



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN
CAMPUS GROßHADERN



Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Anwendung molekularer Positronen-Emissions-Tomographie Radiotracer in der neuroonkologischen Bildgebung

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Nuklearmedizin

vorgelegt von

Dr. med. Franziska Jill Dekorsy, MHBA
(geb. Vettermann)

aus
Frankfurt am Main

2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1. Die Evolution der Klassifikation von Gliomen.....	4
1.2. Meningeome	5
1.3. Positronen-Emissions-Tomographie in der neuroonkologischen Bildgebung	5
2. Wissenschaftliche Arbeiten zur PET-Bildgebung neuroonkologischer Erkrankungen.....	9
2.1. ¹⁸ F-FET PET	9
2.1.1. Charakterisierung diffuser Gliome mit Histon H3-G34 Mutation durch MRT und dynamischer ¹⁸ F-FET PET	9
2.1.2. Nachweis einer malignen Tumorprogression in K27M-Mittelliniengliomen mittels ¹⁸ F-FET PET und Histologie	11
2.1.3. Nicht-invasive Vorhersage des IDH-Wildtyp-Genotyps in Gliomen mittels dynamischem ¹⁸ F-FET PET	13
2.1.4. Expression des L-Typ-Aminosäuretransporters (LAT) 1 in ¹⁸ F-FET-negativen Gliomen	15
2.2. ⁶⁸ Ga-DOTATATE/DOTATOC PET	18
2.3. ¹⁸ F-GE-180 PET	20
3. Zusammenfassung und Ausblick.....	22
4. Abkürzungsverzeichnis	26
5. Verzeichnis der Originalarbeiten	27
6. Literaturverzeichnis	28

1. Einleitung

Krebserkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) betreffen zu 95% das Gehirn, die übrigen 5% verteilen sich auf Hirnnerven und das Rückenmark [1]. Histologisch lassen sich bei Erwachsenen und Kindern überwiegend Gliome finden, wovon bei Erwachsenen ca. 60-70% auf Glioblastome entfallen [2]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für bösartige ZNS-Tumore liegt insgesamt bei ca. 21%, wobei Glioblastome mit Werten unter 10% deutlich schlechtere Prognosen aufweisen [3]. Bei maximal sicherer Resektion, Strahlentherapie und gleichzeitiger adjuvanter Temozolomid-Behandlung liegt die mittlere Überlebenszeit in klinischen Studien bei 12-15 Monaten [4, 5]. Leider kommt es nach der Erstbehandlung immer wieder zu Rezidiven bei diesen Tumoren. Die Erstdiagnose, die gezielte Behandlung und die Prognose dieser Tumoren sind daher sehr wichtige und aktive Forschungsbereiche, welche das klinische Outcome der Patienten direkt beeinflussen können. Insbesondere bei kindlichen Hirntumoren ist die nicht-invasive Diagnostik von hoher klinischer Bedeutung.

Onkologische Erkrankungen werden im klinischen Alltag bereits etabliert mittels Positronen-Emissions-Tomographie untersucht. Im Laufe der letzten Jahre wurden Radiotracer für spezifische Eigenschaften verschiedener Tumore entwickelt, wodurch es möglich ist, mittels der Wahl des geeigneten Tracers, spezifische Fragestellungen verschiedener Tumorentitäten zu beleuchten.

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsarbeit werden die Eigenschaften und die Anwendung von spezifischen Positronen-Emissions-Tomographie Radiotracern (^{18}F -FET, ^{18}F -GE180, ^{68}Ga -DOTATATE) in der neuroonkologischen Bildgebung und deren Nutzen und Bedeutung in der nicht-invasiven Diagnostik dargestellt.

Die Einleitung gibt einen Überblick über die Prävalenz der untersuchten Erkrankungen sowie die charakteristischen Eigenschaften und molekularen Marker anhand derer die Untersuchung mittels spezifischer Radiotracer möglich ist. In diesem Kontext wird insbesondere auf den Stellenwert der nuklearmedizinischen Diagnostik und den zusätzlichen Nutzen eingegangen.

Folgend werden ausgewählte eigene wissenschaftliche Arbeiten, die die wichtigsten Erkenntnisse zu erweiterten Einsatzmöglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie für die nicht invasive, neuroonkologische Diagnostik mittels molekularer Biomarker, erläutert. Abschließend werden die erlangten Erkenntnisse der Publikationen in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext gesetzt und ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen der nicht invasiven Diagnostik gegeben.

1.1. Die Evolution der Klassifikation von Gliomen

In der Vergangenheit basierte die Klassifizierung von Gliomen weitestgehend auf ihrem Phänotyp, der sich aus mikroskopischen Merkmalen wie Zellproliferation, Mitosen, Nekrose oder Ähnlichkeiten mit verschiedenen Ursprungszellen und deren Differenzierung ergibt [6]. Die Erkenntnis der Bedeutung molekularer Parameter, wie der IDH-Mutation, der Kodeletion auf den Chromosomen 1p und 19q, hat zu einem Paradigmenwechsel geführt - zunächst in der aktualisierten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Tumore des Zentralnervensystems 2016, die auf Grund der bedeutsamen wissenschaftlichen Entwicklung in Bezug auf Biologie und Klassifikation durch die WHO früher als geplant publiziert wurde, sowie vollends in der neuen Klassifikation von 2021 [7, 8]. Die fünfte und neueste Auflage der WHO-Klassifikation von Tumoren des ZNS stellt die Signifikanz und Rolle der Molekulardiagnostik heraus und etabliert damit verbundene neue Einstufungen von ZNS-Tumoren, Benennung von neuen Tumortypen und Subtypen sowie Re-Klassifizierungen einzelner Tumore. Anstelle der histologischen Subtypen (Astrozytom, Oligodendrogliom, Oligoastrozytom) enthalten die neuen Kriterien Tests auf IDH-Mutation, Chromosom 1p/19q Kodeletion und Histonmutation (z.B. H3-G34, H3-K27M). Die Fortschritte bei den molekularen Methoden und die Möglichkeit große Datensätze, wie den The Cancer Genome Atlas (TCGA), computergestützt zu analysieren, haben unser Verständnis von glialen Tumoren erheblich verbessert und Licht in deren Komplexität gebracht. Molekulare und genetische Hochdurchsatzverfahren haben zudem eine unerwartete Heterogenität von Gliomen offenbart

und die Neuklassifizierung morphologisch ähnlicher Entitäten auf der Grundlage ihrer genetischen Defekte und epigenetischen Profile ermöglicht. Das sich rasch entwickelnde Verständnis der molekularen Subtypen von Gliomen hat zu einer Reihe von klinischen Auswirkungen und Anwendungen geführt, wie die diagnostische Bildgebung, die Anforderung an pathologische Tests, der Planung klinischer Studien und die gezielte Behandlung von Gliomen.

Aufgrund dieser Änderungen sind Studien zur Ermittlung von Biomarkern für diese molekulargenetischen Parameter, die prognosebestimmend sind, von hoher Relevanz.

1.2. Meningeome

Zu den häufigsten primären Hirntumoren im Erwachsenenalter zählen zudem Meningeome. langsam wachsende Tumore, die von der Hirnhaut ausgehen [9]. Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind >85% der Meningeome gutartig (WHO Grad I), wachsen langsam und haben eine niedrige Rezidivrate (5-Jahres Gesamtrezidivrate von 5% nach vollständiger Resektion) [7, 10]. Obwohl die meisten Meningeome histologisch gutartig sind, können sie dennoch durch regionale Masseneffekte zu neurologischen Funktionsstörungen führen oder Epilepsien hervorrufen. Meningeome vom WHO Klassifizierungs-Grad II (atypisches Meningeom) und III (anaplastisches Meningeom) sind zunehmend schnell, aggressiv und infiltrativ wachsende Tumore, die letztlich durch eine alleinige Resektion meist nicht kurativ behandelt werden können, sondern durch eine Bestrahlung oder Chemotherapie eine adjuvante Behandlung erfahren.

1.3. Positronen-Emissions-Tomographie in der neuroonkologischen Bildgebung

Aminosäure PET

In der Gliomdiagnostik werden bevorzugt radioaktiv markierte Aminosäuren (z. B. ^{18}F -FET) genutzt, die im Gegensatz zum normalen Hirnparenchym in neoplastischem Gewebe verstärkt aufgenommen werden, was zu einem sehr guten Kontrast zwischen Tumor und gesundem

Hirngewebe führt [11, 12]. Dies ist, insbesondere in Fällen diagnostischer Unsicherheit wichtig für die nicht-invasive Unterscheidung von Tumorgewebe und Hirnparenchym, da Gliome im Vergleich zu nicht neoplastischem Gewebe eine deutlich höhere Aufnahme von ^{18}F -FET aufweisen [11]. Die Speicherintensität sowie die Anflutung anhand der Zeit-Aktivitätskurve des Radiotracers spielen eine wichtige Rolle in der nicht-invasiven Einteilung von Gliomen und können low-grade von high-grade Gliome mit hoher Genauigkeit differenzieren [13, 14]. Zusätzlich kann die Aminosäure PET die Ausdehnung von Gliomen mit ihrem charakteristischem, infiltrativen Wachstum besser darstellen als die MRT und ermöglicht die Differenzierung zwischen Ödem und neoplastischem Gewebe auf Grund unterschiedlicher Uptake Muster [15]. Gliome zeigen eine starke Tumorerogenität mit maligneren Anteilen sowie weniger malignen Anteilen innerhalb eines Glioms. Die Identifizierung dieser oftmals bösartigen Herde (sog. „Hot spots“) ist für die Biopsieplanung wichtig, um sicherzustellen, dass der biologisch aggressivste Teil des Tumors, der prognosebestimmend ist, erfasst wird. Anhand der Speicherintensität sowie der Zeit-Aktivitäts-Kurve der Traceraufnahme im ^{18}F -FET PET können diese aggressiven Tumoranteile innerhalb eines Glioms abgegrenzt werden [16]. Auch in der Bestrahlungsplanung liefert das Aminosäure PET nicht nur wichtige Informationen zur Tumorausdehnung, sondern auch zu biologischen und metabolischen Merkmalen, die Anteile des Tumors mit höherem Rezidivrisiko identifizieren und in das Bestrahlungsvolumen mit einbezogen werden können [17, 18]. Insgesamt scheinen statische und dynamische ^{18}F -FET PET Parameter auch Prognosefaktoren für neu diagnostizierte Gliome zu sein [19, 20].

Somatostatinrezeptor PET

Aufgrund der Überexpression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) entlang der Zelloberfläche von Meningeomen ermöglichen radioaktivmarkierte SSTR-Liganden (z.B. ^{68}Ga -DOTATOC) die Visualisierung von Meningeomen mittels PET [21]. Klinisch ist dies von großer Bedeutung, da Meningeome, die sich z.B. an der Schädelbasis oder in der Nähe der Falx cerebri befinden, häufig eine intra-/transossäre Ausdehnung aufweisen, welche in der MRT oft nicht hinreichend beurteilt werden kann [21]. Ähnlich wie bei Gliomen eignet sich der Tracer ^{18}F -FDG nicht zur präzisen Abgrenzung von Meningeomen, was mit dem hohen Glukosespiegel im Großhirn

zusammenhängt, der einen schlechten Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast verursacht. Im Gegensatz dazu bewirken insbesondere die SSTR-PET-Liganden im Allgemeinen einen höheren Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast, was eine deutlich bessere Abgrenzung erlaubt. Die genaue Tumorabgrenzung in komplexen anatomischen Regionen, wie beispielsweise der Schädelbasis ist nicht nur für die chirurgische Intervention, sondern auch für die Planung der Strahlentherapie von entscheidender Bedeutung. Die Einbeziehung der PET-Bildgebung in der Planung der stereotaktischen Strahlentherapie kann nicht nur infiltriertes Gewebe identifizieren und Informationen liefern, die über die Möglichkeiten der CT und MRT hinausgehen, sondern hat auch dazu geführt, dass kritische Bereiche, wie die Hypophyse und das Chiasma opticum erhalten werden können [22, 23].

TSPO PET

Eine weitere interessante Zielstruktur in der neuroonkologischen Bildgebung ist das 18-kDa Translokatorprotein (TSPO), ein mitochondrialer Transporter, der an verschiedenen intrazellulären Prozessen beteiligt ist. Unter physiologischen Bedingungen ist die Expression von TSPO im Gehirn relativ niedrig, wird aber in aktivierten Mikroglia, Makrophagen und Malignomen glialen Ursprungs hochreguliert [24-26]. Es wird vermutet, dass die Expression von TSPO mit der Zellproliferation, dem Differenzierungsgrad und der Prognose in Astrozytomen korreliert und wertvolle Hinweise für ein optimiertes Management von Hirntumorpatienten liefern kann [27]. Insbesondere der neue TSPO-Ligand ^{18}F -GE-180 hat eine hohe Bindungsaffinität zu TSPO gezeigt und bietet einen hohen Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast, der die Delineation insbesondere von malignen Tumoranteilen ermöglicht [25, 28, 29].

Ziel

Das Ziel der vorliegenden, kumulativen Habilitationsarbeit ist es, verschiedene neuroonkologische Erkrankungen mittels spezifischer Tracer zu untersuchen und ihre Einsatzmöglichkeiten im Kontext klinischer Fragestellungen zu evaluieren. Vor dem beschriebenen Hintergrund stellen sich die wichtigsten Ziele der Habilitationsarbeit wie folgt dar:

1. Einsatzmöglichkeit der ^{18}F -FET PET zur molekulargenetischen Charakterisierung von seltenen Gliomentitäten, zur nicht-invasiven Diagnostik sowie zur Prognosebestimmung.
2. Korrelation des intraoperativ bestimmten Resektionsausmaßes (Simpson Grades) mit dem hochspezifischen SSTR-Radioliganden zur Verbesserung des postoperativen Managements von Meningeompatienten.
3. Methodische Evaluierung des neuen TSPO Tracers ^{18}F -GE-180 im Hinblick auf die Sensitivität des rs6971 Polymorphismus und der Evaluierung von Pseudo-Referenzgewebe für die neuroonkologische Bildgebung.

In den folgenden Abschnitten werden die Originalarbeiten inhaltlich zusammengefasst und in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext gebracht.

2. Wissenschaftliche Arbeiten zur PET-Bildgebung neuroonkologischer Erkrankungen

2.1. ¹⁸F-FET PET

2.1.1. Charakterisierung diffuser Gliome mit Histon H3-G34 Mutation durch MRT und dynamischer ¹⁸F-FET PET

Vettermann FJ, Felsberg J, Reifenberger G, Hasselblatt M, Forbrig R, Berding G, la Fougère C, Galldiks N, Schittenhelm J, Weis J, Albert NL, Schüller U.

Characterization of Diffuse Gliomas With Histone H3-G34 Mutation by MRI and Dynamic 18F-FET PET. Clin Nucl Med. 2018 Dec;43(12):895-898.

DOI: 10.1097/RLU.0000000000002300.

Diffuse Gliome werden heute u.a. nach dem Mutationsstatus des IDH1- oder IDH2-Gens, der Kodierung der Chromosomenarme 1p und 19q sowie nach Mutationen, die das Codon 27 des Histon-H3-Proteins (H3-K27M) betreffen, die von 3F3A, HIST1H3B oder HIST1H3C kodiert werden, unterteilt [7, 8]. Eine Untergruppe der diffusen Gliome, die H3 G34-Gliome, kann auch Mutationen am Codon 34 des H3F3A-Proteins aufweisen. Solche Mutationen sind weniger häufig und treten bevorzugt in diffusen Gliomen der Hemisphären auf. Histopathologisch präsentieren sich diese Gliome zum Teil sehr heterogen und weisen nicht immer typische Merkmale eines high-grade Glioms, wie z.B. mikrovaskuläre Proliferation oder Nekrosen, auf. Das ¹⁸F-FET PET hat neben der MRT eine große Bedeutung für die nicht invasive Beurteilung der Malignität von Tumoren erlangt, da gezeigt werden konnte, dass low-grade Gliome und high-grade Gliome signifikant unterschiedliche Bildgebungsmerkmale aufweisen [12, 30-32]. Insgesamt bietet die dynamische ¹⁸F-FET PET eine hohe Sensitivität und Spezifität von ca. 95% für den Nachweis von high-grade Gliomen [13, 16].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit liegt darin, diese seltene Entität (die erst seit 2021 als eigene Entität anerkannt ist) mittels ¹⁸F-FET PET und MRT zu charakterisieren, um die klinische Diagnosestellung zu vereinfachen.

Auf Grund der sehr seltenen Entität konnten deutschlandweit 8 Patienten (6 weiblich, 2 männlich; 27 Jahre, Spanne 9-52 Jahre) aus vier spezialisierten Zentren retrospektiv eingeschlossen werden, bei denen entweder zur initialen Diagnosestellung oder im Verlauf eine H3 G34-Mutation nachgewiesen wurde. Die Gliome zeigten ein sehr heterogenes Bild in der MRT mit Kontrastmittelaufnahme in nur 5 von 8 Fällen und Nekrose lediglich in 3 von 8 Gliomen. Im Gegensatz dazu hat das PET in allen Gliomen einen typischen high-grade Gliom-Befund mit hoher Speicherintensität von ^{18}F -FET und einem diffusen Verteilungsmuster mit dem Resultat eines großen biologischen Tumorumfanges gezeigt. Zudem konnte mittels dynamischer Auswertung eine schnelle Tracer-Anflutung von nur 12,5 Minuten gezeigt werden.

Insgesamt zeigen die FET-Bildgebungsmerkmale von H3 G34-mutierten Gliomen bei allen Patienten eine hohe Speicherintensität, vergleichbar mit denen eines high-grade Glioms bei Erwachsenen und einen aggressiven Zeit-Aktivitäts-Verlauf der Traceraufnahme [33].

Im Gegensatz zu den homogenen PET-Merkmalen waren die MRT-Merkmale heterogen, wobei einige Fälle nur die Kriterien eines low-grade Glioms erfüllten (z.B. das Fehlen von Kontrastmittelanreicherung oder Nekrosen). Die Ergebnisse zeigen den zusätzlichen Wert der dynamischen ^{18}F -FET PET insbesondere bei der präoperativen, nichtinvasiven Beurteilung der Malignität eines Tumors.

2.1.2. Nachweis einer malignen Tumorprogression in K27M-Mittelliniengliomen mittels ^{18}F -FET PET und Histologie

Vettermann FJ, Neumann JE, Suchorska B, Bartenstein P, Giese A, Dorostkar MM, Albert NL, Schüller U.

K27M midline gliomas display malignant progression by imaging and histology. Neuropathol Appl Neurobiol. 2017 Aug;43(5):458-462.

DOI: 10.1111/nan.12371.

Eine weitere Untergruppe der diffusen Gliome, mit Mutation die das Codon 27 des Histon-H3-Proteins (H3-K27M) betreffen, sind die diffusen Mittellinien Gliome K27M, die in der Regel bei Kindern und jungen Erwachsenen in Mittellinienstrukturen des Gehirns, des Hirnstamms und des Rückenmarkes auftreten [7, 34]. Sie sind definiert durch eine Punktmutation innerhalb des Chromatinmodifiers H3 und haben einen schlechten klinischen Verlauf [35, 36]. Diese Gliome weisen, ähnlich wie die H3 G34-Gliome, eine große histopathologische Variabilität auf und die früheren Diagnosen reichten vom niedrig-gradigen Astrozytom bis zum Glioblastom [37]. Andere IDH-mutierte Astrozytome zeigen im Laufe der Zeit eine Tumorprogression, die durch ein stark verändertes histopathologisches Bild gekennzeichnet ist, einschließlich des Auftretens von Nekrosen, endothelialer Proliferation und Mitosen. Konkordant hierzu lässt sich mittels ^{18}F -FET PET ein Progress des Tumors oftmals früher als im MRT diagnostizieren.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die bekannte Tumorprogression der IDH-mutierten Gliome auch in den K27M-mutierten Mittelliniengliomen nachweisbar ist und, ob solche tumorspezifischen Veränderungen zum klinischen Krankheitsverlauf beitragen oder sogar dafür verantwortlich sein können.

Vierzehn Patienten (n=14; 5 weiblich, 9 männlich, medianes Alter 21 Jahre, Spanne 5,3 – 45,4 Jahre) mit einer mittels Immunhistochemie und Pyrosequenzierung nachgewiesenen, K27-Mutation und mehrmaligem ^{18}F -FET PET und/oder MRT, konnten retrospektiv eingeschlossen werden. Bei der ersten ^{18}F -FET PET lag die mittlere Speicherintensität zwischen dem veröffentlichten Durchschnitt von niedrig-gradigen und hoch-gradigen Gliomen und zeigte keine Korrelation mit dem WHO-Grad oder dem Überleben [38]. Bei 8 Patienten konnte eine

Verlaufsbildgebung mittels ^{18}F -FET PET durchgeführt werden. Bei 6 von 8 Patienten wurde ein signifikanter Anstieg der Speicherintensität von mehr als 20% beobachtet wovon fünf kurz darauf verstarben (median 3,6 Monate). Die zwei Patienten ohne Progress im ^{18}F -FET PET waren weiterhin am Leben. Neun Patienten hatten eine erneute Operation und bis auf einen Patienten zeigten alle eine Veränderung der histopathologischen Merkmale mit neu aufgetretenen Kernpolymorphismen, Gefäßproliferationen, Nekrosen oder Mitosen.

Obwohl in dieser Studie, auf Grund der seltenen Entität, nur eine kleine Serie von Patienten beobachtet werden konnte, deutet das Ergebnis daraufhin, dass K27M-Mittelliniengliome einer malignen Tumorprogression unterliegen, die durch Bildgebung und Histologie nachgewiesen werden kann und somit eine wichtige Implikation auf nicht invasive Verlaufskontrollen und das Behandlungsschema haben.

2.1.3. Nicht-invasive Vorhersage des IDH-Wildtyp-Genotyps in Gliomen mittels dynamischem ^{18}F -FET PET

Vettermann F*, Suchorska B, Unterrainer M, Nelwan D, Forbrig R, Ruf V, Wenter V, Kreth FW, Herms J, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. *Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic ^{18}F -FET PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov;46(12):2581-2589. *Geteilte Erstautorenschaft
DOI: 10.1007/s00259-019-04477-3. Epub 2019 Aug 13.

Der Paradigmenwechsel in der Gliom-Klassifikation mit der aktualisierten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Tumore des Zentralnervensystems 2016 hat die Bedeutung und klinische Implikation der Molekulargenetik, wie der IDH-Mutation und der Ko-Deletion auf den Chromosomen 1p und 19q, verdeutlicht [6, 7]. Besonders interessant für das Management und die Prognose ist die Mutation des IDH-Gens, die eine Stratifizierung in zwei Gruppen erlaubt: die prognostisch günstigeren IDH-mutierten Astrozytome und die IDH-Wildtyp Gliome mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf und einer schnelleren Progression [39, 40]. In mehreren vorherigen Studien konnte das ^{18}F -FET PET bereits wichtige Biomarker für das nicht-invasive Grading und vereinzelt auch für die Prognose liefern jedoch ohne dies im Hinblick auf molekulargenetischen Parameter zu analysieren [12, 33, 41].

In der vorliegenden Arbeit wurde der prädiktive Wert der statischen und dynamischen ^{18}F -FET PET Parameter für die Vorhersage des IDH-Wildtyp Status in WHO Grad II-IV Gliomen untersucht. Hierzu wurden 341 Patienten (196 männlich, 145 weiblich, mittleres Alter $48,8 \pm 15,2$ Jahre) eingeschlossen und ihr IDH-Status mit den statischen FET-Parametern (Speicherintensität, biologisches Tumolvolumen) und mit dem dynamischen FET-Parameter (Zeit-Aktivitäts-Kurve) korreliert, sowie prädiktive Parameter errechnet.

Die statischen PET-Parameter, Speicherintensität und biologisches Tumolvolumen allein konnten keine gute Diskriminierung zwischen den beiden genetischen Mutationen des IDH-Gens zeigen. Mithilfe der Zeit-Aktivitäts-Analyse konnte jedoch mittels eines Cut-off-Wertes von $\leq 12,5$ min, IDH-Wildtyp Gliome mit einem Vorhersagewert von 87% und einer Gesamtgenauigkeit von 79% im gesamten Patientenkollektiv bestimmt werden.

Interessanterweise, insbesondere für den klinischen Alltag, konnte bei nicht-kontrastmittelaufnehmenden Gliomen die Vorhersage eines IDH-Wildtyp Glioms mit einer Genauigkeit von sogar 84% getroffen werden. Im Allgemeinen ist die Wahrscheinlichkeit eines IDH-Wildtyp-Status umgekehrt mit der Anflutungs-Geschwindigkeit korreliert, d.h. je kürzer die maximale Anflutung ist, desto höher ist das Risiko eines IDH-Wildtyp Status.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass das dynamische ^{18}F -FET PET ein genaues und nicht-invasives Instrument für die Identifizierung von Hochrisiko-Gliomen, insbesondere den klinisch-herausfordernden nicht kontrastmittelaufnehmenden, mit einem IDH-Wildtyp Status ist und könnte bei diesen Gliomen zu einer schnelle Therapieinitiierung beitragen.

2.1.4. Expression des L-Typ-Aminosäuretransporters (LAT) 1 in ¹⁸F-FET-negativen Gliomen

Vettermann FJ, Diekmann C, Weidner L, Unterrainer M, Suchorska B, Ruf V, Dorostkar M, Wenter V, Herms J, Tonn JC, Bartenstein P, Riemenschneider MJ, Albert NL. *L-type amino acid transporter (LAT) 1 expression in ¹⁸F-FET-negative gliomas*. EJNMMI Res. 2021 Dec 14;11(1):124.
DOI: 10.1186/s13550-021-00865-9.

Mehrere Studien haben beschrieben, dass die Aufnahme von ¹⁸F-FET in erster Linie durch den L-Typ-Aminosäuretransporter 1 (LAT1) gefördert wird, der von der „Solute Carrier Family 7 Member 5“ (SLC7A5) kodiert wird, obwohl dies noch nicht schlüssig bewiesen ist [2-7]. Bislang wird angenommen, dass das radioaktiv markierte Aminosäureanalogon ¹⁸F-FET auf zellulärer Ebene überwiegend über hochreguliertes LAT1 in die Tumorzelle aufgenommen wird. Seine Akkumulation wird durch die asymmetrische Erkennung des Aminosäurederivats an den beiden Seiten der Zellmembran vermittelt, wodurch ein Einfangmechanismus ohne Einbau in Proteine oder einer Metabolisierung ausgelöst wird [7]. Die Hauptfunktion des LAT1-Proteins besteht darin, bestimmte Aminosäuren durch die Zellmembran zu schleusen, um die Zellen mit Nährstoffen zu versorgen und an Stoffwechselfvorgängen teilzunehmen. LAT1 benötigt für seine funktionelle Expression und die Transportaktivität ein weiteres Zelloberflächen-Glykoprotein, die schwere Kette 4F2 (4F2hc) [8]. Zusammen bilden beide Proteine einen heterodimeren Transportkomplex [9]. Es wurde bereits beschrieben, dass die Expression der leichten Kette LAT1 und 4F2hc positiv korreliert, und es wird angenommen, dass das Expressionsniveau der leichten Kette LAT1 dem von 4F2hc entspricht [10]. Allerdings weisen etwa 30% der low-grade Gliome und 5% der high-grade Gliome bei der Erstdiagnose keine gesteigerte ¹⁸F-FET-Aufnahme auf. Während der Nachsorge und/oder einer Tumorprogression entwickelt etwa die Hälfte dieser ¹⁸F-FET-negativen Gliome (Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis, TBR < 1,6) eine erhöhte ¹⁸F-FET-Aufnahme (TBR > 1,6). Während die pathophysiologischen Mechanismen, die zur ¹⁸F-FET-Aufnahme führen, und die unterschiedlichen dynamischen Aufnahmecharakteristika noch nicht vollständig geklärt sind,

bleibt insbesondere unklar, welche zellulären Mechanismen zu dem Phänomen der fehlenden intrazellulären ^{18}F -FET-Aufnahme in ^{18}F -FET-negativen Gliomen führen. Neuere Studien haben eine dritte Untergruppe von Gliomen beschrieben, deren ^{18}F -FET-Aufnahme sogar unter der physiologischen Aufnahme im Hirngewebe liegt (sogenannte photopene Gliome), die mit einer schlechteren Prognose verbunden sind [17-19]. Um die fehlende ^{18}F -FET-Aufnahme in ^{18}F -FET-negativen Gliomen besser zu verstehen, haben wir in dieser Arbeit die LAT1-Expressionswerte in einer homogenen Gruppe neu diagnostizierter IDH-mutierter Astrozytome (ohne 1p/19q-Kodeletion) untersucht und mit einer vergleichbaren (histopathologisch, demographisch) ^{18}F -FET-positiven Gliomgruppe verglichen und die in-vivo- und in-vitro-Parameter mit klinischen Überlebensdaten korreliert.

Hierzu wurden vierzig neu diagnostizierte, IDH-mutierte Astrozytome ohne 1p/19q-Kodeletion untersucht (n= 20 ^{18}F -FET-negative Gliome, n= 20 ^{18}F -FET-positive Gliome). Die LAT1-Immunhistochemie (IHC) wurde mit dem SLC7A5/LAT1-Antikörper durchgeführt. Der Prozentsatz der LAT1-positiven Tumorzellen (%) und die Färbeintensität (Bereich 0-2) wurden zu einem Gesamtergebnis (H-Score; Bereich 0-200) multipliziert und mit den PET-Befunden sowie dem progressionsfreien Überleben (PFS) korreliert.

Die IHC-Färbung der LAT1-Expression war sowohl bei ^{18}F -FET-positiven als auch bei ^{18}F -FET-negativen Gliomen positiv. Es wurden keine Unterschiede zwischen der ^{18}F -FET-negativen und der ^{18}F -FET-positiven Gruppe im Hinblick auf den Prozentsatz der LAT1-positiven Tumorzellen, die Färbeintensität oder dem H-Score festgestellt. Interessanterweise zeigte die LAT1-Expression eine signifikante negative Korrelation mit dem PFS ($p = 0,031$), während für die TBR_{max} keine signifikante Korrelation gefunden wurde, weder in der Gesamtgruppe noch in der ^{18}F -FET-positiven Untergruppe ($p = 0,651$ und $p = 0,140$).

Obwohl berichtet wird, dass LAT1 die Aufnahme von ^{18}F -FET in Tumorzellen vermittelt, korreliert die Höhe der LAT1-Expression nicht mit der Höhe der ^{18}F -FET-Aufnahme in unserer homogenen Gruppe von IDH-mutierten Astrozytomen WHO Grad II/III. Insbesondere kann die fehlende Tracer-Aufnahme in ^{18}F -FET-negativen Gliomen nicht durch eine geringere LAT1-Expression erklärt werden. Eine höhere LAT1-Expression, die immunhistochemisch ermittelt

wurde, scheint bei IDH-mutierten Astrozytomen mit einem kurzen PFS verbunden zu sein. Weitere Studien zu den Mechanismen, die die Aufnahme von ^{18}F -FET beeinflussen, sind notwendig, um das Phänomen der fehlenden ^{18}F -FET-Aufnahme bei ^{18}F -FET-negativen Gliomen zu klären.

2.2. ⁶⁸Ga-DOTATATE/DOTATOC PET

Simpson Grade überarbeitet - Intraoperative Einschätzung des Ausmaßes der Resektion von Meningeomen im Vergleich zur postoperativen Somatostatin-Rezeptor-Positronen-Emissions-Tomographie und MRT

Ueberschaer M, **Vettermann FJ***, Forbrig R, Unterrainer M, Siller S, Biczok AM, Thorsteinsdottir J, Cyran CC, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Schichor C.

Simpson Grade Revisited - Intraoperative Estimation of the Extent of Resection in Meningiomas Versus Postoperative Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Neurosurgery. 2020 Dec 15;88(1):140-146. *Geteilte Erstautorenschaft. DOI: 10.1093/neuros/nyaa333.

Meningeome machen ca. 35% der primären intrakraniellen Tumoren aus und sind die häufigsten nicht glialen intrakraniellen Tumore bei Erwachsenen [2, 42]. Die häufigste primäre Therapie ist die Resektion mit dem Ziel der Tumorentfernung oder –Verkleinerung [43, 44]. Neben dem WHO Grad (I, II, III) ist das Ausmaß der Resektion der stärkste prognostische Faktor und bestimmt somit das klinische Follow-up Management. Das Ausmaß der Resektion wird seit 1957 mittels des sog. Simpson-Grades bestimmt und unterscheidet 5 verschiedene Resektionsgrade, anhand derer die Rezidivrate angenommen wird [45]. Simpson-Grad (SG) I und II stehen für vollständige Resektionen mit Resektion (SG-I) oder Koagulation (SG-II) der duralen Ansätze. SG III bis V sind unvollständige Resektionen mit entweder verbleibenden duralen Ansätzen (SG-III) oder verbleibendem soliden Tumor in situ (SG-IV und -V). In mehreren Studien wurden allerdings bereits widersprüchliche Ergebnisse gewonnen, welche die Relevanz des Simpson-Grades bei der Vorhersage eines Meningeomrezidivs und der Nachbehandlung in Frage stellen [46-50]. Durch die ubiquitäre Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren in Meningeomen hat sich der etablierte radioaktiv markierte SSTR-Ligand ⁶⁸Ga-DOTATATE/DOTATOC als hochsensibles und spezifisches Verfahren für die Bildgebung von Meningeomgewebe erwiesen [21, 51, 52].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation des intraoperativ erstellten Simpson-Grades mit dem postoperativen ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und der MRT zur Verbesserung des postoperativen Managements der Patienten.

Insgesamt konnten 49 Patienten mit 52 Meningeomen und einem postoperativen PET sowie MRT eingeschlossen werden. Der Simpson-Grad, eingeteilt von I-IV, wurde mit der Speicherintensität sowie dem biologischen Tumolvolumen im postoperativen PET korreliert und analysiert. In 32,7% der Fälle stimmte der Simpson-Grad nicht mit den PET-Ergebnissen überein, wobei ein Großteil, der nicht übereinstimmenden Ergebnisse bei Simpson-Grad I und II Resektionen gefunden wurde. In diesen Fällen wurde im PET auch signifikant häufiger Resttumorgewebe nachgewiesen als im MRT. Bei den Simpson-Grad III und IV Resektionen war die Übereinstimmung mit der postoperativen Einschätzung der Chirurgen bei beiden bildgebenden Verfahren hoch, bis auf 3 Fälle, bei denen im MRT kein Tumorrest nachweisbar werden konnte.

Insgesamt wurde das Ausmaß der Meningeom-Resektion in etwa 30 % der Fälle anhand des intraoperativen Simpson-Grades überschätzt und stimmten nicht mit den postoperativen SSTR-PET Ergebnisse überein. Trotz subjektiv eingeschätzter vollständiger Resektionen (Simpson-Grad I und II) wurde im PET weiterhin vitales Meningeomgewebe diagnostiziert und somit das Tumorrestgewebe unterschätzt. Die postoperative ^{68}Ga -DOTATATE/DOTATOC PET scheint die Entdeckungsrate von Residuen auch im Vergleich zur MRT zu verbessern und stellt ein wichtiges Verfahren für die postoperative Nachsorge von Meningeomen dar.

2.3. ¹⁸F-GE-180 PET

Auswirkungen des TSPO-Rezeptor-Polymorphismus auf die ¹⁸F-GE-180-Bindung im gesunden Gehirnparenchym und in Pseudo-Referenzregionen bei neuroonkologischen und neurodegenerativen Erkrankungen

Vettermann FJ, Harris S, Schmitt J, Unterrainer M, Lindner S, Rauchmann BS, Palleis C, Weidinger E, Beyer L, Eckenweber F, Schuster S, Biechele G, Ferschmann C, Milenkovic VM, Wetzel CH, Rupprecht R, Janowitz D, Buerger K, Pernecky R, Höglinger GU, Levin J, Haass C, Tonn JC, Niyazi M, Bartenstein P, Albert NL, Brendel M. *Impact of TSPO Receptor Polymorphism on [¹⁸F]GE-180 Binding in Healthy Brain and Pseudo-Reference Regions of Neurooncological and Neurodegenerative Disorders*. *Life (Basel)*. 2021 May 26;11(6):484. DOI: 10.3390/life11060484.

Das Translokatorprotein 18 kDa (TSPO) ist ein mitochondrialer Transporter, der an verschiedenen intrazellulären Prozessen beteiligt ist. Seine Expression im Zentralnervensystem ist unter physiologischen Bedingungen gering, wird aber in aktivierten Mikroglia, Makrophagen und Krebszellen hochreguliert [53]. TSPO hat als Tracer in der PET für die Bildgebung verschiedener Krankheiten, darunter Autoimmunerkrankungen des ZNS, Neurodegeneration und Gliome, an Bedeutung gewonnen [54-56]. Die Bindungseigenschaften von einigen TSPO-Liganden hängen von einem genetischen Einzelnukleotidpolymorphismus (rs6971) im TSPO-Gen ab, bei dem Alanin durch Threonin ersetzt wird und je nach Homo- oder Heterozygotie des Allels zu drei verschiedenen Bindungsaffinitäten führt: hochaffine Binder (HAB), mittelaffine Binder (MAB) und niedrigaffine Binder (LABs) [57]. Dies hat zur Folge, dass das PET-Signal, die TSPO-Expression, von Patienten mit MAB- oder LAB-Status erheblich unterschätzt wird, sodass bei jedem Patienten der Bindungsstatus mittels Genotypisierung bestimmt werden muss [58]. Die Entwicklung der TSPO-Tracer der nächsten Generation, hierunter auch ¹⁸F-GE-180, war eine Folge der Empfindlichkeit der Tracer der zweiten Generation gegenüber diesem Polymorphismus.

In dieser Studie wird die Auswirkung des rs6971-Polymorphismus auf das In-vivo ¹⁸F-GE-180 Signal im gesunden Gehirn und in potenziellem Pseudoreferenzgewebe für eine vereinfachte

klinische Anwendung untersucht. Die Hypothese ist, dass ^{18}F -GE-180 auf Grund der Spezifität des Tracers für TSPO empfindlich auf den Polymorphismus rs6971 reagiert.

Zur Evaluierung der Hypothese wurde die TSPO-Expression der drei Bindungstypen innerhalb und zwischen drei verschiedenen Erkrankungen (Gliome, 4R-Tauopathie, Alzheimer-Erkrankung) und einer Kontrollgruppe verglichen. Aus einer Kohorte von 380 Patienten wurden zunächst mittels Genotypisierung der seltenste Polymorphismus (LAB) analysiert und nach Anwendung aller Ausschlusskriterien 24 LABs eingeschlossen (7 Kontrollen, 5 Gliome, 6 4R-Tauopathie, 6 Alzheimer-Erkrankungen). Die MAB- und HAB Patienten wurden mit Hilfe eines Matching-Algorithmus ausgewählt.

Insgesamt zeigten die LABs, über alle Gruppen hinweg im Vergleich zu MABs und HABs, einen signifikanten, ca. 20% niedrigeren ^{18}F -GE-180 Uptake und müssen als Konsequenz in der Neuroonkologie und Neurologie bei der TSPO-Bildgebung sorgfältig berücksichtigt werden. Die zweite Analyse der Studie stellte die Verwendung potenzieller Pseudo-Referenzregionen für die ^{18}F -GE-180 Bildgebung in Frage. Sowohl, die in der Neuroonkologie oft genutzten vom Tumor kontralaterale frontale Hemisphäre als auch das in der Neurologie genutzten Cerebellum konnten in der aktuellen Studie als valide Pseudo-Referenzregionen identifiziert werden. Zwischen den verschiedenen Gruppen wurde innerhalb einer Bindungsgruppe keine signifikanten Unterschiede des ^{18}F -GE-180 Uptakes in den genannten Regionen gefunden, sodass weder neuroonkologische Erkrankungen noch neurodegenerative Erkrankungen Einfluss auf die TSPO-Expression in diesen Hirnregionen zu haben scheinen.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Folgende Ziele konnten im Rahmen des Habilitationsprojektes erreicht werden:

1. Erstmals wurden zwei seltene, primär kindliche Gliome mit einer Mutation des H3F3A-Proteins mittels ^{18}F -FET-PET charakterisiert und die malignen Merkmale dargestellt. Insbesondere im Vergleich zur MRT bietet die ^{18}F -FET-PET einen Mehrwert in der Erkennung von malignen Kriterien und eines Progresses, der auch histopathologisch verifiziert werden konnte. Dies hat zur Folge, dass auch für kindliche Hirntumore das ^{18}F -FET-PET als ein geeignetes Verfahren zur nicht-invasiven Klassifikation, zur Biopsie- und Bestrahlungsplanung sowie für Verlaufskontrollen genutzt werden kann. Die WHO Klassifikation für Tumore des Zentralnervensystems hat sich 2016 deutlich geändert und stützt sich in der aktualisierten Form auf eine primär molekulargenetische Differenzierung von Tumoren. In der vor Kurzem erschienenen, aktualisierten fünften Ausgabe der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Tumore des Zentralnervensystems 2021, wurden die, in einem der Projekte charakterisierten, diffusen hemisphärischen H3 G34-mutierten Gliome als separate Entität anerkannt [8]. Somit konnte mit dieser Arbeit ein Beitrag zur bildmorphologischen Charakterisierung einer neuen Entität geleistet werden. Vorherige Studien zur nicht invasiven Klassifizierung von Tumoren wurden anhand der bisherigen WHO Klassifikation von 2007 durchgeführt und haben den heutzutage entscheidenden molekulargenetischen Aspekt nicht untersucht. Der IDH-Status, eine weitere molekulargenetische Eigenschaft von Gliomen, die primär zwei unterschiedlich aggressive Tumorfamilien differenziert, wurde in dieser Arbeit mittels ^{18}F -FET-PET untersucht. Interessanterweise konnte mittels einer Kombination aus statischen und dynamischen PET-Parametern eine Prädiktion des IDH-Status mit hoher Genauigkeit erreicht werden. Dies hat einen großen klinischen Wert für das Management von Gliom-Patienten und birgt insbesondere die Möglichkeit der molekulargenetischen Stratifizierung mittels PET-Bildgebung. Des Weiteren wurde die interessante Gruppe

der ^{18}F -FET-negativen Gliome, Tumore, die kein ^{18}F -FET aufnehmen, weiter beleuchtet und dieses Phänomen mittels immunhistochemischer und histopathologischer Parameter untersucht. Mittels Immunhistochemie wurden die LAT1-Expressionswerte in ^{18}F -FET-negativen sowie -positiven Gliomen quantifiziert. In der Literatur wurde bisher angenommen, dass LAT1 der primäre Aminosäure-Transporter für die Aufnahme von ^{18}F -FET in die Tumorzelle ist. In unserer Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der LAT1-positiven Tumorzellen von ^{18}F -FET-negativen oder -positiven Gliomen gefunden werden. Interessanterweise zeigte die LAT1-Expression jedoch eine signifikant negative Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben - eine höhere LAT1-Expression scheint bei IDH-mutierten Astrozytomen mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben verbunden zu sein.

2. Mittels SSTR-Radioliganden, die hochspezifisch an die überexprimierten Somatostatin-Rezeptoren binden, können Meningeomzellen und -restgewebe bildgebend dargestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass trotz subjektiv vollständiger Resektion in 30% der Fälle mittels postoperativem SSTR-PET verbliebenes Meningeom-Gewebe abgegrenzt werden konnte. In einem kleinen Anteil von Patienten konnte dieses Meningeom-Restgewebe nicht durch die MRT erkannt werden, was die Überlegenheit des SSTR-PET insbesondere bei Meningeomen mit intraossären Anteilen unterstreicht. Dies hat Konsequenzen im postoperativen Management von Meningeompatienten mit der Notwendigkeit von Verlaufskontrollen mittels SSTR-PET für die weitergehende Therapieplanung.
3. Das Translokatorprotein (TSPO) hat ein spezifisches Charakteristikum – die Bindungseigenschaften von TSPO-Liganden hängen von einem genetischen Polymorphismus im TSPO-Gen ab, welches in niedrige, mittlere und hohe Bindungsaffinitäten resultiert. Es konnte der Einfluss des Bindungsunterschiedes auf

die TSPO-Bildgebung mittels des neuen Tracers ^{18}F -GE180 gezeigt werden. Die unterschiedlichen Speicherintensitäten von ^{18}F -GE180 über die drei Bindungstypen legen die Spezifität des Tracers nahe, eine krankheitsbedingte Mikroleckage als Hauptursache für das GE-180 Signal erscheint unwahrscheinlich. Dies hat Auswirkungen auf die neuroonkologische und neurodegenerative Diagnostik im klinischen Alltag, da die Patienten mit niedriger Bindungsaffinität sorgfältig und gesondert berücksichtigt werden müssen. Zusätzlich konnten Pseudoreferenzregionen für neuroonkologische und neurodegenerative Erkrankungen definiert werden, die Entitäten übergreifend innerhalb eines Bindungsstatus vergleichbar sind. Der frontoparietale Kortex bzw. cerebelläre Kortex stellt geeignete Pseudoreferenz-Regionen für die Bildgebung mittels ^{18}F -GE180 dar und dient somit der vereinfachten klinischen Anwendung des Tracers.

Zusammenfassend konnte mittels spezifischer PET-Radiotracer die Bildgebung von neuroonkologischen Erkrankungen vertieft werden, neue Tracer methodisch evaluiert und wichtige Hilfen für die klinische Routine gestellt werden.

Durch die stetige Weiterentwicklung neuer Radiotracer und Erforschung der bereits etablierten ist davon auszugehen, dass die nicht invasive molekulare Bildgebung insbesondere bei Gliompatienten weiter an Bedeutung gewinnt. Tumore und insbesondere high-grade Gliome weisen eine ausgeprägte intratumorale Heterogenität auf, die u.a. durch Unterschiede in der Genamplifikationen und -deletionen, DNA-Mutationen und epigenetischen Veränderungen gezeichnet ist. Dies stellt eine Herausforderung für die Biopsiegewinnung, als auch insbesondere Therapieauswahl dar. Wie bereits mittels des TSPO-Ligand ^{18}F -GE-180 gezeigt werden konnte, können spezifische Radiotracer einzelne aggressivere Bereiche der Tumore abgrenzen sowie mittels des Aminosäure Tracers, ^{18}F -FET, genetische Mutationen vorhergesagt werden.

Insbesondere molekulare Marker werden in Zukunft weiter an Bedeutung in der Klassifikation aber insbesondere in der Prognose von Hirntumoren gewinnen. In diesem Rahmen konnte

gezeigt werden, dass molekulare Klassifizierung von Gliomen mittels Bildgebung möglich ist und spezifische Mutationen (z.B. IDH-Mutation) im Einzelnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden können. Vor diesem Hintergrund können weitere Studien die Möglichkeit der nicht invasiven Diagnostik wichtiger prädiktiver molekularer Marker ermöglichen. Die Erforschung der genauen Mechanismen und Eigenschaften der Radiotracer werden dabei helfen, Gliome auch in ihrem Verhalten und in den dynamischen Mutationen in Verlaufskontrollen besser zu verstehen.

4. Abkürzungsverzeichnis

¹⁸F-FDG	[¹⁸ F]Fluordesoxyglukose
¹⁸F-FET	[¹⁸ F]Fluorethyltyrosin
HAB	high-affinity binder
IDH	Isocitratdehydrogenase
IHC	Immunhistochemie
LAB	low-affinity binder
LAT1	L-Typ-Aminosäuretransporter 1
MAB	medium-affinity binder
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progression free survival
SG	Simpson-Grad
SLC7A5	Solute Carrier Family 7 Member 5
SSTR	Somatostatinrezeptor
TBR	Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis
TBR_{max}	maximales Tumor-zu-Hintergrund Verhältnis
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TERT	Telomerase reverse Transkriptase
TSPO	Translokatorprotein 18 kDa
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralen Nervensystems

5. Verzeichnis der Originalarbeiten

Vettermann FJ, Felsberg J, Reifenberger G, Hasselblatt M, Forbrig R, Berding G, la Fougère C, Galldiks N, Schittenhelm J, Weis J, Albert NL, Schüller U.

Characterization of Diffuse Gliomas With Histone H3-G34 Mutation by MRI and Dynamic ^{18}F -FET PET. Clin Nucl Med. 2018 Dec;43(12):895-898.

[dx.doi.org/10.1097/rlu.0000000000002300](https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000002300)

Vettermann FJ, Neumann JE, Suchorska B, Bartenstein P, Giese A, Dorostkar MM, Albert NL, Schüller U. *K27M midline gliomas display malignant progression by imaging and histology.* Neuropathol Appl Neurobiol. 2017 Aug;43(5):458-462.

[dx.doi.org/10.1111/nan.12371](https://doi.org/10.1111/nan.12371)

Vettermann F*, Suchorska B, Unterrainer M, Nelwan D, Forbrig R, Ruf V, Wenter V, Kreth FW, Herms J, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. *Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic ^{18}F -FET PET.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov;46(12):2581-2589. Epub 2019 Aug 13.

*Geteilte Erstautorenschaft

[dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04477-3](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04477-3)

Vettermann FJ, Diekmann C, Weidner L, Unterrainer M, Suchorska B, Ruf V, Dorostkar M, Wenter V, Herms J, Tonn JC, Bartenstein P, Riemenschneider MJ, Albert NL. *L-type amino acid transporter (LAT) 1 expression in ^{18}F -FET-negative gliomas.* EJNMMI Res. 2021 Dec 14;11(1):124.

[dx.doi.org/10.1186/s13550-021-00865-9](https://doi.org/10.1186/s13550-021-00865-9)

Ueberschaer M, **Vettermann FJ***, Forbrig R, Unterrainer M, Siller S, Biczok AM, Thorsteinsdottir J, Cyran CC, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Schichor C. *Simpson Grade Revisited - Intraoperative Estimation of the Extent of Resection in Meningiomas Versus Postoperative Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging.* Neurosurgery. 2020 Dec 15;88(1):140-146.

*Geteilte Erstautorenschaft.

[dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa333](https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa333)

Vettermann FJ, Harris S, Schmitt J, Unterrainer M, Lindner S, Rauchmann BS, Palleis C, Weidinger E, Beyer L, Eckenweber F, Schuster S, Biechele G, Ferschmann C, Milenkovic VM, Wetzel CH, Rupprecht R, Janowitz D, Buerger K, Pernecky R, Höglinger GU, Levin J, Haass C, Tonn JC, Niyazi M, Bartenstein P, Albert NL, Brendel M. *Impact of TSPO Receptor Polymorphism on [^{18}F]GE-180 Binding in Healthy Brain and Pseudo-Reference Regions of Neurooncological and Neurodegenerative Disorders.* Life (Basel). 2021 May 26;11(6):484.

[dx.doi.org/10.3390/life11060484](https://doi.org/10.3390/life11060484)

6. Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
2. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011*. Neuro Oncol, 2014. **16 Suppl 4**: p. iv1-63.
3. Weller, M., et al., *EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(9): p. e395-403.
4. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
5. Chinot, O.L., et al., *Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma*. N Engl J Med, 2014. **370**(8): p. 709-22.
6. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
7. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.
8. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro Oncol, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
9. Boetto, J., et al., *[Meningiomas: A review of current knowledge]*. Rev Med Interne, 2021.
10. Riemenschneider, M.J., A. Perry, and G. Reifenberger, *Histological classification and molecular genetics of meningiomas*. Lancet Neurol, 2006. **5**(12): p. 1045-54.
11. Law, I., et al., *Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2019. **46**(3): p. 540-557.
12. Albert, N.L., 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): p. 1199-208.
13. Jansen, N.L., et al., *MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(6): p. 1021-9.
14. Popperl, G., et al., *FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(12): p. 1933-42.
15. Rapp, M., et al., *Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma*. J Nucl Med, 2013. **54**(2): p. 229-35.
16. Kunz, M., et al., *Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas*. Neuro Oncol, 2011. **13**(3): p. 307-16.
17. Grosu, A.L., et al., *L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(1): p. 64-74.
18. Grosu, A.L., et al., *Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(2): p. 511-9.
19. Lohmann, P., et al., *Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 13328.
20. Dissaux, G., et al., *Prognostic value of 18F-FET PET/CT in newly diagnosed WHO 2016 high-grade glioma*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(5): p. e19017.
21. Galldiks, N., et al., *PET imaging in patients with meningioma—report of the RANO/PET Group*. 2017. **19**(12): p. 1576-1587.
22. Graf, R., et al., *Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **85**(1): p. 68-73.
23. Milker-Zabel, S., et al., *Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(1): p. 222-7.

24. Albert, N.L., et al., *TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand 18 F-GE-180: first results in patients with glioblastoma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2017. **44**(13): p. 2230-2238.
25. Unterrainer, M., et al., *TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative (18)F-GE-180 PET study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019.
26. Batarseh, A. and V. Papadopoulos, *Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **327**(1-2): p. 1-12.
27. Roncaroli, F., et al., *TSPO expression in brain tumours: is TSPO a target for brain tumour imaging?* Clin Transl Imaging, 2016. **4**: p. 145-156.
28. Wadsworth, H., et al., *[18F] GE-180: a novel fluorine-18 labelled PET tracer for imaging translocator protein 18 kDa (TSPO)*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2012. **22**(3): p. 1308-1313.
29. Unterrainer, M., et al., *Comparison of (18)F-GE-180 and dynamic (18)F-FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(3): p. 580-590.
30. Verger, A., et al., *Static and dynamic (18)F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.
31. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 1989-98.
32. Verger, A., et al., *Comparison of (18)F-FET PET and perfusion-weighted MRI for glioma grading: a hybrid PET/MR study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(13): p. 2257-2265.
33. Jansen, N.L., et al., *Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma*. J Nucl Med, 2015. **56**(1): p. 9-15.
34. Schwartzenuber, J., et al., *Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma*. Nature, 2012. **482**(7384): p. 226-31.
35. Castel, D., et al., *Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes*. Acta Neuropathol, 2015. **130**(6): p. 815-27.
36. Sturm, D., et al., *Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma*. Cancer Cell, 2012. **22**(4): p. 425-37.
37. Neumann, J.E., et al., *Distinct Histomorphology in Molecular Subgroups of Glioblastomas in Young Patients*. J Neuropathol Exp Neurol, 2016. **75**(5): p. 408-14.
38. Albert, N.L., et al., *Early static (18)F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(6): p. 1105-14.
39. Eckel-Passow, J.E., et al., *Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2499-508.
40. Olar, A., et al., *IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas*. Acta Neuropathol, 2015. **129**(4): p. 585-96.
41. Pauleit, D., et al., *O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas*. Brain, 2005. **128**(Pt 3): p. 678-87.
42. Wiemels, J., M. Wrensch, and E.B.J.J.o.n.-o. Claus, *Epidemiology and etiology of meningioma*. 2010. **99**(3): p. 307-314.
43. Goldbrunner, R., et al., *EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas*. 2016. **17**(9): p. e383-e391.
44. Rogers, L., et al., *Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review*. 2015. **122**(1): p. 4-23.
45. Simpson, D.J.J.o.n., neurosurgery, and psychiatry, *The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment*. 1957. **20**(1): p. 22.
46. Heald, J.B., T.A. Carroll, and R.J.J.A.n. Mair, *Simpson grade: an opportunity to reassess the need for complete resection of meningiomas*. 2014. **156**(2): p. 383-388.
47. Gousias, K., J. Schramm, and M.J.J.o.n. Simon, *The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management*. 2016. **125**(3): p. 551-560.
48. Nanda, A., et al., *Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma*. 2017. **126**(1): p. 201-211.
49. Sughrue, M.E., et al., *The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas*. 2010. **113**(5): p. 1029-1035.

50. Otero-Rodriguez, A., et al., *Re-evaluating Simpson grade I, II, and III resections in neurosurgical treatment of World Health Organization grade I meningiomas*. 2016. **96**: p. 483-488.
51. Dutour, A., et al., *Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors*. Int J Cancer, 1998. **76**(5): p. 620-7.
52. Rachinger, W., et al., *Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue*. J Nucl Med, 2015. **56**(3): p. 347-53.
53. Papadopoulos, V., et al., *Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function*. Trends Pharmacol Sci, 2006. **27**(8): p. 402-9.
54. Rupprecht, R., et al., *Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders*. Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(12): p. 971-88.
55. Palleis, C., et al., *In vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies*. medRxiv, 2020.
56. Unterrainer, M., et al., *Comparison of 18 F-GE-180 and dynamic 18 F-FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2019. **46**(3): p. 580-590.
57. Berroterán-Infante, N., et al., *Binding Affinity of Some Endogenous and Synthetic TSPO Ligands Regarding the rs6971 Polymorphism*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(3): p. 563.
58. Fujita, M., et al., *Kinetic analysis in healthy humans of a novel positron emission tomography radioligand to image the peripheral benzodiazepine receptor, a potential biomarker for inflammation*. Neuroimage, 2008. **40**(1): p. 43-52.