

Ethik und Pädiatrie in der Nuklearmedizin

Beim ersten Durchsehen von Heft 3/2009 der *Nuklearmedizin* konnte ein an der pädiatrischen Nuklearmedizin besonders Interessierter mit Freude feststellen, dass endlich wieder einmal eine Publikation aus dem pädiatrischen Bereich erschienen ist. Zudem erfreulich schien zu sein, dass in der Studie von Sadeghi et al. (1) Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der insgesamt etwas unbefriedigenden nuklearmedizinischen Diagnostik bei der Gallengangsatriesie von Neugeborenen enthalten sein könnten.

Bei der genauen Lektüre ergeben sich jedoch schwerwiegende Bedenken über die ethischen Grundlagen sowie die klinischen und wissenschaftlichen Ergebnisse dieser Arbeit.

Kurz zusammengefasst: Die Autoren haben bei 20 Kindern mit neonataler Cholestase eine Leberfunktionsszintigrafie unter Verwendung von 1 mCi (warum wird außerhalb der Vereinigten Staaten diese Einheit immer noch verwendet?) ^{99m}Tc -BrIDA durchgeführt. 24 Stunden später folgte eine zweite Szintigrafie mit 2 mCi ^{99m}Tc -MIBI mit identischem Ablauf gegenüber der Voruntersuchung.

Gedankliche Grundlage der Autoren für dieses Studienprotokoll war die Tatsache, dass Tc-MIBI und Tc-HIDA-Verbindungen in unterschiedlicher Weise in den Dünndarm ausgeschieden werden:

- ^{99m}Tc -HIDA wird über die Hepatozyten in die Gallengänge abgegeben,
- ^{99m}Tc -MIBI wird über die Oberfläche der Hepatozyten ausgeschieden.

Die Annahme dabei war, dass die Ausscheidung von MIBI in die Gallengänge durch diffuse Gallenparenchymerkrankungen weniger beeinflusst würde, als dies bei HIDA-Verbindungen der Fall ist.

Bei 10 der insgesamt 20 untersuchten Kindern ergab die abschließende Diagnose eine extrahepatische Gallengangsatriesie; bei den anderen 10 Kindern wurde eine neonatale

Hepatitis verschiedener Ursachen diagnostiziert.

Als Ergebnisse wurde von den Autoren bei 5 der 10 Patienten mit neonataler Hepatitis eine biliäre Ausscheidung von Tc-HIDA gesehen, während alle 20 Patienten bei Verwendung von Tc-MIBI eine Darmanreicherung aufwiesen.

Kritische Anmerkungen

Zwar kann es bekanntermaßen durchaus sinnvoll sein, auch negative Studienergebnisse zu publizieren, dennoch ergeben sich hier eine Reihe von Kritikpunkten:

- Tc-MIBI ist – zumindest in Europa – nicht zur Durchführung von Leberfunktionsszintigrafien zugelassen.
- Die Autoren weisen in ihrer Diskussion darauf hin, dass in der Literatur Hinweise auf ein unterschiedliches Verhalten von Tc-HIDA und Tc-MIBI bei der Leberausscheidung existieren (1). Laut einem von ihnen erwähnten Abstract wurden von Senmevsim et al. 6 Kinder mit Verdacht auf Gallengangsatriesie sowohl mit Tc-HIDA als auch mit Tc-MIBI untersucht und nur bei 2 Kindern wurde Tc-HIDA im Darm gefunden, während bei Verwendung von Tc-MIBI 5 der 6 Kinder einen positiven Befund im Darm zeigten.

Diese Befunde erklären Sadeghi et al. mit dem Vorhandensein von, für die MIBI-Ausscheidung erforderlichem, P-Glykoprotein in Leber, Pankreas und Nieren und auch im Jejunum und Kolon.

- Nicht nur das Vorhandensein von P-Glykoprotein in der Wand von Jejunum und Kolon sind bekannt, sondern basierend auf Rattenversuchen konnten Jönsson et al. bereits 2003 (2) maximal 6% der injizierten Aktivität 30 Minuten nach Injektion in der Dünndarmwand nachweisen.



Prof. Dr. Klaus Hahn, München

- Die Kenntnis dieser Bioverteilung von Tc-MIBI hätte eigentlich dazu führen müssen, dieses Studienkonzept zumindest zu überdenken, da bei der Szintigrafie von Säuglingen sicherlich nicht zwischen Aktivität im Dünndarmlumen und der Dünndarmwand unterschieden werden kann.
- Bei Nicht-Akzeptanz dieser Daten wäre aus ethischer Sicht sicherlich ein Tierversuch gerechtfertigt gewesen, nicht aber eine Wiederholungsstudie bei nicht geschäftsfähigen Säuglingen.
- Zwar wird in der Publikation aufgeführt, dass die Eltern der Säuglinge sowie das lokale Ethikkomitee einverstanden waren, dennoch muss aus den angegebenen Gründen die Entscheidung des Ethikkomitees sehr in Frage gestellt werden.

K. Hahn, München

Literatur

1. Senmevsim O, Kabasakal L, Selcuk A et al. ^{99m}Tc -MIBI biliary scintigraphy in differential diagnosis of neonatal jaundice: Preliminary results Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30 (suppl 2) 213.
2. Jönsson L, Liu X, Jönsson BA, Ljungberg M, Strand SE. Crypt cell dosimetry for ^{99m}Tc -sestamibi in a small intestinal dosimetry model. Cancer Biother Radiopharm 2003; 18: 217–223.



Prof. Dr. Dr. Otmar Schober,
Münster, Editor-in-Chief *Nuklear-*
medizin

Kommentar

Professor Dr. med. Klaus Hahn, München, ist seit Jahrzehnten ausgewiesener Experte der Nuklearmedizin, insbesondere bei pädiatrischen Fragestellungen. Sein kritischer Standpunkt ist hochwillkommen, berührt er doch verschiedene Aspekte der Ethik, der internationalen Medizin und Forschung. Aktuell spricht K. Hahn eine Studie aus dem Iran an (1).

Sein Beitrag lässt sich in drei Fragestellungen strukturieren, wobei ein weiterer Aspekt vom Unterzeichner aufgeführt werden darf.

Das Verhältnis Risiko/Nutzen ist bei nuklearmedizinischen Untersuchungen mit einer zusätzlichen Strahlenexposition gerade bei Kindern ein hochsensibles Thema. Das gilt für die klinische Routine wie für prospektive klinische Studien. So verweisen auch aktuelle Arbeiten und Kommentare aus dem angelsächsischen Raum im *New England Journal of Medicine* auf diesen Sachverhalt (2, 3). Auch die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und die European Association of Nuclear Medicine (EANM) haben mit Verfahrensanweisungen und Leitlinien dieses konstruktiv fortlaufend begleitet, wie Beispiele zeigen (4–7).

Professor Klaus Hahn verweist wie auch die Autoren auf das Votum der lokalen Ethikkommission. Tatsächlich gibt es bei Entscheidungen anderer Ethikkommissionen in unserem Kulturkreis Sonderbestimmungen. So erkennt in Deutschland die Ethikkommission eine vorliegende Beurteilung von Forschungsvorhaben durch eine andere Ethikkommission an, wenn die gesetzlichen Bestimmungen zur Zuständigkeit und Einrichtung der votierenden Kommission beachtet werden. Wenn Ärztinnen oder Ärzte im Zuständigkeitsbereich einer anderen Ethikkommission an einem Forschungsvorhaben teilnehmen wollen, das bereits von einer anderen Ethikkommission positiv bewertet wurde, beschränkt sich die Ethikkommission auf die berufsrechtliche und berufsethische Beratung sowie ihr sonst zugewiesene Aufgaben. Die Antragsteller bzw. der Antragsteller hat mit seinem Antrag das Votum der anderen Ethikkommission vorzulegen. Dieses beschreibt die ersten beiden Fragen:

- Soll das Ethikvotum bei Bitte um Publikation der Schrifteleitung oder den Gutachtern vorgelegt werden?
- Wie weit geht die Akzeptanz des Votums?

Cave

Die fehlende Geschäftsfähigkeit der Säuglinge ist das dritte Thema von Professor Klaus Hahn. Dieses berührt ebenfalls berufsethische Aspekte.

Es bleibt der angesprochene offene Punkt, die Akzeptanz von Ethikvoten aus anderen Kulturkreisen, dieses in einem internationalen Journal, das in einem westlichen Land seine Heimat hat. Der Sektionseditor und die Gutachter haben nach einem Peer-review-Prozess keine Beanstandung gefunden.

Der Schriftleiter bedankt sich bei Herrn Kollegen Hahn für die Kritik und den Anstoß zu einer Diskussion mit seiner Aufforderung zu einem *caute*.

Otmar Schober, Münster

Literatur

1. Sadeghi R, Kianifar HR, Kakhki VRD, Zakavi R, Ansari K. ^{99m}Tc sestamibi imaging. Can it be a useful substitute for hepatobiliary scintigraphy in infantile jaundice? *Nuklearmedizin* 2009; 48:100–103.
2. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, Shah ND, Nasir K, Einstein AJ, Nallamothu BK. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009; 361: 849–857.
3. Lauer MS. Elements of danger—the case of medical imaging. *N Engl J Med*. 2009; 27; 361: 841–843.
4. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C; EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to ^{18}F . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 1666–1668. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 2141.
5. Stauss J, Franzius C, Pfluger T, Juergens KU, Biassoni L, Begent J, Kluge R, Amthauer H, Voelker T, Højgaard L, Barrington S, Hain S, Lynch T, Hahn K; European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for ^{18}F -FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1581–1588. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2140.
6. Franzius C, Schmidt M, Hero B, Pfluger T, Hahn K; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); Neuroblastom-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Procedure guidelines for MIBG-scintigraphy in children. *Nuklearmedizin* 2008; 47: 132–138.
7. Franzius C, Dietlein M, Biermann M, Frühwald M, Linden T, Bucsky P, Reiners C, Schober O. Procedure guideline for radioiodine therapy and ^{131}I whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin*. 2007; 46: 224–231.

Authors' reply

Dear editor,

in this editorial our article published in the 3rd issue of 2009 of *Nuklearmedizin* is criticized. First of all we got excited that our article attracted the attention of Professor Klaus Hahn. He commented on ethical issues suggesting that it may not be justifiable to perform the study. However, some of his comments need clarification:

1. Although ^{99m}Tc -MIBI is not approved in Europe for hepatobiliary applications, it does not mean that this tracer has not potential to be used in other organs. The clinical impact of early diagnosis of biliary atresia from other cholestatic conditions warrants further research in this subject.
2. Senmevsin et al. reported bowel visualization in five out of six infants during ^{99m}Tc -MIBI imaging (1). However, as mentioned in our study (2) they did not have final diagnosis for their patients and actually

suggested possible application of ^{99m}Tc -MIBI for infantile jaundice diagnostic workup. So it is logical to confirm or reject this preliminary finding.

3. As Professor Hahn mentioned, Jönsson et al. (3) reported maximum activity of ^{99m}Tc -MIBI (6%) in the intestinal wall of rats 30 minutes post-injection. However, this activity decreases to less than 1% as the time passes and it does not mean that the activity can be seen in the bowel lumen in the human beings during imaging.
4. The main way that we established the presence of the activity in the lumen of the intestine was proximal and/or distal movement of the activity in the sequential images, which is obvious in the ► Figure of our study (2).
5. We also agree with Professor Otmar Schöber regarding the editorial policy of the journal and local ethical committees.
6. Finally, in fact the result of our study rejected previous preliminary findings and made it clear that ^{99m}Tc -MIBI cannot be used for differentiation of biliary atresia from other cholestatic diseases.



Ramin Sadeghi, Mashhad, Iran

In our opinion the comments of Professor Hahn showed another aspect of publication bias: Studies with negative results are more prone to be considered unethical.

R. Sadeghi*, H. R. Kianifar, V. R. D. Kakhki, R. Zakavi, Mashhad, Iran, K. Ansari, Tehran, Iran

References

1. Senmevsim O, Kabasakal L, Selcuk A et al. ^{99m}Tc -MIBI biliary scintigraphy in differential diagnosis of neonatal jaundice: Preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (suppl 2): S213.
2. Sadeghi R, Kianifar HR, Kakhki VRD et al. ^{99m}Tc Sestamibi imaging: Can it be a useful substitute for hepatobiliary scintigraphy in infantile jaundice? *Nuklearmedizin* 2009; 48: 100–103.
3. Jönsson L, Liu X, Jönsson BA et al. Crypt cell dosimetry for ^{99m}Tc -sestamibi in a new small intestinal dosimetry model. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 217–223.

* Correspondence to: Ramin Sadeghi, Assistant Professor, Department of Nuclear Medicine, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Ebn Sina Street. Mashhad, Iran; E-mail: sadeghir@mums.ac.ir

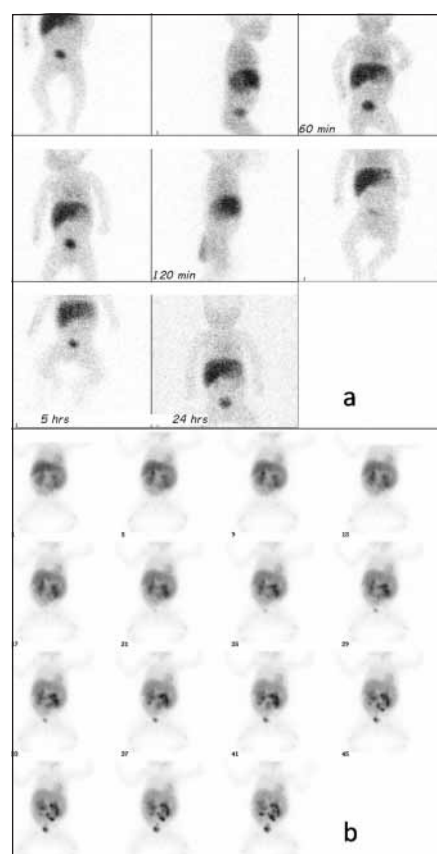


Fig. 1 Imaging of a patient with proven biliary atresia (2)

a) ^{99m}Tc -BrIDA;

b) ^{99m}Tc -MIBI (note bowel visualization)