

1. Einleitung

1.1 Nuklearmedizinische Bildgebung in der onkologischen Diagnostik

Ein rapider Progress in der bildgebenden Technik, der sich insbesondere in den letzten drei Jahrzehnten beobachten ließ, führte zu einem Wandel der onkologischen Praktik. Die nicht invasive tomographische Bildgebung, die die Möglichkeit bot, Tumore im Frühstadium zu erkennen, sie dreidimensional darzustellen und zu vermessen, wurde schnell zu einem unverzichtbaren Teil der onkologischen Diagnostik. Es wurden bildgebung-basierte diagnostische und therapeutische Strategien entwickelt, wie etwa CT/MRT-gestützte Biopsien, stereotaktisch geführte Chirurgie und Radiotherapie. Auch die Einschätzung des Tumoransprechens auf die Radio- oder Chemotherapie stützt sich heutzutage im wesentlichen auf die Bildgebung. Eine morphologische Information reicht allerdings häufig nicht aus, um den Tumor von den benachbarten Strukturen abzugrenzen, die häufig unspezifische Begleitreaktionen aufweisen. Besonders bei den vorbehandelten Tumoren kann sich die Rezidiverkennung schwierig gestalten, da narbige oder reaktive Veränderungen das Tumorgewebe vortäuschen können. Durch den Zusatz der metabolischen Information zu den morphologischen Daten, die durch die CT/MRT gewonnen werden, kann eine beträchtliche Steigerung der Treffsicherheit in der onkologischen Diagnostik erzielt werden. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Radiopharmakon ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) wurde mittlerweile als ein valider diagnostischer Tool bei vielen onkologischen Fragestellungen etabliert und besitzt als funktionelles bildgebendes Verfahren eine hohe Sensitivität für die Detektion zahlreicher Tumorentitäten. Die Neuentwicklungen der PET-Technologie und Radiopharmazie in Zusammenhang mit weltweit zunehmender Verbreitung von PET-Zentren führen dazu, dass die Methode nicht nur in der medizinischen Forschung, sondern auch in der klinischen Routine eine immer größere Rolle spielt. Ausschlaggebend hierfür sind vor allem die Einführung von PET/CT-Scannern sowie eine deutliche Verkürzung der Untersuchungszeit durch Anwendung von neuen Kristallmaterialien (LSO, GSO) und effizientere Signalnachbearbeitung. Obwohl der Progress der PET viele neue Möglichkeiten in der nuklearmedizinischen Diagnostik eröffnet, wird die SPECT auch langfristig ein

1. Einleitung

durchaus konkurrenzfähiges Verfahren bleiben. Die in den PET/CT-Geräten implementierte CT-Transmission verbessert die Bildqualität und erlaubt eine präzisere Schwächungskorrektur der SPECT-Aufnahmen.

1.1.1 ^{18}F -FDG-PET

Die Verbreitung und Akzeptanz der nuklearmedizinischen Diagnostik in der Onkologie ist in erster Linie der ^{18}F -FDG-PET zu verdanken. Mit Hilfe der ^{18}F -FDG-PET gelingt die Differenzierung von Narbengewebe und Tumorrezidiv bzw. Resttumorgewebe, die Metastasensuche, das Lymphknotenstaging bei einer großen Anzahl an Tumorentitäten und die Dignitätsunterscheidung bekannter Raumforderungen. Bei einer ^{18}F -FDG-PET-Ganzkörperuntersuchung können verschiedene maligne Tumoren dank ihres vermehrten Glucoseverbrauches dargestellt werden. Dennoch stellt ein erhöhter Glucosstoffwechsel keinen tumorspezifischen Parameter dar. Eine hoher ^{18}F -FDG-uptake findet sich auch in entzündlichen Prozessen und im Granulationsgewebe, bedingt durch einen hohen Glucoseverbrauch in aktivierten Makrophagen und Lymphozyten (83). Diese Tatsache erschwert die Abgrenzung zwischen entzündlichen und malignen Veränderungen und schränkt letztlich die Spezifität der Methode ein (197, 61, 136). Des weiteren kann eine physiologischerweise hohe Glucoseutilisation in vielen Geweben und Organen, wie z.B. Thymus, Halsmuskulatur, braunes Fettgewebe, Nieren und ableitende Harnwege, falsch-positive Befunde verursachen. In der Diagnostik von Hirntumoren bereitet die hohe Glucoseutilisation in der Hirnrinde diagnostische Schwierigkeiten.

1.1.2 PET und SPECT mit radioaktiv markierten Aminosäuren

Ein alternativer physiologischer Vorgang, der sich für die Darstellung der Tumoraktivität mit der PET anbietet, ist der Aminosäurenstoffwechsel. Wie Glucose, werden auch Aminosäuren im malignen Gewebe vermehrt aufgenommen (183). Eine Schlüsselrolle im Stoffwechsel der Aminosäuren spielt deren durch energieabhängige Transportprozesse bedingte Aufnahme in die

1. Einleitung

Zellen. Für neutrale Aminosäuren sind drei Aminosäuretransportersysteme beschrieben: das A-, das L- und das ASC-System. Für den intrazellulären Transport von großen neutralen Aminosäuren, wie das Methionin und Tyrosin ist überwiegend das L-System verantwortlich (71).

Als erster Aminosäurenstoffwechselmarker wurde das ^{11}C -Methionin etabliert. Der Ersatz des Kohlenstoffatoms durch das ^{11}C führt zu keiner Änderung der chemischen Eigenschaften des Aminosäuremoleküls. Deshalb wird das ^{11}C -Methionin nicht nur in die Tumorzelle aufgenommen, sondern auch in die Proteine eingebaut (71). Eine hohe ^{11}C -Methionin Speicherung wurde in Gliomen (43, 155, 76, 114, 124, 103, 123), Kopf/Hals-Tumoren (99;106), Urothelkarzinomen (1), Mammakarzinomen (98), malignen Melanomen (105), Rektumkarzinomen (190) und malignen Lymphomen (100) gefunden.

Eine Anwendung von ^{11}C -Methionin in der klinischen Routine wird durch hohe apparative und logistische Anforderungen, die mit dieser Methode verbunden sind, erschwert. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C ($T_{1/2} = 20$ min) kann die ^{11}C -MET PET nur in den wenigen PET-Zentren durchgeführt werden, die über ein Zyklotron und eine radiochemische Abteilung verfügen. Mit Entwicklung von ^{18}F -markierten Verbindungen wie O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) ist es, dank der relativ langen HWZ des Isotops (110 min), möglich geworden, die Untersuchungen im Rahmen eines Satellitenkonzeptes an verschiedenen Zentren einzusetzen. Ein alternatives Verfahren stellt die tomographische Szintigraphie (SPECT) mit radioaktiv markiertem Aminosäureanalogon 3-[^{123}I]Iodo- α -Methyl-L-Tyrosin (^{123}I -IMT) dar. Die Anreicherung des ^{123}I -IMT im Tumorgewebe wurde in Vielzahl von Malignomen nachgewiesen, unter anderem in Kopf/Hals-Tumoren, Hirntumoren, Lungenkarzinomen und Weichteiltumoren (68, 48, 69, 193, 70). Der grundsätzliche Nachteil der SPECT liegt in der schlechteren Auflösung, verglichen mit der PET-Technik.

1. Einleitung

1.2 Bildgebende Diagnostik von Hirntumoren

1.2.1 Anforderungen an die Bildgebung

Ein Hirntumor wird in der überwiegenden Anzahl der Fälle erst dann diagnostiziert, wenn er klinische Symptome wie Kopfschmerzen, Persönlichkeitsstörungen, epileptische Anfälle oder neurologische Ausfälle verursacht. Für die Erstdiagnostik sind in solchen Fällen leicht verfügbare und kostengünstige bildgebende Verfahren erforderlich, die einen Tumor mit hoher Sensitivität nachweisen, seine anatomische Lage und Relation zu den funktionell wichtigen Hirnzentren definieren und ihn von den nicht-neoplastischen Prozessen (Hirnschämie, Einblutung, entzündliche Läsionen) differenzieren können. Diese Verfahren sollten auch eine möglichst präzise Abgrenzung des Tumors von deren Umgebung ermöglichen und auch die tumorbedingten Veränderungen wie perifokales Ödem, Hämorrhagie, Massenverschiebung oder Hydrocephalus charakterisieren. Ist ein Tumor festgestellt, so ist die Artdiagnose und Bestimmung seines Malignitätsgrads von großer Bedeutung für die Wahl der geeigneten Therapie. Da in den meisten Fällen entweder eine stereotaktische Biopsie oder eine Tumorsektion in Frage kommen, sollte ein Tumorbezirk mit möglicher Anaplasie präoperativ detektiert werden, um aus diesem zielgerichtet eine Probe zu gewinnen. Die operative Resektion wird als primäre Therapie von Hirntumoren angestrebt, jedoch ist eine komplette Entfernung durch die Beteiligung eloquenter Hirnareale limitiert. Hier stellt die Strahlentherapie entweder primär oder in Kombination mit der Operation eine gut etablierte Therapieform dar. Die moderne stereotaktische Bestrahlung von Hirntumoren, die Zielvolumen-adaptierte Konzepte implementiert, stellt hohe Anforderungen an die Bildgebung, was die Präzision der Tumorabgrenzung und Gradierung angeht. Gegenwärtig werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um die therapeutische Strategie bei Hirntumoren zu optimieren. Zu nennen sind z.B. eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolamid, die in den letzten Jahren vor allem bei hochmalignen Gliomen etabliert wurde (52) sowie auch vielfältige neue lokale Therapiemodalitäten, die derzeit unter Evaluation sind (163, 25). In diesem Kontext, ist ein bildgebendes Verfahren wünschenswert,

1. Einleitung

welches das Therapieansprechen sensitiv erfassen könnte, und somit eine rechtzeitige Modifikation der Behandlung ermöglichen würde. Eine frühzeitige und treffsichere Erkennung von Gliomrezidiven stellt eine Herausforderung für die Bildgebung dar. Diese ist entscheidend, um die Prognose des Patienten abzuschätzen und eine geeignete Therapie rechtzeitig einzuleiten. In der Nachsorge von Patienten mit Hirntumoren sind deshalb die Methoden gefragt, die eine Früherkennung von Rezidiv-/Resttumoren erlauben und vor allem einen vitalen Tumor von therapiebedingten Veränderungen (Nekrose, Ödematisierung, Demyelinisierung, Gliose) unterscheiden können.

1.2.2 Computertomographie

Die CT erlaubte erstmals eine direkte morphologische Darstellung des Hirnparenchyms und machte dadurch eine Erkennung, Lokalisierung und Größenbestimmung von Hirntumoren möglich. Diese stellen sich in der CT als hypodense Läsionen dar. Maligne Hirntumore sind häufig von einem perifokalen Ödem begleitet und verursachen eine Schädigung der Bluthirnschranke, die mittels jodhaltigen Kontrastmitteln nachgewiesen werden kann (95). Benigne Tumore, zu denen in erster Linie niedrigmaligne Gliome zählen, sind typischerweise kaum von einem Begleitödem umgeben und weisen keine Kontrastmittelanreicherung auf. Die CT ist ein vielerorts verfügbares und relativ kostengünstiges Verfahren und wird breit zum Ausschluss eines Hirntumors in der Notfalldiagnostik eingesetzt. Als einzige bildgebende Methode kann die CT intratumorale Verkalkungen detektieren, was eine artdiagnostische Zuordnung erleichtern kann.

1.3 Magnetresonanztomographie

Mit der Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) stand ein weiteres tomographisches Verfahren für die neuroonkologische Diagnostik zur Verfügung. Die Vorteile der MRT gegenüber der CT liegen in höherer Kontrastauflösung, multiplanarer Schichtführung, genauerer Tumorabgrenzung und detaillierterer

1. Einleitung

Charakterisierung der Tumorbinnenstruktur und peritumoralen Veränderungen (179). Da bei der MRT-Untersuchung keine ionisierenden Strahlen verwendet werden, wird sie insbesondere bei pädiatrischen Patienten bevorzugt verwendet. Ein weiterer Vorteil der MRT ist eine geringere Artefaktenanfälligkeit bei der Darstellung von schädelbasisnahen Prozessen. Die meisten Hirntumoren stellen sich in T1-Wichtung als hypointens und in der T2-Wichtung als hyperintens dar. Ähnlich wie bei der CT, erwies sich eine Kontrastmittelverstärkung der MRT-Aufnahmen mit Gadolinium (Gd)-DTPA als hilfreich (97, 181, 156) und ermöglichte eine Differenzierung niedrigmaligner von hochmalignen Gliomen, da letztere typischerweise eine Gd-Anreicherung zeigen (32). Auch in der Rezidivdiagnostik ist eine Kontrastmittelgabe unverzichtbar (6). Die MRT wird heutzutage in der Diagnostik von Hirntumoren, insbesondere von niedrigmalignen Gliomen, die sich dem computertomographischen Nachweis zuweilen entziehen, als eine Methode der Wahl angesehen (157).

1.3.1 Einschränkungen der morphologischen Bildgebung

Die CT und zunehmend auch MRT, haben sich in den letzten 30 Jahren zu den wichtigsten diagnostischen Werkzeugen in der Routinediagnostik von Hirntumoren entwickelt. Dennoch unterliegen diese Verfahren auch einigen Einschränkungen. So stößt die morphologische Bildgebung bei der Frage nach dem Malignitätsgrad eines Hirntumors an ihre Grenzen: etwa 30% bis 40% der hochmalignen Gliome zeigen keine Kontrastmittelanreicherung in der MRT/CT (21, 22, 81, 10, 55). Angesichts dieser Tatsache sieht der gegenwärtige diagnostische Algorithmus bei suspekten intrazerebralen Raumforderungen eine obligate bioptische Dagnosesicherung vor (mit Ausnahme der Fälle, in denen eine Biopsie aufgrund der Lage der Läsion mit hohem Risiko verbunden wäre). Die stereotaktischen Biopsien werden heutzutage standardmäßig MRT-gesteuert durchgeführt. Allerdings gelingt es auch bei der MRT-navigierten Biopsie nicht in allen Fällen, eine repräsentative Probe aus dem Tumor zu erhalten, die Fehlerrate ist besonders bei den nicht KM-anreichernden Raumforderungen hoch (96, 19). Eine weitere Schwäche der rein morphologischen Verfahren ist eine mangelhafte

Differenzierbarkeit des vitalen Tumors von Gliose und begleitendem Ödem (12, 175). Diese Einschränkungen der CT/MRT fallen besonders bei der Planung der volumenoptimierten stereotaktischen Bestrahlung ins Gewicht. Eine weitere diagnostische Lücke, die die morphologisch orientierte Bildgebung nicht zu schließen vermag, entsteht häufig bei der Unterscheidung postoperativer oder postaktinischer Veränderungen von Rest- oder Rezidivtumoranteilen, die einander morphologisch und in Bezug auf eine Kontrastmittelanreicherung ähneln können (28, 104, 39). So kann es nach vorangegangenen Resektionen, Bestrahlungen und Chemotherapien durch Veränderung des peritumoralen Hirngewebes zu einer Bluthirnschrankenstörung und konsekutiver pathologischen Kontrastmittelaufnahme kommen, deren Abgrenzung gegen ein Rezidiv eines hochmalignen oder Malignisierung eines niedrigmalignen Glioms mittels MRT nicht immer gelingt (21, 96, 120). Aus dem gleichen Grund ist weder die CT noch MRT in der Lage, das Frühansprechen von Hirntumoren auf Radio-/Chemotherapie zuverlässig zu erfassen (116, 15, 21, 120, 39). Einige der genannten diagnostischen Probleme können durch technische Neuentwicklungen im Bereich der CT und MRT-Bildgebung gelöst werden. In dieser Hinsicht erscheinen dynamische Perfusionsmessungen mittels CT (42) und MRT (109, 24, 45), Diffusionstensorimaging (DTI) in der MRT (66, 46) und insbesondere MR-Spektroskopie vielversprechend.

1.3.2 ¹H MR-Spektroskopie

Bereits nach der Einführung der MR-Technik wurde erkannt, dass die Analyse der spektralen Zusammensetzung des Signals Rückschlüsse über Metabolitenkonzentrationen in einem definierten Volumen erlaubt. Eine klinische Anwendung der MR-Spektroskopie (MRS) wurde allerdings erst mit Verbreitung der Hochfeld-MR-Scanner (> 1,0 Tesla) möglich geworden. In der klinischen Routine wird überwiegend die Protonen-MRS (¹H-MRS) verwendet, mit der eine hohe Ortsauflösung (<1 cm³) erreicht werden kann. Der Vorteil der ¹H-MRS liegt darin, dass die Untersuchung direkt in Anschluss an die MRT durchgeführt werden kann und dadurch ein Bezug zum morphologischen Befund in interaktiver Weise

1. Einleitung

während der Untersuchung gegeben ist. Die ^1H -MRS kann sowohl in der Einzelvoxeltechnik (Messung in einem prädefinierten kubischen Volumen) als auch in der Multivoxeltechnik durchgeführt werden. Der letztere Modus (auch als *Chemical Shift Imaging*, abgekürzt CSI bekannt) erlaubt eine kartographische Darstellung von Metaboliten über eine oder mehrere transversale Schichten und reduziert somit die durch die Selektion des geeigneten Voxels bedingte Untersucherabhängigkeit (53). Die metabolische Charakterisierung von suspekten MRT-Befunden mittels MRS hat sich in der Diagnostik von Hirntumoren als äußerst hilfreich erwiesen. Als spezifisch für einen neoplastischen Hirnprozess gelten in erster Linie erhöhte Resonanzen von Cholin (Cho, Marker der Membranbildung) in Verbindung mit erniedrigten Resonanzen von N-Acetylaspartat (NAA, Marker des neuroaxonalen Verlustes) (20, 40). Zahlreiche Arbeiten bestätigen den Stellenwert von ^1H -MRS für die Differenzierung von zerebralen Neubildungen und nicht-neoplastischen Prozessen (84, 143), Gradierung von Hirntumoren (119), Früherkennung/Differenzialdiagnose von Gliom-Rezidiven (144, 174, 158), sowie auch in der Verlaufskontrolle der Radio- und Chemotherapie (176). Dennoch hat auch die ^1H -MRS einige methodische Einschränkungen. So sind spektroskopische Messungen von schädelbasis- oder kalottennahen Läsionen aufgrund von Partialvolumeneffekten erschwert. Trotz des Fortschritts, den die Einführung der CSI darstellt und ständiger Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der MRS (170), ist eine dreidimensionale Ganzhirnmessung in Rahmen einer klinischen Untersuchung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

1.3.3 Nuklearmedizinische Verfahren

Der Einsatz der nuklearmedizinischen Verfahren in der Diagnostik von Hirntumoren wurde bereits Ende der 60-er Jahre vorgeschlagen (14). Damals gelang es erstmals, mittels Hirnszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Diethylenetriamin-Pentaxid-Säure (DTPA) hochmaligne Hirntumore bildlich darzustellen. In Kombination mit der Angiographie fand diese Methode bis Ende

1. Einleitung

der 70-er Jahre einen breiten Einsatz in der klinischen Routine, wurde aber später durch die Computertomographie (CT) abgelöst. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die physiologisch-biochemisch orientierte nuklearmedizinische Bildgebung "wiederentdeckt" und in den letzten Jahren immer häufiger für die prä- und postoperativen neuroonkologischen Diagnostik eingesetzt.

1.3.3.1. ^{18}F -FDG PET

Eine große Rolle in der Verbreitung der nuklearmedizinischen Verfahren in der Hirntumordiagnostik spielte die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem Tracer des Glucosenstoffwechsels F-18 Fluoro-2-Deoxyglucose (^{18}F -FDG). Zahlreiche Studien zeigten, dass der ^{18}F -FDG uptake in Hirntumoren mit dem Malignitätsgrad korreliert und eine hohe prognostische Bedeutung besitzt (51, 65, 34, 30, 57, 128, 127). Die Fähigkeit der ^{18}F -FDG-PET, hochmaligne Tumoranteile zu identifizieren, erwies sich als hilfreich für die gezielte Probeentnahme bei stereotaktischen Biopsien (101). Bei niedrigmalignen Gliomen kann die ^{18}F -FDG-PET eine Entdifferenzierung frühzeitig erfassen und den Zeitpunkt für den Einsatz aggressiver Therapien determinieren (31). Des Weiteren ermöglicht die ^{18}F -FDG PET eine relativ zuverlässige Unterscheidung zwischen einem Gliomrezidiv und einer Nekrose nach Radio-/Chemotherapie (35, 56, 78, 9). Da die ^{18}F -FDG das Hauptsubstrat des zerebralen Metabolismus ist, stellt sich in der ^{18}F -FDG PET die räumliche Nähe und Sekundärwirkung des Tumors auf funktionell wichtige Gehirnregionen dar (54). Es stellte sich allerdings heraus, dass wegen des hohen Glucosestoffwechsels in der Hirnrinde eine Differenzierung zwischen Tumor und normalem Hirngewebe nur eingeschränkt möglich ist. Dies trifft insbesondere für niedrigmaligne Gliome zu, die meistens einen niedrigeren Glucosemetabolismus als das umgebende Hirnparenchym aufweisen (33, 11). Aus dem gleichen Grund erscheint die ^{18}F -FDG PET für die Diagnostik von zerebralen Metastasen (94, 58, 150) nicht geeignet. Zu dem Stellenwert der ^{18}F -FDG PET für die Responsebeurteilung der Radiotherapie liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor (115, 169, 111, 29, 61, 148), sodass hier zu einer abschließenden

1. Einleitung

Beurteilung weitere Studien erforderlich sind, die vor allem den optimalen Zeitpunkt der Untersuchung festlegen müssen.

1.3.3.2. ^{11}C -MET PET

Neben ^{18}F -FDG sind mit der PET seit Anfang der 80er Jahre auch radioaktiv markierte Aminosäuren zur Erfassung des Stoffwechsels von Hirntumoren eingesetzt worden. Da der Aminosäurenverbrauch im gesunden Hirngewebe sehr niedrig ist, stellen Aminosäuretracer spezifischere Marker des Tumormetabolismus als die ^{18}F -FDG dar. Sie besitzen die Fähigkeit, in nahezu allen hoch- und niedrigmalignen Hirntumoren zu akkumulieren und sind daher der ^{18}F -FDG PET in der neuroonkologischen Diagnostik überlegen (96, 123, 76, 7). Der am besten evaluierte PET-Tracer ist der Proteinstoffwechsellmarker ^{11}C -Methionin (^{11}C -MET), der vor allem in den USA in vielen PET-Zentren zur Verfügung steht. Die Wertigkeit der ^{11}C -MET PET in der Diagnostik von Hirntumoren ist durch viele Studien belegt worden (43, 155, 76, 114, 124, 103, 123). Dank einem hohen Bildkontrast zwischen Tumor und Hirnparenchym kann eine präzise Aussage über die Tumorausdehnung erzielt werden (76, 114, 124, 117). Die Methode erlaubt eine zuverlässige Differenzierung postoperativer oder posttherapeutischer Veränderungen von Tumorrezidiven, auch bei niedrigmalignen Gliomen (104, 64, 180) und Hirnmetastasen (177).

1.3.3.3. SPECT mit ^{201}Tl und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

Das Kalium-Analogon $^{201}\text{Thallium}$ (^{201}Tl) wird seit den 70-er Jahren breit in der Herzdiagnostik verwendet. Da der intrazelluläre Aufnahmemechanismus von ^{201}Tl im wesentlichen durch einen aktiven Transport mittels Na^+/K^+ - ATPase bedingt ist, speichert sich das ^{201}Tl nicht nur in den vitalen Myozyten, sondern auch in den Tumorzellen und gilt daher als ein unspezifischer Tracer des Tumormetabolismus (5). Die ^{201}Tl -SPECT erlaubt eine Gradierung von intrazerebralen Läsionen mit relativ hoher Treffsicherheit (36, 125, 172, 171, 153) und kann vitale Hirntumore von fibrotischen/nekrotischen Veränderungen besser differenzieren als die CT (75)

1. Einleitung

oder MRT (171), obwohl sie bei der letzteren Fragestellung der ^{11}C -MET PET unterliegt (168). Vorteile der ^{201}Tl SPECT sind die gute Verfügbarkeit und relativ geringe Kosten. Problematisch ist jedoch die partielle Abhängigkeit des ^{201}Tl Uptakes von der Störung der Bluthirnschranke (73, 151). Neben einer unspezifischen Anreicherung (79) stellen niedrige Ortsauflösung (146, 11) und relativ hohe Strahlenexposition (ca. 17 mSv) wesentliche Einschränkungen der ^{201}Tl -SPECT dar.

Alternativ zum ^{201}Tl kann auch das Radiopharmakon $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI als ein unspezifischer Tumormarker in der Diagnostik von Hirntumoren verwendet werden (8). Das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Molekül ist ein lipophyler kationischer Komplex, dessen Aufnahme in die Tumorzelle von den Membranpotenzialdifferenzen und der Anzahl von Mitochondrien innerhalb der Zelle abhängig ist. Dank der Markierung mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$, der energiereichere Photonen als ^{201}Tl emittiert (140 keV gegenüber 66-80 keV), können größere Aktivitätsmengen von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI verabreicht werden. Günstige Eigenschaften von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ erklären eine deutlich bessere Bildqualität bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT, verglichen mit ^{201}Tl SPECT. Hierbei ist die Strahlenexposition trotz der höheren Aktivitätsmenge niedriger (ca. 7 mSv). Direkte Vergleiche zwischen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI und ^{201}Tl SPECT haben gezeigt, dass beide Verfahren in bezug auf den Tumornachweis vergleichbare Ergebnisse aufweisen, obwohl die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT eine präzisere Bestimmung von Tumorgrenzen erlaubt (126, 121). Ein weiterer für die SPECT-Bildgebung von Hirntumoren geeigneter Tracer ist das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrosphosmin, der sehr ähnliche Eigenschaften wie das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI besitzt (26).

1.3.3.4. ^{123}I -IMT SPECT

Die Suche nach einem für tomographische Szintigraphie (SPECT) geeigneten Tracer des Aminosäurenstoffwechsels führte zur Entwicklung eines synthetischen Aminosäureanalogons 3- ^{123}I]Iodo- α -Methyl-L-Tyrosin (IMT) (13, 87). Obwohl das ^{123}I -IMT lediglich ein Marker des Aminosäuretransports darstellt und - im Gegensatz zum ^{11}C -MET nicht in Proteine eingebaut wird, stimmen die Ergebnisse der IMT-SPECT und ^{11}C -MET-PET im wesentlichen überein (92, 91).

1. Einleitung

Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass der Aminosäuretransport eine dominierende Rolle bei der Aminosäureakkumulation in den Gliomen spielt (67, 191, 88). Wie auch für das ^{11}C -Methionin, konnte bei ^{123}I -IMT gezeigt werden, dass der Traceruptake die Tumorproliferationsaktivität widerspiegelt und nicht durch unspezifische Störungen der Bluthirnschranke erklärlich ist (91, 92). Beim Nachweis von Hirntumoren ist die ^{123}I -IMT-SPECT der ^{18}F -FDG-PET überlegen (184). Nicht nur gliale Tumoren, sondern auch zerebrale Lymphome und Hirnmetastasen können mit ^{123}I -IMT SPECT dargestellt werden (113). Da das ^{123}I -IMT sich sowohl in malignen als auch in benignen Hirntumoren gut anreichert (188), erscheint die Untersuchung für die Gradierung von Hirnläsionen trotz anfänglicher Hoffnung (194) nicht geeignet (87, 112, 159, 188) und erbringt bei dieser Fragestellung keine zusätzlichen Informationen zur MRT (149). So erzielen Untersuchungen mit ^{123}I -IMT bei der Tumorgradierung schlechtere Ergebnisse im Vergleich zum ^{201}Tl -SPECT, zeigen aber eine höhere Sensitivität beim Nachweis von niedrigmalignen Gliomen (112). Mehrere Studien belegen die Wertigkeit der ^{123}I -IMT-SPECT für die Rezidivdiagnostik von hoch- und niedrigmalignen Gliomen (152, 86, 60). ^{123}I -IMT Untersuchungen sind auch hilfreich, um vitale Tumorreste nach Gliomresektionen zu detektieren; wobei die Präsenz und Höhe des postoperativen ^{123}I -IMT-Uptakes negative Prädiktoren des postoperativen Überlebens darstellen (186). Grosu et al. haben gezeigt, dass die ^{123}I -IMT-SPECT bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit Gliomen zusätzliche Informationen über die Tumorausdehnung ergibt und daher bei der Bestrahlungsplanung hilfreich ist. So lag das Tumolvolumen in der ^{123}I -IMT SPECT in etwa 30% der Fälle außerhalb der in der MRT darstellbaren Tumorgrenzen (59). Eine weitere mögliche Einsatzmöglichkeit der ^{123}I -IMT-SPECT stellt die Therapiekontrolle nach Radio/Chemotherapie dar (160, 148).

1.3.3.5. ^{18}F -FET PET

Der kürzlich für die klinischen Anwendungen eingeführte PET-Tracer O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) stellt aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften eine sinnvolle Alternative zum ^{11}C -MET dar (173, 189, 62). Die

1. Einleitung

Vorteile des neuen Radiopharmakons sind vor allem ein relativ einfaches Syntheseverfahren (Wester et al. 1999) und (dank längerer HWZ von ^{18}F verglichen mit der von ^{11}C) deutlich bessere Transportmöglichkeiten. In der Literatur liegen schon die ersten Berichte über den Einsatz von ^{18}F -FET PET für die Diagnostik von Gliomen vor (141, 129, 187, 49). Die Vergleichbarkeit der Tumordarstellung und der Tumor/Hirn-Quotienten mit der FET-PET und der klinisch etablierten ^{11}C -MET-PET wurde in einer prospektiven Studie an 13 Patienten mit zerebralen Gliomen (185) nachgewiesen.

Eine Reihe weiterer Tracer wurden zur Darstellung des Hirntumormetabolismus vorgeschlagen. Insbesondere der Marker von Phospholipiden-Synthese ^{18}F -Cholin, der Proliferationsmarker ^{18}F -FLT und der Hypoxiemarker ^{18}F -FMISO erscheinen vielversprechend und sollten in Rahmen der prospektiven Studien hinsichtlich ihres potenziellen Nutzens für die neuroonkologische Diagnostik weiter evaluiert werden.

1.4 Bildgebende Diagnostik in der Nachsorge von Kopf/Hals-Tumoren

1.4.1 Anforderungen an die Bildgebung

Der Überbegriff „Kopf/Hals-Tumoren“ beschreibt eine Vielzahl von verschiedenen Tumoren im HNO-Bereich. Sie machen ca. 5% der Tumorerkrankungen aus. Etwa 95 % der Kopf/Hals-Tumoren sind Plattenepithelkarzinome (16). Die moderne Therapie erfolgt multimodal und impliziert eine Kombination aus einer operativen und Radiotherapie; in bestimmten Fällen wird auch eine Chemotherapie durchgeführt. Obwohl technische Neuentwicklungen im Bereich der Chirurgie und stereotaktischen Strahlentherapie sowie optimierte Chemotherapie-Schemata zu einer verbesserten lokalen Kontrolle der Kopf/Hals-Tumore führten (77), entwickelt etwa die Hälfte der Patienten im weiteren Verlauf ein Rezidiv (182). Rezidive können im Bereich des Primärtumors auftreten, aber auch in Form von ipsi-/kontralateralen Lymphknotenmetastasen. (41). Fernmetastasen treten bei 3 bis 8% der Patienten auf (132) und betreffen vor allem die Lungen, seltener Knochen, Leber und das Mediastinum. Bedeutsam ist das Auftreten synchroner (innerhalb 6 Monate nach Erstdiagnose) oder metachroner (> 6 Monate nach Erstdiagnose) Zweittumoren im Aerodigestivtrakt (in ca. 22 % der Fälle) (164).

Die Früherkennung von Tumorresiduen/-rezidiven und Lymphknotenmetastasen ist bei Kopf/Hals-Tumoren von einer großen Bedeutung, da diese eine rechtzeitige Therapie ermöglicht und somit die Prognose positiv beeinflussen kann (118). Für die Nachsorge von Kopf/Hals-Tumoren wäre eine bildgebende Methode geeignet, die ein Rezidivtumor sensitiv detektieren würde und dieses von unspezifischen postoperativen/postaktinischen Veränderungen unterscheiden könnte. Idealerweise sollte eine Ganzkörperuntersuchung möglich sein, um Fernmetastasen und synchrone/metachrone Zweittumoren zu diagnostizieren.

1.4.2 Morphologische Bildgebung

Die Fähigkeit der morphologisch orientierten Verfahren (Sonographie, CT, MRT), Rezidive von vorbehandelten Kopf/Hals-Tumoren zu erkennen, ist limitiert; die Zahl der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde bei vorbehandelten Patienten liegt recht hoch. Grund hierfür sind veränderte anatomische Verhältnisse, Narbenbildung und Granulationen nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie, die eine Rezidiverkennung erschweren (18, 167).

1.4.3 Nuklearmedizinische Verfahren (PET, SPECT)

Nuklearmedizinische Verfahren (PET, SPECT) werden in den letzten Jahren immer häufiger in der Nachsorge von Kopf/Hals-Tumoren angewandt. Deren Einsatz erscheint besonders bei den Patienten gerechtfertigt, bei denen CT oder MRT suspekta Befunde liefern, die nach morphologischen Kriterien nicht eindeutig als Rezidive beurteilt werden können. Gerade bei den Patienten, die häufig ausgiebig im Halsbereich voroperiert/vorbestrahlt sind, kann die nuklearmedizinische Bildgebung wichtige Zusatzinformationen über den Stoffwechsel im Bereich des vorbehandelten Tumors liefern.

1.4.3.1. ¹⁸F-FDG PET

Viele Studien zeigten die Wertigkeit der FDG-PET in der Primärdiagnostik (Lymphknotenstaging), Rezidivdiagnostik und Therapiekontrolle von Kopf/Hals-Tumoren sowie auch zur Tumorsuche beim CUP-Syndrom (93, 27, 44, 47, 74, 195, 161). Hierbei betrug die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET in der Rezidivdiagnostik 83-100% bzw. 74-100% (108). In der Früherkennung von Rezidiven ist die FDG-PET der MRT und CT überlegen (107). Ein Vorteil der Ganzkörper-FDG-PET ist die hohe Sensitivität der Methode für die Erkennung von Fernmetastasen und Zweitumoren. Durch ein genaueres Re-Staging kann das

1. Einleitung

therapeutische Vorgehen im Einzelfall beeinflusst werden: bei vorliegenden Fernmetastasen ist ein ausgedehntes operatives Vorgehen bei einem Tumorrezidiv meistens nicht indiziert. Nachteilig stellte sich allerdings heraus, dass ein erhöhter FDG-Uptake auch von posttherapeutischen entzündlichen Prozessen, Granulationen, und Ulzerationen verursacht wird, was zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann (165, 197).

1.4.3.2. PET und SPECT mit radioaktiv markierten Aminosäuren

Die Speicherung der radioaktiv markierten Aminosäuren ist ein spezifischerer Parameter der Tumorvitalität als die Glucoseaufnahme (145). In dieser Hinsicht stellt PET oder SPECT mit Aminosäuretracern eine sinnvolle Alternative zur FDG-PET dar. Die ^{11}C -Methionin-PET erscheint angesichts der potenziell höheren Spezifität für diesen Zweck vielversprechend (99, 106, 122), konnte allerdings wegen der aufwendigen und teuren Produktion sowie der eingeschränkten Verfügbarkeit keinen Einzug in die klinische Routine finden. SPECT mit einem synthetischen Aminosäurederivat 3- ^{123}I jodo- α -Methyl-L-Tyrosin (IMT) wurde in den ersten Studien an kleineren Patientenkollektiven als geeignet für die Rezidivdiagnostik und Therapiekontrolle von Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Hals-Bereich gefunden (48, 37, 38, 63). Dierickx et al. (38) berichtete in einer Gruppe von 17 Patienten über die Sensitivität der IMT-SPECT für den Rezidivnachweis von 93%. Die Autoren bemerkten, dass die hohe unspezifische Aufnahme des IMT in den Speicheldrüsen und im Gaumen diagnostische Schwierigkeiten bereitet und zu einer korrekten Beurteilung der IMT-SPECT-Aufnahmen anamnestische Informationen und morphologischen Daten herangezogen werden sollten (38). In der Studie von Henze et al. erreichte die IMT-SPECT eine mit der FDG-PET vergleichbare Treffsicherheit in der Erkennung von Kopf/Hals-Tumoren und war der MIBI-SPECT überlegen (63). Pauleit et al. (2006) evaluierten die Wertigkeit der FET-PET in der Diagnostik von unbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Kopf/Hals-Region (131) und fanden, dass die FET-PET im Vergleich zu der FDG-PET eine niedrigere Sensitivität,

1. Einleitung

jedoch eine höhere Spezifität besitzt. Der Einsatz der PET/CT mit FET in der Diagnostik von Kopf/Hals-Tumoren erscheint äußerst vielversprechend, hierzu liegen jedoch bis dato keine Literaturberichte vor.