

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

**Evaluation früher Summationsbilder in der
[¹⁸F]-Fluorethyltyrosin Positronen-Emissions-Tomographie
für Tumor-Grading und Beurteilung des biologischen
Tumorvolumens primärer Hirntumoren**

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

vorgelegt von
Isabel Clara Winkelmann

aus
Bamberg

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Nathalie Albert

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Dipl. Phys. Karim-Maximilian Niyazi
Prof. Dr. med. Jochen Herms

Mitbetreuung durch die Dr. med. M. Sc. Marcus Unterrainer
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bogdana Suchorska

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2018

Die vorliegende kumulative Dissertation gemäß § 4a der Promotionsordnung umfasst folgende bereits publizierte Manuskripte:

Albert NL, **Winkelmann I**, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, Todica A, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, la Fougère C. **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. 2016 Jun;43(6): 1105-14. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3276-2>

Unterrainer M*, **Winkelmann I***, Suchorska B, Herms J, Wenter V, Kreth FW, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. **Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20-40 minutes ^{18}F -FET PET images differ according to IDH-mutation status.** European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2018 Jul;45(7):1242-1249. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3969-4>

*geteilte Erstautorenschaft

meinen Eltern

Christine und Hans-Peter Winkelmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1 Überblick über Gliome	1
1.2 Diagnostik von Gliomen und die Rolle der Positronen-Emissions- Tomographie.....	4
1.3 Standard-Ablauf und Datenanalyse der [¹⁸ F]-FET PET	6
1.4 Fragestellung der Promotionsarbeit.....	8
2. Zusammenfassung	10
3. Summary	14
4. Veröffentlichung I	18
5. Veröffentlichung II	19
6. Literaturverzeichnis	20
7. Abkürzungsverzeichnis	28
8. Danksagung	29

1. Einführung

1.1 Überblick über Gliome

Gliome stellen primäre Hirntumoren mit Ursprung aus hirneigenen Gliazellen dar und zeigen eine Inzidenz von 4-5/100 000 Einwohner/Jahr (1). Sie gelten mit knapp 30% aller primären Hirntumoren als die zweithäufigste Neoplasie des Hirns nach sekundären Hirntumoren (i.e. Hirnmetastasen) (2).

Eingeteilt werden Gliome seit 1979 durch die World Health Organization (WHO) anhand morphologischer und immunohistochemischer Tumormerkmale in 4 Grade. Unterschieden werden WHO Grad I, II, III und IV. Ein WHO Grad I Tumor entspricht tendenziell einer langsam wachsenden, benignen Neoplasie, wohingegen WHO Grad IV Tumore durch schnelle Progredienz und Malignität gekennzeichnet sind. Zusammengefasst werden WHO Grad I und WHO Grad II Tumore als low-grade Gliome (LGG), WHO Grad III und WHO Grad IV Tumore als high-grade Gliome (HGG) (3, 4).

Die WHO Klassifikation für Gliome wurde stets aktualisiert und überarbeitet, wobei weiterhin die Morphologie des Tumors im Zentrum stand (5, 6). Seit 2016 werden Gliome insbesondere anhand molekulargenetischer Tumormerkmale eingeteilt (7). Grundlegend für die Einteilung ist hierbei die molekularpathologische Untersuchung des Mutationsstatus der Isocitratdehydrogenase (*IDH*) und bei positivem Nachweis die Untersuchung auf eine Kodeletion des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19.

Eingeteilt werden die Gliome nun in folgende molekulargenetische Untergruppen: i) *IDH*-Wildtyp, ii) *IDH*-mutiert ohne 1p/19q-Kodeletion, iii) *IDH*-mutiert mit 1p/19q-Kodeletion (8). Dabei gelten Hirntumore ohne *IDH*-Mutation, sogenannte *IDH*-Wildtyp Gliome, als höchst aggressive Hirntumoren. *IDH*-mutierte Gliome hingegen sind meist LGG oder sekundäre HGG (9, 10) und gehen mit einer günstigeren Prognose einher (11, 12).

Der molekulargenetische Marker 1p/19q-Kodeletion ist Folge einer Translokation und ist mit einer erhöhten Sensitivität für Radiotherapie und Chemotherapie (Procarbazin, Lomustin, Vincristin und Temozolomid) sowie einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert (13).

Ein weiterer molekulargenetischer Marker, der Methylierungsstatus der Promotorregion des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase Gens (MGMT), gibt Hinweise auf die DNA-Reparaturfähigkeit des Tumors nach Chemotherapie. Eine MGMT-Methylierung deutet auf eine Teilunfähigkeit zur DNA-Reparatur (14) und ein besseres Ansprechen auf Chemotherapie mit Temodal hin (15, 16). Allgemein ist bei LGG eine bessere Prognose bei MGMT-methylierten Gliomen unabhängig von der Therapie beschrieben (17).

Histopathologisch zählt zu den WHO Grad I Tumoren exemplarisch das pilozytische Astrozytom, innerhalb der WHO Grad II Tumore sind das diffuse Astrozytom (*IDH*-mutiert) und das Oligodendrogliom (*IDH*-mutiert, mit 1p/19q-Kodeletion) gelistet. Zu den WHO Grad III Tumoren zählen u.a. das anaplastische Astrozytom (*IDH*-mutiert) und das anaplastische Oligodendrogliom (*IDH*-mutiert, mit 1p/19q-Kodeletion). Die Gruppe der WHO Grad IV Tumore ist hauptsächlich repräsentiert durch das Glioblastoma multiforme (unabhängig vom *IDH*-Mutationsstatus) (7).

Während für die Gruppe der Patienten mit Gliomen WHO Grad II ein 5-Jahres-Überleben von 58% bis 72% berichtet wird (18), ist die Prognose für das Glioblastoma multiforme, dem höchst aggressiven WHO Grad IV Tumor, mit einem 5-Jahres-Überleben von 4,7% deutlich schlechter (19).

Klinisch auffällig werden Gliome am häufigsten durch epileptische Anfälle (20). Das Ausmaß der Symptomatik ist bestimmt durch die Lokalisation des Tumors mit Verdrängung oder Infiltration von funktionalem Hirngewebe (21); so wiesen 78% der Patienten mit LGG epileptische Anfälle auf, circa ein Drittel zeigte fokal-neurologische Ausfälle und 29% der LGG-Patienten berichteten über Kopfschmerzen. Wesensveränderungen wurden in 11% der LGG beschrieben (22). Generell sind langsam wachsende LGG mit einer Prävalenz von ca. 75% deutlich häufiger bei Erstdiagnose mit Epilepsie assoziiert (23-25), wohingegen beim Glioblastoma multiforme mit einer Prävalenz von ca. 30% epileptische Anfälle weniger häufig auftreten (24, 26-28).

Therapiert werden Gliome je nach Entität und unter Berücksichtigung der Lage und Ausdehnung des Tumors, aber auch unter Einbeziehen des Allgemeinzustandes des Patienten (29). Generell sollte ein interdisziplinäres Team einen individuellen

Therapieplan erarbeiten. Bei initialem Hirnödem kann die Gabe von Kortikosteroiden eine schnelle Reduktion dessen bewirken. Bei epileptischen Anfällen ist die Gabe von Antikonvulsiva indiziert, eine prophylaktische Gabe ist nicht erforderlich (29).

Für die Therapie des Glioblastoma multiforme besteht ein etabliertes Schema. Primär wird eine radikale operative Resektion angestrebt, wenn kein postoperatives neurologisches Defizit zu erwarten ist (30). Ansonsten sollte eine Probebiopsie ausreichend für die anschließende histopathologische und molekulargenetische Aufarbeitung entnommen werden. Adjuvant wird eine fraktionierte Strahlentherapie (60 Gy, 30-33 x 1.8-2.0 Gy) in Kombination mit Temozolomid-Chemotherapie in 6 Zyklen à 5 Tagen mit einem Abstand von 4 Wochen durchgeführt. Im Anschluss soll mit einer weiteren adjuvanten Temozolomid-Chemotherapie behandelt werden (29, 31, 32).

Therapie der ersten Wahl bei LGG ist ebenfalls zunächst die operative Resektion, da hierdurch eine Risikoreduktion der sekundären Entartung erwartet wird (29). In Studien wurde der Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie evaluiert und darauf basierend Risikofaktoren zur Indikationsstellung einer adjuvanten Radiatio bestimmt (33, 34). Abhängig von Tumorgröße (>5-6cm), Ausdehnung (Mittellinienbeteiligung), Klinik (präoperativ neurologisches Defizit) und Histologie (keine oligodendrogliale Komponente) wird bei mindestens 3 Risikofaktoren eine adjuvante Radiatio (50.4 Gy, 28 x 1.8 Gy) empfohlen (29).

Trotz stetig verbesserter Leitlinientherapieschemata sind Rezidive bei Gliomen häufig. Da bisher keine Standard-Protokolle für die Rezidivtherapie etabliert sind, sollte in diesen Fällen die weitere individuelle Therapie zum Beispiel eine Re-Resektion, Re-Radiotherapie oder Re-Chemotherapie evaluiert werden (31). Weitere Therapieansätze wie die Verwendung des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab, das Zytostatikum Lomustin oder sogenannte Tumor Treating Fields, eine anti-mitotische Stimulation des Tumors über äußere Elektroden, sollten individuell und nach klinischem Protokoll in Erwägung gezogen werden (35-37).

1.2 Diagnostik von Gliomen und die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie

Radiologischer Goldstandard zur Primärdiagnostik von Raumforderungen im Gehirn stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Dank der hohen Auflösung können u.a. Aussagen über Lage, Beschaffenheit und Vaskularisation des Tumors getroffen werden. Trotzdem hat die MRT nur eingeschränkte Aussagekraft bezüglich Tumor-Grading, Delineation des Tumolvolumens sowie für Detektion von metabolisch hochaktiven Tumorarealen (1, 38, 39).

Seit einigen Jahren hat daher die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) einen wachsenden Stellenwert in der Gliomdiagnostik. Die PET wurde 1970 erstmals angewandt und ist ein Bildgebungsverfahren, welches mittels Radionukliden bestimmter Isotope biologisch aktives Gewebe darstellt. Hier hat sich die Aminosäure-PET in der Gliomdiagnostik etabliert. Sie ist von Nutzen bei der Unterscheidung der neoplastischen von nicht-neoplastischen Läsionen (40), der Delineation von Tumorgewebe (41-43) und auch bei der Unterscheidung zwischen Radionekrose und Gliom-Rezidiv (44).

Die vorliegende Dissertation fokussiert auf den vor allem in Europa angewandten Aminosäuretracer O-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-L-tyrosin ([¹⁸F]-FET).

[¹⁸F]-FET besitzt eine Halbwertszeit von 110 Minuten (min), wodurch eine gewisse Transportfähigkeit und der Einsatz in größeren Untersuchungszeitfenstern gewährleistet ist. Eine weitere Besonderheit von [¹⁸F]-FET liegt in dynamischer Datenakquise mit charakteristischen Zeit-Aktivitätskurven des Tracers für LGG und HGG. Die eingeschränkte Aussagekraft hinsichtlich Tumor-Grading für die Erstdiagnose und Rezidiverkennung eines Glioms bei Verwendung der konventionellen, statischen Aufnahmetechnik wird entscheidend verbessert durch die dynamische [¹⁸F]-FET PET (45-47).

Es konnte gezeigt werden, dass niedrigmaligne Gliome mit einer stetig ansteigenden Kinetik, hochmaligne Gliome mit einem frühen Peak mit anschließend abfallender Kinetik vergesellschaftet sind (45). Die nicht-invasive Differenzierung zwischen LGG und HGG gelingt damit wesentlich genauer.

Auch prognostische Aussagen können durch die dynamische [^{18}F]-FET PET getroffen werden: sie liefert z.B. Informationen über das Outcome von astrozytären HGG und LGG (48, 49). Allerdings ist für die dynamische Akquisition bzw. die spätere Auswertung ein hoher Zeitaufwand erforderlich, so dass die dynamische [^{18}F]-FET PET nur in wenigen Zentren weltweit durchgeführt wird.

1.3 Standard-Ablauf und Datenanalyse der [¹⁸F]-FET PET

Für die Durchführung einer [¹⁸F]-FET PET Untersuchung ist eine Nahrungskarenz der Patienten von mindestens sechs Stunden erforderlich, sodass eine kompetitive Hemmung der Tracer-Aufnahme verhindert wird und eine optimale Ausgangssituation für eine gesicherte Bildqualität vorhanden ist (50, 51).

Zunächst wird das Radionuklid [¹⁸F]-FET mit einer Dosis zwischen 200-250 Megabecquerel intravenös appliziert (52). Nach Injektion erfolgt über eine Dauer von 40 min die dynamische Datenakquise, welche in 16 Zeitintervalle (sogenannte Frames) unterteilt wird:

Frame 1-7:	7 x 10 sec
Frame 8-10:	3 x 30 sec
Frame 11:	1 x 2 min
Frame 12-14:	3 x 5 min
Frame 15-16:	2 x 10 min

Der primäre Fokus der [¹⁸F]-FET PET Analyse liegt in der Evaluation der maximalen Tracer-Anreicherung. Es wird die jeweilige Höhe der [¹⁸F]-FET-Aufnahme des Tumors in jeder einzelnen Schicht analysiert. Der maximale Wert der [¹⁸F]-FET-Aufnahme des Tumors wird anschließend in Relation zum gesunden Hirngewebe (Background) gesetzt und somit die maximale "tumor-to-background ratio" (TBR_{max}) ermittelt. Zur Bestimmung des Backgrounds wird ein Mittelwert an [¹⁸F]-FET-Aufnahme in mehreren Schichten im kontralateralen gesunden Hirngewebe ermittelt. Zusätzlich werden auch Parameter wie die Kinetik sowie das Biologische Tumervolumen (BTV) untersucht.

Zur Bestimmung des BTV wird in jeder Schicht des Tumors eine sogenannte "region of interest" (ROI) gezeichnet, deren Speicherhalten über einen Threshold von 1,6 x BG hinausgeht. Eine Summation aller ROIs eines Tumors ergibt das "volume of interest" (VOI), wodurch sich das mediane BTV ergibt.

Eine kinetische Analyse erfolgt durch Auswertung der dynamischen [¹⁸F]-FET PET. Es wird eine ROI mit 90%-Isokontur im Frame 13-15 (10-30 min post injectionem (p.i.)) in jeder einzelnen Schicht des Tumors analysiert (48). Innerhalb dieser ROI

wird eine Zeit-Aktivitätskurve ("Time Activity Curve" (TAC)) ermittelt, welche die zerfallskorrigierte Tracer-Aufnahme darstellt. Bei dieser werden zwei charakteristische Verläufe unterschieden: konstant ansteigend bzw. mit Erreichen eines Plateaus, sowie abfallende Kurven nach frühem Peak. Die TAC wird für jede einzelne Schicht im Tumor erstellt, damit Gewebeveränderungen mit hohem Malignitätsrisiko, sogenannte Hotspots, selbst in einer singulären Schicht detektiert werden können (47).

1.4 Fragestellung der Promotionsarbeit

Für den klinischen Alltag empfehlen aktuelle Leitlinien eine statische Auswertung der Summationsbilder 20-40 min p.i. (50). Im Zeitintervall von 20-40 min p.i. zeigen die TBR_{max} von LGG und HGG eine hohe Überlappung, welches den limitierenden Faktor für die Genauigkeit des non-invasiven Tumor-Gradings darstellt (46). Bei Betrachtung der TAC mit charakteristisch frühem Peak und anschließend steil abfallender Kinetik der HGG sowie konstant ansteigender Kurve der LGG wird die hohe Überschneidung deutlich (siehe Abbildung 1).

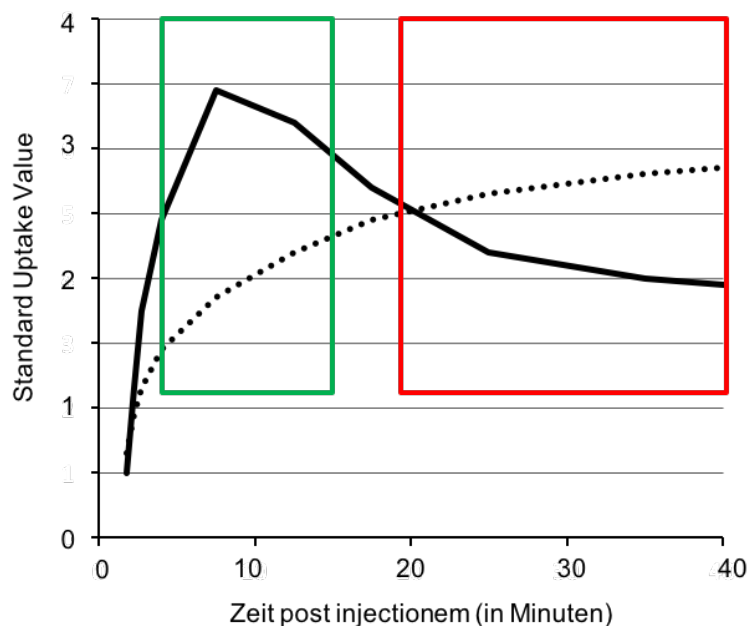


Abbildung 1 Charakteristisch ansteigende TAC eines LGG (gepunktete Linie) und charakteristisch abfallende TAC eines HGG (durchgezogene Linie) mit großer Überschneidung im konventionellen 20-40 min p.i. Zeitraumen (rot) und größere Differenz in einem früheren Zeitraumen, exemplarisch 5-15 min p.i. (grün) (53)

Da eine dynamische Aufnahme zeit- und personalintensiv ist, wird versucht, das Tumor-Grading mittels statischer Aufnahmen zu verbessern. Es wurde bereits in einem ersten Studiensetting untersucht, ob eine duale Messung die TBR_{max} in konventionellen 20-40 min p.i. Summationsbildern und späten 70-90 min p.i. Summationsbildern signifikant verändert (54). Dabei konnte die Accuracy von 75% in konventionellen Summationsbildern auf 81% in frühen Summationsbildern erhöht werden. Insbesondere die LGG mit konstant ansteigender Kinetik werden für dieses Ergebnis verantwortlich gemacht.

Wir stellten daher die Hypothese auf, dass aufgrund der charakteristischen Kinetik der HGG mit ihrem zeitlich frühen Speichermaximum das Tumor-Grading in statischen Aufnahmen durch Evaluation früherer Zeitfenster und dadurch größerer Divergenz zwischen den TBR_{max} von LGG und HGG verbessert werden könnte.

In der ersten Publikation ("Early static ^{18}F -FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans") untersuchten wir, ob frühe Summationsbilder im Zeitintervall 0-10 min, 5-15 min, 5-20 min, 10-30 min p.i. in statischer Auswertung den konventionellen Summationsbildern überlegen sind. Meine Ko-Autorenschaft ist gekennzeichnet von einem Arbeitsanteil über Studienkonzeption, Datenakquise, statistischer Datenauswertung mit Interpretation der Werte und Revision des Manuskripts.

Das in der [^{18}F]-FET PET ermittelte BTV spielt im klinischen Alltag insbesondere hinsichtlich operativer Resektionsplanung, Radiotherapieplanung und als Verlaufsparemeter der systemischen Therapie eine große Rolle (1). Wie auch für die Evaluation des TBR_{max} , wird die Auswertung des 20-40 min p.i. Summationsbildes für die Analyse des BTV empfohlen (50). Analog zur Überlegung der ersten Publikation stellten wir die Hypothese auf, dass unterschiedliche Summationsbilder zu unterschiedlichen Zeitpunkten einen Einfluss auf das [^{18}F]-FET PET basierte BTV haben könnten.

Im Rahmen einer geteilten Erstautorenschaft "Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20-40 minutes ^{18}F -FET PET images differ according to *IDH*-mutation status" untersuchten wir, ob das BTV in frühen Summationsbildern (5-15 min p.i.) im Vergleich zu konventionellen Summationsbildern (20-40 min p.i.) variiert. Des Weiteren korrelierten wir die BTV in frühen Summationsbildern (*BTV in early summation images*, eBTV) und die BTV in konventionellen Summationsbildern (*BTV in standard summation images*, sBTV) mit dem WHO Grad, dem *IDH*-Mutationsstatus und der Präsenz einer 1p/19q-Kodeletion. Da in früheren Studien eine Volumendifferenz von 10% bis 20% als Richtwert für Therapieansprechen gewertet wurde (55, 56) wurden Volumenunterschiede von 20% als signifikant gewertet.

Hintergrund der geteilten Erstautorenschaft war das gemeinschaftliche Erarbeiten des Studiendesigns, die Interpretation und Diskussion der statistischen Auswertung und die gemeinsame Verfassung des Manuskripts.

2. Zusammenfassung

Unsere erste Studie fokussierte auf die Aussagekraft der [^{18}F]-FET-Speichermaxima in konventionellen 20-40 min p.i. und frühen Summationsbildern zu unterschiedlichen Zeitpunkten (0-10 min, 5-15 min, 5-20 min, 10-30 min p.i.). Es wurden retrospektiv 314 Patienten mit der Erstdiagnose eines Glioms im Zeitraum zwischen 2005 und 2014 in die Studie inkludiert, welche im Rahmen der klinischen Routine primär eine [^{18}F]-FET PET an der Ludwig-Maximilians-Universität in München erhalten haben. Eine [^{18}F]-FET-Anreicherung wurde in 89/131 LGG (67,9%) und 176/183 HGG (96,1%) gefunden. Circa ein Drittel der LGG (42/131, 32,1%) und 7/183 HGG (3,9%) zeigten keine [^{18}F]-FET-Aufnahme und wurden als [^{18}F]-FET negativ gewertet.

Wir beobachteten in 20-40 min p.i. Summationsbildern im Mittel eine TBR_{max} von 2,1 bei LGG und eine TBR_{max} von 3,1 bei HGG ($p < 0.001$). Frühe Zeitfenster zeigten bei LGG vergleichbare mediane TBR_{max} . In der Gruppe der HGG jedoch wurden durchweg signifikante Unterschiede der medianen TBR_{max} in allen frühen Zeitfenstern im Vergleich zum konventionellen Zeitfenster detektiert. Die höchsten medianen TBR_{max} zeigten hierbei die Summationsbilder 0-10 min p.i. und 5-15 min p.i. (TBR_{max} 3,9, $p < 0,001$).

Für die Differenzierung von LGG und HGG führten wir ROC Analysen durch. Dabei zeigte sich eine höhere Accuracy zur Diskrimination von LGG und HGG in frühen 5-15 min p.i. Summationsbildern im Vergleich zu konventionellen Summationsbildern (früh vs. konventionell: Sensitivität 87,1% vs. 66,7%, Spezifität 76,3% vs. 77,9%, Accuracy 77,4% vs. 70,4%). Die durchgeführte kinetische Analyse für die Unterscheidung zwischen LGG und HGG zeigte in der Gesamtgruppe eine Accuracy von 79,7% (Sensitivität 89,6%, Spezifität 66,4%) und ist somit der rein statischen Analyse weiterhin überlegen.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann die höhere Accuracy in frühen Summationsbildern im Vergleich zu konventionellen Summationsbildern insbesondere durch den charakteristischen kinetischen Verlauf von HGG und dem signifikant höheren TBR_{max} erklärt werden. Die Evaluation früher Summationsbilder im Zeitfenster 5-15 min p.i. erreichte eine fast vergleichbare Accuracy wie in

dynamischen Analysen (77,4% vs. 79,7%). Für den klinischen Alltag, falls dynamische Aufnahmen nicht zur Verfügung stehen, könnten daher die frühen 5-15 min p.i. Summationsbilder gegenüber konventionellen 20-40 min p.i. Summationsbildern überlegen sein. In weiteren Studien sollte evaluiert werden, ob ein dualer Scan in frühen und späten Summationsbildern der [¹⁸F]-FET PET (zum Beispiel 5-15 min p.i. und 60-80 min p.i.) eine Differenzierung zwischen LGG und HGG ermöglichen und dadurch das non-invasive Tumor-Grading signifikant verbessern könnte.

In unserer zweiten Studie untersuchten wir den Einfluss früher Summationsbilder auf das [¹⁸F]-FET PET basierte BTV. Wir untersuchten retrospektiv 397 Patienten mit histologisch gesicherter Erstdiagnose eines Glioms im Zeitraum zwischen 2005 und 2016. In die Studie inkludiert wurden 245 Patienten, welche sowohl [¹⁸F]-FET-Anreicherung zeigten als auch eine komplette molekulargenetische Analyse (*IDH*-Mutationsstatus, 1p/19q-Kodeletion) aufwiesen.

Eine Reevaluation anhand der neuen WHO Klassifikation von 2016 mit molekulargenetischen Subtypen zeigte 151/245 *IDH*-Wildtyp Gliome, 41/245 *IDH*-mutierte Gliome ohne 1p/19q-Kodeletion und 53/245 *IDH*-mutierte Gliome mit 1p/19q-Kodeletion.

Insgesamt zeigten mehr als die Hälfte aller Gliome (128/245, 52,2%) signifikante BTV Unterschiede zwischen frühen und späten Summationsbildern.

Fast ein Drittel aller Gliome (72/245, 29,4%) hatte ein signifikant größeres eBTV, ein Fünftel der Gliome (56/245, 22,9%) zeigte ein signifikant kleineres eBTV und knapp die Hälfte (117/245, 47,8%) wurde als gleichwertig im Volumen eingestuft.

Unterteilt in die WHO Grade zeigten fast die Hälfte der WHO Grad II Tumore ein signifikant kleineres eBTV (31/70, 44,3%). Nur 11,4% der WHO Grad II Tumore (8/70) zeigten ein signifikant größeres eBTV.

Bei Betrachtung von WHO Grad III und WHO Grad IV Tumoren war überwiegend ein signifikant größeres BTV in frühen Summationsbildern auffällig (WHO Grad III: 28/80, 35,0%; WHO Grad IV: 36/95, 37,9%).

Des Weiteren korrelierten wir BTV Unterschiede mit den molekulargenetischen Markern *IDH*-Mutationsstatus und 1p/19q-Kodeletion.

Insgesamt konnte unter den *IDH*-mutierten Gliomen in 44,7% (42/94) der Fälle ein signifikant kleineres Volumen in frühen Summationsbildern gefunden werden, wohingegen nur 5,3% (5/94) der *IDH*-mutierten Gliome ein signifikant größeres eBTV zeigten. *IDH*-mutierte Gliome ohne 1p/19q-Kodeletion wiesen größtenteils ein signifikant kleineres eBTV auf (21/41, 51,2%). Die restlichen *IDH*-mutierten Gliome ohne 1p/19q-Kodeletion wurden größtenteils (17/41, 41,5%) als gleichwertig im Volumen eingestuft. Für die Gruppe der *IDH*-mutierten Gliome mit 1p/19q-Kodeletion konnte in 21/53 Fällen (39,6%) ein signifikant kleineres eBTV detektiert werden. Über die Hälfte dieser Gliome (30/53, 56,6%) wurde als vergleichbar im Volumen gezählt. Nur ein geringer Anteil (2/52, 3,8%) zeigte ein signifikant größeres eBTV.

Innerhalb der *IDH*-Wildtyp Gliome zeigte fast die Hälfte der Fälle (67/151, 44,4%) ein signifikant größeres BTV in frühen Summationsbildern, nur ein kleiner Teil (14/151, 9,3%) zeigte ein signifikant kleineres eBTV im Vergleich zu sBTV.

Bei retrospektiver Korrelation der Ergebnisse von Molekulargenetik mit dem WHO Grad wurden signifikant größere eBTV mit einem *IDH*-Wildtyp assoziiert. Innerhalb der wenigen WHO Grad II Tumore mit signifikant größerem eBTV entsprach der Großteil (6/8, 75,0%) Gliomen vom *IDH*-Wildtyp. Analog konnten wir auch in fast allen WHO Grad III Tumoren mit signifikant größerem eBTV eine Assoziation mit *IDH*-Wildtyp Gliomen finden (27/28, 96,4%). Des Weiteren konnten wir eine Assoziation von *IDH*-Wildtyp Gliomen mit größeren eBTV im Vergleich zu sBTV, unabhängig vom WHO Grad, nachweisen. Umgekehrt entsprach der Großteil der WHO Grad II Gliome mit größerem sBTV (29/31, 93,6%) Gliomen vom *IDH*-mutierten Typ. Ebenfalls konnten wir zeigen, dass *IDH*-mutierte Gliome entweder ein signifikant größeres sBTV oder gleichwertiges Volumen hatten, unabhängig von einer 1p/19q-Kodeletion.

Zusätzlich konnten ROC Analysen zeigen, dass mit einer Accuracy von 77,7% der prozentuale Unterschied zwischen eBTV und sBTV zwischen *IDH*-mutierten und *IDH*-Wildtyp Gliomen unterscheiden kann. Mit einer Sensitivität von knapp 80% konnte bei signifikant kleinerem sBTV im Vergleich zu eBTV ein *IDH*-Wildtyp Gliom detektiert werden. Dies bedeutet, dass der prozentuale Unterschied zwischen eBTV

und sBTV ein potentieller Indikator für die non-invasive molekulargenetische Analyse bei Erstdiagnose eines Glioms sein könnte.

Im Überblick dieser Resultate scheinen konventionelle Summationsbilder für die Abgrenzung von LGG und *IDH*-mutierten Gliomen adäquat. Bei HGG und insbesondere den *IDH*-Wildtyp Gliomen hingegen zeigte eine bemerkenswert hohe Fallzahl ein signifikant größeres BTV in frühen 5-15 min p.i. Summationsbildern im Vergleich zu den konventionellen 20-40 min p.i. Summationsbildern. Diese Ergebnisse sind insbesondere für den klinischen Alltag interessant. Das durch [¹⁸F]-FET PET erhobene BTV ist sowohl für die Planung von Radiochemotherapie (57, 58) als auch als Verlaufsparemeter für Therapieansprechen im Rahmen einer Chemotherapie von Nutzen (59, 60), weshalb der *IDH*-Mutationsstatus zukünftig bei der Auswertung des BTV berücksichtigt werden sollte. Noch gibt es keine absolute Methode zur Evaluation des wahren Tumorausmaßes, bestmögliche Ergebnisse wurden bisher in einer Kombination aus MRT und [¹⁸F]-FET PET gefunden (61, 62). In zukünftigen Studien sollte daher der Fokus auf der Analyse von wahrer Tumorausdehnung mittels BTV Evaluation in frühen, konventionellen und späten Summationsbildern sowie in MRT und schrittweiser Biopsie liegen.

3. Summary

Our first study focussed on the significance of maximum [^{18}F]-FET uptake in conventional 20-40 min p.i. summation images and early summation images at different points of time (0-10 min, 5-15 min, 5-20 min, 10-30 min p.i.). Retrospectively we included 314 patients with a validated diagnosis of a glioma prior to therapy between the years 2005 and 2014 who had undergone a [^{18}F]-FET PET scan at the Ludwig-Maximilians-University in Munich within clinical routine.

[^{18}F]-FET uptake was found in 89/131 LGG (67.9%) and 176/183 HGG (96.1%). About one third of the LGG (42/131, 32.1%) and 7/183 HGG (3.9%) showed no [^{18}F]-FET uptake and were rated as [^{18}F]-FET negative. Within the 20-40 min p.i. summation images, we observed on average a TBR_{max} of 2.1 in LGG and a TBR_{max} of 3.1 in HGG ($p < 0.001$). Amongst all early time frames the average TBR_{max} of LGG were comparable in value. However, in the group of HGG in early time frames, significant differences in TBR_{max} values could be detected compared to conventional time frames. The highest median TBR_{max} could be found in 0-10 min p.i. and 5-15 min p.i. summation images (TBR_{max} 3.9, $p < 0.001$).

For differentiation of LGG and HGG we performed ROC analyses. This revealed a higher accuracy for discrimination of LGG and HGG in early 5-15 min p.i. summation images compared to conventional summation images (early vs. conventional: sensitivity 87.1% vs. 66.7%, specificity 76.3% vs. 77.9%, accuracy 77.4% vs. 70.4%). We then performed a kinetic analysis for differentiation of LGG and HGG in the overall group which showed an accuracy of 79.7% (sensitivity 89.6%, specificity 66.4%) and is therefore still superior to static analysis only.

Based on these results a higher accuracy in early summation images compared to conventional summation images can be explained particularly by the characteristic kinetics of HGG and significantly higher TBR_{max} . Evaluation of early summation images in the time frame 5-15 min p.i. reached an almost comparable accuracy as dynamic analysis (77.4% vs. 79.7%). For clinical routine, if dynamic [^{18}F]-FET PET cannot be performed, analysis of early 5-15 min p.i. summation images could be superior to conventional 20-40 min p.i. summation images. Further studies should evaluate whether a dual scan in early and late summation images of a [^{18}F]-FET PET

scan (for example 5-15 min p.i. and 60-80 min p.i.) can allow the differentiation between LGG and HGG and hence significantly improve non-invasive tumor grading.

For the purpose of our second study we investigated the influence of early and conventional summation images on [¹⁸F]-FET PET based BTV. We retrospectively analysed 397 patients with a histologically proven diagnosis of a glioma prior to treatment between the years 2005 and 2016. 245 patients with a [¹⁸F]-FET positive glioma and complete molecular genetic analysis (*IDH*-mutation status, 1p/19q codeletion) were included into this study. Reevaluation based on the new WHO classification of 2016 with molecular genetic subtypes revealed 151/245 *IDH*-wildtype glioma, 41/245 *IDH*-mutated glioma without 1p/19q codeletion and 53/245 *IDH*-mutated glioma with 1p/19q codeletion.

Overall more than half of the glioma (128/245, 52.2%) revealed significant BTV differences between early and late summation images; almost one third of all glioma (72/245, 29.4%) were significantly larger in eBTV, one fifth of the included glioma (56/245, 22.9%) were significantly smaller in eBTV and about one half of the analysed glioma (117/245, 47.8%) were rated as equal in volume. Subdivided by WHO grade almost half of the WHO grade II gliomas showed a significantly smaller eBTV compared to sBTV (31/70, 44.3%). Only 11.4% of WHO grade II tumors (8/70) revealed a significantly larger eBTV.

Regarding WHO grade III and WHO grade IV tumors there were significantly larger eBTV in many cases noticeable (WHO grade III: 28/80, 35.0%; WHO grade IV: 36/95, 37.9%).

Furthermore, we correlated BTV differences with the molecular genetic markers *IDH*-mutation status and chromosome arm 1p/19q codeletion.

Overall 44.7% (42/94) of all *IDH*-mutated glioma were detected with a significantly smaller median BTV in early summation images, whereas only 5.3% (5/94) of *IDH*-mutated glioma were detected with a significantly larger BTV.

For the greater part *IDH*-mutated glioma without 1p/19q codeletion were rated as significantly smaller in volume in early summation images (21/41, 51.2%). The remaining *IDH*-mutated glioma without 1p/19q codeletion were mostly classified as equal in volume (17/41, 41.5%). The group of *IDH*-mutated glioma with 1p/19q codeletion showed in 21/53 cases (39.6%) a significantly smaller eBTV. Most cases of *IDH*-mutated glioma with 1p/19q codeletion were rated as equal in volume (30/53, 56.6%). Only 3.8% of *IDH*-mutated glioma with 1p/19q codeletion (2/52) had shown a significantly larger eBTV.

Within *IDH*-wildtype glioma almost half of the cases (67/151, 44.4%) were significantly larger in volume in early summation images, only a small part (14/151, 9.3%) was significantly smaller in eBTV compared to sBTV.

Retrospective correlation of the molecular genetic based results with WHO grade revealed an association of significantly larger eBTV with an *IDH*-wildtype. Within the few WHO grade II glioma with significantly larger eBTV (6/8, 75.0%) the greater part was identified as *IDH*-wildtype glioma. Analogue, we have also found an association in 96.4% (27/28) of WHO grade III tumors with significantly larger eBTV with an *IDH*-wildtype. Moreover, we have detected an association of *IDH*-wildtype glioma with larger eBTV compared to sBTV, independent of the WHO grade. Vice versa most WHO grade II glioma with significantly larger sBTV (29/31, 93.6%) were identified as *IDH*-mutated glioma. Additionally, we could demonstrate that *IDH*-mutated glioma has either a significantly larger sBTV or is equal in volume compared to eBTV, independent of 1p/19q codeletion.

Furthermore, ROC analyses revealed that the percentage difference between eBTV and sBTV can differ between *IDH*-mutated and *IDH*-wildtype glioma with an accuracy of 77.7%. With a sensitivity of around 80% a significantly smaller sBTV compared to eBTV could detect an *IDH*-wildtype glioma. That implies that the percentage difference between eBTV and sBTV could be a potential indicator for non-invasive molecular genetic analysis of a newly diagnosed glioma.

Based on these results conventional summation images seem to be adequate for differentiation of LGG and *IDH*-mutated glioma, whereas a remarkably high number of cases of HGG and especially of *IDH*-wildtype glioma has shown a significantly

larger BTV in early 5-15 min p.i. summation images compared to conventional 20-40 min p.i. summation images. These results are particularly interesting for clinical routine. [¹⁸F]-FET PET based BTV is useful both for planning combined radiochemotherapy (57, 58) and as a progress parameter for therapy response in the purpose of chemotherapy (59, 60). Therefore, *IDH*-mutation status should be considered in evaluation of BTV. Yet, there is no absolute method for evaluation of the real tumor extent. To date, best possible results could be found in a combination of MRT and [¹⁸F]-FET PET (61, 62). Future studies should hence focus on the analysis of real tumor delineation through BTV evaluation in early, conventional and late summation images in [¹⁸F]-FET PET as well as MRT and a stepwise biopsy.

4. Veröffentlichung I

Albert NL, **Winkelmann I**, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, Todica A, Brendel M, Tonn JC, Bartenstein P, la Fougère C. **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. 2016 Jun;43(6): 1105-14.

<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3276-2>

5. Veröffentlichung II

Unterrainer M*, **Winkelmann I***, Suchorska B, Herms J, Wenter V, Kreth FW, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. **Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20-40 minutes ¹⁸F-FET PET images differ according to IDH-mutation status.** European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2018 Jul;45(7):1242-1249.

<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3969-4>

*geteilte Erstautorenschaft

6. Literaturverzeichnis

1. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(9):1199-208.
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol.* 2012;14(suppl_5):v1-v49.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
4. Zülch K. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System (in Collaboration with Pathologists of 14 Countries). WHO International Histological Classification of Tumours, N. 21. World Health Organization. 1979.
5. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain pathology.* 1993;3(3):255-68.
6. Kleihues P, Cavenee W. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the nervous system IARC, Lyon. 2000.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica.* 2016;131(6):803-20.
8. Unterrainer M, Winkelmann I, Suchorska B, Giese A, Wenter V, Kreth F, et al. Biological tumour volumes of gliomas in early and standard 20–40 min 18 F-FET PET images differ according to IDH mutation status. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2018:1-8.

9. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang D-A, Jones DT, Konermann C, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer cell*. 2012;22(4):425-37.
10. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn J-C, et al. Longterm survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clinical Cancer Research*. 2013:clincanres. 0017.2013.
11. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta neuropathologica*. 2010;120(6):707-18.
12. Schittenhelm J, Mittelbronn M, Meyermann R, Melms A, Tatagiba M, Capper D. Confirmation of R132H mutation of isocitrate dehydrogenase 1 as an independent prognostic factor in anaplastic astrocytoma. *Acta neuropathologica*. 2011;122(5):651-2.
13. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t (1; 19)(q10; p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer research*. 2006;66(20):9852-61.
14. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(25):4189-99.
15. Hegi ME, Diserens A-C, Godard S, Dietrich P-Y, Regli L, Ostermann S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clinical cancer research*. 2004;10(6):1871-4.

16. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):997-1003.
17. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, Van Den Bent MJ, Wick W, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(1):39.
18. Soffietti R, Baumert B, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS–EANO Task Force. *European Journal of Neurology*. 2010;17(9):1124-33.
19. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
20. Çetin ÖE, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure-European Journal of Epilepsy*. 2017;44:93-7.
21. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6(5):421-30.
22. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, Macdonald D, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(4):1294-301.
23. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Aaronson NK, Taphoorn MJ, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: The impact on cognitive function and quality of life. *Annals of neurology*. 2003;54(4):514-20.
24. Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Roßner R, Volk B, Ostertag CB. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1995;82(3):418-29.

25. Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, Lee JW, Norden AD. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol.* 2015;18(6):779-89.
26. Riva M, Salmaggi A, Marchioni E, Silvani A, Tomei G, Lorusso L, et al. Tumour-associated epilepsy: clinical impact and the role of referring centres in a cohort of glioblastoma patients. A multicentre study from the Lombardia Neurooncology Group. *Neurological Sciences.* 2006;27(5):345-51.
27. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Archives of neurology.* 1995;52(7):717-24.
28. Pace A, Bove L, Innocenti P, Pietrangeli A, Carapella C, Oppido P, et al. Epilepsy and gliomas: incidence and treatment in 119 patients. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR.* 1998;17(4):479-82.
29. Stupp R, Tonn J-C, Brada M, Pentheroudakis G, Group EGW. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology.* 2010;21(suppl_5):v190-v3.
30. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery.* 2001;95(2):190-8.
31. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The lancet oncology.* 2014;15(9):e395-e403.
32. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander Jr E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *New England Journal of Medicine.* 1980;303(23):1323-9.

33. Van den Bent M, Afra D, De Witte O, Hassel MB, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9490):985-90.
34. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 1996;36(3):549-56.
35. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *European journal of cancer*. 2012;48(14):2192-202.
36. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(28):4733-40.
37. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, Van Den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(7):1168-74.
38. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(6):1021-9.
39. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg*. 1993;79(4):533-6.

40. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(2):229-35.
41. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller H-W, et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005;128(3):678-87.
42. Stockhammer F, Plotkin M, Amthauer H, Van Landeghem FK, Woiciechowsky C. Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2008;88(2):205-10.
43. Misch M, Guggemos A, Driever PH, Koch A, Grosse F, Steffen IG, et al. 18 F-FET-PET guided surgical biopsy and resection in children and adolescence with brain tumors. *Child's Nervous System*. 2015;31(2):261-7.
44. Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(9):1293-300.
45. Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. 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*. 2007;34(12):1933-42.
46. Popperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. 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*. 2006;47(3):393-403.
47. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2011;13(3):307-16.

48. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(2):198-203.
49. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(1):9-15.
50. Langen KJ, Bartenstein P, Boecker H, Brust P, Coenen HH, Drzezga A, et al. German guidelines for brain tumour imaging by PET and SPECT using labelled amino acids. *Nuklearmedizin*. 2011;50:167-73.
51. Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu Ö, Van Laere K, et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(11):1374-80.
52. Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K, et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(11):1374-80.
53. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, et al. 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*. 2016;43(6):1105-14.
54. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, Stoffels G, Judov N, Filss C, et al. Dual-time-point O-(2-[F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *European radiology*. 2015.
55. Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, Hefti M, Uhlmann C, Bartschi E, et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol*. 2009;95(1):87-93.

56. Galldiks N, Langen KJ, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte KW, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(7):1048-57.
57. Harat M, Malkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: A prospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;120(2):241-7.
58. Habermeier A, Graf J, Sandhofer BF, Boissel JP, Roesch F, Closs EI. System L amino acid transporter LAT1 accumulates O-(2-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Amino acids*. 2015;47(2):335-44.
59. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, Kretzschmar H, Janssen H, Eigenbrod S, et al. Biological tumor volume in ¹⁸F-FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology*. 2015;84(7):710-9.
60. Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, et al. Serial ¹⁸F-FET PET Imaging of Primarily ¹⁸F-FET-Negative Glioma: Does It Make Sense? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(8):1177-82.
61. Veas H, Senthamizhchelvan S, Miralbell R, Weber DC, Ratib O, Zaidi H. Assessment of various strategies for ¹⁸F-FET PET-guided delineation of target volumes in high-grade glioma patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(2):182-93.
62. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, et al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005;128(Pt 3):678-87.

7. Abkürzungsverzeichnis

BTV	Biologisches Tumervolumen
eBTV	<i>BTV in early summation images,</i> BTV in frühen Summationsbildern
sBTV	<i>BTV in standard summation images,</i> BTV in konventionellen Summationsbildern
[¹⁸F]-FET	O-(2-[¹⁸ F]-fluoroethyl)-L-tyrosin
HGG	high-grade Gliom
IDH	Isocitratdehydrogenase
LGG	low-grade Gliom
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	region of interest
TAC	Time Activity Curve
TBR_{max}	maximale tumor-to-background ratio
VOI	volume of interest
WHO	World Health Organization

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen danken, die mich auf unterschiedliche Art und Weise unterstützt haben und somit das Gelingen dieser Dissertation erst möglich gemacht haben:

Insbesondere gilt mein Dank meiner Doktormutter und wissenschaftlichen Mentorin, Frau PD Dr. med. Nathalie Albert, für die Überlassung des Forschungsthemas, ihr großes Engagement, die intensive Betreuung und ihre uneingeschränkte Förderung. Darüber hinaus danke ich ihr für die stets warmherzige Atmosphäre, wodurch sowohl Treffen der Arbeitsgruppe als auch forschungsintensive Abende und Wochenenden in der Klinik produktiv und erfreulich kurzweilig waren.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, für die wissenschaftliche Betreuung, konstruktive Kritik und die Ermöglichung dieser Dissertation.

Ausdrücklich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. M. Sc. Marcus Unterrainer bedanken für die kollegiale Zusammenarbeit bei der geteilten Erstautorenschaft und die engagierte Betreuung während Arbeitsphasen und bei Kongressen, was maßgeblich zum Erfolg dieser Dissertation und meiner wissenschaftlichen Reifung beigetragen hat.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn, Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik, und Herrn Prof. Dr. med. Friedrich-Wilhelm Kreth, Leiter Stereotaktische Neurochirurgie, für kritisch konstruktive Anmerkungen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Christian la Fougère, Ärztlicher Direktor und Direktor der Klinik für Nuklearmedizin in Tübingen, für produktive Diskussionen bei Kongressen und die kritische Durchsicht des ersten Manuskripts. Auch Prof. Dr. med. Norbert Galldiks, Leiter der AG Neuroonkologie in Köln, möchte ich für die stetige Unterstützung und die wertvollen Diskussionen bei Kongressen danken. Frau Dr. med. Bogdana Suchorska danke ich für die freundliche Unterstützung bei Kongressvorbereitungen.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern Dr. med. Hans-Peter und Christine Winkelmann sowie meiner Schwester Julia Hagenkamp danken für die stetige, liebevolle Unterstützung, die motivierenden Worte und unaufhörliche Geduld, was elementar zum Erfolg meines Studiums und dieser Dissertation beigetragen hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Isabel Clara Winkelmann, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Evaluation früherer Summationsbilder in der [¹⁸F]-Fluorethyltyrosin
Positronen-Emissions-Tomographie für Tumor-Grading und Beurteilung des
biologischen Tumolvolumens primärer Hirntumoren**

selbstständig 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.

Augsburg, den 20.11.2018

Isabel Clara Winkelmann