

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Jacob Steiger

**Diagnostische Aussagekraft der intratumoralen Kinetik
von O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin
zur Beurteilung
des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen mit der PET**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dimitrios Katsakas

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Dekan

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Sabel

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

**Diagnostische Aussagekraft der intratumoralen Kinetik
von O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin zur Beurteilung
des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen mit der PET**

Zerebrale Gliome sind hirneigene Tumore, die aus dem Stützgewebe des Gehirns, den Gliazellen entstehen. Sie werden je nach Ursprungszelltyp in Astrozytome, Oligodendrogliome, Mischformen oder Ependymome und nach ihrem Malignitätsgrad (WHO Grad I-IV) eingeteilt. Die Primärdiagnostik erfolgt heute meist mit der Magnetresonanztomographie (MRT), die in der Regel eine gute Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses erlaubt.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit der radioaktiv markierten Aminosäure O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-tyrosin (FET) liefert im Vergleich zu MRT zusätzliche Informationen zur Tumorausdehnung, zur Therapiekontrolle und zur Differenzierung von Rezidiv und Radionekrose. Des Weiteren wird zurzeit die Bedeutung der intratumoralen Kinetik von FET zur Differenzierung des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen erforscht.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Aussagekraft der FET-Kinetik zur Graduierung von zerebralen Gliomen an einer größeren Patientenzahl zu überprüfen. In die Auswertung wurden alle Patienten der Neurochirurgischen Klinik des UKD mit zerebralen Gliomen eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2012 im Forschungszentrum Jülich mittels FET-PET untersucht wurden und bei denen die Diagnose histologisch gesichert wurde (n=119).

Die Auswertung der FET-Daten erfolgte einerseits anhand der Bestimmung der Tumor/Hirn Quotienten sowie der kinetischen Analyse nach Pöpperl et al. (2006, 2007). Die diagnostische Aussagekraft der beiden Verfahren wurden mittels Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analyse ermittelt.

**Diagnostic significance of intratumoural kinetics
of O-(2-¹⁸F-fluorethyl)-L-tyrosine for PET assessment
of the degree of malignancy of cerebral gliomas**

Cerebral gliomas are brain tumours that originate from the supporting tissue of the brain, the glial cells. These are subdivided into astrocytomas, oligodendrogliomas, hybrid forms or ependymomas –depending on the respective original cell types–, and according to their degree of malignancy (WHO grades I-IV). Today, primary diagnostics are mostly done using magnetic resonance imaging (MRI), which in general allows for a good assessment of the localisation and extension of the process.

Compared to MRI, the positron emission tomography (PET) with the radioactively marked amino acid O-(2-[¹⁸F]fluorethyl)-L-tyrosine (FET) provides additional information on tumour spread, therapy monitoring and for the differentiation between tumour recurrence and radionecrosis. Besides, the significance of the intratumoural kinetics of FET as means to differentiate between the degrees of malignancy of cerebral gliomas is currently investigated.

The aim of this retrospective study was to examine the significance of the FET kinetics for the graduation of cerebral gliomas based on a larger patient population. The analysis therefore included all patients of the UKD Department of Neurosurgery with cerebral gliomas which had been examined between 2006 and 2012 at the Forschungszentrum Jülich by means of FET-PET and for whom the diagnosis had been histologically confirmed (n=119).

The evaluation of the FET data was first done through the determination of the tumour/brain ratio and second, by kinetic analysis according to Pöpperl et al. (2006, 2007). The diagnostic significance of both procedures was then determined by means of receiver operating characteristics (ROC) analysis.

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
CT	Computer Tomographie
FET	O-(2-[¹⁸ F]Fluorethyl-L-Tyrosin
FP	false positive
FN	false negative
HGG	hochgradige Gliome
LGG	niedriggradige Gliome
MET	L-[Methyl- ¹¹ C]-Methionin
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen -Emissions –Tomographie
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver Operating Characteristics
SUV	Standarized Uptake Value
T/Hmax	Tumor/Hirn-Quotient max
TP	true positive
TN	true negative
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
WHO	World Health Organisation
VOI	Volume of Interest

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	8
2. Zielsetzung	14
3. Material und Methoden	15
3.1 Physikalische Grundlagen der PET	15
3.2 Radiopharmaka	17
3.2.1 O-(2-18F-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)	18
3.3 Patientenkollektiv	19
3.4 Untersuchungsablauf und Datenakquisition	22
3.5 Datenauswertung	23
3.6 Datenanalyse und Statistik	25
4. Ergebnisse	27
5. Diskussion	31
6. Zusammenfassung	35
7. Literaturverzeichnis	36
8. Danksagung	45

1. Einleitung

Die häufigsten hirneigenen Tumoren beim Menschen sind die Gliome. Hirneigene Tumoren sind Tumoren, die aus dem Gehirn selbst entstehen. Gliome entwickeln sich aus dem Stützgewebe des Gehirns, den Gliazellen. Sie treten vergleichsweise selten auf und ihre Inzidenz beläuft sich auf ca. 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Ostrom et al., 2014). Sie werden je nach zytogenetischem Ursprung in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome oder Mischformen und nach ihrem Malignitätsgrad (WHO Grad I-IV) eingeteilt (Ohgaki and Kleihues, 2005).

Die häufigsten Gliome, die Astrozytome, entstehen aus den Astrozyten, die selteneren Oligodendrogliome aus den Oligodendrozyten und die sehr seltenen Ependymome aus den Ependymzellen. Die aktuelle Version der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems unterteilt die primären Hirntumoren nach histopathologischen Kriterien in die Malignitätsgrade Grad I bis IV. Dabei werden histopathologische Parameter wie Zell- und Kernpolymorphie, erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoserate, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen in Abhängigkeit von der Artdiagnose als Zeichen der Anaplasie (Grad III oder IV) gewertet und erstmals auch molekulare Parameter berücksichtigt (Louis et al., 2007; Louis et al., 2016). WHO Grad I bezeichnet gutartige Tumoren, die nicht in das umgebende Gewebe hineinwachsen und durch eine operative Entfernung heilbar sind. WHO Grad-II-Tumoren sind auch gutartige Tumoren, die aber durch das infiltrative Wachstum -sehr häufig zu Rezidiven neigen.

Die Gliome der WHO Grad III sind bösartige, schnell wachsende Tumore mit schlechter Prognose. WHO Grad-IV-Gliomen (Glioblastoma multiforme) sind die bösartigsten Tumoren. Sie wachsen rasch und führen schnell zum Tod. Gliome der WHO Grade II-IV wachsen diffus und sind durch lokale Therapien nicht heilbar.

Die Therapie von Gliomen besteht in der chirurgische Resektion, Chemotherapie und Bestrahlung. Trotz der großen Anstrengungen, die Therapie primärer Hirntumore zu verbessern, bleibt die mittlere Überlebenszeit mit 5 - 10 Jahren für niedriggradige Gliome WHO Grad II, 2 -3 für anaplastische Gliome WHO Grad III und 1,5 Jahren für Glioblastome WHO Grad IV unbefriedigend (Ohgaki and Kleihues, 2005).

Bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor ist die MRT diagnostisches Mittel der Wahl (DeAngelis, 2001). Sie kann pathologische Läsionen mit hoher Sensitivität und demgegenüber eingeschränkter Spezifität darstellen, lokalisieren und charakterisieren. Standardmäßig werden in der Hirntumordiagnostik T1-, T2-, protonengewichtete und FLAIR (= Fluid-Attenuated Inversion Recovery) -Sequenzen eingesetzt, sowie T1 mit Kontrastverstärkung durch paramagnetische Substanzen (wie Gadolinium). Dennoch ist es in der MRT häufig schwierig, den Tumor von unspezifischen Gewebsveränderungen abzugrenzen. Die Differenzierung des Tumors vom umgebenden Ödem ist bei zerebralen Gliomen nicht zuverlässig, insbesondere bei Tumoren, die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Störung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen (Jansen et al., 2000). Posttherapeutisch kommen oft KM-Anreicherungsmuster vor, die eine Differenzierung zwischen radiogenen Veränderungen und Tumorezidiven schwierig machen (Brandsma and van den Bent, 2009; Wen et al., 2010). Die konventionelle Computertomographie (CT) wird überwiegend bei Notfalluntersuchungen und bei Tumoren mit Knocheninfiltration oder Verkalkungen durchgeführt.

Die PET, ein nuklearmedizinisches Verfahren, bietet hier wesentliche Zusatzinformationen, die eine klinisch relevante Verbesserung der Diagnostik von zerebralen Gliomen ermöglicht. Der in der Tumordiagnostik am häufigsten verwendete PET-Tracer ist [18F]-Fluorodeoxyglukose (FDG). FDG, ein Glukose-Analogon, zeigt eine gesteigerte Aufnahme im Falle von metabolisch aktiven Tumoren. Das beruht auf einer erhöhten Glukosetransport in Tumorzellen bei einer vermehrten Expression von GLUT-Transportproteinen, einer verstärkten Hexokinase-Reaktion mit einer gesteigerten Aktivität der Hexokinase und einem reduzierten Spiegel von Glukose-6-Phosphatase (Di Chiro et al., 1982; Del Sole et al., 2001; Chen, 2007).

Die FDG-Anreicherung korreliert mit dem Malignitätsgrad der Tumoren, kann anaplastische Areale für die gezielte Biopsie identifizieren und kann dazu beitragen zwischen Rezidiv und Radionekrose zu unterscheiden (Goldman et al., 1997; Kaschten et al., 1998; Santra et al., 2012). Bei niedriggradigen Gliomen kann die FDG-PET eine Entdifferenzierung erfassen und dem Neuroonkologen helfen, den Zeitpunkt für den Einsatz aggressiver Therapien zu determinieren (De Witte et al., 1996).

Wegen des hohen Glukosestoffwechsels im normalen Hirngewebe ist jedoch eine Differenzierung des Tumorgewebes von gesundem Hirngewebe mit der FDG-PET schwierig (Herholz et al., 2012). Eine weitere Einschränkung resultiert aus der erhöhten

Aufnahme von FDG in entzündlich verändertem Gewebe. Während einige Autoren über einen hohen prognostischen Wert der FDG Anreicherung in Gliomen berichten (Chen, 2007), konnten andere Autoren keine prognostischen Nutzen der FDG PET nachweisen (Kim et al., 2005). Der in früheren Studien berichtete Einsatz der FDG-PET in der Differenzial- und Rezidivdiagnostik wird aufgrund häufiger unspezifischer Anreicherungen inzwischen sehr kritisch gesehen (Ricci et al., 1998).

Neben FDG werden auch radioaktiv markierte Aminosäuren seit vielen Jahren erfolgreich zur Erfassung des Tumorstoffwechsels eingesetzt. Die Tumorzellen zeigen durch eine gesteigerte Expression von Aminosäuretransportproteinen eine erhöhte Aminosäureaufnahme (Langen et al., 2006). Vor allem konnten bei der Diagnostik von zerebralen Gliomen Ergebnisse erzielt werden, die die Aussagekraft der morphologisch orientierten Verfahren CT und MRT bereicherten und ergänzten.

Radioaktiv markierte Aminosäuren sind in der Hirntumordiagnostik spezifischer als FDG (Del Sole et al., 2001; Galldiks and Langen, 2015). Die Anreicherung von Aminosäuren in Makrophagen und anderen Entzündungszellen ist geringer (Kaim et al., 2002; Salber et al., 2007). **Außerdem** können zerebrale Gliome mit hohem Kontrast im Vergleich zum gesunden Gewebe abgegrenzt werden, da die Aufnahme von Aminosäuren im gesamten gesunden Hirngewebe relativ gering und sehr homogen ist (Galldiks and Langen, 2012).

Zahlreiche Aminosäuren wurden bereits radioaktiv markiert, um ihre Bildgebungseigenschaften zu untersuchen. Dabei unterscheiden sich die radioaktiv markierten Aminosäuren wesentlich bezüglich des Aufwands in der Synthese, in der Bioverfügbarkeit, der physikalischen Halbwertszeit der verwendeten Radioisotope, der Verteilung und der Bildung von Metaboliten im Körper. Der in früheren Studien am häufigsten genutzte Aminosäure-Tracer ist [^{11}C]-Methionin (Jager et al., 2001; Herholz et al., 2007; Herholz et al., 2012).

Bereits seit 30 Jahren werden PET-Untersuchungen mit der Aminosäure [^{11}C]-Methionin (MET) in der Diagnostik von zerebralen Gliomen erfolgreich eingesetzt.

Mittels stereotaktischer Serienbiopsie oder histologischer Daten nach Obduktionen konnten in vielen Vergleichsstudien zwischen der Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und der MET-PET gezeigt werden, dass die PET-Untersuchung mit MET das zuverlässigere Verfahren für die Beurteilung der Tumorausdehnung von zerebralen Gliomen ist (Moskin et al., 1989; Kracht et al., 2004).

Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die MET-PET geeignet ist, um in einem inhomogenen Gliom die Region mit den stärksten anaplastischen Veränderungen zur Planung der Biopsie zu bestimmen (Goldman et al., 1996; Pirotte et al., 2005).

Die Vorhersagekraft der MET-PET zur Abschätzung des Malignitätsgrades von Gliomen sowie ihre prognostische Bedeutung sind kontrovers.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ^{11}C ist die Anwendung von MET auf wenige Zentren mit eigenem Zyklotron zur Herstellung des Radionuklids begrenzt. Transporte zu entfernten PET-Zentren, die über kein eigenes Zyklotron verfügen, sind nicht realisierbar. Wegen dieser Probleme konnte die MET-PET trotz überzeugender klinischer Ergebnisse nicht in der Routinediagnostik etabliert werden.

Aus diesem Grunde wurde seit vielen Jahren versucht, Aminosäure-Tracer mit einer längeren Halbwertszeit zu entwickeln. Aminosäuren mit dem Fluorisotop ^{18}F , mit einer Halbwertszeit von 109,7 Minuten, stellen eine hervorragende Option dar. Unter anderem wurden die Tracer $2[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-Tyrosin}$, $[^{18}\text{F}]\text{1-Amino-3-Fluorcyclobutan-1-Carboxylsäure}$ und $3,4\text{-dihydroxy-6-}[^{18}\text{F}]\text{-fluoro-L-phenylalanine}$ (FDOPA) synthetisiert (Coenen et al., 1989; Shoup et al., 1999; Sasajima et al., 2013; Odewole et al., 2014). Leider konnten diese fluorierten Aminosäuren wegen ihrer ineffizienten Syntheseverfahren nicht in ausreichenden Mengen produziert werden, um eine breitere klinische Anwendung zu ermöglichen. Erst im Jahre 1996 ist es im Forschungszentrum Jülich mit der Entwicklung der Aminosäure $\text{O-(2-}^{18}\text{F-Fluoroethyl)-L-Tyrosin}$ (FET) gelungen, eine ^{18}F -markierte Aminosäure in ausreichender Menge für den klinischen Einsatz herzustellen. FET kann wie FDG von Abteilungen mit Zyklotron zu mehreren PET-Zentren transportiert werden, was eine breite Anwendung der Aminosäure-PET mit FET in der klinischen Diagnostik ermöglicht (Wester et al., 1999; Hamacher and Coenen, 2002; Galldiks and Langen, 2015).

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die mit der radioaktiv markierten Aminosäure FET im Vergleich zur MRT zusätzliche Informationen zur Tumorausdehnung, zur Therapiekontrolle und zur Differenzierung von Rezidiv und Radionekrose liefert (Pöpperl et al., 2004; Pauleit et al., 2005; Pöpperl et al., 2006a; Galldiks et al., 2012; Galldiks et al., 2015; Albert et al., 2016b). Eine wichtige Rolle spielt die FET-PET zusätzlich bei der Beurteilung der Prognose von Patienten mit niedriggradigen Gliomen. Während einige dieser Patienten ohne Therapie einen stabilen

Verlauf mit exzellenter Lebensqualität über Jahrzehnte aufweisen, zeigen andere einen raschen Tumorprogress und eine schlechte Prognose. Bis heute ist der individuelle Verlauf bei Patienten nicht vorhersehbar und die Behandlungsstrategie kontrovers, obwohl einige Faktoren bekannt sind, die mit einer guten bzw. schlechten Prognose assoziiert sind. In einer prospektiven Studie erwiesen sich die FET-Anreicherung und das Muster einer diffusen bzw. umschriebenen Tumordarstellung in der MRT als statistisch signifikante Parameter zur Vorhersage der Prognose von Patienten mit niedriggradigen Gliomen (Floeth et al., 2007). Im MRT gut abgrenzbare Grad-II-Gliome mit fehlender FET-Anreicherung weisen eine exzellente Prognose auf, sodass mit der kombinierten FET-PET/MRT-Diagnostik eine Untergruppe von Patienten identifiziert werden kann, bei denen therapeutische Maßnahmen mit Zurückhaltung eingesetzt werden können.

Die Aussagekraft der FET-PET zur nicht-invasiven Bestimmung des Malignitätsgrades von Gliomen ist begrenzt. Mit der Bestimmung der Tumor/Hirn-Quotienten konnten Unterschiede der FET-Anreicherung bei Tumoren verschiedener Malignitätsgrade berichtet werden, die aber wegen eines größeren Überlappungsbereich nicht zuverlässig sind (Rapp et al., 2013; Dunet et al., 2016). Dies beruht zum Teil auf der relativ hohen Aminosäureanreicherung in Oligodendrogliomen, die im Vergleich zu Astrozytomen eine bessere Prognose aufweisen (Pöpperl et al., 2007; Manabe et al., 2015). Ursache sind vermutlich eine höhere Zelldichte und Gefäßdichte dieser Tumore im Vergleich zu Astrozytomen (Wyss et al., 2007; Stockhammer et al., 2008). Die Genauigkeit der statischen Aminosäure PET zur Differenzierung zwischen hochgradigen und niedriggradigen Gliomen liegt bei 70 – 80 % (Pöpperl et al., 2007; Rapp et al., 2013).

Des Weiteren wird zurzeit die Bedeutung der intratumoralen Kinetik von FET zur Differenzierung des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen erforscht. Während typischerweise niedriggradige Gliome eine anfänglich niedrige Anreicherung aufweisen, die sich danach stetig erhöht, zeigen höhergradige Gliome einen Aktivitätsabfall nach zunächst hoher Anreicherung. Dieses Phänomen konnte bei der PET mit den Aminosäuretracern MET und FDOPA nicht beobachtet werden und scheint eine besondere Eigenschaft von FET zu sein (Moulin-Romsee et al., 2007; Kratochwil et al., 2014). Durch Analyse der FET Kinetik in selektierten Tumorregionen wurde in einigen Studien eine Differenzierung von hochgradigen und niedriggradigen Gliomen mit einer Genauigkeit von bis zu 90 % erreicht (Weckesser et al., 2005; Pöpperl et al., 2006b; Pöpperl et al., 2007; Calcagni et al., 2011). Demgegenüber berichten andere Autoren über

eine deutlich geringere Genauigkeit der dynamischen Analyse zur Graduierung von Gliomen von lediglich 71 % (Malkowski et al., 2015).

2. Zielsetzung

Die diagnostische Aussagekraft der intratumoralen Kinetik von O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) zur Beurteilung des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen wird kontrovers diskutiert (Weckesser et al., 2005; Pöpperl et al., 2007; Calcagni et al., 2011; Malkowski et al., 2015; Albert et al., 2016a).

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Aussagekraft der FET-Kinetik zur Graduierung von zerebralen Gliomen an einem größeren Patientengut zu überprüfen. Dabei wurden verschiedene quantitative Parameter zur Beurteilung der FET-Kinetik wie Time-to-peak und die Steigung der Ausgleichsgeraden in der Mittel- bis Spätphase (10-40 min p.i.) verwendet. Die Daten der kinetischen Analyse wurden mit der Aussagekraft der statischen Parameter des maximalen und mittleren Tumor/Hirnquotienten (T/Hmax, T/Hmean) sowohl in der Frühphase der FET Kinetik 5 – 15 min als auch in der späten Phase 20-40 min p.i. verglichen.

In die Auswertung wurden 90 Patienten der Neurochirurgischen Klinik des UKD mit zerebralen Gliomen eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2012 im Forschungszentrum Jülich mittels FET-PET untersucht wurden und bei denen die Diagnose histologisch gesichert wurde.

3. Material und Methoden

3.1 Physikalische Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Atomkerne, die relativ zu ihrem Neutronengehalt einen Protonenüberschuss besitzen, gehen durch radioaktiven β -Zerfall in einen stabileren Energiezustand über. Beim β -Zerfall zerfällt ein Proton(p) in ein Neutron (n), wobei ein Positron (e^+) und ein Elektron-neutrino(ν^-) emittiert werden. Folgende Reaktion findet statt: $p \rightarrow n + e^+ + \nu^-$. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt gleich, es erniedrigt sich jedoch die Ordnungszahl um den Wert eins. Zum Beispiel entsteht beim β^+ -Zerfall von Fluor-18 (^{18}F) das stabile Sauerstoffisotop Sauerstoff-18 (^{18}O).

Das Neutrino entweicht ohne Wechselwirkung von seinem Entstehungsort, während das Positron durch das Gewebe abgebremst wird. Positronen sind die Antiteilchen der Elektronen mit positiver Ladung. Kommt das Positron zur Ruhe, vereinigt es sich mit einem Elektron aus seinem Umfeld und bildet ein Positronium. Die Massen von Positron und Elektron wandeln sich im Zuge der Annihilation in elektromagnetische Strahlung um. Es entstehen zwei Photonen (γ -Quant), die aufgrund der Impuls- und Energieerhaltung in gegengesetzter Richtung auseinander abgestrahlt werden. Jedes Photon trägt eine Energie von 511 keV, genau die halbe Energie des Positrons(Turkington, 2001).

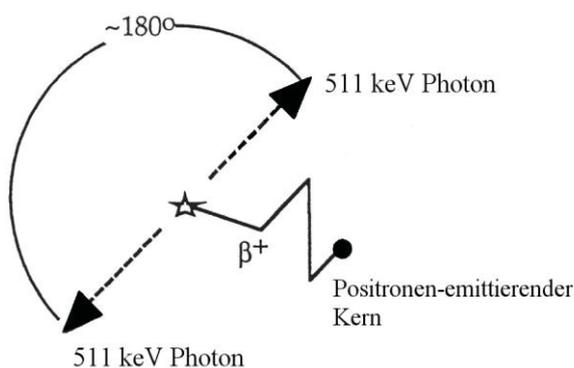


Abbildung 1: Schema der Positronenemission und Annihilation.

Bei einer PET-Untersuchung wird dem Patienten ein mit Positronenstrahlern markiertes Radiopharmakon verabreicht, meist durch Injektion. Der Patient wird auf einem beweglichen Tisch so positioniert, dass der zu untersuchende Körperabschnitt im Untersuchungsbereich der Detektoren liegt. Das Detektorsystem des Positronen-Emissions-Tomographen besteht aus einigen hundert ringförmig angeordneten Szintillationsdetektoren. Als Szintillationskristalle werden z.B. Bismutgermanat „BGO“ ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) oder Cer-dotiertes Lutetiumyttriumorthosilikat „LYSO“ (Lu_2YSiO_5) bzw. Lutetiumoxyorthosilikat „LSO“ (Lu_2SiO_5) verwendet. Mehrere Ringdetektorsysteme sind nötig, um ausgedehnte Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen in einem Messablauf erfassen zu können. Wenn zwei Photonen gleichzeitig (in einem Zeitfenster von wenigen Nanosekunden) auf zwei gegenüberliegende Detektoren treffen, wird dies als Annihilation auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren angenommen (Line of Response, LOR bzw. Koinzidenzlinie). Die Photonen werden vom Detektionssystem des PET-Scanners detektiert und in Lichtimpulse umgewandelt. Die Photomultiplier wandeln die Lichtimpulse in elektrische Signale, die in dem nachgeschalteten Rechner zu entsprechende Schnittbilder verarbeitet werden. Heutige PET-Geräte weisen eine Bildauflösung von 4-5 mm auf.

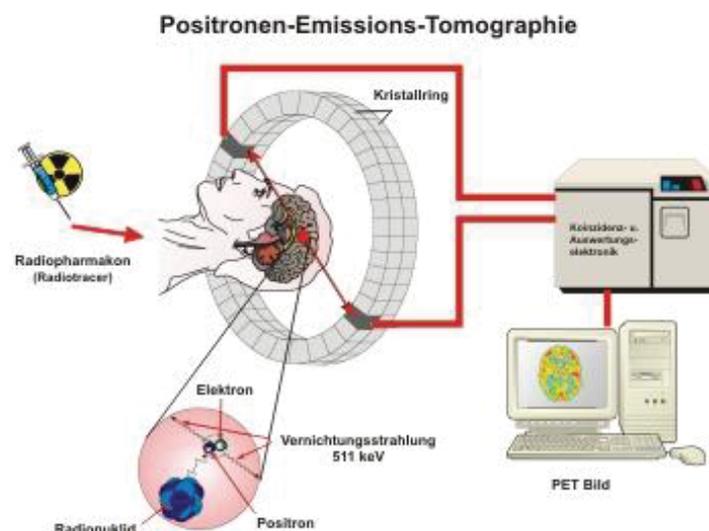


Abbildung 2: Funktionsprinzip des Positronen-Emissions-Tomographen

Störeinflüsse wie Streukoinzidenzen, zufällige Koinzidenzen und Totzeiten verschlechtern den Bildkontrast. Mathematische Korrekturen sind somit nötig. Bei Streukoinzidenz wird mindestens eines der beiden Photonen aus einer Annihilation vor dem Nachweis im Objekt gestreut. Die Folge ist eine falsche LOR. Zufällige Koinzidenzen treten auf, wenn zwei Photonen aus unterschiedlichen Annihilationsereignissen zufällig zur selben Zeit an zwei gegenüberliegende Detektoren registriert werden. Dann werden sie fälschlicherweise als Annihilation interpretiert. Bei hoher Strahlungsaktivität können wegen der begrenzten Verarbeitungsgeschwindigkeit der Detektoren Totzeiten entstehen. Die Detektoren können die Photonen nicht mehr getrennt nachweisen. Zuletzt muss noch die Absorption der Strahlung im Körper mittels einer Schwächungskorrektur korrigiert werden.

3.2 Radiopharmaka

Radiopharmaka sind chemische Verbindungen, die mit einer geringen Menge eines kurzlebigen radioaktiven Nuklids markiert sind. Sie werden vom Organismus in den gewöhnlichen Stoffwechsel eingebaut. In der PET-Diagnostik sind die wichtigsten Isotopen Sauerstoff-15 (^{15}O), Stickstoff-13 (^{13}N), Kohlenstoff-11 (^{11}C) und Fluor-18 (^{18}F) die jeweils eine unterschiedliche Halbwertszeit und einen unterschiedlichen Anwendungsbereich haben. Eine klinische Anwendung von ^{15}O , ^{13}N und ^{11}C ist aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeiten auf wenige Zentren begrenzt.

Nuklid	Halbwertszeit
Sauerstoff-15 (^{15}O)	2,05 min
Stickstoff-13 (^{13}N)	9,96 min
Kohlenstoff-11 (^{11}C)	20,4 min
Fluor-18 (^{18}F)	109,7 min

Tabelle 1: Halbwertszeiten von Radionukliden

3.2.1 O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosin(FET)

Mit der Synthese von O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) ist es gelungen, eine ¹⁸F-markierte Aminosäure zu entwickeln, die in größeren Mengen für den klinischen Einsatz produziert werden kann. FET kann wie FDG von Abteilungen mit Zyklotron zu mehreren PET-Zentren transportiert werden, was eine breite Anwendung des Aminosäure-PET mit FET in der klinischen Diagnostik ermöglicht (Wester et al., 1999; Hamacher and Coenen, 2002).

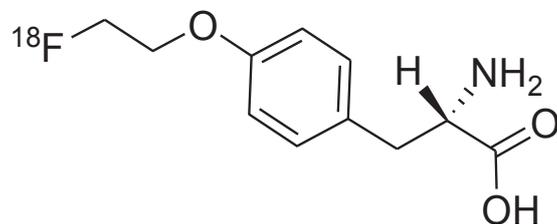


Abbildung 3: Chemische Formel von O-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET)

Für die FET stehen zwei Radiosynthesewege zur Verfügung. Das originäre zweistufige Verfahren (Wester et al., 1999), das zwei Reinigungsschritte mittels High Performance Liquid Chromatography HPLC erfordert und ein automatisierbares Eintopfverfahren, welches für die Routineproduktion höhere Effizienz gewährleistet (Hamacher and Coenen, 2002). Nach intravenöser Injektion reichert sich FET innerhalb von ca. 15 min im Tumor- und Hirngewebe an. Die Anreicherung von FET in Tumoren basiert nicht auf einem Einbau in die Proteine oder einem anderen Stoffwechselweg, sondern auf einem erhöhten Transport über spezifische Aminosäuretransporter (Heiss et al., 1999; Wester et al., 1999; Habermeier et al., 2015). Eine Radioaktivitätsdosis von 185 MBq FET ist für eine Hirnuntersuchung ausreichend. Die Strahlenbelastung (effektive Dosis) einer FET-PET-Untersuchung beträgt 16,5 µSv/MBq bzw. 3 mSv/185 MBq und liegt damit im Rahmen üblicher Röntgenuntersuchungen (Langen et al., 2006; Langen et al., 2011). FET ist nicht toxisch. Die toxikologische Testung von FET ergab nach Applikation von bis zu 150 µg/kg Körpergewicht keinen Hinweis auf körperliche Veränderungen (Langen et al., 2006). Bei über 4500 diagnostischen Anwendungen mit der FET-PET im Institut für

Neurowissenschaften und Medizin des Forschungszentrums Jülich wurden bisher keine Nebenwirkungen festgestellt.

3.3 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 90 Patienten der Neurochirurgischen Klinik des UKD mit zerebralen Gliomen eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2012 im Forschungszentrum Jülich mittels FET-PET untersucht wurden und bei denen die Diagnose histopathologisch gesichert wurde. Eine Übersicht über das Patientenkollektiv gibt Tabelle 2.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien kamen zur Anwendung:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit präoperativer FET-PET des Gehirns.
- Patienten mit histopathologisch gesicherter Diagnose.
- Rechtswirksame Einwilligung.

Ausschlusskriterien:

- Stillende, Schwangere und Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht sicherausgeschlossen werden konnte.
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand.
- Nicht geschäftsfähige Personen und Personen in behördlicher oder gerichtlicher Verwahrung.

Für die PET-Untersuchungen lag ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Studennummer 2438). Es bestand eine Genehmigung des Bundesamts für Strahlenschutz nach §§ 23 und 24 der Strahlenschutzverordnung (Genehmigung Z 5 – 22461/2-2004-071) für die Anwendung von O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin für die Tumordiagnostik mit PET. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte die erforderlichen Unterlagen gemäß § 40 AMG erhalten.

Die klinische Prüfung von O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin wurde den zuständigen Behörden gemäß § 67 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) angezeigt. Für die PET-Untersuchungen aller Patienten wurde zur Erfüllung gesetzlicher Schadensersatz-Verpflichtungen vor allem unter Berücksichtigung des §23 der Strahlenschutzverordnung vom Forschungszentrum Jülich eine Probandenversicherung abgeschlossen. Eine Übersicht des Patientenkollektivs zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2

Nr.	Alter	Geschlecht	Histologie	Low/High Grad	Therapie
1	56	M	Astrozytom Grad III	HG	ja
2	37	M	Oligoastrozytom Grad III	HG	ja
3	40	M	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
4	31	M	Oligoastrozytom Grad III	HG	ja
5	58	M	Glioblastom Grad IV	HG	ja
6	47	W	Glioblastom Grad IV	HG	ja
7	64	W	Astrozytom Grad III	HG	ja
8	33	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
9	24	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
10	36	W	Astrozytom Grad II	LG	nein
11	42	M	Oligoastrozytom Grad III	HG	nein
12	62	W	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
13	49	W	Astrozytom Grad III	HG	ja
14	40	W	Astrozytom Grad II	LG	ja
15	42	M	Astrozytom Grad III	HG	ja
16	74	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
17	11	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
18	12	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
19	49	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
20	49	W	Astrozytom Grad III	HG	nein
21	54	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
22	54	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
23	41	W	Astrozytom Grad II	LG	nein
24	36	W	Oligodendrogliom Grad III	HG	nein
25	33	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
26	27	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
27	58	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
28	46	W	Astrozytom Grad II	LG	nein
29	44	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
30	35	W	Astrozytom Grad II	LG	nein
31	84	M	Gliose Grad II	LG	nein
32	34	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
33	37	W	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
34	39	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
35	42	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
36	55	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
37	61	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
38	50	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
39	49	W	Astrozytom Grad III	HG	nein
40	52	M	Astrozytom Grad III	HG	nein

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	Alter	Geschlecht	Histologie	Low/High Grade	Therapie
41	46	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
42	53	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
43	39	W	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
44	38	M	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
45	44	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
46	64	W	Astrozytom Grad III	HG	nein
47	13	W	Astrozytom Grad II	LG	nein
48	21	M	Glioblastom Grad IV	HG	ja
49	85	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
50	70	W	Glioblastom Grad IV	HG	nein
51	67	W	Glioblastom Grad IV	HG	nein
52	42	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
53	55	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
54	41	W	Astrozytom Grad III	HG	nein
55	57	W	Astrozytom Grad III	HG	nein
56	31	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
57	54	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
58	20	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
59	66	W	Oligodendrogliom Grad III	HG	nein
60	69	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
61	50	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
62	54	M	Oligodendrogliom Grad II	LG	nein
63	41	M	Oligodendrogliom Grad III	HG	nein
64	64	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
65	61	M	Glioblastom Grad IV	HG	ja
66	45	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
67	33	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
68	59	W	Astrozytom Grad II	LG	ja
69	62	M	Gliosarkom Grad IV	HG	ja
70	55	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
71	49	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
72	60	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
73	42	W	Astrozytom Grad III	HG	nein
74	34	M	Astrozytom Grad III	HG	ja
75	32	M	Oligoastrozytom Grad III	HG	nein
76	36	M	Astrozytom Grad II	LG	ja
77	62	W	Astrozytom Grad II	LG	nein
78	57	M	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
79	58	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
80	20	W	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
81	26	M	Astrozytom Grad II	LG	nein
82	43	W	Oligodendrogliom Grad II	LG	nein
83	13	M	Astrozytom Grad II	LG	ja
84	31	M	Oligoastrozytom Grad II	LG	nein
85	49	M	Glioblastom Grad IV	HG	nein
86	38	W	Astrozytom Grad II	LG	ja
87	71	M	Astrozytom Grad III	HG	nein
88	31	W	Astrozytom Grad III	HG	ja
89	38	M	Oligodendrogliom Grad II	LG	nein
90	23	M	Astrozytom Grad II	LG	nein

3.4 Untersuchungsablauf und Datenakquisition

Die PET-Untersuchungen wurden im Forschungszentrum Jülich durchgeführt. Die Patienten blieben vor der Untersuchung mindestens 4 Stunden nüchtern, um die Konzentration kompetierender Aminosäuren im Plasma während der Untersuchung gering zu halten.

Bei der Durchführung der FET-PET-Untersuchungen war folgender Ablauf festgelegt:

- Patient mindestens 4 Stunden nüchtern
- Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Aufklärung des Patienten mit Einholung der Einverständniserklärung.
- Injektion von 180-300 MBq O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET), ca. 2,5-3 MBq FET pro kg Körpergewicht.
- Positionierung des Patienten im PET-Scanner
- Durchführung von Transmissionsscans
- Dynamische PET-Aufnahme 0-50 min p.i.

Die Untersuchungszeit betrug 50 min (16 Frames, 5×1 min, 5×3 min und 6×5 min). Für jedes Zeitfenster wurden 63 Schichten mit je 128×128 Voxeln mit einer Größe von je 2×2×2.45 mm³ rekonstruiert.

3.5 Datenauswertung

Zur Quantifizierung der Traceraufnahme wurden der so genannte Standardized Uptake Value (SUV) berechnet, indem die Radioaktivitäts-Konzentration im Gewebe auf die injizierte Dosis und das Körpergewicht normalisiert wurde.

$$SUV = \frac{\text{Gewebskonzentration (Bq/g)}}{\text{Injizierte Dosis (Bq/Körpergewicht(g))}}$$

Zur Auswertung der PET Daten wurde die Software PMOD (Version 3.4 für Windows 7, Medical Imaging Software, Zürich, Schweiz) eingesetzt. PMOD ermöglicht eine individuelle Definition von Volumes of interest (VOI) sowie zahlreiche Optionen zur Auswertung dynamischer Datensätze. Die VOIs wurden im statischen 20-40 min Bild definiert und auf die dynamischen Datensätze übertragen. In den meisten Fällen lagen zusätzliche MRT Bilder vor, die mit den PET-Daten fusioniert wurden. In einigen Fällen erfolgte die Generierung der VOIs unter Zuhilfenahme der MRT Bilder.

Nach Definition des Tumorbereichs mit erhöhter FET-Aufnahme, erfolgte die Bestimmung des Referenzbereiches im gesunden Hirngewebe. Als Referenzregion wurde ein VOI mit einem Radius von 10 mm in der kontralateralen, unauffälligen Hemisphäre verwendet, die sowohl Anteile der grauen als auch der weißen Hirnsubstanz einschloss. Die FET-Aufnahme in der Tumorregion wurde durch Positionierung einer VOI ermittelt.

Zur Definition der Tumorregion für die kinetische Analyse wurde zunächst das Maximum der FET Anreicherung in der Tumorregion ermittelt, dann die exakte Lokalisation mittels X,Y,Z Koordinate dokumentiert und anschließend die VOI auf das Maximum der FET Aufnahme (20-40min) zentriert.

Anschließend wurde um das Maximum der FET-Aufnahme eine Isokontur mit dem 1,6 fachen der mittleren Referenz FET-Aufnahme (Tvol 1.6) gelegt. Mit diesem Grenzwert konnte in einer Biopsie-kontrollierten Studien die beste Trennung zwischen Gliomgewebe und peritumoralen Gewebe erreicht werden (Pauleit et al., 2005). Mit dieser Methode kann das Tumolvolumen automatisch und reproduzierbar erfasst werden, allerdings können sich durch unterschiedliche Wahl der Referenzregion Abweichungen ergeben. Die FET Aufnahme in dieser VOI repräsentiert den Mittelwert im gesamten Tumor.

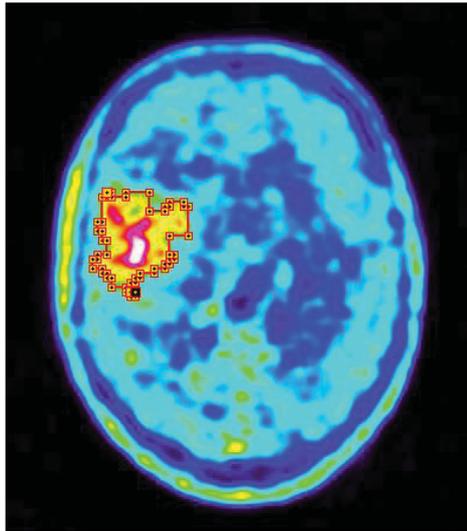


Abbildung 5: Schwellenwert basierte Auswertung des FET-uptake (Patient 63 mit Oligodendrogliom Grad III).

Als übliche Standardparameter der FET-Aufnahme wurden der mittlere und maximale Tumor/Hirn-Quotient bzw. Tumor/Brain ratio (TBR_{mean} und TBR_{max}) verwendet, der aus mittleren bzw. maximalen FET Aufnahme in der Tumor VOI und der mittleren FET Aufnahme in der Referenz- VOI errechnet wird (20 – 40 min p.i.). Des Weiteren wurden TBR_{mean} und TBR_{max} für die Frühphase (5 – 15 min p.i.) bestimmt (Albert et al., 2016a), die Summe von TBR_{mean} und TBR_{max} (TBR_{sum}) (Malkowski et al., 2015) und der Quotient aus frühem und mittlerem TRR_{mean} (Calcagni et al., 2011).

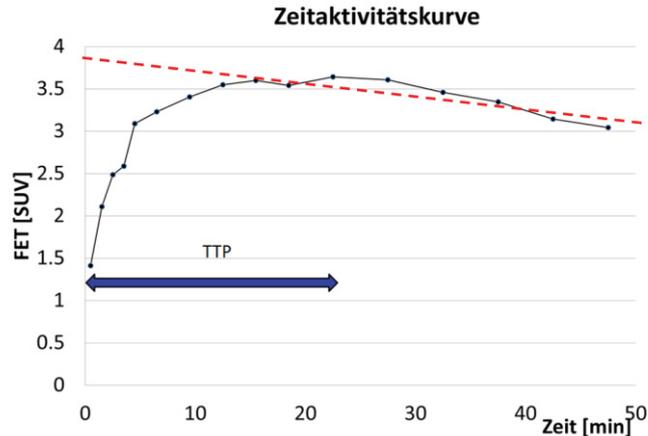


Abbildung 6: Auswertung dynamischer Parameter der tumoralen FET Aufnahme

Als kinetische Parameter der Zeitaktivitätskurven der FET-Aufnahme in den verschiedenen ROI/VOIs wurden die Time-to-peak (TTP) und die Steigung der Ausgleichsgeraden im Zeitraum zwischen 11. und 40. min nach FET Injektion (slope) verwendet (siehe Abbildung 6) .

3.6 Datenanalyse und Statistik

Die diagnostische Aussagekraft des TBR_{mean} während Frühphase (5 – 15 min p.i.), des TBR_{mean} und TBR_{max} in der Spätphase (20 – 40 min p.i.), TBR_{sum} und $TBR_{\text{early/late}}$ sowie für die kinetischen Parameter TTP und slope wurden mittels Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analyse ermittelt.

Dies ist eine statistische Methode, die eine Bestimmung von Grenzwerten zur optimierten Diagnostik ermöglicht. Durch Häufigkeitsverteilungen wurde der optimale Grenzwert in Form von Sensitivität und Spezifität ermittelt. Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten an allen Kranken, die Spezifität den Anteil der richtig negativ erkannten Patienten an den Nicht-Kranken. Hierzu wurde das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität in einer ROC-Kurve dargestellt, wobei auf der Ordinate die Sensitivität und auf der Abszisse der Wert (1-Spezifität) aufgetragen wurde.

Die ideale ROC-Kurve steigt zunächst senkrecht an, erst danach steigt die Falsch-Positiv-Rate an. Je größer der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen und je größer die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under Curve), desto besser die Trennschärfe des

Tests. Die Werte der Fläche unterhalb der Kurve können zwischen 0,5 und 1 liegen, wobei ein höherer Wert eine bessere Güte zeigt (Hanley and McNeil, 1982). Der optimale Schwellenwert, um hochgradige und niedriggradige Gliome mit den verschiedenen Parametern zu differenzieren, wurde mittels des Youden-Index bestimmt, der sich folgendermaßen errechnet:

$$\text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Der Youden-Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Die Trennung der Gruppen gelingt am besten, wenn der Youden-Index am größten wird.

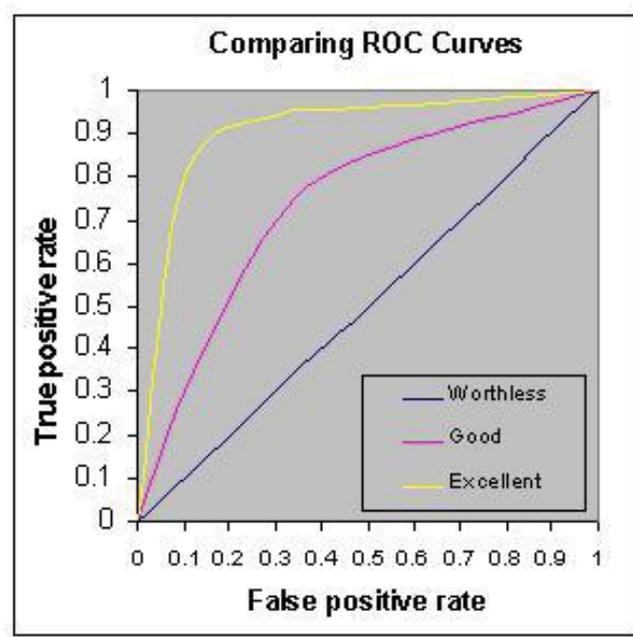


Abbildung 7: ROC-Kurven, Vergleich

Die ROC Analysen wurde mit der SigmaStat Software (SigmaPlot für Windows 11.0, Chicago IL, USA) durchgeführt. Für den statistischen Vergleich der AUC Kurven wurde „VassarStats: Website for Statistical Computation“ verwendet (Lowry, 1998). Als Referenz dienten die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Tumore.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 90 an einem Gliom erkrankte Patienten in die retrospektiven Studie eingeschlossen. Davon waren 28 (31%) Frauen und 62 (69 %) Männer. Das mittlere Alter betrug 46 Jahre (11 – 85 Jahre). Bei 38 Patienten wurde ein niedriggradiges Gliom entsprechend WHO-Grad I bis II diagnostiziert und bei 52 Patienten ein hochgradiges Gliom entsprechend WHO-Grad III bis IV. 18 Patienten waren bereits vorbehandelt: Die Behandlungen erfolgten in Form einer Operation, Radio- oder/und Chemotherapie (Tabelle 2) .

Im ersten Teil der Untersuchung wurde die Aussagekraft TBR_{mean} und TBR_{max} Werte in der Spätphase (20 – 40 min p.i.) nach Tracer Injektion bestimmt. Die ROC Kurven für diese Parameter sind in Abbildung 8 und 9 dargestellt. Der AUC Wert war für den TBR_{max} mit 0,77 geringfügig höher als für den TBR_{mean} Wert. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

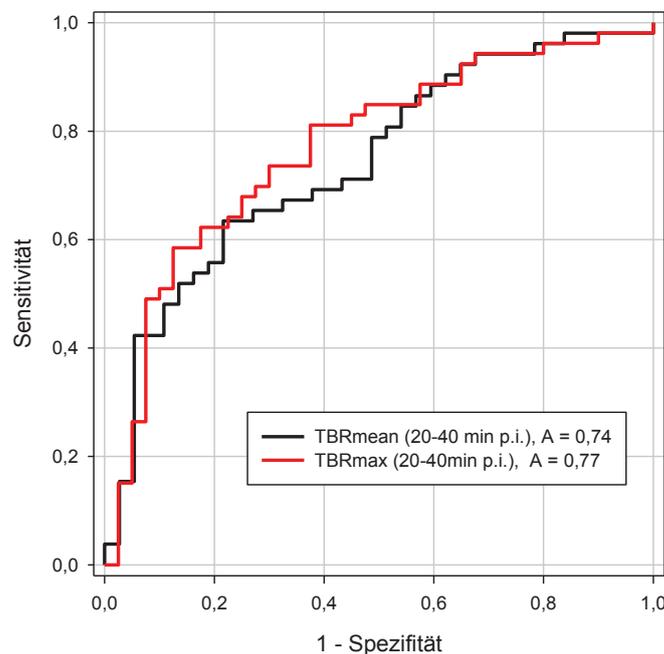


Abbildung 8: ROC Kurven zur Differenzierung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen bei Auswertung des TBR_{mean} und des TBR_{max} in der Spätphase des FET Uptake.

Abbildung 9 zeigt den Vergleich der AUC Kurven des TBRmean in der Frühphase (5 – 15 min p.i.) und in der Spätphase nach Tracer injektion (20 - 40 min p.i.). Hier ergab sich in der Frühphase mit 0,78 ein geringfügig höherer Wert als in der Spätphase, jedoch wiederum kein signifikanter Unterschied.

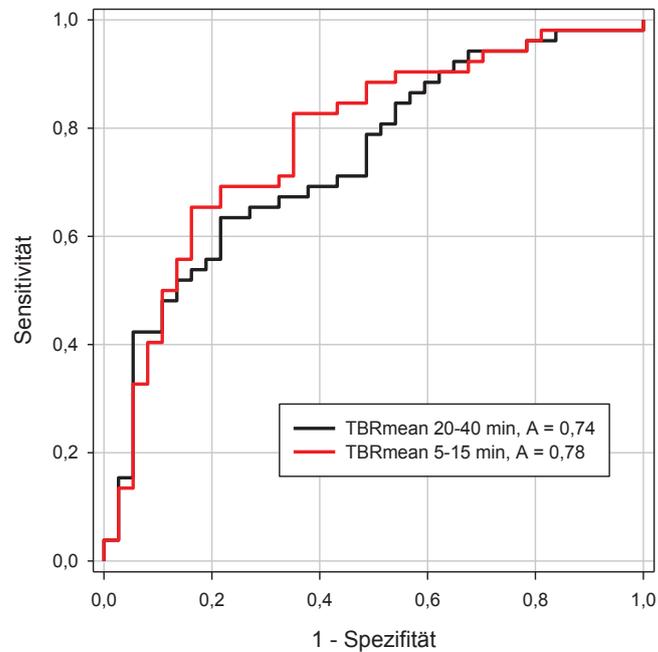


Abbildung 9: ROC Kurven zur Differenzierung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen bei Auswertung des TBRmean in der Früh- und Spätphase des FET Uptake.

Die ROC Analyse der kinetische Parameter der Zeitaktivitätskurven der FET-Aufnahme Time-to-peak (TTP) und die Steigung der Ausgleichsgeraden im Zeitraum zwischen 11. und 40. min nach FET Injektion (slope) sind in Abbildung 10 wiedergeben. Für die Slope Auswertung ergab sich mit einer AUC von 0,77 eine tendenziell bessere Trennung von von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen, der Unterschied war jedoch auch hier nicht signifikant.

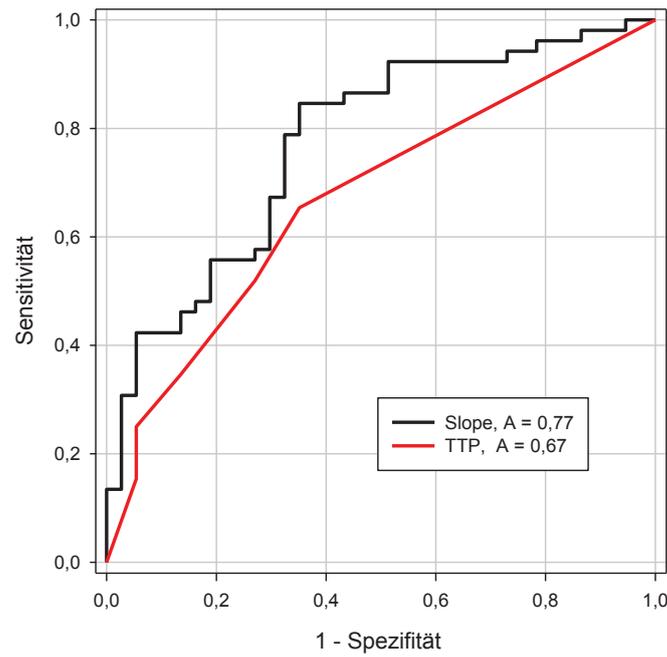


Abbildung 10: ROC Kurven zur Differenzierung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen bei Auswertung des Slope und TTP.

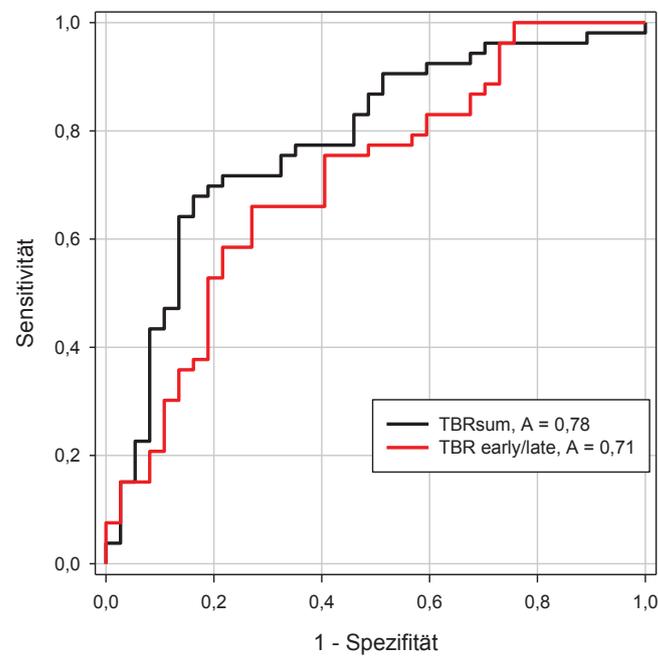


Abbildung 11: ROC Kurven zur Differenzierung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen bei Auswertung von TBRsum und TBR early/late.

Tabelle 3

Zusammenstellung der diagnostischen Aussagekraft verschiedener statischer und dynamischer Parameter der FET PET zur Differenzierung von niedriggradigen und hochgradigen Gliomen

	Anzahl Patienten	AUC	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv-Prädiktiver-Wert (%)	Negativ-Prädiktiver-Wert (%)	Richtigkeit (%)
TBR_{mean} früh	90	0,78	2,13	65	84	84	65	73
TBR_{mean} spät	90	0,74	2,05	63	78	79	62	70
TBR_{max} spät	90	0,77	3,68	58	87	85	62	71
TBR_{sum}	90	0,78	4,12	68	84	86	65	74
TBR_{early/late}	90	0,71	1,01	66	73	78	60	69
Slope	90	0,77	0,35	83	65	77	73	76
TTP	90	0,67	35 min	64	65	72	56	64

5. Diskussion

Die Leistungsfähigkeit der FET PET zur Differenzierung von hochgradigen und niedriggradigen Gliomen mit der FET PET ist Gegenstand aktueller Forschung. Während ein weitgehender Konsens bezüglich der eingeschränkten Aussagekraft der statischen FET-PET besteht, so wird die Bedeutung der dynamischen FET-PET zur Abschätzung des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen in nuklearmedizinischen Fachkreisen unterschiedlich beurteilt. Eine erste Studie von Weckesser und Mitarbeitern berichtet über einen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Verlauf der FET-Anreicherung und der Histologie von Hirntumoren. Die Autoren untersuchten 44 Patienten mit Hirntumoren verschiedener Malignitätsgrade mit der FET-PET. Dabei akquirierten sie bei der PET-Studie nach Injektion des Tracers 3 Zeitfenster (0-10 min, 10-20 min und 30-40 min). Der Mittelwert der tumoralen FET-Aufnahme zeigte bei den hochgradigen Tumoren typischerweise einen signifikanten Abfall von Zeitfenster 1 zu Zeitfenster 3. Bei den niedriggradigen Tumoren hingegen war typischerweise ein Anstieg bei der Konzentration der Radioaktivität zu verzeichnen.

Diese Ergebnisse veranlassten Pöpperl et al., dieses Phänomen zunächst bei einer Gruppe von Gliompatienten mit einem Tumorrezidiv weiter zu untersuchen (Pöpperl et al., 2006b). Diese Arbeitsgruppe verwendete eine dynamische Datenakquisition und analysierte den zeitlichen Verlauf der FET-Anreicherung im Tumor von 5-40 min. nach Tracerinjektion in einer Region, die mittels einer 90%-Isokonturlinie der maximalen Radioaktivitätskonzentration im Tumor ermittelt wurde. Der zeitliche Verlauf der Radioaktivitätskonzentration in dieser Region wurde anhand einer Differenzbildung zwischen den Messzeitpunkten quantifiziert. Unter Anwendung dieses Verfahrens erreichten Pöpperl et al. bei 45 Patienten mit Rezidivgliomen eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 92 %, um zwischen hoch- und niedriggradigen Tumorrezidiven zu unterscheiden, während die Auswertung der maximalen Tumor/Hirn-Quotienten lediglich eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 62 % erreichte.

Vergleichbar gute Ergebnisse mit dieser Methode erreichte die Arbeitsgruppe von Pöpperl in einer weiteren Studie bei Patienten mit unbehandelten Hirntumoren (Pöpperl et al., 2007). In einem Patientenkollektiv von N = 54 mit Primärtumoren zeigte die dynamische Analyse eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 100 %, um zwischen hoch-

und niedriggradigen Gliomen zu unterscheiden. Die Auswertung der Daten mit dem maximalen Tumor-Hirn-Quotienten ergab in diesem Kollektiv eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 85 %. Da diese Untersuchungen nur eine Bewertung der Kinetik im Tumor im Vergleich zur histologischen Endklassifikation des Tumors berücksichtigten, untersuchte die Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie die FET-Kinetik im Vergleich zur regionalen Histologie, die mittels stereotaktischer Biopsie gewonnen wurde (Kunz et al., 2011). Auch diese Studie bestätigte die Aussagekraft der dynamischen Analyse nach Pöpperl und erreichte eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 94 % (N = 55 Patienten mit niedriggradigen und 23 Patienten mit hochgradigen Gliomen). Die hohe Aussagekraft der dynamischen FET-PET wurde auch in einer Arbeit von Calcagni et al. (Calcagni et al., 2011) bestätigt, die über eine gute Differenzierbarkeit von HGG und LGG anhand der FET-Kinetik innerhalb der ersten 35 min. nach Injektion bei 32 Patienten mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 94% berichtete. Dieses Ergebnis wurde mit einem Quotienten des FET Uptake in der frühen und in der mittleren Phase erzielt.

In neueren Studien wird die hohe diagnostische Genauigkeit der FET-Kinetik zur Prädiktion des Malignitätsgrades von Hirntumoren jedoch in Frage gestellt. Eine Studie aus einer polnischen Arbeitsgruppe mit 46 Patienten kam zu deutlich schlechteren Resultaten bezüglich der FET Kinetik (Malkowski et al., 2015). Eine abfallender SUV erreichte nur eine Sensitivität von 58,3% und Spezifität von 86,4% zur Vorhersage eines hochgradigen Glioms. Allerdings kam in dieser Studie mit dem TBR_{sum} ein weiterer Parameter zur Anwendung, der Sensitivität von 100 % und Spezifität von 72,7% erreichte. In einer aktuellen Arbeit der Münchener Arbeitsgruppe konnten die früher berichteten diagnostischen Genauigkeiten bei der Graduierung von über 90 % anhand der FET Kinetik ebenfalls nicht bestätigt werden. Die neueste Arbeit mit einem Patientenkollektiv von 314 Patienten berichtet über eine Sensitivität von 89,6 % einer Spezifität von 66,4 % (Richtigkeit 79,7 %) (Albert et al., 2016a). In dieser Arbeit wurde mit dem frühen Tumor/Hirnquotienten zwischen 5 – 15 min nach Injektion eine Sensitivität von 78,1 % einer Spezifität von 76,3 % (Richtigkeit 77,4 %)

Die Ergebnisse unserer Studie mit 90 Patienten - im Vergleich zu den bisherigen Studien relativ großen Kollektiv - ergab für die FET Kinetik eine erheblich geringere diagnostische Aussagekraft als in früheren Arbeiten von verschiedenen Arbeitsgruppen berichte wurde (Pöpperl et al., 2006b; Pöpperl et al., 2007; Calcagni et al., 2011). Mit

keinem der bisher verwendeten kinetischen Parameter wie dem SUV Abfall (slope), Time-to-peak oder Quotienten bzw. Summenbildungen aus frühem und spätem Tumor/Hirnquotienten konnte eine diagnostische Richtigkeit von 80 % erreicht werden (Tabelle 3). Auch der von Malkowski und Mitarbeitern vorgeschlagene Summenwert aus dem frühen und späten Tumor/Hirnquotienten, der eine Richtigkeit von 87 % erreicht, ergab in unserer Studie mit einer Richtigkeit von 74 % keine überzeugenden Resultate (Malkowski et al., 2015).

Bezüglich des von uns vorgenommenen Vergleichs der verschiedenen Methoden ist kritisch anzumerken, dass es methodische Unterschiede zwischen den verschiedenen Zentren bei der Datenrekonstruktion und Datenauswertung der PET Daten gibt. So konnte bei einem Methodenvergleich unserer Arbeitsgruppe mit der Münchener Arbeitsgruppe festgestellt werden, dass die Daten unterschiedlich gefiltert werden, was bei den Münchener PET Daten zu einer deutlich schlechteren Bildauflösung führt. Dadurch sind die maximalen Tumor/Hirnquotienten in den Münchener Daten signifikant niedriger als in den Jülicher Daten und die Grenzwerte zur Differenzierung von hochgradigen und niedriggradigen Gliomen sind nicht direkt vergleichbar (Pöpperl et al., 2007; Rapp et al., 2013). Eine weitere Konsequenz ist, dass die in München verwendete Bestimmung der 90 % Isokontur für die Analyse der FET Kinetik bei den Jülicher Daten zu einem sehr schlechten Signal-Rausch-Verhältnis führt und deshalb nur nach entsprechender Glättung aller dynamische Daten anwendbar wäre. Ähnlich Unterschiede könnten auch zwischen den anderen Zentren vorliegen und die Vergleichbarkeit der Daten erschweren. Andererseits ist auffällig, dass die Münchener Arbeitsgruppe bei konstanter Methodik die Ergebnisse der kinetischen Analyse im Vergleich zu den früheren Arbeiten nach unten korrigiert hat. So erscheint die Genauigkeit der kinetischen Analyse bei einem Kollektiv mit unbehandelten Tumoren (n=314) der aktuellen Studie bei 80 % und deutlich niedriger als die früher berichtete AUC von 0,97 ((Pöpperl et al., 2007; Albert et al., 2016a). Die in unserer aktuellen Studie verwendete Slope-Analyse auf der Basis einer Tumor-ROI, die mit einem Schwellenwert von 1,6 ermittelt wurde, erreicht eine Genauigkeit von 76 %, die mit den Daten aus der aktuellen Münchener Studie vergleichbar ist.

Insgesamt stellte sich in dieser Analyse heraus, dass weder die Bewertung der FET-Kinetik noch der Tumor/Hirn-Quotient ausreichend sind, um eine zuverlässige nicht-

invasive Einteilung von zerebralen Gliomen in hoch- und niedriggradige Tumore zu erzielen. Deshalb bleibt die bioptische Abklärung der Tumorhistologie unabdingbare Voraussetzung für die Therapieplanung, zumal hier in der Konsequenz aggressivere Therapien wie Radio- und Chemotherapie zum Einsatz kommen. Außerdem spielen bei der Klassifizierung von zerebralen Gliomen molekulare Marker eine zunehmende Rolle, die nur durch eine Gewebsanalyse bestimmt werden können.

6. Zusammenfassung

Zerebrale Gliome sind hirneigene Tumore. Sie entstehen aus dem Stützgewebe des Gehirns, den Gliazellen, und werden je nach Ursprungszelltyp in Astrozytome, Oligodendrogliome, Mischformen oder Ependymome und nach ihrem Malignitätsgrad (WHO Grad I-IV) eingeteilt. Die Primärdiagnostik erfolgt heute meist mit der Magnetresonanztomographie (MRT), die in der Regel eine gute Beurteilung hinsichtlich Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses ermöglicht.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit der radioaktiv markierten Aminosäure O-(2-¹⁸F-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) liefert im Vergleich zur MRT zusätzliche Informationen bezüglich Tumorausdehnung, Therapiekontrolle und Differenzierung von Rezidiv und Radionekrose. Des Weiteren wird zurzeit die Bedeutung der intratumoralen Kinetik von FET zur Differenzierung des Malignitätsgrades von zerebralen Gliomen erforscht.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Aussagekraft der FET-Kinetik zur Graduierung von zerebralen Gliomen an einem größeren Patientengut zu überprüfen. In die Auswertung wurden alle Patienten der Neurochirurgischen Klinik des UKD mit zerebralen Gliomen berücksichtigt, die zwischen 2006 und 2012 im Forschungszentrum Jülich mittels FET-PET untersucht wurden und bei denen die Diagnose histologisch gesichert wurde (N = 90).

Die Auswertung der FET-Daten erfolgte einerseits anhand der Bestimmung der Tumor/Hirn-Quotienten sowie verschiedener Parameter der FET Kinetik. Die diagnostische Aussagekraft der beiden Verfahren wurde mittels der Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse ermittelt. Mit keinem der verwendeten kinetischen Parameter wie der Steigung der Ausgleichsgerade der Zeitaktivitätskurve des Tracers (slope), Time-to-peak oder Quotienten bzw. Summenbildungen aus frühem und spätem Tumor/Hirnquotienten konnte eine diagnostische Richtigkeit von 80 % erreicht werden. Damit zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine deutlich geringere Aussagekraft der FET-Kinetik zur Graduierung von Gliomen als in früheren Studien berichtet.

7. Literaturverzeichnis

- Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, Todica A, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, la Fougere C (2016a) Early static (18)F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43:1105-1114.
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, la Fougere C, Pope W, Law I, Arbizu J, Chamberlain MC, Vogelbaum M, Ellingson BM, Tonn JC (2016b) Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-oncology* 18:1199-1208.
- Brandsma D, van den Bent MJ (2009) Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Current opinion in neurology* 22:633-638.
- Calcagni ML, Galli G, Giordano A, Taralli S, Anile C, Niesen A, Baum RP (2011) Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clinical nuclear medicine* 36:841-847.
- Chen W (2007) Clinical applications of PET in brain tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48:1468-1481.
- Coenen HH, Kling P, Stocklin G (1989) Cerebral metabolism of L-[2-18F]fluorotyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 30:1367-1372.
- De Witte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler D, Jr., Hildebrand J, Brotchi J, Goldman S (1996) Prognostic value positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 39:470-476; discussion 476-477.
- DeAngelis LM (2001) Brain tumors. *N Engl J Med* 344:114-123.

- Del Sole A, Falini A, Ravasi L, Ottobrini L, De Marchis D, Bombardieri E, Lucignani G (2001) Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *European journal of nuclear medicine* 28:1851-1872.
- Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH, Patronas NJ, Kufta CV, Kessler RM, Johnston GS, Manning RG, Wolf AP (1982) Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 32:1323-1329.
- Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO (2016) Performance of ¹⁸F-FET versus ¹⁸F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology* 18:426-434.
- Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, Jansen P, Coenen HH, Steiger HJ, Langen KJ (2007) Prognostic value of O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48:519-527.
- Galldiks N, Langen KJ (2012) [Use of Amino Acid PET in the Diagnostic and Treatment Management of Cerebral Gliomas]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 80:17-23.
- Galldiks N, Langen KJ (2015) Applications of PET imaging of neurological tumors with radiolabeled amino acids. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 59:70-82.
- Galldiks N, Langen K, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte K, Kaiser H, Filss C, Fink G, Coenen H, Eble M, Piroth M (2012) Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using [¹⁸F]Fluoroethyl-L-Tyrosine PET in comparison to MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 53:1048-1057.
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, Ceccon G, Dunkl V, Weinzierl M, Stoffel M, Sabel M, Fink GR, Shah NJ, Langen KJ (2015) The use of dynamic O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-oncology*.

- Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Stanus E, Brotchi J, Hildebrand J (1996) Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer* 78:1098-1106.
- Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Dethy S, Brotchi J, Hildebrand J (1997) Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 38:1459-1462.
- Habermeier A, Graf J, Sandhofer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI (2015) System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino acids* 47:335-344.
- Hamacher K, Coenen HH (2002) Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-2-¹⁸F fluoroethyl-L-tyrosine. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 57:853-856.
- Hanley JA, McNeil BJ (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36.
- Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R (1999) Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 40:1367-1373.
- Herholz K, Coope D, Jackson A (2007) Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet neurology* 6:711-724.
- Herholz K, Langen KJ, Schiepers C, Mountz JM (2012) Brain tumors. *Seminars in nuclear medicine* 42:356-370.
- Jager PL, Vaalburg W, Pruijm J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA (2001) Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 42:432-445.

- Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H (2000) Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 56:151-156.
- Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Westera G, Schweitzer A, Gottschalk J, von Schulthess GK, Buck A (2002) (18)F-FDG and (18)F-FET uptake in experimental soft tissue infection. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 29:648-654.
- Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M (1998) Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 39:778-785.
- Kim S, Chung JK, Im SH, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, Jung HW, Lee MC (2005) 11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18F-FDG PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 32:52-59.
- Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevens M, Klein JC, Herholz K, Heiss WD (2004) Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10:7163-7170.
- Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL (2014) Intra-individual comparison of (1)(8)F-FET and (1)(8)F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-oncology* 16:434-440.
- Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, Geisler J, la Fougere C, Lutz J, Linn J, Kreth S, von Deimling A, Tonn JC, Kretschmar HA, Popperl G, Kreth FW (2011) Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro-oncology* 13:307-316.

- Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, Coenen HH, Pauleit D (2006) O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear medicine and biology* 33:287-294.
- Langen KJ, Bartenstein P, Boecker H, Brust P, Coenen HH, Drzezga A, Grunwald F, Krause BJ, Kuwert T, Sabri O, Tatsch K, Weber WA, Schreckenberger M (2011) [German guidelines for brain tumour imaging by PET and SPECT using labelled amino acids]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine* 50:167-173.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica* 114:97-109.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica* 131:803-820.
- Lowry R (1998) VassarStats: Website for Statistical Computation.
- Malkowski B, Harat M, Zyromska A, Wisniewski T, Harat A, Lopatto R, Furtak J (2015) The Sum of Tumour-to-Brain Ratios Improves the Accuracy of Diagnosing Gliomas Using ¹⁸F-FET PET. *PloS one* 10:e0140917.
- Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, Hirata K, Kobayashi K, Terasaka S, Kobayashi H, Motegi H, Shiga T, Magota K, Oyama-Manabe N, Nishijima K, Kuge Y, Tamaki N (2015) Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 42:896-904.
- Moskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstrom M, Eriksson L, Johnstrom P (1989) Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol* 30:225-232.
- Moulin-Romsee G, D'Hondt E, de Groot T, Goffin J, Sciote R, Mortelmans L, Menten J, Bormans G, Van Laere K (2007) Non-invasive grading of brain tumours using

dynamic amino acid PET imaging: does it work for ¹¹C-methionine? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 34:2082-2087.

Odevole OA, Oyenuga OA, Tade F, Savir-Baruch B, Nieh PT, Master V, Chen Z, Wang X, Jani AB, Bellamy LM, Halkar RK, Goodman MM, Schuster DM (2014) Reproducibility and Reliability of Anti-3-[F]FACBC Uptake Measurements in Background Structures and Malignant Lesions on Follow-Up PET-CT in Prostate Carcinoma: an Exploratory Analysis. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*.

Ohgaki H, Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 64:479-489.

Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J (2014) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-oncology* 16 Suppl 4:iv1-63.

Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ (2005) O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain : a journal of neurology* 128:678-687.

Pirotte B, Goldman S, Van Bogaert P, David P, Wikler D, Rorive S, Brotchi J, Levivier M (2005) Integration of [¹¹C]methionine-positron emission tomographic and magnetic resonance imaging for image-guided surgical resection of infiltrative low-grade brain tumors in children. *Neurosurgery* 57:128-139; discussion 128-139.

Pöpperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K (2004) Value of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 31:1464-1470.

Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K (2006a) Serial O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of

- intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 33:792-800.
- Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, Kretzschmar HA, Tonn JC, Tatsch K (2006b) Analysis of ¹⁸F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 47:393-403.
- Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, Gildehaus FJ, Kretzschmar HA, Tonn JC, Tatsch K (2007) FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 34:1933-1942.
- Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, Sabel M, Steiger HJ, Reifenberger G, Beez T, Coenen HH, Floeth FW, Langen KJ (2013) Diagnostic performance of ¹⁸F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 54:229-235.
- Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP (1998) Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *AJNR American journal of neuroradiology* 19:407-413.
- Salber D, Stoffels G, Pauleit D, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Klauth P, Hamacher K, Coenen HH, Langen KJ (2007) Differential uptake of O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine, L-³H-methionine, and ³H-deoxyglucose in brain abscesses. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48:2056-2062.
- Santra A, Kumar R, Sharma P, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A (2012) F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI. *European journal of radiology* 81:508-513.
- Sasajima T, Ono T, Shimada N, Doi Y, Oka S, Kanagawa M, Baden A, Mizoi K (2013) Trans-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid (anti-¹⁸F-FACBC) is a

feasible alternative to ^{11}C -methyl-L-methionine and magnetic resonance imaging for monitoring treatment response in gliomas. *Nuclear medicine and biology* 40:808-815.

Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, Camp VM, Stabin M, Votaw D, Goodman MM (1999) Synthesis and evaluation of [^{18}F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 40:331-338.

Stockhammer F, Plotkin M, Amthauer H, van Landeghem FK, Woiciechowsky C (2008) Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. *Journal of neuro-oncology* 88:205-210.

Turkington TG (2001) Introduction to PET instrumentation. *Journal of nuclear medicine technology* 29:4-11.

Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, Kurlemann G, Wassmann H, Coenen HH, Schober O (2005) O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 32:422-429.

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963-1972.

Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stocklin G (1999) Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 40:205-212.

Wyss MT, Hofer S, Hefti M, Bartschi E, Uhlmann C, Treyer V, Roelcke U (2007) Spatial heterogeneity of low-grade gliomas at the capillary level: a PET study on tumor

blood flow and amino acid uptake. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 48:1047-1052.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen möchte ich in ganz besonderer Weise für die hilfreiche Unterstützung bei dieser wissenschaftlichen Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Prof. Dr. med. Sabel und Dr. Fliß.

Herr Prof. Dr. med. Jacob Steiger hat dieses Projekt stets gefördert und mir den Zugang zu allen erforderlichen Daten an der Klinik für Neurochirurgie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf ermöglicht. Hierfür möchte ich ihm sehr herzlich danken.