

# Diagnostik bei Fieber unklarer Genese (FUO) Positronen-Emissions-Tomographie/Computer- tomographie (PET-CT)

## Diagnosis of fever of unknown origin (FUO) – Positron emission tomography/ computed tomography (PET-CT)

### Autoren

S. Gratz<sup>1,3</sup> B. Kemke<sup>1,2</sup> W. Kaiser<sup>1</sup> U. Hahn<sup>1</sup> B. Erdtmann<sup>1</sup> M. Schilling<sup>1</sup> B. Schneider<sup>1</sup> T. M. Behr<sup>3</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Praxis für Nuklearmedizin und Radiologie, Stuttgart

<sup>2</sup> Nuklearmedizin, PET-Center Stuttgart, Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart

<sup>3</sup> Klinik für Nuklearmedizin, Philipps-Universität, Marburg

### Nuklearmedizin, Radiologie

#### Schlüsselwörter

- 🔍 Fieber unklarer Genese
- 🔍 FUO
- 🔍 Entzündungsszintigraphie
- 🔍 PET

#### Keywords

- 🔍 Fever of unknown origin
- 🔍 FUO
- 🔍 imaging infection
- 🔍 PET

eingereicht 10.11.2008

akzeptiert 29.4.2009

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1241901  
Dtsch Med Wochenschr 2009;  
134: 2120–2124 · © Georg  
Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
New York · ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. S. Gratz  
Praxis für Nuklearmedizin  
Seelbergstraße 11  
70372 Stuttgart  
Tel. 0711/5538241  
Fax 0711/5538246  
eMail Nuklearmedizin-Gratz@  
gmx.net

### Einleitung



Unter Fieber unklarer Genese versteht man eine Erhöhung der Körpertemperatur über 38,2°C bei immunkompetenten und nicht neutropenischen Patienten, die über mindestens 2–3 Wochen persistiert und dessen Ursache sich trotz einwöchiger adäquater Diagnostik nicht eruieren lässt. Im englischen Sprachgebrauch wird dies als „fever of unknown origin“ (FUO) bezeichnet. Die meisten dieser Patienten (50–60%) leiden an autoimmunen Erkrankungen, Kollagenosen oder Malignomen. Lediglich bei 20–40% der Fälle finden sich Entzündungen und Infektionserkrankungen. Somit unterscheiden sich Patienten mit klassischem FUO deutlich von Patienten mit neutropenischen, nosokomialen und postoperativen Fieberzuständen, die in der Regel auf akut entzündliche Prozesse zurückzuführen sind [27]. Seit Neuestem wird das Kriterium der einwöchigen stationären Diagnostik durch das Kriterium einer adäquaten stationären oder ambulanten Diagnostik ersetzt, da die meisten Fieberzustände heute ambulant abgeklärt werden. 1991 wurde von Durak und Street eine neue und sehr sinnvolle Klassifikation von Fieberzuständen etabliert: 1. Klassisches FUO bei nicht neutropenischen und nicht immunkomprimierten Patienten, 2. Nosokomiales Fieber 3. Neutropenisches Fieber und 4. FUO, das mit einer HIV-Infektion assoziiert ist [12].

### kurzgefasst

**Patienten mit klassischem FUO unterscheiden sich deutlich von Patienten mit neutropenischen, nosokomialen und postoperativen Fieberzuständen, die in der Regel auf akute entzündliche Prozesse zurückzuführen sind.**

### Nuklearmedizinische Bildgebung bei Fieberzuständen



Es gibt eine ganze Reihe verschiedener nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden mit radioaktiv markierten Molekülen (im Folgenden Radiopharmaka oder „Tracer“ genannt), die auf molekularer Ebene den Nachweis eines Entzündungsherdes erlauben. Bei einer Entzündung kommt es zu einer Störung des intakten Endothels, welches eine semipermeable Barriere zwischen der Blutbahn und dem Bindegewebe darstellt. Dies erlaubt den Transport von Makromolekülen durch diese Barriere in das Interstitium. Ermöglicht wird dies durch Endothel und Membrandehiszenzen [22] und wie man seit Neuestem weiß durch einen transzellulären, Rezeptor-spezifisch (Rezeptorprotein gp 60) vermittelten Transport [1]. Die bei der nuklearmedizinischen Entzündungsszintigraphie zur Anwendung kommenden Radiopharmaka werden in unspezifisch (<sup>99m</sup>Tc-Nanokolloid, <sup>99m</sup>Tc- oder <sup>111</sup>In-HIG, <sup>67</sup>Gallium-Zitrat) und spezifisch bindende Radiopharmaka (<sup>99m</sup>Tc-<sup>111</sup>In Leukozytenszintigraphie bzw. Immunentzündungsszintigraphie) unterschieden. Die Leukozytenszintigraphie ist nur zur Darstellung granulözytärer Entzündungen geeignet. Die Anreicherung von markierten Granulozyten in granulözytär entzündlichen Prozessen erfolgt durch chemotaktische Reize, die die Granulozyten an den Ort der Entzündung leiten [13, 14].

Seit wenigen Jahren gibt es die Möglichkeit der in-vivo-Markierung aktivierter Leukozyten mit <sup>18</sup>F(Fluor-18)-Fluordeoxyglukose [(<sup>18</sup>F)FDG]. Der erhöhte Energiebedarf aktivierter Entzündungszellen wird primär über die Glykolyse aufrecht erhalten [10]. Infolgedessen überexprimieren aktivierte Leukozyten bestimmte Glukosetransporter-Isoformen, vorwiegend GLUT-1 und GLUT-3 [2, 9]. Dies erklärt die erhöhte Aufnahme von (<sup>18</sup>F)FDG in aktivierten und chronischen

**Tab. 1** Studien zur FDG-PET-Technik bei Patienten mit Fieber unklarer Genese.

Erstautor	Studiendesign	FDG-PET-Technik	Schlussfolgerung
Meller et al. [25]	Prospektiver Vergleich mit <sup>67</sup> Gallium-Zitrat (n = 20)	Zweikopf-Gammakamera in Konizidentztechnik	FDG-PET erfolgreich 55% PPW 92%, NPW 75% PET > <sup>67</sup> Gallium-Zitrat
Blockmanns et al. [5]	Prospektiver Vergleich mit <sup>67</sup> Gallium-Zitrat (n = 58)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 41% PET > <sup>67</sup> Gallium-Zitrat
Lorenzen et al. [21]	retrospektiv (n = 16)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 37% PPW 92%, NPW 100%
Bleeker-Rovers et al. [3]	retrospektiv (n = 35)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 37% PPW 87%, NPW 95%
Kjaer et al. [20]	prospektiver Vergleich mit <sup>111</sup> In-Granulozyten (n = 19)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 16% PPW 30%, NPW 67% <sup>111</sup> In-Granulozyten erfolgreich 26%
Buysschaert et al. [8]	prospektiv (n = 74)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 26%
Bleeker-Rovers et al. [4]	prospektiv, Multizenter (n = 70)	Vollring PET	FDG-PET erfolgreich 33% PPW 70%, NPW 92%

FDG-PET = Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie, PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert

Entzündungszellen. In vivo migrieren (<sup>18</sup>F)FDG-markierte Leukozyten analog zu <sup>111</sup>Indium oder <sup>99m</sup>Tc-HMPAO markierten Granulozyten primär ins mononukleäre Phagozytose-System (MPS; früher: retikuloendotheliales System), wobei dephosphoryliertes, aus den Zellen eluiertes (<sup>18</sup>F)FDG im Gehirn angereichert bzw. renal eliminiert wird. Aufgrund der hochenergetischen (<sup>18</sup>F)FDG-Bildgebungseigenschaften sind die tomographischen Abbildungen von brillanter Qualität. Eine geringe Aufnahme von (<sup>18</sup>F)FDG in gesunde Organe erlaubt ein hohes tomographisches Ziel-zu-Hintergrund-Verhältnis bereits 60 Minuten nach intravenöser Injektion. Veränderungen auf molekularer Ebene können dargestellt werden, noch bevor morphologische Strukturänderungen eingetreten sind, was einen klaren Vorteil gegenüber radiologischer Bildgebung mit CT oder MRT bedeutet. Aktuell mehren sich Veröffentlichungen, die die diagnostische Überlegenheit von (<sup>18</sup>F)FDG-PET [(<sup>18</sup>F)FDG-Positronen-Emissions-Tomographie] in Kombination mit der Computertomographie (CT) bei Patienten mit FUO gegenüber den herkömmlichen Untersuchungsmethoden dokumentieren [3, 4, 5, 8, 16, 20].

#### kurzgefasst

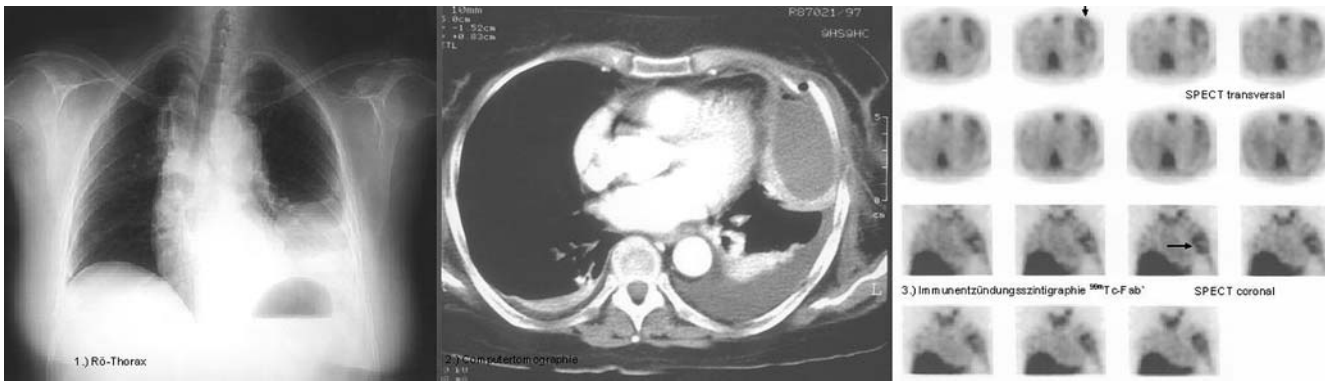
**Eine entzündungsspezifische nuklearmedizinische Bildgebung erfolgt über eine molekulare Darstellung von Granulozyten im Entzündungsherd. Hierzu sind verschiedene nuklearmedizinische Verfahren geeignet.**

#### Nuklearmedizinische Methoden zur Abklärung vom „klassischen“ FUO

In den meisten Fällen werden bei Patienten mit FUO radiologische Methoden wegen ihrer schnelleren Verfügbarkeit zeitlich vor nuklearmedizinischen Verfahren eingesetzt. In einer prospektiven Studie [25] wurde bei 59% der Patienten mindestens eine CT in Multislice-Technik (MSCT) durchgeführt, die keinen Beitrag zur endgültigen Diagnose leistete. Unter Zuhilfenahme eines nuklearmedizinischen Verfahrens (in den meisten Fällen (<sup>18</sup>F)FDG-PET) konnte bei mehr als der Hälfte dieser Patienten letztendlich doch noch eine diagnostische Klärung erreicht wer-

den. Meller et al. [25] konnten zeigen, dass Entzündungsszintigraphien mit Koinzidenz-PET (PET-fähige Gammakamera ohne CT) der MSCT allein bei FUO überlegen waren, da mittels PET die Floridität entzündlicher Prozesse beurteilt werden konnte, eine Unterscheidung von entzündlichen bzw. tumorösen Raumforderungen gelang und eine Artdiagnose von tumorösen Raumforderungen (Differenzierung von Hämatomen und dickwandigen Zysten an Abszessen [18]) deutlich besser möglich war. Zudem erlauben entzündungsszintigraphische Methoden vor dem Auftreten eines pathomorphologischen Korrelats in der Sonographie oder in der CT die Beurteilung entzündlicher Infiltrate im Gewebe. Die Kombination aus (<sup>18</sup>F)FDG-PET (molekulare Bildgebung) und CT (morphologische Bildgebung) erlaubt in der Fusion von (<sup>18</sup>F)FDG-PET-CT somit den zeitgleichen Nachweis von Veränderungen auf molekularer Ebene und im Gewebe.

Die Aufgabe eines bildgebenden Verfahrens bei Patienten mit FUO ist es, einen entzündlichen oder tumorösen Fokus zu diagnostizieren, der anschließend mit weiteren, z.B. bioptischen Methoden abgeklärt werden kann. Obwohl markierte Granulozyten bei der Diagnose einer granulozytären Pathologie eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, muss bedacht werden, dass bei Patienten mit klassischem FUO eine solche Pathologie bestenfalls bei 10–20% der Fälle vorliegt [19]. Die hieraus resultierende hohe Anzahl negativer entzündungsszintigraphischer Studien hilft dem überweisenden Arzt nur in den seltensten Fällen diagnostisch weiter, wenn beispielsweise bei einem M. Still ein septischer Fokus vor Einleitung einer Glukokortikoid-Therapie ausgeschlossen werden soll. Neben der Bestimmung der formalen diagnostischen Sensitivität und Spezifität ist die wichtigste Frage bei der diagnostischen Abklärung von FUO, bei wie vielen der untersuchten Patienten das szintigraphische Ergebnis für die endgültige Diagnose richtungweisend war. Während diese Angabe den prospektiven Publikationen entnommen werden kann (Tab. 1), vermisst man sie leider bei den retrospektiven Beurteilungen.



**Abb. 1** 59-jähriger Patient mit thorakalem Brennen, Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins bei Laboruntersuchungen. In chronologischer Reihenfolge wurden Untersuchungen durchgeführt. **A)** Röntgen Thorax mit unklarer Verschattung im linken Lungen Unterfeld. **B)** CT mit tumoröser Raumforderung und **C)** Immunentzündungsszintigraphie mit dem fragmentierten monoklonalen Antigranulozyten-Antikörper (Sulesomab) und Darstellung eines superinfizierten Lungenabszesses, was der endgültigen Diagnose entsprach. Fab'-Fragmente = fragmentierte monoklonale Antigranulozyten-Antikörper.

### Studien mit $^{111}\text{Indium}$ -markierten Leukozyten

Die prozentuale Anzahl der Entzündungsszintigraphien mit  $^{111}\text{Indium}$ -markierten Leukozyten, die entscheidend zur endgültigen Diagnose beitrugen, lag in den publizierten Serien lediglich zwischen 11 und 22% (im Median bei 17%) [11]. Völlig anders verhält es sich bei septischen Patienten, die mit  $^{111}\text{Indium}$ -markierten Leukozyten untersucht werden. Hier lag die Sensitivität und Spezifität der  $^{111}\text{Indium}$ -markierten Leukozytenszintigraphie bei 89 bzw. 95% [17]. Die Ergebnisse zeigen, dass sich diese Methode eher zur Suche okkulten Quellen bei einer Sepsis als zur Abklärung von klassischem FUO eignet.

### Studien zur Immunentzündungsszintigraphie

Die Auswertung mehrerer Studien zeigte, dass die Immunentzündungsszintigraphie bei Patienten mit FUO [15, 24] den Ergebnissen der Studien mit  $^{111}\text{Indium}$ -markierten Leukozyten vergleichbar war (► **Abb. 1**). Diagnostisch wegweisende Befunde konnten lediglich bei zwischen 24 und 33% der FUO-Patienten erbracht werden.

### Studien mit $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat

Lediglich in den USA und Asien, aber nicht in Europa wird  $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat als bevorzugtes Radiopharmakon bei der Abklärung von FUO angesehen [26], da  $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat hoch sensitiv, aber niedrig spezifisch sowohl bei akuten, chronischen

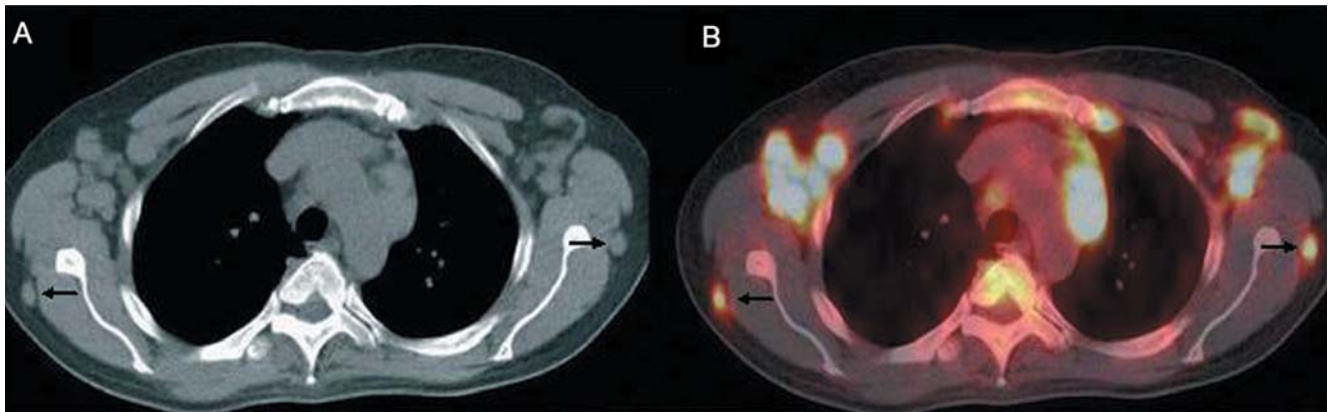
Entzündungen, als auch bei tumorösen Erkrankungen anreicht. Die prozentuale Anzahl der Untersuchungen, die wesentlich zur endgültigen Diagnose bei FUO-Patienten beitrugen, lag in den publizierten Studien zwischen 12 und 48% (im Median bei 28%) und somit höher als bei der Verwendung von  $^{111}\text{Indium}$ -markierten Leukozyten und Immunentzündungsszintigraphien [7].

### Studien mit ( $^{18}\text{F}$ )FDG

( $^{18}\text{F}$ )FDG speichert ähnlich wie  $^{67}\text{Gallium}$ -Zitrat in akuten und chronischen Entzündungen, autoimmunen Prozessen und in einer Anzahl von Tumoren an. Hierbei spielt die Überexpression von Glukosetransportern, insbesondere von GLUT-1, GLUT-3 und GLUT-5 und die gesteigerte tumorale Aktivität bestimmter Enzyme und Isoenzyme der Glykolyse, vor allem des Hexokinase-Isoenzym II, eine entscheidende Rolle [6]. Aktivierte Entzündungszellen genauso wie aktivierte Tumorzellen weisen einen hohen Energieverbrauch auf, dieser wird über die Glykolyse aufrecht erhalten. Unter dem Einfluss von Zytokinen werden Glukosetransporter-Isoformen, vorwiegend GLUT-1 und GLUT-3 überexprimiert, was die vermehrte Anreicherung von FDG in diesen Zellen erklärt. Desweiteren zeigen neutrophile Granulozyten und Makrophagen eine Überproduktion von Hexokinase II während ihres „respiratory burst“ [23].



**Abb. 2** 71-jähriger Patient mit kolorektalem Karzinom und Lungenmetastase. Bis auf eine leichte Erhöhung des entzündungsspezifischen Laborparameters C-reaktives Protein war der Patient ansonsten beschwerdefrei. **A)** Thorax-PET in transversaler Sicht, **B)** entsprechende CT-Schnittführung und **C)** Fusion aus CT und PET.



**Abb. 3** 66-jähriger Patient mit bilokulärem Non-Hodgkin-Lymphom-Befall retroscapuär. Der Patient klagte über Lymphknotenschwellung, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und subfebrile Temperaturen. **A)** CT in transversaler Schnittführung, **B)** Fusion aus CT und PET.

### Studienlage

Aktuell veröffentlichte prospektive Vergleichsstudien zwischen  $^{67}\text{Ga}$ -Zitrat und  $^{18}\text{F}$ FDG-PET bei Patienten mit FUO zeigten, dass  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT bei 55%–71% aller untersuchter Patienten in der Lage war, essentiell zur endgültigen Diagnose beizutragen [16, 4]. Unterscheidet man in diesen Studien zwischen erreger- und nicht-erregerbedingten Entzündungen, dann war die diagnostische Treffsicherheit von  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT bei den erregerbedingten Veränderungen mit > 90% am besten. Die Ursachen stellten hierbei abdominelle Abszesse, floride Tuberkulose, bakterielle Kolitiden, Divertikulitis und infizierte vaskuläre Prothesen dar. Selbst pulmonale Entzündungen, die weder radiologisch noch entzündungsszintigraphisch erkennbar waren, wurden nachgewiesen. Dagegen waren nicht erregerbedingte Entzündungen in 15–30% die Fieberursache. Diese Gruppe umfasst eine große Anzahl an autoimmunen entzündlichen Prozessen, Vaskulitiden, Kollagenosen und granulomatösen Erkrankungen. In dieser Patientengruppe war  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT diagnostisch eingeschränkt, da z.B. Lymphome bei Sarkoidose zwar problemlos nachweisbar waren, aber nicht von malignen NHL (Non-Hodgkin-Lymphom) differenziert werden konnten. Beim M. Still des Erwachsenen („Adult-on-set Still's disease“ [AOSD]) ließen sich lediglich unspezifische Veränderungen von Knochenmark, Milz und Lymphknoten dokumentieren. Der Wert der  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT liegt bei solchen Patienten wahrscheinlich am ehesten im Ausschluss eines septischen Geschehens.

Ganz anders verhält es sich bei Patienten mit Tumorfieber. Okkulte Tumore (kolorektale Karzinome (► Abb. 2), M. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome ([21]; ► Abb. 3) sind vor allem bei älteren FUO-Patienten häufig. Hämatoblastose, maligne Lymphome, Sarkome, Pankreaskarzinome, Hypernephrome und kolorektale Karzinome stellen eine häufig diagnostizierte Ursache für FUO dar [28]. Viele dieser Tumore, insbesondere M. Hodgkin, aggressive Non-Hodgkin-Lymphome und intraabdominelle Tumore eignen sich für die sehr sensitive Darstellung mittels FDG-PET-CT. Obwohl die FDG-PET-CT bei einer Vielzahl von Tumoren als Methode der Wahl beim Staging und bei der Evaluation des Therapieansprechens angesehen wird, hat sich die Technik bei der Abklärung prolongierter Fieberzustände noch nicht im gleichen Maß durchgesetzt. Die in den letzten 5 Jahren gewonnenen Daten lassen aber schon jetzt den Schluss

zu, dass FDG-PET-CT, zumindest beim klassischen FUO die bisherigen szintigraphischen Techniken sowie MSCT ersetzen wird.

### kurzgefasst

**$^{18}\text{F}$ FDG-PET erlaubt bei FUO-Patienten den positiven Nachweis tumoröser als auch entzündlich infektiöser Ursachen für das Vorhandensein von prolongiertem Fieber mit hoher diagnostischer Genauigkeit.**

### Konsequenzen für Klinik und Praxis

- $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT ist bei Patienten mit FUO derzeit unter allen radiologischen und nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren die Methode mit der höchsten positiven Nachweiswahrscheinlichkeit der Fieberquelle.
- Vor allem bei älteren Patienten erlaubt  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT wertvolle Zusatzinformationen, insbesondere beim Vorhandensein okkulterer Tumore.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Glossar

CT =	Computertomographie
(18F)FDG =	<sup>18</sup> F(Fluor-18)-Fluordeoxyglukose
<sup>111</sup> In =	Indium-111
<sup>99m</sup> Tc =	<sup>99</sup> (metastabil)-Technetium
<sup>99m</sup> Tc-Nanokolloid =	<sup>99m</sup> Tc markiertes Humanalbumin (im gesunden Gewebe nicht diffusionsfähiges nanometergroßes Kolloid (< 30 nm))
<sup>99m</sup> Tc- oder <sup>111</sup> In-HIG =	<sup>99m</sup> Tc- oder <sup>111</sup> In markiertes polyklonales Immunglobulin
HMPAO =	Hexamethylen-propylenaminnoxim
MRT =	Kernspintomographie
MSCT =	Multislice Computer Tomography = Mehrschicht Computer Tomographie
PET =	Positronen-Emissions-Tomographie

## Literatur

- Baldwin AL, Thurston G. Mechanics of endothelial cell architecture and vascular permeability. *Crit Rev Biomed Eng* 2001; 29: 247–278
- Barghouthi S, Everett KD, Speert DP. Nonopsonic phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* requires facilitated transport of D-glucose by macrophages. *J Immunol* 1995; 154: 3420–3428
- Bleeker-Rovers CP, Corstens FH et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of (18)F-FDG PET and (111)In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 622–626
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FH, Oyen WJ. Imaging of infectious diseases using [18F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 17–29
- Blockmans D, Knockaert D, Maes A et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001; 15,32: 191–196
- Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 2979–2985
- Buonomo C, Treves ST. Gallium scanning in children with fever of unknown origin. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 307–310
- Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D et al. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 151–156
- Chakrabarti R, Jung CY, Lee TP et al. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. *J Immunol* 1994; 152: 2660–2668
- Chung CJ, Hicklin OA, Payan JM, Gordon L. Indium-111-labeled leukocyte scan in detection of synthetic vascular graft infection: the effect of antibiotic treatment. *J Nucl Med* 1991; 32: 13–15
- Davies SG, Garvie NW. The role of indium-labelled leukocyte imaging in pyrexia of unknown origin. *Br J Radiol* 1990; 63: 850–854
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35–51
- Gratz S, Rennen HJ, Boerman OC et al. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-labeled autologous versus heterologous leukocytes for imaging infection. *J Nucl Med* 2002; 43: 918–924
- Gratz S, Gotthardt M, Pfestroff A et al. Exogenous cell stimulation for imaging infection. *The Open Medical Imaging Journal* 2008; 2: 42–48
- Gratz S, Behr TM, Herrmann A et al. Immunoscintigraphy (BW 250/183) in neonates and infants with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1037–1045
- Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of Unknown Origin: The Role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008; 49: 1980–1985
- Kelly MJ, Kalff V, Hicks RJ et al. <sup>111</sup>In-oxine labelled leukocyte scintigraphy in the detection and localization of active inflammation and sepsis. *Med J Aust* 1990; 152: 352–357
- Knöchel JQ, Koehler PR, Lee TG, Welch DM. Diagnosis of abdominal abscesses with computed tomography, ultrasound, and <sup>111</sup>In leukocyte scans. *Radiology* 1980; 137: 425–432
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253: 263–275
- Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and <sup>111</sup>In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1342–1343
- Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 779–783
- Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 11: 571–605
- Mamede M, Higashi T, Kitaichi M et al. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* 2005; 7: 369–379
- Meller J, Ivancevic V, Conrad M. Clinical value of immunoscintigraphy in patients with fever of unknown origin. *J Nucl Med* 1998; 39: 1248–1253
- Meller J, Altenvoerde G, Munzel U. 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: 1617–1625
- Peters AM. Nuclear medicine imaging in fever of unknown origin. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 61–73
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1–30
- Sørensen HT, Møllekjær L, Skriver MV et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 851–855