

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober

Die prognostische Bedeutung einer Aminosäureaufnahme
in der L-[3-¹²³I]Iodo- α -Methyltyrosin-SPECT bei Patienten
mit Verdacht auf primäre oder rezidivierende Hirntumore

INAUGURAL- DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

vorgelegt von Birkel, Antje (geb. Schwarzrock)
aus Hannover
2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med.Dr. rer. nat. O. Schober
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Bothe

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Bothe

Zusammenfassung

Die prognostische Bedeutung einer Aminosäureaufnahme in der L-[3-¹²³I]Iodo- α -Methyltyrosin-SPECT bei Patienten mit Verdacht auf primäre oder rezidivierende Hirntumore

Antje Birkel

Ziel der Arbeit war es, die prognostische Bedeutung der Intensität und Ausdehnung der Aufnahme der radioaktiv markierten Aminosäure L-[3-¹²³I]Iodo- α -methyltyrosine (IMT) bei Patienten mit Verdacht auf primäre oder rezidivierende Hirn Tumore zu untersuchen.

In einer retrospektiven Analyse wurden 181 aufeinander folgende Patienten untersucht, bei denen eine IMT-SPECT durchgeführt worden war.

Histologisch fanden sich 53 Astrozytome (World Health Organization WHO-Grad I-III), 41 Glioblastome, 16 Metastasen, 13 Oligodendrogliome (WHO-Grad II-II) und 10 Medulloblastome. Die übrigen Diagnosen verteilten sich auf verschiedene parenchymale Tumoren und nicht-neoplastische Läsionen. Bei 69% der Patienten war eine tumorale IMT-Speicherung mit einem maximalen Aufnahmeindex (IMT_{max}) von 1.4 bis 6.2 nachweisbar. Unter Einbeziehung der gesamten Patientengruppe waren IMT_{max} und die Ausdehnung des speichernden Areals (IMT_{ext}) signifikante prognostische Faktoren für die Überlebenszeit. Bei separater Betrachtung von Primärtumoren und Rezidiven waren diese Parameter nur bei den Primärtumoren auf einem Niveau von $p < 0,01$ signifikant. Diese Signifikanz für IMT_{max} und IMT_{ext} ging verloren nachdem Patienten ausgeschlossen wurden, die keine IMT-Speicherung aufwiesen. Die multiple Regressionsanalyse mit IMT_{max} , IMT_{ext} , Alter und Tumor-Histologie ergab lediglich für IMT_{ext} einen unabhängigen prognostischen Wert.

Schlussfolgernd ergibt sich, dass im Wesentlichen das Fehlen oder Vorhandensein einer IMT-Speicherung von prognostischer Bedeutung bei Verdacht auf einen Hirntumor oder sein Rezidiv ist. Die Ausdehnung der Speicherung stellt eine geringe Zusatzinformation zu Histologie und Alter dar. Eine direkte Korrelation zwischen Speicher-Intensität und Prognose ist nicht gegeben. Der Wert der Methode für die Diagnose, den Nachweis der Ausdehnung und für Verlaufskontrollen von Gliomen ist davon unberührt.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2006

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	2
GRUNDLAGEN	6
Stoffwechsel und Aminosäureaufnahme im Gehirn:	6
Spezifische Eigenschaften des IMT:	8
Bisherige klinische Ergebnisse:	9
Fragestellung	11
PATIENTEN UND METHODEN	12
Patienten	12
IMT-SPECT	12
Klinischer Verlauf	14
Statistik	15
ERGEBNISSE	16
Patienten	16
IMT SPECT	18
Überlebenszeitanalysen	18
DISKUSSION	29
Klinischer Einsatz der Aminosäuren	32
SCHLUSSFOLGERUNGEN	33
ZUSAMMENFASSUNG	34
LITERATUR	35
DANKSAGUNG	40

EINLEITUNG

Primäre Hirntumoren gehen von den intrakraniellen Geweben wie der Glia, von Epithelien, den Meningen und selten von Neuronen aus.

Sekundäre Hirntumore sind Metastasen einer extracerebralen Primärgeschwulst, die per continuitatem, auf hämatogenen oder lymphogenem Ausbreitungsweg ins Gehirn gelangen und verdrängend oder infiltrierend wachsen.

Nach Berlit (4) beträgt die Inzidenz primärer Tumore des ZNS bei Erwachsenen 4,5/100000 Einwohner. Sie verursachen zwar nur 3-5% der Krebstode, gehören jedoch zu den häufigsten Tumoren bei Kindern und jungen Menschen. Anders als bei extrakraniellen Tumoren ist eine Metastasierung selten und tritt allenfalls durch Tumorzellverschleppung mit dem Liquor auf.

Die Gliome, insbesondere das Astrozytom und das Glioblastoma multiforme, machen beim Erwachsenen den größten Anteil der Hirntumore aus (45%).

Es folgen Meningeome (10%), Hypophysenadenome (10%), Neurinome (5%), Medulloblastome und Pinealome (5%), Kraniopharyngeome (5%) und andere seltenere Tumoren. Eine Reihe von ZNS-Tumoren weist einen charakteristischen Bezug zum Lebensalter auf. Medulloblastome, pilozytische Astrozytome und Ependymome werden gehäuft bei Kindern beobachtet, während Glioblastome und Meningeome Erkrankungen des mittleren Lebensalters sind.

Sekundäre Hirntumore machen etwa 20% der Hirntumore aus.

Das wesentliche Kriterium zur Beurteilung der Prognose ist das WHO-Grading, wobei das Glioblastom (WHO-Grad IV) von besonders ungünstiger Prognose ist und das mittlere Überleben nach Erstdiagnose ohne Behandlung nur 3-4 Monate beträgt. Weniger als 5% der Patienten überleben 5 Jahre oder länger nach der initialen Diagnosestellung. Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten, wie die initiale Operation, die Chemotherapie und die perkutane Strahlentherapie, verlängern das mittlere Überleben nur um ca. 1 Jahr.

Patienten mit niedrig malignen Gliomen können Jahre überleben, aber in Folge des infiltrativen Wachstums dieser Tumore ist eine komplette Resektion selten

möglich. Sie bilden meist Rezidive und tendieren in diesen Fällen zur Entdifferenzierung.

Die ungünstige biologische Eigenschaft der Tumore führte zu einer intensiven Suche nach neuen therapeutischen Möglichkeiten, wie die intraoperative Radiotherapie (IORT), Laser-Operationstechniken und Gen-Therapien. Der Nachweis eines therapeutischen Vorteils dieser neuen Therapien steht allerdings noch aus.

In Abhängigkeit von der primären Tumorlokalisation und der Aggressivität des Tumorwachstums führen Hirntumore zu einer charakteristischen Progression klinischer Zeichen und neurologischer Ausfälle. Oft stehen initial unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie eine Wesensveränderung, eine psychomotorische Verlangsamung und eine Apathie im Vordergrund. Auch können epileptische Anfälle als erste Manifestation eines Hirntumors auftreten.

Im weiteren Verlauf treten dann lokalisatorisch bedeutsamere Symptome wie Aphasien und Apraxien, gehäufte fokale oder generalisierte epileptische Anfälle, sensomotorische Ausfälle, Blasenstörungen oder eine Ataxie auf. Bei großen Tumoren oder bei Tumoren, die eine Liquorzirkulationsstörung verursachen, kann es zu einer Zunahme des intrakraniellen Druckes kommen. Diese führt zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Die Dauer der Vorgeschichte korreliert hierbei mit dem histologischen Tumorgrad. Die Symptomdauer bis zur Diagnosestellung ist bei Patienten mit entdifferenzierten malignen Tumoren kurz (4).

Für die Diagnose und Differentialdiagnose hirneigener Tumoren sind bildgebende Verfahren und hier insbesondere die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) etabliert. Lokalisation, Binnenstruktur und der Nachweis von Störungen der Blut-Hirn-Schranke charakterisieren die meisten Tumoren gut. Limitiert ist die Aussagekraft bei Tumoren mit umgebendem Ödem und bei Tumoren die sich gegen das normale Hirngewebe schlecht abgrenzen und keine Blut-Hirn-Schranken Störung aufweisen (29).

Weiterhin hat sich die Untersuchung des Glukosestoffwechsels mit [¹⁸F]-fluorodeoxyglukose (FDG) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als aussagekräftiges Verfahren zur Beurteilung von cerebralen Gliomen erwiesen.

Es konnte gezeigt werden, dass Tumore mit einer hohen Glukoseaufnahme in der Regel ein malignes biologisches Verhalten zeigen. Die Intensität der regionalen Glukoseaufnahme korreliert mit der Dichte der anaplastischen Zellen und eine hohe FDG-Anreicherung korreliert mit dem histopathologischen Malignitätsgrad. Ein hoher FDG-Uptake ist ein Indikator für eine schlechte Prognose, auch in einer histologisch homogenen Gruppe von niedriggradigen Tumoren (7, 8, 10). Durch Beachtung der regionalen Verteilung des Glukosestoffwechsels können Regionen mit besonders hohem Stoffwechsel und somit entdifferenzierten Tumoranteilen für die gezielte Biopsie-Entnahme mit Vermeidung oder Reduktion eines „Sampling errors“ identifiziert werden. Auch ermöglicht die FDG-PET eine recht zuverlässige Unterscheidung zwischen Rezidiv und Radionekrose (3, 11, 16). Ein Problem der PET-Diagnostik mit FDG ist der relativ hohe Glukosestoffwechsel in normalem Hirngewebe. Eine Abgrenzung des Tumors vom gesunden Hirngewebe ist deshalb mit der FDG-PET häufig schwierig, so dass ohne die zusätzliche Information aus CT und MRT die Beurteilung kleiner kortexnaher Tumore eingeschränkt ist. Zusätzlich wurden seit Anfang der 80er Jahre PET-Studien mit ^{11}C -markierten Aminosäuren, insbesondere mit L- ^{11}C Methionin (MET) durchgeführt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des ^{11}C ($T_{1/2} = 20$ min), wurde die synthetisierte Aminosäure L-3- ^{123}I iod-methyltyrosin (IMT) für die Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) Diagnostik aufgegriffen (5, 20). Seitdem wurden in einer Reihe experimenteller und klinischer Studien die Mechanismen der IMT-Anreicherung untersucht, die Aussagekraft des Verfahrens mit etablierten Untersuchungsverfahren verglichen und die klinische Wertigkeit geprüft. Sie haben gezeigt, dass die bildgebende Diagnostik mit IMT-SPECT zur Differenzierung von nicht-neoplastischen Läsionen und Hirn-Tumoren wertvoll ist. Auch ist das Verfahren zur Erkennung von Rezidiven hilfreich (2, 13, 23, 24). Ähnlich wie MET PET ist die Rolle des IMT in der Frage des nicht-invasiven Grading umstritten, wie von Matheja und Schober (31) diskutiert. Manche Studien berichten über eine Übereinstimmung der proliferativen Aktivität mit dem IMT-Uptake, andere finden die Ergebnisse in dieser Hinsicht weniger überzeugend.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Bewertung der prognostischen Bedeutung des Vorhandenseins, der Intensität und der Ausdehnung des

regionalen Aminosäure-Uptakes bei Patienten mit Verdacht auf primäre oder rezidivierende Hirntumore.

GRUNDLAGEN

Stoffwechsel und Aminosäureaufnahme im Gehirn

Das Gehirn des erwachsenen Menschen wiegt bei 95% der Männer 1340 g - 1550 g und der Frauen 1200 g - 1370 g. Durch den hohen Energie-Bedarf des Gehirns ist die auf das Gewicht bezogene Durchblutung sehr hoch. Bei normaler Belastung liegt der Anteil bei 15% des Herzminutenvolumens (36, 37). Des Weiteren liegt der Energieverbrauch des Gehirns unter „Ruhebedingungen“ höher als der aller anderen Organe. Unter Normalbedingungen verbraucht das menschliche Gehirn etwa 20% des Sauerstoffumsatzes, bei Kindern sogar 50%. Der Sauerstoffmetabolismus eines durchschnittlichen Gehirns von 1400 g wird mit 2,2 mmol/min angegeben, entsprechend 156 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$. Die CO_2 -Produktionsrate liegt ebenfalls bei 156 $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$. Dies weist auf eine ausschließliche Verwendung des Sauerstoffes zur Verbrennung von Kohlehydraten hin.

Die Austauschvorgänge zwischen Blut und interstitieller Flüssigkeit finden hauptsächlich in den Kapillaren statt. Die Endothelzellen stellen den Ort der Blut-Hirn-Schranke dar. Der Barrierewirkung liegen bilamelläre Lipid-Protein-Doppelschichten zugrunde, deren Aufbau über Permeabilität und Transporteigenschaften bestimmt. Das Gerüst der Membran bildet nach heutiger Vorstellung in der Hauptsache die Lipiddoppelschicht. Die Membranproteine sind der Lipiddoppelschicht teilweise aufgelagert, in sie eingebettet oder durchdringen sie vollständig. Die Lipiddoppelschicht besteht aus amphipatischen Lipiden, die neben ihrer Lipideigenschaft auch hydrophile Eigenschaften besitzen. Es handelt sich überwiegend um Phospholipide (über 60%), Cholesterol und Glykolipide. Die Moleküle bestehen aus polaren und somit hydrophilen Köpfen und deren beiden Ketten aus nichtpolaren, verschieden langen lipophilen Fettsäureresten (36).

Für den Transport von Substanzen durch die Membranen sind drei differente Mechanismen zuständig. Sie werden teilweise von den Eigenschaften der Lipiddoppelschicht und der Membranproteine beeinflusst. Man unterscheidet zwischen einfacher passiver Diffusion (Diffusion in Richtung eines vorhandenen Konzentrationsgradienten ohne äußere Energiezufuhr und vermittelnde Enzyme, z.B. Wasser), erleichterter passiver Diffusion (Diffusion mit Hilfe einer

Sättigungskinetik eines spezifischen, in die Zellmembran eingebauten Carrierproteins, z.B. Glukose) und aktiven Transport.

Der aktive Transport durch Membranen erfolgt mit Hilfe eines energieverbrauchenden Mechanismus gegen ein bestehendes Konzentrationsgefälle. Ebenso wie bei der erleichterten Diffusion sind die Membranproteine dafür verantwortlich. Die Transportkapazität wird durch die Anzahl der Membranproteine begrenzt. Auf diese Weise werden z.B. geladene Ionen und Aminosäuren transportiert (36).

Die Extraktion von nahezu allen Aminosäuren im Gehirn ist mit nur ca. 1% zwar sehr gering, sie erfolgt jedoch relativ schnell. Für eine Reihe von Aminosäuren ist die Inkorporation in Proteine der dominierende Reaktionsweg.

Proteine spielen für die Speicherung von Informationen sowie für die Bildung neuer Synapsen im Gehirn eine wesentliche Rolle. Nach Transport über die Blut-Hirn-Schranke und die Zellmembran werden Aminosäuren in die verschiedenen Proteine inkorporiert. Es bietet sich daher an, entsprechende Aminosäuren (z.B. Tyrosin) radioaktiv zu markieren und für die Messung des Proteinumsatzes zu verwenden. So zeigt z.B. ^{18}F -Ethyl-Tyrosin ein völlig physiologisches Verhalten mit Einbau in die verschiedenen Proteinbanden. Demgegenüber handelt es sich bei dem für die SPECT eingesetzten ^{123}I -Methyltyrosin (IMT) um einen Enzyminhibitor, der lediglich die Messung des Aminosäuretransports, nicht jedoch des Stoffwechsels zulässt. Dennoch lässt sich IMT für den Nachweis von Hirntumoren einsetzen, da diese nicht nur eine gesteigerte Proteinsyntheserate haben, sondern auch der Aminosäure-Transport erhöht ist (36).

Eine Vielzahl von Aminosäuren wurde mit Positronen emittierenden Isotopen, hauptsächlich mit ^{11}C markiert. Von diesen wurde L-[methyl- ^{11}C]methionin in großem Maße für PET-Studien verwendet, weil es eine hohe Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität aufweist und die Markierung mit ^{11}C gut durchführbar ist. Es zeigte sich in Tierexperimenten, dass eine Hemmung der Proteinsynthese den MET-Uptake in Tumoren und im Gehirn im Messzeitraum nicht beeinflusst (17). So kann angenommen werden kann, dass eher Änderungen des Aminosäuretransportes, als eine gesteigerte Proteinsynthese Ursache für einen erhöhten Uptake in Tumoren sind. Diese und andere Studien (43) belegen, dass Veränderungen im Transport von Aminosäuren ein

entscheidender Faktor für den gesteigerten Uptake von Aminosäuren in Hirntumoren sind.

Spezifische Eigenschaften des IMT

IMT ist im Gegensatz zu Methionin eine unphysiologische Aminosäure. Eine umfangreiche Evaluierung der physiologischen Akzeptanz und der Mechanismen der zellulären Aufnahme des Tracers war daher erforderlich.

Im Rahmen der Anwendung von IMT bei Hirntumoren ab 1987 wurde das metabolische Verhalten von IMT bei Mäusen näher untersucht (26). Bei der Analyse des Hirngewebes 40 min p.i. mittels Gel-elektrophoretischer Chromatographie zeigte sich keine Inkorporation von IMT in zerebrale Proteine. Mehr als 95% der Radioaktivität liegen zu diesem Zeitpunkt im Gehirn als intaktes IMT vor, d.h. es werden keine nennenswerten Mengen von Metaboliten im Gehirn produziert oder aus dem Plasma innerhalb einer Stunde p.i. aufgenommen. Dies gilt allgemein als günstig, da das Auftreten radioaktiver Metaboliten die Interpretation der Radioaktivitätsverteilung erschwert.

Mehrere Untersuchungen ergaben Hinweise darauf, dass IMT in der Leber metabolisiert wird und beim Abbau in geringen Mengen freies Iodid entsteht (18, 19, 26). Dies ist von klinischer Bedeutung, da eine vermehrte Strahlenexposition der Schilddrüse zu erwarten ist. Diese kann jedoch durch Blockade der thyreoidalen Iodaufnahme mittels Perchlorat oder Iodid verhindert werden. Es zeigte sich ferner, dass der IMT-Transport durch die Blut/Hirn-Schranke dem des Muttersubstrates L-Tyrosin ähnlich ist, d.h. er unterliegt einer Sättigungskinetik, ist temperaturabhängig und durch L-Tyrosin hemmbar (19).

Neuere Untersuchungen zur Transportkinetik von IMT an C6-Ratten-Gliomzellen und menschlichen Gliomzellen zeigen, dass der Transport von IMT zu etwa 80% natriumabhängig ist und durch BCH (2-Aminobicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylsäure) zu 90% gehemmt werden kann (27, 35). Dieses Verhalten legt einen Transport über den L-Aminosäure-Carrier nahe. Weiterhin zeigte sich in diesen Experimenten, dass die zelluläre IMT-Aufnahme von der Proliferationsgeschwindigkeit abhängt.

Obwohl IMT nicht in Proteine eingebaut wird, zeigt sich sowohl in Tumoren, als auch im Hirngewebe eine den natürlichen Aminosäuren ähnliche Anreicherung

(25, 28), da für die primäre Aufnahme von Aminosäuren in Hirntumoren und im Gehirn Transportprozesse dominieren. Diese laufen schneller ab als die Proteininkorporation (17). Die metabolischen Eigenschaften primärer oder rezidivierender Hirntumore erleichtern die Unterscheidung zu nicht neoplastischen Läsionen.

In Hinblick auf die Ganzkörperverteilung ist anzumerken, dass 50-60% der applizierten Radioaktivität innerhalb von 3 Stunden über die Nieren ausgeschieden wird.

Bisherige klinische Ergebnisse

Da die meisten Erkenntnisse zu den Aufnahmemechanismen und der klinischen Bedeutung radioaktiv markierter Aminosäuren bislang mit PET und MET gewonnen wurden, ist der Vergleich zu diesem Standardverfahren von wesentlicher Bedeutung. In einer prospektiven Studie wurden mit MET-PET und IMT-SPECT die Darstellung und Ausdehnung zerebraler Gliome verglichen (2). Bezüglich des Aufnahmequotienten ergaben sich geringfügige Vorteile für MET, einzelne Tumore speicherten allerdings IMT intensiver als MET. Die Tumorausdehnung wurde mit beiden Verfahren, nach Anpassung der räumlichen Auflösung, identisch wiedergegeben. Auch zeigt sich tierexperimentell eine gute Übereinstimmung der Darstellung der Tumorausdehnung durch die ¹²⁵I-IMT-Autoradiographie mit der tatsächlichen Tumorausdehnung im histopathologischen Schnitt (25).

Das besondere Potential von SPECT- und PET-Studien mit radioaktiv markierten Aminosäuren liegt im Nachweis und in der verbesserten Darstellung der Ausdehnung zerebraler Gliome. Trotz begrenzter räumlicher Auflösung bietet die spezifische Anreicherung der Aminosäuren im Gliomgewebe eine diagnostische Information, die sich von der Darstellung der Strukturveränderungen in der CT und MRT wesentlich unterscheidet.

Bei niedriggradigen Gliomen ist die Definition der Tumorausdehnung mit CT und MRT schwierig, da in der Regel keine oder nur eine geringe Kontrastmittelanreicherung vorliegt. In diesen Fällen ist es oft unmöglich, Tumorgewebe und Ödem voneinander zu differenzieren. Die Einschränkungen der MRT bei hochgradigen Tumoren wurden eingangs beschrieben. Es mag in Frage gestellt werden, ob bei dem infiltrativen Wachstum von Gliomen und der

begrenzten Möglichkeit einer kurativen Operation die Darstellung der Tumorausdehnung klinisch bedeutsam ist. Entsprechende MR-tomographische Untersuchungen weisen allerdings darauf hin, dass dem Nachweis makroskopisch fassbaren Resttumors eine ungünstige prognostische Bedeutung zukommt (1). Somit sind eine Erfassung aller soliden Tumoranteile und eine sichere Unterscheidung gegen normales oder reaktiv verändertes Hirngewebe für eine gezielte Therapieplanung aussichtsreich.

Die verbesserte Darstellung der Ausdehnung zerebraler Gliome mit radioaktiven Aminosäuren ist für MET-PET umfangreicher und genauer untersucht worden als für IMT-SPECT. Das Potential radioaktiv markierter Aminosäuren bei der Darstellung der Ausdehnung von Gliomen wurde erstmalig am Falle eines Patienten mit einem Glioblastom deutlich, der wenige Tage nach einer PET Untersuchung mit MET und [¹¹C]Glukose sowie einer CT vor und nach Gabe von Kontrastmittel verstarb. Der direkte Vergleich der Bildgebenden Verfahren mit dem Hirnschnitt nach Obduktion ergab eine genaue Übereinstimmung der histologischen Tumorausdehnung mit der MET-Anreicherung, während die anderen Verfahren die reale Tumorausdehnung erheblich unterschätzten. Von mehreren Arbeitsgruppen wurde daraufhin bei einer größeren Anzahl von Patienten die Darstellung der Tumorausdehnung mit MET-PET mit der in CT und MRT verglichen. Als Referenzmethode dienten meist stereotaktische Serienbiopsien. Es konnte gezeigt werden, dass die MET-PET das zuverlässigste Verfahren ist, um die Ausdehnung zerebraler Gliome zu erfassen (9, 32, 33, 39).

Auch die Unterscheidung neoplastischer und nicht-neoplastischer Läsionen ist ein Potential der Bildgebung mit radioaktiven Aminosäuren. In einer Studie bei 196 Patienten mit fokalen Hirnläsionen (15) ermöglichte die MET-PET die Differenzierung von Gliomen und nicht-tumoralen Läsionen in fast allen Fällen. Die MET-Anreicherung war unabhängig von der Kontrastmittelanreicherung in CT und MRT. Niedriggradige Gliome zeigten eine vermehrte MET-Anreicherung in 28 von 31 Fällen, die sich als sehr nützlich erwies, um die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors nachzuweisen. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Untersuchung mit MET geeignet ist, in Gliomen die Regionen mit den stärksten anaplastischen Veränderungen zur Planung der Biopsie zu identifizieren (11).

Die Eignung der IMT-SPECT zur Abgrenzung hirneigener Tumore gegen nicht-neoplastische Veränderungen wurde ebenfalls nachgewiesen (23). Allerdings war die Unterscheidung von nicht-tumoralen Läsionen und niedriggradigen Gliomen mit geringer IMT-Anreicherung nicht möglich. Dies wurde auch in weiteren Studien bestätigt (30, 44).

Die Frage der Darstellung der Tumorausdehnung wurde im Vergleich zur Kernspintomographie untersucht (12). Es zeigte sich mit der IMT-SPECT eine im Mittel mehr als doppelt so große Tumorausdehnung wie in der T1-gewichteten MRT nach Kontrastmittelgabe. Die Ausdehnung in der T2-Wichtung, die auch das peritumorale Ödem einschließt, war allerdings wiederum etwa doppelt so groß wie die IMT-Ausdehnung. Bei etwa einem Viertel der Patienten wurden IMT aufnehmende Tumoranteile außerhalb der pathologischen Signalanhebung in der T2-Wichtung gefunden. Unter der Annahme einer korrekten Wiedergabe der Tumorausdehnung durch die IMT-SPECT änderte sich das Zielvolumen der Strahlentherapie um 5% und das Boostvolumen immerhin um 37%. Eine histopathologische Verifizierung und der Nachweis, dass sich durch die Verwendung der Zusatzinformation die Prognose verbessert, stehen allerdings noch aus.

Insgesamt zeigen die bisherigen Studien mit IMT und anderen radioaktiv markierten Aminosäuren übereinstimmend Vorteile zur Darstellung der Ausdehnung von Gliomen. Einschränkend ist die fehlende Validierung der IMT-SPECT mittels stereotaktischer Serienbiopsien zu nennen. Aufgrund der dokumentierten Übereinstimmung zwischen IMT und MET kann aber die klinische Validität der IMT-SPECT bei dieser Indikation mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung der prognostischen Bedeutung einer gesteigerten Aminosäureaufnahme bei Patienten mit vermuteten primären oder rezidivierenden Hirntumoren.

PATIENTEN UND METHODEN

Patienten

In die retrospektive Untersuchung wurden 181 aufeinander folgende Patienten (99 männlich, 82 weiblich) einbezogen, die zwischen November 1992 und Dezember 1996 mit der IMT-SPECT untersucht worden waren. Der Altersmedian betrug 49,8 Jahre (1-86 Jahre). Die meisten Patienten wurden von den Kliniken der Neurochirurgie, der Neurologie, der pädiatrischen Neurologie und der Kinderonkologie überwiesen. Bei 89 Patienten bestand der Verdacht auf einen primären Hirntumor, 80 Patienten wurden zur Differenzierung eines vermuteten Rezidives gegen Narben oder entzündlichen Läsionen untersucht. Bei 12 Patienten ließ sich der Krankenakte nicht eindeutig entnehmen, ob oder welche Operationen vorangegangen waren. Ein schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung wurde entsprechend dem in der Nuklearmedizinischen Klinik verwendeten Protokoll von den Patienten und/oder ihren gesetzlichen Vertretern (bei Patienten unter 18 Jahren) gegeben.

IMT-SPECT

Nach Blockade der thyreoidalen Iodaufnahme mit Perchlorat wurden 110-150 MBq ^{123}I -IMT (auf das Körpergewicht adaptiert) intravenös injiziert.

Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt mindestens 4 Stunden nüchtern. Die Aufnahme wurde 10 Minuten nach der intravenösen Injektion mit der 3-Kopf-Gamma-Kamera MULTISPECT 3 (Siemens Gammasonics, USA) mit Mittelenergie-Kollimatoren angefertigt. Es wurden bei einer 360° Rotation über 96 Winkel (3x32; 3.75°/Schritt) Bilder von jeweils 60 sec Dauer in einem 128x128 Matrix Format aufgenommen (Pixelgröße 3.56 x 3.56 mm). Jedes Bild hatte zwischen 15000 und 25000 Impulse. Transaxiale Tomogramme wurden ohne Vorfilterung mit einer gefilterten Rückprojektion rekonstruiert (Butterworth Filter der 10ten Ordnung, Cutoff-Frequenz 0.35 Nyquist). Die Abschwächungskorrektur wurde nach Chang mit einem Koeffizienten μ von 0.11 cm^{-1} durchgeführt. Die Auflösung der rekonstruierten Bilder betrug 14 mm FWHM (full width at half maximum) und die Schichtdicke ca. 7 mm.

Die Daten von 178 Untersuchungen wurden von einem einzelnen erfahrenen Untersucher neu bewertet, dem die klinischen und pathologischen Daten unbekannt waren. Die Daten von 2 Studien waren beschädigt und konnten nicht mehr vom Archivmedium überspielt werden. Ein weiterer Patient mit einem Tumor des Rückenmarkes wurde ebenfalls ausgeschlossen, da eine Auswertung nach dem Standardprotokoll nicht möglich war.

Die Daten wurden zu einer Sun SPARC 20 Workstation (Sun Microsystems, Inc., Palo Alto, Californien) transferiert und mit einem 3-dimensionalen Darstellungsprogramm (MPITool; Advanced Tomovision, Ertstadt, Deutschland) abgebildet. Im ersten Schritt wurde beurteilt, ob ein pathologischer Uptake erkennbar war. Die transaxiale Schicht mit dem größten Tracer-Uptake wurde ausgewählt und eine Isokontur-Region wurde automatisiert um das Tumormaximum herum generiert. Der Cutoff dieser Region lag zwei Standardabweichungen über der Durchschnittsaktivität einer Referenzregion. Diese polygonale Referenzregion umfasste die kontralaterale Hemisphäre oder bei Tumoren, die die Mittellinie überschritten die jeweils unauffällige vordere und hintere Hälfte des Gehirns (Abb. 1).

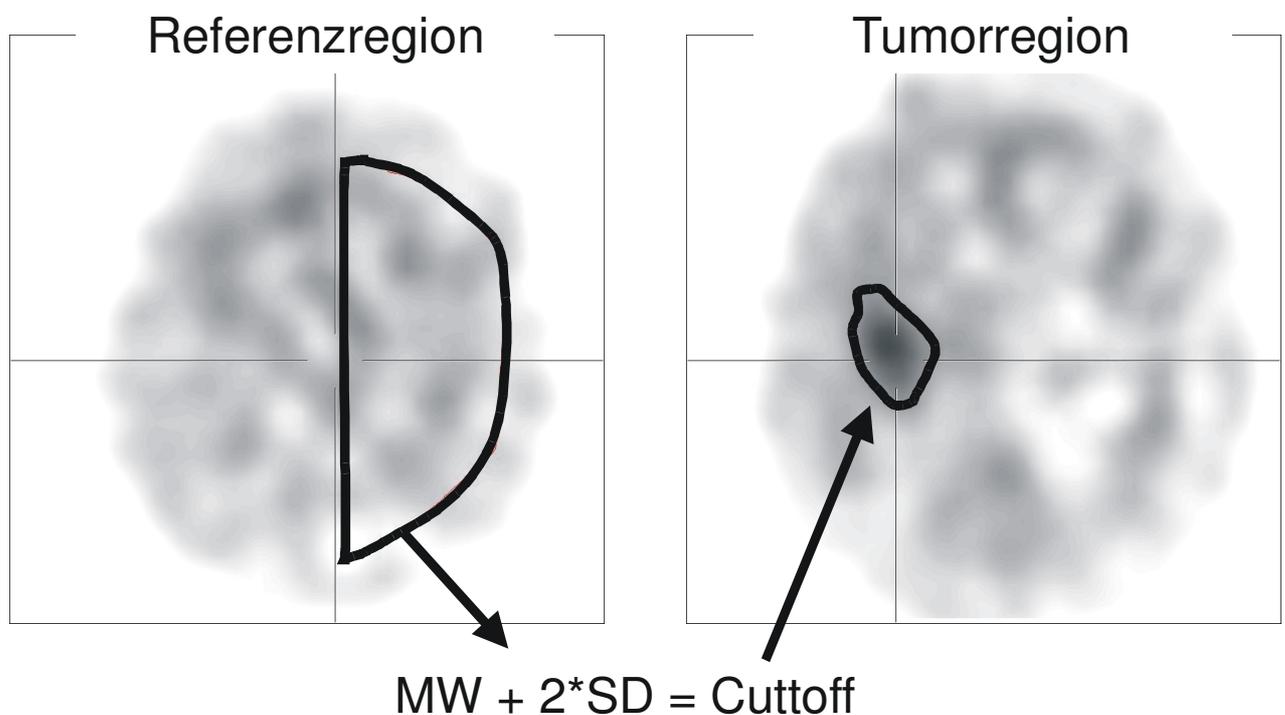


Abb. 1 Methodik der Auswertung IMT_{\max} und IMT_{ext}

Mittlerer Uptake, maximaler Uptake und Größe der Region (IMT_{ext}) wurden ermittelt. Ein Speicherindex wurde als Quotient aus dem maximalen Tumor-Uptake und dem mittlerem Uptake in der Referenzregion berechnet (IMT_{max}). Ein Speicherindex unter Verwendung des mittleren Tumor-Uptake wurde ebenfalls berechnet, um zu prüfen, ob hierdurch eine zusätzliche unabhängige Information gewonnen wird. Bei Patienten ohne pathologischen Uptake wurde IMT_{max} auf 1.0 und IMT_{ext} auf 0 gesetzt.

Klinischer Verlauf

Zielparameter des klinischen Verlaufes war das Überleben. Eine differenzierte Analyse des rezidivfreien Überlebens erschien aufgrund der Aggressivität der untersuchten Tumorentität und aufgrund des relativ langen Beobachtungsintervalls für die Erhebung valider Daten nicht erforderlich.

Für die Erhebung des Überlebens wurde auf Daten der beteiligten zuweisenden Einrichtungen zugegriffen. In diesen Einrichtungen wurden die Patienten einer standardisierten Tumornachsorge unterzogen. Die Zeit von der SPECT Untersuchung bis zur letzten Kontrolle wurde zur Berechnung der Überlebensraten herangezogen.

Die Todesdaten verstorbener Patienten wurden dem örtlichen Krebsregister entnommen, soweit sie nicht durch die beteiligten Kliniken bekannt war. Bei allen Patienten, bei denen auf diese Weise keine weiteren Daten gefunden werden konnten, wurde der Hausarzt mit einem standardisierten Fragebogen nach dem Datum des letzten Kontaktes und dem Gesundheitszustand befragt.

Die Ergebnisse von histologischen und Bildgebenden Untersuchungen, die später als 2 Wochen nach der Indexuntersuchung erhoben wurden, wurden nicht systematisch berücksichtigt, weil die Protokolle zu unterschiedlich waren, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

In Fällen eines Rezidivverdacht, wurden die histologischen Daten der ersten OP herangezogen, weil nur ein geringer Teil der Patienten erneut operiert wurden und weil im Rahmen der Analyse die prognostische Signifikanz der ersten Histologie bewertet werden sollte. Dies ist für die Frage der prognostischen Aussagekraft der IMT-Untersuchung in der Situation eines vermuteten Rezidivtumors untergeordnet. Gemäß des natürlichen Verlaufes der

Erkrankung waren einige der tatsächlich operierten Rezidivtumoren histologisch höher maligne als der Primärtumor.

Statistik

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem SPSS Softwarepaket durchgeführt (SPSS Inc., Chicago Il.). Eine mögliche Beziehung zwischen IMT_{max} , mittlerem IMT Uptake sowie IMT_{ext} wurde mit dem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten überprüft. Der Median der Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier Methode ermittelt.

Die Unterschiede der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom histologischen Grading, vom Wert des IMT_{max} (kleiner oder größer als der Median) und vom IMT_{ext} (kleiner oder größer als der Median) wurden mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz untersucht.

Nach Aufteilung der Patienten in vermutete Primärtumore und Rezidive wurde die prognostische Bedeutung von IMT_{max} mit Hilfe von Kaplan-Meier-Plots in histologisch homogenen Subgruppen untersucht.

Um eine mögliche Bedeutung des IMT über das Tumor-Grading hinaus zu untersuchen wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt, die das WHO-Grading, Alter, IMT_{max} und IMT_{ext} korrelierten.

Nach Ausschluss von Patienten ohne fokal pathologischen Uptake wurde die Auswertung wiederholt. Aufgrund der multiplen Vergleiche wurden nur eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.01$ als statistisch signifikant zugelassen. Nur bei der multiplen linearen Regressionsanalyse wurden Fehlerwahrscheinlichkeiten von $p < 0.05$ erlaubt.

ERGEBNISSE

Patienten

Aus der Primärhistologie oder den klinischen Beobachtungen ergaben sich die folgenden Diagnosen: 53 Astrozytome WHO-Grad I-III, 41 Glioblastome, 16 Metastasen von extracerebralen Primär-Tumoren, 13 Oligodendrogliome WHO-Grad II-III, 10 Medulloblastome, 6 Ependymome WHO-Grad II-III, 4 gemischte Oligo-Astrozytome WHO-Grad II. Bei 17 Patienten lies sich keine endgültige Diagnose ermitteln. Bei den anderen Patienten fand sich eine Mischung seltener Tumoren, Entzündungen oder vaskulärer Läsionen. Eine Zusammenfassung der histologischen Diagnosen ist in *Tab.1* dargestellt.

Tabelle 1. Primärhistologie von vermuteten Primär- und Rezidivhirntumoren.
Die Rezidivtumoren wurden nicht systematisch histologisch gesichert.

Diagnose	Primärtumor	Rezidiv	Voroperation unbekannt	IMT positive Fälle	IMT negative Fälle
Astrozytom Grad I-III	20	32	1	44	7
Glioblastom	25	15	1	35	6
Oligodendrogliom	3	10	0	10	3
Medulloblastom	2	7	1	2	8
Ependymom	1	5	0	0	6
Astro-Oligodendrogliom gemischt	0	3	1	4	0
Lymphom	2	0	0	2	0
Primitiver neuroektodermaler Tumor	0	1	0	0	0
Pinealer parenchymaler Tumor	1	0	0	0	1
Meningosarcom	0	1	0	0	1
Meningiom	1	0	0	1	0
Kraniopharyngiom	0	1	0	1	0
Gangliogliom	1	0	0	1	0
Metastasen	12	4	0	9	7
Dysembryoplastischer Tumor	0	0	1	1	0
Epidermoid	1	0	0	1	0
Entzündung	2	0	0	0	2
Multiple Sklerose	1	0	0	0	1
Narbengewebe	1	0	0	1	0
Infarkt	4	0	0	2	2
Echinococcus Zyste	1	0	0	0	1
Commotio cerebri	1	0	0	0	1
Angiom	1	0	0	0	1
Unbekannt	9	1	7	8	9

IMT= L-[3-¹²³I]-iodo- α -methylthyrosin

Bei 170 von 181 Patienten waren Daten der Verlaufskontrollen über einen Zeitraum von bis zu 7,8 Jahren verfügbar. Der Median der Überlebenszeit betrug 1,5 Jahre (Kaplan-Meier-Methode, 95% Konfidenz- Intervall 1,1 bis 1,8 Jahre). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 116 von 170 Patienten (68%) verstorben. Bei 11 Patienten (6,1%) konnten keine Informationen über den Verlauf gewonnen werden.

IMT SPECT

Wie oben beschrieben wurden die Daten von 178 SPECT-Scans retrospektiv ausgewertet. In der rein visuellen Analyse fand sich ein pathologischer fokaler Tracer-Uptake in 122 (69%) von 178 Studien. IMT_{max} lag zwischen 1,4 und 6,2 (der Median ohne negativen Fälle lag bei 2.2; unter Einschluss der negativen Fällen bei 2.0). Die mit IMT gemessene Tumorausdehnung (IMT_{ext}) in der axialen Schicht mit der größten Ausdehnung des Tumors, lag zwischen 61 bis 4081 Voxel (Median, Fälle ohne IMT Anreicherung ausgeschlossen, 685 Voxel; Median, Fälle ohne IMT Anreicherung eingeschlossen, 351 Voxel). Wegen einer hoch signifikanten linearen Korrelation zwischen dem mittleren IMT-Uptake und dem IMT_{max} , wurde nur noch IMT_{max} in der weiteren Auswertung verwendet (Pearson's Korrelationskoeffizient $r=0.96$; $p < 0.01$). Die Beziehung zwischen IMT_{max} und IMT_{ext} war geringer ausgeprägt, erreichte aber dennoch ein hohes Signifikanzniveau (Pearson's Korrelationskoeffizient $r=0.69$; $p < 0.01$). Die initialen histologischen Diagnosen der Patienten mit und ohne pathologischen fokalen IMT-Uptake sind in *Tab.1* zusammengefasst.

Überlebenszeitanalysen

Die Kaplan-Meier-Plots der Überlebenszeiten in den verschiedenen Untergruppen sind in den Abbildungen 2 und 3 gezeigt.

Wie erwartet, war das WHO-Grading des Primärtumors entscheidend für die Prognose: bei Patienten mit Tumoren WHO-Grad II, betrug die mediane Überlebenszeit 3,6 Jahre, bei Patienten mit Tumoren WHO-Grad III 1,3 Jahre und bei Patienten mit Tumoren WHO-Grad IV 11 Monate.

Überlebensraten für nicht-neoplastische Läsionen (X) und für Tumore WHO-Grad I konnten nicht berechnet werden, weil die Zahl der Patienten klein war und nur wenige starben (*Abbildung 2a*).

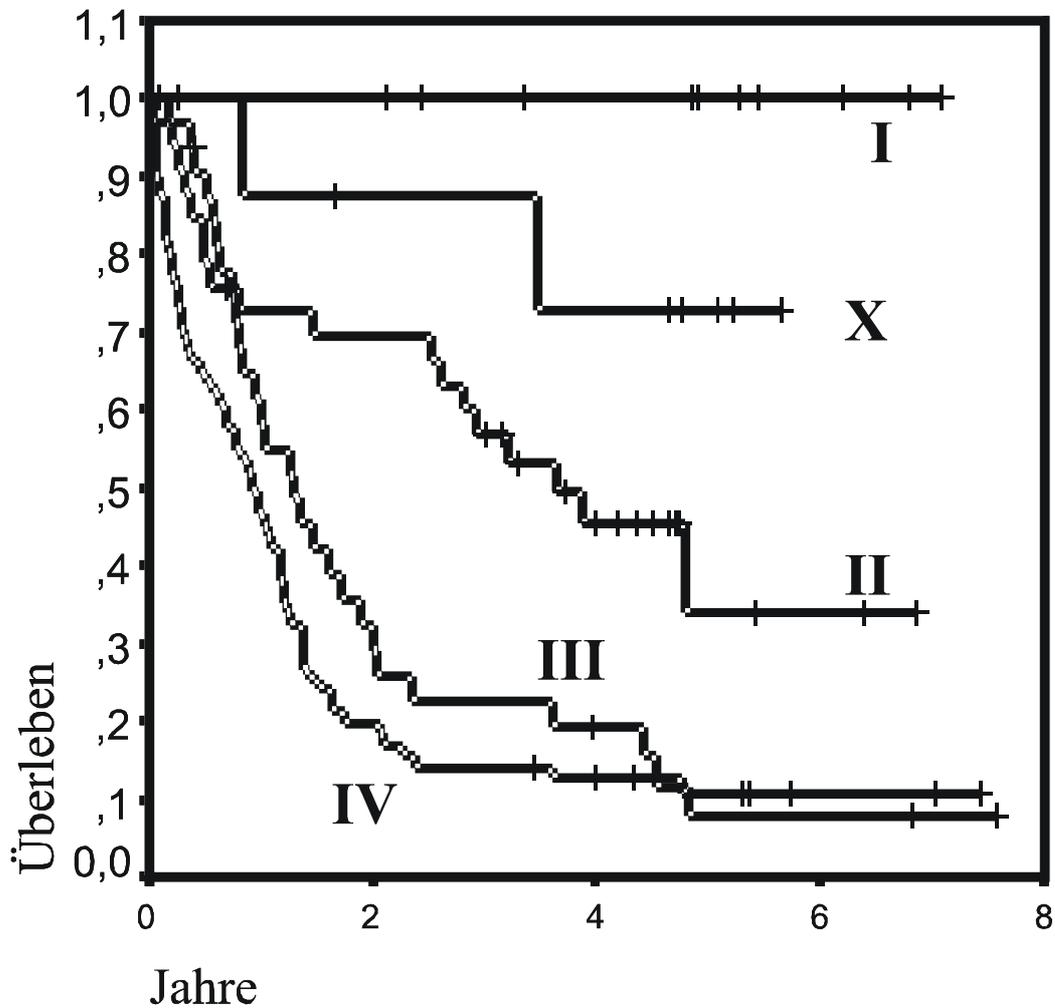


Abb. 2a Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten aller Patienten. Es werden Patienten mit Hirntumoren nach dem WHO Grading (WHO I-IV) unterschieden und mit Patienten mit nicht malignen Läsionen (X) verglichen.

Ein IMT_{max} über einer Schwelle von 2,0 war mit einer schlechten Prognose assoziiert (Median der Überlebenszeit 1,0 Jahr gegenüber 3,6 Jahre bei Patienten unter dieser Schwelle; Log-rank-test $p < 0,001$; Abb.2b).

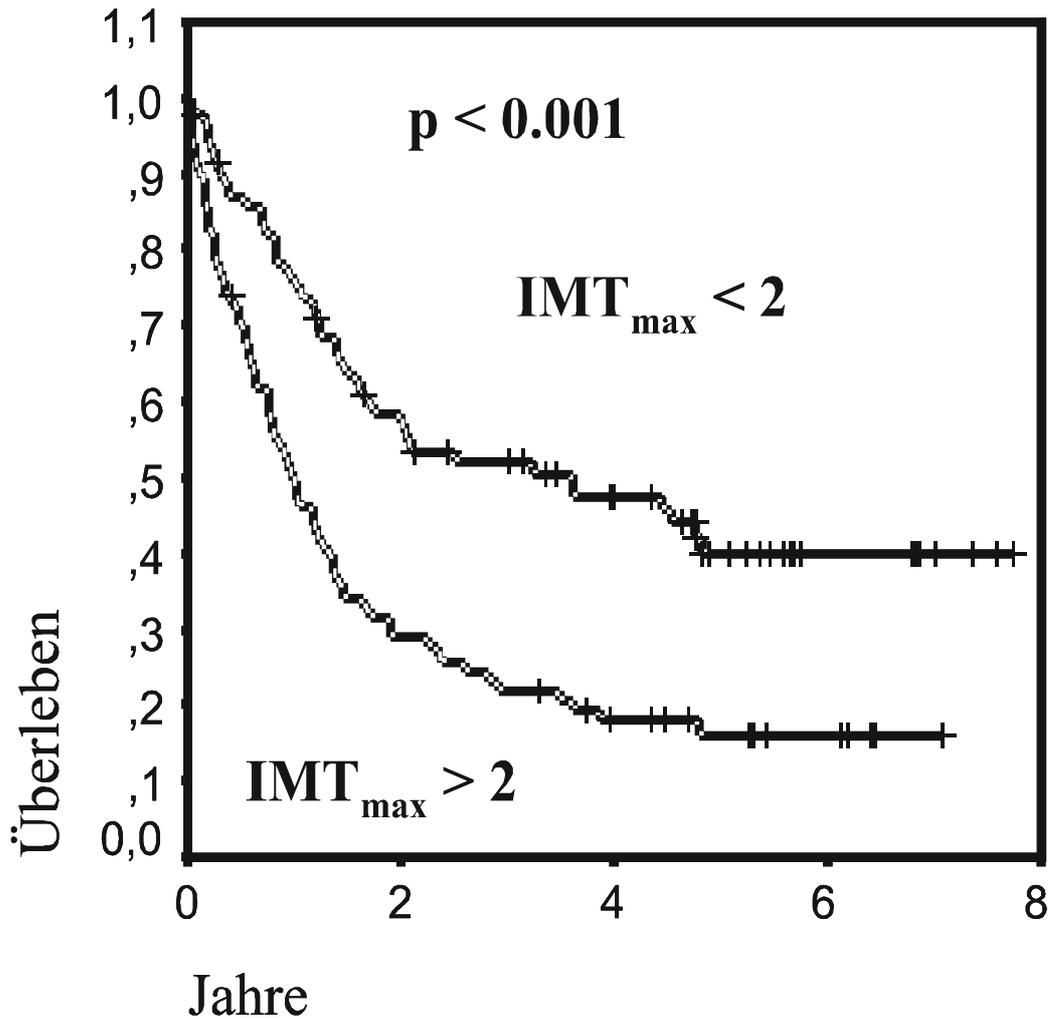


Abb. 2b Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom maximalen IMT-Uptake (IMT_{max}). Es werden verglichen Patienten mit $IMT_{max} < 2$ gegen $IMT_{max} > 2$. **Eingeschlossen** sind Patienten ohne IMT-Uptake ($IMT_{max}=0$).

Wurden Patienten ohne IMT-Aufnahme von der Analyse ausgeschlossen, so war der Unterschied nicht mehr signifikant (mediane Überlebenszeit 1,0 Jahr gegenüber 1,4 Jahre; n.s.; $p=0,1$; Abb. 2d).

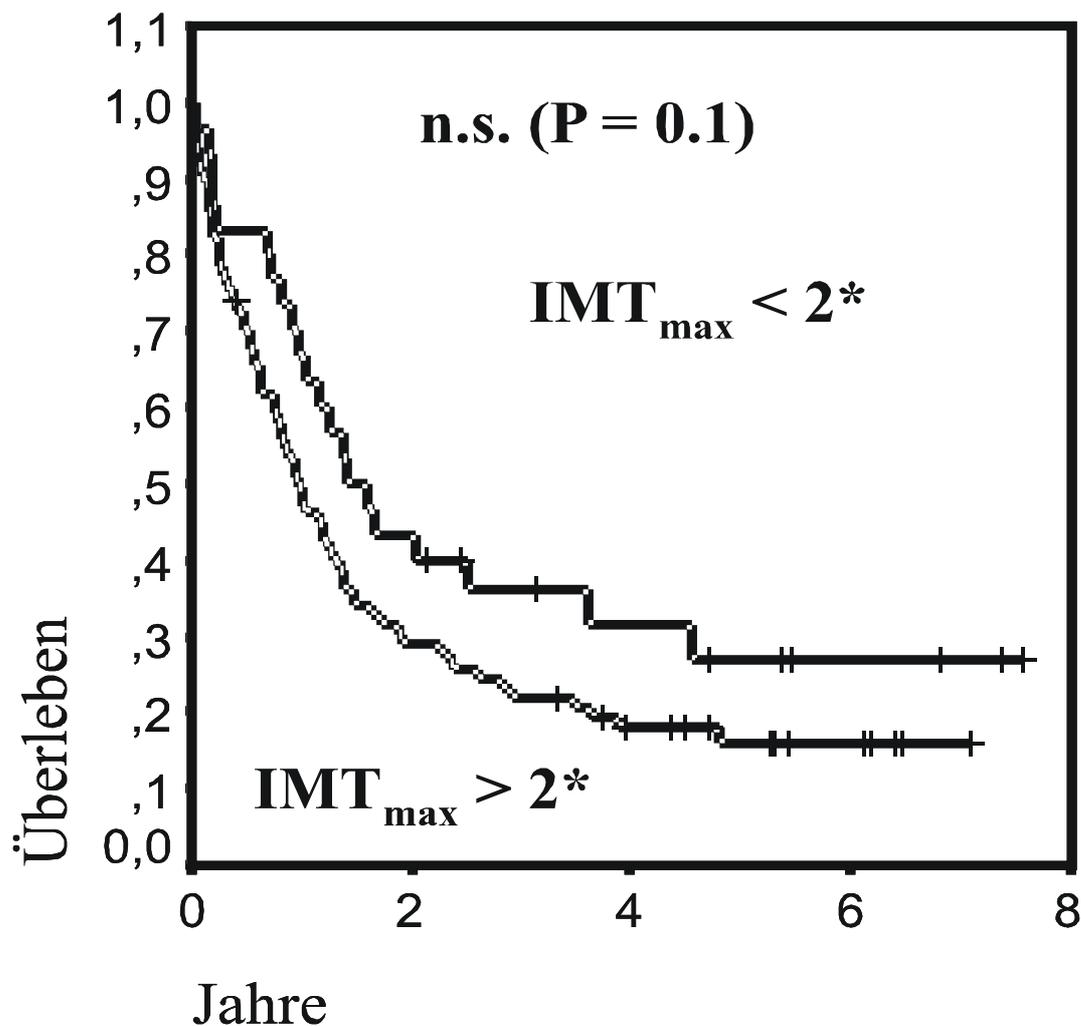


Abb. 2c Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom maximalen IMT-Uptake (IMT_{max}). Es werden verglichen Patienten mit $IMT_{max} < 2$ gegen $IMT_{max} > 2$. Patienten ohne IMT- Uptake ($IMT_{max}=0$) wurden **ausgeschlossen**. Dadurch sind die Unterschiede der Überlebenszeiten nicht mehr signifikant.

Die Tumorausdehnung (IMT_{ext}) war ebenfalls ein signifikanter Faktor für die Vorhersage des Überlebens (Median der Überlebenszeit 1,0 Jahr bei großen Tumoren gegenüber 2,9 Jahre bei Tumoren, deren Größe unterhalb des Medians lag; $p < 0,001$; *Abb.2c*).

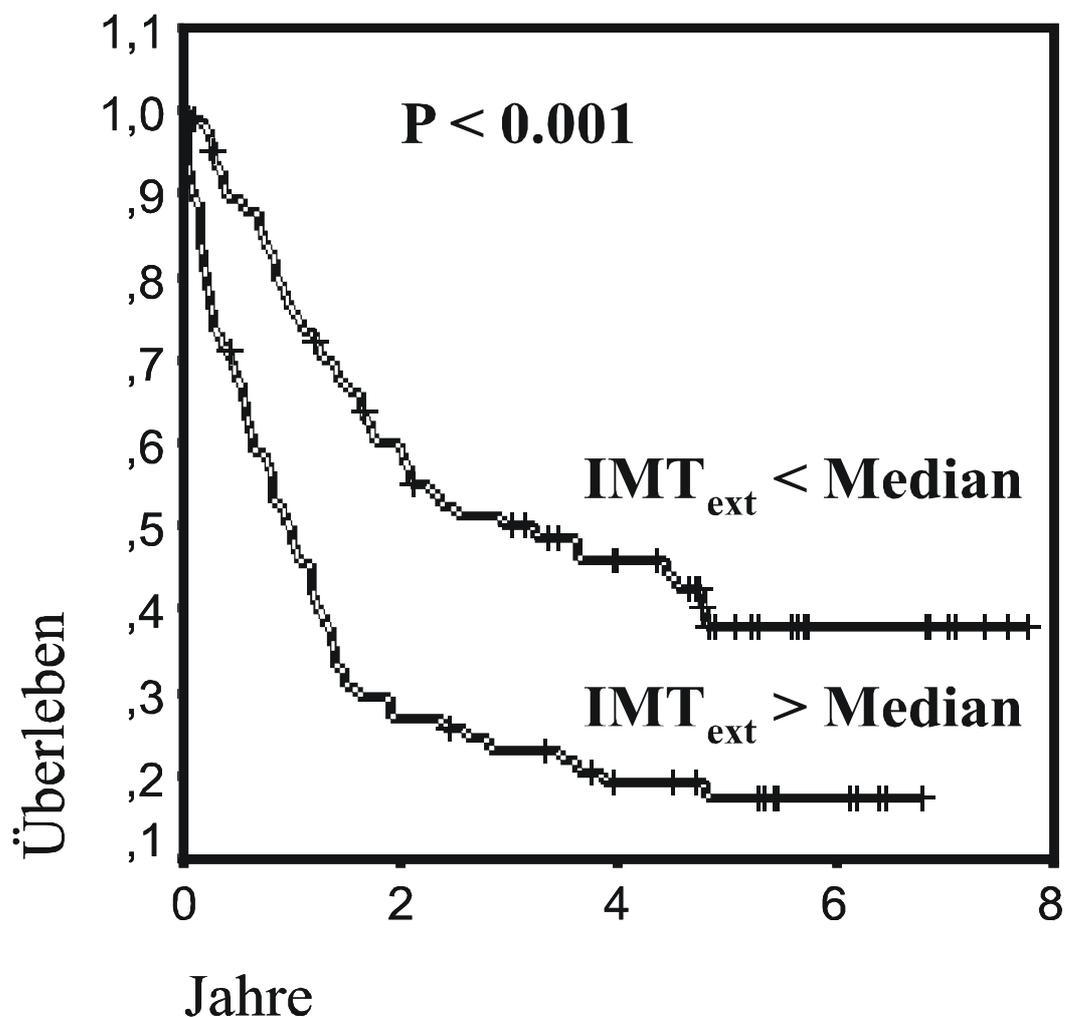


Abb. 2d Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Ausdehnung der IMT-Speicherung (IMT_{ext}). Es werden verglichen Patienten mit IMT_{ext} über dem Median gegen IMT_{ext} unter dem Median. **Eingeschlossen** sind Patienten ohne IMT- Speicherung ($IMT_{ext} = 0$).

Wiederum verlor dieses Ergebnis die Signifikanz wenn Patienten ohne regionale IMT-Anreicherung von der Analyse ausgeschlossen wurden (Median der Überlebenszeit 1,0 vs. 1,7 Jahre, n.s; $p=0,08$; Abb.2e)

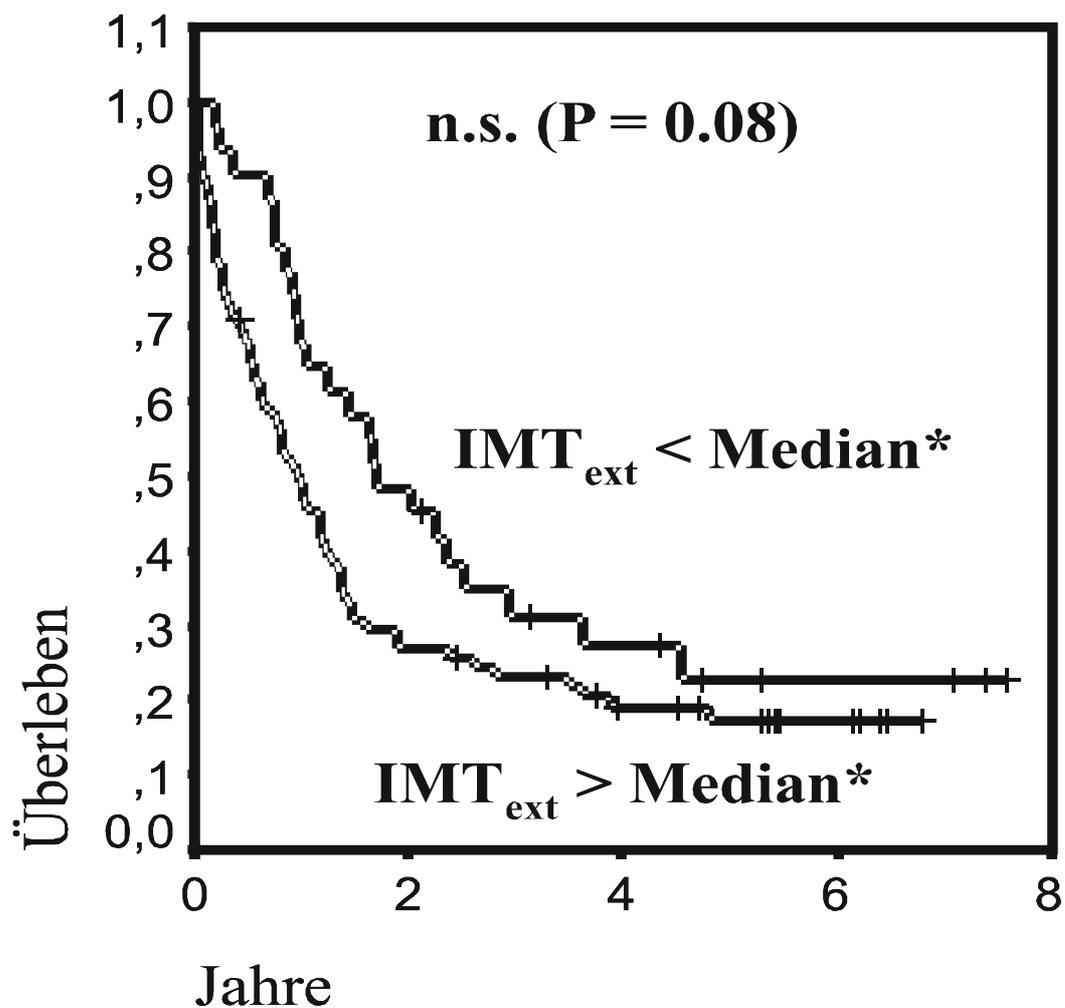


Abb. 2e Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Ausdehnung der IMT-Speicherung (IMT_{ext}). Es werden verglichen Patienten mit IMT_{ext} über dem Median gegen IMT_{ext} unter dem Median. **Ausgeschlossen** sind Patienten ohne IMT- Speicherung ($IMT_{ext} = 0$). Dadurch sind die Unterschiede der Überlebenszeiten nicht mehr signifikant (n.s.).

Bei getrennter Betrachtung von Primärtumoren und Rezidiven erlaubte die Intensität der IMT-Aufnahme lediglich bei Primärtumoren eine prognostische Aussage, die das gewählte Signifikanzniveau erreichte (Median der Überlebenszeit 2,5 Jahre bei Patienten mit $IMT_{max} < 2,0$ und 0,9 Jahre bei Patienten mit $IMT_{max} > 2,0$; $p < 0,01$; Abb. 3a).

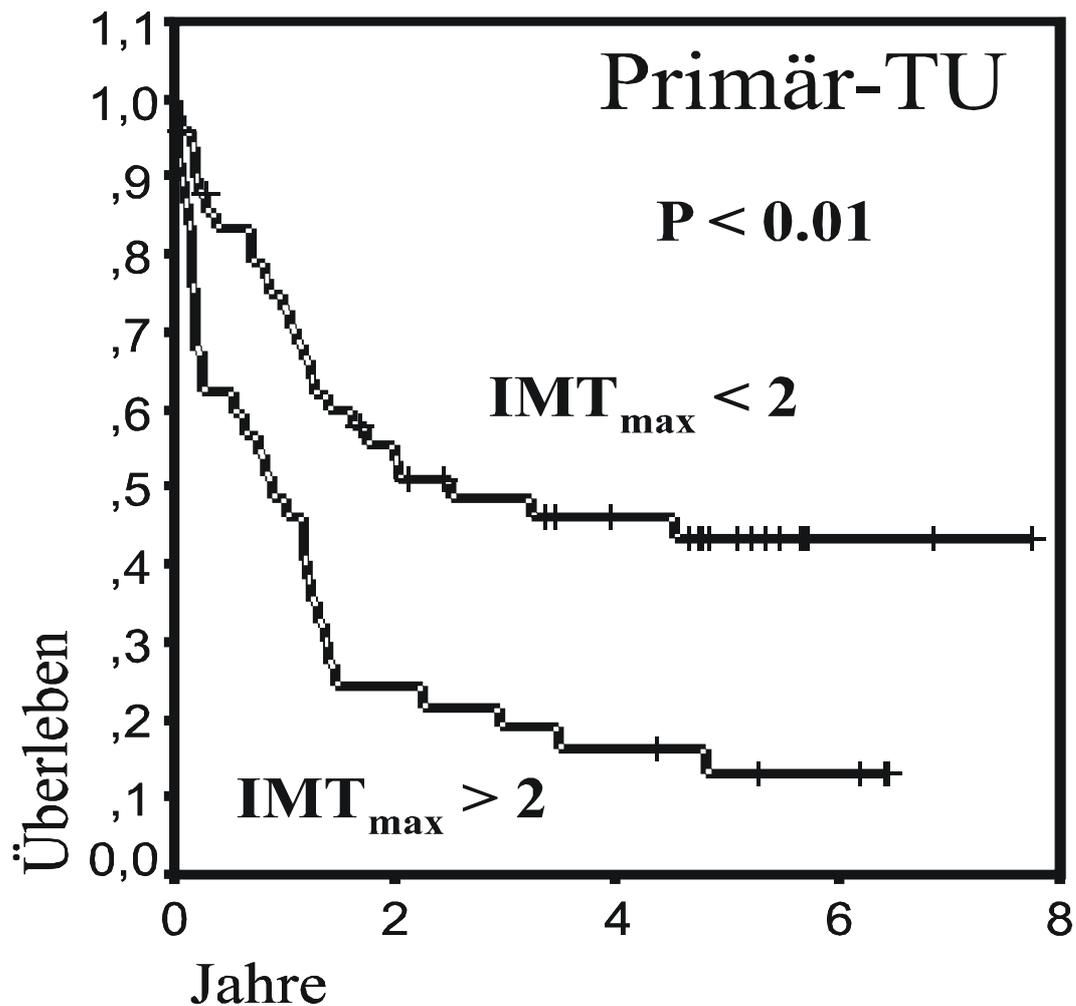


Abb. 3a Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom IMT_{max} bei Primärtumoren.

Bei Rezidivtumoren verfehlten die Unterschiede des medianen Überlebens das gewählte Signifikanzniveau (Median der Überlebenszeit: 3,6 Jahre bei Patienten mit $IMT_{max} < 2,0$ und 1,0 Jahre bei Patienten mit $IMT_{max} > 2,0$; nicht signifikant; $p=0,02$; *Abb.3 b*).

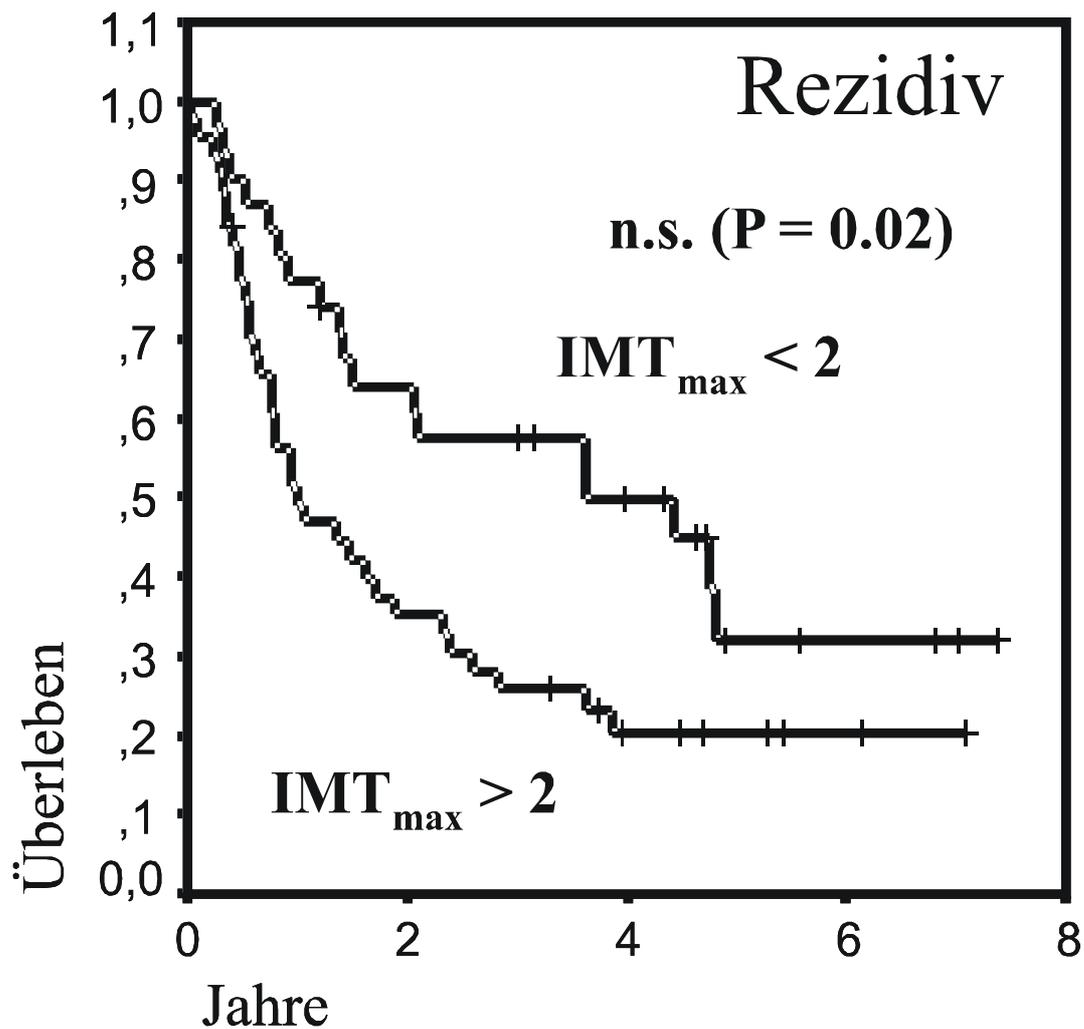


Abb. 3b Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom IMT_{max} bei Rezidivtumoren (n.s.=nicht signifikant).

Die Analyse der prognostischen Signifikanz der IMT-Aufnahme innerhalb histologisch homogenen Untergruppen ergaben sich keine prognostischen Unterschiede zwischen Patienten mit hoher und niedriger IMT-Aufnahme innerhalb von Gliomen WHO I und II. Dies ließ sich allerdings teilweise durch die niedrige Sterberate und die geringe Anzahl von Patienten in dieser Gruppe erklären.

Bei Gliomen WHO-Grad III wurden Unterschiede der Überlebenszeiten abhängig von der Intensität des IMT-Uptakes gefunden. Diese erreichten jedoch das gewählte Signifikanzniveau nicht (10,8 Monate gegenüber 2,0 Jahren; n.s.; $p=0,014$; Abb.3c).

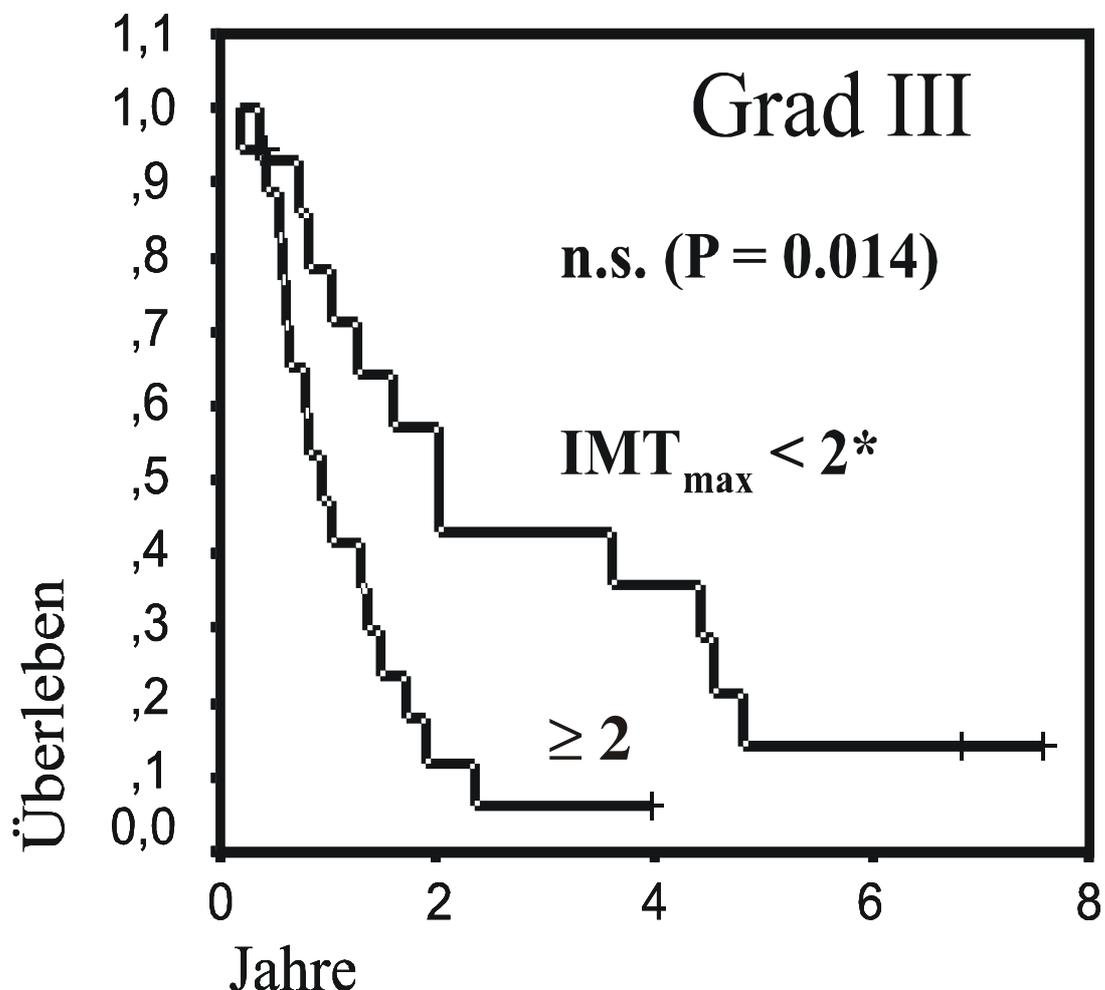


Abb. 3c Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom IMT_{max} bei Gliomen WHO Grad III. Verglichen werden Patienten mit IMT_{max} < 2 mit IMT_{max} ≥ 2; (n.s.= nicht signifikant).

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Gliomen WHO IV war die Intensität des IMT-Uptake relevant für die Überlebensrate (7 Monate gegenüber 14 Monate; $p < 0,01$; Abb.3d).

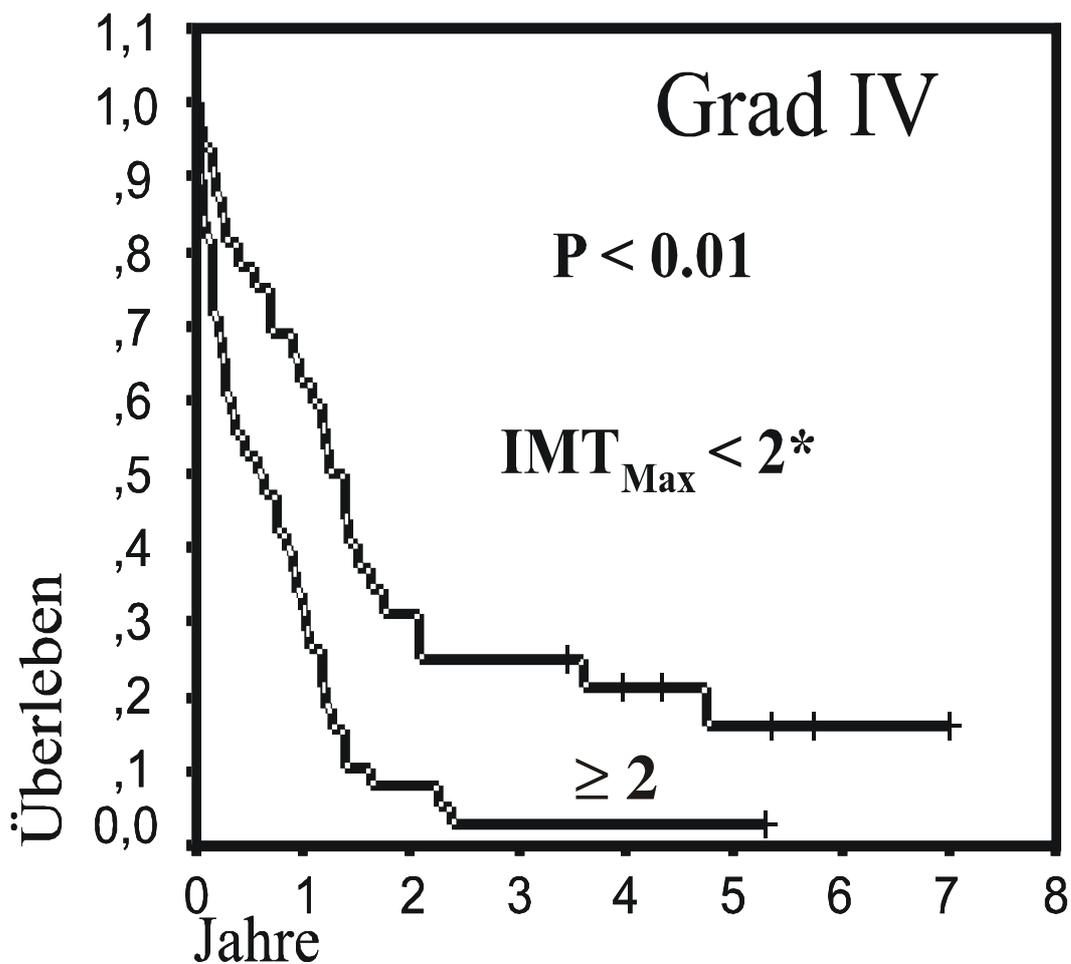


Abb. 3d Kaplan-Meier-Plot der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom IMT_{max} bei Gliomen WHO Grad IV. Verglichen werden Patienten mit $IMT_{max} < 2$ mit $IMT_{max} \geq 2$; (n.s.= nicht signifikant).

Die multiple Regressionsanalyse zur Beurteilung des Einflusses von Alter, Grading, IMT_{max} und IMT_{ext} auf das Überleben, ergab eine hoch signifikante Korrelation der Prognose mit dem WHO-Grading und dem Alter der Patienten ($p < 0,001$) und eine kleine, hiervon unabhängige Information durch die Tumorausdehnung (IMT_{ext} ; ($p < 0,05$)). Die Berücksichtigung des IMT_{max} konnte den Vorhersagewert als unabhängige Variable nicht signifikant steigern.

DISKUSSION

Die Bedeutung der Darstellung des regionalen cerebralen Aminosäuretransports mit Radionukliden für die Bestimmung der Ausdehnung von Gliomen und bei der Früherkennung von Rezidiven ist nachgewiesen. Die Möglichkeit des nicht invasiven Gradings und die prognostische Aussagekraft des Vorhandenseins und der Intensität einer Aminosäure-Aufnahme sind demgegenüber noch unklar.

Es wurde gezeigt, dass der IMT-Uptake in höhergradigen Tumoren intensiver ist als in nicht-neoplastischen Läsionen und niedrig-malignen Tumoren. Allerdings wurden Ausnahmen von diesem Muster beschrieben (21, 42, 44). Es wurde weiterhin gezeigt, dass bei Rezidivverdacht die IMT-Aufnahme der Messung des regionalen zerebralen Glukosestoffwechsels (FDG-PET) im Tumornachweis überlegen ist. Dagegen ist die Intensität des tumoralen Glukosestoffwechsels im Einzelfall aussagekräftiger bei der Frage der Malignisierung von Gliomen (2). MET-PET (vergleichbar dem IMT-SPECT), wurde sogar zur Verlaufskontrolle niedriggradiger Gliome empfohlen (15, 25, 28, 45). Somit ist die Wertigkeit radioaktiv markierter Aminosäuren zum nicht-invasiven Grading begrenzt.

Eine Studie mit der IMT-SPECT bei einer kleineren Patientengruppe konnte keinen prognostischen Wert des Verfahrens nachweisen (38). Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der Nachweis eines fokalen IMT-Uptakes bei Verdacht auf Hirntumor eine begrenzte prognostische Information enthält. Die direkte Korrelation zwischen Intensität des Uptakes und individueller Prognose ist im Einzelfall nicht gewährleistet, aber das Vorhandensein einer IMT-Aufnahme war von signifikanter prognostischer Bedeutung.

Bei einem Drittel unserer unselektierten Patienten fand sich keine gesteigerte IMT-Aufnahme. Die prognostische Bedeutung des IMT in unserer Patientengruppe entsteht mindestens zum Teil durch einen niedrigen Uptake in nicht-neoplastische Läsionen. Demgegenüber war der Anteil solcher negativer Fälle in der Arbeit von Schmidt et al. (38) erheblich geringer. Dementsprechend kann die scheinbare Diskrepanz der Ergebnisse der beiden Studien durch die offensichtlich unterschiedliche Patientenselektion erklärt werden.

Bei Verdacht auf ein Tumor-Rezidiv basiert die prognostische Aussage wahrscheinlich auf der Fähigkeit des IMT, vitales Tumorgewebe darzustellen.

Diese erreicht allerdings nicht das gewählte Signifikanzniveau, was wiederum die begrenzte Fähigkeit des IMT eine Malignisierung zu erkennen, unterstreicht (2).

Die multivariate Analyse zeigt eine prognostische Zusatzinformation der mit der IMT-SPECT dargestellten Tumorausdehnung zur Histopathologie und zum Alter. Allerdings kann der klinische Wert dieses Ergebnisses nur begrenzt eingeschätzt werden, da die Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren und der klinische Status des Patienten (zum Beispiel anhand des Karnofsky-Index) nicht in die Analyse mit einbezogen wurden. Letztlich unterstreichen die hier erhobenen Ergebnisse die hohe prognostische Wertigkeit des initialen histopathologischen Tumorgradings und den oft schicksalhaften Verlauf maligner Gliome.

Im Gegensatz zur IMT-Speicherung bietet der Glukosestoffwechsel eine eindeutige prognostische Zusatzinformation auch innerhalb einer histologisch homogenen Gruppe von Patienten mit niedriggradigen Gliomen, sodass die FDG-PET für diese Fragestellung besser geeignet erscheint (8). Einige atypische Tumorentitäten begrenzen die Möglichkeiten der Bildgebung zur nicht-invasiven Dignitätseinschätzung ohnehin. So können pilozytische Astrozytome (WHO-Grad I) alle verfügbaren metabolischen Tracer intensiv speichern, ohne dass dies eine schlechte Prognose bedeuten würde (42). Andere radioaktive Tracer, wie z.B. $^{201}\text{Thalliumchlorid}$, liefern ebenfalls prognostische Informationen (40). Allerdings setzt der fehlende Uptake dieses Tracers in niedriggradigen Gliomen mit intakter Blut-Hirn-Schranke die Bedeutung zur Darstellung von Hirntumoren herab. Eine hohe Intensität des $^{201}\text{Thallium}$ -Uptakes weist auf eine schlechte Prognose hin, eine Differenzierung der Prognose in histologisch homogenen Untergruppen ist jedoch nur begrenzt möglich (21).

Obwohl der IMT-Uptake bei der multiplen linearen Regressionsanalyse der Gesamtgruppe nur einen geringen Einfluss hat, ist er von signifikanter Bedeutung bei der Untergruppe der Tumoren WHO-Grad IV. Bei Gliomen WHO-Grad III verfehlte er das gewählte Signifikanzniveau nur knapp, so dass im Falle höhergradiger Tumore einer IMT-Speicherung doch eine ungünstige prognostische Bedeutung zukommt.

Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie kann zur Bedeutung der IMT-SPECT im Vergleich zur Computertomographie und zur Magnetresonanztomographie keine belastungsfähige Aussage gemacht werden. Es ist aber zu erwarten, dass morphologische Beurteilungskriterien mit diesen Verfahren wie die Tumorausdehnung, das Vorhandensein und das Ausmaß von Nekrosen, die Ödembildung und Störungen der Blut-Hirn-Schranke von prognostischer Bedeutung sind. Allerdings sind quantitative Daten mit unselektierten Patientengruppen kaum verfügbar (1, 14, 34).

Durch die morphologisch orientierten bildgebenden Verfahren, könnte auch die zunächst unerwartete Tatsache geklärt werden, dass die Intensität der Aminosäureaufnahme für die individuelle Prognose wesentlich weniger wichtig ist, als das Vorhandensein oder Fehlen einer Aminosäureaufnahme insgesamt. Vorhandensein und Ausdehnung nekrotischer Areale in einem Tumor sprechen für eine ungünstige Prognose (14, 34).

Da Aminosäuren nur von vitalem Tumorgewebe und nicht in Nekrosen aufgenommen wird, ist eine Abnahme der IMT-Speicherung im Verlauf der Entdifferenzierung mit zunehmender Nekrosenbildung denkbar (siehe *Abb.4*).

Für diese Annahme spricht, dass die IMT-Speicherung in Glioblastomen nicht höher ist als die Speicherung in Tumoren WHO-Grad III. Demgegenüber zeigen Patienten mit Glioblastomen eine deutlich höhere ²⁰¹Thallium-Aufnahme als Patienten mit Gliomen WHO III°. Dies wurde in einer Gruppe von Patienten gezeigt, die mit beiden Verfahren untersucht worden waren (41).

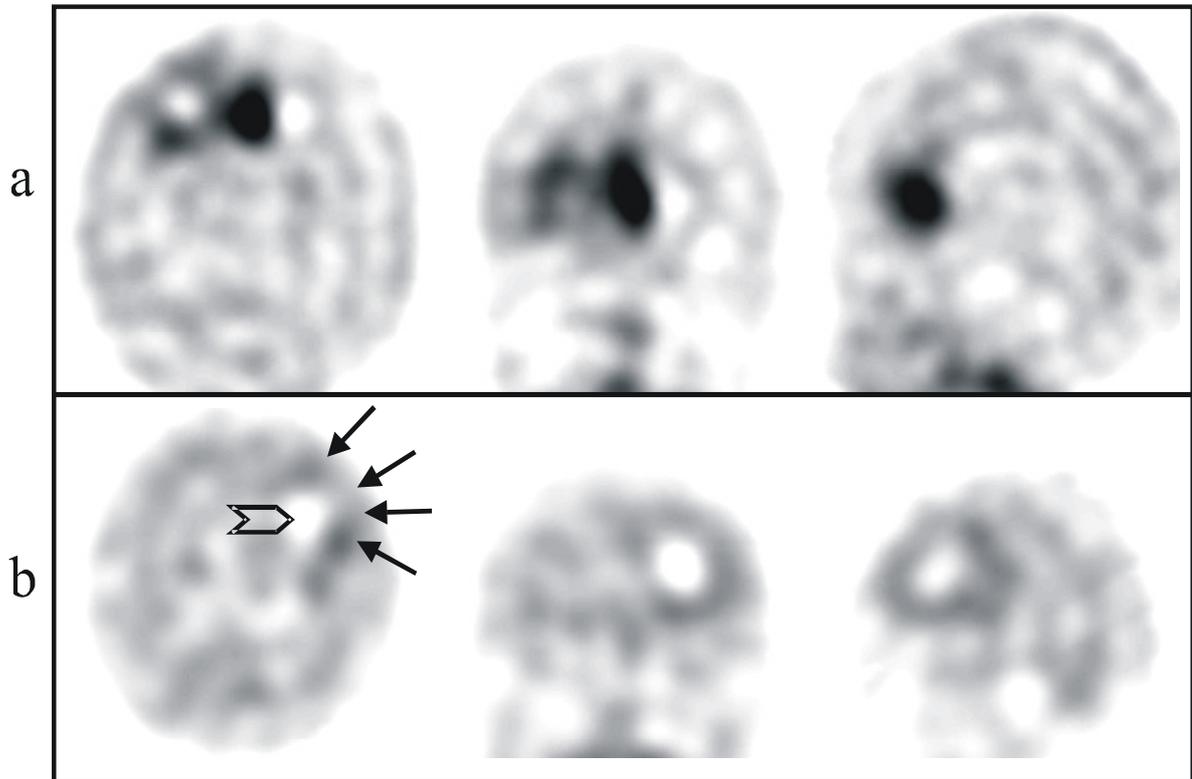


Abb. 4 Axiale (links), coronale (Mitte) und sagittale (rechts) Schnitte bei zwei Patienten mit primären Glioblastomen.

a: 52-jähriger Mann mit einem IMT_{max} von 4,4 und einem IMT_{ext} von 1262 Voxel.

b: 59-jährige Frau mit einem IMT_{max} von 1,7 und einem IMT_{ext} von 973 Voxel.

Trotz des erheblichen Unterschiedes der Speicherintensität war die Überlebenszeit beider Patienten vergleichbar (a= 12 Monate; b= 14 Monate). Eine mögliche Erklärung ist die große Nekrosezone bei Patient b (offener Pfeil), die umgeben ist von einem Saum vitalen Tumorgewebes (kleine Pfeile).

Klinischer Einsatz der Aminosäuren

Die vorliegende Arbeit zeigt erneut die begrenzten Möglichkeiten, mit der Untersuchung der Aminosäureaufnahme in Hirntumoren eine Einschätzung der Dignität zu erreichen. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch das Potential der Aminosäure-SPECT, vitale Tumoranteile darzustellen. Hier liegt das Hauptfeld für den zukünftigen Einsatz dieser Verfahren. Indikationen für den Einsatz von Aminosäuren sind demnach die Unterscheidung neoplastischer und nicht-neoplastischer Läsionen, sowie die Erkennung der Tumorausdehnung. Das letztere kann beispielsweise bei der Planung von Biopsien zur Vermeidung eines „Sampling errors“ hilfreich sein oder aber auch bei einer gezielten Therapie (Strahlentherapie, Computer-assistierte Chirurgie) eingesetzt werden. Besonders hilfreich sind Aminosäuren jedoch in der Rezidivsituation, wenn zusätzlich zu tumorinduzierten reaktiven Veränderungen auch noch Therapiefolgen die Interpretation morphologischer Verfahren erschweren. Als Ausblick sei hier auf den Einsatz Fluor (F-18) markierter Aminosäuren hingewiesen. Diese haben im Gegensatz zu ^{11}C -markiertem MET nicht den Nachteil der extremen Kurzlebigkeit und erfordern damit nicht den Einsatz in der direkten Nähe eines Zyklotrons. Hinsichtlich der Ortsauflösung stehen sie dem ^{11}C -MET nicht nach und sind dem IMT deutlich überlegen. Insbesondere im Zusammenhang mit den neuen Hybridgeräten (PET-CT) und der Bildfusion eröffnen diese Tracer neue Möglichkeiten für die diagnostische Nutzung der Aminosäureaufnahme in Hirntumoren.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Eine prognostische Information kann lediglich dem Vorhandensein eines IMT-Uptakes entnommen werden, nicht der Intensität. Dadurch ist die IMT SPECT von begrenzter prognostischer Bedeutung im Vergleich zu anderen Faktoren. Der Wert der Methode für die Diagnose, den Nachweis der Ausdehnung und für Verlaufskontrollen von Gliomen ist davon unberührt.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war es, die prognostische Bedeutung der Intensität und Ausdehnung der Aufnahme der radioaktiv markierten Aminosäure L-[3-¹²³I]iodo- α -methyltyrosine (IMT) bei Patienten mit Verdacht auf primäre oder rezidivierende Hirn Tumore zu untersuchen.

In einer retrospektiven Analyse wurden 181 aufeinander folgende Patienten untersucht, bei denen eine IMT-SPECT durchgeführt worden war.

Histologisch fanden sich 53 Astrozytome (World Health Organization WHO-Grad I-III), 41 Glioblastome, 16 Metastasen, 13 Oligodendrogliome (WHO-Grad II-II) und 10 Medulloblastome. Die übrigen Diagnosen verteilten sich auf verschiedene parenchymale Tumoren und nicht-neoplastische Läsionen. Bei 69% der Patienten war eine tumorale IMT-Speicherung mit einem maximalen Aufnahmeindex (IMT_{max}) von 1.4 bis 6.2 nachweisbar. Unter Einbeziehung der gesamten Patientengruppe waren IMT_{max} und die Ausdehnung des speichernden Areals (IMT_{ext}) signifikante prognostische Faktoren für die Überlebenszeit. Bei separater Betrachtung von Primärtumoren und Rezidiven waren diese Parameter nur bei den Primärtumoren auf einem Niveau von $p < 0,01$ signifikant. Diese Signifikanz für IMT_{max} und IMT_{ext} ging verloren nachdem Patienten ausgeschlossen wurden, die keine IMT-Speicherung aufwiesen. Die multiple Regressionsanalyse mit IMT_{max} , IMT_{ext} , Alter und Tumor-Histologie ergab lediglich für IMT_{ext} einen unabhängigen prognostischen Wert.

Schlussfolgernd ergibt sich, dass im Wesentlichen das Fehlen oder Vorhandensein einer IMT-Speicherung von prognostischer Bedeutung bei Verdacht auf einen Hirntumor oder sein Rezidiv ist. Die Ausdehnung der Speicherung stellt eine geringe Zusatzinformation zu Histologie und Alter dar. Eine direkte Korrelation zwischen Speicher-Intensität und Prognose ist nicht gegeben. Der Wert der Methode für die Diagnose, den Nachweis der Ausdehnung und für Verlaufskontrollen von Gliomen ist davon unberührt.

LITERATUR

- 1) Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45-60
- 2) Bader JB, Samnick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S, Kirsch CM (1999) Evaluation of L-3-[¹²³I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: A comparative study with stereotactic biopsy. *Eur J Nucl Med* 26: 144-151
- 3) Barker FG 2nd, Chang SM, Valk PE, Pounds TR and Prados MD (1997) 18-Fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant gliomas. *Cancer* 79: 115-126
- 4) Berlit (1999) *Klinische Neurologie*. Springer, 1. Auflage
- 5) Biersack HJ, Coenen HH, Stöcklin G, Reichmann K, Bockisch A, Oehr P, Kashab M, Rollmann O (1989) Imaging of brain tumors with L-3-[¹²³I]iodo- α -methyl tyrosine and SPECT. *J Nucl Med* 30: 110-112
- 6) Chang LT (1978) A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci NS-26/2*: 2780-2789
- 7) Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, et al. (1991) Clinical application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 32: 616-622
- 8) De Witte O, Levivier M, Violon P, et al (1996) Prognostic value positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 39: 470-476
- 9) Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, Syrota A (1989) [¹¹C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery* 25: 720-728
- 10) Goldman S, Levivier M, Pirotte B, et al. (1996) Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer* 78: 1098-1106

- 11) 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: 1459-1462
- 12) Grosu AL, Weber W., Feldmann HJ, Wuttke B, Bartenstein P, Gross W, Lumenta C, Schwaiger M, Molls M (2000) First Experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine SPECT in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 517-526.
- 13) Guth-Tougelidis B, Müller S, Mehdorn MM, et al.(1995) Anreicherung von DL-3-¹²³I- α -Methyl-Tyrosin in Hirntumor-Rezidiven. *Nuklearmedizin* 34: 71-75
- 14) Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE (1996) Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 27: 65-73
- 15) Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, Mendoza G, Weber-Luxemburger G, Löttgen J, Thiel A, Wienhard K, Heiss WD (1998) ¹¹C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade-gliomas. *Neurology* 50: 1316-1322
- 16) 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: 853-858
- 17) Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, Senda M (1993) Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med* 34: 1936-1943
- 18) Jager PL, Franssen EJ, Kool W, Szabo BG, Hoekstra HJ, Groen HJ, de Vries EG, van Imhoff GW, Vaalburg W, Piers DA (1998) Feasibility of tumor imaging using L-3-[iodine-123]-iodo-alpha-methyl-tyrosine in extracranial tumors. *J Nucl Med* 39: 1736-1743

- 19) Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, Yonekura Y, Konishi J, Kubodera A, Yokoyama A (1991) A strategy for the study of cerebral amino acid transport using iodine-123-labeled amino acid radiopharmaceutical: 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine. *J Nucl Med* 32: 819-824
- 20) Kloss G, Leven M (1979) Accumulation of radioiodinated tyrosine derivatives in the adrenal medulla and in melanomas. *Eur J Nucl Med* 4: 179-186
- 21) Kosuda S, Fujii H, Aoki S, Suzuki K, Tanaka Y, Nakamura O, Shitara N (1994) Prediction of survival in patients with suspected recurrent cerebral tumors by quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 1201-1206
- 22) Kuikka JT, Tenhunen-Eskelinen M, Jurvelin J, Kiliäinen H (1993) Physical performance of the Siemens Multi SPET 3 gamma camera. *Nucl Med Commun* 14: 490-497.
- 23) Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, et al. (1996) Uptake of iodine-123-alpha-methyltyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med* 23: 1345-1353
- 24) Kuwert T, Woesler B, Morgenroth C, et al. (1998) Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine. *J Nucl Med* 39: 23-27
- 25) Langen KJ, Clauss RP, Holschbach M, Mühlensiepen H, Kiwit JCW, Zilles K, Coenen HH, Müller-Gärtner HW (1998) Comparison of iodotyrosines and methionine uptake in a rat glioma model. *J Nucl Med* 39: 1596-1599
- 26) Langen KJ, Coenen HH, Roosen N, Kling P, Muzik O, Herzog H, Kuwert T, Stöcklin G, Feinendegen LE (1990) SPECT studies of brain tumors with L-3-[¹²³I]iodo- α -methyl tyrosine: Comparison with PET, ¹²⁴IMT and first clinical results. *J Nucl Med* 31: 281-286
- 27) Langen KJ, Mühlensiepen H, Holschbach M, Hautzel H, Jansen P, Coenen HH (2000) Transport mechanisms of 3-[¹²³I]iodo- α -methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: Comparison with [methyl-³H]-L-methionine. *J Nucl Med* 41: 1250-1255

- 28) Langen KJ, Ziemons K, Kiwit JCW, Herzog H, Kuwert T, Bock WJ, Stöcklin G, Feinendegen LE, Müller-Gärtner HW (1997) [¹²³I]-Iodo- α -methyltyrosine SPECT and [¹¹C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: A comparative study using SPECT and PET. *J Nucl Med* 38: 517-522
- 29) Leeds NE, Jackson EF (1994) Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms. *Curr Opin Oncol* 6 : 254-261
- 30) Matheja P, Rickert CH, Weckesser M, Palkovic S, Löttgen J, Riemann B, Kopka K, Kuwert T, Wassmann H, Paulus W, Schober O (2000) Sequential scintigraphic strategy for the differentiation of brain tumours. *Eur J Nucl Med* 27: 550-558
- 31) Matheja P, Schober O (2001) ¹²³I-IMT SPECT: introducing another research tool into clinical neuro-oncology? *Eur J Nucl Med* 28: 1-4
- 32) Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstrom M, Eriksson L, Johnstrom P (1989) Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol* 30: 225-232
- 33) Mosskin M, von Holst H, Bergstrom M, Collins VP, Eriksson L, Johnstrom P, Noren G (1987) Positron emission tomography with ¹¹C-methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies. *Acta Radiol* 28 : 673-681
- 34) Pierallini A, Bonamini M, Pantano P, Palmeggiani F, Raguso M, Osti MF, Anaveri G, Bozzao L (1998) Radiological assesment of necrosis in glioblastoma: Variability and prognostic value. *Neuroradiology* 40: 150-153
- 35) Riemann B, Stögbauer F, Kopka K, Halfter H, Lasic M, Schirmacher A, Kuwert T, Weckesser M, Ringelstein EB, Schober O (1999) Kinetics of 3-[(¹²³I)]iodo-l-alpha-methyltyrosine transport in rat C6 glioma cells. *Eur J Nucl Med* 26: 1274-1278
- 36) Schicha H, Schober O, et al.(2003) *Nuklearmedizin*. Schattauer, 5 Auflage, Buch
- 37) Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K, et al. (1997) *Anatomie*. Springer, 7. Auflage, Buch

- 38) Schmidt D, Gottwald U, Langen KJ, Weber F, Hertel A, Floeth F, Felsberg J, Reifenberger G, Coenen HH, Müller-Gärtner HW (2001) 3-[¹²³I]Iodo- α -methyl-L-tyrosine uptake in cerebral gliomas: Relationship to histological grading and prognosis. *Eur J Nucl Med* 28: 855-861
- 39) Tovi M, Lilja A, Bergstrom M, Ericsson A, Bergstrom K, Hartman M (1990) Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. *Acta Radiol* 31: 417-429
- 40) Vertosick FT Jr, Selker RG, Grossman SJ, Joyce JM (1994) Correlation of thallium-201 single photon emission computed tomography and survival after treatment failure in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 34: 396-401
- 41) Weckesser M, Matheja P, Rickert C, Lottgen J, Palkovic S, Riemann B, Paulus W, Wassmann H, Schober O (2000) Evaluation of the extension of cerebral gliomas by scintigraphy. *Strahlenther Onkol* 176: 180-185
- 42) Weckesser M, Matheja P, Rickert CH, Strater R, Palkovic S, Lottgen J, Kurlemann G, Paulus W, Wassmann H, Schober O (2001) High uptake of L-3-[¹²³I]iodo- α -methyl tyrosine in pilocystic astrocytomas. *Eur J Nucl Med* 28: 273-281
- 43) Wienhard K, Herholz K, Coenen HH, Rudolf J, Kling P, Stöcklin G, Heiss WD (1991) Increased amino acid transport into brain tumors measured by PET of L-[2-¹⁸F]fluoro-tyrosine. *J Nucl Med* 32: 1338-1346
- 44) Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, Matheja P, Palkovic S, Schäfers M, Vollet B, Schäfers K, Lerch H, Brandau W, Samnick S, Wassmann H, Schober O (1997) Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with ¹²³I-alpha-methyl tyrosine and PET with ¹⁸F-deoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 24: 428-434
- 45) Würker M, Herholz K, Voges J, Pietrzyk U, Treuer H, Bauer B, Sturm V, Heiss WD (1996) Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy. *Eur J Nucl Med* 23: 583-586

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. O. Schober für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung.

Ich danke Herrn PD Dr. med. M. Weckesser für sein persönliches Engagement, ständige Ansprechbarkeit und sorgfältige Begleitung der Arbeit.

Ich danke PD Dr. P. Matheja, Dr. C. Rickert, PD Dr. R. Sträter, Dr. S. Palkovic, PD Dr. B. Riemann, Dr. K. Kopka, Dr. P. Lüdemann, Univ.-Prof. Dr. W. Paulus, Univ.-Prof. Dr. H. Wassmann, Univ.-Prof. Dr. G. Kurlemann, Fr. S. Steinhoff und Dr. G. Goder für Ihre Mithilfe.

Ich danke meinem Großvater Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Hundeshagen, und meinem Vater, Dr. med. R. Schwarzrock, für anregende Diskussionen.