

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

**Evaluation der TSPO-Expression bei schubförmig-
remittierender multipler Sklerose und high-grade Gliomen
mittels [¹⁸F]GE-180 Positronen-Emissions-Tomographie**

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

Vorgelegt von

Dr. med. Marcus Unterrainer M.Sc.

aus

Penzberg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Nathalie Albert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Reinhard Hohlfeld

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Berger

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

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.2019

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst folgende bereits veröffentlichte Arbeiten:

Unterrainer M., Mahler C., Vomacka L., Lindner S., Havla J., Brendel M., Böning G., Ertl-Wagner B., Kümpfel T., Milenkovic V.M., Rupprecht R., Kerschensteiner M., Bartenstein P., Albert N.L. **TSPO PET with [¹⁸F]GE-180 sensitively detects focal neuro-inflammation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, 45.8 (2018): 1423-1431. DOI: 10.1007/S00259-018-3974-7.

Albert N.L., **Unterrainer M.**, Fleischmann D., Lindner S., Vettermann F., Brunegraf A., Vomacka L., Brendel M., Rupprecht R., Belka C., Bartenstein P., Niyazi M. **TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand [¹⁸F]GE-180 – first results in patients with glioblastoma.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, 44.13 (2017): 2230-2238. DOI: 10.1007/S00259-017-3799-9.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Das Translokator-Protein (TSPO)	1
1.2 TSPO-Expression bei neurologischen Erkrankungen	3
1.2.1 Multiple Sklerose (MS)	3
1.2.2 Gliome	5
1.3 TSPO als Zielstruktur der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	7
1.3.1 [¹⁸ F]GE-180 als TSPO-Ligand der neuesten Generation	7
1.3.2 Der TSPO-Polymorphismus	8
2. Inhalte der Promotionsarbeit.....	10
2.1 Detektion fokaler Mikrogliaaktivierung bei schubförmig-remittierender MS.....	10
2.2 Detektion der TSPO-Expression bei high-grade Gliomen	14
3. Zusammenfassung	17
4. Summary.....	20
5. Veröffentlichung I	23
6. Veröffentlichung II	24
7. Literaturverzeichnis.....	25
8. Danksagung.....	30
9. Lebenslauf	31
10. Eidesstattliche Versicherung.....	32

1. Einleitung

1.1 Das Translokator-Protein (TSPO)

Das 18 kDa Translokator-Protein (TSPO), bis 2006 auch unter den Bezeichnungen „peripherer Benzodiazepin-Rezeptor“ und „mitochondrialer Benzodiazepin Rezeptor“ bekannt (1, 2), zeigt eine aus 169 Aminosäuren bestehende Aminosäuresequenz, die fünf Transmembran-Helices an der inneren und äußeren mitochondrialen Membran bildet (3-5).

Das TSPO besitzt vier Hauptaufgaben: (i) Cholesterinbindung und -transport in die Mitochondrien, (ii) Proteinimport für die Membranbildung und Zellproliferation, (iii) Porphyrin-Bindung und -Transport zur Häm-Synthese und (iv) Regulation der mitochondrialen Funktion, wobei schlussendlich alle Funktionen des TSPO nicht in Gänze aufgeklärt sind (6-8). Insgesamt vermittelt das TSPO mit seiner Lokalisation an der äußeren Mitochondrienmembran somit diverse mitochondriale Funktionen wie die mitochondriale Atmung, Apoptose, Zellproliferation, aber auch die Steroidsynthese (2, 9-13).

Obwohl das TSPO in vielen Organen exprimiert wird, wird eine starke Überexpression vor allem in Geweben mit erhöhter Steroidsynthese wie den Gonaden, den Nebennieren, aber auch Zellen des ZNS beobachtet (2, 4). Im normalen Hirngewebe wird das TSPO vor allem in Gliazellen und reaktiven Astrozyten exprimiert (2, 9, 14, 15), wobei aber auch eine starke Überexpression in neoplastischen Zelllinien des Neuroblastoms und Glioblastoms nachgewiesen werden konnte (16). Ebenso zeigen weitere Neoplasien wie das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom oder das Kolonkarzinom eine erhöhte Expression des TSPO (6).

Im zentralen Nervensystem ist die Expression in gesundem Hirngewebe jedoch ausgesprochen gering (17). In affektiertem Hirngewebe, z.B. im Rahmen einer akuten Neuroinflammation, wird TSPO sehr stark von aktivierten Mikroglia, Makrophagen und in deutlich geringerem Ausmaß auch von Neuronen exprimiert (6).

Das TSPO spielt somit bei vielen neurologischen Erkrankungen, wie etwa bei Morbus Alzheimer (18) oder der akuten zerebralen Ischämie (19), eine gewisse Rolle. Die in der vorliegenden Dissertation angeführten Studien behandeln die Visualisierung und Quantifizierung des TSPO bei schubförmig-remittierender MS (RRMS) und bei high-grade Gliomen (siehe Punkt 1.2).

1.2 TSPO-Expression bei neurologischen Erkrankungen

1.2.1 Multiple Sklerose (MS)

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine neurologische Autoimmunerkrankung, bei der insbesondere Neuroinflammation und Neurodegeneration den Erkrankungsvorgang bestimmen. Trotz einiger bekannter Umweltfaktoren ist die Pathogenese weitestgehend ungeklärt. Insgesamt lassen sich die Unterformen der schubförmig-remittierenden MS (RRMS), der primär-progredienten MS und der sekundär-progredienten MS (SPMS) unterteilen. Die RRMS, der Schwerpunkt der ersten hier vorliegenden Studie, ist hauptsächlich durch eine wiederholte akute Verschlechterung der neurologischen Symptome charakterisiert, auf die meist eine teilweise sogar vollständige Remission folgt, wobei sich nach durchschnittlich 10 Jahren eine Verschiebung hin zu einer SPMS vollzieht, die durch eine progrediente Neurodegeneration ohne Remission der langsam progredienten neurologischen Symptome gekennzeichnet ist (20, 21).

In der klinischen Routine stellt die MRT mit Kontrastmittel-Gabe den klinisch-diagnostischen Goldstandard der MS dar, bei der insbesondere eine akute Störung der Blut-Hirn-Schranke durch eine Kontrastmittelaufnahme visualisiert wird (22). Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglicht darüber hinaus die *in vivo*-Darstellung und Quantifizierung pathophysiologischer molekularer Prozesse oder Neurorezeptoren, wobei insbesondere für die PET-Bildgebung bei neuroinflammatorischen Prozessen die Darstellung aktivierter Mikroglia als Marker der Neuroinflammation eine zentrale Rolle einnimmt (23).

Mikroglia stellen bis zu 10% der gesamten Zellpopulation des menschlichen Gehirns dar, wo ihre hauptsächlichen Aufgaben, im Zustand der Aktivierung, die Phagozytose von anfallenden extrazellulären Ablagerungen, die Sekretion von inflammatorischen

Mediatoren sowie die Antigen-Präsentation für weitere Immunzellen darstellen (24). Die RRMS ist initial vornehmlich durch aktive, schrankengestörte Läsionen der weißen Substanz charakterisiert, in denen es zu einer ausgeprägten Infiltration von aktivierten Mikroglia und Makrophagen kommt, wohingegen chronische Läsionen (z.B. „smoldering lesions“) eine wesentlich geringere Anreicherung von Mikroglia aufweisen, die insbesondere in einem Ring um die chronische Läsion herum lokalisiert sind (25, 26). Durch die Aktivierung der Mikroglia, z.B. im Rahmen eines akuten Schubs einer RRMS, werden diese mobilisiert und sind bereit extrazelluläre Ablagerungen zu phagozytieren, um möglichst schnell den initialen Normalzustand des Gewebes wieder herzustellen (27). Genau im Zustand der Aktivierung kommt es zu einer sehr starken Überexpression des TSPO durch die Mikroglia, wodurch sie als unmittelbarer Biomarker für die entsprechende Neuroinflammation angesehen werden können und eine sehr vielversprechende Zielstruktur für eine molekulare Bildgebung mittels PET darstellen (23, 28).

1.2.2 Gliome

Gliome stellen primäre Hirntumoren dar und weisen eine Inzidenz von 6 / 100.000 Menschen pro Jahr auf. Die individuelle Prognose hängt sehr stark vom Alter der Patienten, des histologischen Typs, aber insbesondere auch von den molekulargenetischen Eigenschaften des Tumors ab, sodass Patienten in der Regel eine individualisierte Therapie basierend auf Resektion, Chemotherapie, Bestrahlung durchlaufen (29). Der diagnostische Goldstandard hinsichtlich der Bildgebung primärer Hirntumoren ist die MRT des Schädels mit Kontrastmittel-Gabe (29, 30). Die PET, insbesondere unter Anwendung radioaktiv markierter Aminosäuren, hat inzwischen einen relevanten Stellenwert in der diagnostischen Aufarbeitung von Hirntumoren erlangt, z.B. für das nicht-invasive Grading oder etwa die Unterscheidung von vitalem Tumorgewebe und therapieassoziierten Veränderungen wie der Radionekrose (31). Neben radioaktiv markierten Aminosäuren stellt das TSPO eine interessante Zielstruktur für die molekulare Bildgebung mittels PET dar, da insbesondere Gliomzellen selbst auch eine sehr starke Überexpression des TSPO aufweisen, wohingegen nicht affektiertes, gesundes Hirngewebe nur eine minimal ausgeprägte TSPO-Expression aufweist (8, 32). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die TSPO-Dichte in resezierten Gliomen mit der Malignität und der Tumorphilierung und somit auch negativ mit dem Überleben der Patienten korrelierte (33). In weiteren histopathologischen Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass insbesondere high-grade Gliome eine sehr starke TSPO-Überexpression aufweisen, während low-grade Gliome eine nur geringe Expression zeigen. Interessanterweise konnte ebenso dargestellt werden, dass die Gliomzellen größtenteils selbst für die im Tumor nachweisbare TSPO-Expression verantwortlich sind und aktivierte Mikroglia nur einen wesentlich geringeren Anteil hierzu beitragen (34). Aufgrund dieser

Eigenschaften der sehr starken TSPO-Überexpression der Gliomzellen bei nur minimaler Expression in gesundem Hirngewebe stellt das TSPO ebenso bei primären Hirntumoren ein sehr vielversprechendes Target für die molekulare Bildgebung mittels PET dar.

1.3 TSPO als Zielstruktur der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.3.1 [^{18}F]GE-180 als TSPO-Ligand der neuesten Generation

Der bisher am häufigsten verwendete TSPO-Ligand ist [^{11}C](R)-PK11195, ein Ligand der ersten Generation, der in verschiedensten neurologischen Erkrankungen eingesetzt wurde, z.B. Multipler Sklerose (35) oder akutem Schlaganfall (36). Trotz der weiten Verbreitung leidet der Tracer an folgenreichen Mängeln, insbesondere an einer hohen unspezifischen Bindung (37). Ebenso stellt die Markierung mit [^{11}C] und der resultierenden kurzen Halbwertszeit von nur 20,3 Minuten eine große Hürde für den potenziellen Einsatz in der klinischen Routine dar und bedarf eines nahe gelegenen Zyklotrons zur ortsnahen Herstellung des Radioliganden (38).

Aufgrund dieser Mängel wurden die TSPO-Liganden der zweiten Generation entwickelt, teilweise auch mit einer [^{18}F]-Markierung mit einer Halbwertszeit von etwa 110 Minuten und somit verbessertem Handling und potenziell besserer Anwendbarkeit in der klinischen Routine, wie u.a. [^{18}F]-FEPPA und [^{18}F]-FEDAA1106 (39). Insgesamt zeigten diese zwar teils eine spezifischere Bindungsaffinität als die Liganden der ersten Generation, jedoch auch größtenteils eine deutliche Abhängigkeit vom individuellen TSPO-Polymorphismus (siehe 1.2.2) (40).

[^{18}F]GE-180 stellt einen neuen TSPO-Liganden der dritten Generation dar, der eine hohe Bindungsaffinität und ebenso eine vorteilhafte [^{18}F]-Markierung aufweist (41). In bisherigen Tiermodellen der zerebralen Ischämie und der akuten Neuroinflammation zeigte [^{18}F]GE-180 im Vergleich zu [^{11}C](R)-PK11195 deutlich bessere Bildgebungseigenschaften und höhere Bindungsaffinität (42, 43), wobei der Tracer bisher bei Gesunden ohne neurologische Grunderkrankung erprobt worden war (38, 40).

1.3.2 Der TSPO-Polymorphismus

Neben den verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften des verwendeten Liganden muss bei der TSPO-PET des Weiteren der individuelle TSPO-Polymorphismus evaluiert werden, um dessen Rolle auf die PET-Bildgebung und vor allem auf die -Quantifizierung evaluieren und bewerten zu können. Diesem Phänomen liegt bei Menschen der rs6971 Nukleotid-Polymorphismus im TSPO-Gen (Ala147Thr) zugrunde, wodurch beim Menschen zwei Bindungsstellen an das TSPO unterschieden werden können, eine „high-affinity“ und eine „low-affinity“ Bindungsstelle. Daraus resultiert, dass Menschen in drei Bindungstypen eingeteilt werden können: zum einen als „high-affinity binder“ (HAB), insofern zwei „high-affinity“ Bindungsstellen vorhanden sind. Als „medium-affinity binder“ (MAB), mit je einer „low-affinity“ und „high-affinity“ Bindungsstelle und als „low-affinity binder“ (LAB), insofern zwei „low-affinity“ Bindungsstellen durch den Polymorphismus vorhanden sind (44). Die Bestimmung des individuellen TSPO-Polymorphismus erfolgt durch Analyse nach Gewinnung einer EDTA-Vollblut-Probe, siehe auch (45). Insbesondere TSPO-Liganden der zweiten Generation, wie der Tracer [^{11}C]-PBR28, zeigten eine starke Abhängigkeit vom individuellen TSPO-Polymorphismus (46-48). Im Gegenzug zeigte die Bindung von [^{11}C]- (R)-PK11195, des weit verbreiteten TSPO-Liganden der ersten Generation, keine relevante Abhängigkeit vom individuellen TSPO-Polymorphismus, wobei bei diesem Liganden generell eine deutlich niedrigere Bindungsaffinität im Vergleich zu den Liganden der zweiten Generation beschrieben wurde (46, 49).

In bisherigen Studien in gesunden Probanden zeigte der neuen TSPO-Ligand [^{18}F]-GE-180 bisher in kleinen Studiengruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Bindung zwischen HAB und MAB Polymorphismus (38, 40), obwohl

[¹⁸F]GE-180 ebenso eine deutlich höhere Bindungsaffinität als [¹¹C]-(R)-PK11195, aufweist (42, 43). Daten bei nicht-gesunden Patienten sowie Daten zur Anreicherung bei Menschen mit LAB waren bisher nicht vorliegend.

2. Inhalte der Promotionsarbeit

2.1 Detektion fokaler Mikrogliaaktivierung bei schubförmig-remittierender MS

Unterrainer M., Mahler C., Vomacka L., Lindner S., Havla J., Brendel M., Böning G., Ertl-Wagner B., Kümpfel T., Milenkovic V.M., Rupprecht R., Kerschensteiner M., Bartenstein P., Albert N.L. **TSPO PET with [¹⁸F]GE-180 sensitively detects focal neuro-inflammation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, 45.8 (2018): 1423-1431.

Aktivierte Mikrogliazellen spielen bei Erkrankungen wie der MS eine wichtige Rolle im Rahmen der akuten Neuroinflammation. TSPO wird im Rahmen der akuten Neuroinflammation stark von aktivierten Mikrogliazellen überexprimiert und stellt somit eine Zielstruktur für die PET dar, sodass das Ziel der ersten Studie war, mittels des neuen TSPO-Liganden [¹⁸F]GE-180, einem Liganden der aktuellsten Generation, die fokale Neuroinflammation nicht-invasiv bei der RRMS zu untersuchen. Die PET-Daten wurden mit dem klinischen Goldstandard, der Kontrastmittel-gestützten MRT des Gehirns, verglichen.

19 Patienten mit RRMS wurden eingeschlossen und eine Testung des individuellen TSPO-Genotyps durchgeführt (11 HAB, 5 MAB und 3 LAB). Unmittelbar nach intravenöser Applikation von 189 ± 12 MBq [¹⁸F]GE-180 wurde die PET-Untersuchung gestartet und dynamisch über 90 Minuten in „List-Mode“ durchgeführt. Zur weiteren visuellen und quantitativen Auswertung wurden die Summationsbilder der Minuten 60-90 herangezogen. Die Anreicherung im frontalen Kortex der eingeschlossenen Patienten wurde für affektierte Voxel korrigiert und konnte somit als „Pseudo-Referenz Region“ (PRR) herangezogen werden, wodurch die Berechnung der „SUV-Ratio“

(SUVR) durchgeführt werden konnte. Die somit erhobenen Daten der PET wurden mit den entsprechenden Sequenzen der MRT (Läsionen mit T2-Alteration, Läsionen mit Kontrastmittel-Aufnahme) verglichen. Darüber hinaus wurde der zeitliche Verlauf in den vorherigen MRT-Aufnahmen der RRMS-Läsionen ausgewertet, um somit eine Einordnung der PET-Parameter in den individuellen zeitlichen Verlauf der einzelnen RRMS-Läsionen zu ermöglichen und mit diesem zu korrelieren.

Eine fokale Anreicherung in der PET konnte bei 17 der 19 eingeschlossenen Patienten nachgewiesen werden. Insgesamt zeigten 89 Läsionen eine fokale [^{18}F]GE-180-Anreicherung. 70/89 Läsionen zeigten eine korrespondierende Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT, wobei die verbliebenen 19/89 Läsionen sich in der MRT nur als korrespondierende T2-Alteration abgrenzen ließen. Die SUVR-Werte der Läsionen mit Kontrastmittel-Aufnahme waren signifikant höher als die der Läsionen ohne Kontrastmittelaufnahme (SUVR $2,00 \pm 0,53$ vs. $1,60 \pm 0,15$; $p=0,001$). Des Weiteren zeigten weder die Anreicherung der Läsionen (SUVR $1,87 \pm 0,43$ vs. $1,95 \pm 0,48$ vs. $1,86 \pm 0,80$; $p=0,280$), noch die Anreicherung in der PRR (SUV $0,36 \pm 0,03$ vs. $0,40 \pm 0,06$ vs. $0,37 \pm 0,03$; $p=0,990$) eine Abhängigkeit vom individuellen TSPO-Genotyp (HAB vs. MAB vs. LAB).

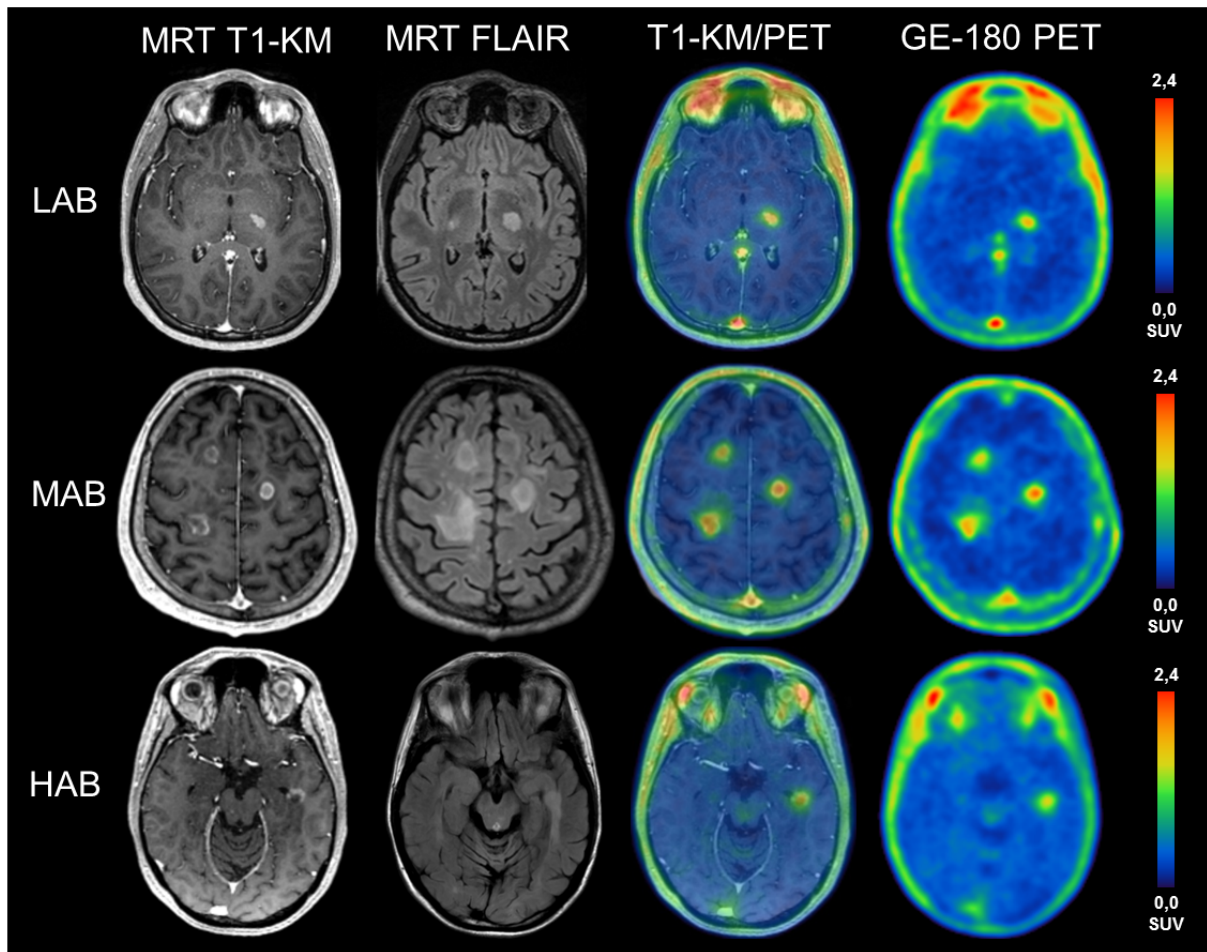


Abbildung 1: Unabhängig vom individuellen TSPO-Polymorphismus zeigen aktive RRMS-Läsionen eine sehr starke Anreicherung in der [^{18}F]GE-180 PET (siehe analog (50)).

Bei Patienten mit Anreicherung in nicht kontrastmittelaufnehmenden Läsionen zeigte sich, insofern ein MRT im vorherigen zeitlichen Verlauf verfügbar war, dass 8/16 Läsionen mit aktueller [^{18}F]GE-180 Anreicherung, jedoch ohne akute Schrankenstörung im unmittelbaren vorherigen zeitlichen Verlauf eine Kontrastmittelaufnahme in der MRT aufwiesen. Dies deutet auf das hohe diagnostische Potenzial der [^{18}F]GE-180 PET hin, da möglicherweise eine Neuroinflammation im Sinne aktivierter Mikrogliazellen unabhängig von der Integrität der Blut-Hirn-Schranke als Korrelat der Kontrastmittelaufnahme in der MRT visualisiert und quantifiziert werden kann.

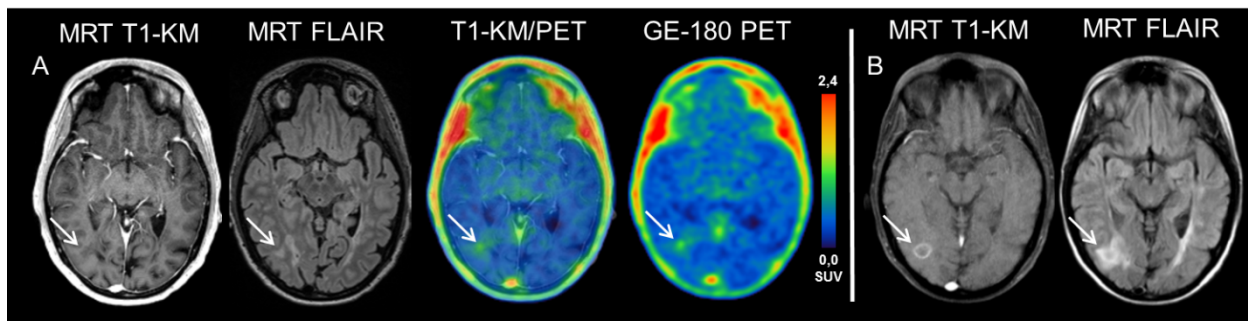


Abbildung 2: In der aktuellen PET und MRT (A) zeigt sich eine T2-hyperintense Läsion mit korrespondierender Anreicherung in der [^{18}F]GE-180 PET (weißer Pfeil), jedoch keine Kontrastmittelaufnahme in der MRT. In der 3 Monate zuvor durchgeführten MRT (B) zeigt diese Läsion noch eine vorhandene Störung der Blut-Hirn-Schranke mit begleitender Kontrastmittelaufnahme (siehe analog (50)).

Im Rahmen dieser Erst-Autorenschaft, führte ich in dieser Studie als Prüfarzt die Patientenbetreuung, Datenakquisition und die Auswertung der PET- und MRT-Daten durch; diese beinhaltete die Quantifizierung der PET-Parameter sowie die Auswertung der Parameter der MRT. Das Manuskript wurde von mir erstellt und durch alle Ko-Autoren visitiert und revidiert.

2.2 Detektion der TSPO-Expression bei high-grade Gliomen

Albert N.L., **Unterrainer M.**, Fleischmann D., Lindner S., Vettermann F., Brunegraf A., Vomacka L., Brendel M., Rupprecht R., Belka C., Bartenstein P., Niyazi M. **TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand [¹⁸F]GE-180 – first results in patients with glioblastoma.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, 44.13 (2017): 2230-2238.

Nachdem, wie oben beschrieben, eine Überexpression des TSPO nicht nur in aktivierten Mikrogliazellen stattfindet, sondern auch Gliomzellen eine von Neuroinflammation unabhängige Expression des TSPO zeigen, wurde in der weiteren Studie die [¹⁸F]GE-180 PET bei Patienten mit histologisch gesichertem Gliom etabliert und untersucht. 11 Patienten mit histologisch gesichertem IDH-Wildtyp-Gliom wurden eingeschlossen und eine Testung des individuellen TSPO-Genotyps durchgeführt (5 HAB und 6 MAB). Nach intravenöser Injektion von 187 ± 13 MBq [¹⁸F]GE-180 wurden PET-Aufnahmen 60-80 Minuten post injectionem durchgeführt, die Summationsbilder für die visuelle und quantitative Auswertung herangezogen und mit dem klinischen Goldstandard, der Kontrastmittel-gestützten MRT des Gehirns verglichen.

In den PET-Aufnahmen wurde die mittlere Hintergrund-SUV (SUV_{BG}), die maximale „tumour-to-background ratio“ (TBR_{max}) sowie das PET-Volumen, das automatisiert mit verschiedenen vorbestimmten Grenzwerten ausgewertet ($SUV_{BG} \times 1,6$; 1,8 und 2,0). Die so gewonnenen PET-Volumina wurden mit dem Volumen der Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT verglichen.

Alle eingeschlossenen Gliome zeigten eine deutliche Anreicherung in der [¹⁸F]GE-180 PET; insbesondere konnte ein außerordentlich hoher Kontrast der Aufnahme der

Tumoren zu der Hintergrundaktivität der gesunden kontralateralen Hemisphäre dargestellt werden (median SUV_{BG} 0,47 (0,37-0,93), TBR_{max} 6,61 (3,88-9,07)).

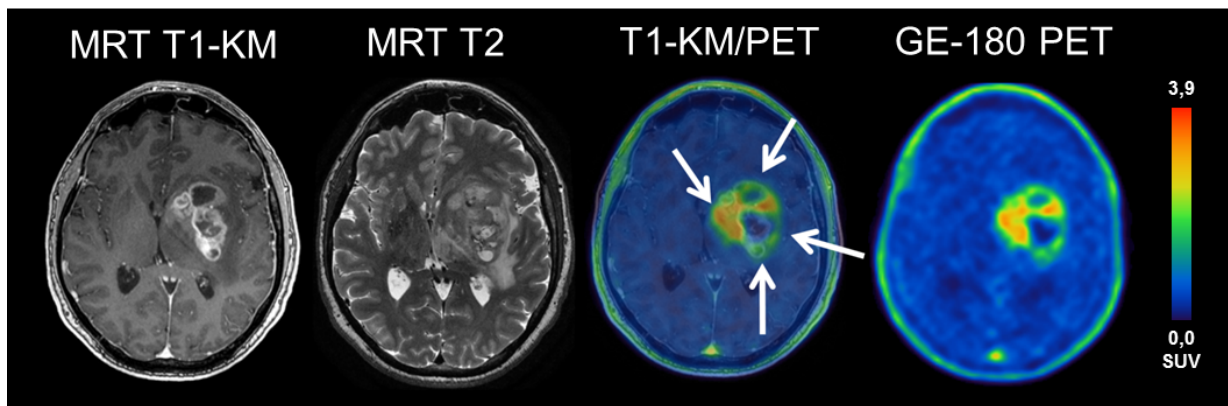


Abbildung 3: Exemplarischer Fall eines neu diagnostizierten Glioblastoms im Bereich der linken Basalganglien, bei dem insbesondere eine deutliche [^{18}F]GE-180-Anreicherung um die Kontrastmittel-Aufnahme herum beobachtet werden konnte (weiße Pfeile). Ein [^{18}F]GE-180-Speichermaximum zeigt sich mesial angrenzend an die Kontrastmittel-Aufnahme (siehe analog (51)).

Im Vergleich zur MRT des Schädels konnte insbesondere eine deutliche Überschreitung der kontrastmittelaufnehmenden Areale gezeigt werden, sodass sich die abgegrenzten PET-Volumina alle signifikant größer darstellten, als die entsprechenden Tumervolumina (i.e. Volumen der Kontrastmittelaufnahme) in der MRT (Median 90,5; 74,5 und 63,8 ml vs. 31,0 ml; $p=0,003$ / $0,004$ / $0,013$). Dargestellt als prozentualer Unterschied waren, je nach gewähltem Grenzwert, die PET-Volumina im Median um 179%, 135% und 90% größer, als die jeweils entsprechenden MRT-Volumina. Durch diese diskrepanten Volumina mit deutlicher Überschreitung der Kontrastmittel-Aufnahme zeigten die verschiedenen PET-Volumina eine nur moderate räumliche Korrelation zum Volumen der Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT (medianer Sørensen-Dice-Koeffizienten: 0,48; 0,54 und 0,58). Insgesamt konnte dargelegt werden, dass die [^{18}F]GE-180 PET bei Patienten mit high-grade Gliom eine sehr hohe Anreicherung zeigt und somit eine vielversprechende neue

Bildgebungsmethodik darstellt. Dies ist insbesondere der Fall, da auch eine sehr hohe Anreicherung in Tumoranteilen beobachtet werden konnte, in denen keine Kontrastmittelaufnahme in der MRT abgrenzbar war, sodass als nächster wissenschaftlicher Schritt die genaue Beteiligung der TSPO-Expression der Gliomzellen an sich und der Beitrag aktivierter Mikroglia zur Anreicherung in der [^{18}F]GE-180 PET mittels stufenweiser Biopsie mit konsekutiver histologischer und neuropathologischer Aufarbeitung naheliegt.

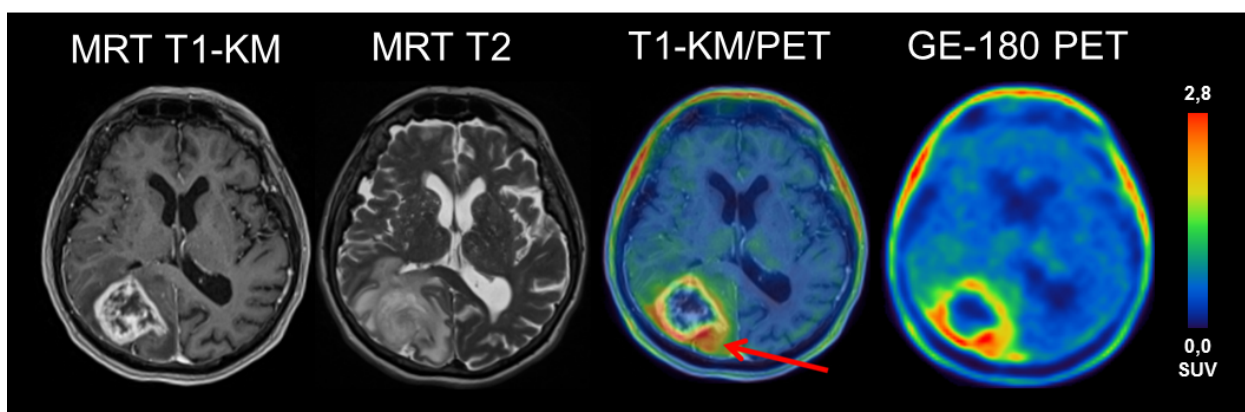


Abbildung 4: Exemplarischer Fall eines neu diagnostizierten Glioblastoms rechts okzipital mit starker [^{18}F]GE-180-Anreicherung entlang der Kontrastmittel-Aufnahme, aber deutlichem [^{18}F]GE-180-Speichermaximum (roter Pfeil) nach mesial angrenzend (siehe analog (51)).

Im Rahmen meiner Ko-Autorenschaft führte ich in dieser Studie die Betreuung der Patienten, die Datenakquisition und die Auswertung der PET- und MRT-Daten durch; diese beinhaltete die Quantifizierung der PET-Parameter sowie die Kontrastmittelaufnahme in der MRT. Diese wurden im nächsten Schritt durch mich räumlich mittels des Sørensen-Dice-Koeffizienten räumlich korreliert. Das erstellte Manuskript wurde von mir visitiert und revidiert.

3. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, die PET mittels des neuen TSPO-Liganden [^{18}F]GE-180 zu etablieren und hinsichtlich der Detektion der TSPO-Expression in neuroinflammatorischen und neuroonkologischen Erkrankungen zu evaluieren, da eine ausgeprägte TSPO-Überexpression sowohl in aktivierten Mikroglia bei neuroinflammatorischen Erkrankungen als auch in Gliomzellen selbst bekannt ist. In den hierfür durchgeführten Studien wurde die [^{18}F]GE-180 PET daher zum einen bei Patienten mit RRMS, zum anderen bei Patienten mit high-grade Gliom etabliert und evaluiert.

In der ersten hierfür durchgeführten Studie wurde die [^{18}F]GE-180 PET bei Patienten mit RRMS angewandt, da die TSPO-Expression in aktivierten Mikroglia als Surrogatmarker für die Ausprägung der Neuroinflammation angesehen wird; hierfür wurde untersucht, inwieweit die [^{18}F]GE-180 PET die neuroinflammatorische Komponente detektieren und quantifizieren kann. Anschließend wurden die PET-Informationen mit dem klinisch-diagnostischem Goldstandard, der Kontrastmittel-gestützten MRT des Schädels verglichen. Patienten mit RRMS wurden prospektiv eingeschlossen und erhielten eine TSPO-Genotypisierung, wodurch die eingeschlossenen Patienten entweder als HAB, MAB oder LAB eingestuft wurden. Die PET-Daten wurden ausgewertet und mit den korrespondierenden MRT-Sequenzen (i.e. T2-Läsionen und Läsionen mit Kontrastmittel-Aufnahme) verglichen. Danach wurde der zeitliche Verlauf der [^{18}F]GE-180-positiven Läsionen mit dem individuellen Verlauf der Läsionen in vorherigen MRT-Aufnahmen der eingeschlossenen Patienten untersucht.

In der [^{18}F]GE-180 PET konnte eine fokale Mikrogliaaktivierung in der deutlichen Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten detektiert werden.

Die Mehrheit der Läsionen mit fokaler [^{18}F]GE-180-Aufnahme zeigten eine korrespondierende Kontrastmittelaufnahme in der MRT, wobei aber auch T2-Läsionen ohne Kontrastmittelaufnahme eine deutliche [^{18}F]GE-180-Aufnahme zeigten. Läsionen mit Kontrastmittel-Aufnahme zeigten signifikant höhere SUVR-Werte als Läsionen ohne Kontrastmittel-Aufnahme. Die Speicherintensität der Läsionen und die der PRR zeigte keine Abhängigkeit vom individuellen TSPO-Polymorphismus; selbst Patienten mit LAB zeigten außerordentlich hohe Anreicherung in der PET. Bei der Auswertung des zeitlichen Verlaufs der [^{18}F]GE-180-positiven Läsionen zeigte die Hälfte der Läsionen mit verfügbarem vorherigem MRT im unmittelbar früheren Verlauf eine Kontrastmittelaufnahme in der MRT, was darauf hinweist, dass die [^{18}F]GE-180 PET neuroinflammatorische Aktivität unabhängig von der Integrität der Blut-Hirn-Schranke detektieren kann. Insgesamt kann die [^{18}F]GE-180 PET hervorragend neuroinflammatorische Aktivität visualisieren und quantifizieren, insbesondere auch bei RRMS-Läsionen ohne korrespondierende Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT.

In der zweiten dieser Dissertationsarbeit zugrunde liegenden Studie evaluierten wir die [^{18}F]GE-180 PET bei Patienten mit high-grade Gliom, da das TSPO ebenso in den Gliomzellen stark exprimiert wird. Die Ergebnisse der PET wurden hier ebenso mit dem klinisch-diagnostischen Goldstandard, der Kontrastmittel-gestützten MRT des Schädels verglichen. Hierzu wurden Patienten mit histologisch gesichertem *IDH*-Wildtyp Gliom eingeschlossen und eine TSPO-Genotypisierung durchgeführt. In unserer zweiten Studie konnte gezeigt werden, dass sich alle eingeschlossenen Gliome [^{18}F]GE-180-positiv darstellten und einen sehr hohen “tumour-to-background” Kontrast aufwiesen. Vor allem aber konnte eine sehr hohe Anreicherung auch in Arealen nachgewiesen werden, in denen keine Kontrastmittelaufnahme in der MRT abgrenzbar war, wodurch die in der PET abgegrenzten Tumervolumina signifikant

größer waren, als das korrespondierende Volumen der Kontrastmittelaufnahme in der MRT. Hierdurch zeigte sich nur eine moderate räumliche Korrelation der PET- und der MRT-Volumina. Eine Abhängigkeit der Anreicherung vom individuellen TSPO-Polymorphismus konnte ebenso nicht in high-grade Gliomen beobachtet werden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die [^{18}F]GE-180 PET bei Patienten mit high-grade Gliomen eine sehr starke Anreicherung zeigt und somit eine vielversprechende neue Bildgebungsmethode darstellt, da insbesondere auch eine sehr starke Anreicherung in Tumoranteilen beobachtet werden konnte, in denen keine Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT abgrenzbar war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die PET mit [^{18}F]GE-180, einem neuen TSPO-Liganden der dritten Generation, hervorragend für die Detektion, Visualisierung und Quantifizierung der TSPO-Expression bei starker Mikrogliaaktivierung und high-grade Gliomzellen ermöglicht. Insgesamt konnte eine hohe [^{18}F]GE-180-Aufnahme und somit ein sehr hoher Target-to-background Kontrast beobachtet werden. Darüber hinaus zeigte sich keine Abhängigkeit der [^{18}F]GE-180-Aufnahme vom individuellen TSPO-Genotyp, sodass die PET mit [^{18}F]GE-180 hier deutliche Vorteile gegenüber den vorherigen TSPO-Liganden aufweist. Außerdem konnte eine sehr starke Bindung in Arealen ohne Kontrastmittelaufnahme bei Patienten mit RRMS und bei Patienten mit high-grade Gliomen beobachtet werden konnte. Die [^{18}F]GE-180 kann hier möglicherweise wertvolle klinische Zusatzinformationen hinsichtlich der neuroinflammatorischen Aktivität bei Patienten mit RRMS und hinsichtlich der Tumorausdehnung bei Patienten mit high-grade Gliomen liefern.

4. Summary

This doctoral thesis aimed at establishing and evaluating the novel, third-generation TSPO PET-ligand [^{18}F]GE-180 for the detection of TSPO-expression in neuroinflammatory and neuro-oncological diseases, as TSPO-expression is highly upregulated in both activated microglia as well as in glioma cells. Therefore, we established and assessed the [^{18}F]GE-180 PET in patients with RRMS as well as in patients with high-grade glioma.

In a first study, we aimed to investigate the novel, third-generation TSPO ligand [^{18}F]GE-180 in patients with RRMS, as the expression of TSPO in activated microglia cells is considered a marker of neuro-inflammation. Therefore, the capability of [^{18}F]GE-180 PET for detecting active neuro-inflammatory lesions in comparison to the current gold standard in clinical routine, the contrast enhanced MRI was assessed. RRMS patients were prospectively included and TSPO-genotyping was performed. The PET data were then analyzed and compared to the MRI sequences (T2 lesions, contrast enhancement (CE)). Afteron, the temporal evolution of individual lesions was assessed by evaluation of previous MRI scans of the included patients. Focal lesions were detected in the vast majority of the enrolled patients. A high proportion of [^{18}F]GE-180-positive lesions showed CE in MRI, whereas also T2-lesions without CE showed distinct [^{18}F]GE-180-uptake. SUVR-values were significantly higher in lesions with CE compared to those without CE. The signal intensity in lesions and in the PRR did not show a significant dependency of the individual binding status; even patients with LAB showed extraordinary uptake in [^{18}F]GE-180 PET. Evaluating the temporal evolution of individual [^{18}F]GE-180-positive lesions without CE, half of these lesions showed CE in the previous MRI, which might indicate that [^{18}F]GE-180 PET can detect neuroinflammatory activity independent of the blood-brain-barrier integrity. Therefore,

focal microglia activation in patients with RRMS can be detected by [^{18}F]GE-180 PET. In particular, this was the case in lesions with and in lesions without CE in MRI.

In the second study, we evaluated [^{18}F]GE-180 PET imaging in patients with high-grade glioma as TSPO expression is reported to be upregulated in glioma cells independently of activated microglial cells as well and compared these findings with contrast-enhanced MRI, the clinical gold standard for neuro-oncological imaging. Therefore, patients with histologically confirmed *IDH*-wildtype gliomas underwent [^{18}F]GE-180 PET and TSPO-genotyping. In this second study, all included gliomas showed high [^{18}F]GE-180-uptake in PET and were depicted with extraordinarily high tumour-to-background contrast. In particular, [^{18}F]GE-180 uptake was present even in areas without contrast enhancement in MRI. Therefore, the PET derived volumes were significantly larger than the MRI-based volumes and only a moderate spatial correlation of PET volumes and MRI volumes was observed. Also, the uptake intensity did not reveal a major dependency on the individual TSPO-genotype. [^{18}F]GE-180 PET is feasible for glioma imaging by providing a high tumour-to-background contrast in the included glioma cases. In particular, [^{18}F]GE-180 uptake was observed even in areas without contrast enhancement in MRI.

In sum, [^{18}F]GE-180 PET is highly feasible for the detection, visualization and quantification of TSPO-expression in both activated microglia and in high-grade glioma cells. Using this novel third generation TSPO-Ligand [^{18}F]GE-180 a high target-to-background contrast could be observed. As no major dependency of the individual genotype was observed in patients suffering from RRMS or high-grade glioma, [^{18}F]GE-180 PET seems to be highly superior to the previous TSPO-ligands. Moreover, a high TSPO-expression could be detected even in areas without contrast-enhancement in MRI, which might provide important clinical information regarding the

individual status of neuroinflammation in patients with MS and regarding the tumoral extension in patients with glioma.

5. Veröffentlichung I

Unterrainer M., Mahler C., Vomacka L., Lindner S., Havla J., Brendel M., Böning G., Ertl-Wagner B., Kümpfel T., Milenkovic V.M., Rupprecht R., Kerschensteiner M., Bartenstein P., Albert N.L. **TSPO PET with [¹⁸F]GE-180 sensitively detects focal neuro-inflammation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, 45.8 (2018): 1423-1431.
DOI: 10.1007/S00259-018-3974-7.

6. Veröffentlichung II

Albert N.L., **Unterrainer M.**, Fleischmann D., Lindner S., Vettermann F., Brunegraf A., Vomacka L., Brendel M., Rupprecht R., Belka C., Bartenstein P., Niyazi M. **TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand [¹⁸F]GE-180 – first results in patients with glioblastoma.** Eur J Nucl Med Mol Imaging, 44.13 (2017): 2230-2238.

DOI: 10.1007/S00259-017-3799-9.

7. Literaturverzeichnis

1. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapère J-J, Lindemann P, et al. Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends in pharmacological sciences*. 2006;27(8):402-9.
2. Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSP) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9:971.
3. Joseph-Liauzun E, Delmas P, Shire D, Ferrara P. Topological analysis of the peripheral benzodiazepine receptor in yeast mitochondrial membranes supports a five-transmembrane structure. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(4):2146-52.
4. Garnier M, Dimchev AB, Boujrad N, Price JM, Musto NA, Papadopoulos V. In vitro reconstitution of a functional peripheral-type benzodiazepine receptor from mouse Leydig tumor cells. *Molecular Pharmacology*. 1994;45(2):201-11.
5. Veenman L, Shandalov Y, Gavish M. VDAC activation by the 18 kDa translocator protein (TSPO), implications for apoptosis. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2008;40(3):199-205.
6. Batarseh A, Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;327(1-2):1-12.
7. Schweitzer PJ, Fallon BA, Mann JJ, Kumar JD. PET tracers for the peripheral benzodiazepine receptor and uses thereof. *Drug discovery today*. 2010;15(21-22):933-42.
8. Scarf AM, Kassiou M. The Translocator Protein. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(5):677-80.
9. Casellas P, Galiegue S, Basile AS. Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochemistry international*. 2002;40(6):475-86.
10. Gavish M, Bachman I, Shoukrun R, Katz Y, Veenman L, Weisinger G, et al. Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacological reviews*. 1999;51(4):629-50.
11. Corsi L, Geminiani E, Baraldi M. Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) new insight in cell proliferation and cell differentiation review. *Current clinical pharmacology*. 2008;3(1):38-45.
12. Hirsch JD, Beyer CF, Malkowitz L, Beer B, Blume AJ. Mitochondrial benzodiazepine receptors mediate inhibition of mitochondrial respiratory control. *Molecular pharmacology*. 1989;35(1):157-63.

13. Veenman L, Papadopoulos V, Gavish M. Channel-like functions of the 18-kDa translocator protein (TSPO): regulation of apoptosis and steroidogenesis as part of the host-defense response. *Current pharmaceutical design*. 2007;13(23):2385-405.
14. Kuhlmann AC, Guilarte TR. Cellular and subcellular localization of peripheral benzodiazepine receptors after trimethyltin neurotoxicity. *Journal of neurochemistry*. 2000;74(4):1694-704.
15. Maeda J, Higuchi M, Inaji M, Ji B, Haneda E, Okauchi T, et al. Phase-dependent roles of reactive microglia and astrocytes in nervous system injury as delineated by imaging of peripheral benzodiazepine receptor. *Brain research*. 2007;1157:100-11.
16. Decaudin D, Castedo M, Nemati F, Beurdeley-Thomas A, De Pinieux G, Caron A, et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligands reverse apoptosis resistance of cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer research*. 2002;62(5):1388-93.
17. Papadopoulos V, Lecanu L. Translocator protein (18 kDa) TSPO: An emerging therapeutic target in neurotrauma. *Experimental Neurology*. 2009;219(1):53-7.
18. Repalli J. Translocator protein (TSPO) role in aging and Alzheimer's disease. *Current aging science*. 2014;7(3):168-75.
19. Chen M-K, Guilarte TR. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;118(1):1-17.
20. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis* London: Churchill Livingstone. 2006:3-68.
21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
22. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2012;11(4):349-60.
23. Airas L, Rissanen E, Rinne JO. Imaging neuroinflammation in multiple sclerosis using TSPO-PET. *Clinical and Translational Imaging*. 2015;3(6):461-73.
24. Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanoids and nitric oxide. *Progress in neurobiology*. 1998;54(1):99-125.
25. Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, Van den Berg C, Vloet R, Yan R, et al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2008;63(1):16-25.

26. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175-89.
27. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(9):545.
28. Doble A, Malgouris C, Daniel M, Daniel N, Imbault F, Basbaum A, et al. Labelling of peripheral-type benzodiazepine binding sites in human brain with [3H] PK 11195: anatomical and subcellular distribution. *Brain research bulletin*. 1987;18(1):49-61.
29. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e315-e29.
30. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(11):1963-72.
31. 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-oncology*. 2016;18(9):1199-208.
32. Han Z, Slack RS, Li W, Papadopoulos V. Expression of peripheral benzodiazepine receptor (PBR) in human tumors: relationship to breast, colorectal, and prostate tumor progression. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2003;23(2-3):225-38.
33. Miettinen H, Kononen J, Haapasalo H, Helén P, Sallinen P, Harjuntausta T, et al. Expression of peripheral-type benzodiazepine receptor and diazepam binding inhibitor in human astrocytomas: relationship to cell proliferation. *Cancer research*. 1995;55(12):2691-5.
34. Su Z, Roncaroli F, Durrenberger PF, Coope DJ, Karabatsou K, Hinz R, et al. The 18-kDa Mitochondrial Translocator Protein in Human Gliomas: An 11C-(R)PK11195 PET Imaging and Neuropathology Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(4):512-7.
35. Banati R, Newcombe J, Gunn R, Cagnin A, Turkheimer F, Heppner F, et al. The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain*. 2000;123(11):2321-37.
36. Gerhard A, Schwarz J, Myers R, Wise R, Banati RB. Evolution of microglial activation in patients after ischemic stroke: a [11C](R)-PK11195 PET study. *Neuroimage*. 2005;24(2):591-5.

37. Kropholler MA, Boellaard R, Schuitemaker A, Folkersma H, van Berckel BN, Lammertsma AA. Evaluation of reference tissue models for the analysis of [¹¹C](R)-PK11195 studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006;26(11):1431-41.
38. Feeney C, Scott G, Raffel J, Roberts S, Coello C, Jolly A, et al. Kinetic analysis of the translocator protein positron emission tomography ligand [¹⁸F]GE-180 in the human brain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;43(12):2201-10.
39. Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, Dollé F, Tavitian B. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [¹¹C] PK11195 challengers. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(12):2304-19.
40. Fan Z, Calsolaro V, Atkinson RA, Femminella GD, Waldman A, Buckley C, et al. Flutriciclamide (18F-GE180) PET: First-in-Human PET Study of Novel Third-Generation In Vivo Marker of Human Translocator Protein. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(11):1753-9.
41. Wadsworth H, Jones PA, Chau W-F, Durrant C, Fouladi N, Passmore J, et al. [¹⁸F] GE-180: a novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging translocator protein 18kDa (TSPO). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(3):1308-13.
42. Boutin H, Murray K, Pradillo J, Maroy R, Smigova A, Gerhard A, et al. 18F-GE-180: a novel TSPO radiotracer compared to 11C-R-PK11195 in a preclinical model of stroke. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(3):503-11.
43. Dickens AM, Vainio S, Marjamäki P, Johansson J, Lehtiniemi P, Rokka J, et al. Detection of Microglial Activation in an Acute Model of Neuroinflammation Using PET and Radiotracers 11C-(R)-PK11195 and 18F-GE-180. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(3):466-72.
44. Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, Song K, Wadsworth G, Lewis A, et al. An 18-kDa translocator protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2012;32(1):1-5.
45. Vomacka L, Albert NL, Lindner S, Unterrainer M, Mahler C, Brendel M, et al. TSPO imaging using the novel PET ligand [¹⁸F]GE-180: quantification approaches in patients with multiple sclerosis. *EJNMMI Research*. 2017;7(1):89.
46. Kreisl WC, Fujita M, Fujimura Y, Kimura N, Jenko KJ, Kannan P, et al. Comparison of [¹¹C]-(R)-PK 11195 and [¹¹C] PBR28, two radioligands for translocator protein (18 kDa) in human and monkey: Implications for positron emission tomographic imaging of this inflammation biomarker. *Neuroimage*. 2010;49(4):2924-32.

47. Owen DR, Gunn RN, Rabiner EA, Bennacef I, Fujita M, Kreisl WC, et al. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(1):24-32.
48. Owen DR, Howell OW, Tang S-P, Wells LA, Bennacef I, Bergstrom M, et al. Two binding sites for [3H] PBR28 in human brain: implications for TSPO PET imaging of neuroinflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;30(9):1608-18.
49. Jaremko M, Jaremko Ł, Giller K, Becker S, Zweckstetter M. Structural integrity of the A147T polymorph of mammalian TSPO. *ChemBioChem*. 2015;16(10):1483-9.
50. Unterrainer M, Mahler C, Vomacka L, Lindner S, Havla J, Brendel M, et al. TSPO PET with [18F]GE-180 sensitively detects focal neuroinflammation in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018.
51. Albert NL, Unterrainer M, Fleischmann DF, Lindner S, Vettermann F, Brunegrab A, et al. TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand 18F-GE-180: first results in patients with glioblastoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(13):2230-8.

8. Danksagung

Mein größter Dank gebührt meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. Nathalie Albert für die hervorragende Betreuung im Rahmen dieser Doktorarbeit und weit darüber hinaus.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Kerschensteiner, Frau Prof. Dr. Tania Kümpfel und Herrn Dr. Christoph Mahler am Institut für klinische Neuroimmunologie für die hervorragende wissenschaftliche und auch klinische Zusammenarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Maximilian Niyazi, Herrn Dr. Daniel Fleischmann und Herrn Prof. Dr. Claus Belka an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie für die intensive Zusammenarbeit weit über dieses Projekt hinaus.

Für die herausragende fachliche Unterstützung möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Rupprecht, Herrn Prof. Dr. Christian Wetzel und Herrn Dr. Vladimir Milenkovic an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Regensburg bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein möchte ich mich für die stete wissenschaftliche und persönliche Förderung bedanken.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt meiner Familie, die mir die Möglichkeit und Freiheit gegeben hat, mein Studium zu absolvieren und ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Freundin Lena, die mir immer mit Geduld und Rat zur Seite stand, für ihre vielfältige Unterstützung bedanken.

9. Lebenslauf

10. Eidesstattliche Versicherung

Unterrainer, Marcus

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *„Evaluation der TSPO-Expression bei schubförmig-remittierender multipler Sklerose und high-grade Gliomen mittels [¹⁸F]GE-180 Positronen-Emissions-Tomographie“* 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.

München, 12.08.2019

Ort, Datum

Marcus Unterrainer

Unterschrift Doktorand