dass der prädiktive Wert der FDG-PET, besonders bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, höher ist als der der Thalliumszintigraphie. Im Vergleich zur transdesophagealen Stressechokardiographie zur Magnetresonanztomographie zeigt die PET keinen höheren prädiktiven Wert für die Vorhersage einer Verbesserung der linksventrikulären Kontraktionsfunktion nach Revaskularisierung.

4. Nein.

5. Die diagnostische Wertigkeit der FDG-PET ist vor allem bei Patienten mit schwerster linksventrikulärer Kontraktionsstörung (EF < 20 %) hoch einzuschätzen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die Interpretation der PET-Befunde erschwert.

6. Der Spontanverlauf ist abhängig von der Einschränkung der linksventrikulären Kontraktionsfunktion.

7. Verbesserung der klinischen Symptomatik, Verbesserung der linksventrikulären Kontraktionsfunktion.

8. Bei Vitalitätsnachweis ist durch eine erfolgreiche revaskularisierende Therapie eine Verbesserung der regionalen und bei vielen Patienten auch der globalen linksventrikulären Kontraktionsfunktion nachweisbar.

9. Retrospektive Studien belegen den prognostischen Wert der FDG-PET bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

10. Falsch positive Befunde der PET können zu einer nicht indizierten revaskularisierenden Therapie führen.

11. Analog der PET-Diagnostik zur Erfassung der koronaren Herzerkrankung kommen sowohl quantitative, semiquantitative als auch qualitative Auswerteverfahren in Betracht.

12. Es gibt verschiedene Geräte und verschiedene Tracer, die für unterschiedliche Zwecke eingesetzt werden können. In Bezug auf die Geräte ist eine möglichst hohe räumliche Auflösung von Vorteil. Referenzwert ist die sog. Fuff width of half maxiumum (FWHM) zu nennen. Für kardiologische Fragestellungen ist eine transaxiale Auflösung von 6 mm FWHM zu fordern.

13. fehlt

14. Die Untersuchungsfrequenz entspricht anderen nuklearmedizinischen Verfahren (SPECT-Technik).

15. Der Anwender muss zum einen die apparative Technik einschließlich der Artefakt-Beurteilung und der Strahlenschutzbestimmung beherrschen und zum anderen die pathophysiologischen Zusammenhänge der koronaren Herzerkrankung kennen.

16. Zur Vitalitätsdiagnostik stehen szintigraphische Verfahren (Thallium und MIBI-SPECT, Streßechokardigraphie und Magnetresonanztomographie) zur Verfügung.

17. Der Einsatz der PET sollte nur dann erfolgen, wenn der Patient aufgrund koronarangiographsicher Befunde für eine Revaskularisierung in Betracht kommt und die Ergebnisse preiswerterer alternativer Verfahren (Stressechokardiographie, Thalliumszintigraphie) keinen Nachweis einer Gewebsvitalität erbringen.

18. Die Diagnostik kann ambulant durchgeführt werden.

19. Aktuelle Zahlen liegen mir nicht vor.

20. Die Kosten für eine PET-Untersuchung mit FDG (keine Flussmessung) liegen bei ca. 2500,- DM. Zahlen über additive Kosten für eine Flussmessung liegen nicht vor. Geschätzt ca. 4000 - 5000,- DM.

21. Die Kosten für eine PET-Untersuchung sind im Vergleich zu etablierten Methoden mindestens um einen Faktor 5 höher.

22. Nicht beurteilbar.

23. Nicht beurteilbar.

Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Kardiologen, Herr Prof. Silber 06.08.1998, bestätigt 05.06.2001

Identifikation von vitalem Myokard, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisation in Betracht kommt.
(ohne Literaturverweise)

Vorbemerkung:
Eingang darf darauf hingewiesen werden, dass die folgenden Fragen in Anlehnung an die Stellungnahmen der American Heart Association, der amerikanischen Society of Nuclear Medicine und dem Positionsbericht der PET-Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung beantwortet werden.

1. Die Positronen-Emissions-Tomographie ist das zur Zeit am weitesten entwickelte nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren. Sie kann die Aktivitätskonzentration nicht-invasiv mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung messen und den regionalen myokardialen Metabolismus qualitativ und quantitativ bestimmen.
   Bezüglich der technischen Zuverlässigkeit und Genauigkeit sind PET-Scanner wie auch andere nuklearmedizinische Geräte einer gesetzlich vorgeschriebenen strengen Qualitätskontrolle hinsichtlich der Konstanzprüfungen (Gesamtausbeute, Messstrahlempfindlichkeit, Bilddokumentation, Abbildungsmaßstab, mechanische Teile) unterworfen. Neben diesen für alle nuklearmedizinischen Messsysteme gültigen Vorschriften sind Entwürfe des Normenausschusses speziell für die Positionen-Emissions-Tomographie in Bearbeitung. Diese an Phantomen durchzuführenden Messungen erlauben nur eine geringe prozentuale Abweichung im Verlauf, so dass aus gerätetechnischer Sicht die Reliabilität und Genauigkeit der Untersuchungsmethode als außerordentlich hoch einzustufen ist. Aus ethischen und strahlenschutzrechtlichen Gründen ist die Bestimmung der Reproduzierbarkeit an Patienten problematisch. Jedoch können Studien an Probanden und an Tieren wegen des identischen Messsignals auf Patienten übertragen werden. In diesen Studien fanden sich Abweichungen von nur etwa 10% für die Messung der myokardialen Perfusion sowohl hinsichtlich des Einsatzes verschiedener Tracer (N-13 Ammoniak, Rubidium-82) wie auch unter verschiedenen physiologischen Situationen (Ruhe-

unter verschiedenen physiologischen Situationen (Ruhe-Untersuchung, Belastungsuntersuchung mit Dipyridamol oder Adenosin).

2. Die Einschränkung der regionalen oder globalen linksventrikulären Funktion bei KHK wird nicht nur durch irreversible Gewebsschädigung in Form von transmuralen Narben hervorgerufen, sondern kann auch auf einer reversiblen Dysfunktion („winterschlafendes“ – hibernating Myokart) beruhen. In diesen Fällen kann eine Revaskularisierung zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion führen. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass der Erfolg einer Revaskularisierung im Sinne einer Verbesserung der Wandbewegung ohne die PET erst retrospektiv beurteilt werden kann und es bis dato keine Möglichkeit gab zweifelsfrei zwischen einer echten Narbe und „hibernating“ Myokard zu unterscheiden.

   Der Nachweis einer regionalen Stoffwechselaktivität mittels FDG-PET (F-18Fluorodeoxyglukose) im dysfunktionellem Myokard wird mittlerweile als Goldstandard zur Prädiktion einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion angesehen. Verständlicherweise ist der Einsatz der PET, wie auch bei jeder anderen diagnostischen Maßnahmen nur dann sinnvoll, wenn therapeutische Optionen, in diesem Falle die Möglichkeit einer Revaskularisation, prinzipiell gegeben sind bzw. keine anderweitigen Kontraindikationen gegen die Therapie bestehen.

3. Der hohe positive und negative prädiktive Wert der FDG-PET zur Vorhersage der Erholung von Segmenten mit präinterventionellen Wandbewegungsstörungen ist mittlerweile in zahlreichen Studien belegt. Eine Übersicht mit einer Meta-Analyse an 271 Patienten findet sich im Positionsbericht der Arbeitsgruppe PET-Kardiologie. Hier wird im Mittel ein positiver prädiktiver Wert von 78% und ein negativer prädiktiver Wert von 84% erreicht.
   Der Vergleich zu anderen Methoden entfällt, da die FDG-PET bisher das einzige Instrumentarium darstellt mit dem eine Prädiktion der Erholung gelingt. Andere Methoden zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (wie die Koronarangiographie, Echokardiographie oder Radionuklidventrikulographie) zielen auf den Nachweis der mechanischen Pumpfunktion und sind damit nur in der Lage eine etwaige Verbesserung postinterventionell zu beurteilen.

4. Entsprechend der unter Punkt 0 aufgeführten Indikationsstellung, dient die PET zum Nachweis vitalen Myokards bei bereits angiographisch nachgewiesener Stenose. Sie kann damit andere diagnostische Methoden nicht ersetzen.
   Ihr Einsatz begründet sich durch ihren hohen prädiktiven Wert bezüglich der Erholung wandbewegungsgestörter linksventrikulärer Segmente und damit in der Indikationsstellung zu einer revaskularisierenden Therapie. Diese kann bei negativem PET-Ergebnis überflüssig werden. Vor allem bei Patienten mit hohem OP-Risiko ist die Abschätzung von Nutzen und Risiko der Revaskularisation von elementarer Bedeutung.

5. Der üblicherweise verwendete Tracer zur Bestimmung der myokardialen Vitalität ist das Glukose-Analog F-18-Fluorodeoxyglukose (FDG). Die im Myokard akkumulierte Aktivität ist proportional zur exogenen Glukoseaufnahme und erlaubt daher , die Stoffwechselaktivität qualitativ und quantitativ zu beurteilen. Da

das Myokard die Glukose nur unter Insulinstimulation aufnimmt, werden Stoffwechseluntersuchungen mit FDG in der Regel nach oraler Glukosebelastung oder nach Gabe in Insulin durchgeführt. Untersuchungen weisen darauf hin, dass ischämisches oder „hibernating“ Maokard im Gegensatz zu normalem Myokard, welches im Nüchternzustand vor allem Fettsäuren verbrennt, unabhängig von der Insulinstimulation Glukose aufnimmt, wahrscheinlich durch vermehrte Synthese und/oder Translokation von Glukosetransportern. Diese Stoffwechselveränderungen können aus Adaptation des Myokards an wiederholte Ischämien gedeutet werden.
Unter diesem pathophysiologischen Gesichtspunkt ist eine Einschränkung der Wertigkeit der FDG-PET bei Diabetikern vorstellbar. Einige Arbeiten zeigen jedoch , dass bei Anwendung einer hyperinsulinämisch-euglykämischen „clamp“-Technik keine größere Beeinträchtigung der diagnostischen Aussagekraft der PET im Vergleich zu Nichtdiabetikern zu erwarten ist.

6. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes wurden allein im Jahre 1996 424.000 Sterbefälle durch eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems ausgelöst. Allein 85.000 Personen starben durch einen akuten Herzinfarkt. Der Besondere prognostische Wert der FDG-PET bezüglich einer erhöhten Rate an schwerwiegenden kardialen Ereignissen bei Nachweis vitalen Myokards in perfusionsreduzierten Arealen wird ausführlich in Punkt 8 behandelt.

7. Das primäre Ziel der Therapie bei dieser selektionierten Patientengruppe ist die Identifikation vitalen Myokards in Funktionell wandbewegungsgestörten linksventrikulären Arealen. Bei fehlendem Nachweis von vitalem Myokard erscheint damit eine Revaskularisation, die nur zu einer verbesserten Blutversorgung von Narbengewebe führen würde, aufgrund der Risiken der Intervention für nicht vertretbar. Ist hingegen vitales Myokard mittels FDG-PET nachweisbar, so ist mit einer Erholung der Funktion dieser Myokardabschnitte und damit mit einer postinterventionell verbesserten globalen Pumpfunktion zu rechnen.

8. Die unmittelbare therapeutische Konsequenz eines positiven PET-Befundes ergibt sich aus dem Nachweis vitalen, aber funktionell eingeschränkten Myokards. Eine revaskularisierende Maßnahme ist damit aus zweierlei Gründen angezeigt:
Erstens hat die PET einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Erholung der Funktion des betroffenen myokardialen Segmentes. Die damit verbundene Verbesserung der Pumpfunktion spielt dahingehend eine Rolle, da der Zusammenhang zwischen kardialer Auswurffraktion und Überlebenszeit bzw. dem Risiko weiterer kardiovaskulärer Komplikationen allgemein akzeptiert und hinreichend belegt ist.
Zweitens ist gezeigt worden, dass bei Patienten mit typischem PET-Mismatch-Nachweis (verminderte Perfusion mit erhaltener oder sogar gesteigerter Glukoseutilisation) das Risiko schwerwiegender Perfusion mit erhaltener oder sogar gesteigerter Glukoseutilisation) das Risiko schwerwiegender myokardialer Ereignisse deutlich erhöht ist, falls keine Revaskularisierung erfolgt. Eine Zusammenstellung dieser Arbeiten, welche den hohen prognostischen Wert der FDG-PET in dieser Patientengruppe aufzeigt, findet sich auch im Positionspapier der Arbeitsgruppe Nuklearkardiologie, welche in Anlage beigefügt ist. Ein in der Literatur noch nicht genügend abgesicherter, jedoch interessanter dritter Vorteil

schein zu sein, dass Patienten, welche aufgrund von PET-Vitalitätsstudien zur Revaskularisation selektionert wurden, ein geringes perioperatives Risiko aufweisen.

9. Im Prinzip kann auf Punkt 8 verwiesen werden. Der hohe prognostische Wert hinsichtlich des Eintritts myokardialer Ereignisse bei fehlender Revaskularisierung bei nachgewiesenem „hibernating“ Myokard ist hinreichend belegt. Zusätzlich kann die postinterventionelle Erholung von bewegungsgestörten Myokardsegmenten im Sinne einer Normalisierung der Pumpfunktion als Surrogatparameter der Überlebenszeit dienen.

10. Unmittelbare Risiken bestehen in der Strahlenbelastung des Patienten (ca. 10 mSv). Diese entspricht in etwa der Strahlenbelastung einer Abdomen-CT. In diesem Bereich sind strahlungsbelastungsbedingte stochastische oder nichtstochastische Schäden weder nach dem Stand der Wissenschaft zu erwarten noch nachgewiesen worden.
Hinsichtlich der verwendeten Radiopharmaka (F-18 Fluorodeoxyglukose, C-11 Acetat) ist keine Nebenwirkung zu erwarten, da diese lediglich in Tracermengen injiziert werden. Bei der Bestimmung des regionalen myokardialen Metabolismus ist keine Belastungsuntersuchung notwendig, so dass auch das geringe Komplikationsrisiko, welches mit einer pharmakologischen Belastung verbunden ist, entfällt.

11. Die regionale FDG-Aufnahme wird in aller Regel mit einem Perfusionsmarker (z.B. N-13 Ammoniak, Tc-99m Sestamibi) korreliert, um Gebiet mit reduzierter Perfusion und erhaltener Stoffwechselaktivität zu definieren. Dieser typische Mismatch-Befund ist allgemein als Kriterium für „hibernating“ Myokard anerkannt. Zusätzlich kann in Grenzfällen die relative Aufnahme von FDG in Bezug auf ein Referenzgebiet oder in Bezug auf die maximale Aufnahme als Kriterium herangezogen werden.
Neben der obligatorischen visuell-qualitativen Beurteilung der Ruhe- und Belastungsaufnahmen stehen ähnlich wie in der Myokardszintigraphie bei der herkömmlichen SPECT-Technik standardisierte Auswerte- und Normierungsverfahren zur Verfügung, deren niedrige Inter- und Intraobserver Variabilität in umfangreichen Studien validiert wurde. Schwellenwerte werden hierbei in Standardabweichungen zu einem Normalkollektiv definiert. Durch die Automatisation der Auswertung wird eine Standardisierung und hohe Untersucher- Unabhängigkeit erreicht.

12. Zur Bestimmung der myokardialen Perfusion mittels PET hat sich F-18 Fluorodeoxyglukose (F-18 FDG) bewährt. C-11 Actat wird dagegen vornehmlich in wissenschaftlichen Studien eingesetzt. Zudem ist dieses Radiopharmakon wegen der sehr kurzen Halbwertszeit nur in unmittelbarer Nähe zu einem Zyklotron einsetzbar.
Neben dedizierten PET-Ring-Systemen, an denen die zitierten Studien durchgeführt wurden und die aufgrund ihrer technischen Gegebenheiten als derzeit optimale Geräte bezeichnet werden können, stehen seit kurzem Doppelkopf-Koinzidenz-Kameras zur Verfügung. Diese neu entwickelten preiswerteren Geräte befinden sich noch nicht in der Validierungsphase. Zudem ist die zur Quan-

tifizierung notwendige Schwächungskorrektur in den meisten dieser Systeme noch nicht routinemäßig implementiert bzw. steht deren Validierung noch aus.

13. Wie bereits unter Punkt 12 angeführt, sind die dedizierten PET-Ringsysteme hinreichend validiert und DIN-Entwürfe hinsichtlich der Konstanzprüfungen in Bearbeitung. Im übrigen unterliegen auch PET-Scanner den üblichen, in DIN-Normen festgelegten Qualitätskontrollen.
Der Einsatz der Doppelkopf-Koinzidenz-Kamera ist derzeit noch zu empfehlen, da weder hinsichtlich der notwenigen Schwächungskorrektur noch hinsichtlich der Validierung an Patienten ausreichende Daten veröffentlicht wurden.

14. Bei unkompliziertem Verlauf ist lediglich eine Ausgangsuntersuchung zum Nachweis von „hibernating“ Myokard notwendig.
In Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen und klinischen Verlauf können Verlaufskontrollen notwendig werden.

15. Die Anwendung offener radioaktiver Stoffe an Patienten ist nach der Strahlenschutzverordnung an den Nachweis einer entsprechenden Fachkunde bzw. an den Facharzt für Nuklearmedizin gebunden. Die Notwendigkeit eines speziellen Nachweises einer Fachkunde für die Positronen-Emissions-Tomographie wird derzeit zwischen Berufsverbänden und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin diskutiert. Im Sinne einer ausreichenden Qualitätssicherung und –kontrolle ist diese Forderung zu unterstützen.

16. Einziges diagnostisches Konkurrenzverfahren ist die Myokardszintigraphie mit Thallium-201 Chlorid. Hier stehen verschiedene Durchführungsprotokolle zur Auswahl, wobei sich gezeigt hat, dass die , zum Nachweis einer KHK üblicherweise durchgeführte Rückverteilungsszintigraphie mit vorausgehender Belastungsaufnahme zu einer deutlichen Unterschätzung des vitalen Myokard führt. Modifikation der Thallium-201 Szintigraphie mit Reinjektionstechnik oder durch Rückverteilungsszintigraphien nach Ruheaufnahmen konnten den prognostischen Wert hinsichtlich der funktionellen Erholung steigern, doch ist der prädiktive Wert der FDG-PET höher einzuschätzen.
An therapeutischen Maßnahmen kommen die Vielzahl der interventionellen Möglichkeiten der Revaskularisierung in Betracht, unter denen eine individuelle, patientenorientierte Auswahl getroffen werden muss. Bei fehlendem Vitalitätsnachweis in der PET und massiv eingeschränkter Punkfunktion verbleibt als diagnostische Ultima ratio die Herztransplantation.

17. Die eingeschränkte diagnostische Aussagekraft der Thallium-Szintigraphie wurde bereits unter Punkt 16 dargelegt. Letztendlich ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Glukose-Analog F-18 FDG die einzige Methode mit der es gelingt den regionalen myokardialen Metabolismus qualitativ und quantitativ zu erfassen.

18. Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine ambulant durchführbare nuklearmedizinische Untersuchung. Da F-18 FDG aufgrund der Halbwertszeit auch im Cyclotron-Satelliten-Konzept eingesetzt werden kann und die zur Korrelation erforderliche Perfusionsuntersuchung auch mit SPEBCT-fähigen Tracern (T1-

201 Chlorid, Tc-99m MIBI) durchführbar ist, steht dem Einsatz der Methode auch unter nicht-universitären Bedingungen keine Hindernis entgegen.
Ausnahmsweise kann bei Hochrisiko-Patienten die unmittelbare Nähe einer kardiologischen Intensivstation wünschenswert sein.

19. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden 1996 in deutschen Krankenhäusern über 2,5 Mill. Patienten (Vorjahr 2,4 Mill.) aufgrund einer Kreislauferkrankung vollstationär behandelt. Das waren 17% aller 15,2 Mill. Patienten in Krankenhäusern.
Krankheiten des Kreislaufsystems waren damit 1996 die häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte.
Innerhalb der Kreislauferkrankungen bildeten die ischämischen Herzkrankheiten mit 795.000 Behandlungsfällen die größte Gruppe, wobei in 131.000 Fällen als Hauptdiagnose ein akuter Herzinfarkt vorlag. Weitere häufige Einzeldiagnosen waren Herzinsuffizienz mit 237.000 Behandlungen und Herzrhythmusstörungen (233.000).
Mit dem Lebensalter nahm die Häufigkeit zu, wegen einer Kreislauferkrankung ein Krankenhaus aufsuchen zu müssen. Bei den 35- bis 44-jährigen entfielen auf je 100.000 Einwohner 1.019 Behandlungsfälle, in der Altersklasse der 65- bis 74-jährigen waren es hingegen 9.422 Fälle je 100.000 Einwohner.
Bei nahezu jedem zweiten Verstorbenen in der BRD (424.000 Sterbefälle) wurde der Tod durch eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems ausgelöst. Allein 85.000 Personen starben durch einen akuten Herzinfarkt.

20. Die Kosten der PET belaufen sich auf ca. DM 2.400. Hiervon sind etwa DM 1.800 für die Untersuchung selbst und DM 600 für die Radiopharmaka-Kosten anzusetzen.

21. Die Kosten der PET sind höher als die Kosten der vergleichbaren Thallium-Myokarszintigraphie mittels SPECT-Technik. Wie jedoch schon für die Erkennung der KHK gezeigt, gilt auch hier, dass bei gezieltem Einsatz der PET im Rahmen eines diagnostischen Stufenplans und unter Berücksichtigung der Kosten von Komplikationen anderer Modalitäten, summa summarum eine Kostenersparnis erzielt werden kann.

22. Da die PET mit hoher diagnostischer Richtigkeit in der Lage ist, „hibernating“ Myokard von echten Narben zu unterscheiden, ist es erstmals möglich geworden, auf dieser Grundlage bei fehlendem Vitalitätsnachweis ethisch vertretbar auf eine revaskularisierende Maßnahme in diesem Patientengut zu verzichten, da der Patient lediglich das Risiko der Intervention zu tragen hätte, aber die Aussicht auf eine Besserung der Pumpfunktion nicht gegeben ist.
Bei Patienten, welche als Herztransplantations-Kandidaten eingestuft werden, kann bei positivem Nachweis von vitalem Myokard die Transplantation durch eine revaskularisierende Maßnahme ersetzt werden.

23. Bei einem falsch positivem Befund entstehen die Kosten einer revaskularisierenden Maßnahme. Welche im Einzelfall zur Durchführung kommt, muss individuell, auf den Patienten abgestimmt entschieden werden.

17.5.3. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

17.5.3.1. Übersicht

a) Literatur	
	Übersichtsarbeiten
verschickt zur 41.Sitzung	Gambhir, S., Czernin, J., Schwimmer, J, Silverman, D. H., Coleman, R. E., and Phelps, M. E. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 42, 1S-93S. 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	A. Schwarz and T. Kuwert. Nuklearmedizinische Diagnostik bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Radiologe 40 (10):858-862, 2000.
verschickt zur 44.Sitzung	E. V. Garcia, T. L. Faber, J. R. Galt, C. D. Cooke, and R. D. Folks. Advances in nuclear emission PET and SPECT imaging. IEEE Eng Med Biol Mag. 19 (5):21-33, 2000.
	Primärstudien
verschickt zur 44.Sitzung	H. R. Griffith, S. B. Perlman, A. R. Woodard, P. A. Rutecki, J. C. Jones, L. F. Ramirez, R. DeLaPena, M. Seidenberg, and B. P. Hermann. Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy. NEUROLOGY 54 (5):1161-1165, 2000.
verschickt zur 44.Sitzung	C. Juhasz, D. C. Chugani, O. Muzik, A. Shah, J. Shah, C. Watson, A. Canady, and H. T. Chugani. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. NEUROLOGY 56 (12):1650-1658, 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	S. Lamusuo, L. Jutila, A. Ylinen, R. Kalviainen, E. Mervaala, M. Haaparanta, S. Jaaskelainen, K. Partanen, M. Vapalahti, and J. Rinne. [18F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage. Arch Neurol 58 (6):933-939, 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	T. J. O'Brien, R. J. Hicks, R. Ware, D. S. Binns, M. Murphy, and M. J. Cook. The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal--based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy. J Nucl Med 42 (8):1158-1165, 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	S. Robinson, T. S. Park, L. B. Blackburn, B. F. Bourgeois, S. T. Arnold, and W. E. Dodson. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. J Neurosurg 93 (3):402-409, 2000.
verschickt zur 44.Sitzung	V. Salanova, O. Markand, and R. Worth. Focal functional deficits in temporal lobe epilepsy on PET scans and the intracarotid amobarbital procedure: comparison of patients with unitemporal epilepsy with those requiring intracranial recordings. EPILEPSIA 42 (2):198-203, 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	PA. Winkler, Ch. Herzog, A. Henkel, and et al. Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. Der Nervenarzt (12):1088-1093, 1999.
TV zur 44.Sitzung	H. J. Won, K. H. Chang, J. E. Cheon, H. D. Kim, D. S. Lee, M. H. Han, I. O. Kim, S. K. Lee, and C. K. Chung. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy (see comments). Am J Neuroradiol 20 (4):593-599, 1999.
b) Stellungnahmen / Konsensuspapiere / Leitlinien	
verschickt zur 39.Sitzung	AG ClinicalPETGroup, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Herr PD Dr. Reuland, Freiburg

verschickt zur 39.Sitzung	Gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin, Herr Prof. Dr. Vogel, Hamburg, Herr Prof. Dr. Kuwert, Bad Oeynhausen, Herr Prof. Dr. Weiller, Jena
verschickt zur 39.Sitzung	Herr Prof. Dr. Seitz, Düsseldorf
verschickt zur 41.Sitzung	Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissionstomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	medicare, Tunis, S., Stojak, M., Richardson, S., Burken, M., Londner, M., Ulrich, M., and Olshan, S. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 15-12-2000.
c) HTA-Reporte / Reviews	
verschickt zur 44.Sitzung	AETS. Rodriguez Garrido, M., Conde Olasagasti, J., Gonzalez Enriquez, J., Alcaide Jimenez, J. F., and Miguelez Hernandez, C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.
verschickt zur 44.Sitzung	AHCPR. FDG-PET scans for the localization of the epileptogenic foci. 1998.
verschickt zur 44.Sitzung	AHFMR. Corabian, P. and Hailey, D. Functional diagnostic imaging in epilepsy. 1998.
verschickt zur 39.Sitzung	INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
verschickt zur 39.Sitzung	DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
verschickt zur 40.Sitzung	MSAC (Medicare Services Advisory Committee). Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	MDK-Gutachten 1999
verschickt zur 39.Sitzung	Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
verschickt zur 39.Sitzung	Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.
verschickt zur 47.Sitzung	AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

17.5.3.2. Kommentierte Literaturliste

1. Adams E, Asua J, Conde Olasagasti J, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I et al. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.
Kommentar: HTA-Bericht, indikationsbezogen in die Auswertung miteinbezogen
2. AETMIS and Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.
Kommentar: Kanadischer HTA-Bericht zu verschiedenen Indikationen, in die Auswertung einbezogen
3. Agencia Eval Tecnol Sanit, Rodriguez Garrido M, Conde Olasagasti J, Gonzalez Enriquez J, Alcaide Jimenez JF, Miguelez Hernandez C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.
Kommentar: Bericht in spanisch, indikationsbezogen in die Auswertung einbezogen

4. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of the architectonic, clinical, and seizure patterns. Adv Neurol 2000; 84:479-496.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Klinik der Epilepsie

5. Avery RA, Spencer SS, Studholme C, Stokking R, Morano G, Corsi M et al. Reproducibility of serial peri-ictal single-photon emission tomography difference images in epilepsy patients undergoing surgical resection. Eur J Nucl Med 2000; 27(1):50-55.
Kommentar: Studie zur Wertigkeit der SPECT

6. Bagley LJ, Cecil KM. MR and PET assist in workup of patients with epilepsy. Diagn Imaging (San Franc) 2000; 22(1):55-59.
Kommentar: kurze Übersichtsarbeit

7. Barrington SF. Clinical uses of PET in neurology. Nucl Med Commun 2000; 21(3):237-240.
Kommentar: kurze Übersichtsarbeit

8. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Comeau RM, Cyr M et al. Localization of somatosensory function by using positron emission tomography scanning: A comparison with intraoperative cortical stimulation. J Neuro Surg 1999; 90(3):478-483.
Kommentar: Studie zu einem experimentellen, arzneimittelrechtlich nicht zugelassen PET-Tracer (O-15-H2O)

9. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Pike GB, Reutens DC. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. J Neurosurg 1999; 91(6):915-921.
Kommentar: Studie zu einem experimentellen, arzneimittelrechtlich nicht zugelassen PET-Tracer (O-15-H2O)

10. Boon P, Vandekerckhove T, Achten E, Thiery E, Goossens L, Vonck K et al. Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent. Acta Neurol Belg 1999; 99(4):256-265.
Kommentar: Kohortenstudie an 320 Patienten, bei 59 Patienten war eine PET durchgeführt worden. Die fehlende prospektive Planung der Diagnostik (PET nur bei Subgruppe) sowie die Ergebnisdarstellung stellen keine Daten bereit, die eine ausreichende Beurteilbarkeit des diagnostisch-therapeutischen Nutzens der PET erlauben würden.

11. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. N Engl J Med 2001; 344(15):1145-1151.
Kommentar: Übersichtsarbeit

12. Castillo M. Imaging intractable epilepsy: how many tests are enough? AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20(4):534-535.
Kommentar: Übersichtsarbeit

13. Cent Eval Med Tek, Lassen U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.
Kommentar: HTA in dänischer Sprache, ist in der indikationsbezogenen Auswertung berücksichtigt worden

14. Choi D, Dong GN, Hong SB, Suh Y-L, Sang EK, Duk WR et al. White-matter change in mesial temporal sclerosis: Correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. EPILEPSIA 1999; 40(11):1634-1641.
Kommentar: Die Studie befasst sich mit dem Stellenwert von im MRT nachgewiesenen Veränderungen des weißen Hirngewebes auch unter Berücksichtigung von PET-Aufnahmen. Die Studie zielt damit jedoch nicht auf eine Bewertung der PET ab.

15. Chugani DC, Chugani HT. New directions in PET neuroimaging for neocortical epilepsy. Adv Neurol 2000; 84:447-456.
Kommentar: Übersichtsarbeit insbesondere über experimentelle, nicht zugelassene PET-Tracer

16. Cukiert A, Sousa A, Machado E, Buratini JA, Vieira J, Ferreira V et al. Paradigms for subdural grids' implantation in patients with refractory epilepsy. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58(3A):630-636.
Kommentar: Studie zur Implantation subduraler Netze. Keine Studie zur diagnostischen Wirksamkeit der PET.

17. De Reuck J, Vonck K, Santens P, Boon P, De Bleecker J, Strijckmans K et al. Cobalt-55 positron emission tomography in late-onset epileptic seizures after thrombo-embolic middle cerebral artery infarction. J Neurol Sci 2000; 181(1-2):13-18.
Kommentar: Keine Studie zur FDG-PET (hier Cobalt-55-PET)

18. Devaux B, Chassoux F, Landre E, Turak B, Merlaud B, Oswald AM et al. [Functional neurosurgery for epilepsy]. Ann Fr Anesth Reanim 2001; 20(2):137-144.
Kommentar: kurze Übersichtsarbeit zur Epilepsiechirurgie

19. Dupont S, Semah F, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, Samson Y. Accurate prediction of postoperative outcome in mesial temporal lobe epilepsy: a study using positron emission tomography with 18fluorodeoxyglucose. Arch Neurol 2000; 57(9):1331-1336.
Kommentar: Diskriminanzanalyse zur Aussagekraft der FDG-PET in Bezug auf den Outcome (Anfallshäufigkeit) nach Lobektomie (mindestens 2 Jahre nach Operation). Der temporale Pol schien die einzige temporale Region zu sein, für die der Metabolismus ein signifikanter Prädiktor für den Outcome war. In der multivariaten Analyse wurde der prädiktive Wert erheblich verbessert. Die 2-Jahresprognose wurde zu 100% korrekt vorausgesagt, wenn 4 Regionen eingeschlossen wurden. Die Autoren schlussfolgern u.a., dass ihr Modell in einer prospektiven klinischen Studie zur Anwendung kommen muss, um es ggf. zu validieren.

20. Dupont S, Croize AC, Semah F, Hasboun D, Samson Y, Clemenceau S et al. Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with (sup(18)fiuorodeoxyglucose. EPILEPSIA 2001; 42(6):731-740.
Kommentar: MRT und FDG-PET präoperativ. Es kam zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung des Hypometabolismus am ipsilateralen temporalen Pol. Ebenso kam es kontralateral im anterioren Hippocampus and beidseits im orbitofrontalen Kortex zu einem Anstieg der metabolischen Aktivität. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der retrospektiven Patientenauswahl als höchst präliminär anzusehen.

21. Engel J, Jr. Overview of functional neuroimaging in epilepsy. Adv Neurol 2000; 83:1-9.
Kommentar: Übersichtsarbeit

22. European Federation of Neurological Societies Task Force. Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery - European standards. Eur J Neurol 2000; 7(1):119-122.
Kommentar: Leitlinie der "European Federation of Neurological Societies Task Force"

23. Foldvary N, Lee N, Hanson MW, Coleman RE, Hulette CM, Friedman AH et al. Correlation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 1999; 40(1):26-29.
Kommentar: Studie zur Korrelation der hippocampalen Neuronendichte und FDG-PET-Ergebnissen bei mesialer Temporallappenepilepsie. Keine Studie zur diagnostischen Wirksamkeit der PET bei dieser Indikation.

24. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 2001; 42:1S-93S.
Kommentar: Literatur-Übersicht, wurde in die Literaturdatenbank des Ausschusses aufgenommen (siehe auch Einzelauswertung kolorektale Karzinome)

25. Goerres GW, Revesz T, Duncan J, Banati RB. Imaging cerebral vasculitis in refractory epilepsy using [(11)C](R)-PK11195 positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol 2001; 176(4):1016-1018.
Kommentar: Fallbericht zu einem Patienten

26. Grafton ST. PET: activation of cerebral blood flow and glucose metabolism. Adv Neurol 2000; 83:87-103.
Kommentar: Übersichtsarbeit

27. Griffith HR, Perlman SB, Woodard AR, Rutecki PA, Jones JC, Ramirez LF et al. Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy. NEUROLOGY 2000; 54(5):1161-1165.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Studie zur Assoziation der präoperativen FDG-PET-Asymmetrie im temporalen Metabolismus un dem Outcome nach Lobektomie. Follow up 6 Monate. Im Ergebnis entwickelten die Patienten mit linksseitiger ATL und keiner oder milden Asymmetrie eine statistisch signifikant größere Abnahme des verbalen Gedächtnisses als die Patienten mit einer moderaten bis schweren Asymmetrie. Andere Verfahren sind nicht berücksichtigt, sodass keine Daten zum potententiellen substitutiven oder additiven Nutzen der PET bereitgestellt werden.

28. Hammers A, Koepp MJ, Labbe C, Brooks DJ, Thom M, Cunningham VJ et al. Neocortical abnormalities of [11C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. NEUROLOGY 2001; 56(7):897-906.
Kommentar: nicht FDG als Tracer

29. Henry TR. PET: cerebral blood flow and glucose metabolism--presurgical localization. Adv Neurol 2000; 83:105-120.
Kommentar: Übersichtsarbeit

30. Herholz K, Perani D, Fazekas F, Markus H, Baumgartner RW, Baron JC. A survey of neuroimaging research in European neurological departments. Eur J Neurol 2001; 8(2):111-117.
Kommentar: Übersichtsarbeit

31. Hwang SI, Kim JH, Park SW, Han MH, Yu IK, Lee SH et al. Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(5):937-946.
Kommentar: Histopathologische Ergebnisse als Referenzstandard, auch der Outcome wurde berücksichtigt. Vergleich der prädiktiven Aussagekrat der präoperativen MRT, der PET sowie der SPECT. Die PET war in der Detektion aller Substrate am sensitivsten. Das MRT war bei der Tumordetektion genauso sensitiv wie die PET jedoch am wenigsten spezifisch bei der Diagnose einer "neuronal migration disorder". Patienten mit in den bildgebenden Verfahren identifizierten Befunden hatten statistisch signifikant bessere Outcomes als Patienten ohne diesen Nachweis. Eine multivariate Analyse fehlt. Aufgrund des retrospektiven Charakters sind die Resultate als präliminär einzustufen und in einer prospektiven Studie zu validieren.

32. Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. EPILEPSIA 1999; 40(12):1735-1739.
Kommentar: Multivariate Analyse zur prognostischen Aussagekraft verschiedener Faktoren bei temporaler Epilepsie. Keine Studie zum diagnostisch-therapeutischen Nutzen der PET

33. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. NEUROLOGY 2000; 55(6):825-835.
Kommentar: Vergleich des nicht vom BfArM zugelassenen Tracers FMZ mit FDG. Keine Studie zum diagnostisch-therapeutischen Nutzen der FDG-PET

34. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? Ann Neurol 2000; 48(1):88-96.
Kommentar: Studie zur Assoziation des hypometabolen kortikalen Areals (FDG-PET) mit den Ergebnissen des intrakraniellen EEGs. Histopathologischen Ergebnis und postchirurgische Outcome werden berichtet. Junge Patienten (mittleres Alter 10,8 Jahre). Anfälle begangen statistisch signifikant häufiger in metabolischen Borderline-Zonen als in hypo- oder normometabolischen Regionen. Die klinische Relevanz kann aus dieser präliminären Studie nicht abgeleitet werden.

35. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A et al. Relationship between EEG and positron emission tomography abnormalities in clinical epilepsy. J Clin Neurophysiol 2000; 17(1):29-42.
Kommentar: Übersichtsarbeit

36. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Shah J, Watson C et al. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. NEUROLOGY 2001; 56(12):1650-1658.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Studie zur Assoziation des hypometabolen kortikalen Areals (FDG- und Flumazenil-PET) mit dem postchirurgischen Outcome. Junge Patienten (mittleres Alter 12,2 ± 7,0 Jahre). Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen nicht-resezierten Abnormitäten im FDG-PET und dem Outcome gefunden werden. (Doppelveröffentlichung der Patienten des Artikels Juhasz 2000 ?)

37. Koepp MJ, Hammers A, Labbe C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. sup(11)C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. NEUROLOGY 2000; 54(2):332-339.
Kommentar: nicht FDG als Tracer

38. Kumlien E, Nilsson A, Hagberg G, Langstrom B, Bergstrom M. PET with 11C-deuterium-deprenyl and 18F-FDG in focal epilepsy. Acta Neurol Scand 2001; 103(6):360-366.
Kommentar: nicht FDG als Tracer

39. Lamusuo S, Forss N, Ruottinen HM, Bergman J, Makela JP, Mervaala E et al. [18F]FDG-PET and whole-scalp MEG localization of epileptogenic cortex. EPILEPSIA 1999; 40(7):921-930.
Kommentar: Kombinierte Anwendung der FDG-PET und der MEG bei Patienten mit unklarer Epilepsie-Lokalisation nach konventioneller Diagnostik. Bei 8 Patienten wurde auch ein

intrakranielles EEG durchgeführt. 6 Patienten wurden operiert. Bei 5 dieser 6 Patienten waren das PET und das MEG ergebnis-kongruent und der OP-Outcome erfolgreich. Die kleine Patientenzahl lässt keine validen Aussagen zu (insbesondere nicht zur alleinigen FDG-PET).

40. Lamusuo S, Pitkanen A, Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Kalviainen R et al. [11 C]Flumazenil binding in the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy: correlation with hippocampal MR volumetry, T2 relaxometry, and neuropathology. NEUROLOGY 2000; 54(12):2252-2260.
Kommentar: nicht FDG als Tracer

41. Lamusuo S, Jutila L, Ylinen A, Kalviainen R, Mervaala E, Haaparanta M et al. [18F]FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histopathological analysis show only mild hippocampal damage. Arch Neurol 2001; 58(6):933-939.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Vergleich der präoperativen FDG-PET zur quantitativen MRT und Histologie bei Patienten mit temporaler Epilepsie. Ein temporaler Hypometabolismus korrelierte nicht mit der Schwere des des hippocampalen Schadens oder der histopathologischen Analyse. Die Autoren schlussfolgern, dass die PET insensitiv ist, das Ausmaß eines hippocampalen Schades zu zeigen.

42. Liu HL, Kochunov P, Hou J, Pu Y, Mahankali S, Feng CM et al. Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using FAIR-HASTE: comparison with H(2)(15)O PET measurements. Magn Reson Med 2001; 45(3):431-435.
Kommentar: nicht FDG als Tracer

43. MDK Gemeinschaft - Projektgruppe 20 "PET". Positronen-Emissions-Tomographie. 1999.
Kommentar: siehe indikationsbezogene Darstellungen

44. MSAC, Commenwelth of Australia. Positron emission tomography. Final MSAC assessment report. 2000.
Kommentar: HTA-Bericht, wurde in der indikationsbezogenen Auswertung von HTA-Berichten berücksichtigt (siehe einzelne Kapitel)

45. Muzik O, da Silva EA, Juhasz C, Chugani DC, Shah J, Nagy F et al. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. NEUROLOGY 2000; 54(1):171-179.
Kommentar: Vergleich der FDG-PET (und Flumazenil-PET) gegen den „Goldstandard" intrakranielles EEG. Bei 2 Patienten konnte mittels FDG-PET die epileptogene Zone nicht identifiziert werden. Die PET zeigt eine niedrige Spezifität im Nachweis einer schnellen Anfallsausbreitung. Es wird kein Bezug zu Outcomes hergestellt.

46. Nam H, Lee SK, Chung CK, Hong KS, Chang KH, Lee DS. Incidence and clinical profile of extra-medial-temporal epilepsy with hippocampal atrophy. J Korean Med Sci 2001; 16(1):95-102.
Kommentar: Deskriptive Analyse zu diagnostischen Verfahren bei extra-medialer-temporaler Epilepsie. Keine Studie zur diagnostischen Wirksamkeit der PET bei dieser Indikation.

47. Neuroimaging Subcommission of the International League Against Epilepsy (ILAE). Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. EPILEPSIA 2000; 41(10):1350-1356.
Kommentar: Leitlinie der "Neuroimaging Subcommission of the International League Against Epilepsy (ILAE)"

48. Newberg AB, Alavi A, Berlin J, Mozley PD, O'Connor M, Sperling M. Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. J Nucl Med 2000; 41(12):1964-1968.
Kommentar: Studie zum präoperativen Nachweis eines ipsi- und kontralateralen thalamischen Hypometabolismus bei temporaler Epilepsie als Prädiktor für den postoperativen Outcome. Die 64 postoperativ anfallsfreien Patienten hatten keine thalamische Asymetrie oder ipsilateralen Hypometabolismus. 5 der 16 Patienten mit postoperativen Anfällen hatten einen kontralateralen thalamischen Hypometabolismus. Alle 5 Patienten mit reverser thalamischer Asymetrie hatten postoperative Anfälle. Aufgrund der retrospekiven Patientenselektion sind die Ergebnisse der Studie zurückhaltend zu bewerten.

49. Noachtar S. Klinik und Therapie der Frontallappenepilepsie. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124(17):529-533.
Kommentar: Übersichtsarbeit

50. Norby EH, Van Heertum R, Murphy E, Baldwin P. PET in clinical practice. Lippincotts Prim Care Pract 1999; 3(6):559-573.
Kommentar: Übersichtsarbeit

51. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth OA, Myhre ES, Aas M, Gribbestad IS, Eikvar LK et al. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
Kommentar: HTA-Bericht in norwegischer Sprache, wurde bei der indikationsbezogenen Auswertung von HTA-Berichten berücksichtigt

52. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Cascino GD, Hauser MF, Brinkmann BH et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. NEUROLOGY 2000; 55(11):1668-1677.
Kommentar: Studie zur SPECT

53. O'Brien TJ, Hicks RJ, Ware R, Binns DS, Murphy M, Cook MJ. The utility of a 3-dimensional, large-field-of-view, sodium iodide crystal--based PET scanner in the presurgical evaluation of partial epilepsy. J Nucl Med 2001; 42(8):1158-1165.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Die Assoziation der Ergebnisse der PET mit MRT, EEG und dem postchirurgischen Outcome wurde analysiert. Die Konkordanz hinsichtlich der Lokalisation lag zwischen PET und eindeutig positiven MRT- und EEG-Ergebnissen bei 100%. Bei negativen EEG- oder MRT-Befunden führte die PET in 63% bzw 69% zu einer Lokalisation. Eine multiple Regressionsanalyse zeigte einen von der MRT unabhängigen Vorhersagewert der PET für den Outcome.

54. Park SW, Chang KH, Kim HD, Song IC, Lee DS, Lee SK et al. Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(4):625-631.
Kommentar: Vergleich der Protonen-MRT-Spektroskopie (MRS) mit der konventionellen MRT sowie PET. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer unilateralen hippocampalen Sklerose, die einer anterioren temporalen Lobektomie unterzogen wurden und nach einem Jahr einen guten postchirurgischen Outcome hatten. PET und MRS hatten eine vergleichbare Sensitivität. Aufgrund der retrospektiven Patientenselektion ist die Studie mit Zurückhaltung zu interpretieren.

55. Parker F, Levesque MF. Presurgical contribution of quantitative stereotactic positron emission tomography in temporo limbic epilepsy. Surg Neurol 1999; 51(2):202-210.
Kommentar: Studie zu technischen Aspekten der PET. Keine klinische Studie zur diagnostischen Wirksamkeit der PET.

56. Pfund Z, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT, Wilds IB et al. Evidence for coupling between glucose metabolism and glutamate cycling using FDG PET and 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with epilepsy. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20(5):871-878.
Kommentar: Studie zur Assoziation zwischen Glukose-Metabolismus und Glutamat-Konzentrationen in umschriebenen Hirnregionen bei Epileptikern. Keine klinische Studie zur diagnostischen Wirksamkeit der PET.

57. Richardson MP. Functional imaging in epilepsy. Seizure 2001; 10(2):139-156.
Kommentar: Übersichtsarbeit

58. Robert G, Milne R, NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3[16]. 1999.
Kommentar: HTA-Bericht zur Planung zu Forschungsvorhaben zur PET.

59. Robinson S, Park TS, Blackburn LB, Bourgeois BF, Arnold ST, Dodson WE. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. J Neurosurg 2000; 93(3):402-409.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Die Assoziation zwischen der prä- und postoperativen Anfallskontrolle, der kognitiven Morbidität und 13 klinischen Variablen wurde untersucht. Bei den 17 Patienten, für die ein Follow-up von mehr als 2 Jahren vorlag, wurde nur für die FDG-PET ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem PET-Ergebnis und der Anfallskontrolle nachgewiesen.

60. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain 2001; 124(Pt 9):1683-1700.
Kommentar: Übersichtsarbeit

61. Salanova V, Markand O, Worth R, Garg B, Patel H, Asconape J et al. Presurgical evaluation and surgical outcome of temporal lobe epilepsy. Pediatr Neurol 1999; 20(3):179-184.
Kommentar: Alle Patienten sind chirurgisch behandelt worden. Die prächirurgische Diagnostik wurde anhand der histologischen Ergebnisse verglichen. Die FDG-PET war nur bei 14 der 22

Patienten durchgeführt worden, sodass die Ergebnisse als höchst präliminär eingeschätzt werden müssen (erheblicher workup-Bias).

62. Salanova V, Markand O, Worth R. Longitudinal follow-up in 145 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy treated surgically between 1984 and 1995. EPILEPSIA 1999; 40(10):1417-1423.
Kommentar: Kohortenstudie zum Outcome nach Temporallappenresektion. Keine Studie zur Wertigkeit der PET.

63. Salanova V, Markand O, Worth R. Focal functional deficits in temporal lobe epilepsy on PET scans and the intracarotid amobarbital procedure: comparison of patients with unitemporal epilepsy with those requiring intracranial recordings. EPILEPSIA 2001; 42(2):198-203.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Vergleich einer Gruppe von 51 Patienten mit unitemporaler Epilepsie mit 26 Patienten, in denen aufgrund eines frustranen MRT sowie Oberflächen-EEGs eine invasive Diagnostik erforderlich wurde. Die PET-Resultate in beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes auf die Outcomes und die Resektionsentscheidung analysiert. Ob die PET entscheidend für diagnostisch-therapeutische Entscheidungen war, kann aus der Ergebnisdarstellung nicht abgeleitet werden. Ebenso fehlt eine multivariate Analyse.

64. Savic I. PET: central benzodiazepine neuroreceptor mapping in generalized epilepsies. Adv Neurol 2000; 83:137-144.
Kommentar: Übersichtsarbeit

65. Schwarz A, Kuwert T. Nuklearmedizinische Diagnostik bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Radiologe 2000; 40(10):858-862.
Kommentar: Übersichtsarbeit

66. Setani K, Schreckenberger M, Sabri O, Meyer PT, Zeggel T, Bull U. Vergleich verschiedener Verfahren zur Schwächungskorrektur bei der zerebralen PET: Einfluß auf die Bestimmung der metabolischen Rate von Glucose. Nuklearmedizin 2000; 39(2):50-55.
Kommentar: Vergleich verschiedener Verfahren zur Schwächungskorrektur bei 6 Patienten mit unterschiedlichen Zerebralen Erkrankungen (Epilepsie, Alzheimer, Hirnmetastsaen eins Bronchialkarzinoms, Ausschluß Huntington-Chorea, Z.n. Ologoastrozytom)

67. Sgouros S, Seri S, Natarajan K. The clinical value of electroencephalogram/magnetic resonance imaging co-registration and three-dimensional reconstruction in the surgical treatment of epileptogenic lesions. Childs Nerv Syst 2001; 17(3):139-144.
Kommentar: 2 Kasuistiken zur MRT

68. Shiga T, Morita K, Takano A, Katoh C, Nakamura F, Tsukamoto E et al. Clinical advantages of interictal SPECT coregistered to magnetic resonance imaging in patients with epilepsy. Clin Nucl Med 2001; 26(4):334-339.
Kommentar: Studie zur MRT und SPECT, eine PET kam nicht zur Anwendung

69. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, Rhodes CH, Lewis PJ, Roberts DW et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. EPILEPSIA 2001; 42(7):883-888.
Kommentar: Studie zur MRT, PET kam nicht zur Anwendung

70. Son Y-J, Chung CK, Lee S-K, Chang KH, Lee DS, Yi YN et al. Comparison of localizing values of various diagnostic tests in non-lesional medial temporal lobe epilepsy. Seizure 1999; 8(8):465-470.
Kommentar: Patienten mit medialer temporaler Epilepsie (nicht-läsional). Präoperative Diagnostik: EEG, MRT, PET, SPECT, Wada-Test, Neuropsychologische Tests. Kein einzelner Test erwies sich als so aussagekräftig, dass er als alleiniges Diagnostikum genutzt werden könnte. MRT, EEG und PET hatten vergleichbare prädiktive Werte in Bezug auf den Outcome (Engel Class I). Die SPECT, neuropsychologische Tests und der Wada-Test hatten geringere prädiktive Werte. Aufgrund des retrospektive Charakters zurückhaltend zu interpretieren.

71. Spanaki MV, Kopylev L, Liow K, DeCarli C, Fazilat S, Gaillard WD et al. Relationship of seizure frequency to hippocampus volume and metabolism in temporal lobe epilepsy. EPILEPSIA 2000; 41(9):1227-1229.
Kommentar: Studie zur Assoziation von Anfällen und metabolischen Veränderungen. Kein über die ausgewählte Literatur hinausgehender Erkenntnisgewinn.

72. Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 2000; 57(10):1447-1452.
Kommentar: Untersuchung metabolischer Veränderungen in Strukturen außerhalb epileptoge-

ner Zonen, die mit diesen in funktionalen Zusammenhang stehen. Präoperativ mittels PET gemessenen hypometabole Zonen zeigten postoperativ einen Anstieg des Glukose-Stoffwechsels (FDG-PET). Nach Ansicht der Autoren könnte das Phänomen zukünftig zur Beurteilung der Effekte verschiedener chirurgischer Verfahren verwendet werden. Präliminäre Studie zur Hypothesengenerierung.

73. Stefan H. Pathophysiology of human epilepsy: imaging and physiologic studies. Curr Opin Neurol 2000; 13(2):177-181.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Pathophysiologie der Epilepsie

74. Tatlidil R, Luther S, West A, Jadvar H, Kingman T. Comparison of fluorine-18 deoxyglucose and O-15 water PET in temporal lobe epilepsy. Acta Neurol Belg 2000; 100(4):214-220.
Kommentar: Vergleich des Tracers FDG mit dem nicht vom BfArM zugelassenen Tracer O-15-H2O. Keine Studie zum diagnostisch-therapeutischen Nutzen der PET

75. Tatlidil R, Xiong J, Luther S. Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging. Acta Neurol Scand 2000; 102(2):73-80.
Kommentar: nicht FDG als Tracer

76. Theodore WH, Gaillard WD. Positron emission tomography in neocortical epilepsies. Adv Neurol 2000; 84:435-446.
Kommentar: Übersichtsarbeit

77. Theodore WH, Gaillard WD, De Carli C, Bhatia S, Hatta J. Hippocampal volume and glucose metabolism in temporal lobe epileptic foci. EPILEPSIA 2001; 42(1):130-132.
Kommentar: Studie zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der FDG-PET und der volumetrischen MRT. Es zeigten sich u.a. statistisch signifikante Korrelatione zwischen der metabolische Links-Rechts-Asymmetrie. Ein Bezug zu histopathologischen Ergebnissen, den Outcomes oder zur präoperativen Entscheidungssituation wird nicht hergestellt

78. Vignola S, Nobili F, Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Vitali P et al. Brain perfusion spect in juvenile neuro-Behcet's disease. J Nucl Med 2001; 42(8):1151-1157.
Kommentar: Veröffentlichung zur SPECT

79. Weil S, Noachtar S, Arnold S, Yousry TA, Winkler PA, Tatsch K. Ictal ECD-SPECT differentiates between temporal and extratemporal epilepsy: confirmation by excellent postoperative seizure control. Nucl Med Commun 2001; 22(2):233-237.
Kommentar: Veröffentlichung zur SPECT

80. Winkler PA, Herzog Ch, Henkel A, et al. Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. Der Nervenarzt 1999;(12):1088-1093.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
173 Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien. Bei 50 dieser Patienten wurde aufgrund einer Diagnostik mit EEG-Video und MRT ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt. 35 dieser 50 Patienten erhielten eine PET und 10 Patienten eine SPECT. 39 (78%) der Patienten wurden anfallsfrei. Der substitutive oder additive Nutzen der PET wird nicht näher quantifiziert. Die uneinheitliche Anwendung der diagnostischen Methoden erlaubt keine valide Analyse des diagnostischen Nutzens (workup bias).

81. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J et al. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22(7):1334-1341.
Kommentar: Veröffentlichung zur MRT

82. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy (see comments). Am J Neuroradiol 1999; 20(4):593-599.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
Vergleichende Studie zur PET, MRT, SPECT, Video/EEG und invasivem EEG in der Focusdiagnose. Als Goldstandard diente die pathologische Diagnose. PET erwies sich als die sensitivste Methode, kann jedoch nach Ansicht der Autoren aufgrund des geringen Auflösungsvermögens nur komplementär eingesetzt werden. Aufgrund der retrospektiven Patientenselektion nur als Pilotstudie für eine prospektive Studie zur Validierung der Ergebnisse anzusehen. Die Studie wurde dennoch einer detaillierten Einzelauswertung zugeführt, da sie im HTA-Bericht des SMM (Norwegen) als wichtige neue Studie aufgeführt wird.

83. Wright NB. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. Br J Radiol 2001; 74(883):575-589.
Kommentar: Übersichtsarbeit

84. Wu RH, Bruening R, Noachtar S, Arnold S, Berchtenbreiter C, Bartenstein P et al. MR measurement of regional relative cerebral blood volume in epilepsy. J Magn Reson Imaging 1999; 9(3):435-440.
Kommentar: Veröffentlichung zur MRT

85. Zubal IG, Avery RA, Stokking R, Studholme C, Corsi M, Dey H et al. Ratio-images calculated from interictal positron emission tomography and single-photon emission computed tomography for quantification of the uncoupling of brain metabolism and perfusion in epilepsy. EPILEPSIA 2000; 41(12):1560-1566.
Kommentar: Technischer Vergleich der PET und SPECT bei 11 Epilepsie-Patienten.

17.5.3.3. Einzelauswertungen der Primärstudien

Tabellarische Kommentierung zur Literaturauswahl zur Indikation „Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie“ (die einzeln ausgewerteten Studien sind **fett** gedruckt)

Studie	Perspektive	Indikation	N	Thornbury	Kommentar
Bittar 1999	P	Vergleich von MRT und PET in der präoperativen Epilepsiediagnostik	11	a	Zur Anwendung kommt nicht der PET-Tracer FDG, sondern O-15-H_2O.
Choi 1999	P	Lateralisation bei Temporallappenepilepsie	56	b	Die Studie befasst sich mit dem Stellenwert von im MRT nachgewiesenen Veränderungen des weißen Hirngewebes auch unter Berücksichtigung von PET-Aufnahmen. Die Studie zielt damit jedoch nicht auf eine Bewertung der PET ab.
Dupont 2000	r	Prognostische Aussage bei mesialer Temporallappenepilepsie	30	b	Diskriminanzanalyse zur Aussagekraft der FDG-PET in Bezug auf den Outcome (Anfallshäufigkeit) nach Lobektomie (mindestens 2 Jahre nach Operation). Der temporale Pol schien die einzige temporale Region zu sein, für die der Metabolismus ein signifikanter Prädiktor für den Outcome war. In der multivariaten Analyse wurde der prädiktive Wert erheblich verbessert. Die 2-Jahresprognose wurde zu 100% korrekt vorausgesagt, wenn 4 Regionen eingeschlossen wurden. Die Autoren schlussfolgern u.a., dass ihr Modell in einer prospektiven klinischen Studie zur Anwendung kommen muss, um es ggf. zu validieren.
Dupont 2001	r	Metabolische Konsequenzen einer Amygdalohippocampektomie bei medialer Temporallappenepilepsie	9	b	MRT und FDG-PET präoperativ. Es kam zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung des Hypometabolismus am ipsilateralen temporalen Pol. Ebenso kam es kontralateral im anterioren Hippocampus and beidseits im orbitofrontalen Kortex zu einem Anstieg der metabolischen Aktivität. Aufgrund der geringen Patientenzahl und der retrospektiven Patientenauswahl als höchst präliminär anzusehen.
Griffith 2000	**P**	**Assoziation zwischen präoperativem Hypometabolismus und dem verbalen Gedächtnis nach temporaler Lobektomie**	**60**	**b**	**Studie zur Assoziation der präoperativen FDG-PET-Asymmetrie im temporalen Metabolismus un dem Outcome nach Lobektomie. Follow up 6 Monate. Im Ergebnis entwickelten die Patienten mit linksseitiger ATL und keiner oder milden Asymmetrie eine statistisch signifikant größere Abnahme des verbalen Gedächtnisses als die Patienten mit einer moderaten bis schweren Asymmetrie.** **Andere Verfahren sind nicht berücksichtigt, sodass keine Daten zum potententiellen substitutiven oder additiven Nutzen der PET bereitgestellt werden.**

Studie	Perspektive	Indikation	N	Thornbury	Kommentar
Hwang 2001	r	Assoziation zwischen präope-rativer Diagnostik und Pathologie bei neokortikaler Epilepsie	117	b	Histopathologische Ergebnisse als Referenzstandard, auch der Outcome wurde berücksichtigt. Vergleich der prädiktiven Aussagekrat der präoperativen MRT, der PET sowie der SPECT. Die PET war in der Detektion aller Substrate am sensitivsten. Das MRT war bei der Tumordetektion genauso sensitiv wie die PET jedoch am wenigsten spezifisch bei der Diagnose einer ###neuronal migration disorder. Patienten mit in den bildgebenden Verfahren identifizierten Befunden hatten statistisch signifikant bessere Outcomes als Patienten ohne diesen Nachweis. Eine multivariate Analyse fehlt. Aufgrund des retrospektiven Charakters sind die Resultate als präliminär einzustufen und in einer prospektiven Studie zu validieren.
Jeong 1999	r	Prognostische Faktoren bei Lo-bektomien bei mesialer Temporallappen-Epilepsie	93	b	Multivariate Analyse. Primärer Outcome-Parameter war der klinische Patientenstatus im zweiten postoperativen Jahr (Anfallsfreiheit). In die Analyse ein gingen: Klinische Daten, EEG, MRT, PET, Wada-Test und histopathologische Ergebnisse. In der multivariaten Analyse erwiesen sich nur das Alter zum Zeitpunkt der Chirurgie und die hippocampale Sklerose im MRT als unabhängige Prädiktoren. Aufgrund des retrospektiven Charakters sind die Resultate als präliminär einzustufen und in einer prospektiven Studie zu validieren.
Juhasz 2000	P	Präoperative Outcome-Prädiktion bei neokortikaler Epilepsie	12	b	Studie zur Assoziation des hypometabolen kortikalen Areals (FDG-PET) mit den Ergebnissen des intrakraniellen EEGs. Histopathologischen Ergebnis und postchirurgische Outcome werden berichtet. Junge Patienten (mittleres Alter 10,8 Jahre). Anfälle begangen statistisch signifikant häufiger in metabolischen Borderline-Zonen als in hypo- oder normometabolischen Regionen. Die klinische Relevanz kann aus dieser präliminären Studie nicht abgeleitet werden.
Juhasz 2001	**P**	**Präoperative Outcome-Prädiktion bei neokortikaler Epilepsie**	**15**	**b**	**Studie zur Assoziation des hypometabolen kortikalen Areals (FDG- und Flumazenil-PET) mit dem postchirurgischen Outcome. Junge Patienten (mittleres Alter 12,2 ± 7,0 Jahre). Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen nicht-resezierten Abnormitäten im FDG-PET und dem Outcome gefunden werden. (Doppelveröffentlichung der Patienten des Artikels Juhasz 2000 ?)**
Lamusuo 2001	**P**	**Assoziation zwischen hippocampalem Schaden und Hypometabolismus**	**16**	**b**	**Vergleich der präoperativen FDG-PET zur quantitativen MRT und Histologie bei Patienten mit temporaler Epilepsie. Ein temporaler Hypometabolismus korrelierte nicht mit der Schwere des des hippocampalen Schadens oder der histopathologischen Analyse. Die Autoren schlussfolgern, dass die PET insensitiv ist, das Ausmaß eines hippocampalen Schades zu zeigen.**
Lamusuo 1999	P	Lateralisierung des epileptogenen Kortex	9	b	Kombinierte Anwendung der FDG-PET und der MEG bei Patienten mit unklarer Epilepsie-Lokalisation nach konventioneller Diagnostik. Bei 8 Patienten wurde auch ein intrakranielles EEG durchgeführt. 6 Patienten wurden operiert. Bei 5 dieser 6 Patienten waren das PET und

Studie	Perspektive	Indikation	N	Thornbury	Kommentar
					das MEG ergebnis-kongruent und der OP-Outcome erfolgreich. Die kleine Patientenzahl lässt keine validen Aussagen zu (insbesondere nicht zur alleinigen FDG-PET).
Muzik 2000	P	Extratemporaler Epilepsie bei Kindern	10	b	Vergleich der FDG-PET (und Flumazenil-PET) gegen den „Goldstandard“ intrakranielles EEG. Bei 2 Patienten konnte mittels FDG-PET die epileptogene Zone nicht identifiziert werden. Die PET zeigt eine niedrige Spezifität im Nachweis einer schnellen Anfallsausbreitung. Es wird kein Bezug zu Outcomes hergestellt.
Newberg 2000	r	Prädiktion des Outcomes nach temporaler Lobektomie	80	b	Studie zum präoperativen Nachweis eines ipsi- und kontralateralen thalamischen Hypometabolismus bei temporaler Epilepsie als Prädiktor für den postoperativen Outcome. Die 64 postoperativ anfallsfreien Patienten hatten keine thalamische Asymetrie oder ipsilateralen Hypometabolismus. 5 der 16 Patienten mit postoperativen Anfällen hatten einen kontralateralen thalamischen Hypometabolismus. Alle 5 Patienten mit reverser thalamischer Asymetrie hatten postoperative Anfälle. Aufgrund der retrospekiven Patientenselektion sind die Ergebnisse der Studie zurückhaltend zu bewerten.
O’Brien 2001	**P**	**Präoperative Diagnostik einer partialen Epilepsie**	**55**	**b (e retrospektiv)**	**Die Assoziation der Ergebnisse der PET mit MRT, EEG und dem postchirurgischen Outcome wurde analysiert. Die Konkordanz hinsichtlich der Lokalisation lag zwischen PET und eindeutig positiven MRT- und EEG-Ergebnissen bei 100%. Bei negativen EEG- oder MRT-Befunden führte die PET in 63% bzw 69% zu einer Lokalisation. Eine multiple Regressionsanalyse zeigte einen von der MRT unabhängigen Vorhersagewert der PET für den Outcome.**
Park 2001	r	Lateralisierung bei hippocampaler Sklerose	33	b	Vergleich der Protonen-MRT-Spektroskopie (MRS) mit der konventionellen MRT sowie PET. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer unilateralen hippocampalen Sklerose, die einer anterioren temporalen Lobektomie unterzogen wurden und nach einem Jahr einen guten postchirurgischen Outcome hatten. PET und MRS hatten eine vergleichbare Sensitivität. Aufgrund der retrospektiven Patientenselektion ist die Studie mit Zurückhaltung zu interpretieren.
Robinson 2000	**P**	**Transhippocampale selektive Amygdalo-hippocampectomie**	**22**	**b**	**Die Assoziation zwischen der prä- und postoperativen Anfallskontrolle, der kognitiven Morbidität und 13 klinischen Variablen wurde untersucht. Bei den 17 Patienten, für die ein Follow-up von mehr als 2 Jahren vorlag, wurde nur für die FDG-PET ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem PET-Ergebnis und der Anfallskontrolle nachgewiesen.**
Salanova 1999	r	Patienten mit temporaler Epilepsie,	22	b	Alle Patienten sind chirurgisch behandelt worden. Die prächirurgische Diagnostik wurde anhand der histologischen Ergebnisse verglichen. Die FDG-PET war nur bei 14 der 22 Patienten

Studie	Perspektive	Indikation	N	Thornbury	Kommentar
		(Alter < 18)			durchgeführt worden, sodass die Ergebnisse als höchst präliminär eingeschätzt werden müssen (erheblicher workup-Bias).
Salanova 2001	**P**	**Assoziation zwischen IAP und PET (Lateralisierung einer unitemporalen Epilepsie)**	**77**	**b**	**Vergleich einer Gruppe von 51 Patienten mit unitemporaler Epilepsie mit 26 Patienten, in denen aufgrund eines frustranen MRT sowie Oberflächen-EEGs eine invasive Diagnostik erforderlich wurde. Die PET-Resultate in beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes auf die Outcomes und die Resektionsentscheidung analysiert. Ob die PET entscheidend für diagnostisch-therapeutische Entscheidungen war, kann aus der Ergebnisdarstellung nicht abgeleitet werden. Ebenso fehlt eine multivariate Analyse.**
Son 1999	r	Prädiktiver Wert prächirurgischer Diagnostik	71	b	Patienten mit medialer temporaler Epilepsie (nicht-läsional). Präoperative Diagnostik: EEG, MRT, PET, SPECT, Wada-Test, Neuropsychologische Tests. Kein einzelner Test erwies sich als so aussagekräftig, dass er als alleiniges Diagnostikum genutzt werden könnte. MRT, EEG und PET hatten vergleichbare prädiktive Werte in Bezug auf den Outcome (Engel Class I). Die SPECT, neuropsychologische Tests und der Wada-Test hatten geringere prädiktive Werte. Aufgrund des retrospektive Charakters zurückhaltend zu interpretieren.
Spanaki 2000	P	Untersuchung metabolischer Veränderungen	22	b	Untersuchung metabolischer Veränderungen in Strukturen außerhalb epileptogener Zonen, die mit diesen in funktionalen Zusammenhang stehen. Präoperativ mittels PET gemessenen hypometabole Zonen zeigten postoperativ einen Anstieg des Glukose-Stoffwechsels (FDG-PET). Nach Ansicht der Autoren könnte das Phänomen zukünftig zur Beurteilung der Effekte verschiedener chirurgischer Verfahren verwendet werden. Präliminäre Studie zur Hypothesengenerierung.
Theodore 2001	P	Lateralisierung epileptogener Herde bei Temporallappenepilepsie	37	a	Studie zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der FDG-PET und der volumetrischen MRT. Es zeigten sich u.a. statistisch signifikante Korrelatione zwischen der metabolische Links-Rechts-Asymmetrie. Ein Bezug zu histopathologischen Ergebnissen, den Outcomes oder zur präoperativen Entscheidungssituation wird nicht hergestellt.
Winkler 1999	**P**	**Beleg eines Nichtinvasiven Protokolls für die epilepsie-chirurgische Diagnostik**	**173**	**d**	**173 Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien. Bei 50 dieser Patienten wurde aufgrund einer Diagnostik mit EEG-Video und MRT ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt. 35 dieser 50 Patienten erhielten eine PET und 10 Patienten eine SPECT. 39 (78%) der Patienten wurden anfallsfrei. Der substitutive oder additive Nutzen der PET wird nicht näher quantifiziert. Die uneinheitliche Anwendung der diagnostischen Methoden erlaubt keine valide Analyse des diagnostischen Nutzens (workup bias).**
Won 1999	**r**	**Lateralisierung epileptogener Her-**	**118**	**b**	**Vergleichende Studie zur PET, MRT, SPECT, Video/EEG und invasivem EEG in der Focusdiagnose. Als Goldstandard diente die pathologische Diagnose. PET erwies sich als**

Studie	Pers-pek-tive	Indikation	N	Thorn-bury	Kommentar
		de			**die sensitivste Methode, kann jedoch nach Ansicht der Autoren aufgrund des geringen Auflösungsvermögens nur komplementär eingesetzt werden.** **Aufgrund der retrospektiven Patientenselektion nur als Pilotstudie für eine prospektive Studie zur Validierung der Ergebnisse anzusehen.** **Die Studie wurde dennoch einer detaillierten Einzelauswertung zugeführt, da sie im HTA-Bericht des SMM (Norwegen) als wichtige neue Studie aufgeführt wird.**

Titel der Studie	Griffith H. R. et al. Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy Neurology 54:1161-1165, 2000
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive einarmige Studie
Fragestellung / Indikation	Zusammenhang zwischen präoper. PET-Befund und postoper. Gedächtnisfunktion bei Pat. mit Temporallappenepilepsie nach ATL (anterior temporal lobectomy)
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	University of Wisconsin : 1987-1998 60 Pat. (27 mit linkstemporaler und 33 mit rechtstemporaler Epilepsie), bei denen eine ATL durchgeführt wurde. Einschlusskriterien: linkshemisphärische Sprachdominanz (Bestimmung durch intrakarotidalen Barbiturattest), keine path. MRT-Befunde ausser Atrophie, Alter 18 Jahre und älter und IQ > 69 nach dem Wechsler Intelligenztest Erwachsene.
Intervention	Preoper. Evaluation: neuropsychologische Untersuchung der Intelligenz und der verbalen und visuellen Gedächtnisfunktion, TV EEG- Ableitung des spontanen Anfallgeschehens mit Oberflächen- oder invasiven Elektroden, Hirn-FDG-PET. FDG-PET: 5-10 mCi [F-18] FDG, bis 12/1993 – CTI 933/04 PET Scanner von Siemens, danach GE Advance PET Scanner. Transmissionsmessung durchgeführt und zusätzlich berechnet. Stadien der Temporallappenasymetrie: Keine; milde - < gleich 10%; moderate – 11-20%; schwere - >20%. Asymetrie-Index (AI): Keine/milde und moderate/schwere.
Vergleichsintervention	Keine
Therapeutischer Kontext	ATL; der PET-Befund hatte keine therapeutische Konsequenzen
Verblindung	2 Untersucher, verblindet zu den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests und zu der Lokalisation des vermuteten epileptogenen Fokus.
Randomisation	Keine
Outcomes	Veränderung der Intelligenz und der verbalen und visuellen Gedächtnisfunktion 6 Mo nach ATL
Follow up	6 Mo postoperativ
Drop outs	1 Pat.
Statistische Auswertung	Prozentangaben
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc-III
Ergebnisse	Bei Pat. mit linksseitiger ATL und keiner/milder Asymetrie im PET wurde statistisch signifikant häufiger eine deutliche Abnahme der verbalen Gedächtnisfunktion beobachtet im Vergleich zu Pat. mit linksseitiger ATL und moderatem/schwerem Hypometabolismus im PET. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen PET-Asymetrie und pre-, bzw. postoperativer IQ-Veränderung bestand nicht. Ebenso bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des Hypometabolismus im PET und der Gedächtnisfunktion bei Pat. mit rechtsseitiger ATL.
Fazit der Verfasser	„FDG-PET asymetry can be added to the preoperative clinical markers that appear useful in predicting verbal memory decline after left ATL.“ (...) „These issues must be considered to limit premature application of findings to clinical decision making and assist in design of future studies.“
Fazit des Auswerters	Dem Fazit des Verfassers ist nichts hinzuzufügen.

Titel der Studie	Juhasz C. et al. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome Neurology 56: 1650-1658, 2001
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive einarmige Studie
Fragestellung / Indikation	Korrelation zwischen dem path. FDG- oder FMZ-([11-C] flumazenil)- PET-Befund und dem Outcome nach chir. Resektion bei Pat. mit Partialepilepsie bei neokortikalem epileptogenen Fokus
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Children's Hospital of Michigan, Detroit: 15 Pat. mit therapieresistenter Partialepilepsie mit neokortikalem epileptogenen Fokus, bei denen eine kortikale Resektion durchgeführt wurde. Mittleres Alter 12,2 + -7,0 Jahre. Präoperative Untersuchungen: MRT (normaler Befund in neun und strukturelle Lesionen in 6 Pat.); surface (oberflächen?) (n=15) und subdurales (n=11) EEG-Monitoring (Ableitung), FDG- und FMZ-PET. Bei allen Pat. wurden iktale EEG-Ableitungen durchgeführt. Bei 11 Pat., bei denen im MRT keine Lokalisation eines epilep. Fokus möglich war, wurde eine EEG-Langzeitableitung mit subduralen Elektroden durchgeführt, um das Areal des Anfallbeginns, early seizure spread (defined as areas involved in seizure activity < 10 Sek. nach Anfallsbeginn) und frequent interictal spiking festzulegen. Die Lokalisation der subduralen Elektroden richtete sich nach der Anfallssemiologie, nach dem Anfallsursprung, definiert durch iktale EEG-Ableitung und pathologische FDG- und FMZ-PET-Befunde. Bei 4 Pat. mit Nachweis kortikaler Lesionen im MRT wurde keine intraiktale EEG-Ableitung durchgeführt. Bei ihnen erfolgte eine Lesionektomie; der perilesionale epileptogene Kortex wurde durch eine intraoperative Elektrokortikographie festgelegt. Die PET- und die pre- und postoper. MRT-Befunde wurden mit Hilfe des MPI-Tools mit 3D-Tool software package koregistriert und später fusioniert, das resezierte Areal wurde auf das Hirn projeziert, sodass auf planaren Aufnahmen die unterschiedlichen Befunde und das resezierte Areal durch unterschiedliche farbige Darstellung zu unterscheiden waren.
Intervention	FMZ- und FDG-PET: CTI-Siemens (Knoxville, Tennesse); bzgl. der Untersuchungsprotokolle wird auf 2 Veröffentlichungen des Autors von 1999 verwiesen. Parallel erfolgte eine EEG-Ableitung, um sicherzustellen, dass die PET interiktal erfolgt.
Vergleichsintervention	keine
Therapeutischer Kontext	Die visuellen PET-Befunde wurden neben der Anfallssemiologie, dem MRT- und EEG-Befund und der neuropsychologischen Befunde bei der Festlegung der Plazierung der intrakraniellen Elektroden. Bei den 11 Pat. mit fehlendem Lesionnachweis wurde die Resektionszone anhand der iktalen intrakraniellen EEG-Ableitung festgelegt. Areale mit Anfallsausbruch, früher Verbreitung und frequent interictal spiking wurden reseziert, es sei denn diese representierten eloquenten Kortex. Bei den 4 Pat. mit im MRT nachweisbarer Lesion, bei denen keine intrakranielle EEG-Ableitung durchgeführt wurde, umfasste das resezierte Areal die epileptogene Lesion und den perilesionalen spikig Kortex, es sei denn diese representierten eloquenten Kortex. Es wurde keine Resektion anhand des alleinigen FMZ-PET-Befundes durchgeführt, es sei denn die entsprechende Zone entsprach einem strukturellen pathologischen Befund oder einer pathologischen (epileptogenen) EEG-Ableitung.
Verblindung	Visuelle Evaluation der PET-Befunde von einem Untersucher, der verblindet war bzgl. der MRT- und EEG-Befunde (mit Ausnahme der wahrend der PET-Untersuchung durchgeführten EEG-Ableitung)
Randomisation	Keine
Outcomes	Klasse I – IV nach Engel (1993)
Follow up	12 Mo (im Durchschnitt 21,5 + - 9,5 Mo, Median 17 Mo, Steuung 12-41 Mo)
Drop outs	keine

Statistische Auswertung	Student's –Test, Spearman's ranc correlation, logistic regression analysis
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc-III
Ergebnisse	Nach der Operation waren 8 Pat. (53%) anfallsfrei, 1 Pat. (6,7%) hatte Klasse II Outcome, 4 Pat. (27%) hatten Klasse III Outcome (improvement – Besserung, Steigerung) und 2 Pat. (13%) hatten Klasse IV Outcome. Assoziiert mit schlechtem Outcome waren ausgedehnte preoperative pathologische Befunde im FMZ-PET (r=0.57; p=0.025), grössere Areale mit preoperativem Nachweis eines pathogischen Befundes im FMZ-PET im Lappen des Anfallsursprungs, die nicht reseziert wurden (r=0.66; p=0,007), Pat. mit extratemporaler Resektion (r=0.73; p=0,007) und solche, bei denen keine Lesion im MRT nachgewiesen wurde (r=0,60; p=0,049). Postoperativ anfallsfreie Pat. hatten statistisch signifikant weniger nichtresezierten Kortex mit preoper. path. FMZ-PET-Befund im Vergleich zu Pat., die weiterhin Anfälle bekamen (p=0,022). Die FMZ-PET-Befunde hatten generell einen kleineren Ausmass als die FDG-PET-Befunde. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen nicht reseziertem Kortex mit pathologischem FDG-PET-Befund und postoperativem Outcome beobachtet.
Fazit der Verfasser	Chirurgisch behandelte Pat. mit neokortikaler Epilepsie mit ausgedehntem preop. path. FMZ-PET-Befund haben schlechte Prognose. Die Resektion des path. FMZ-Befundes in dem Lappen des Anfallsursprungs ist assoziiert mit exzellentem Outcome auch dann, wenn eine strukturelle Lesion preoper. nicht nachweisbar war. Im Gegensatz zur FMZ-PET, obwohl die FDG-PET das perifokale Areal gut darstellt, findet sich keine Korrelation zwischen Ausmass des path. Befundes und dem zu resezierendem epil. Areal.
Fazit des Auswerters	s.o.

Titel der Studie	Lamusuo et al.[18F] FDG-PET reveals temporal hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy even when quantitative MRI and histological anlysis show only mild hippocampal damage. Arch Neurol, Vol.58: 933-939, 2001
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive einarmige Studie
Fragestellung / Indikation	Korrelation zwischen dem Schweregrad des Hyppokampalschadens (HS), festgelegt durch quantitative MRT (QMRT) und Histologie, und dem Ausmaß des Hypometabolismus im FDG-PET
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Turku University Central Hospital, Kuopio University Hospital, Finnland: 16 Pat. (5 F, 11 M) mit therapieresist. Temporallappenepilepsie (TLE); mittleres Alter 32,8 J (Median 31,0 J, SD 10,9J), mittleres Alter beim Auftreten der Epilepsie 15,9 J (Streuung 0,8 –43,0, Median 14,0 J), mittlere Dauer der TLE 17,0 J (Median 13,0 J). Alle Pat. erhielten eine preoper. FDG-PET. Preoper. Evaluation: 15 kurative Op. bei unilat. TLE mit gutem Outcome und eine palliative Op. mit dem Ziel, die Häufigkeit der Anfälle zu reduzieren. Ethikkommission, Einverständniserklärung.
Intervention	PET: Scanner ECAT 931/08-12, Siemens/CTI, Knoxville, Tennesse; bzgl. der Untersuchungsprotokolls wird auf Veröff. Nr. 20-23 des Litverzeichnisses verwiesen.
Vergleichsintervention	Histologie: Ergebnisse von 15/16 Pat. vorhanden – beurteilt wurden a) Neuronendichte und Schweregrad der Astrogliose: Score-Bildung 0-15. (Leichter HS bzw. Gliose 1-5, Mittelschwere HS, bzw. Gliose 6-10, Schwerer HS bzw. Gliose 11-15); b) Die Dichte des „mossy fiber sprouting“ wurde gescored von 0-5 (leicht <2, Mittelschwer 2-3, schwer 4-5). Aufgrund obiger Scores wurden die Pat. in 3 Gruppen eingeteilt: Leichter HS – Score Summe 11 Mittelschwerer HS – Score Summe min. 14 und max. 23 Schwerer HS – Score Summe min. 26 Quantitative MRT (QMRT): 1,5-T Magnetom SP 63 Siemens, Erlangen, Deutschland.
Therapeutischer Kontext	keinen
Verblindung	Keine Angaben
Randomisation	keine
Outcomes	Evaluation der postoper. Anfallshäufigkeit nach Engel (1987)
Follow up	1 Jahr nach der Op.
Drop outs	keine
Statistische Auswertung	Konfidenz-Intervall, Peason correlation coefficient (r), Mann-Whitney U test, t-Test. Signifikanzgrenze $p<0.05$.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	1 Jahr nach Op. waren 12/15 der kurativ behandelten Pat. völlig anfallsfrei (9 Pat. waren völlig anfallsfrei -Klasse Ia, 3 Pat.hatten Aura nach der Op.- Klasse Ib), 1 Pat. war ursprünglich nach der Op. anfallsfrei, hatte aber später seltene Anfälle (Klasse IIa, [< 3 Anfälle pro Jahr]). Ausreichende, befriedigende („worthwhile“) Anfallsreduktion hatten 2 Pat. (Klasse IIIa, [min. 80%-ige Reduktion]), 1 Pat. hatte unbefriedigende Anfallsreduktion (Klasse IVa). Der Pat., der in palliativer Intention operiert wurde (bilat. Anfallsursprung), hatte einen Benefit von der Op. (Klasse IIIa). Es bestand keine Korrelation zwischen dem Schweregrad des Hyppokampalschadens (HS), festgelegt durch QMRT und Histologie, und dem temporalen Hypometabolismus, festgestellt durch PET. Der Grad des Hypometabolismus zeigte keine Unterschiede bei Pat. mit leichtem, mittelschwerem und schwerem HS. Im FDG-PET wurde ein signifikanter Hypometabolismus festgestellt auch wenn das

	QMRT, bzw. die Histologie normal war oder lediglich einen leichten HS zeigte.
Fazit der Verfasser	Einschränkungen der Studie: ungenügendes Auflösungsvermögen des PET-Scanners, PET-Untersuchungstechnik (orientiert an der orbitomeatalen Linie, nicht optimal für die Untersuchung des medialen Temporallappen), Pat. mit unterschiedlicher Ätiologie und elektroenzephalographischen Befunden. „[18F] FDG-PET is sensitive for localizing the epileptogenic region in patients with temporal lobe epilepsy. However, it is insensitive to reflect the severity of hippocampal damage.“
Fazit des Auswerters	Kleine Patientenzahl. Der Einfluss auf therapeutische Entscheidungen wurde nicht dokumentiert. Die Abschätzung der Korrelation der PET-Ergebnisse zum histologischen Befund war das primäre Ziel der Studie. Die Korrelation zur Lateralisierung ist als zusätzliche, nicht vorab geplante Auswertung vorgenommen worden und deshalb als explorativ einzuschätzen. Die Studie ist allenfalls als Vorstudie zu einer angemessenen diagnostischen Wirksamkeitsstudie anzusehen.

Titel der Studie	O´Brien TJ, Hicks RJ, Ware R et al. 2001: The Utility on a 3-Dimensional, Large- Field- Of- View, Sodium Iodide Crystal- Based PET Scanner in the Presurgical Evaluation of Partial Epilepsy J Nucl Med 2001; 42: 1158 –1165
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive klinische Studie
Fragestellung / Indikation	Lokalisationsrate, Genauigkeit und prognostischer Wert von FDG PET mit einem 3- D Sodium Iodid Kristall PET Scanner im Vergleich mit MRT und iktalem EEG und im Hinblick auf das postoperative Qutcome.
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	55 ausgewählte Patienten (31 Männer, 24 Frauen, 16 – 63 Jahre, Durchschnittsalter 34 Jahre) mit pharmakotherapieresistenter partieller Epilepsie erhielten im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eine PET Diagnostik. Primäres Auswahlkriterium war ein unklarer Befund in der Standarddiagnostik (MRT, EEG), bei eindeutigen Befunden aber auch der Wunsch des Arztes nach zusätzlichen Informationen.
Intervention	FDG- PET des Gehirns mit einem 3-D PENN PET 300 H, UGM Medical Systems, Inc., Philadelphia. Untersuchungsprotokoll ist beschrieben, visuelle Analyse durch 2 unabhängige Untersucher.
Vergleichsintervention	MRT und iktales Langzeit- Video- EEG (50 Patienten) bzw. invasives EEG (5 Patienten) , Untersuchungsprotokoll ist beschrieben. Nachbefundung der MRT nach Vorliegen des PET
Therapeutischer Kontext	24 Patienten erhielten einen epilepsiechirurgischen Eingriff (22 temporale, 2 extratemporale Resektionen) mit einem Follow- Up von mindestens 6 Monaten
Verblindung	2 unabhängige Untersucher, verblindet gegenüber den klinischen Daten und den EEG- und MRT-Befunden. Bei uneinheitlicher Bewertung erfolgte die endgültige Bewertung durch eine Konsensus- Interpretation.
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Postoperative Anfallssituation / Fokuslokalisation
Follow up	Minimal 6 Monate (Median 17 Monate, 6 - 42 Monate)
Drop outs	Keine
Statistische Auswertung	Multiple Regressionsanalyse
Vorschlag zur Evidenzbewertung	II c
Ergebnisse	<u>Vergleich der Lokalisationsraten von MRT, Iktalem EEG und FDG PET:</u> (Prozentangabe in Klammern) Epilepsie Lokalisation — Initiales MRT — Finales MRT — EEG — PET Temp. N=41 — 12(29) — 15(37) — 30(73) — 37(90) Ex.temp. N=14 — 3(20) — 4(29) — 4(29) — 5 (36) Gesamt N=55 — 15(27) — 19(35) — 34(69) — 42(76) <u>PET- Befunde und postoperatives Outcome:</u> Operierte Pat. mit 6 Monate Follow up n = 24 Postop Anfallstatus:

	Pat mit PET Befund n = 21 Kl. 1 (fast oder vollständig anfallsfrei) n = 18 Kl. 2 (> 95% Anfallsreduktion) n = 2 Kl. 3 (> 80-94% Anfallsreduktion) n = 1 Pat ohne PET Befund n = 3 Kl. 1 (fast oder vollständig anfallsfrei) n = 1 Kl. 2 (> 95 % Anfallsreduktion) n = 1 Kl. 4a (< 80 % Anfallsreduktion) n = 1 (Fisher exact test: p = 0.099 für die Differenz des outcome in Klasse 1) Multiple Regressionsanalyse für den Vorhersagewert des postoperativen Outcomes (Anfallssituation): n = 24 Patienten Postop. Outcome Klasse (R2 = 0.40, p = 0.004) Unabhängige Variable β SE p MRT 0.32 0.17 0.07 PET 0.51 0.17 0.007 MRT Gruppe 1: Definite präop. Herdlokalisation MRT Gruppe 2: keine Herdlokalisation PET Gruppe 1: lateralisierter Hypometabolismus PET Gruppe 2: keine Lateralisation R2: Model β: standardisierter Regressionskoeffizient für jede unabhängige Variable SE: jede unabhängige Variable <u>Retrospektive, qualitative Beurteilung des Einflusses der PET-Aufnahmen auf klinische Entscheidungen</u>: Hoch bei 25 Patienten (45%), Moderat bei 7 Patienten (13%), Niedrig bei 23 Patienten (42%)
Fazit der Verfasser	Bei Patienten mit pharmakotherapieresistenter partieller Epilepsie bringt die PET- Untersuchung mit einem 3- D PENN PET Scanner klinisch nützliche Informationen für die prächirurgische Fokuslokalisation. Die Ergebnisse sind mindestens ebenso genau wie veröffentlichte Ergebnisse mit den bisher verwendeten 2D- BGO PET Scannern. Die PET Ergebnisse liefern prognostische signifikante Aussagen zur Fokuslokalisation, die denen der volumenbezogenen MRT und dem iktalen EEG überlegen sind, speziell wenn eine dieser Untersuchungsmethoden keine Lokalisation erlaubte. Die Lokalisationsrate war für Temporallappenepilepsien signifikant höher als für extratemporale fokale Epilepsien. Die Multiple Regressionsanalyse belegt, dass die PET Ergebnisse unabhängig vom MRT Befund eine Aussage über das postoperative Qutcome ermöglichen.
Fazit des Auswerters	Retrospektive Studie, selektierte Population ohne klar definierte Einschlusskriterien, Untersuchung zielte auf Vergleich eines PET Scanners der neueren Generation mit den bis dato verwendeten, PET war nicht alleiniges Kriterium für epilepsiechirurgischen Eingriff. Die multiple Regressionsanalyse bezieht sich nur auf MRT und PET, EEG als Standarddiagnostik wurde nicht einbezogen. Welcher diagnostische Test(s) als Goldstandard zur Definition der wahren Fokuslokalisation genutzt wurde, bleibt unklar („based on all available information“). Die retrospektiv erhobenen, qualitativen Angaben zum Einfluss der PET auf Therapieentscheidungen sind in ihrer Aussagekraft als präliminär einzustufen (u.a. recall-bias, keine Operationalierung zur Definition eines „hohen Einflusses“).

Titel der Studie	Robinson S, Park TS, Blackburn LB et al. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients J.Neurosurg 2000; 93: 402-409
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive klinische Studie
Fragestellung / Indikation	Beurteilung des Effekts und des postoperativen Outcomes von Patienten mit transparahippokampaler selektiver Amygdalohippocampektomie (TSA) bei pharmakotherapieresistenter Temporallappenepilepsie (Evaluation der OP- Methode)
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	22 Patienten, Kinder und Erwachsene, 13 männlich, 9 weiblich, alle linkshemisphärendominant, mit pharmakotherapieresistenter Temporallappenepilepsie und nachgewiesenem unilateralen mesial temporal gelegenem Anfallsherd
Intervention	FDG- PET des Gehirns, keine weiteren Angaben
Vergleichsintervention	MRT, EEG- Monitoring mit Oberflächen- und Subduralelektroden
Therapeutischer Kontext	Epilepsiechirurgische Ausschaltung des Anfallsherdes mittels transparahippokampaler selektiver Amygdalohippocampektomie (TSA)
Verblindung	Keine Angaben
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Postoperative Anfallssituation, kognitive und psychische Morbidität in Bezug auf 13 klinische Variablen
Follow up	Im Mittel 32,2 Monate (16 - 66 Monate), 17 Patienten mit einem Follow- up von < 2 Jahren
Drop outs	1 Patient mit postop nicht gebessertem Anfallsleiden
Statistische Auswertung	Für PET: Fishers Exact Test
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	Der Nachweis von unilateralem Hypometabolismus im PET war statistisch signifikant vergesellschaftet mit einer postoperativ guten Anfallskontrolle (22 Patienten, Fishers Exact Test, $p < 0.001$)
Fazit der Verfasser	TSA ist eine sichere und effektive Behandlungsmethode für Kinder mit pharmakotherapieresistenter Temporallappenepilepsie mit minimalen Effekt auf die kognitive Morbidität. Ein in der PET nachweisbarer unilateraler Hypometabolismus war unter 13 klinischen Variablen der einzige signifikante präoperative Prädiktor für die postoperative Anfallsituation.
Fazit des Auswerters	Die Studie ist als Therapiekontrollstudie eines definierten operativen Vorgehens in der Epilepsiechirurgie angelegt. Es fehlen sämtliche Angaben zu der Intervention mit PET sowie ein Darstellung der Untersuchungsergebnisse. Eine Aussage zu der Wertigkeit, dem substitutiven oder additiven Nutzen der PET in der prächirurgischen Diagnostik ist nicht möglich.

Titel der Studie	Salanova V, Markand O, Worth R. Focal Functional Deficits in Temporal Lobe Epilepsy on PET Scans and the Intracarotid Amobarbital Procedure: Comparison of Patioents with Unitemporal Epilepsy with Those Requiring Intracranial Recordings. Epilepsia2001; 42 (2): 198 - 203
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive klinische Studie
Fragestellung / Indikation	Beurteilung des Nutzens von FDG- PET und intrakarotidalem Amobarbital Test (IAP) für die Fokuslokalisation in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik sowie des prädiktiven Wertes auf die Qutcomes bei zwei verschiedenen Patientengruppen mit therapierefraktärer Epilepsie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	77 Patienten Gruppe I: n = 51 Patienten mit unitemporaler Epilepsie und eindeutiger Herdlokalisation mittels sphenoidal abgeleitetem Oberflächen- Video- EEG Gruppe II: n = 26 Patienten mit uneindeutiger Herdlokalisation im Oberflächen EEG und anschließender invasiver EEG- Ableitung (23 Patienten mit Subduralelektroden, 3 Patienten mit Tiefenelektroden)
Intervention	FDG- PET des Gehirns mit Siemens CTI951/31R, EEG- Ableitung vor und während der Untersuchung
Vergleichsintervention	MRT, Oberflächen- Video- EEG mit sphenoidalen Elektroden, IAP, FDG- PET wurde bei allen Patienten aus Gruppe I und 18 der 26 Patienten aus Gruppe II durchgeführt. IAP wurde bei allen Patienten aus Gruppe I und 23 der 26 Patienten aus Gruppe II durchgeführt
Therapeutischer Kontext	Gruppe I: Alle 51 Patienten erhielten eine Temporallappenresektion Gruppe II: 18 der 26 Patienten erhielten eine Temporallappenresektion
Verblindung	PET Auswertung durch Nuklearmediziner, verblindet gegenüber den EEG-Befunden und 2 Neurologen. Bei uneinheitlicher Bewertung erfolgte die endgültige Bewertung durch eine Konsensus- Interpretation.
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Postoperative Anfallssituation
Follow up	Nach 6 Wochen, 3, 6, 12 Monaten, danach jährlich (2-7 Jahre)
Drop outs	Keine
Statistische Auswertung	Numerische Häufigkeitsangaben. Prozentangaben und Inferenz – Bewertung (p-Werte)
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	Diagnostische Befunde und Outcome-Parameter: Gr. I n = 51 Gr. II n = 26 MRT Befund n = 36 n = 8 (temp.Sklerose) Gr. I n = 51 Gr. II n = 18 PET Befund n = 45 n = 7 (temp.Hypometab.) Gr. I n = 51 Gr. II n = 18 Postop. Anfallsfrei n = 41 n = 8 Prädiktiver Wert von PET für Resektionsentscheidung und Outcome:

	PET Untersuchungen (Gruppen I und II): n = 77 Analysierte Daten (k. A. zum drop out): n = 69 Positiver PET-Befund (temp.Hypometab.): n = 52 Resektionsentscheidung: n = 51 Davon postop. Anfallsfreiheit: n = 41 Negativer PET-Befund: n = 17 Resektionsentscheidung: n = 11 Davon postop. Anfallsfreiheit: n = 4
Fazit der Verfasser	Patienten mit im Oberflächen- EEG lokalisierbarem unilateralem Herdbefund (Gruppe I) haben mit sehr hoher Konkordanz (in 96%) funktionale Defizite im PET, der IAP oder in beidem; diese Patienten zeigen postoperativ ein exzellentes Ergebnis. Patienten mit nicht nachweisbarem lateralisiertem Fokus im Oberflächen- EEG (Gruppe II) haben sehr viel seltener (unter 50%) funktionale Defizite im PET oder der IAP; sie haben ein deutlich schlechteres postoperatives Outcome. Der Nachweis einer Funktionsstörung des Gedächtnis in der IAP korrelierte eng mit dem Nachweis eines temporalen Hypometabolismus in der PET. Patienten mit nachgewiesenem temp. Hypometabolismus in der PET waren postoperativ statistisch signifikant (p = 0.003) häufiger anfallsfrei im Vergleich mit Patienten ohne PET- Befund.
Fazit des Auswerters	Die Ergebnisdarstellung lässt keine Aussage zu, ob die PET entscheidend für die diagnostisch-therapeutische Entscheidung war. Es fehlt u.a. eine multivariable Analyse. Die dargestellten Untersuchungsergebnisse lassen keine Aussage zu der Wertigkeit der PET in der prächirurgischen Diagnostik zu.

Titel der Studie	Winkler PA, Herzog C, Henkel A et al. Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien Nervenarzt 1999; 70: 1088 - 1093
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive klinische Studie
Fragestellung / Indikation	Beurteilung der Anwendbarkeit einer nichtinvasiven prächirurgischen Diagnostik bei ausgewählten Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	173 Patienten, die von niedergelassenen Neurologen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie in die Epilepsie- Ambulanz überwiesen wurden, wurden in ein nichtinvasives EEG-Protokoll aufgenommen. Bei 50 der Patienten erfolgte ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff (46 temporale, 4 extratemporale Epilepsien) auf der Grundlage des nichtinvasiven Protokolls. Durchschnittsalter der 50 Patienten: 33,8 Jahre; männlich n=24, weiblich n= 28), Erkrankungsdauer 0,5 – 33 Jahre, im Durchschnitt 15,5 Jahre. Bei den übrigen 124 Patienten kam entweder ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht in Frage (n = ?), wurden weitere Medikamente eingesetzt (n = ?) oder erfolgte eine invasive EEG – Diagnostik mit implantierten Elektroden (n = ?).
Intervention	Auf der Basis des nichtinvasiven EEG-Protokolls (siehe auch Flußdiagramm): Von allen Patienten lagen Oberflächen- EEG, Anfallssemiologie, neuropsychologische Untersuchungen und eine hochauflösende MRT vor. 1. Bei allen Patienten ohne MRT-Läsion wurde ein invasives EEG-Protokoll empfohlen. 2. Bei Patienten mit mesiotemporaler Epilepsie, MRT- Läsion und konkordanten übrigen Befunden wurde eine Resektion empfohlen. 3. Bei Patienten mit mesiotemporaler Epilepsie, MRT- Läsion und nicht konkordanten übrigen Befunden wurden PET und/oder SPECT durchgeführt. Bei diesbezüglich konkordanten Befunden mit der MRT wurde eine Resektion empfohlen, andernfalls wurde ein invasives Protokoll empfohlen. 4. Bei Patienten mit extramesiotemporaler Epilepsie, MRT- Läsion mit nicht benachbartem eloquenten Kortex und nicht konkordanten übrigen Befunden wurden PET und/oder SPECT durchgeführt: Bei diesbezüglich konkordanten Befunden mit der MRT wurde eine Resektion empfohlen. Bei nicht konkordanten Befunden wurde ein invasives EEG-Protokoll empfohlen. 5. Bei Patienten mit extramesiotemporaler Epilepsie, MRT- Läsion und benachbartem eloquenten Kortex wurde ein invasives EEG-Protokoll empfohlen. 35 Patienten erhielten nach dem Protokoll eine interiktale FDG-PET, 10 Patienten erhielten zusätzlich eine iktale ECD- SPECT
Vergleichsintervention	Video-EEG, MRT (Untersuchungsprotokoll MRT ist beschrieben)
Therapeutischer Kontext	Abklärung der Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff (anteromesiale Temporallappenteilresektion bzw. mikrochirurgische extratemporale Resektion)
Verblindung	PET: Visuelle sowie semiquantitative Auswertung durch 2 unabhängige, bezgl. Der Patientendaten verblindete Untersucher sowie rechnergestützte, untersucherunabhängige semiquantitative Analyse SPECT: semiquantitative Auswertung durch 2 unabhängige Untersucher
Randomisation	Entfällt
Outcomes	postoperative Anfallssituation
Follow up	Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 36 Monate (17-57 Monate)
Drop outs	Keine
Statistische Auswer-	Numerische Häufigkeitsangaben und Prozentangaben

tung	
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	Anfallstatus: Klasse 1 (mindestens 36 Monate fast oder vollständige Anfallsfreiheit) n = 39 Kl. 2 (erhebliche Anfallsreduktion) n = 4 Kl. 3a (lohnende Anfallsreduktion) n = 6 Kl. 4a (unbefriedigende Anfallsreduktion) n = 1
Fazit der Verfasser	Die Autoren folgern, dass bei einer Reihe von ausgewählten Patienten mit pharmakoresistenten fokalen, insbesondere temporalen Epilepsien ein nicht invasives EEG- Protokoll in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik angewendet werden kann.
Fazit des Auswerters	Die Untersuchungsergebnisse lassen keine Aussage zu der Wertigkeit der PET in der prächirurgischen Diagnostik zu. Die Ergebnisse und therapeutischen Konsequenzen der PET Untersuchung werden nicht dargestellt. Es fehlen Aussagen zur Sensitivität, Spezifität, PpV und NpV der PET. Der substitutive oder additive Nutzen der PET wird nicht näher quantifiziert. Die SPECT Untersuchung wurde erst nachträglich in das Protokoll eingefügt, eine iktale SPECT war nicht rund um die Uhr verfügbar. Die uneinheitliche Anwendung der diagnostischen Methoden erlaubt keine valide Analyse des diagnostischen Nutzens (workup bias). Es ist nicht ersichtlich, ob die Durchführung der PET einen Einfluss auf den postoperativen Anfallstatus hat.

Titel der Studie	Won et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. Am J Neuroradiol 20(4), 593-599. 1999
St.typ n. Durchsicht	Retrospektive klinische Studie
Fragestellung / Indikation	Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der PET, MRT, iktalen SPECT, Video / EEG sowie invasiver EEG in der Focusdiagnose bei therapie-refraktärer Epilepsie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	118 Patienten mit Epilepsien, die medikamentös nicht beherrschbar waren (44 Frauen, 74 Männer, mittl. Alter 27 Jahre, Spannweite 8 bis 55 Jahre); Bei 110 Patienten war eine interiktale SPECT, bei 95 eine PET und bei 77 eine iktale SPECT durchgeführt worden; bei 45 Patienten wurden aufgrund negativer MRT-Befunde oder nicht konkordanter Befunde der nicht-invasiven Diagnostik invasive EEGs durchgeführt.
Intervention	PET: 370 MBq FDG, interiktal, Gerätetyp nicht angegeben, keine Angabe zu Transmissionsmessung; qualitative Beurteilung
Vergleichsintervention	1. MRT: Technische Durchführung beschrieben, Gerätetyp nicht angegeben; 2. Iktale SPECT: Technische Durchführung und Tracer beschrieben, Gerätetyp nicht angegeben; 3. Video / EEG: 24-stündiges Monitoring, ab Anfallsbeginn Start der Video- und EEG-Aufzeichnung; alle Verfahren wurden qualitativ beurteilt
Therapeutischer Kontext	Präoperative Lokalisationsdiagnostik; darauffolgend bei 81 Patienten ATL, bei 31 neokortikale Resektion, bei 5 Lesionektomie und bei einem Corpuscallosotomie
Verblindung	Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren wurden ohne Kenntnis der klinischen Untersuchung, des EEGs oder anderer bildgebender Verfahren beurteilt. Es wurden die Original-Berichte verwendet, eine verblindete Reinterpretation wurde nicht vorgenommen.
Randomisation	Entfällt (retrospektiv)
Outcomes	Histologischer Befund / Outcome (Engel-Klassifikation)
Follow up	mindestens 12 Monate (retrospektiv)
Drop outs	Entfällt aufgrund retrospektiver Patientenauswahl
Stat. Auswertung	Chi-Quadrat-Test
Vorsch. Evidenzbew.	IIb
Ergebnisse	Die Ergebnisse der MRT war mit Video / EEG in 58%, mit PET in 68%, und der iktalen SPECT in 58% der Fälle konkordant. Im Vergleich zur Histologie lateralisiert die MRT in 72%, die PET in 85% und die iktale SPECT in 73% der Fälle korrekt. Bei Patienten mit guten Outcomes war die MRT in 73% der Fälle mit der PET und in 62% mit der iktalen SPECT konkordant. Bei den 45 Patienten, bei denen ein invasives EEG durchgeführt wurde, war die MRT in 47% der Fälle mit dieser konkordant, die PET in 58% und die iktale SPECT in 56%. Bei den 26 Patienten mit negativen MRT-Befunden, lateralisierte die PET in 80% der Fälle, die SPECT in 55% korrekt.
Fazit der Verfasser	PET erwies sich als die sensitivste Methode, kann jedoch nach Ansicht der Autoren aufgrund des geringen Auflösungsvermögens nur komplementär eingesetzt werden.
Fazit des Auswerters	Aufgrund der retrospektiven Patientenselektion nur als Pilotstudie für eine prospektive Studie zur Validierung der Ergebnisse anzusehen. Der Umfang der Diagnostik war nicht für alle Patienten gleich (workup-Bias). Der additive Nutzen der PET (Steigerung prädiktiver Werte bei zusätzlicher Anwendung der PET bzw. Likelihood ratios) wird nicht angegeben. Die Beschränkung auf Konkordanzen wird nicht begründet. Die Auswertung stellt multiple Subgruppen-Analysen dar, die als hoch explorativ angesehen werden müssen. Die Studie wurde einer detaillierten Einzelauswertung zugeführt, da sie im HTA-Bericht des SMM (Norwegen) als wichtige neue Studie aufgeführt wird.

17.5.3.4. Stellungnahmen DG Neurologie und DG Nuklearmedizin Herr Prof. Seitz, Düsseldorf

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 13.06.2001

Lokalisation des epipletogenen Fokus im Rahmen der präoperativen Epilepsiediagnostik (mit F-18-FDG)
(ohne Literaturverweise)

1. Epileptogene Foci weisen eine mit FDG-PET darstellbare Erniedrigung ihre Glukoseverbrauches auf. Untersuchungen des zerebralen Glukosemetabolismus haben eine Reliabilität von knapp 90% zum Nachweis eines epileptogenen Focus bei der medikamentös refraktären Temporallappenepilepsie. Stoffwechselauffälligkeiten können auch in makroskopisch intaktem Gewebe vorkommen; dieses begründet, warum die Sensitivität der PET zur Lokalisation epileptogener Foci höher als diejenige von MRT und CT ist.
   Die Sensitivität der FDG-PET ist, bei der Detektion neokortikaler (extratemporaler) epileptogener Foci ist als niedriger anzusehen, jedoch immer noch der morphologisch bildgebender Verfahren überlegen. Sensitivitäten zwischen 30% bis 100% werden berichtet, je nach zugrundeliegendem Läsionstyp und Lokalisation wobei die Spezifität der detektierten Stoffwechselauffälligkeiten generell hoch ist (>90%). Quantifizierende Analysemethoden vermögen die diagnostische Genauigkeit und Reliabilität der PET-Befunde, insbesondere bei neokortikalen Epilepsien zu steigern.
   Die iktale SPECT-Untersuchung, die bei korrekter Durchführung eine ähnliche diagnostische Genauigkeit aufweist wie die interiktale FDG-PET wird aufgrund des sehr viel höheren logistischen Aufwandes in Institutionen, die die Möglichkeit zu PET-Untersuchungen haben, nicht als primäres funktionell bildgebendes Verfahren eingesetzt.

2. Ein epileptogener Herd kann bei Vorliegen einer Epilepsie mit wiederholten fokalen Anfällen nachgewiesen werden.

3. Die Sensitivität und der positive prädiktive Wert sind als außerordentlich hoch einzuschätzen. Üblicherweise wird durch diese Untersuchungen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik die Lokalisation des epileptischen Herdes nachgewiesen.

4. Gerade bei der infantilen fokalen Epilepsie, aber auch bei mesiotemporaler Epilepsie kann durch Einsatz der PET auf invasive Diagnostik mit Tiefenelektroden, subduralen Plattenelektroden, die einerseits ein operatives Risiko mit sich bringen und andererseits finanziell aufwendig sind, vermieden werden.

5. Die diagnostische Wertigkeit der PET ist bei der beschriebenen Indikationsstellung für unterschiedliche Altersgruppen nicht unterschiedlich.

6. Der Spontanverlauf der Erkrankung umfasst beim betroffenen Patienten eine progrediente Zustandsverschlechterung durch wiederholt auftretende epileptische Anfälle und eine Verstärkung postiktaler neurologischer und neuropsycho-

logischer Störungen. Deswegen ist eine Resektion des epileptischen Herdes bei medikamentöser Therapieresistenz erforderlich.

7. Die prioritären Ziele für die Behandlung der fokalen Epilepsie bestehen in der Anfallsfreiheit oder der hochgradigen mehr als 90%igen Anfallsreduktion. Dieses führt in der Regel zu einer Verbesserung der postoperativen Lebensqualität.

8. Für diese prioritären Ziele hat die PET unmittelbar therapeutischen Konsequenzen. Die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie wird durch postoperative Anfallsfreiheit gesichert.

9. Es gibt eine ganze Reihe prospektiver Studien, die belegen, dass sich mit der PET der Operationserfolg vorhersagen lässt.

10. Unmittelbare Risiken existieren nicht, da FDG in der angewendeten Tracerdosierung keine toxischen oder allergischen Nebenwirkungen hat; die Strahlendosis liegt im Niedrigdosisbereich der üblichen Röntgendiagnostik.

11. Pathologische PET-Tomographien sind bei fokalen Epilepsien durch eine signifikante Minderung des Glukosemetabolismus gekennzeichnet. Üblicherweise sind Seitenasymetrien von > 10% des Hirnstoffwechsels ein kritischer Schwellenwert, wobei auch eine Beurteilung der absoluten Messwerte möglich ist, die die Detektion auch bilateraler Veränderungen ermöglichen.

12. Die bisher erhobenen Daten beziehen sich auf den Vollring-Scanner, der als das optimale Untersuchungsgerät für diese Indikation anzusehen ist. Aufgrund der geringen Größe der untersuchten Strukturen sollte die Bildauflösung nicht schlechter als 6 mm sein.

13. s. 12.

14. Üblicherweise ist nur eine Untersuchung präoperativ erforderlich.

15. Die gesetzlich vorgeschriebenen Voraussetzungen für die Anwendung radioaktiver Isotope am Menschen müssen erfüllt sein. Zusätzlich sollten eingehende Kenntnisse und Fertigkeiten in der PET vorliegen, insbesondere im Hinblick auf Instrumentation und moderne Datenauswertung. Weiterhin sollte der Anwender auch über neurologische Kenntnisse verfügen, um die bildgebenden Resultate unter Wertung der klinischen Befunde und des sozialen Bezuges analysieren zu können.

16. Übersichten zur Diagnostik und Therapie der medikamentös refraktären Fokalen Epilepsie finden sich in gängigen Lehrbüchern. Zur Diagnostik fokaler Epilepsien stehen nicht-invasives und invasives EEG, Video-Monitoring, neuropsychologische Untersuchungen und kernspintomographische Untersuchungen zur Verfügung. Nach unterschiedlichen Schätzungen sind 30 bis 50% der Epilepsien medikamentös refraktär. Medikamentöse Therapieversager bedürfen allerdings eines epilepsiechirurgischen Eingriffs, wobei einerseits die veränderten Hippocampus-Region und andererseits Entwicklungsstörungen der Großhirnrinde operativ reseziert werden.

17. Ein zu der PET alternative Verfahren ist die SPECT. Mit dieser Technik lassen sich bei allerdings deutlich schlechterer Auflösung die Perfusion und die GABAA-Benzodiazepin-Rezeptordichte des Gehirns darstellen. SPECT-Messungen der interiktalen Hirnperfusion sind bei fokalen Epilepsien in beträchtlichem Ausmaß falsch negativ, da im interiktalen Zustand eine Hypoperfusion im epileptischen Herd nicht vorliegen muss (17,19). Iktale Untersuchungen sind aufwendiger, weil sie unter stationären Bedingungen durchgeführt werden müssen. Die SPECT-Messung der GABAA-Benzodiazepin-Rezeptordichte ist ebenfalls deutlich ungenauer als die FDG-PET, so dass die SPECT zur PET keine gleichwertige Alternative darstellt.

18. Die PET-Untersuchungen können ambulant erfolgen.

19. Ca. 20% der Patienten mit komplex-partiellen epileptischen Anfällen sind therapeutisch nicht ausreichend zu behandeln. Bei ihnen handelt es sich um potentielle Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff. In Deutschland handelt es sich hierbei um etwa 5000 Patienten jährlich.

20. Etwa 1800 DM je Untersuchung, wobei die Radiopharmaka-Kosten je nach Entfernung zur Produktionsstätte zwischen 300 und 1000 DM schwanken können.

21. Sowohl international als auch in Deutschland muss der Einsatz der PET im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik als etabliert gelten. Eine komplette stationäre prächirurgische Diagnostik inklusive invasivem Monitoring und operativ implantierten Tiefenelektroden kostet ca. 75.000 DM.

22. Die Reduktion der Untersuchungskosten bei Epilepsiepatienten ist beträchtlich, da sich in der Mehrzahl der Fälle ein invasives Monitoring mit neurochirurgischer Applikation von Tiefenelektroden oder sog. Plattenelektroden mit mehrtägigen Klinikaufenthalten in semi-intensiven Untersuchungseinheiten erübrigt.

23. Falsch positive Befunde werden durch die Diskrepanz zu den Ergebnissen der übrigen Untersuchungen des prächirurgischen Epilepsie-Monitoring unmittelbar deutlich und veranlassen im allgemeinen im allgemeinen eine erneute PET-Untersuchung. Invasive therapeutische Maßnahmen auf Grundlage falsch positiver PET-Befunde, die sich gegen die übrigen Ergebnisse der klinisch-elektrophysiologischen Untersuchung des Patienten stellen, haben üblicherweise keine operative Handlungskonsequenz.

Stellungnahme Herr Prof. Seitz, Düsseldorf 1998 und 2001, zur prächirurgische Epilepsiediagnostik

<u>Fragen zum diagnostischen Nutzen</u>

1. Untersuchungen des zerebralen Glukosemetabolismus und der GABA-Benzodiazepin-Rezeptoren mit entsprechenden Liganden haben eine Reliabilität von > 90 % bei Untersuchungen zum Nachweis eines epileptischen Focus bei der Temporallappenepilepsie. Bei extramesiotemporalen, neokortikalen Epilepsien liegt die Zuverlässigkeit der Untersuchung bei > 80 %. Die Genauigkeit und Re-

produzierbarkeit dieser quantitativen Untersuchungen mit Nachweis des regionalen zerebralen Gluksoseverbrauchs, bzw. der Benzodiazepin-Rezeptordichte oder des nahe verwandten Tracerverteilungsvolumen sind dennoch als hoch zu bewerten.

2. Ein epileptischer Herd kann bei Vorliegen einer Epilepsie mit wiederholten fokalen Anfällen nachgewiesen werden.

3. Die Sensitivität und der positiv prädiktive Wert sind als außerordentlich hoch einzuschätzen. Üblicherweise wird durch diese Untersuchungen im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik die Lokalisation des epileptischen Herdes nachgewiesen.

4. Gerade bei der infantilen fokalen Epilepsie aber auch bei mesiotemporaler Epilepsie kann durch Einsatz der PET auf invasive Diagnostik mit Tiefenelektroden, subduralen Plattenelektroden, die einerseits ein operatives Risiko mit sich bringen und andererseits dementsprechend finanziell aufwendig sind, vermieden werden.

5. Die diagnostische Wertigkeit der PET-Methode ist bei der beschriebenen Indikationsstellung für unterschiedliche Altersgruppen nicht unterschiedlich.

6. Der Spontanverlauf der Erkrankung umfasst beim betroffenen Patienten eine progrediente Zustandsverschlechterung durch wiederholt auftretende epileptische Anfälle und eine Verstärkung postiktaler neurologischer und neuropsychologischer Störungen. Deswegen ist eine Resektion des epileptischen Herdes bei medikamentöser Therapieresistenz erforderlich.

7. Die prioritären Ziele für die Behandlung der fokalen Epilepsie bestehen in der Anfallsfreiheit oder der hochgradigen, mehr als 90 %igen Anfallsreduktion.

8. Für diese prioritären Ziele hat die Positronen-Emissionstomographie in der beschriebenen technischen Durchführung unmittelbar therapeutische Konsequenzen. Die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie wird durch postoperative Anfallsfreiheit gesichert.

9. Wir selbst haben wissenschaftliche Arbeiten in nationalen und international anerkannten Journalen und Monographien publiziert, die die Indikationsstellung und die prospektive Beurteilung des angestrebten klinischen Therapieerfolges belegen.

10. Mit der Positronen-Emissionstomographie sind keine unmittelbaren Risiken verbunden. Aus technischen Gründen ist bei diesem emissionstomographischen Verfahren nur mit sehr geringen Strahlendosen in der Größenordnung von ca. 5 mSv pro Untersuchung zu rechnen.

11. Pathologsiche PE-Tomographien sind bei fokalen Epilepsien durch eine signifikante Minderung des Glukosemetabolismus, bzw. der Bindung des GABA-Benzodiazepin-Liganden Flumacenil gekennzeichnet. Üblicherweise sind Seitenasymmetrien von >10 % des Hirnstoffwechsels, bzw. der GABA-Benzodiazepin-Rezeptorligandenwendung ein kritischer Schwellenwert, wobei

stets Laborkontrollen die Beurteilung der absoluten Messwerte ermöglichen und somit auch bilaterale Veränderungen zusätzlich zu dem simplen Asymmetrieindex noch hinzugezogen werden können.

12. In der Literatur sind klinisch nutzbare Verfahren zur Quantifizierung des Glukosemetabolismus und des GABA-Benzodiazepin-Rezeptorligandenanreicherung im Gewebe mit weitgehend nicht invasiven Verfahren beschrieben. Die Entwicklung der PET-Scanner ist nach wie vor im Fortgang; CTI/Siemens und GE bieten entsprechende Tomographen mit hoher räumlicher Auflösung an, die an verschiedenen Standorten in Deutschland vorhanden sind.

13. Die apparativen Anforderungen sind bei den kommerziell erhältlichen PET-Scannern vollauf gewährleistet.

14. Üblicherweise ist nur eine Untersuchung präoperativ erforderlich.

15. Vom Anwender sind einerseits Geräte- und messtechnische Kenntnisse zu fordern. Hierzu gehört die Facharztanerkennung auf dem Gebiet der Nuklearmedizin oder andererseits für Neurologen die Fachkunde Nuklearmedizin für das Nervensystem. Andererseits sind grundlegende Kenntnisse in der Epileptologie und Systemphysiologie des zentralen Nervensystems erforderlich, da die funktionell bildgebenden Daten im Gegensatz zu den strukturell bildgebenden Daten (MRT und CT) Informationen liefern, die einerseits den Krankheitsprozess und den Krankheitszustand aber auch die indirekte Auswirkung des Krankheitsprozesses auf andere Hirnstrukturen widerspiegeln.

16. Zur Diagnostik fokaler Epilepsien stehen nicht-invasives und invasives EEG, Video-EEG-Monitoring, neuropsychologische Untersuchungen und kernspintomographische Untersuchungen zur Verfügung. Üblicherweise werden Epilepsien medikamentös behandelt. Medikamentöse Therapieversager bedürfen allerdings einen epilepsiechirurgischen Eingriff, wobei einerseits Veränderungen der Hypocampus-Region und andererseits Entwicklungsstörungen der Großhirnrinde operativ reseziert werden.

17. Zu der PET alternativ ist die sog. SPECT anzuführen. Dabei ist zu bedenken, dass SPECT-Messungen der Hirnperfusion bei fokalen Epilepsien in beträchtlichem Ausmaß falsch negativ sind, da im interiktalen Zustand eine Hypoperfusion im epileptischen Herd nicht vorliegen muss. Andererseits ist bei SPECT-Messung des GABA-Benzodiazepin-Rezeptorliganden mit Iomazenil wegen der mangelnden Quantifizierbarkeit eine Beurteilung bilateraler Veränderungen nicht möglich. Zu PET-Messungen bestehen insofern keine diagnostischen Alternativen.

18. Die Positronen-Emissionstomographischen Untersuchungen können ambulant erfolgen.

19. Ca. 20 % der Patienten mit epileptischen Anfällen sind therapeutisch nicht ausreichend zu behandeln. Bei ihnen handelt es sich um potentielle Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff.

20. Die Kosten der Diagnostik eines Patienten mit PET belaufen sich auf ca. 1000,- DM für die Tracerversorgung (FDG) und ca. 1350,- DM für die Untersuchung mit dem PET-Gerät.

21. Sowohl international als auch in Deutschland muss der Einsatz der PET im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik als etabliert gelten.

22. Die Reduktion der Untersuchungskosten bei diesen Epilepsiepatienten ist beträchtlich, da sich in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle ein invasives Monitoring mit neurochirurgischer Applikation von Tiefenelektroden oder sog. Plattenelektroden mit mehrtägigen Klinikaufenthalten in semi-intensiven Untersuchungseinheiten erübrigen lässt.

23. Falsch positive Befunde werden durch die Diskrepanz zu den Ergebnissen der übrigen Untersuchungen des prächirurgischen Epilepsie-Monitoring unmittelbar deutlich und veranlassen im allgemeinen eine erneute Untersuchung der PET. Invasive therapeutische Maßnahmen auf Grundlage falsch positiver PET-Befunde, die sich insofern gegen die übrigen Ergebnisse der klinisch-elektrophysiologischen Untersuchung der Patienten stellen, führen üblicherweise zu keiner operativ-invasiven Handlungskonsequenz.

17.5.4. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

17.5.4.1. Übersicht

a) Literatur	
	Übersichtsarbeiten
verschickt zur 41.Sitzung	Gambhir, S., Czernin, J., Schwimmer, J, Silverman, D. H., Coleman, R. E., and Phelps, M. E. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 42, 1S-93S. 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	A. Schwarz and T. Kuwert. Nuklearmedizinische Diagnostik bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Radiologe 40 (10):858-862, 2000.
verschickt zur 44.Sitzung	E. V. Garcia, T. L. Faber, J. R. Galt, C. D. Cooke, and R. D. Folks. Advances in nuclear emission PET and SPECT imaging. IEEE Eng Med Biol Mag. 19 (5):21-33, 2000.
	Primärstudien
verschickt zur 44.Sitzung	J. B. Bader, S. Samnick, J. R. Moringlane, W. Feiden, A. Schaefer, S. Kremp, and C. M. Kirsch. Evaluation of l-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. Eur.J Nucl.Med. 26 (2):144-151, 1999.
verschickt zur 44.Sitzung	S. T. Chao, J. H. Suh, S. Raja, S. Y. Lee, and G. Barnett. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. Int J Cancer 96 (3):191-197, 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	R. Hustinx and A. Alavi. SPECT and PET imaging of brain tumors. Neuroimaging Clin N Am 9 (4):751-766, 1999.
verschickt zur 44.Sitzung	D. D. Langleben and G. M. Segall. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. J Nucl Med 41 (11):1861-1867, 2000.
verschickt zur 44.Sitzung	S. J. Nelson. Imaging of brain tumors after therapy. Neuroimaging Clin N Am 9 (4):801-819, 1999.
verschickt zur 44.Sitzung	U. Roelcke and K. L. Leenders. PET in neuro-oncology. J Cancer Res Clin Oncol 127 (1):2-8, 2001.
verschickt zur 44.Sitzung	C. Soler, P. Beauchesne, K. Maatougui, T. Schmitt, F. G. Barral, D. Michel, F. Dubois, and J. Brunon. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. Eu J Nucl Med 25 (12):1649-1657, 1998.
verschickt zur 44.Sitzung	M. Stokkel, H. Stevens, M. Taphoorn, and P. Van Rijk. Differentiation between recurrent brain tumour and post-radiation necrosis: the value of 201Tl SPET versus 18F-FDG PET using a dual-headed coincidence camera--a pilot study. Nucl Med Commun. 20 (5):411-417, 1999.
b) Stellungnahmen / Konsensuspapiere / Leitlinien	
verschickt zur 39.Sitzung	AG ClinicalPETGroup, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Herr PD Dr. Reuland, Freiburg
verschickt zur 39.Sitzung	Gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin, Herr Prof. Dr. Vogel, Hamburg, Herr Prof. Dr. Kuwert, Bad Oeynhausen, Herr Prof. Dr. Weiller, Jena
verschickt zur 39.Sitzung	Herr Prof. Dr. Seitz, Düsseldorf
verschickt zur 39.Sitzung	PET-Zentrum Bonn, Herr Prof. Dr. Biersack, Herr Dr.Dr. Ruhlmann
verschickt zur 39.Sitzung	Herr Prof. Dr. Herholz, Herr Prof. Dr. Heiss, Köln (analog DGN und DGNukl)
verschickt zur 41.Sitzung	Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissionstomographie

	(PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 2001.
c) HTA-Reporte / Reviews	
verschickt zur 44.Sitzung	AETS. Rodriguez Garrido, M., Conde Olasagasti, J., Gonzalez Enriquez, J., Alcaide Jimenez, J. F., and Miguelez Hernandez, C. Positron emission tomography with fluordeoxyglucose in neurology. 1999.
verschickt zur 39.Sitzung	INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
verschickt zur 39.Sitzung	DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
verschickt zur 40.Sitzung	MSAC (Medicare Services Advisory Committee). Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.
verschickt zur 39.Sitzung	MDK-Gutachten 1999
verschickt zur 39.Sitzung	Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
verschickt zur 40.Sitzung	ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement, USA). Technology Assessment. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001
verschickt zur 39.Sitzung	Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.
verschickt zur 47.Sitzung	AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.

17.5.4.2. Kommentierte Literaturliste

1. Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S et al. Evaluation of l-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. Eur J Nucl Med 1999; 26(2):144-151.
   Kommentar: Siehe Einzelauswertung
2. Blasberg RG, Roelcke U, Weinreich R, Beattie B, Von Ammon K, Yonekawa Y et al. Imaging brain tumor proliferative activity with [124I]iododeoxyuridine. Cancer Res 2000; 60(3):624-635.
   Kommentar: Tracer nicht vom BfArM zugelassen
3. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, Matthews J, Osman S, Evans H et al. Early evaluation of tumour metabolic response using [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: a pilot study following the phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade gliomas. Br J Cancer 2000; 82(3):608-615.
   Kommentar: Studie zur prognostischen Aussagekraft der PET an 9 Patienten. Keine Untersuchung des diagnostisch-therapeutischen Nutzens der PET
4. Bruehlmeier M, Roelcke U, Amsler B, Schubert KH, Hausmann O, Von Ammon K et al. Effect of radiotherapy on brain glucose metabolism in patients operated on for low grade astrocytoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(5):648-653.
   Kommentar: Betrifft nicht Gliome eines hohen Malignitätsgrades
5. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. Int J Cancer 2001; 96(3):191-197.
   Kommentar: Die retrospektive Studie befasst sich mit der Diagnostik verschiedenster Rezidive

sowohl von Metastasen als auch primären Hirntumoren. Es wurden zwar auch 13 Patienten (von insgesamt 47 Patienten) in die Analyse aufgenommen - valide Schlussfolgerungen sind für diese oder andere Subgruppen aus den Ergebnissen jedoch nicht abzuleiten. Die Studie könnte als Vorstudie zur Planung einer diagnostischen Wirksamkeitsstudie für Rezidive von Gliomen des Grades III und IV genutzt werden.

6. Choi JY, Kim SE, Shin HJ, Kim BT, Kim JH. Brain tumor imaging with 99mTc-tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose. J Neurooncol 2000; 46(1):63-70.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Zudem keine auf Gliome bzw. high-grade-Gliome beschränkte Studie
7. De Witte O, Lefranc F, Levivier M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. J Neurooncol 2000; 49(2):157-163.
Kommentar: siehe Einzelauswertung
8. Derlon JM, Chapon F, Noel MH, Khouri S, Benali K, Petit-Taboue MC et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology. Eur J Nucl Med 2000; 27(7):778-787.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Zudem keine Beschränkung auf high-grade-Gliome
9. Gudjonssona O, Bergstrom M, Kristjansson S, Wu F, Nyberg G, Fasth KJ et al. Analysis of 76Br-BrdU in DNA of brain tumors after a PET study does not support its use as a proliferation marker. Nucl Med Biol 2001; 28(1):59-65.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Zudem keine Beschränkung auf Gliome bzw. high-grade-Gliome
10. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Bhatnagar A, Alavi A. Can the standardized uptake value characterize primary brain tumors on FDG-PET? Eur J Nucl Med 1999; 26(11):1501-1509.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Zudem keine Beschränkung auf Gliome bzw. high-grade-Gliome
11. Jacobs A, Voges J, Reszka R, Lercher M, Gossmann A, Kracht L et al. Positron-emission tomography of vector-mediated gene expression in gene therapy for gliomas. LANCET 2001; 358(9283):727-729.
Kommentar: Keine zur Rezidivdiagnostik. Experimentelle Studie zu einem nicht vom BfArM zugelassenen Tracer
12. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. J Nucl Med 2000; 41(11):1861-1867.
Kommentar: Übersichtsarbeit
13. Meyer PT, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Sabri O, Setani KS et al. Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using 18F-FDG PET: ROC analyses. Eur J Nucl Med 2001; 28(2):165-174.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Zudem keine Beschränkung auf Gliome bzw. high-grade-Gliome (hierzu lediglich Subgruppenanalysen)
14. Mineura K, Shioya H, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K. Blood flow and metabolism of oligodendrogliomas: a positron emission tomography study with kinetic analysis of 18F-fluorodeoxyglucose. J Neurooncol 1999; 43(1):49-57.
Kommentar: Pathophysiologische Studie an 5 Patienten mit Oligodendrogliomen
15. Mirzaei S, Knoll P, Kohn H. Diagnosis of recurrent astrocytoma with fludeoxyglucose F18 PET scanning. N Engl J Med 2001; 344(26):2030-2031.
Kommentar: Kasuistik
16. Morris DE, Bourland JD, Rosenman JG, Shaw EG. Three-dimensional conformal radiation treatment planning and delivery for low- and intermediate-grade gliomas. Semin Radiat Oncol 2001; 11(2):124-137.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Betrifft zudem Gliome niedrigen bis intermediären Malignitätsgrads
17. MSAC, Commenwelth of Australia. Positron emission tomography. Final MSAC assessment report. 2000.
Kommentar: HTA-Bericht, wurde in der indikationsbezogenen Auswertung von HTA-Berichten berücksichtigt (siehe einzelne Kapitel)
18. Nuutinen J, Sonninen P, Lehikoinen P, Sutinen E, Valavaara R, Eronen E et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-

grade astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(1):43-52.
Kommentar: Betrifft nicht PET mit FDG

19. Oehr P, Ruhlmann J, Kozak B, Brock H, Thieme D, Rink H. Hemmung der 18F-FDG-Aufnahme in Glioblastoma-Zellen durch FDG und Glucose. Acta Med Austriaca 1999; 26(3):101-103.
Kommentar: Laborstudie

20. Provenzale JM, Arata MA, Turkington TG, McLendon RE, Coleman RE. Gangliogliomas: Characterization by registered positron emission tomography-MR images. Am J Roent 1999; 172(4):1103-1107.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. Darstellung von 6 Kasuistiken

21. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical useResults of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28(11):1707-1723.
Kommentar: Bericht zu einer Konsensus-Konferenz. Im Rahmen der Stellungnahmen berücksichtigt

22. Roelcke U, Von Ammon K, Hausmann O, Kaech DL, Vanloffeld W, Landolt H et al. Operated low grade astrocytomas: A long term PET study on the effect of radiotherapy. J Neurol Neurosurg Psych 1999; 66(5):644-647.
Kommentar: Betrifft nicht Gliome eines hohen Malignitätsgrads. Zum Teil Anwendung eines nicht durch das BfArM zugelassenen Tracers

23. Samnick S, Richter S, Romeike BF, Heimann A, Feiden W, Kempski O et al. Investigation of iodine-123-labelled amino acid derivatives for imaging cerebral gliomas: uptake in human glioma cells and evaluation in stereotactically implanted C6 glioma rats. Eur J Nucl Med 2000; 27(10):1543-1551.
Kommentar: Labor-/Tierstudie

24. Sato N, Suzuki M, Kuwata N, Kuroda K, Wada T, Beppu T et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. Neurosurg Rev 1999; 22(4):210-214.
Kommentar: Nutzung eines nicht durch das BfArM zugelassenen Tracers. Keine Studie zur Rezidivdiagnostik

25. Setani K, Schreckenberger M, Sabri O, Meyer PT, Zeggel T, Bull U. Vergleich verschiedener Verfahren zur Schwächungskorrektur bei der zerebralen PET: EInfluß auf die Bestimmung der metabolischen Rate von Glucose. Nuklearmedizin 2000; 39(2):50-55.
Kommentar: Vergleich verschiedener Verfahren zur Schwächungskorrektur bei 6 Patienten mit unterschiedlichen Zerebralen Erkrankungen (Epilepsie, Alzheimer, Hirnmetastsaen eins Bronchialkarzinoms, Ausschluß Huntington-Chorea, Z.n. Ologoastrozytom)

26. Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Serial positron emission tomography (PET) in gliomatosis cerebri treated with radiotherapy: a case report. J Neurol Sci 2000; 173(1):25-31.
Kommentar: Kasuistik. Anwendung von nicht durch das BfArM zugelassenen Tracern

27. Smits A, Ribom D. [Risk of increased malignancy a reason for follow-up of low malignancy grade glioma. Early identification of high-risk patients is the key to good care]. Lakartidningen 2000; 97(36):3886-3890.
Kommentar: Übersichtsarbeit

28. Spuler A, Atkinson JLD. Astrozytoma Following the Pyramidal Trakt. N Engl J Med 2000; 343:1702.
Kommentar: Fallbeschreibung eines Patienten

29. Stokkel M, Stevens H, Taphoorn M, Van Rijk P. Differentiation between recurrent brain tumour and post-radiation necrosis: the value of 201Tl SPET versus 18F-FDG PET using a dual-headed coincidence camera--a pilot study. Nucl Med Commun 1999; 20(5):411-417.
Kommentar: Studie an 16 Patienten zum Vergleich der SPECT mit PET (Koinzidenzkamera). In die Studie sind überwiegend Patienten mit Gliomen hoher Malignitätsgrade eingegangen. Die Ergebnisse der Studie, die auf Überlegenheit der SPECT hindeuten, sind auf aufgrund der Anwendung von Koinzidenz-Systemen nicht generell auf PET-Untersuchungen bei dieser Indikation übertragbar. Die Studie deutet darauf hin, dass die SPECT, die eine Alternative zur SPECT darstellt, bei dieser Indikation ebenfalls angewendet bzw. evaluiert wird.

30. Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V, Herholz K, Hovels M, Schroder R. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance imaging coregistration: technical case report. Neurosurgery 2000; 46(1):232-234.
Kommentar: Kasuistik. Anwendung eines nicht durch das BfArM zugelassenen Tracers

31. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. Stereotact Funct Neurosurg 1999; 73(1-4):9-14.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

32. van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIa: Therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127(5):269-277.
Kommentar: Übersichtsarbeit

33. Vlassenko AG, Thiessen B, Beattie BJ, Malkin MG, Blasberg RG. Evaluation of early response to SU101 target-based therapy in patients with recurrent supratentorial malignant gliomas using FDG PET and Gd-DTPA MRI. J Neurooncol 2000; 46(3):249-259.
Kommentar: Keine Studie zur Rezidivdiagnostik. 8 Patienten

34. Watanabe N, Okada E, Shimizu M, Noguchi K, Endo S, Futatsuya R et al. Gliosarcoma with thallium-201 SPECT. Ann Nucl Med 2000; 14(5):391-393.
Kommentar: Fallbericht zu einem Patienten

35. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. Eur J Nucl Med 2000; 27(5):542-549.
Kommentar: Studie betrifft nicht PET mit FDG

36. Weckesser M, Matheja P, Rickert C, Lottgen J, Palkovic S, Riemann B et al. Evaluation of the extension of cerebral gliomas by scintigraphy. Strahlenther Onkol 2000; 176(4):180-185.
Kommentar: Studie zur SPECT. Keine Studie zur Rezidivdiagnostik

37. Weckesser M, Matheja P, Rickert CH, Strater R, Palkovic S, Lottgen J et al. High uptake of L-3-[123I]iodo-alpha-methyl tyrosine in pilocytic astrocytomas. Eur J Nucl Med 2001; 28(3):273-281.
Kommentar: Anwendung eines nicht vom BfArM zugelassenen Tracers. Keine Beschränkung auf Rezidivdiagnostik. Retrospektive Analyse

38. Wilmshurst JM, Barrington SF, Pritchard D, Cox T, Bullock P, Maisey M et al. Positron emission tomography in imaging spinal cord tumors. J Child Neurol 2000; 15(7):465-472.
Kommentar: Betrifft Gliome niedrigen Malignitätsgrads. Keine Beschränkung auf Rezidivdiagnostik. Zum Teil Anwendung eines nicht vom BfArM zugelassenen Tracers

17.5.4.3. Einzelauswertungen der Primärstudien

Titel der Studie	Bader et al. Evaluation of l-3-[123I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy. Eur.J Nucl.Med. 26(2), 144-151. 1999.
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive Studie ohne Follow-up
Fragestellung/ Indikation	Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der L-3-123-I-iodo-alfa-Methyltyrosin-SPET mit der FDG-PET
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	30 Patienten (9 mit Grad II-Astrozytomen, 10 mit Grad IV-Astrozytomen, 6 mit Grad II-Oligodendrogliomen, 2 mit anaplastischen Grad III-Oligodendrogliomen), bei denen klinisch der Verdacht auf ein Rezidiv vorlag. Zwischen der Primärtherapie und der szintigrafischen Diagnostik lag mindestens ein Zeitintervall von 6 Monaten
Intervention	FDG-PET : Ecat Art-Kamera. Visuelle und quantitative Auswertung.
Vergleichsintervention	IMT-SPECT: Dual oder Triple-Head-Kameras. Visuelle und quantitative Auswertung.
Therapeutischer Kontext	Bei einem Patienten wurde ein offener chirurgischer Eingriff durchgeführt, bei allen anderen Patienten Biopsien gewonnen.
Verblindung	Zwei unabhängige Beurteiler sowohl für die PET- als auch die SPECT-Aufnahmen.
Randomisation	Keine
Outcomes	Histopathologische Ergebnisse
Follow up	Keiner
Drop Outs	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Deskriptive Darstellung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Sowohl die PET als auch die SPECT bestätigen die Rezidive aller Grad IV-Gliome (Sensitivität 100%). Bei Grad II bis III-Gliomen konnten Unterschiede festgestellt werden: Die SPECT zeigte eine Sensitivität von 86% bei Grad III und 75% bei Grad II-Rezidiven, während die PET eine Sensitivität von 71% bei Grad III- und 50% bei Grad II-Rezidiven erzielte.
Fazit der Verfasser	Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die PET und die SPECT äquivalent zur Biopsie sind, hochmaligne Tumorrezidive zu identifizieren. Die SPECT ist der FDG-PET in der Detektion niedrigmaligner Rezidive überlegen. Weitere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PET eingesetzt werden sollte, wenn der Verdacht besteht, dass es zu einer Progression des Malignitätsgrades gekommen ist. Dies muss bei der Diagnostik gemischtzelliger Tumore jedoch eingeschränkt werden. Hier ist eine histopathologische Abklärung notwendig.
Fazit des Auswerters	Die Studie berücksicht keine Outcomes und und ermöglicht keine Abschätzung des Benefits und der Risiken für die Patienten, wenn die Biopsie durch die SPECT oder PET ersetzt würde. Die Ergebnisse wurden rein deskriptiv dargestellt. Auf der Basis dieser Studie ist es nicht zu rechtfertigen, dass bei Verdacht auf Rezidive Biopsien durch PET oder SPECT ersetzt werden können. Sie ist als Vorstudie für entsprechende klinische Studien einzuschätzen. Grundsätzlich könnte aus den Ergebnissen als Hypothese abgeleitet werden, dass die SPECT der PET bei der Rezivdiagnostik überlegen ist.

Titel der Studie	De Witte et al. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. JNeuro-Oncol 49; 157-163, 2000
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Analyse einer Fallserie
Fragestellung/Indikation	Prognostischer Stellenwert der PET in bezug auf die ÜLZ von Pat. mit HGG unter Berücksichtigung anerkannter prognostischer Kriterien
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	91 Pat. mit hist. gesicherten HGG erhielten eine PET vor der chir. Intervention; 30 Pat. mit anapl. Astrozytom, mittleres Alter 46,33 J.; 61 Pat. mit Glioblastom, mittleres Alter 61,62 J.
Intervention	PET: CTI-Siemens 933/08-12, Knoxville, TN, USA; Transmissionsmessung, Bolus von höchstens 260 MBq FDG, visuelle Befundung. PET-grading scala: 1 – uptake less than in contralat. white matter 2 - between the levels of uptake in contralat. white and gray matter 3 - uptake equal or greater than in contralat. gray matter.
Vergleichsintervention	Hist. Sicherung: bei 50 Pat. im Rahmen der Operation, bei 41 Pat. MRT-gestützte stereotaktische Biopsie.
Therapeutischer Kontext	Der PET-Befund hatte keine ther. Konsequenzen.
Verblindung	2 Untersucher, verblindet gegeneinander
Randomisation	Keine
Outcomes	ÜLZ
Follow up	83 Pat. wurden postoperativ bestrahlt, 6 Pat. verstarben innerhalb von 1 Mo ohne jegliche Therapie (3 Pat. aufgrund einer Tu-Progression, 3 Pat. an Herzversagen), 2 Pat. mit anaplastischem Astrozytom wurden in die EORTC Brain Tumor Group Study aufgenommen und erhielten lediglich eine Chemotherapie. Die Nachsorge umfasste die monatliche klinische Unt. und eine apparative Untersuchung (CT oder MRT) alle 2 Mo. Am Ende des follow up's waren 49 Pat. verstorben, 26 lebten und 16 Pat. waren noch im follow up. Dauer des follow up's: anapl. Astrozytom 20,87 Mo (1-54), Glioblastom 9.94 (1-36).
Drop outs	Entfällt
Statischtische Auswertung	Logrank test, Chi square test, Multivariantanalyse mit Hilfe des Cox's Modells, Kaplan-Meier Kurve.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	8 Pat. mit Grad 1–, 42 Pat. mit Grad 2 - und 41 Pat. mit Grad 3 – PET-Befund. In der Kaplan-Meier Kurve fand sich kein Unterschied in der ÜLZ von Pat. mit Grad 1- und 2- Tumoren. Die ÜLZ-Kurven der Pat. mit Grad 2- und 3-Tumoren waren statistisch signifikant unrschiedlich (p< 0,01). Die ÜLZ der Pat. mit Grad 1- und 2- Tumoren war statistisch signifikant unterschiedlich als die ÜLZ der Pat. mit Grad 3-Tumoren (p< 0, 005). **Ergebnisse der Pat. mit anaplastischem Astrozytom (N=30):** Bei 73% dieser Pat. fand sich ein Grad 2-Befund. Grad 1- und 3-Befund hatten lediglich 4 Pat. 12 Pat. starben innerhalb von 1-48 Mo. 1 Pat. verstarb postop. an Herzversagen, die restlichen 11 Pat. an Tumorprogression. 13 Pat. überlebten 3-54 Mo: 2 Pat. entwickelten ein Rezidiv 12 (PET Grad 3-Befund) resp. 24 Mo (PET Grad 2-Befund) nach der Diagnosestellung. Sie bekamen eine Chemotherapie. Bei 11 Pat. wurde kein Hinweis of eine Progression (Pat mit Biopsie zur Diagnosesicherung) oder auf ein Rezidiv (Pat. mit partieller oder vollständiger Tumorresektion). Es fand sich kein Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven der Pat. mit PET-Befund Grad 1, 2 und 3. **Ergebnisse der Pat. mit Glioblastom (N=61):** Bei 38 Pat. fand sich ein Grad 3-Befund. 5 Pat. davon verstarben innerhalb von 1 Mo nach Diagnosestellung (2 an Herzversagen,3 an Tumorprogression). Diese 5 Pat. erhielten keine adjuvante Therapie. Alle anderen Pat.

	mit Grad 3-Befund wurden bestrahlt: 3 Pat. wurden operiert wegen Rezidiv, 9 Pat. wurden chemotherapiert, 7 Pat. überlebten 3 – 14 Mo ohne Zeichen einer Progression. Bei 20 Pat. wurde eine Grad 2-Befund erhoben. 7 Pat. entwickelten ein Rezidiv: 1 Pat. wurde operiert, 6 Pat. erhielten eine Chemotherapie. 1 Pat. starb an Tumorprogression ohne jegliche Therapie. Bei 4 Pat. wurde ein Grad 1-Befund erhoben: 2 Pat. verstarben 5 und 10 Mo nach Diagnosestellung an einem Rezidiv. Pat. mit Grad 1- und 2 – Befund in der PET hatten ähnliche Kaplan-Meier-Kurven. Pat. mit Grad 3-Befunden hatten statistisch signifikant schlechtere Prognose ($p < 0,05$). **Evaluation der prognostischen Faktoren:** Als prognostische Faktoren wurden das histologische Grading, das Alter und das metabolische Grading evaluiert. Bei der Multivariantanalyse fand sich, dass das histologische Grading der statistisch signifikante prädiktive Faktor ist ($p < 0,005$).
Fazit der Verfasser	Bei den hochmalignen Gliomen ist die prognostische Aussagefähigkeit des metabolischen Gradings, bestimmt durch die PET, schlechter als die des histologischen Gradings. Das metabolische Grading scheint eine prognostische Bedetung bei den Glioblastomen zu haben.
Fazit des Auswerters	Die Ergebnisse sollten in prospektiven Studien validiert werden.

Titel der Studie	Thompson et al. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. Stereotact Funct Neurosurg 73; 9-14, 1999
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Analyse einer Fallserie
Fragestellung / Indikation	Rezidivtumor versus Radionekrose bei Pat. bei Pat. mit Gliomen – differentialdiagn. Abklärung mit PET versus streotaktischer Biopsie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Patientenkollektiv:15 Pat. mit hist. ges. Gliom (6 Pat. mit Kraniotomie, 9 Pat. mit stereot. Biopsie); mittleres Alter 52 J. (25-72 J.); 14 Pat. erhielten eine Chemotherapie und Ganzhirnbestr. mit Gesamtdosis 58 Gy (50-60,2 Gy). Bei 15. Pat. wurde eine alleinige Radiochirurgie durchgeführt. 7 von 15 Pat. erhielten einen Boost durch Radiochirurgie nach der Ganzhirnbestr. mit mittlerer Dosis 30 Gy (24-32 Gy). 7 bis 90 Mo (mittl. Intervall 37) nach Abschluss der Ganzhirnbestr. wurde eine PET bei den Pat. durchgeführt. Der PET-Befund wurde mit dem MRT-Befund vom Vormonat verglichen. Durchgeführt wurde zusätzlich eine volumetrische Analyse der Befunde.
Intervention	Bzgl. der PET wird lediglich mitgeteilt, dass die Unt. 40 Min. nach der FDG-Gabe begonnen wurden und 30 Min. dauerten.
Vergleichsintervention	hist. Sicherung; MRT
Therapeutischer Kontext	Der PET-Befund hatte keine ther. Konsequenzen.
Verblindung	keine
Randomisation	keine
Outcomes	Sensitivität, Spezifität
Follow up	entfällt
Drop outs	entfällt
Statischtische Auswertung	entfällt
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	PET: 6 x Rezidiv, 9 x Nekrose. Histologie: 8 von den 9 Pat. mit Nekrose im PET hatten ein Tumorrezidiv. Nur ein Pat. mit Nekrose im PET konnte histol. bestätigt werden, Volumen 1 cm^3 . In 6/6 Pat. wurden mit PET richtig pos. Befunde erhoben: Bei 4/5 Pat. bertug das präoper. Tumorvolumen > 10 cm^3 , bei 1 Pat. fehlte die volum. Analyse. Bei dem Nachweis einer Nekrose wurden durch PET 8/9 falsch-neg. Befunde erhoben, Volumen bei 75% der Pat. < 6 cm^3. PET bei Volumen > 10 cm^3: Sensitivität 66,7%. Hist: 1xOligodendrogliom, 1xOligoastrozytom, 1x anapl. Oligodendrogliom, 4xanapl. Astrozytom, 7x Glioblastom und 1x Radionekrose. Volumen der Befunde < 1 cm^3 – 24,7 cm^3 (mittl. 8,3 cm^3). PET: Sensitivität 73%, Spezifität 56%.
Fazit der Verfasser	„We believe that PET is insufficient to resolve radiation necrosis versus tumor progression.“
Fazit des Auswerters	s. Fazit der Verfasser

17.5.4.4. Stellungnahmen DG Neurologie und DG Nuklearmedizin Herren Professoren Herholz und Heiss, Köln Clinical PET Group

Herholz/Heiss verweisen auf SN der DG Neurologie und DG Nuklearmedizin

Clinical PET Group: verweisen auf die gemeinsame Stellungnahme der DG DG Neurologie und DG Nuklearmedizin

Stellungnahme der DG Neurologie und der DG Nuklearmedizin vom 16.01.2001

Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose bei malignem Gliom (mit F-18-FDG)
(ohne Literaturverweise)

1.-3. Hochgradige Gliome werden üblicherweise operiert und anschließend bestrahlt. In der Nachsorge dieses Tumors lassen sich CT- oder MR-tomographisch häufig kontrastmittelanreichernde Bezirke im Gehirn nachweisen. Nach CT- oder MR-tomographisch häufig kontrastmittelanreichernde Bezirke im Gehirn nachweisen. Nach CT- oder MR-tomographischen Kriterien kann bei Vorliegen eines solchen Befundes nicht sicher zwischen einer Radionekrose und einem Rezidivtumor differenziert werde. Eine solche Differenzierung ist aber sinnvoll, zumindest bei denjenigen Patienten, die noch operabel sind, da eine Zweitoperation durchaus ncoh die Lebenserwartung und –qualität dieser Patienten verbessern kann. Rezidivtumoren weisen in der Regel eine höhere FDG-Einlagerung als Radionekrosen auf; weiterhin korreliert die FDG-Aufnahme in Kontrastmittel-aufnehmenden posttherapeutischen Läsionen hochsignifikant mit der Überlebensrate vorbehandelter Patienten. Die in der Literatur angegebene Treffsicherheit der FDG-PET in der Unterscheidung von Radionekrose und Rezidivtumor liegt zwischen 71 und 100%, so dass der Einsatz der FDG-PET in der Konsensus-Konferenz zu diesem Zweck als „angemessen“ (Klasse 1a) angesehen wurde.

4. Die PET sollte derzeit bei Patienten mit fraglichem MRT-Befund additiv eingesetzt werden.

5. Kindliche Hirntomoren unterscheiden sich biologisch und hinsichtlich ihrer Therapierbarkeit von den bei Erwachsenen vorkommenden Neoplasmen. Da für kindliche Tumoren nur sehr wenige Studien vorliegen, sollten sie aus dem Indikationsspektrum herausgenommen werden.

6. Patienten mit Astrozytomen II nach WHO haben eine 2-Jahresüberlebensrate zwische3n 38 und 60% und eine 5-Jahresüberlebensrate zwischen 15 und 25%. Für Astrozytome IV nach WHO, die sogenannten Glioblastome, liegt die 2-Jahresüberlebensrate zwischen 5 und 12%, Langzeitüberlebende sind extrem selten.

7. Operative Verkleinerung des Tumors, möglichst seine in-toto Resektion.

8. Bei Vorliegen eines Rezidivs kann die PET eine Reoperation indizieren, die Lebenserwartung und Lebensqualität verbessert.

9. Nein, allerdings korreliert die Überlebenszeit in der Nachsorge hochsignifikant mit der FDG-Aufnahme der Läsion.

10. Unmittelbare Risiken existieren nicht, da FDG in der angewendeten Tracerdosierung keine toxischen oder allergischen Nebenwirkungen hat; die Strahlendosis liegt im Niedrigdosisbereich der üblichen Röntgendiagnostik. Falsch-positive Befunde können zu einem unnötigen bioptischen bzw. operativen Eingriff mit den üblichen Risiken führen, falsch-negativ-Diagnosen die Unterlassung einer lebensverlängernden Operation bewirken.

11. Die Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose erfolgt aufgrund einer visuellen Bewertung der PET-Bilder. Ein Rezidiv wird dann diagnostiziert, wenn die FDG-Aufnahme in der fraglichen Läsion höher als in der kontralateralen grauen Substanz ist. Dieses Kriterium wird einheitlich in der Literatur verwendet und kann durch Aufnahmequotienten, die die FDG-Aufnahme in der Läsion zur FDG-Aufnahme in der grauen Substanz in Beziehung setzen, ergänzt werden. Eine Standardisierung des Vorgehens wurde in einem internationalen Symposium der European Association of Nuclear Medicine im Juni 1988 in Ulm diskutiert. Die dort erarbeiteten „Standard Operation Procedures“ werden al dem 01.10.1998 im World Wide Web unter www.nucmed-ulm.de/ctc abrufbar sein.

12. Die bisher erhobenen Daten beziehen sich auf den Vollring-Scanner, der als das optimale Untersuchungsgerät für diese Indikation anzusehen ist. Alternativ gibt es SPECT-Geräte, die über die sogenannte Koinzidenztechnik ebenfalls die FDG-Verteilung im Körper darstellen können. Für diese Geräte gibt es allerdings noch keine Daten, so dass ihre Anwendung nicht generell empfohlen werden kann.

13. s.12.

14. Optimal wäre es, die Untersuchungen in der Nachsorge in etwa 4-monatigen Abständen durchzuführen, wobei die PET auf die Fälle zu beschränken ist, wo die mit Gadolinium durchgeführte MRT kontrastmittelanreichernde Läsionen nachgewiesen hat und eine therapeutische Konsequenz in Form einer zusätzlichen Strahlentherapie oder Reoperation gezogen werden kann. Bei den eher seltenen Patienten, die über 3 Jahre rezidivfrei sind, sind die Abstände der Untersuchung auf 6 Monate zu strecken, nach 5 Jahren Rezidivfreiheit einzustellen.

15. Die gesetzlich vorgeschriebenen Voraussetzungen für die Anwendung radioaktive Isotope am Menschen sollten erfüllt sein. Zusätzlich sollten eingehende Kenntnisse und Fertigkeiten in der PET vorliegen.

16. Literaturübersichten finden sich in gängigen neurochirurgischen Lehrbüchern und Übersichtsartikel.

Diagnostik: Klinische Untersuchung, CT und MRT jeweils nach Kontrastmittelgabe – diese Verfahren lassen eine sichere Differenzierung zwischen Radionekrose und Rezidiv nicht zu. Serologische Tumormarker gibt es nicht. Die stereotaktische Probebiopsie kann zu 10% falsch-negativ sein und ist mit den Risiken der intrakraniellen Blutung und Infektion behaftet.

Therapie: Resektion des Tumors bzw. von Teilen des Tumors, Strahlentherapie als Radiatio externa oder Brachytherapie. Die Chemotherapie spielt bei den höhergradigen Gliomen bisher eine untergeordnete Rolle.

17. Die Genauigkeit der PET ist mit Werten zwischen 71 und 100% deutlich größer als diejenige von CT und MRT, da Strahlennekrose und Rezidive beide raumfordernd und kontrastmittelanreichernd sein können. Eine möglichst genaue Diagnostik ist in der Nachsorge maligner Gliome wichtig, da Operationen am Gehirn eine hohe Morbidität nach sich ziehen, insofern ist die Durchführung der FDG-PET als dem genauesten Verfahren zur Diagnostik eines Rezidivs erforderlich.

18. Ambulant.

19. Bei etwa 2% der Autopsien wird ein Hirntumor angetroffen, von denen etwa die Hälfte Gliome sind. Bei Erwachsenen beträgt der Anteil der Hirntumore an den malignen Tumoren zwischen 1 und 4%.

20. Etwa 1800 DM je Untersuchung, wobei die Radiopharmaka-Kosten je nach Entfernung zur Produktionsstätte zwischen 300 und 1000 DM schwanken können.

21. Eine Methode vergleichbarer Genauigkeit gibt es nicht.

22. Es entfallen Kosten für stereotaktische Biopsien, bei den Patienten, die kein Rezidiv haben. Kosten-Nutzen-Analysen sind für diese Indikation bisher noch nicht publiziert, so dass eine ökonomische Bewertung derzeit nicht möglich ist, angesichts des höheren Nutzens der Technik ist aber ein besseres Verhältnis zwischen Kosten und Nutzen zu erwarten.

23. Falsch-positive Befunde führen bei noch operablen Patienten zu unnötigen Probebiopsien.

17.5.5. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)

17.5.5.1. Übersicht

a) Literatur	
	Übersichtsarbeiten
verschickt zur 41.Sitzung	Gambhir, S., Czernin, J., Schwimmer, J, Silverman, D. H., Coleman, R. E., and Phelps, M. E. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 42, 1S-93S. 2001.
verschickt zur 42.Sitzung	S. J. Goldsmith and L. Kostakoglu. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Semin.Ultrasound CT MR 21 (2):129-138, 2000.
	Systematischer Reviews
verschickt zur 42.Sitzung	M. K. Gould, C. C. Maclean, W. G. Kuschner, C. E. Rydzak, and D. K. Owens. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 285 (7):914-924, 2001.
verschickt zur 42.Sitzung	E. Balk and J. Lau. PET scans and technology assessment: Deja vu? JAMA 285 (7):936-937, 2001.
	Primärstudien
verschickt zur 42.Sitzung	C. Franzius, H. E. Daldrup-Link, J. Sciuk, E. J. Rummeny, and et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. Ann Oncol 12 (4):479-486, 2001.
verschickt zur 42.Sitzung	G. Halter, M. Storck, A. Guhlmann, J. Frank, S. Grosse, and F. Liewald. FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions. Thorac Cardiovasc Surg 48 (2):97-101, 2000.
verschickt zur 42.Sitzung	G. U. Hung, Y. C. Shiau, S. C. Tsai, Y. J. Ho, C. H. Kao, and R. F. Yen. Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with [18F]Fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography. Jpn.J Clin Oncol 31 (2):51-54, 2001.
verschickt zur 42.Sitzung	A. Imdahl, S. Jenkner, I. Brink, E. Nitzsche, E. Stoelben, E. Moser, and J. Hasse. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. Eur J Cardiothorac Surg 20 (2):324-329, 2001.
b) Stellungnahmen / Konsensuspapiere / Leitlinien	
verschickt zur 39.Sitzung	AG ClinicalPETGroup, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Herr PD Dr. Reuland, Freiburg
verschickt zur 39.Sitzung	AG PET der DG für Nuklearmedizin , Herr Prof. Dr. Reske, Ulm Reske SN, Kotzerke J. FDG-Pet for clinical use. Results of the 3. German Interdisciplinary Consensus Conference: Onko-PET III. (unveröffentlicht)
verschickt zur 42.Sitzung	D. Hellwig, D. Ukena, F. Paulsen, M. Bamberg, and C. M. Kirsch. Meta-analyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren [Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. Pneumologie 55 (8):367-377, 2001.
verschickt zur 41.Sitzung	Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissionstomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 2001.

verschickt zur 39.Sitzung	medicare, Tunis, S., Stojak, M., Richardson, S., Burken, M., Londner, M., Ulrich, M., and Olshan, S. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 15-12-2000.
c) HTA-Reporte / Reviews	
verschickt zur 39.Sitzung	MDK-Gutachten 1999
verschickt zur 40.Sitzung	Agencia Eval Tecnol Sanit. Positron emission tomography (PET) in non-neurological clinical oncology. 1997
verschickt zur 39.Sitzung	Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
verschickt zur 39.Sitzung	Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.
verschickt zur 39.Sitzung	Adams, E. and Flynn, K. Positron Emission Tomography. Descriptive analysis of experience with PET in VA. A systematic review update of FDG-PET as a diagnostic test in cancer and Alzheimer's disease (update). 1998.
verschickt zur 39.Sitzung	INAHTA (Adams, E., Asua, J., Conde Olasagasti, J., Erlichman, M., Flynn, K., Hurtado-Saracho, I., Agencia Eval Tecnol Sanit, Veteran Health Admin, and Int Netw Agenc Health Technol Assess. Positron emission tomography: Experience with PET and synthesis of the evidence. 1999.)
verschickt zur 39.Sitzung	DIHTA (Cent Eval Med Tek and Lassen, U. [Positron Emissions Tomography (PET) with 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG)]. 2001.)
verschickt zur 40.Sitzung	ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement, USA). Technology Assessment. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001
verschickt zur 40.Sitzung	MSAC (Medicare Services Advisory Committee). Report of the Review of Positron Emission Tomography. August 2000.
verschickt zur 47.Sitzung	AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.
d) gesundheitsökonomische Gutachten	
verschickt zur 41.Sitzung	A. Müller, D. Stratmann-Schöne, T. Klose, R. Leidl. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht 2000
verschickt zur 42.Sitzung	Dietlein, M., Weber, K., Gandjour, A., and et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: A decision analysis based on cost reimbursement in Germany. Eu J Nucl Med 27(10), 1441-1456. 2000.

17.5.5.2. Kommentierte Literaturliste

1. AETMIS and Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.
   Kommentar: Kanadischer HTA-Bericht zu verschiedenen Indikationen, in die Auswertung einbezogen
2. Dietlein, M., Weber, K., Gandjour, A., and et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: A decision analysis based on cost reimbursement in Germany. Eu J Nucl Med 27(10), 1441-1456. 2000.
   Kommentar: Studie wird ggf. bei der Indikation SPN berücksichtigt

3. Erasmus, J. J., Connolly, J. E., McAdams, H. P., and Roggli, V. L. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics 20(1), 43-58. 2000.
Kommentar: Übersichtsarbeit

4. Erasmus, J. J., McAdams, H. P., and Connolly, J. E. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. Radiographics 20(1), 59-66. 2000.
Kommentar: Übersichtsarbeit

5. Franzius, C., Daldrup-Link, H. E., Sciuk, J., Rummeny, E. J., and et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. Ann Oncol 12(4), 479-486. 2001.
Kommentar: Siehe Einzelauswertung (SPN)

6. Goldsmith, S. J. and Kostakoglu, L. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Semin.Ultrasound CT MR 21(2), 129-138. 2000.
Kommentar: Übersichtsarbeit

7. Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E., and Owens, D. K. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions; A Meta-analysis. JAMA 285(7), 914-924. 21-2-2001.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

8. Halter, G., Storck, M., Guhlmann, A., Frank, J., Grosse, S., and Liewald, F. FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions. Thorac Cardiovasc Surg 48(2), 97-101. 2000.
Kommentar: siehe Einzelauswertung

9. Henschke, C. I., Yankelevitz, D., Westcott, J., Davis, S. D., Fleishon, H., Gefter, W. B., McLoud, T. C., Pugatch, R. D., Sostman, H. D., Tocino, I., White, C. S., Bode, F. R., and Swensen, S. J. Work-up of the solitary pulmonary nodule. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. RADIOLOGY 215 Suppl:607-9., 607-609. 2000.
Kommentar: Übersichtsarbeit

10. Hung, G. U., Shiau, Y. C., Tsai, S. C., Ho, Y. J., Kao, C. H., and Yen, R. F. Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with [18F]Fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography. Jpn.J Clin Oncol 31(2), 51-54. 2001.
Kommentar: Siehe Einzelauswertung

11. ICSI Institute for Clinical System Improvement. PET Scans for Solitary Pulmonary Nodules, Non-Small Cell Lung Cancer, Recurrent Colorectal Cancer, Lymphoma, and Recurrent Melanoma. 2001.
Kommentar: HTA-Bericht (siehe Kommentierung)

12. Imdahl, A., Jenkner, S., Brink, I., Nitzsche, E., Stoelben, E., Moser, E., and Hasse, J. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. Eur J Cardiothorac Surg 20(2), 324-329. 2001
Kommentar: Siehe Einzelauswertung

13. Institute for Clinical PET. Solitary Pilmonary Nodules: Can PET accurately differentiate malignant from benign SPNs?
Kommentar: HTA-Bericht

14. Kosuda, S., Ichihara, K., Watanabe, M., Kobayashi, H., and Kusano, S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2-fluoro-2-D-[(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan. Chest 117(2), 346-353. 2000.
Kommentar: Ökonomische Modellanalyse zur potentiellen Kosteneffektivität der PET in Japan basierend auf Literaturangaben. Keine klinische Studie.

15. Lillington, G. A. Solitary pulmonary nodules: new wine in old bottles. Curr.Opin.Pulm.Med. 7(4), 242-246. 2001.
Kommentar: Übersichtsarbeit

16. Morehead, R. S. and Shih, W. J. Tc-99m-Labeled Somatostatin Receptor-Binding Peptide Imaging for a Pulmonary Nodule. Clin.Nucl.Med. 26(11), 910-912. 2001.
Kommentar: Kasuistik

17. Müller, A., Stratmann, D., Klose, T., und Leidl, R. Ökonomische Evaluation der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht. 2000
Kommentar: Systematischer, indikationsbezogener HTA-Bericht über gesundheitsökonomische Studien zur PET. Siehe Einzeldarstellung.

18. Ojha, B., Bartley, S. C., Gundlapalli, S., and Mountz, J. M. Effect of dietary intake before f-18 fdg positron emission tomographic scanning on the evaluation of a solitary pulmonary nodule. Clin.Nucl.Med. 26(11), 908-909. 2001.
Kommentar: Kasuistik

19. Scheiner, J. D. and Noto, R. B. Images in medicine. Positron emission tomography (PET) in the evaluation of a solitary pulmonary nodule. Med.Health R.I. 84(4), 132. 2001.
Kommentar: Kasuistik

20. Strauss, D. N., Halkar, R. K., Reddy, V. G., and Alazraki, N. P. Incidental finding of increased f-18 fluorodeoxyglucose uptake in the vascular graft of a patient with a solitary pulmonary nodule. Clin.Nucl.Med. 26(10), 885-886. 2001.
Kommentar: Kasuistik

17.5.5.3. Einzelauswertungen der Primärstudien

Einschlusskriterien:

- mehr als 10 Patienten aufgenommen
- Patienten-bezogene Auswertung (nicht z.B. Lymphknoten-bezogen)

Aufgrund der geringen Anzahl prospektiver Studien in den Jahren 1999 bis 2001 werden auch retrospektive Studien berücksichtigt.

Tabellarische Kommentierung zur Literaturauswahl

Studie	Pers-pektive	Indikation	Patienten	Thorn-bury	Kommentar
Halter 2000	P	Klärung der Dignität	35	b	siehe Einzelauswertung
Hung 2001	P	Klärung der Dignität	26	b	siehe Einzelauswertung
Imdahl 2001	P	Klärung der Dignität	109	b	siehe Einzelauswertung

Technische Wertigkeit	Diagnostische Treffsicherheit (accuracy)	Diagnostische Wirk-samkeit (Likehood ratios, Veränderung von Stagingergebnissen)	Therapeutische Wirksamkeit	Outcome-Effektivität
a	b	c	d	e

Titel der Studie	Halter. FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions. Thorac Cardiovasc Surg 48(2), 97-101. 2000
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive, einarmige, klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effektivität der FDG-PET bei der Abklärung der Dignität peripherer, fokaler Läsionen der Lunge
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	67 Lungenherde bei 35 Patienten (23 Männer, 12 Frauen, Altersspannweite 14 bis 74 Jahre). Bei 24 Patienten war schon vor Aufnahme in die Studie ein Primärtumor operiert worden. Bei 11 Patienten repräsentierten die fokalen Läsionen Zufallsbefunde bei Routine-Röntgenaufnahmen des Thorax. In die Studie aufgenommen wurden nur diejenigen Patienten, bei denen die Dignität neu entdeckter Läsionen nicht durch die konventionellen präoperativen diagnostischen Verfahren geklärt werden konnte. Bei alle Patienten erfolgte eine Bronchoskopie.
Intervention	^{18}FDG-PET. CTI ECAT EXACT HR+ - Scanner. 3D-Rekonstruktion. Keine Angabe zu Transmissionsmessung. Mittlere Tracer-Dosis 310 MBq (Spannweite 270 – 450 MBq). Unabhängige, visuelle Interpretation durch 2 erfahrene Nuklearmediziner.
Vergleichsintervention	Spiral-CT
Therapeutischer Kontext	Die PET wurde im Rahmen präoperativen Diagnostik durchgeführt. Nach Abschluss dieser diagnostischen Maßnahmen wurden alle Patienten thorakotomiert oder thorakoskopiert.
Verblindung	Die beiden Untersucher waren gegenüber den Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren und der letztendlichen Diagnose verblindet.
Randomisation	Keine
Outcomes	Histologisch-chirurgische Abklärung der Dignität
Follow up	Kein follow up nach histologischer Beurteilung
Drop Outs	Keine Angaben
Statistische Auswertung	Deskriptiv
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Ergebnisse	Läsions-bezogene Treffsicherheit: 38 richtig positiv, 18 richtig negativ, 7 falsch negativ, 4 falsch positiv, d.h. Sensitivität 84,4%, Spezifität 81,8%; bei Läsionen > 1,2 cm im Durchmesser Sensitivität 100%. In Fällen einer intensiven FDG-Aufnahme ist eine Unterscheidung zwischen einer primären Läsion, einer Metastase und einer akuten Entzündung nicht möglich. Patienten-bezogene Treffsicherheit: Sensitivität 96%, Spezifität 55,5%, PPV 86,3%, NPV 83,3%. Bei 26 Patienten war histologisch ein Malignom diagnostiziert worden. Eine erhöhte Nuklidaufnahme war durch die PET bei 29 Patienten festgestellt worden. Histologisch konnten bei 25 dieser 29 Patienten ein Malignom bestätigt werden (25 richtig-positiv, 5 richtig-negativ, 4 falsch-positiv, 1 falsch negativ).
Fazit der Verfasser	Die PET erreicht eine hohe Sensitivität nur für fokale pulmonale Läsionen von Durchmessern von mehr als 1,2 cm. Der Wert als diagnostische Maßnahme für kleine Läsionen ist limitiert. Die Rolle der Methode als diagnostisches Verfahren muss an größeren Kollektiven weiter getestet werden. In einem Stadium, in dem die PET noch nicht als ein Standardverfahren angesehen werden kann, wird die Indikation zu einer Operation unabhängig von den Ergebnissen einer PET getroffen. Nur bei Hochrisikopatienten mit fokalen Läsionen im CT und ohne Evidenz einer erhöhten Traceraufnahme im Ganzköper-PET und keinen anderen klinischen Zeichen einer Malignität empfehlen wir Nachuntersuchungen in kurzen Zeitintervallen eher als eine Operation.
Fazit des Auswerters	In die Studie ist ein extrem heterogenes Kollektiv (sowohl postoperativ als auch Zufallsbefunde im Röntgen-Thorax) eingegangen, sodass die Validität der Ergebnisse zurückhaltend beurteilt werden muss. Dem tragen die

	Autoren auch in Ihren Schlussfolgerungen Rechnung. Die Schlussfolgerungen der Autoren hinsichtlich einer potentiellen diagnostischen Wertigkeit der PET bei Hochrisikopatienten decken sich jedoch weitgehend mit der arzneimittelrechtlichen Bewertung der PET bei dieser Indikation.

Titel der Studie	Hung. Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with [18F]Fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography. Jpn.J Clin Oncol 31(2), 51-54. 2001
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige, prospektive klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Effektivität der FDG-PET in der Differenzierung benigner von malignen Läsionen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	26 Patienten (12 Frauen, 14 Männer, Altersspannweite 27-79 Jahre) mit radiografisch in bezug auf die Dignität unklaren solitären Lungenrundherd. Aufgrund des CT- oder Röntgen-Bildes wurde ein Verdacht auf ein Bronchialkarzinom gestellt
Intervention	FDG- PET. General Electric Advance PET system. Keine Transmissionsmessung. Tracer 370 MBq FDG. Semiquantitative Analyse (L/B-ratio). Die sog. L/B-Ratio (lesion-background) wurde durch Vergleich des Gebiets mit der intensivsten Anreicherung von FDG mit der gleichen Region der normalen Lunge der Gegenseite bestimmt
Vergleichsintervention	Keine
Therapeutischer Kontext	Keine näheren Angaben
Verblindung	Keine Angaben
Randomisation	Keine
Outcomes	Pathologische Beurteilung von Biopsien
Follow up	Kein weiterer Follow-up nach Biopsie-Gewinnung
Drop Outs	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv. Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der L/B-Ratios maligner und benigner Veränderungen
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Ergebnisse	Die mittlere L/B-Ratio maligner Läsionen (8,81±3,71; n=20) war nicht statistisch signifikant höher als diejenige benigner Läsionen (4,71±3,00; n=6). 20 Patienten hatten histologisch nachgewiesen maligne Läsionen. Bei Anwendung eines Schwellenwerts von 5 für die Diagnose einer Malignität, deklariert die PET 19 Fälle richtig-positiv, 3 richtig negativ, 3 falsch-positiv, 1 falsch negativ. Sensitivität 95%, Spezifität 50%, PPV 75%, NPV 85%
Fazit der Verfasser	Präliminäre Studie. Die FDG ist eine sensitive Methode zum Malignitätsnachweis, ist jedoch nicht spezifisch genug. Zukünftig werden die Patientenzahlen erhöht werden, um den Nutzen der PET in der Differenzierung unklarer SPNs weiter zu evaluieren.
Fazit des Auswerters	Entsprechend den Schlussfolgerungen der Autoren als hypothesengenerierende Vorstudie anzusehen. Es handelt sich um ein selektioniertes Patientengut, da aufgrund der Voraufnahmen im CT- oder Röntgenbild schon ein Verdacht auf ein Bronchialkarzinom vorlag.

Titel der Studie	Imdahl. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions. Eur J Cardiothorac Surg 20(2), 324-329. 2001
Studientyp nach Durchsicht	Einarmige, prospektive, klinische Studie
Fragestellung/ Indikation	Klärung der Dignität pulmonaler Läsionen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	109 Patienten mit pulmonalen Läsionen unklarer Dignität diagnostiziert durch CT. Das mittlere Alter der 76 Männer und 33 Frauen lag bei 61 Jahren (Spannweite 26 bis 86 Jahre). Informed consent.
Intervention	FDG-PET. ECAT 921/31 CTI. 5 MBq FDG pro kg Körpergewicht. Kalkulation von SUVs.
Vergleichsintervention	Keine
Therapeutischer Kontext	Bei 43 Patienten konnte vor PET durch eine Bronchoskopie, transbronchiale Biopsie und / oder Feinnadelaspiration keine zuverlässige Diagnose gestellt werden. Bei vier Patienten war vor der PET eine Malignität nachgewiesen worden. Bei 87 Patienten kam es nach der PET-Aufnahme zu chirurgischen Interventionen. Bei den anderen 22 Patienten wurden entweder aufgrund großer Tumormassen oder eingeschätzter Gutartigkeit der Läsionen keine chirurgischen Maßnahmen ergriffen
Verblindung	2 unabhängige Beurteiler, die gegenüber anderer Diagnostik und anderen Ergebnissen bildgebender Verfahren verblindet waren. Konsensus bei abweichenden Beurteilungsergebnissen.
Randomisation	Keine
Outcomes	Histologische Aufarbeitung des Resektates (Goldstandard)
Follow up	Keine Angabe (anscheinend bis zur Operation)
Drop Outs	Keine Angabe
Statistische Auswertung	Deskriptiv. Zum Vergleich von SUV-Werten t-Test (alpha=0,05).
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Ergebnisse	In die Auswertung gingen nur die 87 resezierten Patienten ein. Die Treffsicherheit der PET lag bei diesen Patienten bei 0,86, die Sensitivität bei 0,9 und die Spezifität bei 0,72 (PPV 0,94, NPV 0,66). Eine maligne Läsion lag bei 69 der 87 Patienten vor. Die SUVs waren in den malignen Läsionen statistisch signifikant höher als in den benignen Läsionen.
Fazit der Verfasser	Die FDG-PET stellt derzeitig nicht den Goldstandard zur Frühdiagnose von kleinen und gut differenzierten Tumoren dar. Sie trägt jedoch effizient zum Nachweis der Malignität bei Tumoren > 1 cm bei, welche moderat bis undifferenziert sind. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen pulmonalen Tumoren mit FDG-PET scheint in entzündeten Läsionen eingeschränkt zu sein.
Fazit des Auswerters	Der niedrige negativ-prädiktive Wert der PET in dieser Untersuchung unterstützt nicht die häufig empfohlene Anwendung der PET zur Entscheidung über ein weiteres Abwarten bei SPNs bei Hochrisikopatienten. Es liegt ein erheblicher sog. Workup-Bias vor, da bei über 20% der Patienten keine definitive histologische Abklärung erfolgte. Entsprechend drop outs bei Interventionsstudien müsste überprüft werden, in welcher Weise diese Patienten das Ergebnis beeinflussen hätten können.

17.5.5.4. Stellungnahmen DG Nuklearmedzin PET-Zentrums Bonn Clinical PET Group

PET Zentrum Bonn, 15.06.2001

Bronchialkarzinom: Hier war in 36% eine Änderung des Therapieschma durch PET festzustellen. Dies betraf auch das Rezidiv (32%)

Deutschen Gesellschaft der Nuklearmediziner, Herr Prof. Reske Ulm, 28.07.98, am 16.07.01 ergänzt um das zur Veröffentlichung eingereichte englischsprachige Manuskript der 3. Konsensuskonferenz Onko-PET der DG für Nuklearmedizin
(englischsprachige Veröffentlichung zur 3. Konsensuskonferenz und deutschsprachige Veröffentlichung zur 2. Konsensuskonferenz und siehe Anlage 17.2.4.1)
(SN ohne Literaturverweise)

Dignitätsdiagnostik des peripheren Lungenrundherdes bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko.

1.-3. Als funktionell orientiertes Verfahren ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Glukose-Analogon 2-[F-18]-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose (FDG) in der Lage, mit hoher Treffsicherheit zwischen malignen und benignen Prozessen zu differenzieren, indem der erhöhte Glukose-Stoffwechsel in Bronchial-Karzinomen und anderen Malignomen dargestellt wird. Bei mittlerweile knapp 800 in der Literatur beschriebenen Patienten mit indifferenten (nicht-verkalkten) pulmonalen Rundherden liegt die Sensitivität der FDG-PET zur Detektion eines malignen Prozesses bei 97 %, die Treffsicherheit zur Differenzierung zwischen benignen und maligne Lungenrundherden beträgt 92 %. Ein unauffälliger PET-Befund schließt somit ein Malignom mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (hoher negativ prädiktiver Wert), sodass bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und PET-negativem Lungenrundherd ein zuwartendes Verhalten gerechtfertigt ist. Schwierigkeiten bei der Detektion mittels PET bereiten derzeit noch maligne Lungenrundherde mit einem Durchmesser kleiner als 1 cm sowie bronchoalveoläre Karzinome. Andererseits können akut-entzündliche Prozesse wie floride Abszesse, Tuberkulome, Aspergillome und Granulome einen deutlich erhöhten FDG-Uptake aufweisen und somit zu falsch positiven Befunden führen. Eine Quantifizierung des FDG-Uptakes und Festlegen von Grenzwerten ist bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen in manchen Fällen hilfreich. Es besteht wohl keine Korrelation zwischen der Höhe des FDG-Uptakes und dem Differenzierungsgrad oder dem histologischen Typ des Bronchial-Karzinoms. Die Reproduzierbarkeit von FDG-PET ist hoch.

4. Sputum-Zyologie wegen niedriger Sensitivität bei peripheren Lungenrundherden. Bei bronchoskopisch nicht erreichbaren peripheren Lungenrundherden ist bei negativem PET-Befund (aufgrund des hohen negativ prädiktiven Vorhersagewertes) eine weitere invasive Diagnostik mittels transthorakaler perkutaner

Feinnadelpunktion nicht erforderlich. Bezüglich der Vermeidung weiterer diagnostischer Maßnahmen wird auf die Ausführungen zum LK-Staging des NSCLC durch FDG-PET verwiesen.

5. Ist bereits limitiert auf eine ganz bestimmte Patientengruppe (Patienten mit erhöhtem OP-Risiko). Erhöhte Blutzucker-Werte führen zu einer verminderten FDG-Akkumulation in Bronchial-Karzinomen und somit unter Umständen zu einer niedrigeren Sensitivität bei der Detektion maligner Lungenrundherde. In Histoplasmose-, Aspergillose- oder Tuberkulose-Endemiegebieten ist die Rate falsch-positiver FDG-PET-Befunde höher, und die Spezifität kann Auf Werte deutlich unter 70 % abnehmen. Dies ist für Deutschland jedoch nicht relevant, da die genannten Erkrankungen hier nich endemisch sind.

6. Spontanverlauf des nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinoms: natürlicherweise ist eine 5-Jahresüberlebensrate von nur 5 % zu erwarten.

7. Bei solitären peripheren Lungenrundherden ohne Hinweis auf Metastasierung wird in der Mehrzahl die primäre Resektion in kurativer Intention angestrebt, sofern die Vorausetzungen der funktionellen Operabilität gegeben sind. Bei inoperablen Patienten erfolgt meistens unter palliativen Gesichtspunkten eine externe Strahlentherapie oder endobronchiale Brachytherapie.

8. Aufgrund des hohen negativ prädiktiven Vorhersagewertes der FDG-PET ist bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko bzw. nicht gegebener funktioneller Operabilität und negativem PET-Befund ein zuwartendes Verhalten ohne weiterführende invasive Diagnostik gerechtfertigt. Bei positivem PET-Befund sollte zumindest eine Biopsie des Herdes erfolgen.

9. Bei einigen wenigen Patienten wurde gezeigt, dass mittels FDG-PET das Ansprechen einer Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinom anhand der Abnahme des tumoralen FDG-Stoffwechsels vorhergesagt werden kann.

10. Unmittelbare Risiken der PET-Untersuchung existieren nicht, da FDG analog zu Glukose verstoffwechselt wird und in den verwendeten Mengen keine pharmakologischen oder toxischen Nebenwirkungen aufweist. Vereinzelte, durch akutentzündliche Veränderungen bedingte falsch-positive FDG-PET-Befunde können mittelbar eine für den Patienten medizinisch nicht notwendige bioptische Abklärung bzw. operative Resektion zur Folge haben, welche mit den üblichen Risiken verbunden sind.

11. Bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenrundherden haben sich neben einer visuellen Bewertung der PET-Schnittbilder (möglichst in Zusammenschau mit entsprechenden aktuellen CT-Schnittbildern) semiquantitative Auswerteverfahren mittels „standardized uptake values“ (SUV) oder vergleichbarer Parameter bewährt, welche eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen. Von verschiedenen Autoren werden dabei (in Abhängigkeit von den Untersuchungsmodalitäten) Schwellenwerte von 2,5-3,0 für die tumorale FDG-Anreicherung angegeben, oberhalb derer ein solitärer Lungenrundherd als maligne Anreicherung angegeben, oberhalb derer ein solitärer Lungenrundherd als

maligne einzustufen ist. Die Untersuchung muss beim nüchternen Patienten (BZ unter 120 mg%) nach Injektion von mindestens 370 MBq [F-18]FDG durchgeführt, standardisiert ausgewertet und dokumentiert werden. Erhöhte BZ-Werte führen zu einer verminderten FDG-Akkumulation in Bronchial-Karzinomen und somit unter Umständen zu einer niedrigeren Sensitivität. Vor FDG-Injektion sollte möglichst (für semiquantitative Auswertungen ist dies essentiell) eine Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt werden. Die Bildrekonstruktion sollte mittels iterativer Rechenverfahren erfolgen. Entsprechende CT-Schnittbilder zwecks genauer Lokalisation der Läsion und ihrer Beziehung zu den Umgebungsstrukturen sind zur adäquaten zusammenhängenden Befundung der PET-Tomogramme obligat. Standardisierte Untersuchungsprotokolle (**S**tandard **O**peration **P**rocedures), die im Rahmen eines internationalen Symposiums im Juni 1998 unter der Schirmherrschaft der European Association of Nuclear Medicine erarbeitet wurden, können ab 01.10.1998 im Internet unter http://www.nucmed-ulm.de/ctc abgerufen werden.

12. Für die Bildgebung mittels F-18 FDG gilt als „state of the art“ der Positronen-Emissions-Tomograph als Ringtomograph. Erste Versuche mit Hochenergie-Kollimatoren und konventioneller Gammakamera-Technologie scheiterten an der begrenzten räumlichen Auflösung, welche insbesondere in der onkologischen Diagnostik eine wichtige Rolle spielt, und sind als Alternative abzulehnen. Die Möglichkeiten der Positronen-Bildgebung mit kostengünstigeren Koinzidenzkameras werden zur Zeit kontrovers diskutiert. Die erste Generation der Koinzidenzkameras erreicht nicht die gleiche Bildqualität wie die Ringtomographen. Die bedeutendste Limitation der Koinzidenzkamera ist die eingeschränkte Sensitivität zum Nachweis von Koinzidenzquanten. Hinsichtlich onkologischer Fragestellungen liegen noch keine validen Ergebnisse hinsichtlich der Wertigkeit dieser Koinzidenzkameras vor.

13. Als Stand der Technik ist der PET-Ringtomograph zu fordern. Zur Quantifizirung muss die Möglichkeit der Schwächungskorrektur mittels Transmissionsmessung gegeben sein. Zur Detektion von kleinen Tumoren muss die räumliche Auflösung zwischen 4 und 8 mm liegen. Um kleine Läsionen nachzuweisen, sollte die Empfindlichkeit größer als 120 kcps sein und die max. NEC-Rate (noise equivalent count rate) als Maß für das Signal-/Rausch-Verhältnis bei mindestens 20 kcps liegen.

14. Dignitätsdiagnostik des peripheren Lungenrundherdes: einmalige Untersuchung.

15. Mindestens 1 Jahr PET-Erfahrung, mind. 300 selbständig durchgeführte PET-Untersuchungen (jeweils 100 Untersuchungen aus Kardiologie, Neurologie und Onkologie).

16. Basisdiagnostik: Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen (Verkalkungen nachweisbar?). Die CT ist präoperativ obligat für Staging, Beurteilung der kurativen und palliativen Operabilität und Wahl des operativen Zuganges. Radiologisch nachweisbare Verkalkungen sowie Größenpersistenz der Läsion über mindestens 2 Jahre legen eine benigne Ätiologie nach. Die Spezifität der CT ist jedoch insbesondere bei nicht-verkalkten Lungenrundherden stark limitiert. Eine abwar-

tende Strategie ist nur bei niedriger Malignomwahrscheinlichkeit und erhöhtem OP-Risiko gerechtfertigt. Serologische Tumormarker beim Bronchial-Karzinom (CYFRA 21-1, NSE, CEA) sind weder ausreichend spezifisch noch sensitiv für diagnostische Zwecke, vor allem beim Screening auf ein Frühstadium. Bronchoskopisch lässt sich bei bis zu 40 % der peripheren Lungenrundherde keine histologische Diagnosesicherung erzielen. Die transthorakale perkutane Feinnadelpunktion ist mit erheblichen Risiken behaftet (Pneumothorax, Blutung etc.) und hat sich zudem hinsichtlich der Sensitivität zum Nachweis eines malignen Lungenprozesses als der FDG-PET unterlegen erwiesen.
Therapie: Bei operablen Patienten wird grundsätzlich die operative Resektion des Lungenrundherdes in kurativer Intention angestrebt. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit gesichertem NSCLC haben klinisch keine Hinweise auf eine Beteiligung mediastinaler Lymphknoten und sind geeignet für eine operative Resektion in kurativer Intention. Der Rest der Patienten (10-15 % mit medizinisch inoperablem Stadium I oder II, 30-40 % mit lokal fortgeschrittener, inoperabler Erkrankung und - unter palliativen Gesichtspunkten - 40-50 % im Stadium IV) wird einer primären externen Strahlentherapie zugewiesen. Die externe Radiatio wird neuerdings in Kombination mit Operation und Chemotherapie auch in potentiell kurativer Intentenion angewendet.

17. FDG-PET kann bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko und radiologisch indifferenten peripheren Lungenrundherden mit einer Treffsicherheit von 92% zwischen malignen und benignen pulmonalen Prozessen differenzieren. Insbesondere kann bei negativem PET-Befund ein maligner Lungenrundherd mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (sehr hoher negativ prädiktiver Wert). Dies rechtfertigt bei dieser Patientengruppe ein zuwartendes Verhalten (z. B. CT-Kontrolle in 3 Monaten zur Frage der Größenprogredienz). Invasive diagnostische Verfahren wie z. B. die transthorakale Feinnadelpunktion bergen erhebliche Risiken in sich (Pneumothorax, Blutung) und wären bei negativem PET-Befund nicht mehr erforderlich. Eine kurative Therapieoption wird durch Verlaufskontrollen solitärer Lungenrundherde häufig verpasst. Dieser Effekt wird durch die schnelle und genaue PET-Diagnostik vermieden.

18. Alle PET-Untersuchungen können grundsätzlich ambulant durchgeführt werden, da es sich um ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren handelt und keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Patienten eintritt.

19. Etwa 50 % aller peripheren Lungenrundherde sind Malignome (davon sind ca. 70-90 % primäre Bronchial-Karzinome). Häufigster bösartiger Tumor des Mannes. Inzidenz des Bronchial-Karzinoms: Etwa 70 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr.

20. Kosten einer FDG-PET-Untersuchung: Basispreis DM 1.800,- (Ganzkörper-Untersuchungen zusätzlich DM 200,-); zusätzlich Nuklidkosten: DM 800,- plus MWSt.

21. Thorax-CT (GOÄ-Ziffer 5369, ca. DM 350,-). Hier fallen außerdem Kosten für die gesamte präoperative Diagnostik (EKG, Routine-Labor, Rö-Thorax, Lungenfunktion, Spirometrie, Lungen-Perfusions-Szintigraphie) sowie für die Resektion des Lungenrundherdes an, zumindest jedenfalls Kosten für Bronchoskopie

(GOÄ 678, ca. DM 100,-), transthorakale perkutane Feinnadelpunktion oder Thorakoskopie an.

22. Bei präoperativem Einsatz der FDG-PET zusätzlich zur oder anstatt der CT konnten Valk et al. bei 72 Patienten mit solitärem Lungenrundherd anhand einer Kosten-Nutzen-Analyse eine Kosteneinsparung um den Faktor 2,2 bzw. 3,3 ermitteln. Kosteneinsparung resultierte vorwiegend aus Vermeidung von Kosten für die OP-Vorbereitung sowie für die Operation selbst.

23. Hier fallen minimal die Kosten einer bioptischen Abklärung, maximal die Kosten einer Resektion des Lungenrundherdes mit histopathologischer Untersuchung des Resektionspräparates an.

Clinical PET Group 03.08.1998, bestätigt 17.06.2001

Bronchialcarcinom, Lymphknotenstaging und Rezidivdiagnostik

1. Durch eine PET-Untersuchung mit (18F)-FDG können mediastinale und Fernmetastasen mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden. Die Sensitivität zum Nachweis von mediastinalen LK liegt bei 90%. Im Vergleich zu morphologischen Verfahren können Metastasen in normal großen Lymphknoten detektiert und vergrößerte LK ohne metastatischen Befall als solche erkannt werden. In Narbengewebe können posttherapeutisch Tumorreste mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden (Sensitivität >90% bei hoher Spezifität >90%).

2. Bei nachgewiesener Erkrankung ist damit eine Therapieentscheidung bzgl. Operation, Radiatio und /oder palliativer Chemotherapie durch PET möglich.

3. PET ist allen anderen Verfahren bzgl. Lymphknotenstaging und Rezidiverkennung(-ausschluss deutlich überlegen.

4. CT, MRT, Skelettszintigraphie zum Nachweis von Fernmetastasen werden überflüssig. Bei Lokalrezidiv erübrigt sich eine CT gesteuerte Biopsie, die zu dem den Nachteil einer häufigen Fehlinformation hat.

5. Die Wertigkeit der EPT-Untersuchung ist altersunabhängig.

6. Der Spontanverlauf der Erkrankung hängt vom Stadium ab. Die 5-Jahresüberlebenszeit liegt bei fortgeschrittener Erkrankung unter 5%.

7. Kurativer Ansatz bei Stadium I,II. Bei kontralateraler Lymphknotenbeteiligung (Stadium III) ist ein kurativer Ansatz nicht mehr gegeben.

8. Die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapiekonzepte wurde unabhängig vom Einsatz einer PET-Untersuchung gesichert. Die PET kann beim Primärstaging das Stadium sicherer als alle anderen Verfahren festlegen und wirkt so therapieentscheidend. Beim Rezidiv wird der kurative Therapieansatz durch das PET festgelegt.

9. Die diagnostische Relevanz ergibt sich aus der Festlegung der Therapie, deren Wirksamkeit bekannt ist.

10. Die PET verwendet ionisierende Strahlung in der Größenordnung herkömmlicher nuklearmedizinischer Verfahren. Sonstige Risiken bestehen nicht. Seltene, falsch positive Befunde können zu unnötigen Biopsien oder Operationen führen.

11. Unzureichende Acquisitionsverfahren können zu falsch negativen Ergebnissen führen. Eine Auswertung erfolgt visuell und ist in der Regel so ausrechend. Zur Verlaufsbeurteilung sind sogenannte, semiquantitative SUV-Werte hilfreich.

12. Die meisten Studien wurden mit sogenannten Vollringscannern durchgeführt. Diese sind z.Z. als Standard zu werten. Sogenannte Koinzidenzsysteme sind in der Erprobung und für einzelne Fragestellungen sinnvoll einzusetzen. Limitierend sind vor allem geringe Tumorgrößen und hohe Untergrundspeicherung (z.B. kleine Lymphknoten mediastinal, kleine Lebermetastasen).

13. Siehe Punkt 12

14. Eine Untersuchung vor Therapie, evtl. eine Kontrolluntersuchung nach Therapie.

15. Der Anwender muss Arzt für Nuklearmedizin sein. Die Erfahrung speziell für PET-Untersuchungen muss durch Ausbildungszeiten, Kurse, evtl. Prüfung belegt sein.

16. Diagnostische Möglichkeiten umfassen alle bildgebenden Verfahren zur Lokalisation, sowie bildgesteuerte Punktion. Therapie: s.o.

17. Siehe Punkte 1,3,4,16

18. PET-Untersuchungen können ambulant durchgeführt werden.

19. Inzidenz in Deutschland: 50 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr.

20. Kosten einer FDG-PET-Untersuchung: 1.800,- DM (bei Ganzkörperuntersuchung plus 200,- DM), plus Nuklidkosten von ca. 800,- DM plus MwSt. (siehe auch Anlage zur Kostenberechnung).

21. Eine adäquate alternative Untersuchungsmethode existiert zur Zeit nicht.

22. S.o. Vermieden werden kann durch eine PET-Untersuchung ein falsches therapeutisches Vorgehen. Eingespart werden können so z.B. die Kosten einer Operation. An diagnostischen Verfahren ist vor allem die bildgesteuerte Punktion zu nennen.

23. Falsch positive Befunde verursachen selten zusätzlich Kosten. In einzelnen Fällen ist zusätzlich eine Biopsie erforderlich.

17.5.6. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

17.5.6.1. Übersicht

a) Literatur

	Übersichtsarbeiten
verschickt zur 41.Sitzung	Gambhir, S., Czernin, J., Schwimmer, J, Silverman, D. H., Coleman, R. E., and Phelps, M. E. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 42, 1S-93S. 2001.
verschickt zur 39.Sitzung im Rahmen der Stellungnahmen	Reske SN, Kotzerke J. FDG-Pet for clinical use. Results of the 3. German Interdisciplinary Consensus Conference: Onko-PET III. (unveröffentlicht)
	Primärstudien
verschickt zur 41.Sitzung	A. C. Buck, H. H. Schirrmeister, C. A. Guhlmann, C. G. Diederichs, C. Shen, I. Buchmann, J. Kotzerke, D. Birk, T. Mattfeldt, and S. N. Reske. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? J Nucl Med 42 (5):721-725, 2001.
verschickt zur 41.Sitzung	D. Delbeke, D. M. Rose, W. C. Chapman, C. W. Pinson, J. K. Wright, R. D. Beauchamp, Y. Shyr, and S. D. Leach. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. J Nucl Med 40 (11):1784-1791, 1999.
verschickt zur 41.Sitzung	C. G. Diederichs, L. Staib, J. Vogel, B. Glasbrenner, G. Glatting, H. Brambs, H. G. Beger, and S. N. Reske. Values and limitations of sup (18)F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. Pancreas 20 (2):109-116, 2000.
verschickt zur 41.Sitzung	H. Jadvar and A. J. Fischman. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. Abdom.Imaging 26 (3):254-259, 2001.
verschickt zur 41.Sitzung	N. R. Maisey, A. Webb, G. D. Flux, A. Padhani, D. C. Cunningham, R. J. Ott, and A. Norman. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. Br J Cancer 83 (3):287-293, 2000.
verschickt zur 41.Sitzung	H. R. Mertz, P. Sechopoulos, D. Delbeke, and S. D. Leach. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest.Endosc. 52 (3):367-371, 2000.
verschickt zur 41.Sitzung	Y. Nakamoto, T. Higashi, H. Sakahara, N. Tamaki, K. Itoh, M. Imamura, and J. Konishi. Evaluation of pancreatic islet cell tumors by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Comparison with other modalities. Clin Nucl Med 25 (2):115-119, 2000.
verschickt zur 41.Sitzung	Y. Nakamoto, T. Higashi, H. Sakahara, N. Tamaki, M. Kogire, R. Doi, R. Hosotani, M. Imamura, and J. Konishi. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. CANCER 89 (12):2547-2554, 2000.
verschickt zur 41.Sitzung	B. Nakata, S. Nishimura, T. Ishikawa, M. Ohira, H. Nishino, J. Kawabe, H. Ochi, and K. Hirakawa. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. Int J Oncol 19 (1):53-58, 2001.
verschickt zur 41.Sitzung	A. Sendler, N. Avril, H. Helmberger, J. Stollfuss, W. Weber, F. Bengel, M. Schwaiger, J. D. Roder, and J. R. Siewert. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using (18)F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. World J Surg 24 (9):1121-1129, 2000.

verschickt zur 41.Sitzung	M. Zimny, J. Fass, R. Bares, U. Cremerius, O. Sabri, P. Buechin, V. Schumpelick, and U. Buell. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. Scand J Gastroenterol 35 (8):883-888, 2000.
b) Stellungnahmen / Konsensuspapiere / Leitlinien	
verschickt zur 39.Sitzung	AG ClinicalPETGroup, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Herr PD Dr. Reuland, Freiburg
verschickt zur 39.Sitzung	AG PET der DG für Nuklearmedizin , Herr Prof. Dr. Reske, Ulm
verschickt zur 41.Sitzung	Wissenschaftsrat. Stellungnahme zur Positronen-Emissionstomographie (PET) in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	medicare, Tunis, S., Stojak, M., Richardson, S., Burken, M., Londner, M., Ulrich, M., and Olshan, S. FDG Positron Emission Tomography; Decision Memorandum. 15-12-2000.
c) HTA-Reporte / Reviews	
verschickt zur 39.Sitzung	MDK-Gutachten 1999
verschickt zur 40.Sitzung	Agencia Eval Tecnol Sanit. Positron emission tomography (PET) in non-neurological clinical oncology. 1997
verschickt zur 39.Sitzung	Norw Cent HTA (SMM), Smiseth, O. A., Myhre, E. S., Aas, M., Gribbestad, I. S., Eikvar, L. K., and Kjonniksen, I. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
verschickt zur 41.Sitzung	Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for Pancreatic Cancer, 2001.
verschickt zur 39.Sitzung	Robert, G., Milne, R., and NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3(16). 1999.
verschickt zur 47.Sitzung	AETMIS (Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé). La Tomographhie par émissions de positrons au Québec. 2001.
d) gesundheitsökonomische Gutachten	
verschickt zur 41.Sitzung	A. Müller, D. Stratmann-Schöne, T. Klose, R. Leidl. Ökonomische Evaluationen der Positronen-Emissions-Tomographie. Ein gesundheitsökonomischer HTA-Bericht 2000

17.5.6.2. Kommentierte Literaturliste

1. FDG positron emission tomography in pancreatic cancer. Tecnologica MAP Suppl 2000;14-16.
   Kommentar: liegt nicht vor (nicht in ZBMED, nicht in BSB)

2. Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur J Radiol 2001; 38(2):105-112.
   Kommentar: narrativer Review, der kursorisch die FDG-PET bewertet. FDG-PET wird als sehr nützlich für die Diagnose des postoperativen Rezidives angesehen, da Biopsien hier schwierig seien.

3. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. Semin Nucl Med 2000; 30(3):150-185.
   Kommentar: narrative Übersichtsarbeit mit kursorsischer Berücksichtigung des Kolorektal- und Pankreas-Karzinoms

4. Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc 2001; 53(7):784-789.
   Kommentar: Verwendung des bildgebenden und Farbdoppler per Echoendoskopie (mit Kontrastmittelgabe) zur Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreas Ca, Autoren ge-

ben eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 100% an. Kleine Fallzahl (23 Patienten), kein direkter Vergleich mit PET, ERCP weniger sensitiv.

5. Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Buchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. World J Surg 1999; 23(9):882-887.
Kommentar: narrativer Review, die Autoren halten fest: "At present PET is still experimental and is available only in specialized centers... Further clinical studies , especially including patients with early tumor stages (small tumor size), are needed."

6. Bombardieri E, Aliberti G, de Graaf C, Pauwels E, Crippa F. Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer. Semin Surg Oncol 2001; 20(2):134-146.
Kommentar: narrativer Review über das Staging gastrointestinaler Karzinome, die Autoren stellen fest, dass für die Bestimmung der PET-Wertigkeit weitere Studien erforderlich sind. PET könne nur als Addendum zur konventionellen Diagnostik eingesetzt werden. Für das Staging des Pankreaskarzinoms könne die PET verwendet werden da sie Lebermetastasen aufspüre.

7. Böhmig M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Diagnostik und STaging des PAnkreaskarzinoms. DMW 2001; 126:113-116.
Kommentar: Darstellung eines diagnostischen Flussdiagramms zur Diagostik des Pankreaskarzinoms, dass die PET als fakultatives Reservediagnostikum vorsieht. "Ob eine Differenzierung zwischen chronischer Pankreatitis udn Pankreaskarzinom am ehesten mittels ERPC (gegebenenfalls mit Zytologieentnahme) oder FDG-PET gelingt,ist gegenwärtig unklar. Für die Detektion kleinerer Tumoren ist der endoskopische Ultraschall Methode der Wahl... Die Nachteile der Methode bestehen in der fehlenden topographischen Präzision, den derzeit hohen Kosten sowie der Strahlenbelastung. Zur Beurteilung der lokalen Resektabilität trägt sie nicht bei."

8. Buck AC, Schirrmeister HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? J Nucl Med 2001; 42(5):721-725.
Kommentar: siehe Detailauswertung

9. Chiti A, van Graafeiland BJ, Savelli G, Ferrari L, Seregni E, Castellani MR et al. Imaging of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours using radiolabelled somatostatin analogues. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 Suppl 2:S190-S194.
Kommentar: Darstellung von neuroendokrinen Tumoren mit Hilfe der Single Photon Emission Tomography, Verwendung unterschiedlicher Tracer, die verschiedene Somatostatin-Rezeptorarten darstellen können.

10. Chiti A, Briganti V, Fanti S, Monetti N, Masi R, Bombardieri E. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. Q J Nucl Med 2000; 44(1):42-49.
Kommentar: Studie zur SPECT bei neuroendokrinen Pankreas-Karzinomen (Somatostatin-Rezeptor Darstellung) bei 253 Patienten, Sensitivität 96%, Spezifität 88% (bei Verwendung der semiquantitativen Bildanalyse).

11. Daenen F, Hustinx R, Belhocine T, Focan C, Honore P, Rigo P. [18FDG-PET imaging of pancreatic adenocarcinoma]. Rev Med Liege 2000; 55(2):89-94.
Kommentar: Studie der Universität Lüttich in französischer Sprache, Bericht über 24 PET Untersuchungen in 21 Patienten, unter Einbezug aller Läsionen (Pankreas, Leber, Fernmetastasen), in Klammern CT. Sens. 89% (67%), Spez 80% (33%), ppV 94%(80%), npV 67% (20%), keine Angaben zur CT-Technik, insgesamt unterberichtete Studie

12. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. J Nucl Med 1999; 40(10):1706-1715.
Kommentar: Narrativer Review zur PET aus dem Jahre 1999, kursorische Erwähnung des Anwendung beim Pankreas-Ca

13. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1999; 40(11):1784-1791.
Kommentar: siehe Detailauswertung

14. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs H et al. Values and limitations of sup (18)F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. Pancreas 2000; 20(2):109-116.
Kommentar: siehe Detailauswertung

15. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. Anticancer Res 1999; 19(4A):2437-2442.
Kommentar: siehe Detailauswertung - Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

16. Freeny PC. Pancreatic imaging. New modalities. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28(3):723-746.
Kommentar: Narrativer Übersichtsartikel, keine Erwähnung der PET. MRT-Sensitivität 90-100%, Spiral-CT Treffsicherheit von 97%, beide Angaben für das Pankreas-Karzinom (nicht Fernmetastasen).

17. Freeny PC. Pancreatic carcinoma: imaging update 2001. Dig Dis 2001; 19(1):37-46.
Kommentar: Die konventionelle CT Untersuchung hat eine Treffsicherheit für die Diagnostik des Pankreaskarzinoms von 97%, kleiner Tumore könnten nun mit kontrast-Spiral-CT noch besser festgestellt werden. Nur kursorische und kritische Erwähnung des PET ohne Zuweisung eines konkreten Stellenwertes. Auch für das Staging sei insbesondere das Spiral-CT zielführend.

18. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(2):250-255.
Kommentar: siehe Detailauswertung - Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

19. Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 2001; 42:1S-93S.
Kommentar: Literatur-Übersicht, siehe Einzelauswertung kolorektale Karzinome

20. Hart RS, Williamson RG. Investigation of pancreatic disease. Hosp Med 2000; 61(6):390-394.
Kommentar: Narrativer Übersichtsartikel aus dem Jahre 2000, kursorische Erwähnung der PET, die als "experimentelle" Technik angegeben wird.

21. Hayes Inc. Positron Emission Tomography (PET) for Pancreatic Cancer. 2001.
Kommentar: siehe Detailauswertung

22. Helmberger T, Rau H, Linke R, Reiser M. Diagnostik und Stadieneinteilung der Lebermetastasen mit bildgebenden Verfahren. Chirurg 1999; 70(2):114-122.
Kommentar: Studie entsprach nicht den Einschlusskriterien für die Detailauswertung und wird in den gesichteten HTA-Berichten bewertet

23. Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, Nakamoto Y, Kanamori S, Hiraoka M et al. Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreatic cancer with FDG PET. J Nucl Med 1999; 40(9):1424-1433.
Kommentar: PET zur Beurteilung einer neuen, intraoperativen Bestrahlungstherapie, Studie nicht in die Einzelauswertung aufgenommen

24. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, Detroz B, Honore P, Jacquet N et al. [Role of positron emission tomography is the evaluation of digestive tract tumors]. Rev Med Liege 1999; 54(12):925-930.
Kommentar: Narrativer Übersichtsartikel in französisch

25. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hogerle S, Boos S, Einert A et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-sup (18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Br J Surg 1999; 86(2):194-199.
Kommentar: siehe Detailauswertung - Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

26. Inagaki H, Kato T, Tadokoro M, Ito K, Fukatsu H, Ota T et al. Interactive fusion of three-dimensional images of upper abdominal CT and FDG PET with no body surface markers. Radiat Med 1999; 17(2):155-163.
Kommentar: Methodenarbeit zur Fusion von PET und CT Bildern bei 5 Patienten mit Pankreas-Ca.

27. Jadvar H, Fischman A. Diagnostic Utility of FDG-PET in the Clinical Management of Patients with Suspected Recurrent Pancreatic Carcinoma after Whipple Procedure. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):156.
Kommentar: Konferenzabstract, Wertigkeit der PET bei Rezidivverdacht nach Whipple Operation. 11 Patienten, PET konnte zusätzlich eine Lebermetastase und konnte zusätzliche Informationen in denjenigen Fällen bereitstellen, bei denen die konventionelle Diagnostik wenig aussagekräftig war.

28. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. Abdom Imaging 2001; 26(3):254-259.
Kommentar: siehe Detailauswertung

29. Liu RS. Clinical Application of. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):185.
Kommentar: Konferenzabstract, Erprobung eines neuen Tracers [C-11]-Acetat, u.a. für die Pankreasdarstellung

30. Maisey M, Webb A, Flux GD, et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: A pilot study. Br J Cancer 2000; **83**(**3**):287-293.
Kommentar: Pilotstudie zum Therapiemonitoring bei Chemotherapie des Pankreas-Ca mit 5-FU oder Gemcitabin. 11 Patienten, Autoren sehen Hinweise darauf, dass die postherapeutisch fehlende FDG Anreicherung mit einer längeren Überlebenszeit korreliert. Eine ähnliche Vorhersage war mit CT nicht möglich. Die Autoren fordern größere Studien zur Abklärung der Wertigkeit der PET zum Chemotherapiemonitoring. Stellenwert der palliativen Chemotherapie noch nicht abschließend geklärt.

31. Maisey NR, Webb A, Flux GD, Padhani A, Cunningham DC, Ott RJ et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. Br J Cancer 2000; 83(3):287-293.
Kommentar: siehe Detailauswertung

32. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne V, V. Survey of Results of Whole Body Imaging Using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center PET Facility. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):161.
Kommentar: Abstrakt, nicht in die Detailauswertung einbezogen

33. MDK Gemeinschaft - Projektgruppe 20 "PET". Positronen-Emissions-Tomographie. 1999.
Kommentar: siehe Detailauswertung

34. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest Endosc 2000; 52(3):367-371.
Kommentar: siehe Detailauswertung

35. R. Meyer. Pankreaskarzinom: Kombination von Diagnoseverfahren verbessert das Staging. DÄB 99 (3-A):88-89, 2002.
Kommentar: PET zur Diagnose und Staging von Pankreaskarzinomen nicht erwähnt

36. Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW. Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances. ANZ J Surg 2001; 71(8):475-482.
Kommentar: Narrativer Review über die verschiedenen endokrinen Pankreastumoren, die PET wird für diese Tumoren nicht empfohlen.

37. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M et al. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. Clin Radiol 1999; 54(4):248-252.
Kommentar: siehe Detailauswertung - Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

38. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Itoh K, Imamura M et al. Evaluation of pancreatic islet cell tumors by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Comparison with other modalities. Clin Nucl Med 2000; 25(2):115-119.
Kommentar: siehe Detailauswertung

39. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Higashi T, Mamede M, Okazaki K et al. FDG-PET of autoimmune-related pancreatitis: preliminary results. Eur J Nucl Med 2000; 27(12):1835-1838.
Kommentar: Studie mit kleiner Fallzahl (6 Patienten), nicht in die Detailauswertung einbezogen

40. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R et al. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. CANCER 2000; 89(12):2547-2554.
Kommentar: siehe Detailauswertung

41. Nakata B, Nishimura S, Ishikawa T, Ohira M, Nishino H, Kawabe J et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. Int J Oncol 2001; 19(1):53-58.
Kommentar: siehe Detailauswertung

42. Norw Cent HTA (SMM), Smiseth OA, Myhre ES, Aas M, Gribbestad IS, Eikvar LK et al. [Positron emission tomography (PET) - clinical use]. 10-11-2000.
Kommentar: HTA-Bericht in norwegisch

43. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(3):651-658.
Kommentar: Studie zur Ermittlung der Effektivität der intraoperativen Bestrahlung von resezierbaren Pankreaskarzinomen, kein direkter Bezug zur PET.

44. Reske SN. [Current status of positron emission tomography in diagnosis of abdominal tumors]. Schweiz Rundsch Med Prax 1999; 88(3):52-54.
Kommentar: narrativer Übersichtsartikel über die Wertigkeit der PET ; 177, bestellt 21.09.01

45. Robert G, Milne R, NHS R&D HTA Programme. Positron emission tomography: Establishing priorities for health technology assessment. Health Technology Assessment 3[16]. 1999.
Kommentar: HTA-Bericht zur Identifikation von Forschungsvorhaben

46. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 1999; 229(5):729-738.
Kommentar: comment 737-8

47. Schillaci O, Corleto VD, Annibale B, Scopinaro F, Delle FG. Single photon emission computed tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in gastroentero pancreatic tumours. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 Suppl 2:S186-S189.
Kommentar: Studie zur Spect aus dem Jahre 1999

48. Schürmann G, Franzius C, Twelker L, Senninger N, Schober O. Die Rolle der FDG-PET in der onkologischen Chirurgie. Chirurg 2001; 72:528-536.
Kommentar: Narrative Übersichtsarbeit über die Anwendungsmöglichkeiten der PET in der Onkologie unter Berücksichtigung der Pankreas-C-Indikation. Medianbestimmung der Sensitivität und Spezifität der PET zur Diagnostik des Lokalbefundes (7 Studien): Sensitivität 91%, Spezifität 88%. Die Autoren halten die PET "particularly helpful for the diagnosis of tumors of the pancreas, colorectum, lung and esophagus".

49. Sendler A, Avril N, Helmberger H, Stollfuss J, Weber W, Bengel F et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using (18)F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. World J Surg 2000; 24(9):1121-1129.
Kommentar: siehe Detailauswertung

50. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA, McNevin MS, Drebin JA. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. Surgery 1999; 126(4):736-741.
Kommentar: Studie zur laparoskopischen Sonographie und Biopsie,kein direkter Bezug zur Fragestelltung des Arbeitsausschusses

51. Takasu A, Shimosegawa T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nagasaki Y, Kimura K et al. [11C]methionine positron emission tomography for the evaluation of pancreatic exocrine function in chronic pancreatitis. Pancreas 2001; 22(2):203-209.
Kommentar: Erprobung eines neuen Tracers an gesunden Probanden zur Diagnostik der exokrinen Pankreasfunktion, kein direkter Bezug zur Fragestellung des Arbeitsausschusses.

52. Trampal C, Sorensen J, Engler H, Langstrom B. 18F-FDG Whole Body Positron Emission Tomography (PET) in the Detection of Unknown Primary Tumors. Clin Positron Imaging 2000; 3(4):160.
Kommentar: Konferenzabstract, 12 Patienten mit unbekanntem Primärtumor bei gesicherter Metastasierung, in 8 von 11 Fällen konnte der Primärtumor gesichert werden, darunter 2 Pankreastumore

53. van Heertum RL, Fawwaz RA. The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease. Surg Clin North Am 2001; 81(2):345-358.
Kommentar: narrativer Review zur Wertigkeit nuklearmedizinischer Verfahren zur Pankreasdiagnostik. Drei Indikationen werden als PET-geeignet angesehen: Diagnostik des Primärtumors, wenn die etablierten Verfahren nicht aufschlussreich waren und Staging von Patienten mit Pankreastumor. Dennoch sollten gerade für die Diagnostik der Lebermetastasen bestätigende Test (z.B. Biopsien) durchgeführt werden, um nicht Patienten aufgrund falsch positiver

Befunde eine kurative Therapie abzulehnen. Für die Diagnostik des Rezidives sehen die Autoren aufgrund der schlechten therapeutischen Optionen nur eine begrenzte Anwendung für die PET. Möglicherweise kann die PET für Überprüfung des Therapieansprechens künftig eine bedeutende Rolle einnehmen.

54. Zimny M, Buell U. 18FDG-positron emission tomography in pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4:28-32.
Kommentar: Narrativer Review aus dem Jahr 1999 mit tabellarischer Addition einzelner Patienten aus 6 Studien: Sens 92%, Spez. 79%, npv 85%, ppv 88%, Treffsicherheit 87%. Die Autoren empfehlen die additive Anwendung in Ergänzung zur konventionellen Diagnostik

55. Zimny M, Fass J, Bares R, Cremerius U, Sabri O, Buechin P et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of pancreatic carcinoma. Scand J Gastroenterol 2000; 35(8):883-888.
Kommentar: siehe Detailauswertung

17.5.6.3. Einzelauswertungen der Primärstudien

Studie	Per-spek-tive	Indikation	Pati-enten	Thorn bury	Kommentar
Buck et al. 2001	p	FDG-Anreicherung als Indikator für die Prolif.-aktivität des Tumors	32	b	keine treffsichere Differenzierung zwischen Entzündung und Tumor möglich, kein Zusammenhang zwischen FDG-Anreicherung und Prolieferationsaktivität erkennbar
Delbeke et al. 1999	p (?)	Evaluierung versch. SUV Werte zum Staging und Management des Pankreas Ca	65	d	PET CT überlegen, wobei die CT -Ergebnisse erstaunlich schlecht sind (Sens. von 65%). Additive Anwendung der PET, nicht zur Beurteilung der des lokalen Pankreas-befundes und zur retroperitonealen Lymphknotenmetastasierung geeignet.
Diederichs CG et al. 2000	r	Wertigkeit der PET zur präoperativen Abklä-rung, Einfluss von Glu-cose und Entzündung auf die PET	159	b	PET insbesondere hoch treffsicher (92%), wenn Patienten normoglykämisch sind und keine Entzündungszeichen aufweisen. ERCP war der PET in der Treffsicherheit über-legen. Autoren sehen PET als additive Methode an, kein Vergleich mit der MRT durchgeführt.
Jadvar et al. 2001	r	Diagnostische Abklä-rung des Pankreas Ca	20	b	kleine Fallserie ohne statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse, Autoren fordern weitere prospektive Studien zur Klärung der Wertigkeit der PET
Maisey et al. 2000	p	Therapiemonitoring von Chemotherapie	11	e	kleines Studienkollektiv, PET Aufnahme vor Beginn und ein Monat nach Beendigung der Chemotherapie, bei Patienten ohne fokale Anreicherung stat. signifikant verlängertes Überleben (318 vs. 139 Tage). Fehleranfälliges Design, Pilotstudie.
Mertz et al. 2000	p	Vergleich von Spiral-CT, endosk. Ultraschall und PET.	35	b	Endoskopischer Ultraschall und PET verbessern die diagnostische Ausgangssituation, PET eigne sich insbesondere für die Diagnostik der Fernmetastasen.Spiral-CT sei weiterhin der Standard der Pankreas-Diagnostik.
Nakata et al. 2001	p	prognost. Wertigkeit der PET (und der SUV)	37	e	Keine prognostische Aussage für operierte Patienten, aber für nichtoperierte Patienten möglich. Nicht operierte Patienten mit erhöhten SUV-Werten (> 3) wiesen ein signifi-kant kürzeres Überleben als Patienten der gleichen Gruppen und SUV< 3 auf.
Nakamoto et al. 2000	p	PET Beurteilung von Inselzelltumoren	12	b	PET nur eingeschränkt für die Diagnostik von Inselzelltumoren geeignet.
Nakamoto et al. 2000	p	Wertigkeit der SUV und von Spätaufnahmen bei Pankreas-Ca Abklärung	47	b	Treffsicherheit von PET bei 83%, Dreistunden-Aufnahmen nicht zielführend, Verbes-serung der Treffsicherheit durch 2-Stunden-Spätaufnahmen jedoch möglich
Sendler et a. 2000	p	Wertigkeit der PET bei isolierter Auswertung	42	b	Keine Überlegenheit der PET gegenüber dem Spiral-CT bei isolierter Auswertung.
Zimny et al. 2000	r	Prognostische Wertig-	52	e	Bei einem Cut-off von 6,1 deutlich bessere Überlebenszeit für Patienten mit SUV-

Studie	Per-spek-tive	Indikation	Pati-enten	Thorn bury	Kommentar
		keit der PET nach Ope-ration			Werten < 6,1. Festlegung des Cut off Wertes retrospektive, Überprüfung dieses Wertes in prospektiven Studien erforderlich.

Technische Wertigkeit	Diagnostische Treffsicherheit (accuracy)	Diagnostische Wirksamkeit (Likehood ratios, Veränderung von Stagingergebnissen)	Therapeutische Wirksamkeit	Outcome-Effektivität
a	b	c	d	e

Titel der Studie	Buck A, Schirrmeister HH, et al. Ki-67 immunostaining in panreatic cancer and chronic active pancreatitis: Does in vivo FDG PET uptake correlate with prolieferative activity? The Journal of Nuclear Medicine 2001; 42(5): 721-725
Studientyp nach Durchsicht	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Spiegelt die FDG-Aufnahme die Prolieferationsaktivität von Pankreaskarzinomen wider?
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	32 Patienten (Durchschnittsalter 66,2 Jahre) mit erhöhter fokaler FDG-Aufnahme in bekannten Pankreastumoren. SUV wurden für alle Patienten berechnet, alle 32 Patienten unterzogen sich einer Pankreasresektion innerhalb von zwei Wochen nach PET. Die histopathologische Untersuchung ergab 23 Malignome und 9 benigne Tumore.
Intervention	PET wurde mit einem ECAT 931 08/12 Scanner (Siemens) durchgeführt, Atteunierungskorrektur, ^{68}GE/^{68}GA Kristalle, Patienten mussten 6 Stunden nüchtern sein, keine Angabe über die Verabreichung von Diuretika.
Vergleichsintervention	Immunhistochemische Färbung der Schnittpräparate mit Ki-67 um die Prolieferationsaktivität des Tumors zu demonstrieren.
Therapeutischer Kontext	Patienten mit pankreatischer Raumforderung, die sich vor einer operativen Abklärung einer PET-Untersuchung unterzogen.
Verblindung	PET Auswerter waren nicht über den klinischen Status der Patienten informiert, Auswertung durch zwei erfahrene Untersucher
Randomisation	entfällt
Outcomes	Histologische Verifikation der bildgebenden Diagnostik, Vergleich der SUV Werte mit der immunhistochemischen Färbung zur Beurteilung der Prolieferationsaktivität
Follow up	keines
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	Gruppenvergl. mit dem Mann-Whitney U Test, multivariate Analyse zur Bestimmung von Korrelationen zwischen Ki-67 positiven Zellen, SUV, fibrösem Gewebe und entzündlichen Zellen im umliegenden Tumorgewebe.
Vors. Evidenzbew.	IIb
Ergebnisse	Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen histochemisch gesicherter Proliferation und der FDG-Aufnahme. PET konnte nicht zuverlässig zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreas-Karzinom unterscheiden, weder per visueller noch bei semiquantitativer Ergebnisauswertung.
Fazit der Verfasser	Die Auswahl von Patienten mit akuter Exazerbierung einer chronischen Pankreatitis und solchen mit Pankreaskarzinom erlaube keine Berechnung der Treffsicherheit. Die Differenzierung akut entzündlicher Veränderungen des Pankreas vom Pankreas-Karzinom bleibe weiterhin schwierig.
Fazit des Auswerters	Im Unterschied zu anderen Publikationen konnte die PET nicht treffsicher zwischen entzündlicher Veränderung und Karzinom unterscheiden. Die Argumentation, dass aufgrund der Patientenauswahl keine Treffsicherheit berechnet werden könne, ist aus der Beschreibung des Patientenkollektivs nicht nachvollziehbar. Offensichtlich handelte es sich um Problemfälle, die sämtlich operativ abgeklärt wurden, wobei die PET nicht treffsicher war. Gerade in der Differenzierung von fokaler chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom wird für die FDG-PET sonst eine Anwendungsindikation gesehen [Böhmig et al. 2001] Es wurde durch die Arbeitsgruppe eine Berechnung der prädiktiven Werte aus Tabelle 1 vorgenommen, wobei analog zu anderen Studien der Durchschnitts-SUV-Wert als dichotomes Merkmal verwendet wurde (durchschnittlicher SUV 3,48). Sens. 43% (26-61), Spez. 67%(50-83), ppV 77% (62-92), npV 32% (15-48). In Klammer Konfidenzintervalle Keine Angabe über andere diagnostische Maßnahmen, die verblindete Auswertung der beiden PET-Untersucher spricht dafür, dass die PET isoliert ohne Kenntnis anderer bildgebender Befunde ausgewertet wurde und somit ein ähnliches Ergebnis wie bei Sendler et al. 2000.Keine Angabe über CRP-Bestimmung.

Titel der Studie	Delbeke D, Rose DM, Chapman WC. Optimal Interpretation of FDG PET in the Diagnosis, Staging and Management of Pancreatic Carcinoma. The Journal of Nuclear Medicine 1999; 40(11): 1784-1791
Studientyp nach Durchsicht	Kohortenstudie, prospektive Anlage nicht eindeutig erkennbar und nicht durch die Autoren reklamiert.
Fragestellung/ Indikation	Optimierung der semiquantitativen Interpretation von PET-Befunden durch die Evaluierung unterschiedlicher SUV Cut Off Werte und Bewertung der PET bei Anwendung in Ergänzung zum CT für das Staging und therapeutische Management von Pankreas-Karzinom Patienten.
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	65 konsekutive Patienten (Durchschnittsalter 60 Jahre, ±20), die wg. des Verdachtes eines Pankreas-Karzinoms sich einer PET und einer CT-Untersuchung unterzogen.
Intervention	FDG PET mit einem ECAT 933/08/16 Scanner (Siemens), Schichtdicke 8 mm, ^{68}Ge Kristalle. Patienten mussten 4 Stunden nüchtern sein, Injektion von 370 MBq (19mCi) FDG, Attenuierungskorrektur. Visuelle Analyse mit Referenzstandard Lebergewebe, SUV - und glukosekorrigierte SUV-Messung.
Vergleichs intervention	Kontrast-CT-Untersuchung, teilweise in Spiraltechnik (46 Patienten), teilweise in konventioneller Technik (19).
Therapeutischer Kontext	Diagnostische Abklärung eines Pankreas-Ca mit, wenn indiziert, anschließender operativer Abklärung.
Verblindung	nicht beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	histologische oder follow up Verifizierung der Untersuchungsbefunde (Histologie bei 56 Patienten, bei 9 Patienten durch klinischen und/oder radiologischen Follow Up bestätigt.
Follow up	6 Monate
Drop Outs	keine
Stat. Auswertung	ROC-Analyse, Mann Whitney Test für zwei Stichproben.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	2b
Ergebnisse	SUV für maligne Läsionen lag durchschnittlich bei 5,1 (±SD 2,6) und bei 0,85 (±SD 1,7) für benigne Läsionen (p<0,0001).

	Sens (%)	Spez (%)	NPV (%)	PPV (%)	Treffs.(%)
CT	65	61	31	87	65
CT + PET SUV 2,0	100	77	100	94	95
CT + PET SUV 3,0	92	85	73	96	91

PET und CT waren in der Diagnostik der Lymphknoten nicht hilfreich. Aufgrund von PET-Befunden wurden 8 Operationen aufgrund der zusätzlichen Entdeckung von Fernmetastasen abgesagt, keine negativen Therapieentscheidungen aufgrund der PET Ergebnisse berichtet. Insgesamt wurde aufgrund der PET-Ergebnisse in 44% der Fälle das Op-Management geändert.

Fazit der Verfasser	Die Autoren halten die PET für eine exzellente Ergänzung der CT Untersuchung, insbesondere zum Abschätzen der Fernmetastasierung. PET sei nicht zur Beurteilung der räumlichen Ausdehnung des lokalen Pankreasbefundes geeignet und nicht, wie auch das CT, zur Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten..
Fazit des Auswerters	Erstaunlich schlechte CT-Ergebnisse, Anlage der Studie (retro- oder prospektiv) unklar. PET nur in Addition mit CT verwertbar.

Titel der Studie	Diederichs CG, Staib L et al. 2000. Values and Limitations of 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography with Preoperative Evaluation of Patients with Pancreatic Masses. Pancreas 2000; 20(2): 109-116
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET zur diagnostischen Abklärung des Pankreas-Karzinoms bei Patienten, die zur Operation anstanden. Klärung der Einflussfaktoren „Blutglukosespiegel“ und „Entzündungszeichen (CRP)“ auf die PET-Zuverlässigkeit.
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Zwischen 4/92 und 8/95 wurden 334 Patienten in der Einrichtung der Autoren wg. eines Verdachtes auf ein Pankreas-Karzinom primäroperiert. Von diesen erhielten 189 Patienten (Durchschnittsalter 57 Jahre) eine PET-Untersuchung, die restlichen Patienten wurden aufgrund eingeschränkter Kapazität nicht per PET untersucht. Von den 189 Patienten erhielten 162 eine ERCP, da bei drei Patienten keine Angaben über die Dignität des Tumors (weder per Follow Up noch per Histologie) zu klären waren, kamen 159 Patienten zur Auswertung. Patienten waren über die Studie informiert, keine Angabe eines prospektiven Studienprotokolls, Originalbefunde wurden „reevaluiert“ für die Auswertung.
Intervention	Alle ausgewerteten Patienten erhielten eine präoperative PET Untersuchung unter forcierter Diurese mit Furosemid und Blasenkatheter nach 12 stündigem Fasten, CTI ECAT 931-08-12 PET-Scanner von Siemens, 6,5 mm Schichtdicke. Injektion von 85-448 MBq (median 266). Qualitative und quantitative (ROI) Bildanalyse, SUV-Berechnung.
Vergleichsintervention	Bei allen ausgewerteten Patienten wurde eine ERCP und ein CT durchgeführt, wobei nur 17 Untersuchungen in Spiraltechnik durchgeführt wurden. Bestimmung des CRP und der Nüchtern-Glucose. CRP wurde bei 49 Patienten bestimmt, da bei den anderen Patienten kein Verdacht auf ein entzündliches Geschehen bestand, wurde kein CRP durchgeführt und die Patienten als CRP-negativ geführt.
Therapeutischer Kontext	Präoperative Klärung des Karzinomverdachtes und Staging der Patienten.
Verblindung	Auswertung der Befunde in Unkenntnis der Operationsbefunde durch drei Untersucher, Konsensverfahren bei unterschiedlicher Befundung.
Randomisation	entfällt
Outcomes	für die Bewertung der Befunde wurden 5 Kategorien festgelegt: 1=kein Hinweis auf Pankreas-Malignom; 2=wahrscheinlich kein Ca-Hinweis; 3=technisch nicht durchführbar (ERCP); 4=wahrscheinlich Ca-Hinweis; 5=definitiver Ca-Hinweis, in den Fällen, in denen keine Histologie des Pankreas erhoben wurde, wurden die Hausärzte zur Klärung des Follow-Ups angerufen. Für Lebermetastasen wurde ein Follow Up von 6 Monaten als ausreichend für die Klärung eines Metastasenverdachtes als ausreichend angesehen. Es erfolgte keine Auswertung der Primärbilder, sondern der schriftlichen Befunde.
Follow up	14 - 54 Monate nach Operation, Lebermetasasen 6 Monate.
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	ROC Analyse mit Gruppenvergleichen, Berechnung von Sensitivität / Spezifität
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Die Auswertung erfolgte für drei Gruppen: 1. für alle Patienten; 2. alle Patienten mit Blutglucose < 130mg% oder CRP-Spiegel < 3mg/L; 3. Gruppe I abzüglich der Patienten aus Gruppe II (also Patienten mit CRP-Erhöhung oder Blutglucose > 130mg%), Daten der ROC-Analyse Treffsicherheit PET, ERCP, CT, PET+ERCP Gruppe 1: 0,86;0,93;0,82;0,95. Treffsicherheit PET, ERCP, CT, PET+ERCP Gruppe 2: 0,92;0,94;0,82;0,97.

	Treffsicherheit PET, ERCP, CT, Gruppe 3: 0,71;0,93;0,81; PET Sensitivität für Lebermetastasen: 70% Sensititvität, 95% Spezifität
Fazit der Verfasser	Die Autoren sehen die PET als eine additive Methode an, welche die Treffsicherheit der ERCP und des CT erhöhen kann. Voraussetzung sei eine Normoglykämie und Entzündungsfreiheit der untersuchten Patienten da die Treffsicherheit der PET sonst deutlich nachlässt. Untersucht werden sollten Patienten, die in der konventionellen Diagnostik unklare Pankreas-Befunde aufweisen oder bei Pankreas-Ca-Verdacht ungeklärte extrapankreatische Tumorherde.
Fazit des Auswerters	Gute Treffsicherheit der konventionellen Diagnostik, Überlegenheit der PET in der Differenzierung des Pankreas-Ca Verdachtes nicht demonstriert. Kein Vergleich mit MRT-Untersuchungen, nur 17 CT-Untersuchungen wurden in Spiral-Technik durchgeführt, so dass kein Vergleich mit den derzeitig in der vertragsärztlichen Versorgung vorgehaltenen Methoden stattfindet. Keine Hinweis auf die therapeutischen Konsequenzen der PET Untersuchung, kein Hinweis auf den Einfluss der PET auf die Überlebenszeit der Patienten. Darstellung im Abstract der für die PET günstigeren Ergebnisse aus der ROC-Analyse, nicht aus der Vier-Felder Tafel.

Titel der Studie	Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. Abdom. Imaging 2001; 26:254-259
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET zur diagnostischen Abklärung des Pankreas-Karzinoms
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	20 konsekutive Patienten, durchschnittlich 61 Jahre alt, im Zeitraum von 12/97 bis 3/99, die sich mit einem Karzinom(rezidiv)verdacht vorgestellt haben. Patienten stellten sich vor zur Klärung des Primärkarzinoms (7 Patienten), zur Kontrolle nach Whipple-Operation (11 Patienten) und zur Therapiekontrolle nach kombinierter Chemo-Radio-Therapie (2 Patienten).
Intervention	Alle Patienten erhielten eine PET-Untersuchung (PC-4096 PET Kamera, Scanditronix AB, Upsalla, Schweden), axiale Auflösung 6 mm, 15 Schichten a. 6,5 mm, 10-15 mCi (370-555 MBq) wurden verabreicht. Attenuierungskorrektur, visuelle Auswertung in Zusammenschau mit CT-Aufnahmen. Tracer Anreicherung im Pankreas oder in Läsionen, die per CT als Tumor gedeutet wurden, wurden als Tumor gedeutet
Vergleichs intervention	Kontrast Spiral-CT, 5 mm Schichtdicke
Therapeutischer Kontext	Unterschiedliche therapeutische Konstellationen (siehe Einschlusskriterien)
Verblindung	Nicht beschrieben
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Keine Outcomes wie Mortalität berücksichtigt, Vergleich der PET mit der Standarddiagnostik. Teilweise histologische Bestätigung der Diagnostik
Follow up	Bis zu 6 Monate in Einzelfällen
Drop Outs	Keine
Statistische Auswertung	Keine, Fallserie mit Fallbeschreibungen
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Konkordante Ergebnisse bei 70% der Patienten, bei einem Patienten wurde eine Lungenmetastase zusätzlich entdeckt und per CT bestätigt. Bei 6 Patienten ergaben sich diskordante Ergebnisse, wobei bei 2 Patienten aufgrund der PET-Ergebnisse eine Chemotherapie eingeleitet wurde. Ein falsch positives PET Ergebnis wurde berichtet, während eines halbjährigen Follow-Ups trat an dieser Stelle kein Rezidiv auf. Schwierigkeiten ergaben sich bei Patienten mit Diabetes mellitus, insbesondere bei schlechter Diabetes Einstellung
Fazit der Verfasser	Die Autoren halten die PET für eine sinnvolle ergänzende Untersuchung für die Pankreas-Ca Diagnostik, halten aber selbst fest, dass Studien, die das klinische Outcome als Endpunkt haben, erforderlich sind, um die Wertigkeit der PET klären zu können.
Fazit des Auswerters	Retrospektive Fallserie mit Patienten unterschiedlicher therapeutischer Ausgangssituation. Keine statistische Aufbereitung, keine Verblindung der Auswerter beschrieben. Aufgrund der methodischen Mängel sind keine belastbaren Angaben zur Wertigkeit der PET abzuleiten.

Titel der Studie	Maisey NR, Webb A, Flux GD, Padhani A, Cunningham CD, Ott RJ, Norman A. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. British Journal of Cancer 2000; 287-293
Studientyp nach Durchsicht	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET zum Therapiemonitoring der Chemotherapie bei Pankreas-Ca
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	11 Patienten mit gesichertem Adeno-Ca des Pankreas, Durchschtnittsalter 57 Jahre, davon 6 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ca und 5 mit metastasierendem Pankreas-Ca. Keine Angabe über die Kriterien für die Patientenauswahl, Einbezug einer Ethikkommission und informed consent eingeholt.
Intervention	FDG PET mit einer MUP-PET Kamera, die offensichtlich nicht die Bedingungen eines Ganzkörper-PET Gerätes erfüllt. Patienten mussten 4 Stunden vor Aufnahme nüchtern bleiben, Verabreichung von 50-150 MBq FDG eine Stunde vor PET-Aufnahme, Erhebung von Bildbefunden für 30-45 Minuten. Attenuierungskorrektur durchgeführt, ROI Analyse, tumor to background ratio. PET-Aufnahmen vor Beginn und 1 Monat nach Beendigung der Chemotherapie.
Vergleichsintervention	CT, keine detaillierte Beschreibung der CT-Durchführung (Spiral CT?).
Therapeutischer Kontext	Verabreichung von zwei Chemotherapieschemata, 5 Patienten erhielten 5-FU Chemotherapie, 6 Patienten 5-FU und Mitomycin.
Verblindung	Die Auswerter der CT-Bilder waren verblindet, PET-Auswerter waren verblindet für die Überlebensraten und den klinischen Verlauf.
Randomisation	entfällt
Outcomes	Primärer Studienendpunkt war die Korrelation von FDG Aufnahme nach Beendigung der Chemotherapie und dem Überleben, weitere Endpunkte (secondary endpoints) waren die Korrelation der FDG-Auffnahme mit klinischen und dem radiologischen Verlauf (rezidivfreies Überleben). Erhebung von Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven/tumour-to background (T/B) Verhältnis.
Follow up	bis zu 1460 Tagen.
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	Chi-Quadrat und Fischers exakter Test (bei Zellengrößen < 5), Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven wurden mit dem Log-Rank Test verglichen.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Vor Chemotherapie hatten 3 Patienten keine beobachtbare FDG Aufnahme, von den 8 mit FDG-Aufnahme erzielten 7 eine Reduktion der FDG-Aufnahme nach Beendigung der Chemotherapie. Patienten, für die 1 Monat nach Abschluss der Therapie keine messbare FDG-Aufnahme nachweisbar war, hatten eine stat. signifikant längere Überlebenszeit als Patienten, bei denen die FDG-Aufnahme persistierte (318 vs. 139 Tage). Eine ähnliche Vorhersage war mit dem CT nicht möglich.
Fazit der Verfasser	Die Autoren sehen eine potenzielle Anwendung der PET für das Monitoring der Chemotherapie bei Pankreas Ca und weisen zugleich auf die Notwendigkeit größerer prospektiver Studien hin.
Fazit des Auswerters	Kleine Pilotstudie mit Hinweisen auf eine mögliche Rolle der PET zum Therapiemonitoring, durch die kleine Fallzahl sind die Studienergebnisse sehr fehleranfällig, einzelne Patienten können das Gesamtoutcome der Studie entscheidend beeinflussen. Drei Patienten hatten keine FDG-Anreicherung vor Chemotherapiebeginn, Sinnhaftigkeit der Chemotherapie bei diesem Befund wurde nicht eingehend diskutiert und zeigt die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.

Titel der Studie	Mertz H, Sechopolous P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Gastrointestinal Endoscopy 2000; 52(3):367-371
Studientyp n. D.	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Prospektiver Vergleich der Sensitivität von Spiral-CT, Endoskopischem Ultraschall (EUS) und FDG-PET zur Diagnose der Pankreas-Ca-Lokalbefundes, Vergleich von FDG-PET und Spiral CT bezüglich des Metastasenstagings und Vergleich Spiral-CT und Endoskopischer Ultraschall bezüglich der Gefäßinvasion des Pankreas-Ca
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	35 Patienten, die sich zwischen 8/96 und 1/99 mit der Verdachtsdiagnose „resezierbares Pankreas-Ca“ zur CT, EUS und PET-Untersuchung vorstellten. Dies entspricht ca. 50% der Patienten mit V.a. resezierbarem Pankreas-Ca in diesem Zeitraum. Keine Angabe zur Auswahl dieser Patienten. 14 Patienten unterzogen sich einer Operation mit vollständigem intraoperativem Gefäß-Staging, 8 Patienten erhielten einen Bypass mit unvollständigem intraoperativem Gefäß-Staging und 9 wurden nicht operiert aufgrund einer Metastasierung, nicht resektablem Primärtumor oder schlechtem Allgemeinzustand.
Intervention	FDG PET, ECAT 933/08/16 Scanner (Siemens), 8 Ringdetektoren, Schichtdicke 8 mm (Germanium 68 Kristall), 370 MBq (10 mCi) Tracer Dosis, Patienten mussten für 4 Stunden nüchtern bleiben, Attenuierungskorrektur durchgeführt. Bestimmung der SUR (spontaneous uptake ratio).
Vergleichs intervention	Kontrast- Spiral CT, 5 mm Schichtdicke (Somatom Plus oder Tomoscan AV scanner), Endoskopischer Ultraschall durch einen erfahrenen Endoskopeur (FG 32 UA linear-array Echoendoskop, Pentax). Farbkodierte Dopplerdarstellung der Gefäße, EUS-gesteuerte Feinnadelbiopsie.
Therapeutischer Kontext	Alle Patienten stellten sich zur weiteren Therapieplanung vor nachdem die zuvorige Einschätzung das Bild eines potenziell resezierbaren Pankreas-Ca ergab.
Verblindung	keine beschrieben
Randomisation	entfällt.
Outcomes	Diagnose der Karzinoms (bestätigt durch Feinnadel-Zytologie oder Histologie), bei 4 Patienten benignes Geschehen, bestätigt durch Histologie (drei Patienten) oder unauffälliges 12-monatiges Follow Up (1 Patient).
Follow up	12 Monate (ein Patient)
Drop Outs	keine
Stat. Auswertung	Berechnung der Sensitivität, Gruppenvergleich mit t-Test
Vor. Evidenzbew.	IIb
Ergebnisse	Die Sensitivität für die Diagnose des Lokaltumors betrug 93% für den endoskopischen Ultraschall, 87% für FDG-PET und 53% für das Spiral-CT. EUS war sensitiver als das CT für die Diagnostik der Gefäßinfiltration, mit FDG-PET konnten 7 von 9 bestätigten Metastasierungen diagnostiziert werden, wovon 4 durch das Spiral-CT nicht sichtbar wurden. Zwei von drei Lebermetastasen stellten sich im CT uneindeutig dar während PET in allen drei Fällen die Metastasen bestätigte.
Fazit der Verfasser	EUS und PET verbessern die Diagnostik des Pankreas-Ca. EUS eignet sich insbesondere für die Beurteilung des Gefäßstatus und um Feinnadelbiopsien zu gewinnen, PET eignet sich insbesondere für die Beurteilung von Fernmetastasen. Beide Techniken seien dem CT für die Diagnostik des Primärtumors überlegen. Die Autoren halten das Spiral-CT weiterhin für den Standard der Pankreas-Diagnostik, doch könnten EUS und PET in spezifischen Fragestellungen die Diagnostik verbessern.
Fazit des Auswerters	Kleine Fallzahl, nur 4 Patienten mit benigner Erkrankung, Bestimmung der Spezifität deshalb nicht möglich, Auswahl der 35 Patienten aus der Grundgesamtheit nicht genauer beschrieben, kein Hinweis auf mögliche Beeinflussung der PET-Untersuchung durch Hyperglykämien oder entzündliche Prozesse. Spiral-CT im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen von erstaunlich schlechter Sensitivität.

Titel der Studie	Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H. et al. Evaluation of Pancreatic Islet Tumors by Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. Comparison with other modalities. Clinical Nuclear Medicine 2000; 25(2): 115-119
Studientyp nach Durchsicht	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET bei Inselzelltumoren des Pankreas
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	12 Patienten mit histologisch bestätigtem primärem oder rezidivierendem Inselzelltumor des Pankreas. Einbezug einer Ethikkommission, informed consent.
Intervention	FDG PET (PCT 3600 W, Hitachi) , 7 mm Schichtdicke, Attenuierungskorrektur, Pat. mussten 5 Stunden nüchtern sein, Verabreichung von 185 bis 370 MBq FDG. Glukose- und Insulinspiegelbestimmung.
Vergleichs intervention	Ultraschalluntersuchung (3,5 Mhz Konvex Schallkopf, Hitachi oder Logic 500 MD). Kontrast-CT (keine Angabe ob Spiral CT) mit Hitachi W3000, 1,5 T Kontrast-MRT (Signa GE).
Therapeutischer Kontext	Patienten mit Inselzelltumoren, bei denen die Wertigkeit der PET in der Zusammenschau mit etablierten Methoden beurteilt werden soll, keine Angaben zum weiteren therapeutischen Prozedere.
Verblindung	Radiologen, die MRT und CT-Befunde auswerteten waren für die Ergebnisse der PET verblindet.
Randomisation	entfällt
Outcomes	Abgleich der PET-Ergebnisse mit den histologischen Ergebnissen
Follow up	kein follow up
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	keine
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Von 19 Läsionen wurden 10 durch die PET erkannt (53%), ebenso 10 Läsionen durch MRT und CT. Ultraschall konnte 9 Läsionen erkennen. SUV der Tumoren war „relativ“ niedrig im Vergleich zu anderen Pankreas-Tumoren. PET konnte 9 Läsionen nicht erkennen, darunter eine von 5cm Größe. Sensitivität PET 53%, Ultraschall 53%, CT 50% und MRT 53%.
Fazit der Verfasser	Die Autoren sehen die Wertigkeit der PET bei Inselzelltumoren als eingeschränkt an, dennoch handele es sich um eine diagnostische Methode, die in Ergänzung zur bestehenden Diagnostik im Einzelfall sinnvolle Anwendungen finden könne.
Fazit des Auswerters	Wertigkeit der PET bei Inselzelltumoren nicht bestätigt, kleine Fallzahl, konventionelle Diagnostik zumindest gleichwertig.

Titel der Studie	Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H. et al. Delayed 18 F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Scan for Differentiation between Malignant and Benign Lesions in the Pancreas. Cancer 2000; 89(12): 2547-2554
Studientyp nach Durchsicht	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der Anreichungsgeschwindigkeit (SUV) per FDG-PET und der verzögerten PET-Aufnahme drei Stunden nach Tracer-Injektion zur Unterscheidung von benignen und malignen Pankreastumoren.
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	47 Patienten mit V.a. Pankreaskarzinom, durchschnittliches Alter 60,2 Jahre. Einbezug einer Ethikkommission, informed consent.
Intervention	FDG PET (PCT 3600W, Hitachi) , 7 mm Schichtdicke, Attenuierungskorrektur, Pat. mussten 5 Stunden nüchtern sein, Verabreichung von 370 MBq (10mCi) FDG. Glukosespiegelbestimmung. PET Untersuchung 1 und 2 Stunden nach Tracer-Gabe, eine Gruppe von 19 Patienten erhielt zusätzlich eine Aufnahme nach 3 Stunden post injectionem.
Vergleichs intervention	CT und MRT-Untersuchung, nicht näher spezifiziert.
Therapeutischer Kontext	Patienten mit Pankreas-Ca-Verdacht, keine weiteren Angaben über den therapeutischen Kontext. 31 Patienten wurden operiert, bei 16 Patienten zugewartet.
Verblindung	Keine Verblindung beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Dignitätsbestimmung der Läsionen per Histologie oder follow up
Follow up	Follow Up-Länge nicht beschrieben
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	Abgleich der PET-Ergebnisse mit den histologischen Ergebnissen, Beobachtung der Sensitivitäts/Spezifitäts-Veränderung bei Wählen verschiedener SUV und Retentionsindex-Cut off Werte, Verwendung des Mann-Whitney U Tests. Bestimmung eines Retentionsindexes durch Division des SUV-Anstieges zwischen der 1 und 2 Stundenbestimmung durch den SUV-Wert der Einstundenbestimmung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Maligne Läsionen zeigten einen höheren Retentionsindex als benigne, bei einem SUV Cut Off von 2,5 ergab eine Treffsicherheit für PET von 83%. In Kombination mit dem Retentionsindex ergab sich eine Sensitvität von 91,5%. Aufnahmen drei Stunden post injectionem konnten keinen weiteren diagnostischen Zugewinn liefern.
Fazit der Verfasser	Die Autoren schlagen vor, dass verzögerte Aufnahmen (2 Stunden post injectionem) zur weiteren Differenzierung des Pankreas-Ca geeignet sind. SUV Werte < 2,5 sollten als benigne und >4,0 1 Stunde post injectionem sollten als maligne gelten, eine zusätzliche Aufnahme nach zwei Stunden sei bei Werten > 2,5 durchzuführen.
Fazit des Auswerters	Unklar berichtete Studie, keine Angabe über den Zeitpunkt der Durchführung der PET-Untersuchung (Abstand zur Operation etc.), keine Angabe zum Follow up, insofern Angaben zu falsch-negativen Befunden nicht möglich oder unvollständig.

Titel der Studie	Nakata B, Nishimura S et al. Prognostic predictive value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with pancreatic cancer. International Journal of Oncology 2001; 19: 53-58
Studientyp nach Durchsicht	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Prognostische Wertigkeit der PET für Patienten mit Pankreas-Karzinom, Wertigkeit der SUV
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	37 Patienten mit primärem Pankreas-Adenokarzinom, das histologisch gesichert war, unterzogen sich einer PET Untersuchung (Durchschnittsalter 64 Jahre). 8 Patienten unterzogen sich einer Pankreatoduodenektomie, 5 einer distalen Pankreatektomie, 9 einer Anastomosenoperation und 2 einer Probelaparotomie. 13 Patienten wurden nicht operiert. Damit galten 13 Patienten als kurativ operabel und 24 als nicht kurativ operabel. Einbezug einer Ethikkommission, informed consent.
Intervention	FDG PET Untersuchung (185-370 MBq), Headtome-IV Scanner (Shimadzu Works), ROI-Festlegung, Bestimmung der SUV, keine Angabe zu Diurese oder Entzündungszeichen.
Vergleichs intervention	keine, Bestimmung des Glucosespiegels
Therapeutischer Kontext	Patienten mit primärem Pankreas-Ca, das der Resezierbarkeit entsprechend therapiert wurde.
Verblindung	keine
Randomisation	entfällt
Outcomes	Überlebenszeit abhängig von der SUV, Einteilung der Patienten in zwei Gruppen: SUV > 3 und < 3
Follow up	Mittleres Follow Up 6 Monate (1,6 - 68 Monate) nach PET Untersuchung
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	(Kaplan-Meier), log-rank Vergleich, Cox proportional hazard modell. Gruppenvergleiche mit Fischers exaktem Test. Korrelationsberechnungen mit linearer Regression berechnet.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Ergebnisse	Mittlerer SUV war 3,0 (1,1-8,4). Die SUV-Verteilung war gleichmäßig über Patienten unterschiedlichen Metastasierungsgrades, Peritonealkarzinose TNM-Status oder Resezierbarkeit. Es ergab sich keine Korrelation zwischen SUV und Glucosespiegel. Das mittlere Überleben der Patienten mit resezierbaren Tumor war mit 9 Monaten signifikant dem der nicht kurativ operierten Patienten (4,5 Monate) überlegen. Es ergaben sich keine Unterschiede für Patienten mit resezierbarem Tumor mit einer SUV > 3 und < 3, eine Überlebensvorhersage für diese Patientengruppe mit Hilfe des SUV war nicht möglich. Dies gelang für Patienten mit nicht resezierbarem Tumor, hier überlebten Patienten mit niedriger SUV (< 3) mit 6,5 Monaten signifikant länger als Patienten mit hoher SUV (> 3, 3,5 Monate). Im Cox Modell erwies sich die SUV als unabhängiger Risikofaktor für Patienten mit nicht resezierbarem Tumor.
Fazit der Verfasser	Die Autoren folgern, das die FDG-PET Untersuchung in Verbindung mit der Erhebung der SUV eine prognostische Aussagekraft für solche Patienten hat, die nicht in kurativer Absicht operiert werden können. Möglicherweise kann die PET Untersuchung zur Therapieplanung nicht kurativ operabler Patienten wichtige Hinweise liefern.
Fazit des Auswerters	Aussagekraft der SUV auf die Prognose der Patienten nur für eine bestimmte Patientengruppe, nämlich der nicht kurativ operierbaren Patienten lt. Studie möglich. Angaben über die Anlage der Studie (pro- oder retrospektiv) unklar, Zeitpunkt der PET-Untersuchung unklar. Keine Angabe, inwieweit die PET auf das therapeutische Geschehen Einfluss genommen hat. Stellenwert der SUV noch nicht abschließend aufgrund dieser Untersuchung abschätzbar.

Titel der Studie	Sendler A, Avril N, Helmberger H et al. Preoperative Evaluation of Pancreatic Masses with Positron Emission Tomography using 18 F-fluorodeoxyglucose: Diagnostic limitations. World J Surg. 2000; 24, 1121-1129
Studientyp nach Durchsicht	prospektive Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET als unabhängige Methode zur Lokaldiagnostik des Pankreas bei V.a. ein Karzinom
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	42 Patienten mit pankreatischer Raumforderung wurden von 1/94 bis 2/96 per PET untersucht. Ausschluss-Kriterien waren erhöhter Blutzuckerspiegel (> 250mg%), Schwangerschaft oder Alter < 18 Jahre. Einbezug der örtlichen Ethik-Kommission, Informed consent. Durchschnittsalter 54,2Jahre (27-71).
Intervention	FDG PET, ECAT 951R/31 Siemens, Attenuierungskorrektur, 270-390 MBq FDG. Forcierte Diurese mit 20mg Furosemid. Fünf Ergebniskategorien für Malignität wurden festgelegt: 1=normal; 2=unwahrscheinlich; 3=keine Aussage möglich („equivocal"); 4=wahrscheinlich; 5=definitiv. Abstand der PET zur invasiven Diagnostik (z.B. OP) durchschnittlich 18 Tage (1-60).
Vergleichs intervention	Alle Patienten erhielten eine Kontrast Spiral-CT Untersuchung (Somatom plus), die eine Bewertung des Gefäßbaumes erlaubte, zusätzlich Ultraschall des Abdomens (3,5 oder 5,0 MHZ Schallkopf).
Therapeutischer Kontext	Patienten wurden an das Chirurgische Zentrum der Klinik wg. pankreatischer Raumforderung zur weiteren Therapie überwiesen.
Verblindung	Alle Untersucher der einzelnen bildgebenden Verfahren waren verblindet für die Ergebnisse der anderen Untersuchungsverfahren.
Randomisation	entfällt
Outcomes	Verifikation der bildgebenden Diagnose per Histologie (34 Patienten), bei 4 Patienten per CT-gesteuerter Biopsie und bei weiteren 4 Patienten per Follow Up.
Follow up	Bei Patienten mit V.a. benigner Pankreaserkrankung erfolgte ein Follow Up für zwei Jahre (durchschnittlich 26 Monate).
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	Anfertigung von ROC Kurven, Mann Whitney U Test für die SUV-Cut off Differenzierung in maligne und benigne Tumoren.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIa
Ergebnisse	31 Patienten hatten ein Adenokarzinom des Pankreas, 11 eine chronische Pankreatitis. Visuelle Bildinterpretation der PET-Befunde (drei Reviewer, Diskrepanzen per Konsensus gelöst)

	PET	Ultraschall	Spiral-CT
Sensitivität	71%	56	74
Spezifität	64%	50	45,5
PPV	85%	78	79
NPV	44%	26	38,5
Treffsicherheit	69%	55	68

In neun Fällen lieferte die PET-Untersuchung falsch negative Befunde, die Karzinomgröße variierte von 1,5 bis 6 cm. Drei der Patienten hatten erhöhte Blutglucosespiegel (maximum 165 mg%). Die Treffsicherheit der PET wurde nicht durch die Tumorgröße beeinflusst.
SUV-Analysen ergaben verschiedene Sensitivitäten/Spezifitäten (SUV 2,5 als cut off: Sensitivität 72%, Spezifität 71,4%).
34 Patienten unterzogen sich einer ERCP vor der PET Untersuchung. Falsch positive Befunde werden auf postentzündliche Prozesse zurückgeführt bei zwei Patienten.

Fazit der Verfasser	Die Autoren halten fest, dass die PET als alleinige Untersuchung keinen Stellenwert in der Diagnostik der Pankreas-CA hat und die weitere Forschung sich auf die additive Wertigkeit der PET konzentrieren solle. Die

	deutlich besseren Werte (Sensitivität/Spezifität) anderer Studien führen die Autoren auf die teilweise fehlende Verblindung und den additiven Gebrauch zurück (Work-Up Bias). Das Spiral-CT bei Ausschöpfung seiner diagnostischen Möglichkeiten sei ein exzellentes diagnostisches Instrument. Die Autoren gehen davon aus, dass aufgrund des niedrigen NPV von 44% die PET nicht zur Verminderung invasiver Abklärungen beitragen könne.
Fazit des Auswerters	Ausgezeichnet berichtete, prospektive Studie, welche die isolierte Wertigkeit der PET bei der Abklärung lokoregionärer Pankreasbefunde zum Gegenstand hatte. Keine Informationen über die Metastasierungssituation und die Wertigkeit der PET im Rahmen der Ganzkörperaufnahme.

Titel der Studie	Zimny M, Fass J. et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and the Prognosis of Pancreatic Carcinoma. Sand J Gastroenterol 2000; 8: 883-888
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive (?) Kohortenstudie
Fragestellung/ Indikation	Aussagekraft der quantitativen PET-Untersuchung für die Prognose von Patienten mit Pankreas-Ca
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	52 Patienten mit bestätigtem Pankreas-Adeno-Ca unterzogen sich zwischen 1991 und 1996 einer PET-Untersuchung, Informed Consent. Durchschnittliches Alter 64 Jahre (45-79), neun Patienten waren Diabetiker.
Intervention	FDG-PET mit einem ECAT 953/15 Scanner (Siemens), Schichtdicke 3,375 mm. Attenuierungskorrektur, durchschnittlich 185 MBq FDG (100-350). SUV-Bestimmung in einer ROI des Pankreas.
Vergl.intervention	keine
Therapeutischer Kontext	PET - Aufnahmen von Patienten, die wegen eines Pankreas-Ca operiert wurden. Ein Komplettresektion wurde bei 13 Patienten vorgenommen, inkomplette Resektion bei 4 Patienten, palliative Bypassoperation bei 28 Patienten und eine Probelaparotomie bei 7 Patienten. Sieben Patienten erhielten eine intraoperative Bestrahlung, ein Patient Chemotherapie mit 5-FU.
Verblindung	keine
Randomisation	entfällt
Outcomes	Überlebenszeitkurven
Follow up	bis zu 62 Monate
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	Kaplan Meier Methode, Bildung von zwei Gruppen, Cut off war der SUV-Median, Gruppenvergleich per Mann Whitney U Test, log rank, Chi Quadrat und Fischers exaktem Test. Multivariate Analyse mit dem Cox Modell.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Das mittlerer Überleben der Patienten betrug 6 Monate, der SUV-Median lag bei 6,1 (Durchschnitt 6,4 ± 3,3). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einem SUV < 6,1 war 9 Monate, für Patienten mit einem SUV > 6,1 5 Monate. Der Gruppenunterschied war stat. signifikant. Beide Gruppen waren gleich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Alters, Tumor Marker Spiegel und der erhaltenen Therapie. In der multivariaten Analyse waren die SUV und Ca 19-9 unabhängige prognostische Faktoren.
Fazit der Verfasser	Die Autoren folgern, dass die quantitative PET-Untersuchung Aussagen zur Prognose der Patienten erlaubt und entsprechend in die Therapieplanung einbezogen werden könne.
Fazit des Auswerters	Prospektive Anlage zweifelhaft, da zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung der Erkrankungsstatus noch nicht feststand (retrospektive Auswahl von Patienten mit verschiedenen Einschlusskriterien wie PET Untersuchung und bestätigtes Ca). Keine Angaben über die Grundgesamtheit und Auswahl der Patienten, Repräsentativität der Patientengruppe und damit Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich. Wertigkeit des SUV-Wertes von 6,1 muss in weiteren Studien geklärt werden. Lange Nachbeobachtungszeit, therapeutische Konsequenzen des Ergebnisses noch unklar und zu evaluieren. Keine Aussagen zu Fernmetastasen und zum Einfluss der PET auf das Therapieregime.

17.5.6.4. Stellungnahmen AG PET der DG Nuklearmedizin, PET Zentrum Bonn Clinical PET Group

Stellungnahme der AG PET der DG Nuklearmedizin vom 28.07.1998

Am 16.07.01 ergänzt um die Zusendung des bis dahin unveröffentlichenten Manuskripts zur 3. Konsensuskonferenz Onko-Pet 21.07. und 19.09.2000 (siehe auch Anhang 17.2.4.1).

Pankreaskarzinom: Primärdiagnostik, Differentialdiagnostik, pankreatische Raumforderungen

1-3. Im Gegensatz zu normalem Pankreasgewebe und zur chronischen Pankreatitis ist das Adenokarzinom des Pankreas durch eine starke Überexpression gykolytischer Schlüsselenzyme und des Glukosetransporters 1 charakterisiert [1-3]. Dementsprechend konnte in mehreren publizierten Studien eine erheblich gesteigerte Akkumulation des Glukose-Analogons 2-[F-18]-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose (FDG) in Pankreaskarzinomen nachgewiesen werden [4-12,19]. FDG-PET kann zuverlässig das Adenokarzinom des Pankreas von der chronischen Pankreatitis differenzieren. In 8 publizierten Studien mit insgesamt 559 Patienten wies FDG-PET eine Sensitivität für die Detektion eines Pankreas-Karzinoms von 81% -100%, eine Spezifität von 67%-90% und eine Treffsicherheit zur Differenzierung zwischen benignen und malignen pankreatischen Raumforderungen von 80%-93% auf (vgl. Tabelle). Eine Quantifizierung des tumoralen FDG-Utakes erbrachte gegenüber einer visuell qualitativen Auswertung keinen Vorteil [5]. In mehreren Studien wurde eine Überlegenheit der FDG-PET im Vergleich zur Kontrastmittel-verstärkten CT bei der Diffenrentiosdiagnose des pankreaskarzinoms von der chronischen Pankreatitis nachgewiesen [4,5,8]. Schwierigkeiten bei der Detektion mittels PET bereiten kleine periamulläre Karzinome (Durchmesser < 1 cm) [5] und G1-Tumoren. Auch Serumglukosewerte >130 mg% resultieren in einer deutlich schlechteren Sensitivität der FDG-PET [13]. Andererseits können akutentzündliche Prozesse wie z.B. ein akutentzündlicher Schub einer chronischen Pankreatitis eine erhöhten FDG-Uptake aufweisen und somit zu falsch positiven Befunden führen [11,14]. Diese Patienten lassen sich jedoch anhand von Entzündungsparametern im Blut (CRP, BSG, Leukozyten) gut identifizieren. Wenn Patienten mit akut-entzündlichen Erkrankungen und Blutzuckerwerten >130 mg% ausgeschlossen werden, ist die diagnostische Treffsicherheit der FDG-PET vergleichbar mit derjenigen der ERCP und derjenigen der CT deutlich überlegen. Insbesondere liefert die Kombination von ERCP und FDG-PET eine nahezu perfekte diagnostische Aussage [15]. Erste Ergebnisse einer prospektiven, bisher 95 Patienten umfassenden Methodenvergleichsstudie zwischen FDG-PET, Spiral-CT und modernen MR-Techniken erbrachten eine nahezu identische Treffsicherheit von Spiral-CT (83%), MRT (75%) und FDG-PET (82%) [12]. Eine Treffsicherheit von über 90% konnte nur durch die Methodenkombinationen CT/PET und MRT/PET erzielt werden. Auch bei widersprüchlichen CT und MRT-Befunden konnte FDG-PET noch in 81% der Fälle zwischen malignen und benignen Pankreastumoren unterscheiden [12].

4. Die FDG-PET-Untersuchung bei der Differentialdiagnostik pankreatischer Raumforderungen ist ein ergänzendes diagnostisches Verfahren, mit deren Hilfe die Treffsicherheit der nicht-invasiven Diagnostik auf über 90% gesteigert werden kann.

5. Die Sensitivität bzw. Spezifität der FDG-PET bei der Detektion eines Pankreas-Karzinoms nimmt bei BZ-Werten >130mg% bzw. Vorliegen akutentzündlicher Prozesse deutlich ab [11,13,14]. Daher ist bei dieser Patientengruppe die diagnostische Aussagekraft der FDG-PET deutlich eingeschränkt.

6. Spontanverlauf des Pankreaskarzinoms: Die mediane Lebenserwartung beträgt 4-10 Monate, für nicht resezierbare Fälle 14 Wochen und für primär kurativ resezierte 10-20 Monate. Auch nachkompletter Resektion sind Lokalrezidive die Regel.

7. Potentiell kurativ bei Papillenkarzinomen durch die partielle Duodenopankreatektomie. Periampulläre Karzinome (frühzeitig symptomatisch: Verschlussikterus) haben eine hohe Resektabilität (5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion bis zu 50%), während die Pankreaskopfkarzinome bis auf wenige Ausnahme (10-15%) nicht kurativ operiert werden können [16]. Partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple als typische Operation bei Papillen- und Pankreaskopfkarzinome. Palliative OP-Ansätze bei Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinomen (Diagnose erst in weit fortgeschrittenen Stadien).

8. FDG-PET hat wegen der sicheren Differenzierung zwischen benignen und malignen Pankreastumoren eine unmittelbaren Einfluss auf die Indikationsstellung zur Operation unklarer pankreatischer Raumforderungen. Da die FDG-PET auch mit hoher Sensitivität und Spezifität Lebermetastasen des Pankreas-Karzinoms nachweisen kann [17], kann beim Nachweis vorher nicht bekannter Lebermetastasen eines Pankreas-Karzinoms durch FDG-PET eine medizinisch nicht indizierte operative Resektion vermieden werden.

9. Nein. Erste Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass das Ausmaß der FDG-Akkumulation beim Pankreas-Karzinom mit der klinischen Prognose korreliert [18]. Ein niedriger FDG-Uptake war dabei mit einer doppelt so langen Überlebenszeit verbunden.

10. Unmittelbare Risiken der PET-Untersuchung existieren nicht, da FDG analog zu Glukose verstoffwechselt wird und in den verwendeten Mengen keine pharmakologischen oder toxischen Nebenwirkungen aufweist. Vereinzelte, durch akutentzündliche Veränderungen bedingte falsch-positive FDG-PET-Befunde können mittelbar eine für den Patienten medizinisch nicht notwendige operative Resektion zur Folge haben, welche mit den üblichen Risiken verbunden sind.

11. Die koronalen und trasaxialen PET-Tomogramme des Abdomens (inklusive Leber) werden visuell bewertet. Eine Quantifizierung des tumoralen FDG-Uptakes erbrachte gegenüber einer visuell qualitativen Auswertung keinen Vorteil [Stollfuss]. Die Untersuchung muss beim nüchternen Patienten (BZ unter 130 mg%) erfolgen und sollte etwa 50 min. nach Injektion von mindestens 370 MBq [F-18]FDG sowie 20 mg Furosemid i.V. und ausreichender Hydrierung des Patien-

ten (ca. 1-1,5 L Wasser) in Rechtsseitenlage unter Darmrelaxion mit Buscopan (Hydro-PET) durchgeführt, standardisiert ausgewertet (Reangulation der Schnittbilder) und dokumentiert werden. Da bei BZ-Werten über 130 mg% die Sensitivität der FDG-PET bei der Detektion eines Pankreas-Karzinoms signifikant auf Werte um 40-60% abnimmt [11,12] ist bei solchen Patienten die diagnostische Aussagekraft einer FDG-PET-Untersuchung deutlich eingeschränkt. Bei Vorliegen akutentzündlicher pankreatischer Veränderungen nimmt die Spezifität drastisch ab [11,14]; ; dies sollte daher vor einer FDG-PET-Untersuchung durch Bestimmung von Serum-Parametern wie CRP, Leukozyten, BSG ausgeschlossen werden. Vor FDG-Injektion sollte möglichst (für semiquantitative Auswertungen ist dies essentiell) eine Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur durchgeführt werden. Die Bildrekonstruktion sollte mittels iterativer Rechenverfahren erfolgen. Standardisierte Untersuchungsprotokolle (Standard Operation Procedures), die im Rahmen eines internationalen Symposiums im Juni 1998 unter der Schirmherrschaft der European Association of Nuclar Medicine erarbeitet wurden, können ab 01.10.1998 im Internet unter http:/www.nucmed-ulm.de/ctc abgerufen werden.

12. Für die Bildbebung mittel F-18 FDG gilt als „state of the art“ der Positronen-Emissions-Tomograph als Ringtomograph [19]. Erste Versuche mit Hochenergie-Kollimatoren und konventioneller Gammakamera-Technologie scheiterten an der begrenzten räumlichen Auflösung, welche insbesondere in der onkologischen Diagnostik eine wichtige Rolle spielt, und sind als Alternative abzulehnen. Die Möglichkeiten der Positronen-Bildgebung mit kostengünstigeren Koinzidenzkameras erreicht nicht die gleiche Bildqualität wie die Ringtomographen [19]. Die bedeutendste Limitation der Koinzidenzkamera ist die eingeschränkte Sensitivität zum Nachweis von Koinzidenzquanten. Hinsichtlich onkologischer Fragestellungen liegen noch keine validen Ergebnisse hinsichtlich der Wertigkeit dieser Koinzidenzkameras vor.

13. Als Stand der Technik ist der PET-Ringtomograph zu fordern. Zur Quantifizierung muss die Möglichkeit der Schwächungskorrektur mittels Transmissionsmessung gegeben sein. Zur Detektion von kleinen Tumoren muss die räumliche Auflösung zwischen 4 und 8 mm liegen. Um kleine Läsionen nachzuweisen, sollte die Empfindlichkeit größer als 120 kcps sein und die max. NEC-Rate (noise equivalent count rate) als Maß für das Signal-/Rausch-Verhältnis bei mindestens 20 kcps liegen.

14. Primärstaging: Einmalige Untersuchung

15. Mindestens 1 Jahr PET-Erfahrung, mind. 300 selbständig durchgeführte PET-Untersuchungen (jeweils 100 Untersuchungen aus Kardiologie, Neurologie und Onkologie).

16. Diagnostik: Tumormarker CA 19-9, Abdomen-Sonographie, ERCP, Endosonographie (regionäre LK-Metastasen), Abdomen-CT, Abdomen-MRT, Angiographie (Gefäßinfiltration?).
Therapie: Periampulläre Karzinome (frühzeitig symptomatisch: Verschlussikterus) haben eine hohe Resektabilität (5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion bis zu 50%), währen die Pankreaskopfkarzinome bis auf wenige Ausnahmen (10-15%) nicht kurativ operiert werden können [16]. Partielle Duodenpankreatektomie nach Kausch-Whipple als typische Operation bei Papillen- und Pank-

reaskopfkarzinome. Palliative OP-Ansätze bei Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinomen (Diagnose erst in weit fortgeschrittenen Stadien). Endoskopische biliäre Drainage (ältere Patienten mit nicht resezierbaren Tumoren und hohem OP-Risiko). Systemische Chemotherapie (5-FU-Kombinationen) bei nichtresezierbaren oder metastasierten Pankreaskarzinomen (palliativ, bisher wenig erfolgversprechend).

17. Erst die Kombination von ERCP und FDG-PET [15] bzw. CT/PET oder MRT/PET liefert Treffsicherheiten von über 90% bei der Differenzierung maligner von benignen Pankreastumoren [12]. FDG-PET erbringt auch dann verwertbare diagnostische Befunde, wenn aus technischen Gründen (z.B. Duodenaldivertikel, entzündliche Papillenstenose oder ähnliches) eine ERCP nicht durchführbar ist. Gerade auch bei widersprüchlichen CT und MRT-Befunden kann FDG-PET noch in über 80% der Fälle zwischen malignen und benignen Pankreastumoren differenzieren [12]. In gleicher Untersuchung kann FDG-PET sehr sensitiv und spezifisch zusätzlich eine Lebermetastasierung nachweisen bzw. ausschließen [17] und damit auf das weitere therapeutische Vorgehen Einfluss nehmen.

18. Alle PET-Untersuchungen können grundsätzlich ambulant durchgeführt werden, da es sich um ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren handelt und keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefinden der Patienten eintritt.

19. Inzidenz: Etwa 10 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr (steigend)

20. Kosten einer FDG-PET-Untersuchung: Basispreis DM 1.800,- (Ganzkörper-Untersuchungen zusätzlich DM 200,-); zusätzlich Nuklidkosten: DM 800,- plus MWSt.

21. ERCP (GOÄ-Ziffern 370+692+5170: DM 300,-), Abdomen-Sonographie, Endosonographie, Abdomen-CT (DM 350.-), Abdomen-MRT (DM 700.-), Angiographie (DM 228.-).

22. Bei unklaren CT/MRT-Befunden kann FDG-PET noch in über 80% der Fälle eine artdiagnostische Aussage bei Pankreastumoren liefern [12]. Die Treffsicherheit der morphologischen Diagnostik CT und MRT wird erst in Kombination mit der PET auf über 90% angehoben [12]. Aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes der FDG-PET bei o.g. Fragestellung (vgl. Tabelle) kann bei negativem PET-Befund bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko eine weitere invasive Abklärung mittels Zytologie/Biopsie oder sogar eine Resektion mit histologischer Klärung vermeiden werden. Bei Nachweis von Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms mittels FDG-PET werden nicht indizierte operative Resektionen des Primärtumors vermieden.

23. Hier fallen minimal die Kosten einer bioptischen Abklärung, maximal die Kosten einer operativen Resektion mit histopathologischer Untersuchung des Resektionspräparates an.

PET Zentrum Bonn, 15.06.2001

Bzgl. der Diagnose lieferte die PET in 50% weiterführende Befunde. Dies traf auch für Diagnose / Staging zu. In etwa 43% wurde das Therapieschma beinflußt (Staging:36%, Rezidiv: 53%).

Clinical PET Group, 03.08.1998, bestätigt 17.06.2001

Pankreaskarzinom: Primärdiagnostik

1. FDG-PET kann zuverlässig das Adenokarzinom des Pankreas von der chronischen Pankreatitis differenzieren. Die Sensitivität liegt für den Nachweis eines Pankreas-Karzinoms zwischen 80% und 100 %, bei einer Spezifität von 67% - 90%.

2./3. Die diagnostische Treffsicherheit der FDG-PET ist derjenigen der CT deutlich überlegen. PET I liefert ergänzende Aussagen zu morphologischen Verfahren, die Kombination mit MRT oder Spiral-CT liefert nahezu 100 % diagnostische Sicherheit. Die ERCP liefert in Abhängigkeit von der technischen Durchführbarkeit und dem Tumorsitz eine ebenfalls hohe diagnostische Sicherheit.

4. Die FDG-PET-Untersuchung wird additiv zur Klärung einer pankreatischen Raumforderung eingesetzt.

5. Bei Einhaltung optimaler Acquisitionsverhältnisse ist die Untersuchung Patientengruppen unabhängig (z. B. gute Einstellung von Diabetikern erforderlich!)

6. Die Überlebenszeit hängt von der Resezierbarkeit und dem Sitz des Tumors ab.

7. Bei frühzeitigem Tumornachweis ist ein kurativer Therapieansatz möglich. Bei spät nachgewiesenen Tumoren (Corpus-, Schwanzbereich) ist die Operation als Therapie der Wahl palliativ.

8. PET mit FDG kann die diagnostische Sicherheit entscheidend verbessern. Weiterhin ist gleichzeitig ein sensitives Staging mit Therapieentscheid möglich.

9. Nein.

10. Die PET verwendet ionisierende Strahlung in der Größenordnung herkömmlicher nuklearmedizinischer Verfahren. Sonstige Risiken bestehen nicht. Seltene, falsch positive Befunde können zu überflüssigen Biopsien oder Operationen führen.

11. Unzureichende Acquisitionsverfahren können zu falsch negativen Ergebnissen führen. Die Auswertung erfolgt visuell und ist in der Regel ausreichend. Sogenannte, semiquantitative SUV-Werte können zur Differenzierung hilfreich sein.

12. Die meisten Studien wurden mit sogenannten Vollringscannern durchgeführt. Diese sind z. Z. als Standard zu werten. Sogenannte Koinzidenzsysteme sind in der Erprobung und für einzelne Fragestellungen sinnvoll einzusetzen. Limitierend sind vor allem geringe Tumorgrößen und hohe Untergrundspeicherung.

13. Siehe Punkt 12.

14. Eine Untersuchung präoperativ.

15. Der Anwender muss Arzt für Nuklearmedizin sein. Die Erfahrung speziell für PET-Untersuchungen muss durch Ausbildungszeiten, Kurse, evtl. Prüfung belegt sein.

16. Diagnostik: Tumormarker CA 19-9, Abdomen-Sonographie, ERCP, morphologische Schnittbildverfahren.
    Therapie: Primär Operation, insbesondere bie kurativem Ansatz; palliativ Chemotherapie

17. PET ist als additiv zu morphologischen Verfahren zu sehen, und liefert dann in der Kombination die erforderliche hohe diagnostische Treffsicherheit, die die morphologischen Verfahren alleine nicht leisten können.

18. Alle PET-Untersuchungen können ambulant durchgeführt werden.

19. Inzidenz in Deutschland 10.000 pro 70 Mio. Einwohnern pro Jahr, Erkrankungsgipfel zwischen 50 und 70 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

20. Kosten einer FDG-PET-Untersuchung: 1.800,- DM (bei Ganzkörperuntersuchung plus 200,- DM; plus Nuklidkosten von ca. DM 800,- plus MWSt (siehe auch Anlage zur Kostenberechnung).

21. Die Kosten für ERCP, Abdomen-Sonographie, Endosonographie, Abdomen-CT, Abdomen-MRT liegen deutlich niedriger, liefern alleine jedoch nicht die erforderliche diagnostische Sicherheit. Gegengerechnet müssen Therapiekosten bzw. das Patientenschicksal.

22. siehe Punkt 21.

23. Falsch positive Befunde sind in der Kombination mit z. B. Spiral-CT oder MRT selten und hätten eine Operation zur Folge.

17.5.7. Metastasensuche beim Pankreaskarzinom

17.5.7.1. Übersicht

a) Literatur

	Primärstudien
verschickt zur 43.Sitzung	R. Bares, P. Klever, S. Hauptmann, D. Hellwig, J. Fass, U. Cremerius, V. Schumpelick, C. Mittermayer, and U. Bull. F-18 fluorodeoxyglucose PET in vivo evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. RADIOLOGY 192 (1):79-86, 1994.
verschickt zur 43.Sitzung	C. Franke, R. Klapdor, K. Meyerhoff, and M. Schauman. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. Anticancer Res. 19 (4A):2437-2442, 1999.
verschickt zur 43.Sitzung	A. Frohlich, C. G. Diederichs, L. Staib, J. Vogel, H. G. Beger, and S. N. Reske. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. J Nucl Med 40 (2):250-255, 1999.
verschickt zur 43.Sitzung	Imdahl, E. Nitzsche, F. Krautmann, S. Hogerle, S. Boos, A. Einert, J. Sontheimer, and E. H. Farthmann. Evaluation of positron emission tomography with 2-sup (18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Br J Surg 86 (2):194-199, 1999.
verschickt zur 41.Sitzung	Y. Nakamoto, T. Higashi, H. Sakahara, N. Tamaki, K. Itoh, M. Imamura, and J. Konishi. Evaluation of pancreatic islet cell tumors by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Comparison with other modalities. Clin Nucl Med 25 (2):115-119, 2000.
verschickt zur 41.Sitzung	Y. Nakamoto, T. Higashi, H. Sakahara, N. Tamaki, M. Kogire, R. Doi, R. Hosotani, M. Imamura, and J. Konishi. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. CANCER 89 (12):2547-2554, 2000.
verschickt zur 43.Sitzung	D. M. Rose, D. Delbeke, R. D. Beauchamp, W. C. Chapman, M. P. Sandler, K. W. Sharp, W. O. Richards, J. K. Wright, M. E. Frexes, C. W. Pinson, and S. D. Leach. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 229 (5):729-738, 1999.
verschickt zur 43.Sitzung	P. D. Shreve. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease [see comments]. EUR.J NUCL.MED 25 (3):259-264, 1998.

17.5.7.2. Einzelauswertungen der Primärstudien

Studie	Perspektive	Indikation	Patienten	Thornbury	Kommentar
Bares et al. 1994	p(?)	Vergleich von PET mit Ultraschall und CT	40	b	prospektive Anlage fraglich, Studie erheblich unterberichtet.
Franke et al. 1999	r	Vergleich von US, Tumormarker und PET bei Pankreas-Ca	19	c	kleine Fallzahl, keine Angaben über Studienprotokoll, hererogenes Patientengut
Fröhlich et al. 1999	r	PET zur Beurteilung der Lebermetastasierung	189	b	Lebermetastasen > 1cm können mit der PET hochsensitiv erfasst werden.
Imdahl et al. 1999	r	Differenzierung chron. Pankreatitis und Pankreas Ca	48	b	Untersuchung der Wertigkeit einer sogenannten Spätaufnahme der PET (d.h. 90min nach FDG Gabe)
Nakamoto et al. 1999	r	PET zur Beurteilung der Lebermetastasierung	34	b	Angaben über die Standards der Vergleichsdiagnostik (z.B. Spiral-CT) fehlen
Rose et al. 1998	r	heterogene Indikationsstellung	65	c	Patienten mit Pankreas-Ca zu unteschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung (Therapiemonitoring, Primär-OP, Rezidivdiagnostik).
Shreve 1998	r	FDG-Anreichung bei fehlendem PankreasCa-Nachweis	42	b	Analyse von falsch positiven PET-Ergebnissen

Titel der Studie	Bares R, Klever P, Hauptmann S, Hellwig D, Fass J, Cremerius U, Schumpelick V, Mittermayer C, Büll U. F-18 Fluorodeoxyglucose PET in Vivo Evaluation of Pancreatic Glucose Metabolism for Detection of Pancreatic Cancer. Radiology 1994; 192:79-86
Studientyp nach Durchsicht	prospektive(?) Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Vergleich von FDG PET mit CT und Ultraschall bei Patienten mit Verdacht auf Pankreas-Karzinom.
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	40 Patienten wurden prospektiv mit der PET untersucht. Informed consent wurde eingeholt. Aufnahmekritierien waren malignomverdächtige pankreatische Raumforderungen (n=37) oder wiederholter abdominaler oder lumbaler Schmerz bei Patienten mit bekannter chronischer Pankreatitis ohne Hinweis auf ein Karzinom. Patienten mit weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium wurden ausgeschlossen. 12 Patienten waren Diabetiker, wovon 3 Insulin erhielten.
Intervention	Ganzkörper PET (Siemens/CTI ECAT Exact 953/15), Attenuierungskorrektur durchgeführt, Patienten mussten 12 Stunden fasten, Verabreichung von 150-300 MBq FDG , Aufnahme nach 45 Minuten nach Tracer-Gabe. Berechnung von Tumor-Liver Ratios und differential uptake ratio.
Vergleichsintervention	Kontrast-CT (third- or fourth-generation CT scanncers in various hospitals or diagnostic institutions), Ultraschall ("state of the art") mit 3,5 und 5 MHz Scannern
Ther. Kontext	Differenzierung pankreatischer Raumforderungen
Verblindung	keine verblindete Auswertung der Einzelbefunde beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Bis auf drei Patienten konnte bei allen Patienten eine histologische Diagnosesicherung vorgenommen werden. Berechnung von Testcharakteristika
Follow up	nicht näher beschrieben
Drop Outs	keine beschrieben
Statistische Auswertung	keine statistische Vergleichsauswertung, Berechnung von stat. Kenngrößen nur sehr eingeschränkt möglich.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	

	FDG PET	CT	US
Sensitivität (%)	0,92	1,00	0,75
Spezifität (%)	0,85	0,23	0,33
ppV (%)	0,92	0,72	0,69
npV (%)	0,85	1,00	0,33

Übersichtstabelle, Bezug zu Primärtumor und/oder Fernmetastasen geht aus der Beschreibung nicht eindeutig hervor.

Fazit der Verfasser	PET sei dem CT und dem Ultraschall überlegen bei der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen und konnte 25 von 27 Malignomen korrekt klassifizieren. PET habe das Potenzial die Diagnostik der Lymphknoten und der Differenzierung von pankreatischen Massen zu verbessern. Die Autoren fordern weitere prospektive, vergleichende Studien (CT, US, ERCP und MRI) um die Wertigkeit der PET für die Diagnostik des Pankreas-Ca genauer beschreiben zu können.
Fazit des Auswerters	Prospektive Anlage der Studie fraglich, keine Beschreibung,ob die extern erhobenen CT und US Befunde neu bewertet oder die schriftlichen Befunde zum Vergleich herangezogen wurden. Beschreibung „state of the art" wenig aussagekräftig um die Qualität der durchgeführten Untersuchungen bewerten zu können. Spezifität der CT Befunde sehr niedrig, work up bias wahrscheinlich. Keine Beschreibung einer verblindeten Auswertung. Ermutigende Studienergebnisse, die die Durchführung weiterer rechtfertigen.

Titel der Studie	Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG Positron Emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. Anticancer Research 1999; 19: 2437-2442
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Vergleich von Ultraschall, CT, Tumormarker und PET bei Patienten mit Pankreas-Karzinom
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	19 Patienten mit Pankreas-Ca, davon 9 Patienten mit nicht-resezierbarem Tumor und 10 Patienten mit Verdacht auf Rezidiv. Kein Studienprotokoll erwähnt, keine Einbeziehung einer Ethikkommission, kein Hinweis auf Informed consent
Intervention	PET wurde mit einem UGM (Penn-PET) durchgeführt, Transmissionsmessungen, NaI Kristalle, Glucosebestimmung durchgeführt, keine Angabe über die Verabreichung von Diuretika oder Nahrungskarenz
Vergleichsintervention	Sonographie, CT (keine detaillierte Beschreibung, „in some cases with spiral technique“)
Therapeutischer Kontext	keine nähere Beschreibung (z.B. Abklärung des therapeutischen Vorgehens, Rezidiv-Operation etc.)
Verblindung	Nicht beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Histologische Verifikation der bildgebenden Diagnostik, Vergleich mit dem Follow Up
Follow up	keines
Drop Outs	keine
Statistische Auswertung	narrative Beschreibung, keine statistische Auswertung durchgeführt
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Bei 15 von 19 Patienten ergaben sich übereinstimmende Befunde von PET und der konventionellen Diagnostik. Bei zwei Patienten wurden zusätzliche Metastasen entdeckt. Bei 5 Patienten hat der PET-Befund das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflusst. Auch bei normalem CA 19-9 Spiegel konnten weitere Tumorherde identifiziert werden.
Fazit der Verfasser	In mehr als der Hälfte der Patienten konnte der PET-Befund relevante Informationen bereitstellen und Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen. Von besonderer Bedeutung sei die PET-Untersuchung vor Beginn einer lokoregionären Chemotherapie und bei erhöhten Tumormarken ohne entsprechendes Äquivalent in der konventionellen Untersuchung.
Fazit des Auswerters	Erheblich unterberichtete Studie (z.B. keine Angaben zur Verblindung, Patientenaufklärung, Nachbeobachtungszeit, Durchführung der konventionellen Diagnostik), kleine Fallzahl, keine stat. Auswertung vorgenommen. Kein entsprechender Beleg für die Aussage „absolutely necessary investigation“ aus der Studie zu entnehmen.

Titel der Studie	Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske N. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG pet. The Journal of Nuclear Medicine 1999; 40(2):250-255
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET zur Beurteilung der Lebersituation bei Pankreas-Ca-Patienten, die zur Operation anstehen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	189 konsekutive Patienten, 21 Patienten konnten wegen inkompletten follow ups nicht einbezogen werden (95 Männer, 73 Frauen, Durchschnittsalter 56 ± 13 Jahre), zusätzlich konnten wegen technischer Probleme zwei Patienten nicht mit der PET untersucht werden. 94 Patienten hatten ein Karzinom, 74 eine benigne Pankreaserkrankung. Kein Hinweis auf ein Studienprotokoll, informed consent der untersuchten Patienten.
Intervention	PET-Untersuchung nach Furosemid-Gabe mit einem ECAT 931-08-12, CTI Siemens). Patienten mussten für 12 Stunden nüchtern sein. Attenuierungskorrektur durchgeführt, ^{67}GE/ ^{68}GA Kristalle, Gabe von 270 bis 370 MBq (7-10mCi) pro Patienten
Vergleichsintervention	Kontrast CT, 12% der Untersuchungen in Spiraltechnik, Schichtdicke 8-10mm.
Therapeutischer Kontext	Abklärung der Lebersituation (Metastasierung) vor Operation des Pankreas
Verblindung	verblindete Auswertung der Einzelbefunde beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Lebermetastasen wurden durch CT-Follow up Untersuchungen bestätigt bei 12 Patienten, bei 10 Patienten durch CT-Follow Up.
Follow up	Mindestens 6 Monate
Drop Outs	2 (PET technisch nicht durchführbar)
Statistische Auswertung	Berechnung von Sensitivität/Spezifität
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Die Sensitivität der FDG PET betrug 68% für alle Läsionen, für Läsionen < 1cm 43%, > 1cm 97%. Spezifität von 95%. Bei acht Patienten wurden falsch positive Befunde erhoben (bei sechs Patienten intrahepatische Cholestase, 1 intrahepatischer Abszess und 1basalen Lungenmetastase). Bei 7 Patienten wurden falsch negative Befunde erhoben.
Fazit der Verfasser	FDG PET ist geeignet, Lebermetastasen > 1cm darzustellen, für die Darstellung kleiner Läsionen ist die PET nicht geeignet. Falsch positive Befunde sind häufig mit einer hepatischen Cholestase verbunden. Die Pet sei als additive Methode zu verstehen in Ergänzung zur CT-Untersuchung
Fazit des Auswerters	retrospektive Studie, die die Wertigkeit der PET bei der Darstellung großer (>1cm) Lebermetastasen unterstreicht. Kein direkter Vergleich mit der CT Untersuchung (die allerdings nur in 12% der Fälle in Spiraltechnik durchgeführt wurde). Nachberechnung der angegebenen Werte ergibt einen ppV von 63% und einen npV von 95% (+Likelihood-Ratio von 12,44).

Titel der Studie	Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Boos S, Einert A, Sontheimer J, Farthmann EH. Evaluation of positron emission tomography with 2-FDG for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. British Journal of Surgery 1999; 86: 194-199
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreas Ca per PET (bei verzögerter Bildaufnahme)
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	48 Patienten (29 Männer, 19 Frauen, Durchschnittsalter 58 Jahre, 37-88 Jahre). Patienten mit chronischer Pankreatitis (12 Patienten) und Pankreas-Ca (27 Patienten) wurden konsekutiv in die Studie aufgenommen. 2 Patienten mit akuter Pankreatitis. Informed consent wurde eingeholt. 33 Patienten wurden operiert, 15 Patienten konservativ behandelt.
Intervention	Ganzkörper PET (Siemens/CTI ECAT Exact 921/31), Attenuierungskorrektur durchgeführt, keine Angabe über Fasten der Patienten oder Diuretikagabe. Verabreichung von 350 ± 50 MBq FDG , Aufnahme nach 90 Minuten um Spätaufnahmen durchführen zu können (Erreichen des Glykolyse-Niveaus in vivo erst nach 80 Minuten).
Vergleichsintervention	Spiral CT, 5mm Schichtdicke, Kontrastmittelgabe, Ultraschall mit 5MHz Kopf, bei 36 Patienten wurde zusätzlich eine ERCP durchgeführt
Therapeutischer Kontext	Differenzialdiagnostische Abklärung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreas Caa.
Verblindung	verblindete Auswertung der Einzelbefunde beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Histologie (Op) oder klinische Nachbeobachtung, Festlegung einer SUV als Grenzwert: > 4 Ca, 3-4 chronische Pankreatitis, < 3 akute Pankreatitis
Follow up	nicht näher beschrieben
Drop Outs	keine beschrieben
Statistische Auswertung	Berechnung von diagnostischen Kenngrößen
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	

	CT	PET
Sensitvität (%)	0,58	1,0
Spezifität (%)	0,91	0,97
ppV (%)	0,70	0,92
npV (%)	0,85	1,0
	CT	PET
Sensitvität (%)	0,81	0,96
Spezifität (%)	0,89	1,0
ppV (%)	0,91	1,0
npV (%)	0,76	0,94

Keine Ergebnisauswertung für ERCP.

Fazit der Verfasser	Die verzögerte Aufnahme nach 90 min post injectionem erlaube die Abklärung von unklaren pankratischen Raumforderungen. Die Autoren halten eine Feinnadelbiopsie bei positivem PET-Befund nicht für erforderlich.
Fazit des Auswerters	Sehr gute Ergebnisse für die PET-Untersuchung, die durch andere Untersuchungen so nicht bestätigt wurden. Prospektive Vorgabe des Cut off Wertes von 4,0 nicht eindeutig beschrieben.

Titel der Studie	Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M, Konishi J. Contribution of PET in the Detection of Liver Metastases from Pancreatic Tumor. Clinical Radiology 1999; 54:248-252
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Vergleich der PET mit Ultraschall und CT bei der Diagnostik von Lebermetastasen
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	34 Patienten mit histologisch bestätigtem Pankreas-Ca (22 Männer, 12 Frauen, Durchschnittsalter 64 Jahre, (42-83 Jahre)).28 Patienten wurden untersucht vor Op (Chirurgischer Eingriff oder intraoperative Bestrahlung) und 6 Patienten während des Follow Up nach Op oder Bestrahlung. Patienten wurden über die Untersuchung aufgklärt, Informed consent eingeholt.
Intervention	Ganzkörper PET (PCT3600W, Hitachi) mit 8 Ringen, Patienten mussten 5 Stunden fasten vor Aufnahme, Verabreichung von 185-370 MBq (5-10mCi). Keine Angabe über Diuretika-Gabe, Attenuierungskorrektur durchgeführt.
Vergleichsintervention	Ultraschall (3,5 MHz convex), CT-Untersuchung in Kontrasttechnik, keine Angabe über Spiral-CT.
Therapeutischer Kontext	Abklärung der Lebersituation (Metastasierung) des Pankreas bei Pankreas-CA-Patienten vor oder nach dem therapeutischen Eingriff (Radiatio oder OP)
Verblindung	verblindete Auswertung der Einzelbefunde beschrieben (drei erfahrene Auswerter)
Randomisation	entfällt
Outcomes	Leberstatus wurde bei 28 Patienten durch Op, bei 5 Patienten durch das klinische follow up und bei einem Patient durch Autopsie verifziert.
Follow up	nicht näher beschrieben
Drop Outs	keine beschrieben
Statistische Auswertung	Berechnung von Sensitivität/Spezifität
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	

	PET	US	CT
Sensitvität	90%	82%	69%
Spezifität	91%	100%	100%
Genauigkeit	90%	92%	82%

Läsions-, nicht patientenbezogene Auswertung.

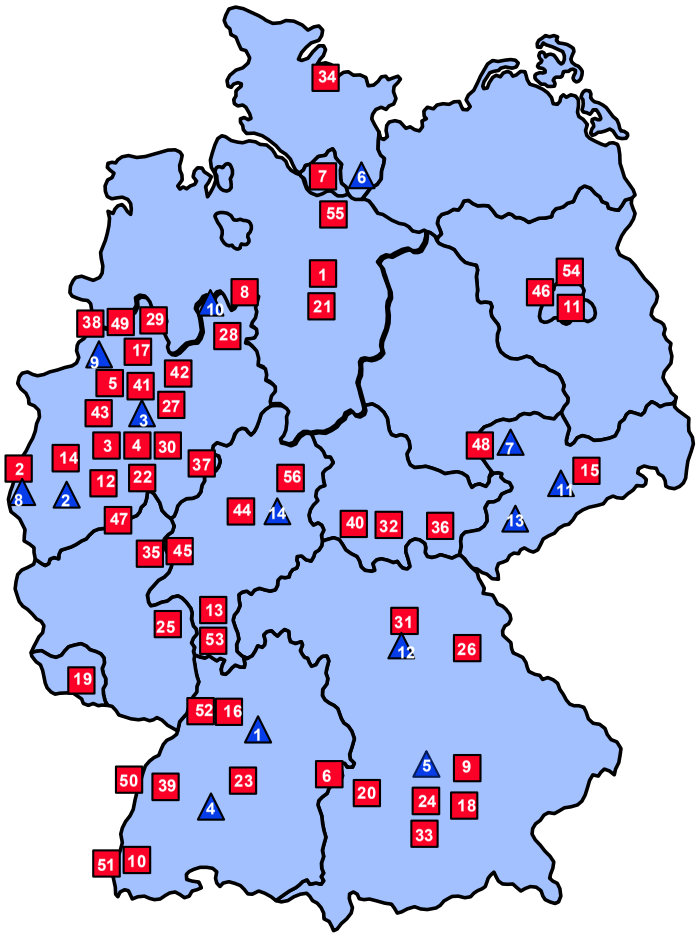
Fazit der Verfasser	Die Autoren folgern, dass die PET nützliche Informationen bereitstellt, wobei einige Limitationen zu beachten sind. Die PET-Untersuchung sei dann nützlich, wenn die Diagnose mit der konventionellen Diagnostik nicht aufschlussreich ist.
Fazit des Auswerters	retrospektive Studie, die gleichwertige Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Diagnostik aufzeigt. Erstaunlich gute Ergebnisse für die Sonographie, die nicht ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erscheinen. Eine deutliche Überlegenheit der PET konnte nicht demonstriert werden.

Titel der Studie	Rose M, Delbeke D, Beauchamp D, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, Richards WO, Wright K, Frexes ME, Pinson CW, Leach SD. 18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the Mangement of Patients with suspected Pancreatic Cancer. Annals of Surgery 1998; 229(5): 729-738
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Wertigkeit der PET in der Diagnostik von primären oder rezidivierenden Pankreastumoren und bei der Beurteilung des Therapieansprechens von neoadjuvanter Therapie
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	65 Patienten wurden zur Primärdiagnostik per CT und PET untersucht, davon 52 Patienten mit Adeno-Ca und 13 mit benigner Pankreas-Läsion. 8 Patienten unterzogen sich zur Rezidivdiagnostik, 9 zur Beurteilung der neoadjuvanten Therapie. Keine Altersangaben, keine Angaben zur Einholung eines Informed consent der Patienten.
Intervention	Ganzkörper PET (Siemens ECAT 933/06/16) mit 8 Ringen, Patienten mussten 4 Stunden fasten vor Aufnahme, Verabreichung von 370 MBq (10mCi). Keine Angabe über Diuretika-Gabe, Attenuierungskorrektur durchgeführt.
Vergleichsintervention	Spiral CT, 5mm Schichtdicke, Kontrastmittelgabe.
Therapeutischer Kontext	Heterogenes Patientenkollektiv und heterogene Indikationsstellung, Identifikation von Tumorgewebe
Verblindung	verblindete Auswertung der Einzelbefunde nicht beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Bestätigung/Widerlegung der verdächtigen Bezirke intraoperativ oder durch klinischen Follow Up. Visuelle und semiquantitative Auswertung (SUV) der PET-Befunde, Einfluss der PET-Untersuchung auf das Therapiemanagement.
Follow up	nicht näher beschrieben
Drop Outs	keine beschrieben
Statistische Auswertung	SUR-Gruppenvergleich zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Patienten (Karzinombezug) mittels Mann-Whitney Test für unabhängige Stichproben.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Präoperative Diagnostik: 65 Patienten CT / PET Sensitvität: 65% / 92% Spezifität: 62 / 85 ppV: 87 / 96 npV: 31 / 73 offensichtlich patientenbezogene Auswertung Bei 28 von 65 Patienten (43%) konnte potenziell der Therapieablauf durch die Ergebnisse der PET-Diagnostik beeinflusst werden. Keine Angaben über die tatsächliche Berücksichtigung und den Einfluss der potenziellen Therapieänderung auf das Überleben/Lebensqualität der Patienten. Therapiemonitoring von neoadjuvanter Therapie: 9 Patienten Mittels PET war es möglich, das Therapieansprechen zu verfolgen. Rezidivdiagnostik 8 Patienten: PET war sensitiver und spezifischer als CT.
Fazit der Verfasser	Die Autoren halten die PET für nützlich in der Primär- und Rezidivdiagnostik des Pankreas-Karzinoms. Es sei sensitiver und spezifischer als die konventionelle Diagnostik im Aufspüren kleinerer Primärtumoren und in der Abklärung von Leber- und Fernmetastasen. Auch sei es nützlich zur Beurteilung des Therapieansprechens einer neoadjuvanten Therapie. Die PET könne das CT nicht ersetzen, PET könne aber in Ergänzung zum CT

	das Therapiemanagement bei einem wesentlichen Anteil der Patienten verändern.
Fazit des Auswerters	Aufgrund der retrospektiven Anlage Auswahleffekte nicht auszuschließen, heterogene Patientengruppe, kleine Fallzahl für die Rezidivdiagnostik und die Beurteilung der neoadjuvanten Therapie. Auswirkung der PET auf das Überleben/Lebensqualität nicht erfasst.

Titel der Studie	Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. European Journal of Nuclear Medicine 1998; 25(3): 259-264
Studientyp nach Durchsicht	retrospektive Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Abklärung von fokalen FDG Anreicherungen im Pankreas bei fehlendem Karzinom-Nachweis
Beschreibung des Untersuchungskollektives (Ein-/ Ausschlusskriterien)	Von 42 untersuchten Patienten hatten 12 Patienten eine fokale FDG-Anreicherung, obwohl kein Karzinom vorlag. Alle Patienten waren Männer, 40-78 Jahre alt. 8 der Patienten hatten Pankreasauffälligkeiten im CT, Patienten hatten eine bekannte milde, akute Pankreatitis und stellten sich zur Abklärung vor. Informed consent eingeholt.
Intervention	Ganzkörper PET (Siemens/CTI ECAT Exact 921 oder ECAT 931), Attenuierungskorrektur durchgeführt, Patienten mussten 6 Stunden fasten, Serumglucose war < 150mg%. Verabreichung von 370 MBq FDG , Aufnahme nach 50-60 Minuten nach Tracer-Gabe. Berechnung von SUV.
Vergleichsintervention	Spiral CT Picker PQ 1000 oder 5000, 5mm Schichtdicke, Kontrastmittelgabe.
Therapeutischer Kontext	Einzelfallanalyse von falsch positiven PET-Befunden
Verblindung	keine verblindete Auswertung der Einzelbefunde beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Histologie (Op) oder klinische Nachbeobachtung,
Follow up	nicht näher beschrieben
Drop Outs	keine beschrieben
Statistische Auswertung	keine statistische Auswertung, Berechnung von stat. Kenngrößen nur sehr eingeschränkt möglich.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Die SUV-Werte der 12 Patienten reichten von 3,4 bis 11,2 und waren auf Entzündungsgeschehen zurückzuführen. Eine Differenzierung von Entzündungsgeschehen und Karzinom wird damit erschwert.
Fazit der Verfasser	Die Autoren weisen daraufhin, dass Entzündungen des Pankreas im PET wie Karzinome imponieren können und damit erhöhte Vorsicht bei der Interpretation der Befunde erforderlich sei.
Fazit des Auswerters	Einzelfallanalyse, die auf die mögliche FDG-Anreicherung in Entzündungsherden hinweist. Keine systematische Aussage zur Wertigkeit der PET aus der Untersuchung ableitbar.

17.6. PET-Standorte in Deutschland (Stand 09/2001, Siemens AG)



1	Heidelberg
2	Jülich
3	Düsseldorf
4	Tübingen
5	München
6	Hamburg
7	Leipzig
8	Aachen
9	Oberhausen
10	Bielefeld
11	Dresden
12	Nürnberg
13	Zwickau
14	Fulda

Installationen Siemens

1	Hannover	36	Gera
2	Aachen	37	Siegen
3	Köln	38	Rheine
4	Köln	39	Karlsruhe
5	Essen	40	Bad Berka
6	Ulm	41	Dortmund
7	Hamburg	42	Hamm
8	Bad Oeynhausen	43	Essen
9	München	44	Marburg
10	Freiburg	45	Koblenz
11	Berlin	46	Berlin
12	Bonn	47	Bonn
13	Frankfurt	48	Leipzig
14	Jülich	49	Coesfeld
15	Rossendorf	50	Ludwigshafen
16	Heidelberg	51	Freiburg
17	Münster	52	Heidelberg
18	München	53	Frankfurt
19	Homburg/Saar	54	Berlin
20	Ulm	55	Hamburg
21	Hannover	56	Bad Wildungen
22	Wuppertal		
23	Stuttgart		
24	München		
25	Mainz		
26	Regensburg		
27	Düsseldorf		
28	Lemgo		
29	Münster		
30	Köln		
31	Erlangen		
32	Jena		
33	München		
34	Kiel		
35	Koblenz		

Installationen nicht Siemens

17.7. Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie)

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V sowie die zugehörigen Anlagen in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 460), unter gleichzeitiger Neufassung der Überschrift wie folgt neu zu fassen:

Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)

1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zulasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Abs. 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, dass diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden.

2. Voraussetzungen für die Überprüfung neuer Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

2.1 Als „neue" Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können nur Leistungen gelten, die

- noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die
- als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikationen aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue" Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

2.2 Die Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode erfolgt gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im hierzu durch den Bundesausschuss beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei muss die zu prüfende Methode im Antrag in ihrer Art und bezüglich ihrer Indikation klar beschrieben sein.

2.3 Anträge sind schriftlich zu begründen. Mit der Begründung sind Angaben

- zum Nutzen der neuen Methode
- zur medizinischen Notwendigkeit
- und zur Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu bereits erbrachten Methoden

zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

2.4 Der Antrag soll darüber hinaus Angaben zu den in 4.1 dieser Richtlinie aufgeführten Kriterien enthalten, um den beauftragten Arbeitsausschuss in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

3. Voraussetzungen für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen" im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrunde liegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

3.2 Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

3.3 Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die veranlassende Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche schwerwiegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, dass die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens", der „medizinischen Notwendigkeit" oder „Wirtschaftlichkeit" entspricht.

4. Prioritätenfestlegung

4.1 Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

4.2. Der Arbeitsausschuss kann die Beratung einer Methode ablehnen, wenn keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

4.3. Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode er-

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen", die „medizinische Notwendigkeit" und die „Wirtschaftlichkeit" der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens", der „medizinischen Notwendigkeit" und der „Wirtschaftlichkeit" erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Ausschluss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens" einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

- Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen
- Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode
- Abwägung des Nutzens gegen die Risiken
- Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes")
- Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit" einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

- zur Relevanz der medizinischen Problematik
- zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung
- zum Spontanverlauf der Erkrankung
- zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit" einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

- Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis" [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen", die „medizinische Notwendigkeit" und die „Wirtschaftlichkeit" der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens", der „medizinischen Notwendigkeit" und der „Wirtschaftlichkeit" erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Ausschluss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens" einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

- Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen
- Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode
- Abwägung des Nutzens gegen die Risiken
- Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes")
- Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit" einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

- zur Relevanz der medizinischen Problematik
- zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung
- zum Spontanverlauf der Erkrankung
- zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit" einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

- Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis" [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis" [GCP], Consort)[1]

II a: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (so genannten Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

II b: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (so genannten Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

II c: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

9. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuss dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

[1] In dieser Studie wird ein therapeutisches Konzept in einem der Studienarme durch die zu evaluierende Diagnostik induziert bzw. modifiziert, während in einem anderen Studienarm zu diesem Zwecke die bisher etablierte Diagnostik angewendet wird. Der klinische Erfolg in den Studienarmen muss anhand prospektiv festgelegter Zielgrößen verglichen werden.

10. Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung
- Beschlussempfehlung und Begründung
- gegebenenfalls Empfehlungen zur Qualitätssicherung

11. Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

- Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
- Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren
2. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger
3. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe
4. Stoßwellenlithotripsie bei Harnsteinen
5. Bestimmung der otoakustischen Emissionen
6. Viruslastbestimmung bei HIV-Infizierten
7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht

Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

1. Elektro-Akupunktur nach Voll*
2. „Heidelberger Kapsel" (Säurewertmessung im Magen durch Anwendung der Endoradiosonde)*
3. Intravasale Insufflation bzw. andere parenterale Infiltration von Sauerstoff und anderen Gasen*
4. Oxyontherapie (Behandlung mit ionisiertem Sauerstoff-/Ozongemisch)*
5. Behandlung mit niederenergetischem Laser (Soft- und Mid-Power-Laser)*
6. Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne*
7. Immuno-augmentative Therapie*
8. Lymphozytäre Autovaccine-Therapie bei HIV-Patienten*
9. Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen*
10. Autohomologe Immuntherapie nach Kief*
11. Haifa-Therapie*
12. Doman-Delacato bzw. BIBIC-Therapie*
13. Verfahren der refraktiven Augenchirurgie*
14. Hyperthermiebehandlung der Prostata*
15. Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata*
16. Hyperbare Sauerstofftherapie*
17. Bioresonanzdiagnostik, Bioresonanztherapie, Mora-Therapie und vergleichbare Verfahren*
18. Autologe Target Cytokine-Behandlung nach Klehr (ATC)*
19. Kombinierte Balneo-Phototherapie (zum Beispiel Psorimed/Psorisal, zum Beispiel Tomesa)**
20. Thermotherapie der Prostata (z. B. transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata, TUMT)**
21. Hoch dosierte, selektive UVA1-Bestrahlung**
22. Colon-Hydro-Therapie und ihre Modifikationen
23. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei orthopädischen, chirurgischen und schmerztherapeutischen Indikationen
24. Pulsierende Signaltherapie (PST)
25. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall
26. Neurotopische Therapie nach Desnizza und ähnliche Therapien mit Kochsalzlösungsinjektionen
27. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photosoletherapie, Bade-PUVA)

In-Kraft-Treten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende
Jung

* bisher Anlage 2 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der NUB-Richtlinien

** bisher Anlage 3 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, da keine für die Beurteilung ausreichenden Unterlagen vorgelegt wurden) der NUB-Richtlinien

17.8. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

AOK-Bundesverband

Postfach 20 03 44
53170 Bonn

Kortrijker Straße 1
53177 Bonn
Telefon (0228) 8 43-0
Telefax (0228) 84 35 02

AOK-Bundesverband · Postfach 20 03 44 · 53170 Bonn

Herrn
Dr. Rheinberger
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Str. 3

50931 Köln

Vorab per Telefax (ohne Literatur)
0221/4005-178

Gesprächspartner
Herr Dr. med. Egger
Durchwahl
8 43-349
Abteilungstelefax
331335
Zeichen
I 1 A (2)
Doku-Nr.
814.130
Datum
26. 5. 1998

Anträge auf Beratung im Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung

Sehr geehrter Herr Dr. Rheinberger,

hiermit beantragen wir die Beratung folgender Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden im Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung:

- Positronen-Emissions-Tomographie
- Akupunktur
- ambulante Balneophototherapie
- autologe Chondrozytenimplantation
- neurotopische Therapie nach Desnizza

Die Begründungen sind beigefügt. Die beiden von Ärzteseite vorgeschlagenen Themen (hyperbare Sauerstofftherapie, Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe) halten auch wir für dringend beratungsbedürftig. Wir schlagen deshalb vor, daß die genannten sieben Themen demnächst veröffentlicht werden.

Mit freundlichen Grüßen
i. A.
Dr. Schulte-Sasse

Anlagen

Vorsitzende des Verwaltungsrates
Peter Kirch • Gert Nachtigal
im jährlichen Wechsel

Vorstand
Dr. Hans Jürgen Ahrens (Vorsitzender)
Ernst Picard (stellv. Vorsitzender)

AOK
Die Gesundheitskasse.

Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung" am 28. 5. 1998

Positronenemissionstomographie (PET)

Zur Methode

PET ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren, das quantitative Aussagen über die regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als Tracer zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert.

Indikationen

Im Jahre 1996 wurden die Ergebnisse von interdisziplinären Konsensuskonferenzen publiziert, die für den Bereich Kardiologie[1] und Onkologie[2] Indikationen für die Anwendung der PET definieren. Für den Bereich Neurologie ist ein entsprechendes Konsensuspapier in Vorbereitung.

Die Definition von Indikationen erfolgt in den beiden bereits vorliegenden Konsensuspapieren nach einem einheitlichen Schema. Als Klasse 1a-Indikationen („meistens angemessen und von klinischem Nutzen") werden bezeichnet:

Für den Bereich Kardiologie:

- Nachweis bzw. Ausschluß einer KHK sowie Beurteilung des Ausmaßes und Schweregrades der Erkrankung bei nicht eindeutigen Untersuchungsergebnissen anderer diagnostischer Verfahren einschließlich der Koronarangiographie
- Identifikation von vitalem Myokard, wenn der Patient aufgrund der koronarangiographischen Befunde für eine Revaskularisierung in Betracht kommt und die Ergebnisse der Szinitigraphie keinen Nachweis der Gewebsaktivität erbringen. Insbesondere ist die PET dann zu empfehlen, wenn das Revaskularisierungsverfahren mit einem hohen Risiko verbunden ist. In dieser Situation muß die beste zur Zeit zur Verfügung stehende nichtinvasive Methode zur Identifizierung der Gewebsaktivität herangezogen werden.

Für den Bereich Onkologie:

- Rezidivdiagnostik von high grade Gliomen und low grade Gliomen
- Dignitätsdiagnostik des peripheren Lungenherdes bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko

[1] Schwaiger M et al.: Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie. Positionsbericht der Arbeitsgruppe PET-Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und des Arbeitskreises Nuklearradiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Z Kardiol 85:453-468 (1996)

[2] Reske SN, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nucl.-Med 35: 42-52 (1996)

- Diagnostik des Pankreaskarzinoms

Bei einer neuerlichen Konsensuskonferenz im Ulm am 12. 9. 1997 wurde eine größere Zahl zusätzlicher onkologischer Indikationen als Ia-Indikationen aufgenommen. Die ergebnisse werden in Kürze im Detail publiziert[3].

Nutzen und medizinische Notwendigkeit

Die Sensitivität und Auflösung moderner PET-Systeme ist der konventionellen Szintigraphie und der Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) überlegen. Die Methode ist aufgrund der Schwere und Häufigkeit der Zielerkrankungen als medizinisch relevant einzustufen. Aufgrund der höheren Sensitivität der Untersuchungsmethode ermöglicht sie eine gezieltere Therapieplanung. PET ist als nicht-invasives Verfahren mit niedrigen Risiken belastet.

Wirtschaftlichkeit

PET ist mit Kosten von derzeit ca. 1.500 bis 3.000 DM pro Untersuchung erheblich teurer als die bisherigen bildgebenden Verfahren. Die Kostenwirkungen der PET müssen allerdings im Gesamtzusammenhang von Diagnostik und therapeutischen Maßnahmen gesehen werden. Vorliegende Kosten-Nutzen-Analysen gehen zumindest bei einem Teil der Indikationen von einem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis aus als bei bisher üblichen diagnostischen Verfahren.[4] Diese Aussagen bedürfen jedoch einer detaillierten Überprüfung.

Problemstellung

Die Zahl der Leistungserbringer nimmt in den letzten Jahren ständig zu. Es zeichnet sich - zumindest im Bereich Onkologie - eine erhebliche Ausweitung der im Konsensuspapier empfohlenen Indikationen ab. Die Konsensuspapiere stellen die bereits sehr umfangreiche bisherige Literatur zum Thema zusammen und kommen zum Schluß, daß die PET für die routinemäßige Anwendung ausgereift sei. Sie werden von den zuständigen Fachgesellschaften und namhaften Klinikern mitgetragen. Die MDK-Ärzte stehen bei der Einzelfallbegutachtung von Kostenübernahmeanträgen deshalb vor erheblichen Problemen.

Der eindeutigen Positionierung der Leistungserbringer gegenüber sollte der Bundesausschuß deshalb möglichst bald eine fundierte Bewertung der Methode aus GKV-Sicht vornehmen. Die Konsensuspapiere sind als Entscheidungsgrundlage für den Bundesausschuß nicht hinreichend, die in diesem Zusammenhang durchgeführte Literatursammlung kann jedoch für die Bewertung mit herangezogen werden.

---

[3] Reske SN: 2. Konsensuskonferenz PET bei onkologischen Fragestellungen am 12. 9. 1997 in Ulm. Manuskript vom 14. 10. 1997 (Publikation in Vorbereitung)

[4] Kuwert T, Matheja P,Vollet B, Lottes G, Schäfers M, Schober O: Positronenemissionstomographie Kosten-Nutzen-Gesichtspunkte. Radiologe 36:337-344 (1996)

17.9. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

Anschrift), Tel 0 30/3 10 03-3 06. Die Teilnahmegebühr von 20,00 DM ist auf das Postgirokonto der KV Berlin, Nr. 534 99-104, Postgiroamt Berlin, mit dem Vermerk „Einführungslehrgang" zu überweisen.

KV Niedersachsen, 12. September

Hannover, Ärztehaus, Berliner Allee 22, 30175 Hannover. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 14.00 Uhr. Rechtzeitige Anmeldungen sind bis zum 5. September 1998 unter Angabe von Vor- und Zunamen und genauer Anschrift an die KV Niedersachsen, Bezirksstelle Hannover (obige Anschrift), Tel 05 11/3 80-44 32, zu richten. Die Teilnahme ist nur zulässig nach schriftlicher Bestätigung. Die Teilnahmegebühr von 35,00 DM ist auf das Konto der KV Niedersachsen, Bezirksstelle Hannover, Nr. 3 334 000 (BLZ 250 400 66) bei der Commerzbank Hannover oder bei der Postbank Hannover, Nr. 36 966-307 (BLZ 250 100 30), mit dem Vermerk „Einführungslehrgang" zu überweisen.

KV Westfalen-Lippe, 29. August/19. September

Dortmund, im Hause der KV Westfalen-Lippe, Robert-Schimrigk-Straße 4–6, 44141 Dortmund. Beginn 9.30 Uhr – Ende gegen 16.30 Uhr. Rechtzeitige Anmeldungen unter Angabe von Vor- und Zunamen, Geburtsdatum und genauer Anschrift an die KV Westfalen-Lippe, Landesstelle (obige Anschrift), Telefon 02 31/94 32-2 54, Fax 02 31/94 32-1 31. Die Teilnahme ist nur zulässig nach schriftlicher Bestätigung. Die Teilnahmegebühr von 45,00 DM ist gleichzeitig mit der schriftlichen Anmeldung auf das Konto der KV Westfalen-Lippe, Landesstelle, Nr. 261 3123 (BLZ 440 606 04) bei der Deutschen Apotheker- und Ärztebank Dortmund, mit dem Vermerk „Einführungslehrgang" zu überweisen.

KV Thüringen, 12. September

Weimar, im großen Saal der KV Thüringen, Zum Hospitalgraben 8, 99425 Weimar. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 15.30 Uhr. Schriftliche Anmeldungen unter Angabe von Titel, Vor- und Zunamen und genauer Anschrift an die KV Thüringen (obige Anschrift), Tel 0 36 43/5 59-1 49 (Frau Schott). Die Teilnahmegebühr von 30,00 DM wird am Tage des Lehrgangs bar erhoben.

KV Hessen, 5. September

Frankfurt, Saal der KV Hessen, Landesstelle, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 16.00 Uhr. Schriftliche Anmeldungen unter Angabe von Vor- und Zunamen, Geburtsdatum und genauer Anschrift an die KV Hessen, Landesstelle (obige Anschrift), Tel 0 69/7 95 02-4 80, Telefax 0 69/7 95 02-3 88 (Frau Euler). Die Teilnahmegebühr von 45,00 DM ist nach Erhalt der Anmeldebestätigung auf das Konto der KV Hessen, Nr. 101 272 128 (BLZ 500 906 07) bei der Deutschen Apotheker- und Ärztebank Frankfurt, mit dem Vermerk „Einführungslehrgang" zu überweisen.

KV Bayerns, 26. September

Würzburg, Ärztehaus Unterfranken, Hofstraße 5, 97070 Würzburg. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 15.00 Uhr. Schriftliche Anmeldungen an die KV Bayerns, Landesgeschäftsstelle, Ärztehaus Bayern, Postfach 81 05 60, 81905 München, Telefax 0 89/9 20 96-4 43 (Frau Zschischang). Die Teilnahmegebühr von 50,00 DM ist nach Erhalt der schriftlichen Bestätigung zu entrichten.

KV Bayerns, 4. Juli

München, Ärztehaus Oberbayern, Elsenheimerstraße 39, 80687 München. Beginn 8.45 Uhr – Ende gegen 15.15 Uhr. Schriftliche Anmeldungen an die KV Bayerns, Landesgeschäftsstelle, Ärztehaus Bayern, Postfach 81 05 60, 81905 München, Telefax 0 89/9 20 96-4 43 (Frau Zschischang). Die Teilnahmegebühr von 50,00 DM ist nach Erhalt der schriftlichen Bestätigung zu entrichten.

KV Südbaden, 25. Juli

Freiburg, Sitzungssaal des Ärztehauses, Sundgauallee 27, 79114 Freiburg. Beginn 9.00 Uhr. Anmeldungen unter Angabe von Vor- und Zunamen, Geburtsdatum und genauer Anschrift sind an die KV Südbaden (obige Anschrift), Telefon 07 61/8 84-1 66/4 29 (Frau Ziemendorf/Frau Zwigart), zu richten. Die Teilnahmegebühr von 40,00 DM wird am Tage des Lehrgangs bar erhoben. □

Bekanntmachungen

Aktuelle Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Gemäß Nr. 5 der „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V" veröffentlicht der vom Bundesausschuß beauftragte Arbeitsausschuß diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 28. 5. 1998 werden in den nächsten Monaten zusätzlich folgende Themen indikationsbezogen beraten:

1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
2. Akupunktur
3. ambulante Balneophototherapie (nicht synchrone Photo-Soletherapie, Bade-PUVA)
4. autologe Chondrozytenimplantation
5. neurotopische Therapie nach Desnizza
6. hyperbare Sauerstofftherapie
7. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe (Polysomnographie)

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Nur bei einer abschließenden positiven Beurteilung des Bundesauschusses zu den gesetzlich vorgegebenen Kriterien des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit dieser Methoden kann eine Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zugelassen werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Tel 02 21/40 05-3 28 □

17.10. Fragenkatalog

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“

19.06.98

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Positronenemissionstomographie (PET)

Die Beratung der PET hinsichtlich ihres Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit erfolgt jeweils in Bezug auf konkret benannte Indikationen.

Von daher ist es erforderlich, daß Sie die Einzelindikation benennen, zu der Sie Ihre Stellungnahme abgeben. Sollten Sie zu mehreren Indikationen Stellung nehmen wollen, bitten wir Sie diesen Fragenkatalog für jede Indikation einzeln zu beantworten. Möchten Sie zu einer weiteren Indikation Stellung nehmen, so benennen Sie auch diese.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Bundesausschuß sind die wissenschaftlichen Belege (Studien, wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen (und bitte möglichst in Kopie beifügen).

Folgende Indikationen für eine Diagnostik mittels PET werden beraten:

1. Kardiologische Indikationen:
- Nachweis bzw. Ausschluß einer KHK
- Identifikation von vitalem Myokard, wenn der Patient aufgrund der koronarrangiographischen Befunde für eine Revaskularisation in Betracht kommt

2. Onkologische Indikationen:
- Rezidivdiagnostik von low und high grade Gliomen
- Dignitätsdiagnostik des peripheren Lungenherdes bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko
- Diagnostik des Pankreaskarzinom

3. Neurologische Indikationen

Fragenkatalog zur Positronenemissionstomographie (PET)

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

<u>Fragen zum diagnostischen Nutzen</u>

1. Wie ist die PET hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei dieser Indikation zu bewerten?
2. In welchem Stadium kann die Erkrankung diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlußdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?
3. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der PET (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei der o.g. Erkrankung?
4. Werden andere diagnostische Methoden hierdurch überflüssig?
5. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter)
6. Wie ist der Spontanverlauf dieser Erkrankung?
7. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o.g. Erkrankung.
8. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der PET gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz? Wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?
9. Gibt es Studien, die belegen, daß die PET bei bestimmten Therapien ein sicheres Instrument zur prospektiven Beurteilung des angestrebten klinischen Therapieerfolges (z.B. Überlebenszeitverlängerung) ist (i.S.e. validen Surrogatparameters)?
10. Welche unmittelbaren und mittelbaren Risiken (u.a. durch falsch positive Befunde) sind mit der Anwendung der PET verbunden?
11. Wie sind pathologische PE-Tomographien bei den o.g. Erkrankungen definiert? Wie ist die Bewertung im Sinne einer Standardisierung operationalisiert und wie

ist diese bezgl. ihrer Validität belegt? Ab welchen „Schwellenwerten“ ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

12. Gibt es verschiedene Verfahren / Geräte und welches ist als optimal anzusehen?
13. Welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
14. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie bei dieser Indikation erforderlich?
15. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

16. Welche Methoden stehen zur Diagnostik und Behandlung der o.g. Erkrankung zur Verfügung?
17. Ist angesichts der diagnostischen Alternativen die PET erforderlich und wenn ja warum?
18. Ist die Diagnostik der o.g. Erkrankung mittels PET stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

19. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?
20. Wie hoch sind die Kosten der Diagnostik eines Patienten mit der PET, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung des PET-Gerätes? (je Anwendung / je Therapiebegleitung / je Kalenderjahr)
21. Wie sind die Kosten der PET im Vergleich zu etablierten Methoden?
22. Welche zusätzlichen Kosten entstehen bzw. welche Kosten werden durch eine auf der Basis der PE-Tomographien eingeleitete Therapie im Vergleich zum bisherigen Vorgehen vermieden?
23. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

17.11. Folien zu den Ergebnissen der Beratungen

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Positronen-Emissions-Tomografie (PET)

Ergebnisse der Überprüfung des Bundesausschusses

gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

26.02.2002

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

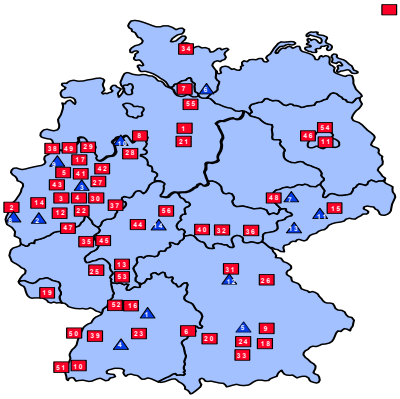
Beschreibung der PET

- Bildgebendes diagnostisches Verfahren
- Intravenöse Gabe radioaktiv markierter Substanzen
- Lokale Anreicherung in spezifisch aktivem Gewebe
- Computertomografische Aufzeichnung der emittierten Positronenstrahlung
- Szintigrafisches Verfahren – Physikalische Variante zur SPECT (diese ist GKV-Leistung)

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

PET-Standorte 2001 (Angaben der Fa. Siemens)



Installationen Siemens

1	Hannover	36	Gera
2	Aachen	37	Siegen
3	Köln	38	Rheine
4	Köln	39	Karlsruhe
5	Essen	40	Bad Berka
6	Ulm	41	Dortmund
7	Hamburg	42	Hamm
8	Bad Oeynhausen	43	Essen
9	München	44	Marburg
10	Freiburg	45	Koblenz
11	Berlin	46	Berlin
12	Bonn	47	Bonn
13	Frankfurt	48	Leipzig
14	Jülich	49	Coesfeld
15	Rossendorf	50	Ludwigshafen
16	Heidelberg	51	Freiburg
17	Münster	52	Heidelberg
18	München	53	Frankfurt
19	Homburg/Saar	54	Berlin
20	Ulm	55	Hamburg
21	Hannover	56	Bad Wildungen
22	Wuppertal		
23	Stuttgart		
24	München		
25	Mainz		
26	Regensburg		
27	Düsseldorf		
28	Lemgo		
29	Münster		
30	Köln		
31	Erlangen		
32	Jena		
33	München		
34	Kiel		
35	Koblenz		

1	Heidelberg
2	Jülich
3	Düsseldorf
4	Tübingen
5	München
6	Hamburg
7	Leipzig
8	Aachen
9	Oberhausen
10	Bielefeld
11	Dresden
12	Nürnberg
13	Zwickau
14	Fulda

Installationen nicht Siemens

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Standorte öffentlich finanzierter PET-Einrichtungen
(Quelle: Wissenschaftsrat 2001)

- PET-Zentrum der Universität
- PET-Satellit der Universität
- PET-Satellit mit Hybrid-Kamera
- Außeruniversitäre Forschungseinrichtung (Zentrum)

1 Uni Köln mit Gasthaus am MPI
2 gemeinsamer Betrieb mit der TU Dresen
3 im Aufbau
4 Mitnutzung des Zyklotrons des FZ Jülich

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Methodik der Überprüfung

- Stellungnahmen ausgewertet
- Systematische Recherche der aktuellen wissenschaftlichen Literatur
- Auswertung nationaler und internationaler HTA-Berichte
- Leitlinienrecherche durch ÄZQ
- Indikationsbezogene, evidenzbasierte Auswertung aller Unterlagen
- Vergleichende Bewertung zur Standard-Diagnostik

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Stellungnahmen

- Gemeinsame SN der DG für Neurologie und der DG für Nuklearmedizin
- AG PET-Kardiologie der DG Nuklearmedizin
- AG PET-Onkologie der DG für Nuklearmedizin
- AG ClinicalPETGroup der DG für Nuklearmedizin
- BV Niedergelassener Kardiologen (BNK)
- PET-Zentrum Bonn
- und namentlich eingereichte Einzelstellungnahmen

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

HTA-Berichte

- ICSI 2001, USA
- Hayes 2001, USA
- DIHTA 2001, Dänemark
- MSAC 2001, Australien
- SMM 2000, Norwegen
- MDS / MDK 1999
- AETS 1999, Spanien
- INAHTA 1999, International
- NCCHTA 1999, Großbritannien
- AHFMT 1998, Kanada
- AHCPR 1998, USA
- VHA 1996 / 1998, USA
- CAHTA 1993, Spanien
- BCBSA-TEC 1997, USA

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Erprobungsfelder der PET u. a.

Neurologie
Basalganglienerkrankungen
  Parkinson
  Hungtington
Demenz
  Alzheimer
Epilepsie
Hirn- / ZNS-Tumoren
  Meningiome
  Gliome
Depression
Schlaganfall
Schizophrenie
Hirnatrophie
Neuropsychiatrie
Drogenmissbrauch

Kardiologie
z. B. Koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Herztransplantation

Onkologie
Mammakarzinom
Lungenkarzinom
  Mesotheliom
Kopf-Hals-Tumoren
kolorektale Tumoren
urologische Tumoren
  nicht seminomatöse Hodentumoren
Prostatakarzinom
Schilddrüsenkarzinom
Sarkome
malignes Melanom
Pankreaskarzinom
maligne Lymphome
Nierenkarzinom
gynäkologische Tumoren
  Ovarialkarzinom
gastrointestinale Karzinome
  Ösophaguskarzinom
Galle
Lebertumoren
Adenome
Lymphknoten (-metastasen)
CUP-Syndrom
Knochenmetastasen
Mediastinale Tumoren
Leukämie
Ophtalmologische Tumoren
endokrine Tumoren

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Mitteilung des BfArM vom 11. November 2001

„PET-Präparate sind wie alle radioaktiven Arzneimittel, die nicht zur klinischen Prüfung bei Menschen bestimmt sind, gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 1 der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelten Arzneimittel (AMRadV) nur verkehrsfähig, wenn sie durch das BfArm zugelassen sind. Bei der Zulassung sind die Vorschriften des Vierten Abschnitts des Arzneimittelgesetzes (AMG) entsprechend anzuwenden. Dies gilt auch, wenn sie keine Fertigarzneimittel sind (§ 2 Abs. 2 AMRadV).“

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Mitteilung des BfArM vom 05. Oktober 2001

Als radioaktives Arzneimittel zur PET ist bisher ausschließlich 18-F-Fluodeoxyglucose (FDG) bei folgenden Indikationen zugelassen:

- Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler links-ventrikulärer Funktion,
- Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie,
- Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV),
- Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z. B. transthorakale Punktion),
- Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Bewertung von Studien zu diagnostischen Methoden nach Thornbury 1991

Technische Wertigkeit
(Auflösung, Schärfe etc.)

Diagnostische Treffsicherheit
(u.a. Sensitivität, Spezifität, präd. Werte)

Diagnostische Wirksamkeit
(Einfluss auf das „diagnostische Denken")

Therapeutische Effektivität (Einfluss auf Therapie)

Patienten-Outcome Effektivität (Überlebenszeit, QALYs, etc.)

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Zentrale Fragestellung zum Nutzen der PET

Im Mittelpunkt der Bewertung des Nutzens der PET – über den Nachweis der Sensitivität und Spezifität hinaus – steht die Forderung nach Belegen aus prospektiven, möglichst vergleichenden Studien, dass unter Kenntnis von PET-Ergebnissen andere (bessere) therapeutische Entscheidungen für die Patienten resultieren, als ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse.

Darüberhinaus sollte der Benefit dieser veränderten Therapiekonzepte in Bezug auf die für die Patienten relevanten Effekte („Outcomes" wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) wissenschaftlich belegt sein.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

KHK: Koronare Revaskularisation – Siebelink et al 2001

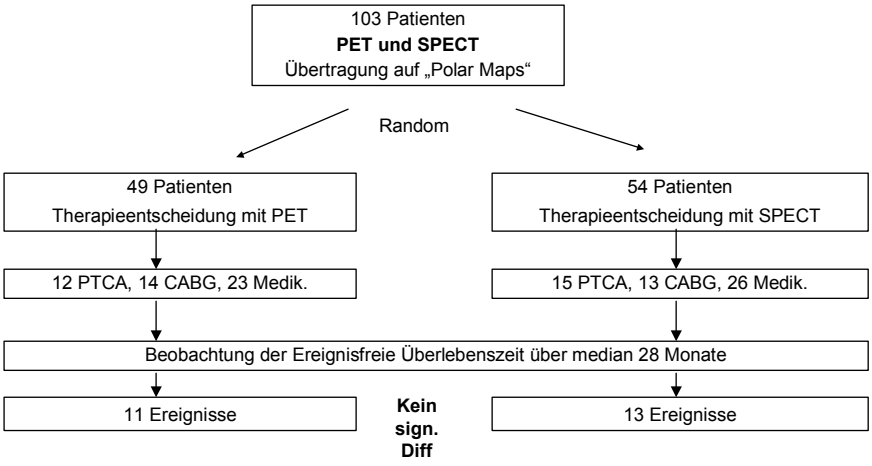
Universität Groningen

- Prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie beispielhafter Studienqualität
- Qutcome-Vergleich nach Therapieentscheidung mit PET versus Therapieentscheidung mit SPECT
- Mittlere Beobachtungszeit 28 Monate
- Ergebnis: Kein Unterschied in Mortalität und Morbidität

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

KHK: Koronare Revaskularisation – Siebelink et al 2001



G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Ergebnis: PET bei kardiologischen Indikationen

Die Indikationen Perfusionsmessung und Vitalitätsdiagnostik des Myokards insbesondere vor Revaskularisation befinden sich in der internationalen Diskussion

In der GKV stehen für diese Indikationen etablierte Methoden zur Verfügung (SPECT, Stress-Echokardiographie, Angiografie)

Sowohl eine aktuelle, methodisch hochwertige Studie als auch internationale HTA-Berichte konnten keine Überlegenheit bzw. keinen additiven diagnostisch-therapeutischen Nutzen der wesentlich teureren PET belegen

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

PET zur Lokalisation epileptogener Zonen
Für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

- Schätzung: 1000 epilepsie-chirurgische Eingriffe pro Jahr
- Operative Behandlung erfolgt in Versorgungszentren der Stufe 4
- PET nach CT, MRT, EEG, ggf. Angiografie
- PET additiv / substitutiv zum invasiven EEG (oder SPECT)?
- Internationale HTA-Institutionen fordern strenge Indikationsstellung analog eines Forschungsprotokolls
- Stellenwert der PET zur Präzisierung diagnostischer Aussagen ist bisher nicht hinreichend durch Studien belegt
- Besondere Problematik: Unklarer Nutzen bie Diskrepanzen zur Vordiagnostik

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Ergebnis: PET zur Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie

Zur technischen Standard-Diagnstik stehen als GKV-Leistungen derzeitig CT, MRT, Video-EEG, invasives EEG, sowie die iktale SPECT zur Verfügung.

Ob die PET einen additiven oder substitutiven diagnostischen Nutzen bei dieser Indikation hat, der das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflusst, ist bisher nicht belegt.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

PET zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

- Jährliche Inzidenz primäer Hirntumore ca. 8 / 100.000 Einwohner
- Standarddiagnostik: vorwiegend CT und MRT zusätzlich: Biopsie, Angiografie, SPECT
- Eine Überlegenheit der PET gegenüber der Standarddiagnostik konnte bisher aus Studien nicht abgeleitet werden
- Beste Evidenz bis 1999: Ricci et al. 1998
  - Schlussfolgerung der Autoren: PET inakzeptable Treff-sicherheit
  - Studie weist wie alle Studien zu dieser Indikation gravierende methodische Mängel auf.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Resümee: PET zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

- Zur Rezidivdiagnostik bei Gliomen wir SPECT eingesetzt und ist Bestandteil des Leistungskataloges der GKV
- Keine Überlegenheit der PET gegenüber der SPECT nachgewiesen
- Neuere Studien aus den Jahren 1999 bis 2001 zur PET bei Patienten mit Verdacht auf hochmaligne Gliome, die die Evidenzlage ergänzen könnten, liegen nicht vor
- Internationale HTA-Institutionen bemängeln das Fehlen qualitativ hinreichender Studien
- Stellenwert der PET zur Präzisierung diagnostischer Aussagen ist bisher nicht hinreichend durch Studien belegt

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Ergebnis: PET zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)

Neben den neurologischen Untersuchungen stehen als hochwertige Standard-Diagnostik bei dieser Indikation MRT, SPECT sowie Biopsie zur Verfügung.

Ob die PET einen additiven oder substitutiven diagnostischen Nutzen bei dieser Indikation hat, der das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflusst, ist bisher nicht belegt.

Deshalb kann derzeit die Notwendigkeit einer zusätzlichen PET-Diagnostik bei diesem Krankheitsbild nicht bestätigt werden.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

PET bei peripheren Lungenrundherden (lt. BfArM-Zulassung)

- Die bisherigen Studien und die darauf basierenden Meta-Analysen befassen sich mit der diagnostischen Treffsicherheit (Sensitivität, Spezifität), nicht aber mit dem Einfluss der PET auf die Therapie
- Hochwertige, vergleichende Studien zu anderen (auch nuklearmedizinischen) bildgebenden Verfahren, die bereits Bestandteil des Leistungskataloges der GKV sind, fehlen
- Vergleichende Studien, die einen verbesserten klinischen Effekt bei Anwendung der PET belegen, liegen derzeitig nicht vor
- Studien zur Indikation *„Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z. B. transthorakale Punktion)"* liegen nicht vor

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Ergebnis: PET bei peripheren Lungenrundherden (lt. BfArM-Zulassung)

Die bisherigen Studien und die darauf basierenden Meta-Analysen befassen sich mit der diagnostischen Treffsicherheit (Sensitivität, Spezifität), nicht aber mit dem Einfluss der PET auf die Therapie

Vergleichende Studien zwischen der PET und den derzeitigen Standardverfahren (planare Röntgendiagnostik, CT, MRT, Biopsien, SPECT) fehlen

Der substitutive oder additive Nutzen der PET ist derzeit nicht belegt

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Ergebnis: PET zur Erkennung von Adeno-Ca des Pankreas

Zur technischen Standard-Diagnostik bei dieser Indikation stehen derzeitig u. a. CT, MRT, Ultraschall, PTC, ERCP sowie bioptische Techniken zur Verfügung.

Ob die PET einen additiven oder substitutiven diagnostischen Nutzen bei dieser Indikation hat, der das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen in für den Patienten vorteilhafter Weise beeinflusst, ist bisher nicht belegt.

Deshalb kann derzeit die Notwendigkeit einer zusätzlichen PET-Diagnostik bei diesem Krankheitsbild nicht bestätigt werden.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung"

Zusammenfassendes Ergebnis der Überprüfung

Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt.

Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen bereits jetzt moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung.

Es fehlen aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen, die den Benefit für die Patienten bei einer additiven oder substitutiven Anwendung der PET belegen.

Eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung kann nicht empfohlen werden.

G:/Dez1alle/LEV/A-Z-Texte/P07/Material/pet_zusammenfassung

17.12. Beschlussbegründung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft in seinem Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ neue oder bereits erbrachte vertragsärztliche Methoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V daraufhin, ob der Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit - auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden - nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf.

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) war bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung, d.h. sie konnte nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ambulant oder belegärztlich erbracht werden. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Anzahl von Anträgen zur Kostenübernahme für PET-Untersuchungen, die dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen zur sozialmedizinischen Beurteilung vorgelegt werden, hat der AOK-Bundesverband am 28.05.1998 im Bundesausschuss den Antrag eingebracht, die PET gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen.

Zur Methode

Die PET ist ein nicht invasives diagnostisches, bildgebendes Verfahren, das quantitative Aussagen über regionale Gewebsdurchblutung, biochemische Vorgänge, Stoffwechsel u.a. in Form von Schnittbildern ermöglicht. Bei den einzelnen Fragestellungen werden verschiedene kurzlebige Radionuklide, die Positronen emittieren, als radioaktive Trägersubstanzen (Tracer) zur Diagnostik eingesetzt. Deren Strahlung wird in ringförmig angeordneten Detektorsystemen registriert. Es gibt unterschiedliche technische Gerätevarianten.
Die PET wurde in den 60er Jahren in den USA entwickelt, die erste Einrichtung in Europa 1979 in London gegründet. 1985 gab es 3 PET-Zentren in Deutschland, derzeit gibt es ca. 70 PET-Standorte.

Indikationen

Die PET wird bei einer Vielzahl von Anwendungsindikationen erprobt, derzeit vor allem bei onkologischen Fragestellungen, in der Neurologie und in der Kardiologie.

Arzneimittelrechtlicher Zulassungsstatus

Zur Durchführung der PET werden radioaktive Tracer-Substanzen benutzt, die den Patienten vor der Untersuchung intravenös injiziert werden. Nach Mitteilung des BfArM handelt es sich gemäß § 2 AMG bei den Tracern um Arzneimittel, die bei der Zulassung und Anwendung den hierfür erlassenen arzneimittelrechtlichen Vorgaben unterliegen.
In Deutschland ist allein die Substanz 18-F-Fluordeoxyglucose (FDG) als Tracer für die PET arzneimittelrechtlich zugelassen. Die Zulassung beschränkt sich auf die Indikationen

6. Erkennung von vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter regionaler oder globaler linksventrikulärer Funktion
7. Lokalisation epileptogener Zonen für die chirurgische Behandlung der Epilepsie
8. Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad (III und IV)
9. Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mittels einer invasiven Methodik nicht möglich ist (z.B. transthorakale Punktion)
10. Erkennung von Adenokarzinomen des Pankreas

Das BMG hat hierzu mitgeteillt, dass der Bundesausschuss eine Empfehlung nur für solche Anwendungsgebiete abgeben kann, für die die hierfür notwendigen radioaktiv markierten Substanzen eine entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung haben.

Der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ hat daraufhin seine Beratungen auf die oben genannten Indikationsbereiche eingeschränkt, für die arzneimittelrechtlich zugelassene Tracer verwendet werden können. Nur diese stehen auf Grund der rechtlichen Gegebenheiten für eine potentielle diagnostische Anwendung in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der GKV zur Diskussion und sind gemäß § 135 Abs. 1 SGB V auf ihren Nutzen, ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen.

Wird die PET in Indikationsbereichen und / oder unter Verwendung von Tracern angewandt, für die noch keine arzneimittelrechtliche Zulassung über das BfArM vorliegt, so handelt es sich um klinische Forschung, die gemäß der Deklaration von Helsinki nur unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgen kann.

HTA-Berichte

Für die Beratungen des Ausschusses konnte eine ganze Reihe von aktuellen HTA-Berichten recherchiert und ausgewertet werden. Für den deutschsprachigen Raum lag dem Arbeitsausschuss für die Beratungen ein umfangreiches Gutachten der MDK-Gemeinschaft mit Stand von September 1999 vor, das eine Recherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur bis einschließlich 1998 abbildet. Die überwiegende Mehrzahl der HTA-Berichte sehen keine klinischen Vorteile für die Patienten bei Anwendung der PET.

Leitlinien

Durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) wurde für den Ausschuss eine internationale Leitlinienrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse bei der Beratung der einzelnen Indikationen berücksichtigt wurden. Im Ergebnis wurde die PET nur selten erwähnt und Anwendungsempfehlungen – soweit sie ausgesprochen wurden – nicht evidenzbasiert belegt.

Stellungnahmen

Die für den Bundesausschuss abgegebenen Stellungnahmen u.a. der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Neurologen, der Kardiologen, der Radiologen und Onkologen befürworten durchgehend die Anwendung der PET bei einer Vielzahl von Indikationen und verweisen hierbei auch auf ihre Konsensuspapiere und Positionsberichte, die in den letzten Jahren hierzu veröffentlicht wurden.

Primärliteratur

Der Ausschuss hat eine umfassende Recherche der aktuellen Literatur durchgeführt, diese Veröffentlichungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft geordnet und die Studien detailliert ausgewertet, die die derzeit beste Evidenz abbilden. Die in den Stellungnahmen angegebene wissenschaftliche Literatur wurde in die Beratungen miteinbezogen.

Ergebnis der Überprüfung zum Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit

Unbestritten ist bei den vom Ausschuss geprüften Indikationen die medizinische Notwendigkeit gegeben, hochwertige und zielsichere technische Verfahren einzusetzen, um bei diesen schweren Erkrankungen angemessene therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Für alle oben genannten Indikationen stehen in der vertragsärztlichen Versorgung hochentwickelte diagnostische Verfahren zur Verfügung. Eine diagnostische Versorgungslücke besteht nicht. Dennoch ist eine Verbesserung der bestehenden diagnostischen Optionen in jedem Falle wünschenswert. Die PET stellt sich hier grundsätzlich als ein vielversprechendes Verfahren dar.

Zum Nachweis des Nutzens der PET muss zunächst die technische Qualität und diagnostische Treffsicherheit (Sensitivität, Spezifität) sowie die diagnostische Aussagekraft zuverlässig belegt sein.
Im Mittelpunkt der Bewertung des Nutzens der PET steht – wie bei allen vergleichbaren internationalen Bewertungsverfahren – der über den Nachweis der Sensitivität und Spezifität hinausgehende Beleg aus prospektiven, möglichst vergleichenden Studien, dass bei Kenntnis von PET-Ergebnissen andere (bessere) therapeutische Entscheidungen getroffen werden als ohne Kenntnis der PET-Ergebnisse. Darüberhinaus sollte der Benefit dieser veränderten Therapiekonzepte in Bezug auf die für die Patienten relevanten Effekte („Outcomes“ wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) wissenschaftlich belegt sein.
Gleichzeitig ist nach denselben Kriterien die PET im Vergleich zur sonst üblichen Standarddiagnostik zu prüfen, ob sie entweder die Standarddiagnostik in einem erheblichen Maße ergänzt, oder ob die Standarddiagnostik ersetzt werden kann.

Wie sich bei der Auswertung der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu den kardiologischen Indikationen zur PET gezeigt hat, ist diese Art des Outcome-Vergleichs in beispielhafter Studienqualität im Bereich der Kardiologie geführt worden. So wurde in der randomisierten Studie von Siebelink et al. 2001 die PET mit der SPECT verglichen und der Einfluss der therapeutschen Entscheidungen, die entweder auf der PET oder SPECT basierten, auf die Mortalität und Morbidität der Patienten verglichen.

Im Ergebnis konnte ein additiver oder substitutiver Nutzen der PET im Vergleich zu Methoden, die Bestandteil der ambulanten Versorgung der GKV sind (insbesondere SPECT, Stress-Echokardiografie), bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Überlegenheit der PET gegenüber der SPECT konnte nicht nachgewiesen werden.

Solche vergleichenden prospektiven Studien, die einen Benefit für die Patienten bei Einsatz der PET belegen, liegen für die vom BfArM für den Tracer FDG eingegrenzten anderen Indikationen bisher überhaupt nicht vor. Dieser Mangel wird auch in den ausgewerteten internationalen HTA-Berichten seit Jahren deutlich gemacht. Nur im Bereich der Kardiologie ist er durch die benannte holländische Studie aufgearbeitet worden.

Weder zur präoperativen Abklärung vor einer chirurgischen Behandlung der Epilepsie, noch zur Rezidiverkennung von Gliomen mit hohem Malignitätsgrad, noch zur Beurteilung peripherer Lungenrundherde und ebenso nicht zur Erkennung von Adeno-Karzinom des Pankreas wurde bisher in solchen vergleichenden Studien gezeigt, dass die PET additiv oder substitutiv zum Vorteil des Patienten eingesetzt werden kann.

Fazit

Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der PET – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – sind derzeit bei den geprüften Indikationen nicht hinreichend belegt. Für die Diagnostik dieser Erkrankungen stehen moderne und zielsichere Verfahren in der GKV zur Verfügung. Es fehlen aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen, die den Benefit für die Patienten bei einer additiven oder substitutiven Anwendung der PET belegen. Eine Aufnahme der PET in die vertragsärztliche Versorgung kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

17.13. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Amtlicher Teil · Bundesanzeiger

Nummer 86 – Seite 10 206 Sonnabend, 11. Mai 2002

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung einer Änderung der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien) [1176 A]

Vom 26. Februar 2002

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2002 beschlossen, die Anlage B der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 3. Mai 2001 (BAnz. S. 18 422), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen" wird folgende Nummer angefügt:

„39. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)"

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 26. Februar 2002

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
Jung