

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität
München, Standort Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Prognostischer Wert der ^{18}F luor- Ethyl-
Tyrosin-Positronenemissionstomographie
im Rahmen des Therapiemonitorings bei
Glioblastoma multiforme**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Sandra Monika Reinheimer

aus Darmstadt

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian la Fougère

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Urs D. Schmid

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Julia Geisler
Dr. med. Nathalie Jansen
Dr. med. Bogdana Suchorska

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2014

**Meinen Eltern
Monika-Pia und Peter**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Vorwort	1
1.2 Überblick über Hirntumore	3
1.2.1 Allgemeiner Teil	3
1.2.2 Glioblastome	5
1.2.3 Therapie der Glioblastome.....	7
1.3 PET-Bildgebung der Glioblastome.....	9
1.3.2 Gängige Tracer für Gliome	10
1.3.2.1 $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorodesoxyglukose (FDG)}$	10
1.3.2.2 Aminosäure-Tracer	11
1.3.2.2.1 $[^{11}\text{C}]\text{-L-Methionin (MET)}$	11
1.3.2.2.2 O-(2- $[^{18}\text{F}]$ Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET).....	12
1.3.3 Rolle der PET in der initialen Diagnostik.....	14
1.3.4 Rolle der PET für die stereotaktische Biopsie	15
1.3.5 Rolle der PET bei follow-up bei Gliomen	16
2 Material und Methodik	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.1.1 Einschlusskriterien.....	18
2.1.2 Ausschlusskriterien	19
2.1.3 Patientengruppen	19
2.1.4 Untersuchungsablauf	21
2.2 PET-Bildgebung	23
2.3 PET-Auswertung.....	24
2.3.1 Volumenberechnung	24
2.3.1.1 Messung der ROI (Region of interest).....	24

2.3.1.2 Messung des Tumorvolumens sowie des SUVmax/BG	25
2.3.2 Auswertung der Kinetik.....	26
2.4 Statistische Auswertung	29
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Initiale Diagnostik vor jeglicher Behandlung.....	30
3.2 Vor Durchführung der Radiochemotherapie, post OP	33
3.2.1 ROC-Analyse für BTV vor Radiochemotherapie.....	33
3.2.2 ROC-Analyse für SUVmax/BG vor Radiochemotherapie	36
3.3 Nach OP und Radiochemotherapie bzw. Radiochemotherapie.....	38
3.4 Nach 3 Zyklen Temodal.....	39
4 Diskussion	42
4.1 Biologisches Tumorvolumen	42
4.2 Standard uptake value.....	44
4.3 Kinetik der Aminosäuren-Tracer	45
5 Zusammenfassung.....	47
6 Literaturverzeichnis.....	49
7 Abbildungsverzeichnis	56
8 Tabellenverzeichnis	58
9 Abkürzungen	59
10 Danksagung	61

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Bildgebende Diagnostik ist in der heutigen Zeit aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Gerade hier sind in den letzten Jahren enorme Fortschritte zu verzeichnen, die die diagnostischen Möglichkeiten in der Medizin stark vorangetrieben haben. Die kontinuierliche Weiterentwicklung in diesem Bereich bedeutet nicht nur für Ärzte eine Erleichterung der Diagnosestellung und die Möglichkeit einer verbesserten und zielgerichteten Therapieplanung, sondern auch für Patienten eine wenig belastende und komplikationsarme Untersuchungsmethode. Durch die neuen Möglichkeiten der Diagnostik und die verbesserte Qualität der Untersuchungsgeräte kann eine Behandlung bedarfsgenauer geplant und entsprechend an die Situation des Patienten angepasst werden, wodurch auch die Therapie in ihrer Effizienz gesteigert werden kann. Gerade in der Onkologie ist es durch regelmäßige Verlaufskontrollen möglich, die Behandlung jederzeit neu an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

Laut statistischem Bundesamt sind auch heute noch tumoröse Neubildungen die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland [1]. Dies erklärt, warum nicht nur auf dem Gebiet der Tumorthерапie Forschungsbedarf besteht, sondern auch in der Tumordiagnostik, um tumoröse Neubildungen und Prozesse möglichst früh und zuverlässig darzustellen. Neben den konventionellen bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Computertomographie (CT) spielt die Weiterentwicklung der molekularen

Bildgebung wie die der Positronenemissionstomographie (PET) eine große Rolle. Die kombinierte Anwendung von PET mit der anatomischen Information aus MRT oder CT ermöglicht bei vielen Krankheitsentitäten ein verlässlicheres Tumorstaging und eine bessere Verlaufskontrolle. Tumore zeigen zu Beginn oder im Krankheitsverlauf in den Tumorrhörendzonen oft noch keine in CT oder MRT darstellbaren morphologischen Veränderungen, können jedoch zum Teil einen pathologischen Stoffwechsel aufweisen, der sich mit der PET visualisieren lässt. So wird durch den additiven Einsatz der PET ein genaueres Tumorstaging ermöglicht. Ein Tumornachweis gelingt deshalb mit der PET oftmals früher als mit konventionellen bildgebenden Verfahren.

Prinzipiell stehen für die Tumordiagnostik verschiedene Radiopharmaka zur Verfügung, die für die Darstellung verschiedener tumorassozierter Stoffwechselveränderungen verwendet werden können. Radioaktiv markierte Glucose, 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) [2], markierte Aminosäuren wie [¹¹C]Methionin (¹¹C]MET) [3], [¹⁸F]Fluorotyrosin (¹⁸F]TYR), [¹⁸F]Fluoroethyltyrosin (¹⁸F]FET) [4-5], [¹⁸F]Fluoromethyltyrosine (¹⁸F]FMT) [6], [¹⁸F]Fluorodopa (¹⁸F]DOPA) [7], sowie andere Tracer wie [¹⁸F]Fluorocholin [8] und [¹⁸F]Fluorthymidin (¹⁸F]FLT) [9] sind nur einige der gebräuchlichen Tracer.

Das Gehirn hat einen sehr hohen Energiebedarf, der fast ausschließlich durch Glucose aus dem Blut gedeckt werden muss. Dieser Umstand limitiert die Möglichkeiten des Einsatzes von FDG in der Tumordiagnostik, denn der Traceruptake im gesunden Gewebe unterscheidet sich nur wenig von dem im tumorösen Prozess. Anders ist dies bei Aminosäuren, die das Gehirn verstoffwechseln kann [10], es gibt nur eine geringe Hintergrundaktivität und damit einen hohen Kontrast zum Tumorgewebe. Tyrosin ist eine für den Hirnstoffwechsel geeignete Aminosäure. Im Gegensatz zu gesundem Hirngewebe nimmt ein Gliom deutlich mehr dieser Aminosäure und ihrer modulierten Form als Tracer auf. Dabei ist nicht nur die quantitative Aufnahme interessant, sondern auch der zeitliche Verlauf des Aminosäuremetabolismus im Tumorgewebe [11].

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wird der Stellenwert der PET mit dem fluorierten Aminosäureanalogon O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) [5] bei Patienten mit Glioblastoma multiforme in der initialen Diagnostik und in den Folgeuntersuchungen ermittelt. Die Behandlung erfolgt entsprechend des EORTC-Schemas [12].

Ziel hierbei ist es, eine möglichst frühzeitige prognostische Aussage über den Erkrankungsverlauf zu erhalten, sodass eine optimale Therapieanpassung erfolgen kann. Dabei stehen zwei Untersuchungen im Vordergrund:

- Messung des maximalen sogenannten "standardized uptake value" im Verhältnis zum Traceruptake im gesunden Hirngewebe (SUVmax/BG) zur Quantifizierung der Traceraufnahme und Volumenberechnung der Tumormasse.
- Messung der Kinetik der Tracerkonzentration im Tumor über einen Zeitraum von 50 Minuten als ein mögliches Surrogat für die Tumoraktivität.

1.2 Überblick über Hirntumore

1.2.1 Allgemeiner Teil

In allen sich teilenden Zellen im menschlichen Körper können Mutationen auftreten, die zu einem ungehinderten Zellwachstum führen. So auch intrakraniell, zum Beispiel von der regenerativ hochaktiven Glia oder den Meningen ausgehend. Unter dem Begriff „Hirntumor“ werden alle intrakraniellen Neoplasien zusammengefasst [13].

Neben Tumoren, die von Neuronen oder den Meningen ausgehen, können auch aus dem Binde- und Stützgewebe, der Neuroglia, entartete Zellen entstehen [14].

Die WHO teilt Neoplasien des intrakraniellen Raums in neun Untergruppen ein [15]. Man unterscheidet abhängig vom Ursprungsgewebe:

- Infiltratives Astrozytom
- Glioblastoma multiforme
- Medulloblastom
- Ependymom
- Meningeom
- Oligodendroliom
- Pilozytisches Astrozytom
- Gemischtes Oligoastrozytom
- Andere

Um ein einheitliches Grading zu erlangen, teilt die WHO die Tumore in vier Stufen ein. Die Eigenschaften der Tumoren korrelieren dabei mit der Stufe des WHO-Grades. Beurteilt wird hauptsächlich die Malignität, die sich anhand der Lebensdauer des Patienten und den Wachstumseigenschaften des Tumors ableiten lässt [14].

Grad	Postoperative Überlebenszeit	Tumoren
Grad I	≥ 5 (20-40) Jahre	Pilozytisches Astrozytom, Ependymom, Plexus-papillom, Neurinom, Meningeom, Teratom, Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom, Hämangioblastom
Grad II	3-5 Jahre	Fibrilläres Astrozytom, gemistozytisches Astrozytom, diffuses Astrozytom, Oligodendroliom, Oligoastrozytom
Grad III	2-3 Jahre	Anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendroliom, anaplastisches Oligoastrozytom,

Grad IV	6-15 Monate	Germinom, Neurofibrosarkom
		Glioblastom, Medulloblastom, primäres malignes
		Lymphom, Meningosarkom

Tabelle 1: Gradeinteilung der Hirntumoren nach WHO [14]

In dieser Dissertation ist das Glioblastom (WHO Grad IV) von besonderem Interesse, weil die Überlebenszeit des betroffenen Patienten auch heute noch sehr begrenzt ist.

1.2.2 Glioblastome

Das Glioblastom ist mit 70% aller Gliomdiagnosen der häufigste von der Glia ausgehende Tumor beim Menschen [16]. Dabei unterscheidet man primäre von sekundären Glioblastomen. Primäre Glioblastome entstehen *de novo*, sekundäre bilden sich aus low-grade (WHO I und II) oder niedrigergradigeren high-grade (WHO III) Gliomen. Dabei sind über 90% aller Glioblastome primär [17]. Die eindeutige Zuordnung zu einer Zellart der Neuroglia gelingt nicht immer, sodass Glioblastome einerseits als embryonale mesodermale Tumoren, andererseits als entdifferenzierte Gliome bezeichnet werden. Überwiegt die mesenchymale Begleitproliferation, spricht man auch von „Gliosarkom“ [14]. Histopathologisch erkennt man eine starke Gefäßproliferation mit arteriovenösen Fisteln, intravasalen Thrombosen, Blutungen und zentralen Nekrosen. Diese Charakteristika begründen auch die Bezeichnung „Glioblastoma multiforme“ [14].

Die Prognose des Glioblastoms ist trotz ausgeschöpfter Therapie infaust. Die ein-Jahres-Überlebensrate mit Chemotherapie und Bestrahlung beläuft sich auf 73,2% [18]. Trotz vollständiger operativer Tumorresektion stellt sich meist innerhalb von 6-12 Monaten ein Rezidiv ein, welches nur noch schwer behandelbar ist [14].

Für die Tumorentstehung verantwortlich können verschiedene Mutationen sein. Die bei Glioblastomen am häufigsten diagnostizierte Mutation ist die LOH 10q [19]. Hierunter versteht man den Verlust von Teilen des Chromosoms 10 [16]. Mutationen des Tumorsuppressorgens P53 finden sich bei Glioblastompatienten im Vergleich zu anderen Gliompatienten vergleichsweise selten. Es finden sich weitere Mutationen, wie die Amplifikation des EGFR-Gens (Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor), eine Deletion in Chromosom p16, sowie eine Mutation im PTEN-Enzym (Phosphatase and Tensin homolog), ein Enzym, das als Tumorsuppressor wirkt [20-21].

Eine Übersicht über die Häufigkeit der Mutationen und die Unterschiede zwischen primären und sekundären Glioblastomen gibt die folgende Graphik:

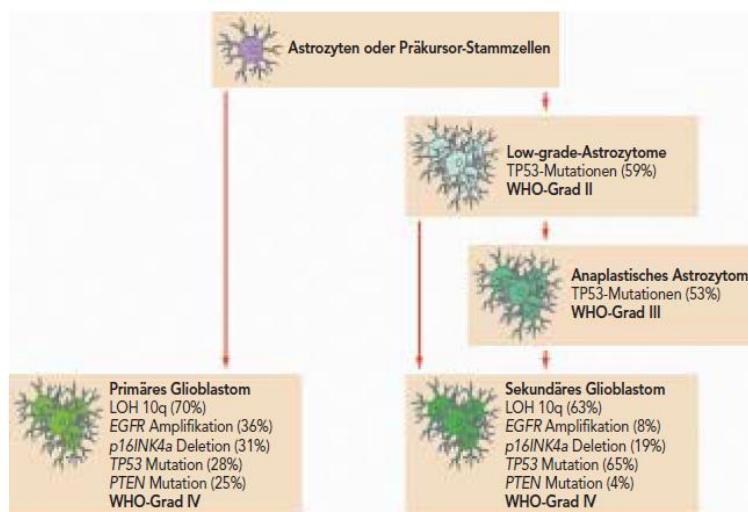


Abbildung 1: Genetische Veränderungen beim primären und sekundären Glioblastom [16]. Primäre Glioblastome entstehen *de novo*, sekundäre durch verschiedene Mutationen aus low-grade-Gliomen.

1.2.3 Therapie der Glioblastome

Die Therapie der Glioblastome besteht aus drei wesentlichen Säulen. Je nach Lokalisation des Tumors und Konstitution des Patienten ist der erste Schritt der Therapie die Operation. Die Planung der Operation gestaltet sich schwierig, da man bestrebt ist, möglichst viel erkranktes Gewebe zu entfernen und gesundes Gewebe zu erhalten. Anders als bei Tumoren in anderen Regionen ist es im ZNS nicht möglich, die Resektion weit im Gesunden durchzuführen, ohne dabei schwere neurologische oder neuropsychologische Defekte in Kauf zu nehmen.

Eine komplette Tumorentfernung ist andererseits auch bei gut zugänglichen Tumoren nicht immer möglich, da Glioblastome durch ihr infiltratives Wachstum zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft schon - im MRT unbemerkt - das gesamte Gehirn durchsetzt haben [14].

Die infauste Prognose der Glioblastome lässt bereits erahnen, dass das primäre Ziel der Operation nicht die Sanierung ist, sondern lediglich palliativen Charakter hat, auch wenn einige Studien darauf hinweisen, dass durch die Operation zumindest eine Lebensverlängerung zu erwarten ist [22-24]. Viel mehr treten besonders dann Probleme auf, wenn der Tumor Masseneffekte aufweist [25-26]. Der Sinn der Operation ist dann vornehmlich die Dekompression des gesunden Hirngewebes. Eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten kann dadurch erreicht werden.

Die zweite Säule der Therapie ist die Strahlentherapie. Sie gehört zur Standardtherapie der Glioblastome, da sie auch bei Patienten angewandt werden kann, die für eine Operation nicht in Frage kommen. Hierbei wird der Tumor mit ca. 60 Gy bestrahlt, auch abhängig von der Konstitution des Patienten. Der Effekt der Radiatio ist jedoch beschränkt, eine Steigerung der Lebenserwartung um ca. 3-4 bis 7-12 Monate ist zu erwarten [22, 27-29]. Ein großes Problem dabei ist zum einen die durch die Radiatio bedingte Schwellung des Hirngewebes und der dadurch entstehende erhöhte intrakranielle Druck, zum anderen aber auch die Tatsache, dass eine lokale Bestrahlung oft nicht alle Tumorzellen erreicht. Dennoch haben Studien

gezeigt, dass die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zur Fokusbestrahlung keinerlei Vorteile bietet [30-31].

Die dritte Säule wird geprägt durch den Einsatz zytostatischer Pharmaka. Die Wirkung ist jedoch begrenzt [32]. Eingesetzt werden Pharmaka aus der Gruppe der Alkylantien, Nitrosoharnstoffderivaten und Alkaloide. Alkylantien zeichnen sich dadurch aus, dass sie phasenunspezifisch wirken und in fast alle Phasen des Zellzyklus eingreifen [33]. Bekanntester Vertreter dieser Gruppe ist Cyclophosphamid und der für die Behandlung der Glioblastome etabliertester Wirkstoff ist Temozolomid. Nitrosoharnstoffe haben die besondere Eigenschaft, dass sie durch ihre Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke gut passieren können und so gut geeignet sind für die Therapie von Hirntumoren [33]. Für die Behandlung der Glioblastome bedeutendster Vertreter der Alkaloide ist Vindesin, das seine Wirkung durch Hemmung der Mikrotubuli entfaltet, welche bei der DNA-Replikation benötigt werden [33]. Die Standardtherapie ist zur Zeit der Einsatz von Temozolomid [34], wenn die Therapie bereits vor Auftreten eines Rezidivs begonnen wird. Eine Steigerung der Lebenserwartung ist zu erwarten [29].

Weitere Therapieverfahren, wie zum Beispiel die Brachytherapie oder die photodynamische Therapie gehören nicht zur Therapie der ersten Wahl und bleiben besonderen Erkrankungskonstellationen vorbehalten.

Auch bei Ausschöpfung aller Therapieoptionen gelingt die Heilung nicht, Rezidive werden erst spät erkannt und die Bildgebung hat besonders direkt nach der Operation auf Grund der lokalen postoperativen Bluthirnschrankenstörung nur ungenügende Aussagekraft [35].

1.3 PET-Bildgebung der Glioblastome

1.3.1 Prinzip der PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie, kurz PET, als funktionelle Bildgebung zeichnet sich dadurch aus, dass unter Zuhilfenahme einer schwach radioaktiven Substanz pathophysiologische und pathobiochemische Stoffwechselveränderungen *in-vivo* dargestellt werden können. Hierzu wird dem Patienten zu Beginn der Untersuchung ein geeignetes Radiopharmakon, auch Radiotracer genannt, injiziert. Die Auswahl des Tracers richtet sich nach den Stoffwechseleigenschaften des zu untersuchenden Organs bzw. Tumors.

PET-Radiopharmaka sind typischerweise mit einem Positronenemitter, einem Radionuklid, welches über einen β^+ -Zerfall verfügt, markiert. β^+ -Zerfall bedeutet, dass beim Zerfall des instabilen Nuklids ein Positron entsendet wird. Trifft ein Positron im Gewebe auf ein Elektron, so kommt es zum Prozess der Annihilation. Dadurch entstehen zwei Photonen mit einer Energie von 511 keV, die sich einem Winkel von 180° voneinander in Lichtgeschwindigkeit bewegen [36]. Die Wahrscheinlichkeit bzw. die Wegstrecke im Gewebe, bis zu welcher der Prozess der Annihilation geschieht, hängt von der mittleren Energie des Positronenstrahlers ab. Die entsandten Photonen können durch geeignete Detektoren, welche meist ringförmig um den Patienten platziert sind, gemessen werden. Durch die zeitliche und räumliche Anordnung der registrierten Strahlung kann auf den Ort der Emission geschlossen werden. Treten zwei Photonen jeweils fast zeitgleich (Unterschied bis 10ns) auf gegenüberliegenden Detektoren auf, so wird die Information gespeichert und einer sogenannten „lines of response“ zwischen beiden Detektoren zugeordnet. Durch die Summation zahlreicher „line of response“ können anschließend PET Bilder rekonstruiert werden. Die Summe aller registrierten Bildpunkte liefert eine gute Darstellung der Aktivitätsverteilung im Körper in allen drei Ebenen. Deren Fusion mit einem anatomischen bildgebenden Verfahren wie cCT oder MRT erlaubt dann

eine genaue räumliche Zuordnung der PET bzw. Tumoraktivität zu den anatomischen Strukturen des ZNS.

1.3.2 Gängige Tracer für Gliome

1.3.2.1 $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorodesoxyglukose (FDG)}$

FDG ist das am häufigsten verwendete PET-Radiopharmakon in der Nuklearmedizin [2], insbesondere für die Darstellung von Tumoren [37]. Durch den hohen Energiebedarf im Tumor werden große Mengen Glukose benötigt, welches modifiziert als Tracer bereitgestellt wird.

In der Diagnostik von intrakraniellen Raumforderungen hat sich FDG als sehr hilfreich erwiesen. So wird in der Tumordiagnostik meist mit ^{18}F markierte Glukose verwendet (FDG). Die Verwendung von FDG basiert auf der Tatsache, dass maligne Tumoren oft mit einem erhöhten Glukoseumsatz einhergehen, welcher mittels FDG und PET gemessen werden kann. Der Tracer-Uptake korreliert mit der Höhe des Glukosemetabolismus und somit dem Malignitätsgrad des Glioms [38-41], mit der Überlebenszeit des Patienten [42-44] und mit der Zelldichte im Tumor [45]. So lässt sich auch frühzeitig erkennen, ob ein bekannter niedriggradiger Tumor entdifferenziert [42] und eine geeignete Therapie kann eingeleitet werden. Leider eignet sich FDG aber hauptsächlich für die Diagnostik höhergradiger Gliome, denn es wurde gezeigt, dass WHO Grad II-Gliome nicht vermehrt Glukose aufnehmen, WHO Grad III Tumore nicht zuverlässig genug [46]. Ein weiteres Problem im Einsatz von FDG liegt darin, dass der Glukose-Grundumsatz der kortikalen und vieler subkortikaler Strukturen des Gehirns sehr hoch ist und daher minimale Speicherdefekte schwer zu erkennen sind. Zudem ist die Aussagekraft insbesondere nach Operation bzw. Radiatio nur gering [47], da entzündlich verändertes Gewebe ebenfalls einen erhöhten Tracer-Uptake aufweist [48-49]. Genutzt werden kann FDG zur Planung einer stereotaktischen Biopsie, weil die Traceraufnahme stärker mit dem

Malignitätsgrad des Tumors korreliert als die KM-Aufnahme in der CT/MRT [50]. Im Gegensatz dazu ist FDG bei der Bestimmung der Tumorgrenze der CT/MRT nicht bedeutend überlegen [51].

1.3.2.2 Aminosäure-Tracer

Aminosäuren als Tracer wurden 1982 eingeführt [52] und sind insbesondere in der Darstellung von Hirntumoren sehr gut geeignet, da das Gehirn in der Lage ist, Aminosäure zu metabolisieren [14]. Anders als bei FDG, weist das gesunde Gehirn einen relativ niedrigen und homogenen Aminosäurestoffwechsel auf [5], erkrankte Bezirke können also mit hohem Kontrast abgegrenzt werden [53]. In der Darstellung der Glioblastome beruht die Verwendung der Aminosäuren darauf, dass sie bei der Proteinbiosynthese als Proteinbaustein des Tumors dienen und so eine erhöhte Aminosäureutilisation im Tumor besteht [54], die durch die radioaktive Markierung visualisiert werden kann [6].

Als Tracer werden vorwiegend L-Isomere verwendet, L-FET zeigt eine 24-fach höhere Aufnahme als D-FET [5]. Der Grund hierfür liegt in der Überexpression stereospezifischer Transportermoleküle [55]. Es wird angenommen, dass der Transport der L-Aminosäure über drei Transporterproteine abläuft. Diese sind LAT1, LAT2 und LAT3 [55]. Dabei zeigte sich, dass Tyrosin zwar von LAT1 und LAT2 aufgenommen wird [56], FET im speziellen aber am ehesten selektiv über LAT2 [57]. Die genauen Transportmechanismen sind jedoch noch nicht endgültig geklärt

1.3.2.2.1 $[^{11}\text{C}]\text{-L-Methionin (MET)}$

MET als modifizierte Aminosäure eignet sich zur Diagnostik der Gliome [3]. Anders als bei FDG ist im gesunden Hirngewebe kein erhöhter Tracer-Uptake zu verzeichnen, sodass der Tumor gut zum umgebenen Gewebe abgegrenzt werden kann [58]. Ob ein Grading des Tumors allein und zuverlässig anhand der MET-Speicherung möglich ist, wird kontrovers diskutiert, ältere Studien widerlegen [59-]

61], eine neuere belegt dies [62]. Studien weisen darauf hin, dass der diagnostische Nutzen des MET-PET dem CT überlegen ist [59]. Ebenso wurde gezeigt, dass insbesondere bei low-grade-Gliomen die MET-PET gut zur Diagnostik eingesetzt werden kann [60], auch aufgrund eines hohen Tumor-Hintergrund-Kontrastes. Einen Vorteil bietet die MET-PET gerade in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren in der Operationsplanung [63] und zur prognostischen Aussage bezüglich der Lebenserwartung [64-65].

Trotz der guten Aussagekraft gegenüber der CT aber auch der MRT konnte sich die MET-PET nicht als Routineuntersuchung durchsetzen, da die Halbwertszeit von ¹¹C mit 20 Minuten sehr kurz ist und daher Zentren mit eigenem Zyklotron vorbehalten bleibt.

1.3.2.2.2 O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET)

1996 ist es gelungen, das Radiopharmakon O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) zu entwickeln [53]. Ein großer Vorteil dieser modulierten Aminosäure, beispielsweise gegenüber MET, liegt darin, dass FET durch seine längere Halbwertszeit (ca. 109 Minuten) auch in Zentren ohne angegliederte Zyklotroneinheit eingesetzt werden kann, da die etwas längere Halbwertszeit einen entsprechenden Transport auch an andere PET-Zentren ohne Zyklotron ermöglicht. Die zusätzliche Bedeutung dieses Tracers in der Tumordiagnostik wurde bereits in verschiedenen Studien dargestellt [5, 66-67], besonders auch in Verbindung mit konventionellen bildgebenden Verfahren, wie der MRT [68]. Eine Tumorresektion lässt sich dank FET noch genauer planen, da die Traceraufnahme sehr stark mit der Aufnahme von 5-Aminolävulinsäure korreliert [69-70]. Auch in der Tumorverlaufskontrolle weisen erste Studien darauf hin, dass die FET-PET der MRT überlegen ist [71], Rezidive ließen sich bereits mit hoher Spezifität frühzeitig erkennen [72]. Kürzlich wurde gezeigt, dass auch die dynamische Analyse der FET-Aufnahme im Tumorgewebe diagnostischen Nutzen hat [73].

Da der genaue Weg der Synthese von FET bereits mehrfach beschrieben und das Radiopharmakon käuflich erworben wurde, wird an dieser Stelle auf Wester et al., 1999 [5] verwiesen.

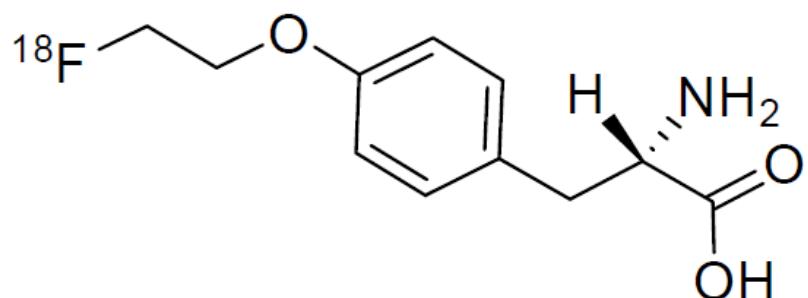


Abbildung 2: Strukturformel von FET [53]

Bisher konnten noch keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von FET nachgewiesen werden. Anhand von Tierversuchen an Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass FET, in hohen Dosen verabreicht, zu keinen Verhaltensauffälligkeiten führte. Auch die durchgeführten post-mortem-Untersuchungen zeigten, dass die vom Tracer abgegebene Strahlung in allen Fällen unter den von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (FDA) festgelegten Grenzwerten lag. Einige Mäuse wurden nach Monaten erneut untersucht, auch hier konnten keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt werden [74]. Es wurden sogar Dosen gut vertragen, die um den Faktor 2000 über der Dosis liegen, die Menschen verabreicht wird [53].

1.3.3 Rolle der PET in der initialen Diagnostik

Die Therapie und die Prognose bei Gliomen basieren, neben einigen anderen Faktoren, auf dem histologischen Ergebnis der Biopsie. Auch heute noch ist die Biopsie der Goldstandard, um die Malignität des Glioms sicher beurteilen zu können. Bildgebende Verfahren konnten bislang nicht die gleiche hohe Qualität bezüglich der Dignität des Prozesses wie eine histologische Untersuchung erreichen.

Die MRT kann Glioblastome mit eindeutigen Zeichen der Malignität, wie z.B. typische ring- bzw. girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme oder ein perifokales Ödem [36, 75] zwar identifizieren, jedoch gibt es große Schwierigkeiten, sollten sich diese typischen Zeichen nicht finden. Gerade in frühen Stadien zeigen Glioblastome oft keine zentrale Nekrose und die Differentialdiagnosen sind somit breit gefächert. Eine genaue Diagnose lässt sich dann auch mit der MRT nicht immer stellen [76]. Selbst wenn eine Ringstruktur diagnostiziert wurde, bleiben einige Differenzialdiagnosen möglich, so zum Beispiel ein Glioblastom, ein Abszess, eine Metastase, ein Infarkt oder weitere Ursachen [77]. Die Aussagekraft der MRT für low-grade-Gliome ist noch geringer, denn die Differenzierung zwischen einem Gliom und einer nicht-neoplastischen Läsion ist sehr schwierig [77].

Die PET kann bei Verdacht auf ein Gliom mit verschiedenen Radiotracern durchgeführt werden. Sie weisen teils erhebliche Qualitätsunterschiede in der Darstellung von Gliomen auf. Die Aufnahme von FDG korreliert mit der Zelldichte im Tumor [45], der Malignität [38, 41] und der Prognose [42, 44]. Allerdings wurde auch festgestellt, dass die Sensitivität der FDG-PET bei der primären Diagnose eines Glioms begrenzt ist, denn nur 3%-6% der Patienten mit low-grade-Gliomen und nur 21%-47% der Patienten mit high-grade-Gliomen wiesen einen erhöhten Traceruptake auf [67, 78]. Die PET-Bildgebung bei Gliomen mit FDG ist zudem extrem störanfällig, da ein erhöhter Traceruptake nicht nur durch Tumoren, sondern ebenso durch eine Entzündungsreaktion bedingt sein kann [79-81]. Auch bei größter Sorgfalt bei der Interpretation des Bildmaterials lassen sich falsch-positive Befunde, vor allem bei Abszessen, nicht ausschließen [79, 82].

In den letzten Jahren hat die Verwendung von Aminosäuretracern zunehmend an Bedeutung gewonnen. Durch den im Vergleich zu FDG geringeren physiologischen Traceruptake im gesunden Gewebe sind sie durch einen wesentlich höheren Kontrast zwischen Tumor und grauer Substanz besser für die Tumordiagnostik geeignet als FDG [2].

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des prädiktiven Wertes der FET-PET bei Patienten mit histologisch gesichertem Glioblastoma multiforme. In Anbetracht der schlechten Prognose sind sowohl eine akkurate prä-therapeutische Einschätzung wie auch eine frühe Beurteilung des Therapieansprechens sinnvoll und wünschenswert.

1.3.4 Rolle der PET für die stereotaktische Biopsie

Wird nach der initialen Diagnostik der Verdacht auf ein Gliom gestellt, das nicht komplett reseziert werden kann, zum Beispiel, weil es in einem nicht-resezierbaren Bereich liegt oder weil der Gesundheitszustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, kann eine PET-gesteuerte Biopsie durchgeführt werden. Durch eine Biopsie kann auch nach Therapiebeginn ein sicheres und reliables Ergebnis bezüglich Rezidiv oder Transformation eines initial niedriggradigen Glioms in ein höhergradigeres erlangt werden.

Die bislang meistverbreitete Methode zur Planung der stereotaktischen Biopsie ist die MRT, obwohl bis zu 10% der high-grade-Gliome [83] und ca. ein Drittel der anaplastischen Astrozytome [84] in der MRT keine Kontrastmittelaufnahme aufweisen. Eine weitere Limitation ist, dass eine Kontrastmittelaufnahme nicht unbedingt mit dem Differenzierungsgrad des Tumors korreliert, da auch niedriggradige Gliome mit einer Kontrastmittelaufnahme einhergehen können [85]. Darüber hinaus ist die genaue Definition der Tumorgrenzen problematisch [86], da die Tumorausdehnung oft über die in der MRT oder CT nachweisbaren Kontrastmittelaufnahme hinaus reicht [87]. Gerade bei low-grade-

Gliomen ergibt sich zudem das Problem, dass manchmal peritumorale Ödeme bestehen, die in der MRT als high-grade-Gliom missgedeutet werden können [88].

Der additive Einsatz der PET kann hierbei behilflich sein, da es zusätzlich zur Information über die Morphologie und die Kontrastmittelaufnahme, welche im MRT lediglich eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke widerspiegelt, eine Aussage über Stoffwechselveränderungen geben kann. Eine prospektive Studie, welche die Kombination aus FET-PET und MRT untersuchte, konnte belegen, dass eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden konnte (Sensitivität 93% vs. 96%, Spezifität 94% vs. 53%), hierbei war die Korrelation zur späteren histopathologischen Untersuchung höher als mit der MRT alleine [89].

1.3.5 Rolle der PET bei follow-up bei Gliomen

Eine frühzeitige Einschätzung des Behandlungserfolgs, gerade bei High-grade-Gliomen, ist besonders wünschenswert, um die Behandlung der Patienten zu optimieren und die Patientenversorgung zu verbessern. Glioblastome werden derzeit hauptsächlich chirurgisch sowie mit Radio- und Chemotherapie gemäß dem Protokoll der EORTC [29] behandelt. Die Beurteilung des Therapieansprechens ist sehr anspruchsvoll, weil posttherapeutische Veränderungen in der CT und der MRT oft schwer von Tumorgewebe unterschieden werden können [90]. Die MRT zeigt nach Behandlungsbeginn zwar Veränderungen auf, jedoch können diese sowohl behandlungsinduziert sein als auch auf ein Tumorrezidiv hinweisen. Im Gegensatz zur Tumorprogression können solche Veränderungen asymptomatisch sein, sie schreiten nicht fort und sind verbunden mit einer längeren Überlebenszeit des Patienten [91]. Aufgrund der Schwierigkeit, in der MRT zwischen Pseudoprogress und echtem Rezidiv zu unterscheiden, bleibt der Wert über die Vorhersage des Erkrankungsverlaufs beschränkt [92].

Glukose hingegen ist in der Lage, das Therapieansprechen von Temozolomid schon frühzeitig zu beurteilen, dies war jedoch bei einer gleichzeitigen Radiotherapie

nicht mehr möglich [93], weil die Bestrahlung zu einer erheblichen Entzündungsreaktion führt, die die Aussagekraft der FDG-PET deutlich einschränkt. Die Genauigkeit in der Differenzierung zwischen Rezidiv und Strahlennekrose ist noch zu gering (Sensitivität zwischen 40% und 90%, Spezifität zwischen 40% und 80% [40, 47, 94-95]). Im Gegensatz dazu sind Aminosäure-Tracer unabhängig von glykolytischen Prozessen, sodass sie besser zur Differenzierung zwischen Rezidiv und Pseudoprogression geeignet zu sein scheinen [96]. MET zeigte eine höhere diagnostische Wertigkeit als FDG mit einer Sensitivität von 75%-90% und einer Spezifität von 75-92% [62, 97-98].

Leider ist die Genauigkeit der PET noch nicht hoch genug, um auf eine histologische Untersuchung verzichten zu können.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Grundlage dieser Dissertation ist eine prospektive Studie, die in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie der LMU, Standort Großhadern, durchgeführt wurde. Die Studie wurde im Rahmen des Deutschen Gliomnetzwerks durch die Deutsche Krebshilfe (70-3163-Wi 3) gefördert.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Neuroradiologischer Verdacht auf ein Glioblastom
- Histologische Sicherung, geplant und durchgeführt durch die Klinik für Neurochirurgie, durch Tumorresektion oder stereotaktische Serienbiopsie mit Referenzhistologie und molekularer Referenzpathologie entsprechend der Regularien des Gliomnetzwerks
- Strahlen- und Chemotherapie nach EORTC [29] geplant
- Einwilligungsfähige Patienten über 18 Jahre
- Karnofsky-Score ≥ 70
- Wirksame Kontrazeption während der gesamten Behandlungszeit (einschließlich der Chemotherapie)
- Erstdiagnose Glioblastoma multiforme
- Keine Chemotherapie in der Anamnese

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten, die aufgrund eines hirnorganischen Psychosyndroms oder aufgrund von Sprachbarrieren nicht ausreichend aufklärungsfähig sind
- Patienten, die nicht in der Lage sind, 1-2 Stunden während der PET-Untersuchung ruhig zu liegen
- Patienten, bei denen keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden kann (z.B. Herzschrittmacher, Klaustrophobie, etc.)

2.1.3 Patientengruppen

Insgesamt in die Studie eingeschlossen wurden 92 Patienten, von denen 79 in die Auswertung aufgenommen werden konnten bei 13 waren die Daten nicht verwertbar. Die Patienten wurden am Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, bzw. am Universitätsklinikum Bonn untersucht und behandelt. Die Auswertungen der Daten für diese Studie wurden in München durchgeführt.

Das Patientenkollektiv wurde aus zwei Gruppen gebildet:

Gruppe A: Patienten mit dem neuroradiologischen Verdacht auf ein Glioblastom, welches operiert werden soll

Gruppe B: Patienten mit dem neuroradiologischen Verdacht auf ein Glioblastom, welches stereotaktisch biopsiert werden soll

Patientenkollektiv	OP-Gruppe		Biopsie-Gruppe	
	Anzahl der Probanden	in %	Anzahl der Probanden	in %
Anzahl	42	100%	37	100%
Alter (Median, im Bereich von)	64 (25-78)		61 (29-79)	
Geschlecht				
männlich	26	61%	22	59%
weiblich	16	39%	15	41%
Karnofsky Score (Median/im Bereich von)		90 (70-100)		90 (70-100)
Resektion basierend auf MRT total subtotal (50-99%)	18	43%	-	
	22	52%	-	
Radiotherapie				
Abgeschlossen	36	85%	28	76%
Abgebrochen	3	7%	3	8%
Nicht begonnen	3	7%	6	16%
Begleitende TMZ-Therapie				
Abgeschlossen	36	86%	28	76%
Abgebrochen	1	2%	2	5%
Nicht begonnen	5	12%	7	19%
Adjuvante TMZ-Therapie				
1 Zyklus	23	57%	13	35%
3 Zyklen	19	45%	12	32%
Tumorprogress	37	88%	30	81%
Tod innerhalb der Follow-up-Zeit	36	86%	31	84%

Tabelle 2: Übersicht über das Patientenkollektiv

2.1.4 Untersuchungsablauf

Gruppe A (operierte Patienten):

- MRT und PET innerhalb von 14 Tagen vor OP
- MRT innerhalb von 72 Stunden postoperativ
- PET innerhalb von 1 Woche postoperativ (möglichst kurz nach OP)
- PET 4-5 Wochen nach Ende der Strahlentherapie vor Beginn der adjuvanten Temozolomid-Chemotherapie nach EORTC-Protokoll
- PET nach 3 weiteren Zyklen der adjuvanten Temozolomid-Chemotherapie (insgesamt 4 PET Untersuchungen).

Gruppe B (nur biopsierte Patienten):

- MRT und PET vor stereotaktischer Biopsie (stereotaktische Serienbiopsie)
- PET 4-5 Wochen nach Ende der Strahlentherapie nach EORTC-Protokoll
- PET nach 3 weiteren Zyklen der adjuvanten Temozolomid-Chemotherapie (insgesamt 3 PET Untersuchungen).

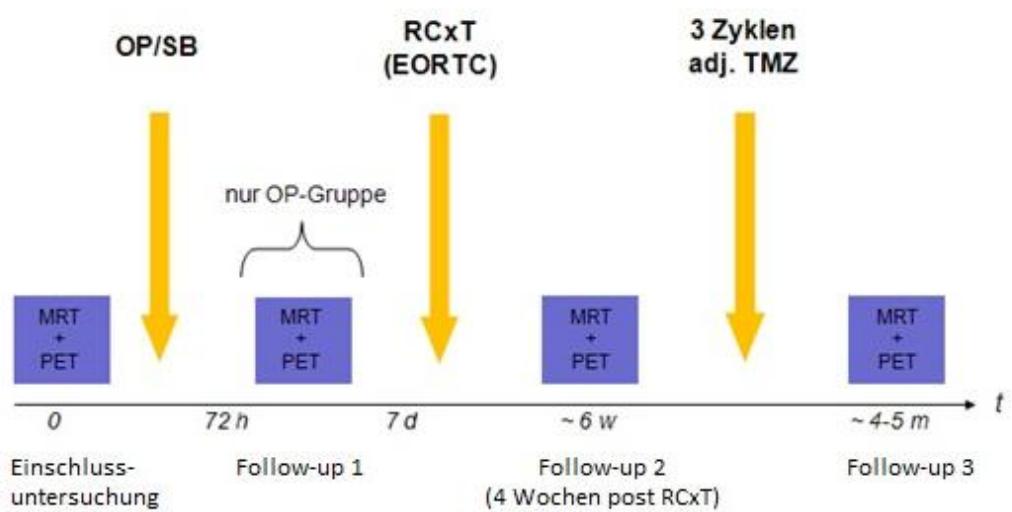


Abbildung 3: Studienschema

2.2 PET-Bildgebung

Es wurden dynamische 3D-FET-PET-Bilder des Gehirns angefertigt, entweder mit einem PET-Scanner (ECAT EXACT HR+; Klinikum der Universität München) oder in Kombination mit der CT als PET/CT (Biograph, Siemens Medical System; Universitätsklinikum Bonn). Für alle Scans wurde ein standardisiertes Protokoll verwendet:

- Mindestens 6 Stunden Nüchternheit des Patienten vor der Untersuchung für vergleichbare metabolische Verhältnisse
- Schwächungskorrektur mit einem 15-minütigen Transmissions-Scan mit ^{68}Ge -Strahlenquellen bzw. Low-Dose CT-Untersuchung
- Injektion von ca. 180 MBq ^{18}FET intravenös
- Dynamische Bildakquisition über einen Zeitraum von 50 Minuten: Hierbei werden 17 Frames erstellt. Die Länge dieser Frames steigt an von 10 Sekunden bis zu 10 Minuten (1-7: 10 sek, 8-10: 30 sek, 11: 2 min, 12-14: 5 min, 15-17: 10 min)
- Rekonstruktion der Bilder durch gefilterte Rückprojektion mit einem 5 mm Hann-Filter, inklusive Schwächungs- und Streustrahlenkorrektur.
- Für die weitere Bearbeitung wurden die Daten an eine HERMES Work Station (Hermes Medical Solutions, Schweden) übermittelt [11]

2.3 PET-Auswertung

Die Beurteilung der Bilddateien wurde geblendet bezüglich des klinischen Krankheitsverlaufs ausgewertet.

2.3.1 Volumenberechnung

2.3.1.1 Messung der ROI (Region of interest)

Die Berechnung der Tumorvolumetrie erfolgte mit dem Programm Hybrid Viewer von Hermes Medical Systems. Hierfür erfolgte an den rekonstruierten PET-Datensätzen zuerst die Definition der unspezifischen Tracer-Aufnahme im Gehirn. Zu diesem Zweck wurde anhand manuell definierter regions of interest (ROI) die unspezifische Tracer-Aufnahme in gesundem Gewebe (= Hintergrundaktivität(BG)) in der kontralateralen (meist) nicht betroffenen Hemisphäre gemessen. Diese dient als Korrekturfaktur für die Berechnung der spezifischen Tracer-Aufnahme im Tumor.

Bei der Definition der ROI wurden definitionsgemäß graue und weiße Substanz eingeschlossen, nicht jedoch Basalganglien bzw. größere Gefäße (z.B. Sinus sagittalis) oder Ventrikelräume. Diese Prozedur wurde an 5 benachbarten Schnitten durchgeführt und der Mittelwert ermittelt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Tracer-Aufnahme in den einzelnen Schichten nicht mehr als 5% voneinander abwich.

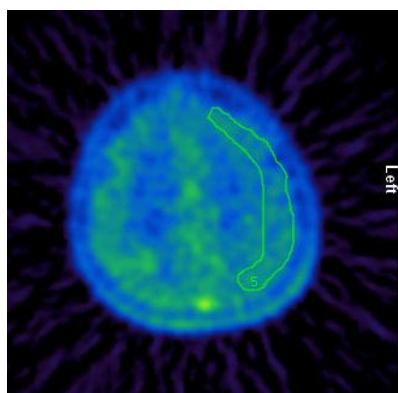


Abbildung 4: Exemplarische Darstellung einer ROI-Definition

2.3.1.2 Messung des Tumorvolumens sowie des SUVmax/BG

Zur Berechnung der Tumorvolumetrie wurde ein semiautomatisiertes Verfahren angewendet, welches bei Bedarf manuell angepasst werden konnte. Hierbei wird operatorabhängig ein Schwellenwert definiert, welcher die pathologische Tracer-Aufnahme im Tumor definiert, wobei die ermittelte Hintergrundaktivität als Korrekturfaktor angewendet wird: Uptake im Tumor / Hintergrundaktivität (SUVmax/BG).

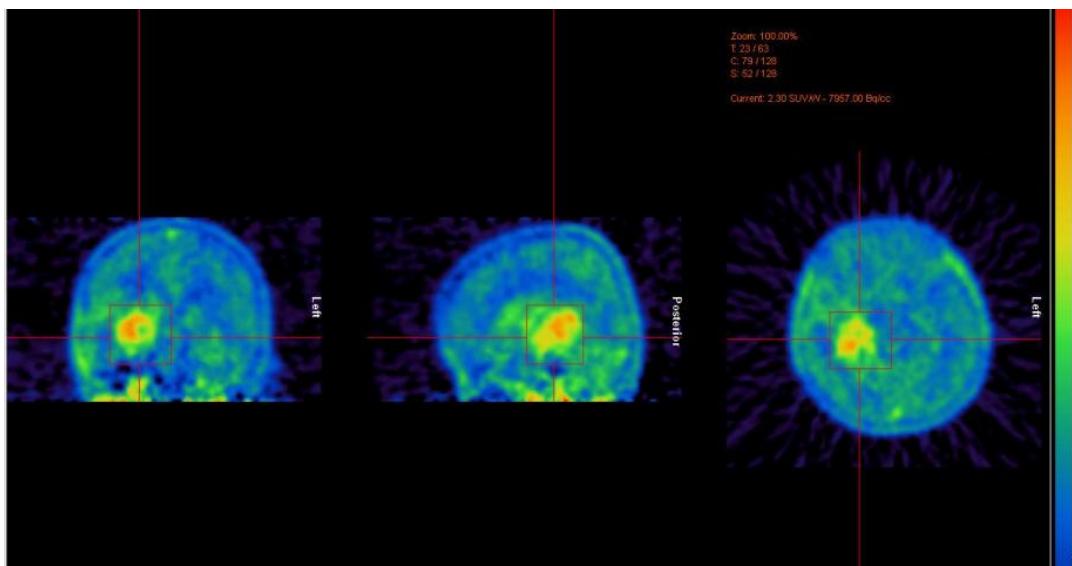


Abbildung 5: Richtig positionierter Quader zur Berechnung des Tumorvolumens

Basierend auf Vorarbeiten in der Klinik für Nuklearmedizin wurden als mögliche Schwellenwerte des SUVmax 1,8 und 2 festgelegt. Diese sollten am besten geeignet sein, um entzündliches Gewebe, das meist einen geringeren Uptake aufweist, möglichst nicht zu erfassen, dabei aber dennoch das interessierende Tumorvolumen einzuschließen.

Das Ergebnis der Messung des SUVmax wird bei der zuvor beschriebenen Volumenberechnung des Tumors mitgeliefert.

Um vergleichbare Werte zu anderen Patienten zu erlangen, wird ein Quotient aus SUVmax und der in Kapitel 2.3.1.1 ermittelten Hintergrund-ROI gebildet.

ROI/VOI	Image	Cells	Total	Average	Min	Max	Std	Volume(cc)
VOI								
VOI 0	16	1810.44	3175.89	1.75	1.44	2.56	0.22	18.18
ROI								
Transverse		1503.38	1198.40	0.80	0.33	1.04	0.09	
ROI	48	264.06	204.75	0.78	0.46	1.01	0.10	
ROI	47	330.06	262.48	0.80	0.48	1.04	0.09	
ROI	46	238.94	191.40	0.80	0.62	0.98	0.07	
ROI	45	250.62	199.76	0.80	0.39	0.99	0.10	
ROI	44	419.69	340.01	0.81	0.33	1.01	0.10	
Coronal								
Sagittal								

Abbildung 6: Werte des Tumorvolumens (gemessen an der VOI), des SUVmax (maximaler standard uptake value) sowie der ROI (region of interest) in der transversalen Schicht

2.3.2 Auswertung der Kinetik

Der Zeit-Aktivitäts-Verlauf des Radiotracers im Tumor wurde anhand des Programms „PET Display Dynamic“ (Hermes Medical Systems) errechnet.

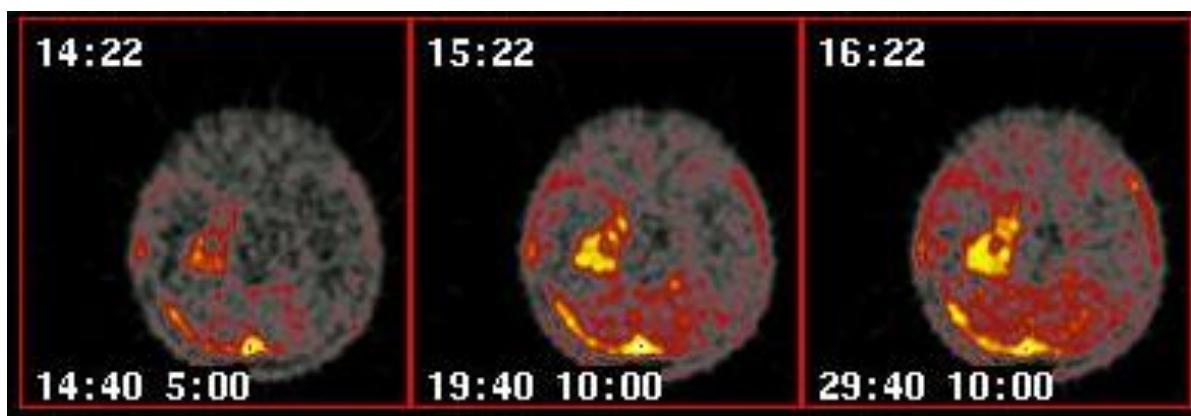


Abbildung 7: Ansicht zur Auswertung der Kinetik mit markierten Frames innerhalb einer Schicht. Der Gelbe Bereich stellt den Tumor dar, ebenfalls abgebildet wird der Sinus.

Die dynamische Auswertung der PET-Bilder erfolgte nach visuellem Ausschluss von Bewegungsartefakten, da größere Bewegungen (meist in Z-Achse) die kinetischen Daten verfälschen können.

Die Isokontur wird definiert als ein 90%iger Traceruptake des Maximaluptakes in einer Überlagerung der Frames zu den Zeitpunkten 10-30 min, welche semiautomatisch für jede Schicht erzeugt wurden. Anschließend wurde für jede dieser Schichten innerhalb der zuvor ermittelten Isokontur eine Zeit-Aktivitäts-Kurve (time-activity-curve; TAC) erstellt.

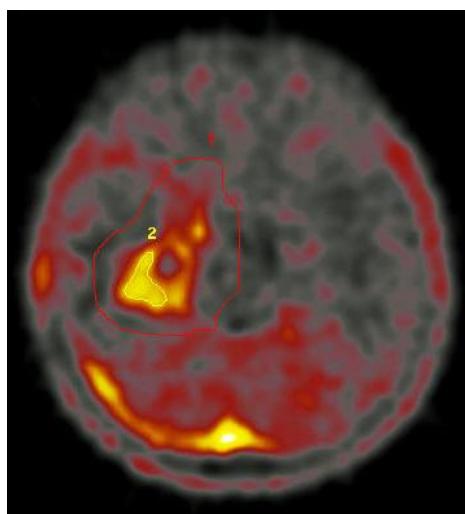


Abbildung 8: Kurve 1: Vorgegebenes eingezeichnetes Areal, um den Sinus auszuschließen, Kurve 2: Berechnete Fläche mit 90%, die Isokontur

Bei der Interpretation der TAC werden zwei wesentliche Kurventypen unterschieden: Ansteigende oder stabile Kurven und abfallende Kurven:

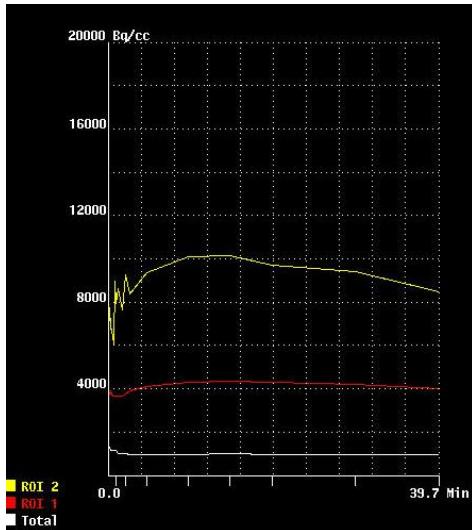


Abbildung 10: exemplarisches Beispiel einer abfallenden Kurve (typisch für High-Grade-Gliome). Die Kurve zeigt Bq/cc im Zeitverlauf.

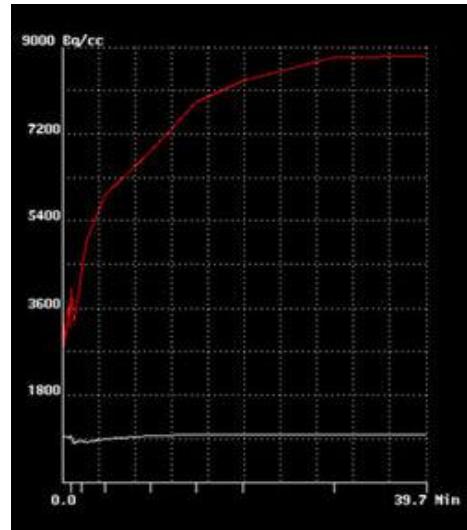


Abbildung 9: exemplarisches Beispiel einer ansteigenden Kurve (typisch für weniger aggressive Gliome). Die Kurve zeigt Bq/cc im Zeitverlauf.

Das entsprechende Kurvenverhalten wird für jede Schicht notiert.

Um anwenderbezogene Fehleinschätzungen zu minimieren, wurde der Kurvenverlauf der TAC geblendet auch von einem erfahrenen Nuklearmediziner bewertet und im Falle unterschiedlicher Einschätzungen das Ergebnis des Erfahreneren verwendet.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung gelang mit Hilfe des SPSS 17.0 Software Packages.

Das Datum des initialen chirurgischen Eingriffs galt als Referenzpunkt. Univariate Regression wurde durchgeführt, um mögliche prognostische Faktoren für die progressionsfreie Zeit (PFZ) und die Gesamtüberlebenszeit (GÜZ) zu finden. Als Signifikanzschwelle wurde ein p-Wert $< 0,05$ definiert.

In einer zweiten Analyse wurde eine receiver operating characteristics-Kalkulation (ROC-Kurven-Kalkulation) verwendet, um optimale cut-off-Werte für das biologische Tumorvolumen (BTV= Tumorvolumen, durch die PET bestimmt) und SUVmax/BG vor Radiochemotherapie zu bestimmen. Für die Vergleiche der ordinalen Variablen zwischen den Gruppen wurde der χ^2 -Test angewandt. Nicht-parametrische Tests wurden für Vergleiche bezüglich BTV genutzt, Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, um Veränderungen zwischen SUVmax/BG und BTV zu den verschiedenen Zeitpunkten zu bewerten.

Zusätzlich wurden Berechnungen zu Spezifität und Sensitivität bezüglich des SUVmax, des BTV und der Kinetik in Hinblick auf die PFZ und die GÜZ durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Initiale Diagnostik vor jeglicher Behandlung

Das biologische Tumorvolumen (BTV) im gesamten Patientenkollektiv lag in der initialen Diagnostik im Durchschnitt bei $28,8\text{cm}^3$. Der initiale Median des BTV war $22,3\text{ cm}^3$, es lag eine Normalverteilung in beiden Gruppen vor. Das mittlere Tumorvolumen in der OP-Gruppe war mit $31,5\text{ cm}^3$ vs. $25,8\text{ cm}^3$ nicht signifikant größer als in der Biopsiegruppe ($p>0,05$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen BTV und PFZ bzw. GÜZ besteht nicht ($p>0,05$). Siehe Tabelle 5 am Ende des Ergebnisteils.

Der SUVmax/BG lag im gesamten Patientenkollektiv im Schnitt bei 3,7 (OP-Gruppe vs. Biopsie-Gruppe: 3,8 vs. 3,6; $p>0,05$). Auch hier war kein signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang zu PFS und GÜZ nachweisbar ($p>0,05$). Siehe Tabelle 5 am Ende des Ergebnisteils.

Die Auswertung der TAC, welche den zeitlichen Verlauf der Tracerverteilung im Tumor während der PET-Datenakquisition widerspiegelt, konnte bei 74 Patienten durchgeführt werden. Bei 59 Patienten ergab sich ein typischer High-grade Verlauf (früher Peak mit nachfolgendem Abfall) und bei 15 Patienten ein Mischbild mit ansteigender Kinetik und späterem Peak. Bei 5 Patienten lagen keine Daten vor. Siehe Tabelle 5 am Ende des Ergebnisteils. Die initiale TAC zeigte je nach Kurvenverhalten (ansteigend (besser) bzw. abfallend (schlechter)) einen starken Zusammenhang mit dem weiteren Krankheitsverlauf. So zeigten Patienten mit einer ansteigenden Kinetik eine längere Gesamtüberlebenszeit als solche mit abfallender Kinetik (mediane GÜZ 29,7 vs. 12,5 Monate; $p=0,02$). Siehe Abbildung 11.

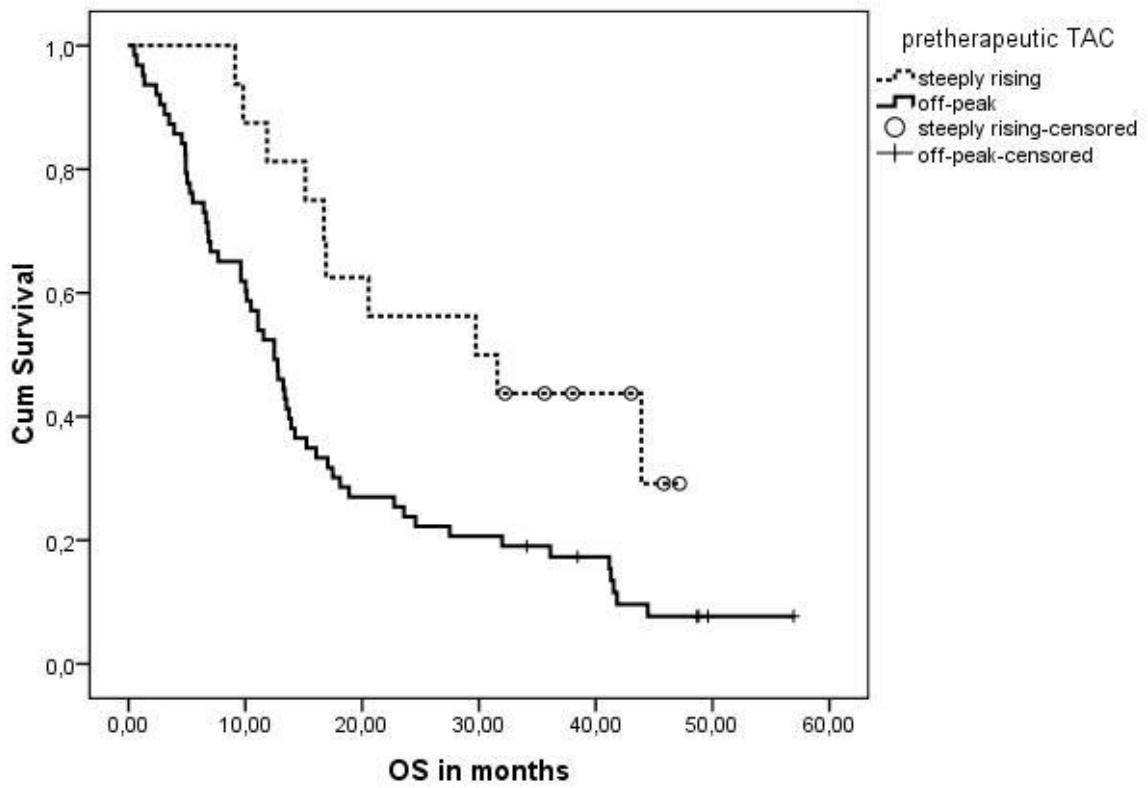


Abbildung 11: Initiale Untersuchung vor jeder Therapie, ROC-Kurve über den Einfluss der Kinetik auf die Gesamtüberlebenszeit (OS = overall survival = GÜZ)

Die progressionsfreie Zeit war bei Patienten mit ansteigender Kinetik ebenfalls signifikant länger (mediane PFZ 11,9 vs. 5,8 Monate; $p=0,04$), siehe Abbildung 12.

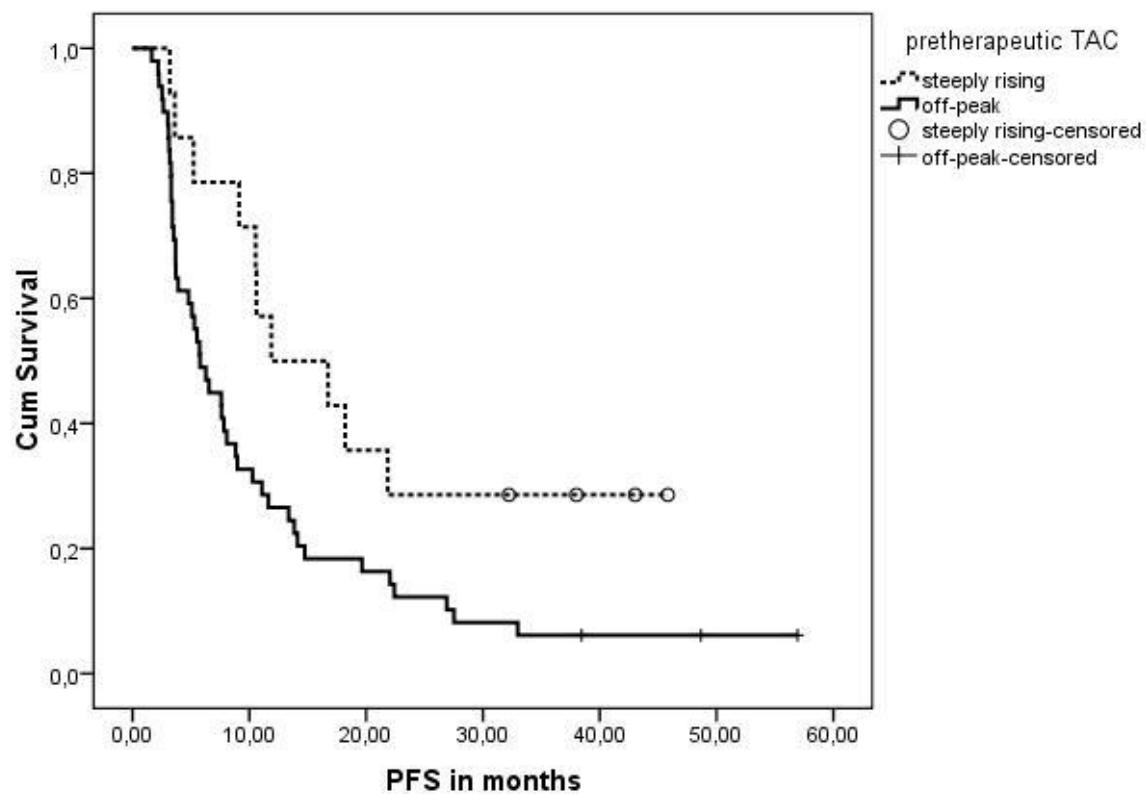


Abbildung 12: Initiale Untersuchung vor jeder Therapie, ROC-Kurve über den Einfluss der Kinetik auf die progressionsfreie Zeit (PFS = progression free survival = PFZ)

Die univariate Analyse zur Kinetik ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Charakter des Kurvenverlaufs (ansteigend vs. abfallend) und der GÜZ ($p=0,02$) und der PFZ ($p=0,04$). Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 3 dargestellt.

Univariate Analyse	Initiale Kinetik
GÜZ	$p = 0,02$
PFZ	$p = 0,04$

Tabelle 3: Univariate Analyse im Überblick

3.2 Vor Durchführung der Radiochemotherapie, post OP

Untersucht wurde das Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt vor Beginn der Radiochemotherapie. In der Biopsiegruppe wurden die Werte der initialen Untersuchung verwendet, in der OP-Gruppe die Werte Post-OP. Diese Auswertung wurde durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen SUVmax/BG bzw. BTV vor Durchführung einer Radiochemotherapie mit dem Gesamtüberleben bzw. der progressionsfreien Zeit nachzuweisen.

Es wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. In die Untersuchung konnten 75 Patienten eingeschlossen werden, welche in 2 Gruppen eingeteilt wurden. Kriterium für die Gruppenzugehörigkeit war in diesem Fall die mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten. Die eine Gruppe, bestehend aus 40 Patienten, wies eine Überlebenszeit auf, die über diesem Wert lag, die andere Gruppe (35 Patienten) lag darunter.

3.2.1 ROC-Analyse für BTV vor Radiochemotherapie

Aus der ROC-Analyse wurde für das BTV ein Cut-Off-Wert von $BTV </> 9,5 \text{ cm}^3$ berechnet. Hierbei konnte eine „Area under the curve“ (AUC) von 0,765 ermittelt werden ($p < 0,001$). Die Signifikanz für die Gesamtüberlebenszeit war $p = 0,006$ und für die progressionsfreie Zeit $p = 0,07$, Sensitivität 64% und Spezifität 70%. (Abbildung 13 und 14). Die univariate Analyse war sowohl für die Gesamtüberlebenszeit ($p < 0,0001$) als auch das progressionsfreie Überleben ($p < 0,05$) statistisch signifikant.

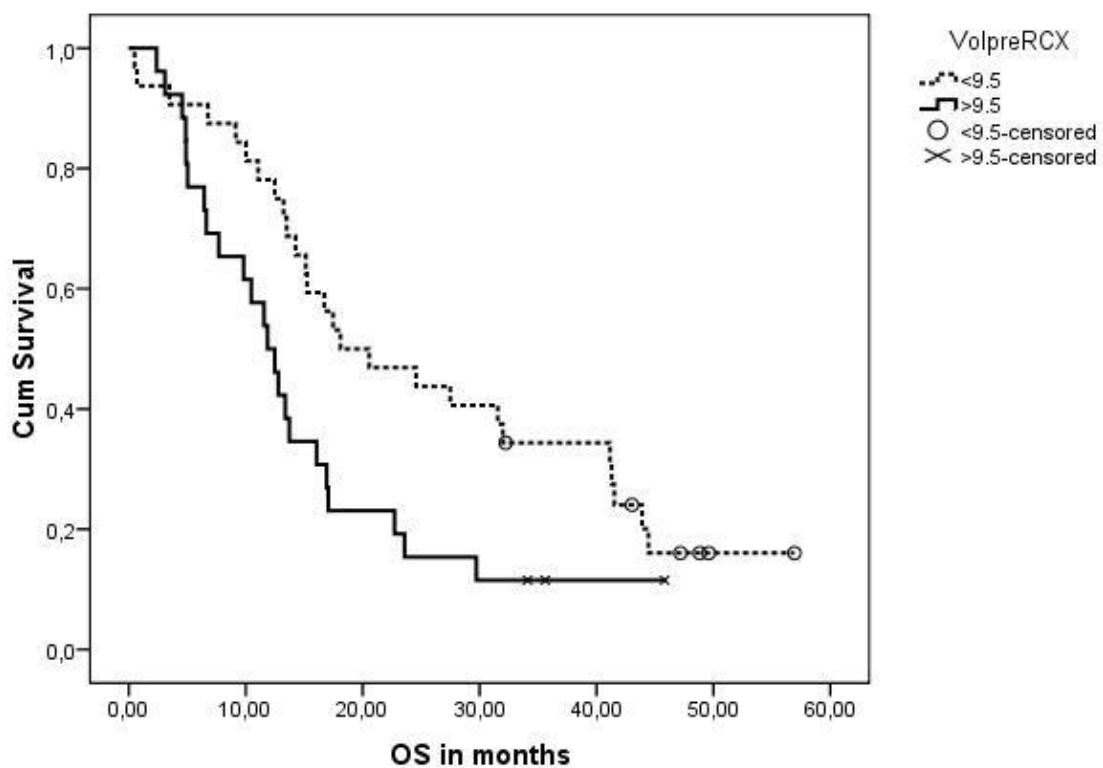


Abbildung 13: ROC-Kurve über den Einfluss des Tumorvolumens vor RCX auf die Gesamtüberlebenszeit: BTV </> 9,5 cm³ im Vergleich. OS = overall survival = GÜZ

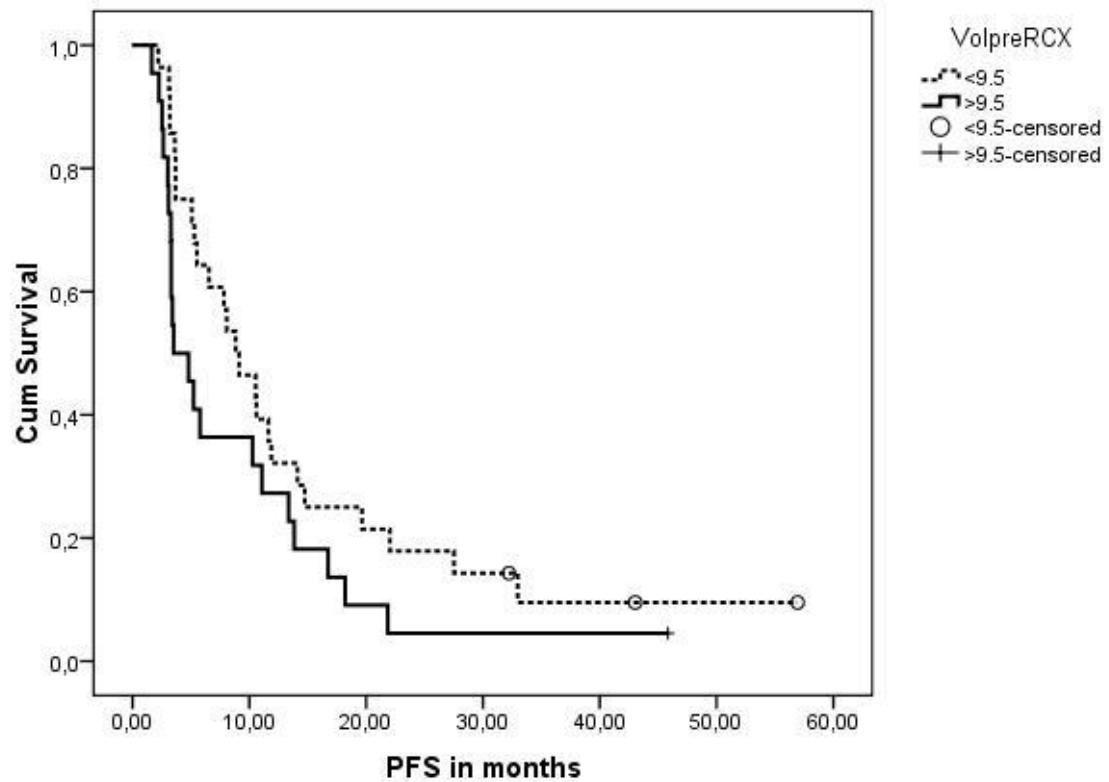


Abbildung 14: ROC-Kurve über den Einfluss des Tumorvolumens vor RCX auf die progressionsfreie Zeit: BTV $</> 9,5 \text{ cm}^3$ im Vergleich. PFS = progression free survival = PFZ

3.2.2 ROC-Analyse für SUV_{max}/BG vor Radiochemotherapie

Aus der ROC-Analyse wurde der am besten diskriminierende Wert für SUV_{max}/BG für ($</> 2,95$) bestimmt. Hierbei lagen die Sensitivität bei 68% und die Spezifität bei 73%. Die AUC war 0,677 ($p<0,01$). Patienten mit einem SUV_{max}/BG von $\leq 2,95$ vor RCX wiesen eine höhere Gesamtüberlebenszeit auf (Log Rank Test $p<0,0001$) sowie eine längere progressionsfreie Zeit ($p<0,01$). (Siehe Abbildung 15)

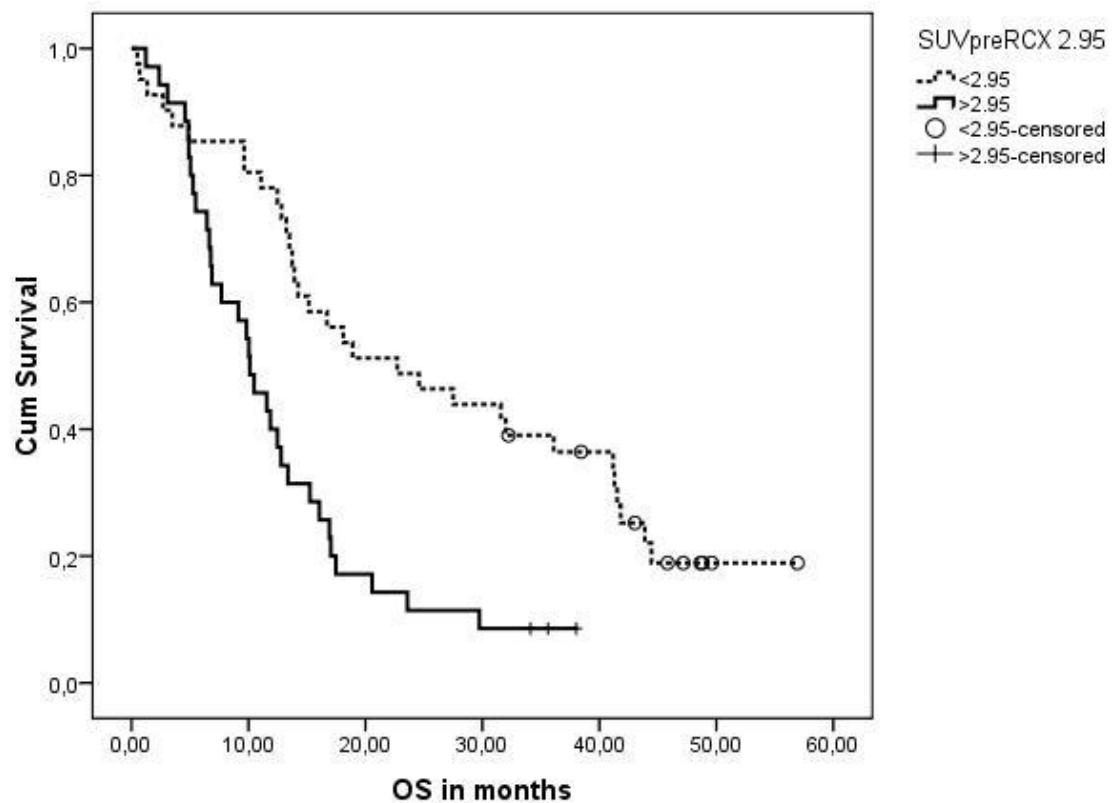


Abbildung 15: ROC-Kurve über den Einfluss des SUV_{max}/BG vor RCX auf die Gesamtüberlebenszeit: $SUV_{max}/BG </> 2,95$ im Vergleich. OS = overall survival = GÜZ.

Ein Zusammenhang zwischen progressionsfreier Zeit und SUVmax/BG zum Zeitpunkt vor RCX konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Patienten mit einem Wert über 2,95 litten doppelt so häufig an frühen Rezidiven wie Patienten mit Werten unter 2,95. (Log Rank Test $p<0,01$), siehe Abbildung 16.

In der univariaten Analyse war SUVmax/BG zum Zeitpunkt vor RCX für das Gesamtüberleben ($p=0,004$) jedoch nicht für das progressionsfreie Überleben ($p=0,16$) signifikant.

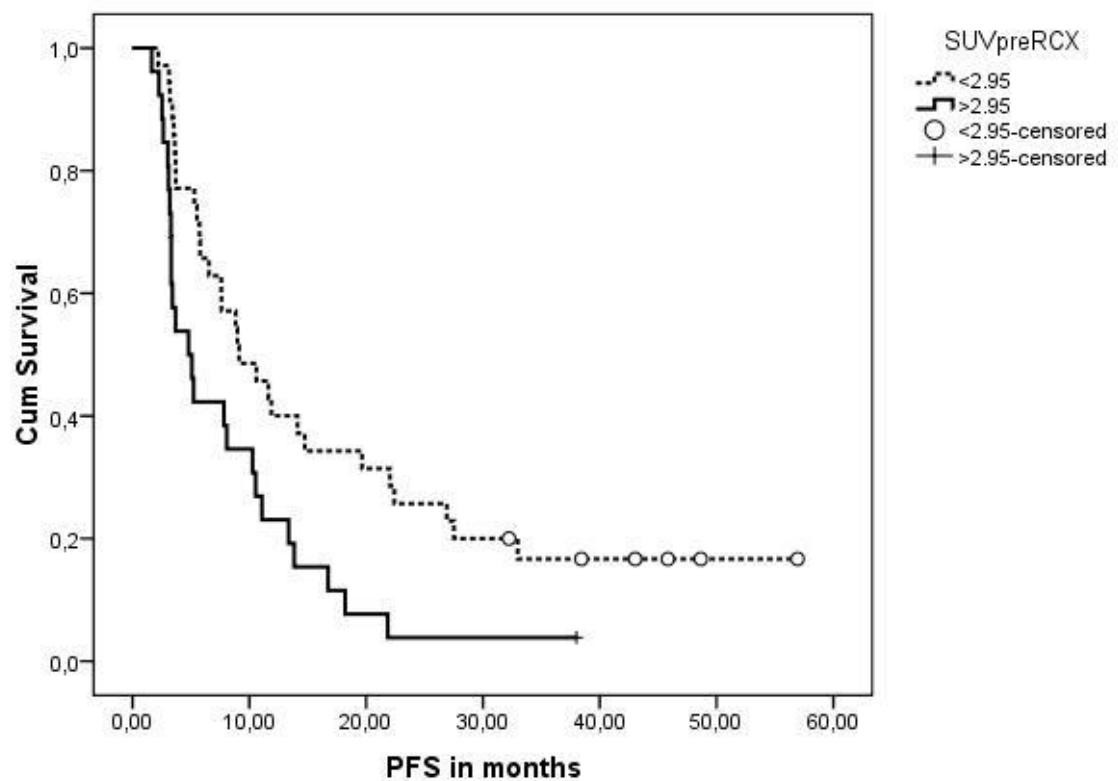


Abbildung 16: ROC-Kurve über den Einfluss des $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG}$ vor RCX auf die progressionsfreie Zeit: $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG} </> 2,95$ im Vergleich. PFS = progression free survival = PFZ

3.3 Nach OP und Radiochemotherapie bzw. Radiochemotherapie

In beiden Gruppen waren nach Beginn der Therapie sowohl BTV als auch SUVmax/BG signifikant ($p<0,0001$) rückläufig (Gruppe A: $31,5 \text{ cm}^3$ bzw. $2,8 \text{ cm}^3$ post OP bzw. $3,1 \text{ cm}^3$ post RCX, Gruppe B $25,8 \text{ cm}^3$ bzw. $20,0 \text{ cm}^3$ post RCX). Für die genauen Werte siehe Tabelle 5 am Ende des Ergebnisteils.

Kinetik-Daten lagen von 49 Patienten vor. Es wurde insbesondere ein möglicher Wechsel der Kinetik untersucht. Die Verteilung der Patienten ist in Tabelle 4 dargestellt.

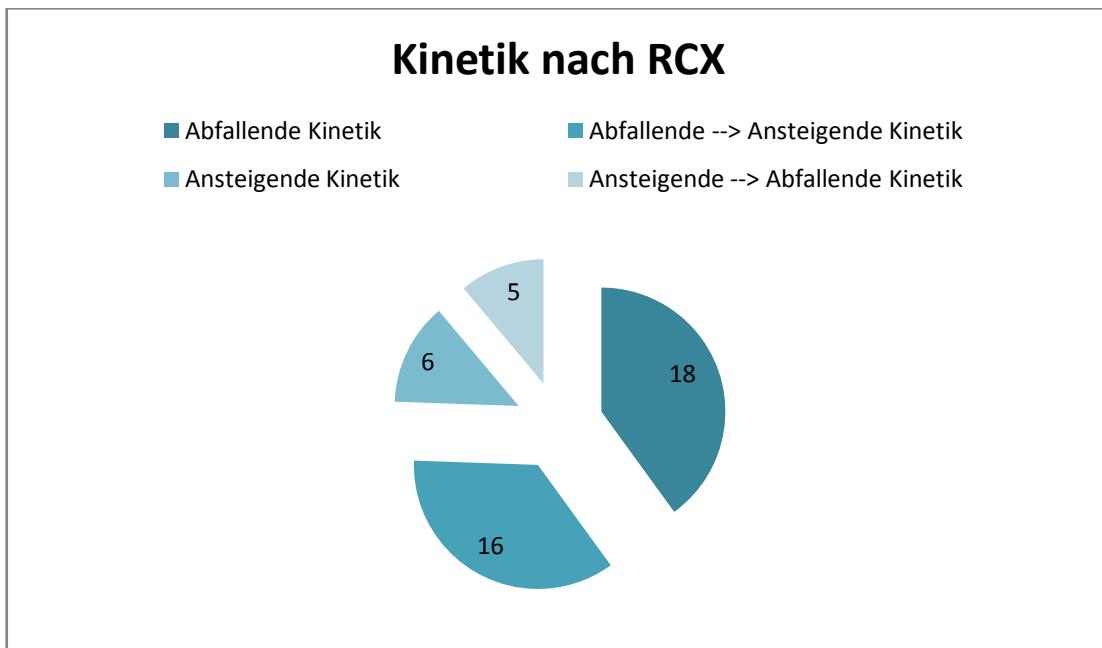


Tabelle 4: Verteilung der Kinetik nach RCX (Anzahl der Patienten). Die Abbildung zeigt, wie viele Patienten welches Kurvenverhalten zeigten, wenn die initiale Untersuchung und die Untersuchung nach RCX verglichen werden.

Die progressionsfreie Zeit war signifikant länger, wenn Patienten einen Wechsel von abfallender zu ansteigender Kinetik zeigten im Vergleich zu Patienten, deren Kinetik auch nach RCX abfallenden Charakter hatte (6,5 vs. 3,4 Monate; $p<0,05$). Patienten, deren Kinetik im Verlauf immer ansteigend war, hatten eine bis zu 1,5 mal längere PFZ als solche, deren Kinetik von ansteigend zu abfallend wechselte (16,7 vs. 10,6 Monate, $p< 0,01$). Die univariate Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Kinetik nach RCX und PFZ ($p=0,02$) jedoch nicht für GÜZ. Siehe Tabelle 5 am Ende des Ergebnisteils.

3.4 Nach 3 Zyklen Temodal

Nach der Therapie mit TMZ zeigten sowohl SUVmax/BG als auch BTV weitere Änderungen, welche mit $p<0,03$ bzgl. BTV und $p<0,02$ bzgl. SUVmax/BG in Gruppe B signifikant waren.

Bei 23 Patienten konnte die Kinetik untersucht werden, 7 (zuvor 25) zeigten eine abfallende Kinetik, 16 (zuvor 23) eine ansteigende. Vergleiche hierzu Tabelle 5 am Ende des Ergebnisteils.

		Signifikanz	Initiales PET	PET nach OP	PET nach RCX	PET nach TMZ
Alle	SUV _{max} /BG (Mittelwert)	p<0.0001	3.7		2.4	
						2.3
	BTV (cm ³ , Mittelwert)	p<0.0001	28.8		12.4	
						11.7
Gruppe A (OP)	steigende TAC (n)		15		25	7
	fallende TAC (n)		59		23	16
	SUV _{max} /BG (Mittelwert)	p<0.0001	3.8	2.1		
		p<0.0001	3.8		2.1	
						2.0
Gruppe B (Biopsie)	BTV (cm ³ , Mittelwert)	p<0.0001	31.5	2.8		
		p<0.0001	31.5		3.1	
	steigende TAC (n)		8	15	14	8
	fallende TAC (n)		34	16	9	4
	SUV _{max} /BG (Mittelwert)	p<0.0001	3.6		2.8	
		p<0.05	3.6			2.9
	BTV (cm ³ , Mittelwert)	p<0.05	25.8		20.0	
		p<0.05	25.8			13.9
	steigende TAC (n)		8		9	8
	fallende TAC (n)		29		16	3

Blau = Univariate Analyse

Rot= WilcoxonTest

Tabelle 5: Studienstatistik im Überblick. Alle Abkürzungen und Erklärungen im Volltext.

Zum Kapitel "Ergebnisse" vergleiche auch "Prognostic value of O-(2-[¹⁸F]fluorethyl)-l-tyrosine-positronemissiontomography (FET-PET) on the clinical course in newly diagnosed glioblastoma" (Bogdana Suchorska et al.)

4 Diskussion

4.1 Biologisches Tumorvolumen

Eine möglichst genaue Definition des Tumorvolumens ist für eine akkurate Behandlungsstratifizierung bei Patienten mit Glioblastom notwendig, da hiervon unter anderem die Wahl der therapeutischen Maßnahmen (Operation, primäre Radiatio) abhängen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wiesen darauf hin, dass das biologische Tumorvolumen vor der Durchführung einer Strahlentherapie mit dem weiteren Krankheitsverlauf korreliert. Ein solcher Effekt wurde mit der MRT aufgrund von z.B. perifokalem Ödem bislang nicht nachgewiesen [99-100], weil nur die Blut-Hirn-Schrankenstörung reflektiert wird. Hingegen konnte mit anderen Radiotraceren ebenfalls ein Zusammenhang zwischen BTV und Prognose belegt werden.

¹⁸FDG: Das mit der ¹⁸FDG-PET gemessene initiale BTV korrelierte in einer vorangegangen Arbeit sowohl mit der GÜZ als auch mit der PFZ [101]. Allerdings war eine prognostische Aussage nach Therapiebeginn durch unspezifische inflammatorische Prozesse und der hieraus resultierenden Überschätzung des BTV nicht mehr möglich [79-81].

¹⁸FLT: Fluordesoxythymidin, ein Surrogat für die Proliferation, wurde ebenfalls in einigen Studien mit hirneigenen Tumoren verwendet. Das mittels FLT-PET ermittelte initiale BTV war assoziiert mit der GÜZ [102], jedoch wurden bei dieser Studie anaplastische Gliome (WHO Grad III) und Glioblastome gemeinsam untersucht und die Behandlung unterschied sich je nach Gruppenzugehörigkeit.

Die Aufnahme von FLT in die Zelle korreliert stark mit der Rate an Zellteilungen. Im Gegensatz zu Tumorgewebe zeigt das gesunde Hirngewebe nur eine minimale Rate, sodass ein hoher Kontrast zwischen Tumor und gesundem

Hirngewebe erzielt werden kann [103]. Ein weiterer Faktor, der die Traceraufnahme erhöht, ist die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, welche sich gerade in höhergradigen Gliomen findet [104]. Vor diesem Hintergrund eignet sich FLT gut zur Bewertung des Therapieansprechens bei höhergradigen Gliomen [105], verglichen mit der KM-verstärkten MRT liefert FLT diesbezüglich sogar bessere Ergebnisse [106]. Weniger geeignet erscheint FLT den wenig aggressiveren niedrig-gradigen Gliomen, welche in den meisten Fällen keinen gesteigerten FLT-Uptake aufzeigen [107].

¹¹C-Methionin: Galldiks et al. wiesen nach, dass die initiale Volumetrie durch die Verwendung von ¹¹C-Methionin in der PET als sinnvoller prognostischer Marker bei unbehandelten Gliomen eingesetzt werden kann [99].

¹⁸FET: Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das postoperative Tumorvolumen, berechnet durch die FET-PET, mit der PFZ korreliert [108] und auch das Therapieansprechen der RCX eingeschätzt werden kann [109]. Nachteil dieser beiden Studien ist jedoch, dass alle Patienten einer Operation unterzogen wurden und die FET-PET erst nach operativer Tumorreduktion durchgeführt wurde. Dadurch war ein Vergleich mit dem ursprünglichen Tumormetabolismus nicht mehr möglich.

Anders als in diesen Studien wurden die Patienten in der vorliegenden Arbeit alle nach EORTC behandelt und die FET-PET fand sowohl vor, während, als auch nach Therapie statt. Auch ein Vergleich zwischen der Gruppe mit Operation und der Gruppe mit Biopsie konnte hier durchgeführt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass Patienten mit einem neu diagnostizierten GBM von einer möglichst großzügigen operativen Tumorentfernung zu profitieren scheinen. Patienten, die lediglich einer Biopsie des Tumors unterzogen wurden, zeigten bei kleinem Tumor ein besseres Outcome.

4.2 Standard uptake value

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Korrelation zwischen initialem Traceruptake des Glioblastoms und sowohl der GÜZ als auch der PFZ. Dieses Ergebnis steht in Einklang damit, dass der FET-Uptake mit der Malignität des Tumors korreliert [11, 110].

Standardverfahren, wie die CT und MRT, bergen das Risiko, bei Untersuchungen nach Therapiebeginn benigne inflammatorische Prozesse als maligne zu deuten [90-92].

Auch bei nuklearmedizinischen Verfahren ist nach Therapiebeginn ein erhöhter Traceruptake zu beobachten, besonders ausgeprägt bei FDG [79-81]. Die Aufnahme von FDG korreliert mit der Zelldichte im Tumor [45], der Malignität [38, 41] und der Prognose [42, 44]. Probleme bestehen jedoch in der Störanfälligkeit gegenüber unspezifischen inflammatorischen Prozessen [79-81] und der hohen Hintergrundaktivität im gesunden Hirngewebe [77], wodurch die Unterscheidung zwischen Tumor und gesundem Gewebe erschwert wird. FDG konnte in Studien genutzt werden, um das Therapieansprechen von TMZ frühzeitig einzuschätzen, allerdings war dies bei gleichzeitiger Radiotherapie durch die begleitende Entzündungsreaktion nicht mehr möglich [40, 47, 93-95].

Durch die Anwendung von Aminosäuretracern können die Einschränkungen, welche sich bei der FDG-Bildgebung ergeben, reduziert werden [77, 96].

Bessere Ergebnisse als mit FDG konnten mit MET bereits erreicht werden [62, 97-98], jedoch kam eine neuere Studie zu dem Resultat, dass eine semiquantitative Analyse des MET-Uptakes kein reliabler prognostischer Marker bei Patienten mit Glioblastoma multiforme ist [99].

FET hingegen konnte schon in mehreren Studien positive Ergebnisse aufweisen. Eine Studie wies darauf hin, dass es einen Trend bezüglich der Differenzierung zwischen low-grade-Gliomen und high-grade-Gliomen gibt, ein zuverlässiges Grading war allein durch die Messung des SUVmax jedoch nicht möglich [73]. In einigen Fällen konnte mittels FET-PET und MET-PET eine

Prognose bezüglich Tumorprogress/Rezidiv formuliert werden [111]. Probleme bei diesen Messungen bestanden hauptsächlich darin, therapeutisch bedingte inflammatorische Prozesse von aktivem Tumorgewebe zu unterscheiden.

Die vorliegende Arbeit bestätigte den Nutzen der SUV/BG-Messung durch die FET-PET in der initialen Diagnostik, denn es besteht eine Korrelation mit der PFZ und der GÜZ.

4.3 Kinetik der Aminosäuren-Tracer

Neue Erkenntnisse liefert die vorliegende Studie bei der Betrachtung der kinetischen Auswertung der FET-PET. Nicht nur in der initialen Diagnostik konnte der Krankheitsverlauf des Patienten abgeschätzt werden, sondern gerade auch durch den Vergleich der initialen Kinetik mit der nach Therapie.

MET und FET, beide Vertreter der Aminosäuretracer, weisen eine hohe Sensitivität für die Differenzierung zwischen nicht-neoplastischen Läsionen und low-grade-Gliomen auf (bis zu 79% positiver prädiktiver Wert) [60]. Der Wert einer kinetischen Auswertung konnte in mehreren Arbeiten, vorwiegend aus der Arbeitsgruppe der LMU München, belegt werden [11, 73]. Hierdurch ist eine Differenzierung zwischen low- und high-grade-Gliomen mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 100% [73] möglich. Kürzlich zeigte sich, dass auch nach Therapiebeginn mit hoher diagnostischer Sicherheit eine Unterscheidung zwischen Tumorprogress und unspezifischer posttherapeutischer Reaktion möglich ist [112]. Damit ist die FET-PET den bisherigen Standard-Untersuchungen weit überlegen. Durch die Kombination aus dynamischer Auswertung und statischer Aufnahme ist es sogar möglich, anaplastische Foci innerhalb eines heterogenen Glioms zu identifizieren [66].

Analog zu FET wurden ähnliche dynamische Studien auch auf dem Boden der MET-PET durchgeführt, die Differenzierung zwischen low- und high-grade Gliomen war hier jedoch auf diese Weise nicht möglich [61].

Die Tatsache, dass durch die FET-PET zwischen low- und high-grade-Gliomen unterschieden werden kann, legt die Überlegung nahe, ob auch die Malignität und damit der weitere Krankheitsverlauf des Patienten eingeschätzt werden kann, was die vorliegende Arbeit bestätigt.

Der Traceruptake innerhalb eines Zeitraums von 50 Minuten wurde hierfür bewertet. Wie bereits von Pöpperl et al. veröffentlicht, spricht in der initialen Diagnostik eine ansteigende Kinetik eher für einen weniger aggressiven Tumor als bei einer abfallenden Kinetik [73], wobei hier ebenfalls auffällt, dass per se eine ansteigende Kinetik kein Ausschluss für einen höhergradigen Tumor ist, da ca. 20% der eingeschlossenen Patienten mit histologisch gesicherten GBM oder WHO °III-Tumor in der Initialdiagnose eine ansteigende Kinetik aufzeigten. Genau diese Patienten zeigten jedoch einen günstigeren Krankheitsverlauf bezüglich PFZ und GÜZ. Außerdem zeigten Patienten mit ansteigender Kinetik nach RCX einen besseren Verlauf in Bezug auf die PFZ. Patienten mit weiterhin abfallender Kinetik bzw. einem Wechsel von ansteigender zu abfallender Kinetik hingegen zeigten einen ungünstigeren Verlauf und können als Therapieversager interpretiert werden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass eine Implementierung der FET-PET zur Diagnostik und Verlaufskontrolle im klinischen Alltag sinnvoll wäre, um die weitere Prognose bei neu diagnostizierten Glioblastomen einzuschätzen.

5 Zusammenfassung

Das Glioblastoma multiforme zählt auch heute noch zu den unheilbaren Erkrankungen [14]. Die Behandlung und auch die Prognose hängen stark von der Operabilität, Lokalisation und anderen Faktoren, wie z.B. MGMT-Status, ab. Andere konventionelle bildgebende Verfahren, wie MRT oder CT, konnten bislang, insbesondere nach Therapiebeginn aufgrund von unspezifischen Entzündungsreaktionen, keine sichere Aussage bezüglich Tumoraktivität und Therapieansprechen treffen.

Das vorrangige Ziel bestand daher unter anderem darin, durch nicht-invasive Maßnahmen den Krankheitsverlauf des Patienten im Voraus einschätzen zu können, um hierdurch eine Therapie speziell an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen, aber auch darin, eine bereits begonnene Therapie auf ihren Erfolg überprüfen zu können.

Anhand der Daten durch FET-PET-Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Therapieprotokolls wurden 79 Patienten auf eine Korrelation zwischen Volumen, SUVmax/BG bzw. Kinetik und Gesamtüberlebenszeit bzw. progressionsfreier Zeit untersucht. Es stellte sich heraus, dass alle drei untersuchten Marker (SUVmax/BG, Volumen, Kinetik) in der Eingangsuntersuchung geeignete Marker sind, um sowohl die progressionsfreie Zeit als auch die Gesamtüberlebenszeit bei einem Patienten einschätzen zu können. Hier erscheint insbesondere das BTV vor Radio-Chemotherapie interessant, da es mit PFS und GÜZ korreliert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass nach Therapiebeginn die Untersuchung der Kinetik ein hervorragender Marker ist, um prognostische Aussagen bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs treffen zu können. Ein Therapieansprechen und, im Falle einer Operation, ein Resttumor können erkannt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die additive FET-PET einen festen Stellenwert in der Diagnostik und der Beurteilung des Therapieansprechens bei Glioblastoma multiforme haben könnte, da mit den hier untersuchten Markern bessere Ergebnisse erzielt werden konnten als mit den konventionellen Standardverfahren.

6 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/GestorbeneAnzahl>, t.r.p.; Available from:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/GestorbeneAnzahl?templateId=renderPrint.psml>.
2. Alavi, A., et al., *Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism*. Semin Nucl Med, 1986. **16**(1): p. 2-34.
3. Derlon, J.M., et al., *[¹¹C]L-methionine uptake in gliomas*. Neurosurgery, 1989. **25**(5): p. 720-8.
4. Heiss, P., et al., *Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo*. J Nucl Med, 1999. **40**(8): p. 1367-73.
5. Wester, H.J., et al., *Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging*. J Nucl Med, 1999. **40**(1): p. 205-12.
6. Ishiwata, K., et al., *Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo?* J Nucl Med, 1993. **34**(11): p. 1936-43.
7. Chen, W., et al., *18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy*. J Nucl Med, 2006. **47**(6): p. 904-11.
8. Kwee, S.A., et al., *Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET*. Radiology, 2007. **244**(2): p. 557-65.
9. Shields, A.F., et al., *Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography*. Nat Med, 1998. **4**(11): p. 1334-6.
10. Rassow, J.H., Karin; Netzker, Roland; Deutzmann, Rainer, *Biochemie*. 2006.
11. Popperl, G., et al., *Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods?* J Nucl Med, 2006. **47**(3): p. 393-403.
12. Taphoorn, M.J., et al., *An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients*. Eur J Cancer, 2010. **46**(6): p. 1033-40.

13. Bühling, K.J.L., J.; Witt, K., *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2004.
14. Masuhr, K.F.N., Marianne, *Neurologie*. 2007.
15. Polednak, A.P. and J.T. Flannery, *Brain, other central nervous system, and eye cancer*. Cancer, 1995. **75**(1 Suppl): p. 330-7.
16. Kleihues, P., *Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome*. ONKOLOGIE, 2007. **5/2007**.
17. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma*. Am J Pathol, 2007. **170**(5): p. 1445-53.
18. Weiler, M., et al., *Chemoradiotherapy of newly diagnosed glioblastoma with intensified temozolamide*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(3): p. 670-6.
19. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas*. J Neuropathol Exp Neurol, 2005. **64**(6): p. 479-89.
20. Wang, S.I., et al., *Somatic mutations of PTEN in glioblastoma multiforme*. Cancer Res, 1997. **57**(19): p. 4183-6.
21. Koul, D., *PTEN signaling pathways in glioblastoma*. Cancer Biol Ther, 2008. **7**(9): p. 1321-5.
22. Barker, F.G., 2nd, et al., *Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme*. J Neurosurg, 1996. **84**(3): p. 442-8.
23. Wisoff, J.H., et al., *Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945*. J Neurosurg, 1998. **89**(1): p. 52-9.
24. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. J Neurosurg, 2001. **95**(2): p. 190-8.
25. Kreth, F.W., et al., *Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme*. J Neurosurg, 1993. **78**(5): p. 762-6.
26. Kreth, F.W., et al., *The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults*. Cancer, 1999. **86**(10): p. 2117-23.
27. Barker, F.G., 2nd, et al., *Age and radiation response in glioblastoma multiforme*. Neurosurgery, 2001. **49**(6): p. 1288-97; discussion 1297-8.
28. Walker, M.D., et al., *Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial*. J Neurosurg, 1978. **49**(3): p. 333-43.
29. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
30. Mayer, E.G., M.L. Boone, and S.A. Aristizabal, *Role of radiation therapy in the management of neoplasms of the central nervous system*. Adv Neurol, 1976. **15**: p. 201-20.
31. Lei, Y.H., [Combined surgery and radiotherapy of glioblastoma multiforme--report of 73 cases]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 1990. **12**(6): p. 469-71.

32. Walker, M.D., et al., *Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery*. N Engl J Med, 1980. **303**(23): p. 1323-9.
33. Kuschinsky, O.H., *Pharmakologie und Toxikologie*. 2001.
34. Omar, A.I. and W.P. Mason, *Temozolomide: The evidence for its therapeutic efficacy in malignant astrocytomas*. Core Evid, 2010. **4**: p. 93-111.
35. Landvogt, C.M., C; Lörcher, U., *PET/CT in der Onkologie, Kardiologie und Neurologie*. Hessisches Ärzteblatt, 2010. **1/2010**: p. 14-22.
36. Reiser, M.K., F.-P.; Debus, J., *Radiologie*. 2006.
37. Laique, S., et al., *L-amino acid load to enhance PET differentiation between tumor and inflammation: an in vitro study on (18)F-FET uptake*. Contrast Media Mol Imaging, 2006. **1**(5): p. 212-20.
38. Goldman, S., et al., *Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy*. Cancer, 1996. **78**(5): p. 1098-106.
39. Kaschten, B., et al., *Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine*. J Nucl Med, 1998. **39**(5): p. 778-85.
40. Barker, F.G., 2nd, et al., *18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma*. Cancer, 1997. **79**(1): p. 115-26.
41. Di Chiro, G., et al., *Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography*. Neurology, 1982. **32**(12): p. 1323-9.
42. De Witte, O., et al., *Prognostic value positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma*. Neurosurgery, 1996. **39**(3): p. 470-6; discussion 476-7.
43. Schifter, T., et al., *Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors*. J Comput Assist Tomogr, 1993. **17**(4): p. 509-61.
44. Alavi, J.B., et al., *Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis*. Cancer, 1988. **62**(6): p. 1074-8.
45. Herholz, K., et al., *Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study*. J Neurosurg, 1993. **79**(6): p. 853-8.
46. Janus, T.J., et al., *Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors*. Ann Neurol, 1993. **33**(5): p. 540-8.
47. Ricci, P.E., et al., *Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography?* AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(3): p. 407-13.
48. Ishimori, T., et al., *Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation*. J Nucl Med, 2002. **43**(5): p. 658-63.

49. Kubota, R., et al., *Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography*. J Nucl Med, 1992. **33**(11): p. 1972-80.
50. Pirotte, B.J., et al., *Results of positron emission tomography guidance and reassessment of the utility of and indications for stereotactic biopsy in children with infiltrative brainstem tumors*. J Neurosurg, 2007. **107**(5 Suppl): p. 392-9.
51. Gross, M.W., et al., *The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(5): p. 989-95.
52. Hubner, K.F., et al., *Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using ¹¹C-labeled amino acids*. J Comput Assist Tomogr, 1982. **6**(3): p. 544-50.
53. Floeth, F., *Diagnostische und prognostische Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Aminosäure-Tracer Fluor-Ethyl-Tyrosin (FET) bei cerebralen Gliomen*. 2007.
54. Isselbacher, K.J., *Sugar and amino acid transport by cells in culture--differences between normal and malignant cells*. N Engl J Med, 1972. **286**(17): p. 929-33.
55. Babu, E., et al., *Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters*. J Biol Chem, 2003. **278**(44): p. 43838-45.
56. Shikano, N., et al., *Isoform selectivity of 3-¹²⁵I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters*. J Nucl Med, 2003. **44**(2): p. 244-6.
57. Lahoutte, T., et al., *SPECT and PET amino acid tracer influx via system L (*h4F2hc-hLAT1*) and its transstimulation*. J Nucl Med, 2004. **45**(9): p. 1591-6.
58. Bergstrom, M., et al., *Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine*. J Comput Assist Tomogr, 1983. **7**(6): p. 1062-6.
59. Ogawa, T., et al., *Cerebral glioma: evaluation with methionine PET*. Radiology, 1993. **186**(1): p. 45-53.
60. Herholz, K., et al., *¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas*. Neurology, 1998. **50**(5): p. 1316-22.
61. Moulin-Romsee, G., et al., *Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for ¹¹C-methionine?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(12): p. 2082-7.
62. Van Laere, K., et al., *Direct comparison of ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(1): p. 39-51.
63. Tanaka, Y., et al., *Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images*. J Neurosurg, 2009. **110**(1): p. 163-72.
64. Ribom, D., et al., *Positron emission tomography (¹¹C)methionine and survival in patients with low-grade gliomas*. Cancer, 2001. **92**(6): p. 1541-9.

65. Ribom, D., et al., *Evaluation of ¹¹C-methionine PET as a surrogate endpoint after treatment of grade 2 gliomas*. J Neurooncol, 2005. **71**(3): p. 325-32.
66. Kunz, M., et al., *Hot spots in dynamic ¹⁸F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas*. Neuro Oncol, 2011. **13**(3): p. 307-16.
67. Pauleit, D., et al., *Comparison of ¹⁸F-FET and ¹⁸F-FDG PET in brain tumors*. Nucl Med Biol, 2009. **36**(7): p. 779-87.
68. Pauleit, D., et al., *O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas*. Brain, 2005. **128**(Pt 3): p. 678-87.
69. Pirotte, B.J., et al., *Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients*. Neurosurgery, 2009. **64**(3): p. 471-81; discussion 481.
70. Ewelt, C., et al., *Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence*. Clin Neurol Neurosurg, 2011.
71. Rachinger, W., et al., *Positron emission tomography with O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas*. Neurosurgery, 2005. **57**(3): p. 505-11; discussion 505-11.
72. Popperl, G., et al., *Serial O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. **33**(7): p. 792-800.
73. Popperl, G., et al., *FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(12): p. 1933-42.
74. Tang, G., et al., *Pharmacokinetics and radiation dosimetry estimation of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine as oncologic PET tracer*. Appl Radiat Isot, 2003. **58**(2): p. 219-25.
75. Okajima, K. and Y. Ohta, *[Diagnostic imaging of high-grade astrocytoma: heterogeneity of clinical manifestation, image characteristics, and histopathological findings]*. Brain Nerve, 2012. **64**(10): p. 1151-7.
76. Kono, K., et al., *The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(6): p. 1081-8.
77. la Fougere, C., et al., *Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations*. Neuro Oncol, 2011. **13**(8): p. 806-19.
78. Kato, T., et al., *Metabolic assessment of gliomas using ¹¹C-methionine, ^{[18]F]fluorodeoxyglucose, and ¹¹C-choline positron-emission tomography}*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(6): p. 1176-82.
79. Floeth, F.W., et al., *¹⁸F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions*. J Nucl Med, 2006. **47**(5): p. 776-82.
80. Sasaki, M., et al., *Ringlike uptake of ^{[18]F]FDG in brain abscess: a PET study}*. J Comput Assist Tomogr, 1990. **14**(3): p. 486-7.

81. Mineura, K., et al., *Indications for differential diagnosis of nontumor central nervous system diseases from tumors. A positron emission tomography study.* J Neuroimaging, 1997. **7**(1): p. 8-15.
82. Tsuyuguchi, N., et al., *Evaluation of treatment effects in brain abscess with positron emission tomography: comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine.* Ann Nucl Med, 2003. **17**(1): p. 47-51.
83. Scott, J.N., et al., *How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study.* Neurology, 2002. **59**(6): p. 947-9.
84. Barker, F.G., 2nd, et al., *Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors.* Cancer, 1997. **80**(5): p. 936-41.
85. Grosu, A.L., et al., *Positron emission tomography for radiation treatment planning.* Strahlenther Onkol, 2005. **181**(8): p. 483-99.
86. Jansen, E.P., et al., *Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain.* Radiother Oncol, 2000. **56**(2): p. 151-6.
87. Kelly, P.J., et al., *Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms.* J Neurosurg, 1987. **66**(6): p. 865-74.
88. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 1989-98.
89. Kunz, M., et al., *Hot spots in 18FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II glioma.* Neuro Oncol. **In Press**.
90. Jacobs, A.H., et al., *Imaging in neurooncology.* NeuroRx, 2005. **2**(2): p. 333-47.
91. Yang, I. and M.K. Aghi, *New advances that enable identification of glioblastoma recurrence.* Nat Rev Clin Oncol, 2009. **6**(11): p. 648-57.
92. Brandsma, D., et al., *Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas.* Lancet Oncol, 2008. **9**(5): p. 453-61.
93. Charnley, N., et al., *Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2): p. 331-8.
94. Langleben, D.D. and G.M. Segall, *PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury.* J Nucl Med, 2000. **41**(11): p. 1861-7.
95. Chao, S.T., et al., *The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery.* Int J Cancer, 2001. **96**(3): p. 191-7.
96. Wurker, M., et al., *Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy.* Eur J Nucl Med, 1996. **23**(5): p. 583-6.
97. Ullrich, R.T., et al., *Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma.* J Nucl Med, 2009. **50**(12): p. 1962-8.

98. Terakawa, Y., et al., *Diagnostic accuracy of ¹¹C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy*. J Nucl Med, 2008. **49**(5): p. 694-9.
99. Galldiks, N., et al., *Volumetry of [(1)(1)C]-methionine positron emission tomographic uptake as a prognostic marker before treatment of patients with malignant glioma*. Mol Imaging, 2012. **11**(6): p. 516-27.
100. Arbizu, J., et al., *Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and (1)(1)C-methionine PET assessment: patterns of integration in therapy planning*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(5): p. 771-81.
101. Tralins, K.S., et al., *Volumetric analysis of ¹⁸F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation*. J Nucl Med, 2002. **43**(12): p. 1667-73.
102. Idema, A.J., et al., *3'-Deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine PET-derived proliferative volume predicts overall survival in high-grade glioma patients*. J Nucl Med, 2012. **53**(12): p. 1904-10.
103. Su, H., et al., *Quantitation of cell number by a positron emission tomography reporter gene strategy*. Mol Imaging Biol, 2004. **6**(3): p. 139-48.
104. Hatakeyama, T., et al., *¹¹C-methionine (MET) and ¹⁸F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(11): p. 2009-17.
105. Chen, W., et al., *Imaging proliferation in brain tumors with ¹⁸F-FLT PET: comparison with ¹⁸F-FDG*. J Nucl Med, 2005. **46**(6): p. 945-52.
106. Chen, W., et al., *Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [¹⁸F]fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(30): p. 4714-21.
107. Tripathi, M., et al., *Comparative evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for metabolic imaging of low grade gliomas*. Clin Nucl Med, 2009. **34**(12): p. 878-83.
108. Piroth, M.D., et al., *Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (¹⁸F-fluoroethyl-l-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy*. Radiother Oncol, 2011.
109. Piroth, M.D., et al., *Prognostic value of early [(18)f]fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(1): p. 176-84.
110. Benouaich-Amiel, A., et al., *Evaluation of O-(2-[¹⁸F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in the Diagnosis of Glioblastoma*. Arch Neurol, 2010. **67**(3): p. 370-2.
111. Jansen, N.S., B.; Schwarz, S. B.; Eigenbrod, S.; Lutz, J.; Graute, V.; Bartenstein, P.; Belka, C.; Kreth, F.W.; la Fougère, C., *¹⁸F-FET-PET based therapy monitoring after interstitial brachytherapy in patients with recurrent high grade glioma*.
112. Jansen, N.L., et al., *MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(6): p. 1021-9.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genetische Veränderungen beim primären und sekundären Glioblastom [16].	
Primäre Glioblastome entstehen de novo, sekundäre durch verschiedene Mutationen aus low-grade-Gliomen.....	6
Abbildung 2: Strukturformel von FET [53].....	13
Abbildung 3: Studienschema	22
Abbildung 4: Exemplarische Darstellung einer ROI-Definition	24
Abbildung 5: Richtig positionierter Quader zur Berechnung des Tumorvolumens	25
Abbildung 6: Werte des Tumorvolumens (gemessen an der VOI), des SUVmax (maximaler standard uptake value) sowie der ROI (region of interest) in der transversalen Schicht	26
Abbildung 7: Ansicht zur Auswertung der Kinetik mit markierten Frames innerhalb einer Schicht. Der Gelbe Bereich stellt den Tumor dar, ebenfalls abgebildet wird der Sinus.	27
Abbildung 8: Kurve 1: Vorgegebenes eingezeichnetes Areal, um den Sinus auszuschließen, Kurve 2: Berechnete Fläche mit 90%, die Isokontur.....	27
Abbildung 9: exemplarisches Beispiel einer ansteigenden Kurve (typisch für weniger aggressive Gliome). Die Kurve zeigt Bq/cc im Zeitverlauf.	28
Abbildung 10: exemplarisches Beispiel einer abfallenden Kurve (typisch für High-Grade-Gliome). Die Kurve zeigt Bq/cc im Zeitverlauf.	28
Abbildung 11: Initiale Untersuchung vor jeder Therapie, ROC-Kurve über den Einfluss der Kinetik auf die Gesamtüberlebenszeit (OS = overall survival = GÜZ)	31
Abbildung 12: Initiale Untersuchung vor jeder Therapie, ROC-Kurve über den Einfluss der Kinetik auf die progressionsfreie Zeit (PFS = progression free survival = PFZ).....	32
Abbildung 13: ROC-Kurve über den Einfluss des Tumorvolumens vor RCX auf die Gesamtüberlebenszeit: BTV </> 9,5 cm³ im Vergleich. OS = overall survival = GÜZ....	34
Abbildung 14: ROC-Kurve über den Einfluss des Tumorvolumens vor RCX auf die progressionsfreie Zeit: BTV </> 9,5 cm³ im Vergleich. PFS = progression free survival = PFZ	35
Abbildung 15: ROC-Kurve über den Einfluss des SUVmax/BG vor RCX auf die Gesamtüberlebenszeit: SUVmax/BG </> 2,95 im Vergleich. OS = overall survival = GÜZ	36

Abbildung 16: ROC-Kurve über den Einfluss des SUVmax/BG vor RCX auf die progressionsfreie Zeit: SUVmax/BG $</> 2,95$ im Vergleich. PFS = progression free survival = PFZ.....37

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung der Hirntumoren nach WHO [14].....	5
Tabelle 2: Übersicht über das Patientenkollektiv	20
Tabelle 3: Univariate Analyse im Überblick	32
Tabelle 4: Verteilung der Kinetik nach RCX (Anzahl der Patienten). Die Abbildung zeigt, wie viele Patienten welches Kurvenverhalten zeigten, wenn die initiale Untersuchung und die Untersuchung nach RCX verglichen werden.	38
Tabelle 5: Studienstatistik im Überblick. Alle Abkürzungen und Erklärungen im Volltext.....	40

9 Abkürzungen

AUC:	Area under the curve
BG:	Background
Bq/cc:	Becquerel/cm ²
BTV:	Biologisches Tumorvolumen
CT:	Computertomographie
DOPA:	[¹⁸ F]Fluorodopa
EORTC:	European organization for research and treatment of cancer
FDA:	Food and Drug Administration
FDG:	Fluorodesoxyglucose
FET:	Fluor-Ethyl-Tyrosin
FLT:	Fluorodesoxythymidin
GBM:	Glioblastoma multiforme
GÜZ:	Gesamtüberlebenszeit
Gy:	Gray
keV:	Kiloelektronenvolt
LAT:	L-Aminosäure-Transportsystem
KM:	Kontrastmittel
MET:	[¹¹ C]Methionin
MGMT:	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
ns:	Nanosekunde
OS:	Overall Survival = GÜZ
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS:	Progression free survival = PFZ
PFZ:	Progressionsfreie Zeit
RCX:	Radiochemotherapie

RCXT:	Radiochemotherapie
ROC:	Receiver Operating Characteristics
ROI:	Region of interest
SB:	Stereotaktische Biopsie
SUV_{max}:	Maximaler Standard Uptake Value
TAC:	Time-activity-curve
TMZ:	Temozolomid
WHO:	World Health Organization

10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle zu nennen ist mein Doktorvater PD Dr. Christian la Fougère, der immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte, mir durch seine Erfahrung Ratschläge geben konnte und geduldig für mich seine wertvolle Zeit opferte. Vielen Dank für die Zusammenarbeit und die gute Betreuung!

Weiterhin gilt mein spezieller Dank Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, der mir die Aufnahme meiner Forschungstätigkeit in der Klinik für Nuklearmedizin erst ermöglichte.

Ein großes Dankschön möchte ich an Frau Dr. Julia Geisler richten, die mich in meine Arbeit eingearbeitet und mir die Zeit in der Nuklearmedizin verschönert hat, indem sie mich in der Datenerhebung unterstützte und durch angenehme Gespräche für ausreichend Abwechslung sorgte.

Ebenfalls immer unterstützt hat mich Frau Dr. Nathalie Jansen. Sie hat oft lange Zeit damit verbracht, mit mir scheinbar unlösbare Probleme doch noch zu lösen. Vielen Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung!

Vielen Dank an das Team der Neurochirurgie der LMU München, insbesondere an Frau Dr. Bogdana Suchorska für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die gute Zusammenarbeit.

Zu nennen ist an dieser Stelle das gesamte Team der Nuklearmedizin der LMU München. Egal ob bei Problemen mit Daten oder der Kaffeemaschine, mir wurde von jedem Mitarbeiter herzlich geholfen.

Nicht zu vergessen sind an dieser Stelle die Menschen, die mir bei rhetorischen, stilistischen und technischen Problemen immer beratend zur Seite gestanden haben: Dr. Claudia Reinheimer und Dr. Sascha Klemstein.

Mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern Dr. Peter und Monika-Pia Reinheimer, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Sie haben mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglicht und haben mir in jeder noch so schweren Lebensphase ausnahmslos zur Seite gestanden. Vielen Dank an dieser Stelle, nicht nur für mentale und finanzielle Unterstützung im Studium.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sandra Reinheimer, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

"Prognostischer Wert der 18Fluor- Ethyl-Tyrosin-Positronenemissionstomographie im Rahmen des Therapiemonitorings bei Glioblastoma multiforme"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift