

Aus der Abteilung für Neurochirurgie

Universitätsklinik Rostock

**Darstellung des Metabolismus hirneigener Tumore**

**Habilitationsschrift**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil.)

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorgelegt von: Dr. med. Florian Stockhammer

Geb. am 02. Januar 1972 in Erlangen

wohnhaf in Rostock

Koch-Gotha-Str. 6

Rostock, den 06. Mai 2010

Gutachter

Professor Dr. med. Michael Sabel

Klinik für Neurochirurgie

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Professor Dr. med. Walter Stummer

Klinik für Neurochirurgie

Albert-Schweitzer-Straße 33

48149 Münster

Professor Dr. med. habil. Jürgen Piek

Abteilung für Neurochirurgie

Chirurgische Universitätsklinik

Schillingallee 32

18057 Rostock

Verteidigung

am 27. September 2010

Probevorlesung

am 18. Oktober 2010



# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>Methoden</b> .....	<b>11</b>
Korrelation zwischen FDG-Aufnahme und einem Allelverlust auf 1p und 19q bei Gliomen .....	11
Zusammenhang zwischen Glukosetransportern und LOH 1p/19q bei oligodendroglialen Tumoren des WHO Grad II.....	11
Die Rolle des FET-PET bei der Darstellung nicht kontrastmittelaufnehmender Gliome .....	13
Darstellung der Ausdehnung maligner Gliome durch FET-PET .....	14
FET-PET als Prädiktor vor einer metronomischen Temozolomid-Therapie beim Glioblastomrezidiv .....	15
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
Association between fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose uptake and 1p and 19q loss of heterozygosity in World Health Organization Grade II gliomas. Journal of Neurosurgery, 2007, 106(4), 633-637 .....	16
Expression of glucose transporter 1 is associated with loss of heterozygosity of chromosome 1p in oligodendroglioma WHO grade II. Journal of Molecular Histology, 2008, 39(5):553-60 .....	17
Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. Journal of Neuro-Oncology, 2008, 88(2):205-10 .....	18
Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. Acta Neurochirurgica, 2009, 151(11):1377-83 .....	20
Continuous low-dose temozolomide and celecoxib in recurrent glioblastoma J Neurooncol. 2010 Jul 9. [Epub ahead of print]. .....	21

<b>Diskussion .....</b>	<b>22</b>
FDG-PET .....	22
FET-PET.....	24
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>28</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>30</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>38</b>

## Einleitung

Diffuse Gliome sind trotz steter Verbesserung der Neurochirurgischen Behandlung, der Strahlen- oder Chemotherapie nach wie vor nicht heilbar. Die Gründe für diese schlechte Prognose liegen im infiltrativen Wachstum in einem hoch eloquenten Organ, in dem schlechten Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapie sowie an der Eigenschaft, mit der Zeit zu einem maligneren Tumor zu transformieren.

Die Prognose und weitere Therapie hängen maßgeblich vom Malignitätsgrad entsprechend der WHO-Klassifikation ab (Louis et al, 2007). Da Gliome heterogen sind und häufig sowohl anaplastische als auch niedriggradige Tumoranteile enthalten, stellt insbesondere die biopsische Sicherung eine Herausforderung dar. Der Tumoranteil mit der größten Malignität bestimmt die Prognose. Deshalb ist es sehr wichtig, aus diesem Tumoranteil eine Probe zu asservieren. So ist die endgültige Diagnose und die Behandlungsstrategie fehlgeleitet, wenn z.B eine Probe von einem niedrigmalignen Tumoranteil entnommen wurde (Brucher, 1993; Glantz et al, 1991). Diese Tatsache ist von Bedeutung, da bei einer Gliomresektion größere Tumoranteile z. B. mit einem Ultraschallaspirator fortgesaugt werden und auf diese Weise den Neuropathologen nicht erreichen.

Bei der Magnetresonanztomographie hat sich die Gabe von Gadolinium-DTPA zur Darstellung von hirneigenen Tumoren aufgrund seiner exzellenten Weichteildarstellung als Standard etabliert (Atlas et al, 2002). Die Aussagekraft des MRT ist jedoch in Bezug auf den Tumorgrad und der Zielpunktbestimmung für eine Biopsie limitiert (Byrne, 1994; Glantz et al, 1991; Watanabe et al, 1992b).

40-45% der Gliome ohne Kontrastmittelaufnahme haben anaplastische Tumorareale (Barker *et al*, 1997; Ginsberg *et al*, 1998; Kondziolka *et al*, 1993; Scott *et al*, 2002). Diese gilt es zur Biopsieplanung darzustellen.

Durch die Positronenemissionstomographie (PET) mit 2-[<sup>18</sup>F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG-PET) konnten bei Gliomen zusätzliche Informationen zum Metabolismus dieser Tumoren geliefert werden (Francavilla *et al*, 1989; Goldman *et al*, 1996; Herholz *et al*, 1993; Padma *et al*, 2003; Wong *et al*, 2002). Wenngleich dem FDG-PET zugesprochen wird, den WHO Grad vorherzusagen, bestehen einige Einschränkungen des FDG-PET hinsichtlich der Biopsieplanung oder nicht-invasiven Ethilogiediagnostik. Zum einen besteht eine starke Glukoseaufnahme im zerebralen Kortex, sodass oberflächennahe Tumoren nur schlecht differenziert werden können (Chung *et al*, 2002; Delbeke *et al*, 1995). Zum anderen besteht eine erhöhte FDG-Aufnahme bei Patienten mit Oligodendrogliomen, deren Prognose als besser einzuschätzen ist (Derlon *et al*, 1997). Neben der günstigeren Prognose der Oligodendrogliome stellt eine Allelverlust (LOH) auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q) bei diesen Tumoren zusätzlich noch einen günstigen prädiktiven Faktor für eine Radio- oder Chemotherapie dar (Cairncross *et al*, 1998; Kouwenhoven *et al*, 2006; Weller *et al*, 2007; Wick *et al*, 2009). In SPECT Untersuchungen konnte auch schon eine Verbindung zwischen einer vermehrten FDG-Aufnahme und einem LOH 1p/19q gezeigt werden (Walker *et al*, 2004). Aufgrund dessen haben wir systematisch bei Patienten mit dem Verdacht auf einen niedriggradigen hirneigenen Tumor die Daten aus dem FDG-PET mit dem Vorliegen eines LOH 1p/19q korreliert. Da FDG wie Glukose zellulär aufgenommen wird, haben wir untersucht, ob bei oligodendroglialen Tumoren mit oder ohne LOH 1p/19q die wichtigsten Glukosetransporter unterschiedlich exprimiert werden.

Eine weitere verbreitete Möglichkeit zur Darstellung des Tumormetabolismus besteht durch die PET-Untersuchung mit Aminosäure-Tracern. Für das  $^{11}\text{C}$ -methionine (MET) konnte bereits gezeigt werden, dass es mit einer höheren Sensitivität als FDG in Gliomen anreichert (Chung *et al*, 2002; Goldman *et al*, 1997; Levivier *et al*, 2004; Pirotte *et al*, 2004). Die Verfügbarkeit des  $^{11}\text{C}$ -methionine ist jedoch durch die kurze physikalische Halbwertszeit des  $^{11}\text{C}$  Isotops von 20 Minuten auf die Zentren beschränkt, die  $^{11}\text{C}$  in einem Zyklotron selbst herstellen können.

Einen alternativen Tracer stellt die synthetische Aminosäure O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) dar. Das  $^{18}\text{F}$  hat eine Halbwertszeit von 110 Minuten und kann deshalb auch an periphere Zentren transportiert werden (Langen *et al*, 2006; Pauleit *et al*, 2005). Obwohl FET nicht in Proteine eingebaut wird und die Akkumulation lediglich auf der intrazellulären Aufnahme des FET beruht, zeigt sich im Vergleich zum MET eine nahezu identische Darstellung bei Hirntumoren (Weber *et al*, 2000).

Durch das FET-PET kann mit einer hohen Sensitivität zwischen Tumor und Normalgewebe im Hirn unterschieden werden (Floeth *et al*, 2005; Floeth *et al*, 2008). Bei malignen Gliomen wurde berichtet, dass das 2fache der Tyrosinhintergrundaufnahme mit einem vitalen Rest- oder Rezidivtumor korrelierte (Popperl *et al*, 2006a). Wir haben in einer klinischen Studie untersucht, inwiefern die FET-Aufnahme mit histologischen Eigenschaften und schlussendlich mit dem WHO Grad der Tumoren übereinstimmt.

Die Darstellung der Tumorausdehnung ist in der Gliomchirurgie eine essentielle Information. Das MRT nach Gadolinium-Gabe stellt derzeit den Standard der primären Diagnostik und Evaluation der Tumorausdehnung dar (Watanabe *et al*, 1992a). Durch das FET-PET konnte jedoch häufig eine größere Tumorausdehnung als MRT gezeigt werden (Weber *et al*, 2008).



Das Ziel der neurochirurgischen Behandlung maligner Gliome besteht in der kompletten Entfernung des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils (Lacroix *et al*, 2001; Stummer *et al*, 2008). Da es mitunter schwierig erscheint, zwischen infiltrativ wachsendem Tumor und normalem Hirngewebe zu unterscheiden, wurde die Fluoreszenz-gestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), dem Substrat der Hämsynthese, etabliert (Stummer *et al*, 2006). Dabei wird das oral applizierte 5-ALA zu Protoporphyrin-9 (PP9) metabolisiert, welches in den Tumorzellen kumuliert (Stummer *et al*, 1998a). PP9 ist ein Fluorophor, das Licht im Rotbereich emittiert, wenn es durch blauviolett Licht mit einer Wellenlänge von 375-440nm beleuchtet wird. In einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie konnte durch den Einsatz der 5-ALA-gestützten Resektion eine Verbesserung der makroskopischen Komplettresektionen von 36 auf 65% erreicht werden (Stummer *et al*, 2006). Durch die Daten dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Komplettresektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils zu einem verbesserten Gesamtüberleben der Patienten mit einem Glioblastom führt (Pichlmeier *et al*, 2008). Interessanterweise gibt es Hinweise darauf, dass die Fluoreszenz über die Kontrastmittelaufnahmen zu sehen ist (Stummer *et al*, 2000).

Deshalb haben wir in einer weiteren Arbeit untersucht, inwieweit das FET-PET die Tumorausdehnung bei fluoreszenzgestützten Resektionen vorherzusagen vermag.

Trotz Resektion, Strahlen- und Chemotherapie des Glioblastoms kommt es nach 6,9 Monaten bei jedem zweiten Patient zu einem Tumorrezidiv bzw. Tumorprogress (Stupp *et al*, 2005). Als Standarduntersuchungsmethode zur Diagnose eines erneuten Tumorwachstums gilt derzeit das MRT mit Gadoliniumgabe. Eine Zunahme der Kontrastmittelaufnahme um mehr als 25% bzw. das Auftreten einer neuen kontrastmittelaufnehmenden Läsion wird als Tumorrezidiv gewertet (Macdonald *et al*, 1990). Knapp 14% der Patienten zeigen binnen der ersten 3 Monate nach der

kombinierten Radiochemotherapie eine Kontrastmittelaufnahme im MRT, die nicht auf einem Tumorrezidiv sondern auf aktinischen Veränderungen beruht (Brandsma *et al*, 2008; Chamberlain, 2008). Daher besteht aufgrund der alleinigen MRT-Bildgebung die Gefahr, eine Pseudoprogression zu behandeln. Entgegen dem MRT besitzt das FET-PET eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität bei der Diagnose des Glioblastomrezidives (Popperl *et al*, 2004). Neben der Detektion des rezidivierenden Tumors als solches besteht jedoch durch das FET-PET eine zusätzliche Möglichkeit, den Tumor zu charakterisieren und evtl. für eine Rezidivtherapie zu stratifizieren. Derzeit gibt es keinen Standard in der Rezidivbehandlung der Glioblastome. Eine Serie von 28 Patienten mit einem Glioblastomrezidiv haben wir mit einer niedrigdosierten kontinuierlichen Chemotherapie mit Temozolomid in einer Kombination mit Celecoxib behandelt. Diese Therapie hat zuvor vielversprechende Ergebnisse bei guter Verträglichkeit in der Primärtherapie gezeigt (Tuettenberg *et al*, 2005; Tuettenberg *et al*, 2009). In unserer Untersuchung erhielten 14 Patienten zuvor ein FET-PET, sodass wir die Rolle des FET-PET als Prädiktor für eine Tumorkontrolle unter einer metronomischen Rezidivtherapie untersuchen konnten.

## Methoden

### **Korrelation zwischen FDG-Aufnahme und einem Allelverlust auf 1p und 19q bei Gliomen**

In dieser Studie haben wir retrospektiv Patienten untersucht, bei denen im MRT der Verdacht auf einen hirneigenen Tumor gestellt und präoperativ ein FDG-PET durchgeführt wurde. Da bei hochmalignen Tumoren eine Glukosemehraufnahme bekannt ist, haben wir unsere Untersuchung auf Gliome beschränkt, bei denen keine deutliche Kontrastmittelaufnahme zu sehen war. Mit diesen Kriterien konnten 25 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden.

Die Biopsate wurden unter Einsatz der Neuronavigation entnommen und waren dadurch der präoperativ dargestellten FDG-Aufnahme zuzuordnen. Anhand der FDG-PET Bilder wurde zwischen einer erhöhten und verminderten FDG-Aufnahme unterschieden. Die Biopsate wurden histologisch untersucht und charakterisiert. Zur LOH-Analyse wurde die Tumor-DNA sowie Referenz DNA aus den Leukozyten einer Blutabnahme extrahiert. Die PCR Produkte repräsentativer Mikrosatellitenmarker wurden auf einem denaturierten Acrylamidgel separiert und durch eine Silberfärbung sichtbar gemacht. Korrelationen zwischen dem LOH Status und der FDG Aufnahme wurden durch Fisher's Exact Test evaluiert.

### **Zusammenhang zwischen Glukosetransportern und LOH 1p/19q bei oligodendroglialen Tumoren des WHO Grad II**

Die zelluläre Aufnahme von Glukose im Hirn erfolgt durch Glukosetransporter (GLUT). Derzeit sind 12 Subtypen von Glukosetransportern beschrieben, von denen jedoch nur GLUT-1 und GLUT-3 in Gliazellen beschrieben wurden (Flier et al, 1987; Gerhart et al,

1992; Kalaria et al, 1988; Kusanicki et al, 1989; Maher et al, 1992; Pardridge et al, 1990). Ein weiterer GLUT-Subtyp, GLUT-12, wurde bisher noch nicht an Hirngewebe untersucht. Da sich jedoch beim Prostatakarzinom eine Hochregulation von GLUT-12 zeigt, wenn GLUT-1 nicht exprimiert wird (Chandler et al, 2003), haben wir unsere Untersuchung auch auf GLUT-12 ausgeweitet.

Da, wie bereits bei der Auswahl der Patienten zu FDG-PET beschrieben, insbesondere GLUT-1 bei malignen Gliomen hochreguliert ist, haben wir unsere Untersuchung auf Tumoren des WHO Grades II beschränkt. Für diese Analyse haben wir auf die neuropathologischen Archive der Universitätskliniken Berlin Charité und Zürich zurückgegriffen. Es wurden alle Patienten mit oligodendroglialen Tumoren des WHO Grades II, vorhandener Referenz DNA und Tumormaterial eingeschlossen. Der Allelverlust wurde durch eine Mikrosatellitenanalyse wie zuvor beschrieben durchgeführt (Hartmann & von Deimling, 2005).

Wir haben 40 Patienten mit insgesamt 17 Oligodendrogliomen, 16 Oligoastrozytomen und 7 Astrozytomen ausgewählt. Bei der Auswahl wurde darauf geachtet ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen LOH 1p und erhaltenen Allelen unter den jeweils Oligodendrogliomen und Oligoastrozytomen zu haben. Da ein LOH 1p bei Astrozytomen des WHO Grades II bei nur 7 bis 10% zu finden ist (Mueller *et al*, 2002; Ohgaki & Kleihues, 2005), wurde nur eine kleine Gruppe von Astrozytomen ohne Vergleichsgruppe mit LOH untersucht. Zur Vergleichbarkeit der immunhistochemischen Färbung wurden aus den Paraffinblöcken repräsentative Tumoreareale ausgestanzt und auf einem Tissue Array angeordnet (Kononen *et al*, 1998). Die 5 µm dicken Paraffinschnitte wurden dann automatisiert mit Antikörpern gegen GLUT-1, GLUT-3, GLUT-12 und p53, sowie mit dem Proliferationsmarker Ki67 gefärbt. Die Immunfärbung wurde dann von zwei Untersuchern unabhängig beurteilt. Bei unterschiedlichen Bewertungen wurde im Konsens entschieden. Die statistische

Analyse erfolgte durch den Kruskal–Wallis-, Spearman- und Mann–Whitney-*U*-Test. Die Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern wurde durch die kappa Statistik ermittelt (Cohen, 1960).

Die subzelluläre Lokalisation der Immunfärbung wurde durch Immunfluoreszenz am konfokalen Mikroskop mit einer 409fachen Vergrößerung untersucht und Kollokalisierungen zytoplasmatischer und kernständiger Färbungen durch Bildfusionen dargestellt.

### **Die Rolle des FET-PET bei der Darstellung nicht kontrastmittelaufnehmender Gliome**

Wir haben bei 22 Patienten mit nicht kontrastmittelaufnehmenden Gliomen vor der Resektion bzw. Biopsie ein FET-PET durchgeführt. Die PET Untersuchung erfolgte 10 Minuten nach der intravenösen Gabe von 185-220 MBq FET. Bei 9 Patienten erfolgte eine stereotaktische Serienbiopsie. Bei 13 Patienten erfolgte eine Tumorresektion unter Einsatz der Neuronavigation. Auf diese Weise konnten selektiv aus den Regionen mit der höchsten FET-Aufnahme Biopsien entnommen werden. Die Biopsate wurden in Paraffin eingebettet und auf einen Tissue Array (Kononen *et al*, 1998) gebracht. Es wurden dann die Mitoserate, das Ausmaß der Endothelproliferation und Kernpleomorphie, die Zell- und Gefäßdichte, das Vorliegen von Nekrosen, die Zellproliferation sowie der WHO Grad bestimmt. Wir haben diese Parameter mit den korrespondierenden FET-Aufnahmen verglichen.

Da nach wie vor nicht bekannt ist, über welchen konkreten Transportmechanismus FET in die Zellen aufgenommen wird (Langen *et al*, 2005) und für den Aminosäuretransporter LAT1 gezeigt wurde, dass dessen Expression mit einer schlechten Prognose bei Gliomen assoziiert ist (Nawashiro *et al*, 2006), haben wir

auch die immunhistochemische Expression von LAT-1 in unsere Untersuchung aufgenommen.

## **Darstellung der Ausdehnung maligner Gliome durch FET-PET**

Wir haben 13 Patienten untersucht, bei denen präoperativ ein FET-PET erfolgt ist, und die eine Fluoreszenz-gestützte Tumorsektion erhalten haben. Drei Stunden vor Narkoseeinleitung erhielten die Patienten 20mg/kg 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) per os. Bei der Tumorsektion wurde zwischen Weisslicht und einem blauvioletten Licht mit einem hohen Anteil von 375 bis 440nm Wellenlänge gewechselt. An den Stellen, an denen das fluoreszierende Tumorgewebe entfernt und das nicht-fluoreszierende Hirngewebe zurückgelassen wurde, erfolgte eine virtuelle Markierung mithilfe der Neuronavigation. Nach der Resektion erfolgte binnen 24-72 Stunden bei allen Patienten eine MRT-Aufnahme. Nach Fusion der MRT und FET-PET Bilder wurde die FET-Aufnahme an den zuvor dokumentierten Stellen korrespondierend zur Resektionshöhle und zum randständigen Hirnparenchym bestimmt. Dabei spiegelt die Resektionshöhle fluoreszierendes Gewebe und der Rand nicht fluoreszierendes Gewebe wider.

Die mittlere Tyrosinaufnahme wurde an den FET-PET Aufnahmen in 0,5 cm<sup>2</sup> großen Arealen (*region of interest*, ROI) gemessen, welche korrespondierend zur Resektionshöhle bzw. des randständigen Tumorgewebes lokalisiert waren. Auf diese Weise wurden bei jedem Patienten vier gepaarte Messungen an unterschiedlichen Stellen durchgeführt. Die Daten wurden mittels Student's *t*-Test und der Receiver Operating Characteristic (ROC) analysiert.

## **FET-PET als Prädiktor vor einer metronomischen Temozolomid-Therapie beim Glioblastomrezidiv**

Zur Rezidivdiagnostik erhielten 14 Patienten ein FET-PET wie zuvor beschrieben. Die maximale Tyrosinaufnahme (Standard uptake value, SUV) wurde korrespondierend zum Tumorrezidiv ermittelt und durch die mittlere Tyrosinaufnahme der kontralateralen Hemisphäre dividiert. 19 Patienten unterzogen sich einer Tumorresektion. Zur Ermittlung der Gefäßdichte wurde das formalinfixierte Tumorgewebe in Paraffin eingebettet. Es erfolgte dann eine Standardfärbung mit Hämalaun/Eosin sowie eine immunhistochemische Färbung unter Verwendung des Anti-CD31 Antikörper zur Darstellung der Endothelien. In repräsentativen Regionen wurden dann digitale Fotos erstellt. Die Gefäßdichte wurde durch das Verhältnis der Pixel mit einer Immunfärbung (Adobe Photoshop) zum Gesamtbild ermittelt.

Die Patienten erhielten täglich morgens und abends  $10\text{mg}/\text{m}^2$  Temozolomid und 200mg Celecoxib. Im Abstand von 8-12 Monaten wurden MRT-Aufnahmen des Kopfes erstellt. Ein Tumorrezidiv oder Tumorprogress wurde nach den MacDonald Kriterien definiert (Macdonald *et al*, 1990).

## Ergebnisse

### **Association between fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose uptake and 1p and 19q loss of heterozygosity in World Health Organization Grade II gliomas. Journal of Neurosurgery, 2007, 106(4), 633-637**

Die histologische Untersuchung der neuronavigiert entnommenen Tumorbiopsien von 25 Patienten zeigte acht anaplastische Astrozytome WHO Grad III, sechs diffuse Astrozytome WHO Grad II, ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III, sieben Oligodendrogliome WHO Grad II und drei Oligoastrozytome WHO Grad II. Die LOH Analyse ergab bei neun Tumoren einen kombinierten Allelverlust auf 1p und 19q. Eine erhöhte FDG Aufnahme sahen wir bei drei von acht anaplastischen Astrozytomen WHO Grad III, beim anaplastischen Oligodendrogliom, bei fünf der sieben Oligodendrogliome des WHO Grad II und bei einem der drei Oligoastrozytome WHO Grad II, aber bei keinem der Astrozytome WHO Grad II. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen WHO Grad und FDG Aufnahme.

Die erhöhte FDG-Aufnahme war mit einem kombinierten Allelverlust 1p/19q assoziiert (Fisher's Exact Test,  $p = 0.007$ ). In der Gruppe der WHO Grad II Tumore war die erhöhte FDG Aufnahme auf die Tumoren mit kombinierten LOH 1p/19q beschränkt und alle, bis auf zwei Tumoren, mit kombinierten Allelverlust zeigten eine erhöhte FDG-Utilisation (Fisher's Exact Test,  $p = 0.003$ ). Für das FDG-PET niedriggradiger Gliome ergibt sich somit eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 100% bei der Vorhersage eines LOH 1p/19q.



**Expression of glucose transporter 1 is associated with loss of heterozygosity of chromosome 1p in oligodendroglial tumors WHO grade II. Journal of Molecular Histology, 2008, 39(5):553-60**

Die Immunfärbungen der Tissue Arrays wurden von zwei Untersuchern mit einer guten Übereinstimmung eines  $\kappa$  von 0.728 befundet. Bei Oligodendrogliomen konnte eine geringere GLUT-1 Immunfärbung als bei astrozytären Tumoren gesehen werden ( $p=0,0263$ , Kruskal-Wallis Test). Eine unterschiedliche Expression bei den verschiedenen Entitäten von GLUT-3 und GLUT-12 zeigte sich jedoch nicht. Wir konnten zeigen, dass die meisten Tumoren GLUT-1 exprimieren. Interessanterweise zeigte sich eine Mindereexpression in den Tumoren mit einem LOH 1p/19q im Vergleich zu den Wildtyp-Tumoren ( $p=0,0017$ , Student's *t*-Test). Auch in der Subgruppe der oligodendroglialen Tumoren blieb die GLUT-1 Färbeintensität signifikant unterschiedlich ( $p=0,0037$ , Student's *t*-Test). Wir konnten durch die konfokale Immunfluoreszenzmikroskopie zeigen, dass die Immunreaktion für GLUT-3 und -12, insbesondere aber für GLUT-1, zytoplasmatisch und membranöse lokalisiert ist. Im Interstitium sowie intranukleär zeigte sich keine Immunfluoreszenz. Für die immunhistochemische Expression von GLUT-3 und GLUT-12 konnte keine Abhängigkeit vom LOH Status gefunden werden.

## **Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. Journal of Neuro-Oncology, 2008, 88(2):205-10**

Da sich die Diagnose des WHO-Grades an histologischen Charakteristika orientiert, haben wir diese und weitere histologische Kriterien untersucht und mit dem Ausmaß der FET Aufnahme korreliert. In unserer Untersuchung galt es zu untersuchen ob das FET-PET mit den unterschiedlichen histologischen Kriterien bei nicht-Kontrastmittelaufnehmenden Gliomen korreliert.

Die histologische Auswertung der 22 Patienten ergab 10 WHO Grad II Gliome, davon 6 Astrozytome und 4 Oligoastrozytome. Die verbleibenden 12 Patienten hatten anaplastische Gliome, davon 9 anaplastische Astrozytome und 3 anaplastische Oligoastrozytome. Die mittlere FET-Aufnahme der niedriggradigen und anaplastischen Gliomen ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,47$  Student's *t*-Test).

Die FET-Aufnahme wurde auf Korrelationen zu den verschiedenen histologischen Merkmalen untersucht. Wir konnten eine hochgradige Korrelation zwischen FET-Aufnahme und Gefäßdichte der Tumoren zeigen, welche unabhängig vom WHO Grad war ( $p=0,0015$ , Lineare Regression). Des Weiteren zeigte sich eine hochgradige Korrelation zwischen der FET-Aufnahme und der Zelldichte ( $p=0,0021$ , Lineare Regression). Hingegen konnten wir keine Verbindung zwischen der FET-Aufnahme und der mitotischen Aktivität ( $p=0,30$  Student's *t*-Test), dem Ausmaß der Kernpleomorphie ( $p=0,97$ , ANOVA test), dem Vorhandensein von Endothelproliferation ( $p=0,19$  Student's *t*-test) sowie der Proliferationsaktivität im Sinne einer immunhistochemischen Färbung mit dem Antikörper Mib-1 sehen ( $p=0,54$ , Lineare Regression). Die immunhistochemische Färbung mit dem Antikörper gegen LAT-1

zeigte keine Korrelation zu FET-Aufnahme ( $p=0,56$ , Spearman Rank Korrelation) oder dem WHO Grad ( $p=0,57$ , Mann-Whitney- $U$  Test).

**Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. Acta Neurochirurgica, 2009, 151(11):1377-83**

Von den 13 Patienten mit einer Fluoreszenz-gestützten Resektion zeigte sich bei 11 im preoperativen MRT eine Kontrastmittelaufnahme. Bei allen 13 Patienten zeigte sich intraoperativ eine deutliche Rotfluoreszenz des Tumorgewebes. In der endgültigen Histologie stellten sich alle kontrastmittelaufnehmenden Tumoren als Glioblastom heraus. Die nicht-kontrastmittelaufnehmenden Tumoren entsprachen einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III und einem fibrillären Astrozytom des WHO Grades II. Postoperativ zeigte sich in allen Fällen eine vollständige Entfernung des kontrastmittelaufnehmenden Tumors. Die FET Aufnahme war in den Regionen des fluoreszierenden Gewebes im Vergleich zu nicht-fluoreszierendem Gewebe signifikant erhöht (2,321 vs 1,142,  $p=0,0001$ , Student's *t*-test). Durch eine ROC-Analyse ließ sich ein relativer FET-Aufnahmewert von 1,374 ermitteln, der mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 94% eine Fluoreszenz in dieser Region vorhersagt.

## **Continuous low-dose temozolomide and celecoxib in recurrent glioblastoma J Neurooncol. 2010 Jul 9. [Epub ahead of print].**

28 Patienten mit einem Glioblastomrezidiv wurden mit einer kontinuierlichen niedrigdosierten Temozolomid-Chemotherapie in Kombination mit Celecoxib behandelt. Unter der metronomischen Therapie konnte bei 43% der Patienten nach 6 Monaten eine Tumorkontrolle erreicht werden. Bei 19 Patienten wurde vor Therapiebeginn eine Tumorresektion durchgeführt, so dass die Gefäßdichte bestimmt werden konnte. Bei 14 Patienten wurde vor Rezidivresektion und Therapiebeginn eine FET-PET durchgeführt. Die Gefäßdichte betrug im Median 3% (0,4 bis 8%). Die mediane relative Tyrosinaufnahme (SUV) betrug 3,8 (2,5 bis 7,5). Die Patienten, die nach 6 Monaten eine stabile Tumorerkrankung hatten, zeigten retrospektiv eine signifikant höhere Tyrosinaufnahme als die Patienten mit einer frühen Tumorprogression (SUV 5,1 versus 3,7;  $p=0,041$ , Student's t-Test). Die Tyrosinaufnahme korreliert dabei mit der Gefäßdichte der Rezidivtumoren ( $R^2=0,4265$ ,  $p=0,0155$ , Lineare Regression). Eine direkte Korrelation zwischen Gefäßdichte und Tumorstabilität nach 6 Monaten zeigte sich jedoch nicht.

## Diskussion

### FDG-PET

Fluor-18-markierte Desoxyglukose (FDG) wird seit langem in der preoperativen Diagnostik von Gliomen benutzt - in der Hoffnung, Informationen über den Tumorgrad und die Prognose zu erhalten. Ein erhöhter Glukose-Metabolismus wird gewöhnlicherweise mit einem höheren Tumorgrad und einer schlechteren Prognose assoziiert. Wir aber haben in unserer Arbeit eine erhöhte FDG-Aufnahme in niedriggradigen Gliomen des WHO Grades II zeigen können, die eine oligodendrogliale Differenzierung haben (Stockhammer *et al*, 2007). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit zuvor publizierten Studien, in denen sich bei Oligodendrogliomen eine erhöhte Glukoseaufnahme zeigte (Derlon *et al*, 1997; Kaschten *et al*, 1998). Interessanterweise konnten wir die erhöhte Glukoseaufnahme nur in den oligodendroglialen Tumoren sehen, die auch einen kombinierten Allelverlust auf 1p und 19q hatten. Diese Ergebnisse bestätigen die Arbeit von Walker und Mitarbeiter, die durch eine SPECT Untersuchung auch eine erhöhte FDG-Aufnahme in Tumoren mit einem LOH 1p/19q beschrieben haben (Walker *et al*, 2004). Jedoch zeigte sich in dieser Studie für die erhöhte FDG-Aufnahme nur eine Sensitivität von 42% einen Allelverlust zu detektieren. In unserer Studie war die Sensitivität 75%, was wir dadurch erklären, dass wir die Positronen-Emissions-Tomigraphie (PET) eingesetzt haben, die eine bessere Auflösung als die Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) hat (Lamonica *et al*, 1999). Somit sehen wir eine enge Assoziation einer nicht invasiven Bildgebung mit einem molekularen Parameter. Zuvor wurde eine solche Verbindung bereits bei Meningeomen mit einer Monosomie von 1p

gezeigt, bei denen sich auch eine erhöhte Glukosespeicherung im FDG-PET zeigte. Jedoch ist ein solcher Verlust genetischen Materials auf 1p bei Meningeomen mit einem schlechteren klinischen Verlauf vergesellschaftet (Muller *et al*, 1999). Diese klinische Diskrepanz könnte dadurch erklärt sein, dass unterschiedliche auf 1p lokalisierte Gene für die Meningeom- bzw- Oligodendrogliomentstehung relevant sind. Ein potentiell interessantes Gen ist der Glukosetransporter 1 (GLUT-1), der auf 1p31.3-p35 codiert ist (Henn *et al*, 1995; Shows *et al*, 1987). Zuvor konnte bereits bei Ovariakarzinomen eine Verbindung zwischen GLUT-1 Expression und Ansprechen auf zytostatische Therapie gezeigt werden (Cantuaria *et al*, 2001; Kurokawa *et al*, 2004). Ein 100%iges Ansprechen von anaplastischen Oligodendrogliomen mit kombinierten LOH 1p/19q auf eine Chemotherapie mit Lomustin, Procarbazin und Vincristin (PCV) wurde 1998 von Cairncross und Mitarbeiter beschrieben (Cairncross *et al*, 1998) und in späteren Studien auch bei WHO Grad II Tumoren berichtet (Kanner *et al*, 2006). Interessanterweise ist ein LOH 1p/19q per se nicht mit einer günstigen Prognose assoziiert, sondern eher prediktiv für ein günstigen Verlauf mit einer adjuvanten Therapie im Sinne einer Strahlen- oder Chemotherapie (Weller *et al*, 2007). Bisher ist jedoch völlig unklar, welche Interaktionen zwischen einem LOH 1p/19q und der Chemotherapiewirkung bestehen.

Aus unseren Erkenntnissen ist ein Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel und dem LOH 1p/19q zu vermuten. Wir haben bei einer Auswahl von 40 Gliomen mit und ohne LOH 1p/19q die Expression von GLUT-1 sowie auch von GLUT-3 und GLUT-12 untersucht und eine Expression von GLUT-1 gefunden, die mit einem Wildtyp von 1p vergesellschaftet ist (Stockhammer *et al*, 2008b). Wenngleich andere Studien bei niedriggradigen Gliomen keine GLUT-1 Expression berichtet haben (Boado *et al*, 1994; Guerin *et al*, 1990; Loda *et al*, 2000; Nishioka *et al*, 1992), so konnten wir durch die konfokale Mikroskopie eine dem Zytoplasma zuzuordnende

Immunreaktion sichern. Wir und andere vermuten, dass die GLUT-1 Expression auch bei niedrigen Gliomen eine wichtige Rolle, sowohl nutritiv und als mutmaßlich auch pharmakologisch spielt (Taberner *et al*, 2006). Insbesondere bei der malignen Transformation, wenn ein erhöhter Energiebedarf der Tumorzelle besteht, könnte ein GLUT-1-Mangel zu einem intrazellulären Glukosemangel führen (Blum *et al*, 2005; Nishioka *et al*, 1992). Aus pharmakologischer Sicht konnte bei einer Erythroblastom-Zelllinie gezeigt werden, dass GLUT-1 für einen Membrantransport von Vincristin verantwortlich ist (Martell *et al*, 1997). Entsprechend des guten Ansprechens auf Chemotherapie bei anaplastischen Oligodendrogliomen mit einem LOH 1p (Cairncross *et al*, 1998) zeigt sich bei Ovarialkarzinomen eine Verbesserung des progressionsfreien Intervalls, wenn keine GLUT-1 Expression besteht (Cantuaria *et al*, 2001). Jedoch erklären unsere immunhistochemischen Ergebnisse nicht die erhöhte FDG-Aufnahme bei den Patienten mit einem LOH 1p.

Aus klinischer Sicht bleibt festzuhalten, dass der prognostische Wert des FDG-PET bei Gliomen in Frage gestellt werden sollte, da gerade oligodendrogliale Tumoren mit prediktiv günstigem LOH 1p/19q eine vermehrte Glukoseaufnahme zeigen, die sonst mit schlechter Prognose assoziiert wurde (Padma *et al*, 2003). Aufgrund der schlechten Sensitivität des FDG-PET bei potentiell niedriggradigen Tumoren bestehen auch Einschränkungen hinsichtlich der Zielpunktbestimmung bei Biopsien. Pauleit und Mitarbeiter haben gezeigt, dass das FET-PET eine wesentlich bessere Sensitivität bei der Erkennung von Gliomen zeigt als das FDG-PET (Pauleit *et al*, 2009).

## **FET-PET**

Eine erhöhte Gefäßdichte ist ein häufig beobachtetes Phänomen, das mit einer malignen Transformation eines Glioms in Verbindung gebracht wird (Stiver, 2004). Im Gegensatz zu Endothelproliferation stellt die Gefäßdichte kein Anaplasiekriterium in



der WHO Klassifikation dar (Louis *et al*, 2007). Gerade in Oligodendrogliomen zeigt sich eine höhere Gefäßdichte als in Astrozytomen (Kracht *et al*, 2003). Interessanterweise hat aber die erhöhte Gefäßdichte von Oligodendrogliomen keinen Einfluß auf die Prognose der Patienten (Vaquero *et al*, 2000). Andererseits stellt die erhöhte Gefäßdichte bei Astrozytomen ein ungünstiges Prognosemerkmal dar (Abdulrauf *et al*, 1998). Wir haben erstmals eine Korrelation zwischen FET-Aufnahmen und der Gefäßdichte bei diffusen Gliomen sowohl mit als auch ohne Kontrastmittelaufnahmen zeigen können (Stockhammer *et al*, 2010; Stockhammer *et al*, 2008a). Vergleichbare Ergebnisse konnten in einer Studie von 21 Gliomen verschiedener Malignitätsgrade gezeigt werden, bei denen die Aufnahmen von Methionin (MET) mit der maximalen Gefäßdichte korreliert hat (Kracht *et al*, 2003). Wie oben beschrieben, ist die MET Untersuchung aufgrund der kurzen Halbwertszeit des  $^{11}\text{C}$  nur den Zentren mit Cyklotron vorbehalten.

Bei niedriggradigen Gliomen konnte eine erhöhte FET-Aufnahme mit einem schlechteren Progression freien Intervall und einem schlechteren Überleben in Verbindung gebracht werden (Floeth *et al*, 2007). Zur malignen Progression von Gliomen ist eine Neoangiogenese nötig (Plate *et al*, 1992). Wie bereits im Tiermodell gezeigt werden konnte, vermag das FET-PET die Regionen mit einer Neoangiogenese darzustellen (Wyss *et al*, 2007).

Neben den Gliomen ohne Kontrastmittelaufnahme stellen die nicht-kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile bei malignen Gliomen eine weitere Herausforderung an bildgebende Verfahren dar. Wir konnten zeigen, dass das FET-PET unabhängig von der Kontrastmittelaufnahme im MRT den infiltrierenden Tumoranteil maligner Gliome darstellt (Stockhammer *et al*, 2009). Wir konnten auch einen Grenzwert der relativen Tyrosinaufnahmen der 1,37 ermitteln, welcher mit einer intraoperativen 5-ALA-Fluoreszenz und folglich mit infiltrierendem Tumor assoziiert ist

(Hefti *et al*, 2008; Stummer *et al*, 1998b). Interessanterweise stellt die Neoangiogenese ein frühes Phänomen bei der Tumordinfiltration von Glioblastomen dar (Winkler *et al*, 2009), so dass das FET-PET gerade für die Detektion der infiltrativen, nicht-kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile prädestiniert zu sein scheint.

Aber auch unter den kontrastmittelaufnehmenden hochgradigen Tumoren besteht eine enge Korrelation zwischen FET-Aufnahme und Gefäßdichte (Stockhammer *et al*, 2010). Auf diese Weise vermag das FET-PET kontrastmittelaufnehmende Tumoren mit hoher und niedriger Gefäßdichte zu unterscheiden und stellt so korrespondierend zu einer erhöhten Gefäßdichte einen prognostisch ungünstigen Marker dar (Floeth *et al*, 2006; Floeth *et al*, 2007; Popperl *et al*, 2006a).

Dem entgegen steht unsere Beobachtung, dass eine erhöhte FET Aufnahme eher einen günstigen Verlauf unter einer metronomischen Chemotherapie vorhersagt (Stockhammer *et al*, 2010). Die Erklärung für diesen Widerspruch liegt darin, dass die metronomische Chemotherapie unter anderem eine antiangiogene Wirkung hat und insbesondere bei gefäßreichen Tumoren mit einem günstigeren Verlauf vergesellschaftet ist (Kurzen *et al*, 2003; Tuettenberg *et al*, 2005).

Somit hat eine erhöhte FET Aufnahme bei malignen Gliomen möglicherweise einen ungünstigen prognostischen, aber günstigen prädiktiven Charakter in Abhängigkeit von der applizierten Therapie. Diese Hypothese wird in folgenden prospektiven Studien weiter untersucht werden müssen.

Neben der Gefäßdichte zeigte sich bei auch für die Zelldichte eine Korrelation mit der FET-Aufnahme. Ein vergleichbarer Befund ist auch für das MET-PET bei Oligodendrogliomen gezeigt worden (Derlon *et al*, 1997). Eine Erklärung dafür könnte die erhöhte Zelldichte der Oligodendrogliome im Vergleich zu den astrozytären Gliomen sein (De Witte *et al*, 2001; Ribom *et al*, 2001).

Wie bereits diskutiert, konnten wir bei den diffusen Gliomen in unseren Arbeiten keine Verbindung zwischen WHO Grad und der statischen FET Aufnahme zeigen. Hingegen war es anderen Arbeitsgruppen möglich, durch kinetische FET-PET Untersuchungen zwischen hoch- und niedriggradigen Gliomen zu differenzieren (Popperl *et al*, 2006b; Weckesser *et al*, 2005). In diesen Studien wurden jedoch überwiegend Patienten untersucht, bei denen eine Kontrastmittelaufnahme im MRT beschrieben war. Diese Schrankenstörung scheint offensichtlich einen Einfluß auf die Aufnahmekinetik des FET zu haben. Dazu passt, dass in der Subgruppe der nicht kontrastmittelaufnehmenden Tumoren die FET-Aufnahmekinetik nicht zwischen den WHO Graden zu differenzieren vermochte (Weckesser *et al*, 2005).

Wir stellen also fest, dass derzeit durch das FET-PET bei nicht-kontrastmittelaufnehmenden Tumoren der WHO Grad offensichtlich nicht vorhergesagt werden kann. Diese Hypothese steht im Einklang mit anderen Studien (Ogawa *et al*, 1993; Pauleit *et al*, 2005).

Für die klinische Anwendung bieten unsere Arbeiten wertvolle Aspekte. Wir haben gelernt, dass vermutlich die Neoangiogenese für die FET-Aufnahme verantwortlich ist. Dieser Aspekt könnte auch dann eine erhöhte FET-Aufnahme erwarten lassen, wenn z.B. eine primär vaskuläre nicht-tumorale Läsion vorliegt. Zum andern unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit der histologischen Diagnosesicherung. Weiter zeigen unsere Ergebnisse, dass weder FDG- noch FET-PET eine Ethologie oder einen WHO Grad mit ausreichender Sicherheit vorherzusagen vermögen. Hingegen scheint das FET-PET bei der Detektion infiltrativer Tumoranteile maligner Gliome eine hohe Sensitivität zu haben, die der Kontrastmittelaufnahmen im MRT überlegen ist. Zukünftig sollte in Erwägung gezogen werden, dass das FET-PET bei der postoperativen Resektionskontrolle insbesondere nach fluoreszenzgestützter Resektion eingesetzt wird.

## Zusammenfassung

Die metabolische Darstellung hirneigener Tumoren durch Positronenemissionstomographie (PET) ist eine viel praktizierte Diagnostik. Jedoch ist der zelluläre Mechanismus der Tracer Aufnahmen noch nicht entschlüsselt, so dass zu diagnostischen Aussagen der Untersuchung im Wesentlichen empirische Daten vorliegen. In den vorliegenden Arbeiten wurden die gängigen Tracer Desoxy-Glukose (FDG) und Fluoro-Ethyl-Tyrosin (FET) untersucht. Ein Fokus galt den Gliomen, die im MRT keine Kontrastmittelaufnahmen zeigen. Sie stellen eine heterogene Gruppe dar, da es sich bei bis zu 45% um anaplastische Gliome handelt. Wir haben nach Verbindungen zwischen den Tracer-Aufnahmen und histologischen bzw. molekulargenetischen Aspekten gesucht.

Wir konnten zeigen, dass sowohl FDG als auch FET keine Rückschlüsse auf den WHO Grad der Tumore zulassen. Das FDG zeigte eine erhöhte Aufnahme bei oligodendroglialen Tumoren insbesondere dann, wenn ein kombinierter Allelverlust auf den chromosomalen Armen 1p und 19q (LOH 1p/19q) vorliegt. Da letzterer mit einer besonders guten Prognose und einem zu erwartenden Ansprechen auf eine adjuvante Behandlung vergesellschaftet ist, ist durch das FDG-PET auch eine prognostische Aussage nicht zulässig. Um diese Abhängigkeit der FDG-Aufnahmen von der Tumorgenetik zu ergründen, haben wir mit einem Tissue Array ausgewählte Glukosetransporter immunhistochemisch dargestellt und eine Korrelation zwischen einer Minderexpression des Glukosetransporter 1 und einem LOH 1p/19q gefunden. Diese Ergebnisse stellen eine interessante Erklärung für den günstigeren klinischen Verlauf dar, beantworten jedoch nicht die vermehrte FDG-Aufnahme, so dass hier weitere Untersuchungen erfolgen müssen.

Für eine erhöhte FET-Aufnahme konnten wir zeigen, dass diese sowohl mit einer erhöhten Zell- als auch Gefäßdichte der Tumoren assoziiert ist. Folglich zeigten einige Gliome mit niedriger Gefäßdichte praktisch keine erhöhte FET-Aufnahme, selbst wenn histologisch ein anaplastischer Tumor diagnostiziert werden konnte. Aufgrund dessen ist dem FET-PET auch eine eingeschränkte Sensitivität bei der Gliomdetektion zu attestieren. Die Neovaskularisation ist jedoch bei der Invasion maligner Gliome von Bedeutung und stellt einen Prädiktor für die Wirksamkeit antiangiogener Therapien dar. Wir haben deshalb die Tumorausdehnung im FET-PET mit der intraoperativen Darstellung der Tumorgrenzen durch die fluoreszenzgestützte Resektion mit 5-Aminolävulinsäure verglichen. Wir fanden eine große Übereinstimmung zwischen einer mindestens um das 1,37fachen gesteigerten Tyrosinaufnahme und einer 5-ALA-induzierten Fluoreszenz. Des Weiteren haben wir zeigen können, dass eine erhöhte FET-Aufnahme bei rezidivierenden Glioblastomen mit einem günstigen Verlauf unter einer metronomischen Chemotherapie korreliert ist. Wie zuvor bei den nicht-contrastmittelaufnehmenden Gliomen konnte auch bei den Glioblastomrezidiven eine Korrelation zwischen FET-Aufnahme und Gefäßdichte gezeigt werden.

Zusammengefasst hat unserer Meinung nach das FDG-PET bei der Beurteilung hirneigener Tumoren keinen diagnostischen Wert mehr. Das FET-PET scheint ein vaskulärer Marker zu sein und vermag effektiv die Ausdehnung maligner Gliome darzustellen. Möglicherweise ist das FET-PET ein Prädiktor für Gliomtherapien mit antiangiogener Wirkung.

## Literaturverzeichnis

Abdulrauf SI, Edvardsen K, Ho KL, Yang XY, Rock JP, Rosenblum ML (1998) Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma. *J Neurosurg* **88**: 513-20

Atlas SW, Lavi E, Fisher PG (2002) Intraaxial brain tumors. In *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, Atlas SW (ed), 3 edn, pp 565-694. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

Barker FG, 2nd, Chang SM, Huhn SL, Davis RL, Gutin PH, McDermott MW, Wilson CB, Prados MD (1997) Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* **80**: 936-41

Blum R, Jacob-Hirsch J, Amariglio N, Rechavi G, Kloog Y (2005) Ras inhibition in glioblastoma down-regulates hypoxia-inducible factor-1alpha, causing glycolysis shutdown and cell death. *Cancer research* **65**: 999-1006

Boado RJ, Black KL, Pardridge WM (1994) Gene expression of GLUT-3 and GLUT-1 glucose transporters in human brain tumors. *Brain research* **27**: 51-7

Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The lancet oncology* **9**: 453-61

Brucher JM (1993) Neuropathological diagnosis with stereotactic biopsies. Possibilities, difficulties and requirements. *Acta Neurochir (Wien)* **124**: 37-9

Byrne TN (1994) Imaging of gliomas. *Semin Oncol* **21**: 162-71

Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *Journal of the National Cancer Institute* **90**: 1473-9

Cantuaria G, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A, Nadji M, Angioli R, Penalver M, Mancuso S, Scambia G (2001) GLUT-1 expression in ovarian carcinoma: association with survival and response to chemotherapy. *Cancer* **92**: 1144-50

Chamberlain MC (2008) Pseudoprogression in glioblastoma. *J Clin Oncol* **26**: 4359; author reply 4359-60

Chandler JD, Williams ED, Slavin JL, Best JD, Rogers S (2003) Expression and localization of GLUT-1 and GLUT-12 in prostate carcinoma. *Cancer* **97**: 2035-42

Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, Jeong JM, Lee DS, Jung HW, Lee MC (2002) Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG-PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **29**: 176-82

Cohen J (1960) A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas* **20**: 37

De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S (2001) Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg* **95**: 746-50

- Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL, Kessler RM (1995) Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* **195**: 47-52
- Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F, Beaudouin V, Noel MH, Creveuil C, Courtheoux P, Houtteville JP (1997) The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methylmethionine. *Neurosurgery* **40**: 276-87; discussion 287-8
- Flier JS, Mueckler M, McCall AL, Lodish HF (1987) Distribution of glucose transporter messenger RNA transcripts in tissues of rat and man. *The Journal of clinical investigation* **79**: 657-61
- Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Reifenberger G, Stoffels G, Stummer W, Rommel F, Hamacher K, Langen KJ (2006) 18F-FET-PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. *J Nucl Med* **47**: 776-82
- Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, Jansen P, Coenen HH, Steiger HJ, Langen KJ (2007) Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med* **48**: 519-27
- Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, Messing-Junger M, Zilles K, Weber F, Stummer W, Steiger HJ, Woebker G, Muller HW, Coenen H, Sabel M (2005) Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* **102**: 318-27
- Floeth FW, Sabel M, Stoffels G, Pauleit D, Hamacher K, Steiger HJ, Langen KJ (2008) Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small nonspecific incidental brain lesions. *J Nucl Med* **49**: 730-7
- Francavilla TL, Miletich RS, Di Chiro G, Patronas NJ, Rizzoli HV, Wright DC (1989) Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas. *Neurosurgery* **24**: 1-5
- Gerhart DZ, Broderius MA, Borson ND, Drewes LR (1992) Neurons and microvessels express the brain glucose transporter protein GLUT-3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **89**: 733-7
- Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF (1998) The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surgical neurology* **49**: 436-40
- Glantz MJ, Burger PC, Herndon JE, 2nd, Friedman AH, Cairncross JG, Vick NA, Schold SC, Jr. (1991) Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology* **41**: 1741-4
- Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Dethy S, Brotchi J, Hildebrand J (1997) Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med* **38**: 1459-62
- Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Stanus E, Brotchi J, Hildebrand J (1996) Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer* **78**: 1098-106
- Guerin C, Latterra J, Hruban RH, Brem H, Drewes LR, Goldstein GW (1990) The glucose transporter and blood-brain barrier of human brain tumors. *Annals of neurology* **28**: 758-65

Hartmann C, von Deimling A (2005) Oligodendrogliomas: impact of molecular genetics on treatment. *Neurology India* **53**: 140-8

Hefti M, von Campe G, Moschopoulos M, Siegner A, Looser H, Landolt H (2008) 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly* **138**: 180-5

Henn W, Cremerius U, Heide G, Lippitz B, Schroder JM, Gilsbach JM, Bull U, Zang KD (1995) Monosomy 1p is correlated with enhanced in vivo glucose metabolism in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* **79**: 144-8

Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schroder R, Halber M, Treuer H, Sturm V, Heiss WD (1993) Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET study. *J Neurosurg* **79**: 853-8

Kalaria RN, Gravina SA, Schmidley JW, Perry G, Harik SI (1988) The glucose transporter of the human brain and blood-brain barrier. *Annals of neurology* **24**: 757-64

Kanner AA, Staugaitis SM, Castilla EA, Chernova O, Prayson RA, Vogelbaum MA, Stevens G, Peereboom D, Suh J, Lee SY, Tubbs RR, Barnett GH (2006) The impact of genotype on outcome in oligodendroglioma: validation of the loss of chromosome arm 1p as an important factor in clinical decision making. *J Neurosurg* **104**: 542-50

Kasanicki MA, Jessen KR, Baldwin SA, Boyle JM, Davies A, Gardiner RM (1989) Immunocytochemical localization of the glucose-transport protein in mammalian brain capillaries. *The Histochemical journal* **21**: 47-51

Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M (1998) Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* **39**: 778-85

Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ (1993) Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* **79**: 533-6

Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schraml P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP (1998) Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nature medicine* **4**: 844-7

Kouwenhoven MC, Kros JM, French PJ, Biemond-ter Stege EM, Graveland WJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, van den Bent MJ (2006) 1p/19q loss within oligodendroglioma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment. *Eur J Cancer* **42**: 2499-503

Kracht LW, Friese M, Herholz K, Schroeder R, Bauer B, Jacobs A, Heiss WD (2003) Methyl-[11C]-L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **30**: 868-73

Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Kotsuji F (2004) Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *International journal of cancer* **109**: 926-32

Kurzen H, Schmitt S, Naher H, Mohler T (2003) Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. *Anticancer Drugs* **14**: 515-22

Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R (2001) A multivariate



- analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* **95**: 190-8
- Lamonica D, Grossman Z, Klippenstein D, Wang H, Vilani J, Nabi HA (1999) A Comparative Study of 511 keV SPECT and PET Using Separate 370 MBq F-18-FDG Doses on Different Days. *Clin Positron Imaging* **2**: 81-91
- Langen KJ, Hamacher K, Pauleit D, Floeth FW, Stoffels G, Bauer D, Reifenberger G, Zilles K, Coenen HH (2005) Evaluation of new 18F-labeled amino acids for brain PET. *Anatomy and embryology* **210**: 455-61
- Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, Coenen HH, Pauleit D (2006) O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear medicine and biology* **33**: 287-94
- Levivier M, Massager N, Wikler D, Lorenzoni J, Ruiz S, Devriendt D, David P, Desmedt F, Simon S, Van Houtte P, Brotchi J, Goldman S (2004) Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification. *J Nucl Med* **45**: 1146-54
- Loda M, Xu X, Pession A, Vortmeyer A, Giangaspero F (2000) Membranous expression of glucose transporter-1 protein (GLUT-1) in embryonal neoplasms of the central nervous system. *Neuropathology and applied neurobiology* **26**: 91-7
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2007) *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Vol. 1, 4 edn. Lyon: IARC Press
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* **8**: 1277-80
- Maher F, Vannucci S, Takeda J, Simpson IA (1992) Expression of mouse-GLUT-3 and human-GLUT-3 glucose transporter proteins in brain. *Biochemical and biophysical research communications* **182**: 703-11
- Martell RL, Slapak CA, Levy SB (1997) Effect of glucose transport inhibitors on vincristine efflux in multidrug-resistant murine erythroleukaemia cells overexpressing the multidrug resistance-associated protein (MRP) and two glucose transport proteins, GLUT-1 and GLUT-3. *British journal of cancer* **75**: 161-8
- Mueller W, Hartmann C, Hoffmann A, Lanksch W, Kiwit J, Tonn J, Veelken J, Schramm J, Weller M, Wiestler OD, Louis DN, von Deimling A (2002) Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *The American journal of pathology* **161**: 313-9
- Muller P, Henn W, Niedermayer I, Ketter R, Feiden W, Steudel WI, Zang KD, Steilen-Gimbel H (1999) Deletion of chromosome 1p and loss of expression of alkaline phosphatase indicate progression of meningiomas. *Clin Cancer Res* **5**: 3569-77
- Nawashiro H, Otani N, Shinomiya N, Fukui S, Ooigawa H, Shima K, Matsuo H, Kanai Y, Endou H (2006) L-type amino acid transporter 1 as a potential molecular target in human astrocytic tumors. *International journal of cancer* **119**: 484-92
- Nishioka T, Oda Y, Seino Y, Yamamoto T, Inagaki N, Yano H, Imura H, Shigemoto R, Kikuchi H (1992) Distribution of the glucose transporters in human brain tumors. *Cancer research* **52**: 3972-9

Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M, Shimosegawa E, Ito H, Hatazawa J, Okudera T, et al. (1993) Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. *Radiology* **186**: 45-53

Ohgaki H, Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology* **64**: 479-89

Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, Christian B, Ruppert J, Bernstein T, Kraus G, Mantil JC (2003) Prediction of pathology and survival by FDG-PET in gliomas. *Journal of neuro-oncology* **64**: 227-37

Pardridge WM, Boado RJ, Farrell CR (1990) Brain-type glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *The Journal of biological chemistry* **265**: 18035-40

Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ (2005) O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* **128**: 678-87

Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H, Tellmann L, Jansen P, Reifenberger G, Hamacher K, Coenen HH, Langen KJ (2009) Comparison of (<sup>18</sup>F)-FET and (<sup>18</sup>F)-FDG-PET in brain tumors. *Nuclear medicine and biology* **36**: 779-87

Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W (2008) Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-oncology* **10**: 1025-34

Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, Salmon I, Brotchi J, Levivier M (2004) Combined use of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and <sup>11</sup>C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies. *J Neurosurg* **101**: 476-83

Plate KH, Breier G, Farrell CL, Risau W (1992) Platelet-derived growth factor receptor-beta is induced during tumor development and upregulated during tumor progression in endothelial cells in human gliomas. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* **67**: 529-34

Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K (2004) Value of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **31**: 1464-70

Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K (2006a) Serial O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **33**: 792-800

Popperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, Kretzschmar HA, Tonn JC, Tatsch K (2006b) Analysis of <sup>18</sup>F-FET-PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med* **47**: 393-403

Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Langstrom B, Bolander H, Bergstrom M, Smits A (2001) Positron emission tomography (<sup>11</sup>C)-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* **92**: 1541-9

Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA (2002) How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* **59**: 947-9

- Shows TB, Eddy RL, Byers MG, Fukushima Y, Dehaven CR, Murray JC, Bell GI (1987) Polymorphic human glucose transporter gene (GLUT) is on chromosome 1p31.3----p35. *Diabetes* **36**: 546-9
- Stiver SI (2004) Angiogenesis and its role in the behavior of astrocytic brain tumors. *Front Biosci* **9**: 3105-23
- Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M (2009) Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*
- Stockhammer F, Misch M, Koch A, Czabanka M, Plotkin M, Blechschmidt C, Tuettenberg J, Vajkoczy P (2010) Continuous low-dose temozolomide and celecoxib in recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*
- Stockhammer F, Plotkin M, Amthauer H, van Landeghem FK, Woiciechowsky C (2008a) Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. *Journal of neuro-oncology* **88**: 205-10
- Stockhammer F, Thomale UW, Plotkin M, Hartmann C, Von Deimling A (2007) Association between fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose uptake and 1p and 19q loss of heterozygosity in World Health Organization Grade II gliomas. *J Neurosurg* **106**: 633-7
- Stockhammer F, von Deimling A, Synowitz M, Blechschmidt C, van Landeghem FK (2008b) Expression of glucose transporter 1 is associated with loss of heterozygosity of chromosome 1p in oligodendroglial tumors WHO grade II. *Journal of molecular histology*
- Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* **93**: 1003-13
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The lancet oncology* **7**: 392-401
- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* **62**: 564-76; discussion 564-76
- Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, Plesnila N, Wietzorrek J, Reulen HJ (1998a) In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *Journal of photochemistry and photobiology* **45**: 160-9
- Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, Goetz AE, Kiefmann R, Reulen HJ (1998b) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* **42**: 518-25; discussion 525-6
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine* **352**: 987-96
- Taberner A, Medina JM, Giaume C (2006) Glucose metabolism and proliferation in glia: role of astrocytic gap junctions. *Journal of neurochemistry* **99**: 1049-61

- Tuetttenberg J, Grobholz R, Korn T, Wenz F, Erber R, Vajkoczy P (2005) Continuous low-dose chemotherapy plus inhibition of cyclooxygenase-2 as an antiangiogenic therapy of glioblastoma multiforme. *Journal of cancer research and clinical oncology* **131**: 31-40
- Tuetttenberg J, Grobholz R, Seiz M, Brockmann MA, Lohr F, Wenz F, Vajkoczy P (2009) Recurrence pattern in glioblastoma multiforme patients treated with anti-angiogenic chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology* **135**: 1239-44
- Vaquero J, Zurita M, Coca S, Oya S, Morales C (2000) Prognostic significance of clinical and angiogenesis-related factors in low-grade oligodendrogliomas. *Surgical neurology* **54**: 229-34; discussion 234
- Walker C, du Plessis DG, Fildes D, Haylock B, Husband D, Jenkinson MD, Joyce KA, Broome J, Kopitski K, Prosser J, Smith T, Vinjamuri S, Warnke PC (2004) Correlation of molecular genetics with molecular and morphological imaging in gliomas with an oligodendroglial component. *Clin Cancer Res* **10**: 7182-91
- Watanabe M, Tanaka R, Hondo H, Kuroki M (1992a) Effects of antineoplastic agents and hyperthermia on cytotoxicity toward chronically hypoxic glioma cells. *Int J Hyperthermia* **8**: 131-8
- Watanabe M, Tanaka R, Takeda N (1992b) Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* **34**: 463-9
- Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N, Haller G, Rouzaud M, Nouet P, Dipasquale G, Ratib O, Zaidi H, Veas H, Miralbell R (2008) [(18)F]Fluoroethyltyrosine- positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiation oncology (London, England)* **3**: 44
- Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, Molls M, Stocklin G, Schwaiger M (2000) O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *European journal of nuclear medicine* **27**: 542-9
- Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, Kurlemann G, Wassmann H, Coenen HH, Schober O (2005) O-(2-[18F]fluorethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **32**: 422-9
- Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, Simon M, Goldbrunner R, Krex D, Steinbach JP, Ostertag CB, Loeffler M, Pietsch T, von Deimling A (2007) Combined 1p/19q Loss in Oligodendroglial Tumors: Predictive or Prognostic Biomarker? *Clin Cancer Res* **13**: 6933-6937
- Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koeppen C, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, Von Deimling A, Weller M (2009) NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With PCV or Temozolomide. *JCO in press*
- Winkler F, Kienast Y, Fuhrmann M, Von Baumgarten L, Burgold S, Mitteregger G, Kretzschmar H, Herms J (2009) Imaging glioma cell invasion in vivo reveals mechanisms of dissemination and peritumoral angiogenesis. *Glia*
- Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE (2002) Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* **12**: 615-26

Wyss MT, Spaeth N, Biollaz G, Pahnke J, Alessi P, Trachsel E, Treyer V, Weber B, Neri D, Buck A (2007) Uptake of 18F-Fluorocholine, 18F-FET, and 18F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis. *J Nucl Med* **48**: 608-14

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre an Eidesstatt, dass ich diese Habilitationsschrift selbstständig abgefasst und dabei keine fremden, nicht erwähnten Hilfen verwendet habe.