

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

## **PET- und SPECT-Untersuchungen von Patienten mit zerebralen Gliomen mittels radioaktiv markierter Aminosäuren**

Stand: 7/2013 – AWMF-Registernummer: 031-051

### **Autoren**

K.-J. Langen<sup>1</sup>, P. Bartenstein<sup>2</sup>, H. Boecker<sup>3</sup>, P. Brust<sup>4</sup>, H. H. Coenen<sup>5</sup>, A. Drzezga<sup>6</sup>, A. L. Grosu<sup>7</sup>, F. Grünwald<sup>8</sup>, A. H. Jacobs<sup>9</sup>, B. J. Krause<sup>10</sup>, T. Kuwert<sup>11</sup>, H. Lanfermann<sup>12</sup>, O. Sabri<sup>13</sup>, M. Schreckenberger<sup>14</sup>, K. Tatsch<sup>15</sup>, J. C. Tonn<sup>16</sup>, W. A. Weber<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Institut für Neurowissenschaften und Medizin 4, Forschungszentrum Jülich, <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, <sup>3</sup>FE Klinische Funktionelle Neurobiologie, Experimentelle Radiologie, Radiologische Universitätsklinik Bonn, <sup>4</sup>Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radiopharmazie, Forschungsstelle Leipzig, <sup>5</sup>Institut für Neurowissenschaften und Medizin 5, Forschungszentrum Jülich, <sup>6</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln, <sup>7</sup>Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, <sup>8</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Frankfurt, <sup>9</sup>European Institute for Molecular Imaging (EIMI) und Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Westfälische-Wilhelms Universität Münster, <sup>10</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Zentrum für Radiologie, Universitätsklinikum Rostock, <sup>11</sup>Nuklearmedizinische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, <sup>12</sup>Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover, <sup>13</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Leipzig, <sup>14</sup>Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Mainz, <sup>15</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Städtisches Klinikum Karlsruhe, <sup>16</sup>Neurochirurgische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, <sup>17</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin  
Nikolaistraße 29  
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

### **Weitere Beteiligte**

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)

## I. Zielsetzung

Diese Leitlinie fasst die Ansichten der Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zusammen. Das Ziel dieser Leitlinie ist es, den Arzt bei der Indikationsstellung, der Durchführung, der Interpretation und der Dokumentation der Ergebnisse einer PET- oder SPECT-Untersuchung mit radioaktiv markierten Aminosäuren bei Patienten mit zerebralen Gliomen zu unterstützen. Damit soll ein hoher Qualitätsstandard bei der Durchführung dieser Untersuchung erreicht werden, welcher die diagnostische Relevanz dieser Methode in der praktischen Anwendung erhöht.

Das vorliegende Dokument basiert auf den „European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues“. Einige Abschnitte dieser Leitlinie wurden direkt aus der EANM-Guideline übersetzt, und die Wiedergabe erfolgt mit Genehmigung des Verlags (1).

## II. Hintergrundinformationen und Definitionen

Die vermehrte Anreicherung von Aminosäuren in Tumorzellen beruht auf einem hohen Bedarf an Stoffwechselsubstraten und der damit verbundenen Überexpression von Aminosäuretransportern. Die PET und SPECT mit radioaktiv markierten Aminosäuren ermöglichen eine klinisch relevante Ergänzung der konventionellen Diagnostik von zerebralen Gliomen mit der CT und der MRT. Da die Aufnahme von Aminosäuren im normalen Hirngewebe gering ist, können Tumore im Gegensatz zur FDG-PET mit einem hohen Tumor/Hirn-Kontrast abgegrenzt werden. Die Spezifität der Anreicherung von Aminosäuren beim Nachweis zerebraler Gliome ist der FDG-PET überlegen, da die Anreicherung von Aminosäuren weniger durch entzündliche Prozesse beeinflusst wird (2).

Die bei der PET am häufigsten verwendete Aminosäure ist [Methyl- $^{11}\text{C}$ ]-L-Methionin (MET). Dieser Tracer steht aufgrund der kurzen Halbwertszeit jedoch nur in wenigen spezialisierten Zentren zur Verfügung. Aus diesem Grunde wurden fluoridierte und jodierte Aminosäuren entwickelt, die eine breitere Anwendung ermöglichen. Die klinische Prüfung ist zurzeit für  $^3\text{-}^{123}\text{I}$ Jodo-a-Methyl-L-Tyrosin (IMT) als Tracer für die SPECT und für O-(2- $^{18}\text{F}$ Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET) als PET-Tracer am weitesten fortgeschritten. Beide Aminosäure-Analoga werden wie MET über den System-L-Aminosäuretransporter aufgenommen, im Gegensatz zu MET jedoch nicht in die Proteine inkorporiert (3-5). Dies hat jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die diagnostische Anwendung bei Hirntumoren, da die vermehrte Anreicherung in zerebralen Gliomen sowohl für IMT und FET als auch für MET auf einem erhöhten Transport beruht. Dieser ist von der Kontrastmittelanreicherung im CT oder MRT (Störung der Bluthirnschranke) weitgehend unabhängig. Neben diesen Radiopharmaka befinden sich eine Reihe weiterer Aminosäuretracer wie z. B.  $^6\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (FDOPA) bzw. 3-O-methyl- $^6\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-L-dopa (OMFD) in der klinischen Prüfung, die im Rahmen dieser Leitlinien nicht berücksichtigt werden. MET, IMT und FET zeigen bei der Diagnostik von zerebralen Gliomen ähnliche Ergebnisse, die eine parallele Behandlung in einer Leitlinie rechtfertigt.

Weder MET, IMT noch FET sind bisher nach Arzneimittelrecht für die Anwendung am Menschen zugelassen. Die Anwendung erfolgt entweder im Rahmen klinischer Studien oder bei klinischer Indikation unter Bezugnahme auf § 2 Abs 1 Satz 3 der Verordnung zur Änderung der AMRad V vom 22. Dezember 2006, d. h. in Zentren, die die gesetzlichen Voraussetzungen für die Herstellung der Tracer erfüllen und diese am Ort der Anwendung selbst herstellen. Des Weiteren kann die Herstellung von MET, IMT und FET nach AMG § 13 Absatz 2b auch durch einen Arzt/Ärztin ohne Herstellungsgenehmigung erfolgen, soweit die Arzneimittel unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des Arztes / der Ärztin zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden (15. AMG-Novelle, 10. Juli 2009).

## III. Anwendungen

Im Folgenden sind Anwendungsbeispiele von MET/FET-PET oder IMT-SPECT in Kombination mit MRT wiedergegeben, wobei es nicht das Ziel dieser Leitlinie ist, den Evidenzgrad einzelner Indikationen aufzuzeigen:

### A. Bestimmung eines optimalen Biopsieortes

Die stereotaktische Biopsie ist bei primär nicht resektablen Tumoren oder bei diagnostischer Unsicherheit eine notwendige Voraussetzung für die histopathologische Klassifizierung von zerebralen Gliomen. Aufgrund der Heterogenität dieser Tumore kann es schwierig sein, auf

der Basis von Kontrastmittelunterstützter MRT alleine eine repräsentative Gewebeprobe zu gewinnen. Ausmaß und Kinetik der Anreicherung radioaktiv markierter Aminosäuren korrelieren mit der Ausprägung anaplastischer Veränderungen innerhalb zerebraler Gliome und haben sich bei der Biopsieplanung als sehr hilfreich erwiesen (6-9).

## **B. Bestimmung der Tumorausdehnung**

Die Aminosäurediagnostik bietet gegenüber der CT und MRT wichtige Zusatzinformationen zur besseren Abgrenzung der soliden Tumoranteile. Dies gilt insbesondere für niedriggradige Gliome ohne Kontrastmittelanreicherung, aber auch für höhergradige Gliome, bei denen das Areal der Kontrastmittelanreicherung im CT und in der MRT häufig nicht mit der Tumorausdehnung übereinstimmt (10-12). In Verbindung mit der CT bzw. MRT kann die Aminosäure-PET/SPECT zur verbesserten Planung der Tumorresektion und Bestrahlung eingesetzt werden (13-16). FDG ist aufgrund der hohen Anreicherung im Bereich der grauen Substanz für die Bestimmung der Tumorausdehnung wenig geeignet.

## **C. Nicht-invasives Tumorigrading und Prognose**

Die Aussagekraft der statischen PET oder SPECT mit MET, IMT und FET beim Grading zerebraler Gliome ist gering (5, 8, 12, 17), da sowohl niedrig-gradige Gliome mit oligodendroglialen Anteilen als auch hochgradige Gliome eine hohe Aminosäureaufnahme aufweisen. Die FDG-PET ist zur Differenzierung von hochgradigen Gliomen (WHO Grad III und IV) und niedriggradigen Gliomen (WHO Grad I und II) primär besser geeignet. Eine bessere Differenzierung von hochgradigen und niedriggradigen Gliomen gelingt durch die dynamische FET-PET (18-20). Bei niedriggradigen Gliomen spricht eine geringe Aminosäureanreicherung für eine bessere Prognose (21, 22). Allerdings schließt eine fehlende Aminosäureanreicherung ein (insbesondere niedergradiges) Gliom nicht aus (23).

## **D. Rezidivdiagnostik**

Die Differenzierung eines Tumorrezidivs von unspezifischen posttherapeutischen Veränderungen (Pseudoprogression), beispielsweise der sog. „Radionekrose“ ist mit der CT und MRT häufig schwierig, da sowohl die unspezifischen Veränderungen wie auch Tumorrezidive die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen und dadurch mit einer Kontrastmittelanreicherung einhergehen. Zudem ermöglicht die Aminosäurediagnostik die Identifikation auch von Rezidivtumorgewebe, welches keine nachweisbare Kontrastmittelanreicherung aufweist. Die Bildgebung mit radioaktiv markierten Aminosäuren erreicht eine deutlich höhere Spezifität in der Rezidivdiagnostik als die CT, konventionelle MRT und die FDG-PET (5, 24, 25). Eine Zunahme der Aminosäureaufnahme von + 15 % zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten zeigt eine Tumorprogression mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90 % an (26, 27).

## **E. Therapiekontrolle**

Änderungen der Anreicherung radioaktiv markierter Aminosäuren können Hinweise zum Ansprechen auf lokale Chemo- und Strahlentherapie geben (28-30). Nach Tumorresektion korreliert das Volumen des Aminosäure-positiven Resttumors sehr gut mit der Prognose (14, 31, 32).

# **IV. Untersuchungablauf**

## **A. Patientenvorbereitung**

- Die Patienten sollten vor Ankunft über den Ablauf informiert werden, um eine optimale Mitwirkung zu gewährleisten.
- Der Patient sollte in der Lage sein, für ca. 30 bis maximal 60 Minuten ruhig zu liegen. Falls eine Sedierung notwendig wird, sollte diese frühestens eine Stunde vor Beginn der Messung erfolgen.
- Der Patient sollte länger als vier Stunden vor der Untersuchung nicht essen (Eiweiß!). Andernfalls kann eine kompetitive Hemmung der Traceraufnahme auftreten, die die Bildqualität verschlechtert (2).
- Bei Anwendung von IMT sollte eine Schilddrüsenblockade erfolgen (z. B. 1 000 mg Perchlorat mindestens 30 Minuten vor Injektion), um die Aufnahme von freiem Jod-123 in die Schilddrüse zu vermeiden.

- Vor Beginn der Messung sollte der Patient die Blase entleeren, um einem evtl. Harndrang während der Aufnahme vorzubeugen. Nach der Messung sollte der Patient angehalten werden, die Blase erneut zu entleeren, um die Strahlenbelastung zu minimieren.
- Im Fall von Schwangerschaft und Stillzeit einer Patientin: siehe Leitlinie „Nuklearmedizinische Bildgebung“ (AWMF-Registernr. 031/030).

## B. Essentielle klinische Informationen vor Durchführung der Aminosäure-PET/SPECT

- Anamnese des Patienten mit speziellem Augenmerk auf vorangegangene Operationen, Bestrahlung oder Chemotherapie. Erhebung eines aktuellen neurologischen und psychiatrischen Status.
- Aktuelle morphologische Bildgebung (CT, MRT).

## C. Vorsichtsmaßnahmen

- Während der gesamten Untersuchungszeit ist eine kontinuierliche Überwachung des Patienten notwendig. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit Tumor-assoziierten Krampfanfällen.
- Weitere Vorsichtsmaßnahmen: siehe Leitlinie „Nuklearmedizinische Bildgebung“ (AWMF-Registernr. 031/030).

## D. Radiopharmaka

### 1. Radiopharmazeutika

- [Methyl-11C]-L-Methionin (MET)
- 3-[123I]Iodo-a-methyl-L-Tyrosin (IMT)
- O-(2-[18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET)

### 2. Herstellung der Radiopharmazeutika

Die Radiopharmazeutika werden gebrauchsfertig geliefert.

### 3. Qualitätskontrolle

Die Qualitätsprüfung erfolgt vom Hersteller vor Auslieferung des Produkts. Qualitätskontrolle auf Reinheit und Beurteilung anderer Qualitätsparameter empfohlen.

### 4. Dosis Erwachsene

- MET: 550-950 MBq (typischerweise 740 MBq)
- IMT: 100-550 MBq (typischerweise 185 MBq)
- FET: 185-400 MBq (typischerweise 200 MBq)

Für die Anwendung bei Kindern und Kleinkindern sind keine Daten verfügbar.

Die hier genannten Dosisempfehlungen für MET und FET gelten für Vollring-PET-Kameras mit BGO-Kristallen in 2D-Modus-Technik. Die verabreichte Dosis kann bei der Benutzung von 3D-Modus-Technik und anderen Systemen entsprechend der Sensitivität reduziert werden.

### 5. Strahlenexposition

	Organ mit der höchsten Bestrahlungsdosis [mGy/MBq]	Effektive Dosis [mSv/MBq]
MET	0.027; Blasenwand	0.0052
IMT	0.047; Blasenwand	0.0073
FET	0.060; Blasenwand	0.0165

Die Daten sind aus der Literatur entnommen (33-35) .

## E. Datenakquisition

### 1. Vorbereitung der Datenakquisition

#### a. IMT-SPECT

Statische Akquisition ab 15 Minuten p. i., Aufnahmezeit 30-45 Minuten.

#### b. MET- und FET-PET

Statische Akquisition ab 20 Minuten p. i., Aufnahmezeit 20 Minuten. Bei der FET-PET kann der Kurvenverlauf im Tumor zusätzliche Informationen über die Dignität liefern. Deshalb ist hier optional eine dynamische Akquisition von 0-50 Minuten p. i. empfehlenswert.

Es wird empfohlen, stets ein einmal festgelegtes Zeitintervall zwischen Injektion und Beginn der Datenakquisition zu verwenden, um eine inter- und intraindividuelle Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten.

### 2. Positionierung des Patienten

Der Patient sollte über die Dauer der Untersuchung informiert und möglichst bequem gelagert werden. Da geringe Abweichungen des Kopfes von der Idealposition in der Nachbearbeitung problemlos korrigiert werden können, ist die bequeme Lagerung (welche die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsartefakten während der Akquisition vermindert) wichtiger als eine (zwanghaft) perfekte Ausrichtung des Kopfes. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, willkürliche Kopfbewegungen möglichst zu vermeiden. Hierzu ist seine aktive Kooperation erforderlich. Bei unzureichender Kooperation ist eine Sedierung möglich. Der Kopf des Patienten sollte – wenn überhaupt – nur leicht fixiert werden. Eine starre Fixierung des Kopfes wird nicht empfohlen. Ggf. sind geeignete Lagerungshilfen zu verwenden.

### 3. MET- oder FET-PET

#### a. Transmissions-Scan

Bei herkömmlichen PET-Scannern wird ein Transmissions-Scan mit einer externen  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Strahlenquelle oder  $^{137}\text{Cs}$ -Quelle durchgeführt. Für die Schwächungskorrektur werden bessere Ergebnisse erreicht, wenn die Messungen vor der Injektion von MET oder FET durchgeführt werden. Die Zählrate bei der Akquisition variiert zwischen verschiedenen PET-Systemen und den verwendeten Nachbearbeitungsverfahren. Bei Standard-Vollring-PET-Kameras mit einem axialen Field-of-view von 16 cm werden in 10-20 Minuten typischerweise Transmissionsbilder mit mehr als 100 Millionen counts akquiriert.

#### b. PET/CT

Bezüglich der Schwächungskorrektur bei Verwendung von PET/CT-Geräten siehe Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (AWMF- Registernr. 031/028).

#### c. Emissions-Scan

Vorzugsweise dynamische Akquisition, bei einer statischen Emissionsmessung sollte der Scan nicht früher als 15 Minuten p. i. für MET und 20 min p.i. für FET beginnen. Es wird die Nutzung eines standardisierten Akquisitions-Protokolls empfohlen, damit die Daten verschiedener Patienten und bei wiederholten Messungen vergleichbar sind. Die dynamische Akquisition ermöglicht die Korrektur von Bewegungsartefakten. Über den Messzeitraum (z. B. 4-6 x 5 min Bilder), sollten die Sinogramme geprüft werden und nur Messzeiten mit korrekten Sinogrammen zur Rekonstruktion genutzt werden.

### 4. IMT-SPECT

- Für die Akquisition sollten Mehrkopfkameras (Drei- oder Zweikopfkameras) oder evtl. dedizierte SPECT-Kameras eingesetzt werden.
- Einkopfkameras werden nicht allgemein empfohlen. Sie könnten nur dann eingesetzt werden, wenn die Akquisitionszeit entsprechend verlängert wird

(Gesamtcounts >3 Mio. erwünscht), wenn Aktivitäten im oberen empfohlenen Bereich appliziert werden und wenn sorgfältig auf die Akquisition qualitativ hochwertiger Daten geachtet wird.

- LEHR- oder LEUHR-Parallelloch-Kollimatoren sind die am weitesten verbreiteten Kollimatortypen für Hirnaufnahmen. All-purpose-Kollimatoren sind nicht ausreichend. Der Gebrauch von Mittelenergie-Kollimatoren kann zwar von Vorteil sein, üblicherweise verfügen diese jedoch nur über eine geringe Sensitivität. Daher sollten sie nur eingesetzt werden, wenn hiermit eine ausreichende Zählrate zu erreichen ist. Falls vorhanden, können auch spezifisch auf die Eigenschaften von  $^{123}\text{J}$  ausgelegte Kollimatoren verwendet werden. Fanbeam-Kollimatoren sind im Allgemeinen Parallelloch-Kollimatoren vorzuziehen, da sie eine höhere Auflösung bei höherer Zählrate bieten.
- Akquisitions-Parameter
  - Rotationsradius: Kleinstmöglicher Rotationsradius! (13-15 cm sind anzustreben), Schultern außerhalb des Gesichtsfeldes
  - Matrix: 128 x 128
  - Winkelschritte:  $\leq 3^\circ$  (360° Rotation)
  - Zoom: Die Pixelgröße sollte 1/3–1/2 der erwarteten Systemauflösung entsprechen. Es kann erforderlich sein, Zoom zu verwenden, um die gewünschte Pixelgröße zu erreichen.
  - Akquisitions-Modus: Überwiegend wird die Step-and-Shoot-Technik verwandt. Eine Datenakquisition mit kontinuierlicher Rotation ermöglicht eine etwas kürzere Gesamtakquisitionszeit bei geringerer Belastung der Kameramechanik
  - Gesamtcounts: > 3 Mio.
  - Gesamt-Scanzeit: in Abhängigkeit von der Kamera beträgt die typische Scanzeit für ein Dreikopfsystem ca. 40 Minuten (z. B. 120 Projektionen; 40 Projektionen pro Kopf, 50-60 Sekunden/ Projektion).
  - Eine Segmentierung der Akquisition in multiple sequentielle Abschnitte ermöglicht es, Daten schlechter Qualität (z. B. Daten mit Bewegungsartefakten in einzelnen Zeitabschnitten) zu verwerfen.

## F. Interventionen

Normalerweise werden keine Eingriffe vorgenommen.

## G. Datenauswertung

### 1. PET-Rekonstruktion

Die Emissionsdaten müssen für geometrisches Ansprechen und Detektoreffizienz (Normalisierung), Systemtotzeit, zufällige Koinzidenzen, Streuung und Schwächung korrigiert werden. Einige dieser Korrekturen (z. B. Schwächungskorrektur) können direkt in den Rekonstruktionsvorgang einbezogen werden. Im 3D-Modus akquirierte Daten können entweder in 2D-Daten umsortiert und mit einem 2D-Rekonstruktionsalgorithmus oder direkt mit einem 3D-Algorithmus rekonstruiert werden (128 x 128 Pixel, Pixelgröße 2-4 mm). Iterative Rekonstruktionsverfahren sind für klinische Fragestellungen inzwischen weitgehend Standard und haben die gefilterten Rückprojektionsmethoden zur Rekonstruktion der Daten ersetzt. In Abhängigkeit von der Auflösung des PET-Systems beträgt die endgültige Bildauflösung 5-8 mm FWHM. Zur Befundung wird der rekonstruierte 3D-Volumendatensatz in transaxialen, koronaren und sagittalen Schichten dargestellt.

### 2. SPECT-Rekonstruktion

#### a. Überprüfung der Projektionsdaten

Die Projektionsdaten sollten vor der weiteren Bearbeitung im Cine-Modus überprüft werden, um das Vorkommen und Ausmaß von Bewegungs- und

anderer möglicher Artefakte (z. B. fehlender Projektionen) zu beurteilen. Ebenso hilfreich ist die Betrachtung der Projektionsdaten in Sinogramm-Form.

#### **b. Rekonstruktion**

- Methoden: Gefilterte Backprojektion, Iterative Rekonstruktion
- Es sollte sichergestellt werden, dass das rekonstruierte Volumen das Hirn vollständig einschließt
- Die Rekonstruktion der Daten hat mit der höchstmöglichen (Pixel-) Auflösung zu erfolgen, d. h. mit 1 Pixel Dicke.

#### **c. Filterung**

- Die Daten sollten in allen 3 Dimensionen (x-, y-, z-Achse) gefiltert werden. Dies kann durch die Anwendung eines 2-dimensionalen Filters auf die Projektionsdaten erfolgen oder durch die Anwendung eines 3-dimensionalen Filters auf die rekonstruierten Daten (Postfilter).
- In der Regel sollte ein Low-Pass- (z. B. Butterworth) Filter verwandt werden. Andere Filtertypen (Resolution Recovery Filter oder nicht-stationäre Filter) müssen mit Vorsicht eingesetzt werden, da sie u. U. zu Artefakten führen.

#### **d. Schwächungskorrektur**

Eine Schwächungskorrektur ist zwingend erforderlich.

Methoden:

- Errechnete homogene Korrektur-Matrix nach Chang (linearer Korrektur-Koeffizient für  $^{123}\text{J}$ :  $\mu = 0,10$  bis  $0,12 \text{ cm}^{-1}$ ). Hierfür sollte die jeweilige Konturgrenze auch die Schädelkalotte und nicht nur die graue Substanz einschließen. Die Konturen sind für jeden einzelnen transaxialen Schnitt anzupassen. Die korrekte Form und Position der Konturen sind vor der Berechnung der schwächungskorrigierten Schnitte zu überprüfen.
- Gemessene Korrektur auf Basis eines Transmissions-Scans oder einer CT-Untersuchung (bei SPECT/CT- Kombinationsgeräten)

### **3. Reangulation**

Die schwächungskorrigierten Schnitte sind in mindestens zwei orthogonalen Ebenen zu reformatieren. Um eine möglichst hohe Standardisierung bzw. Reproduzierbarkeit zu erreichen, müssen transversale Schnitte parallel zu einer definierten anatomischen Struktur (z. B. die AC-PC-Linie) ausgerichtet werden. Ferner sind koronale Schnitte orthogonal zu den transversalen Schnitten anzufertigen und Lageverkippen in dieser Ebene gewissenhaft zu korrigieren.

### **4. Vergleichende Auswertung**

Zur semiquantitativen Beurteilung des Tumor-Uptake wird der Tumor/Hirnquotient verwendet. Die Definition der Tumor-ROI hängt von der Fragestellung ab, z. B. das Areal mit der maximalen Traceraufnahme oder die maximale Ausdehnung des Prozesses. Falls keine vermehrte Anreicherung im PET- oder SPECT-Scan vorliegt, sollte die Festlegung der ROI-Grenzen auf morphologischen Daten durch Bildfusion mit CT oder MRT basieren (siehe H.2. Quantifizierung).

## **H. Befundung und Dokumentation**

### **1. Visuelle Auswertung**

- Während der visuellen Auswertung sollte eine kritische Prüfung der Bilder auf das Vorliegen von Bewegungs- und Schwächungsartefakten oder durch die Kamera bedingte Artefakte erfolgen.
- Bei der Datenauswertung müssen relevante morphologische Informationen (CT, MRT) berücksichtigt werden. Die morphologischen Veränderungen sollten vor der Bildinterpretation bekannt sein. In der Regel sollten die Aminosäure-Bilder mit dem

CT/MRT-Scan des Patienten fusioniert werden, um die Tumorausdehnung im CT/MRT besser abzugrenzen und die metabolisch aktivsten Areale für die Biopsie zu identifizieren.

- Die Aufnahmen sollten nicht auf Papier- oder Filmausdrucken, sondern an einem Monitor bewertet werden, da an diesem sowohl Änderungen der Farbskalen, des Kontrastes sowie Änderungen von Schwellwerten möglich sind. Inadäquate Einstellungen können jedoch zu Artefakten führen.

## 2. Quantifizierung

- Die semiquantitative Auswertung unterstützt die visuelle Interpretation und liefert objektive Daten zum Tumor-Uptake bzw. zur Ausdehnung des Areals mit erhöhter Aminosäureanreicherung.
- Normalerweise werden transversal/schräge Schnitte für die ROI-Definition ausgesucht. Für die Auswertung werden entweder nur die Schnittebenen mit maximalem Tumor-Uptake oder das gesamte Tumolvolumen berücksichtigt.
- Die semiquantitative Auswertung basiert auf dem Tumor/Hintergrund Quotienten (T/H). Der Grenzwert des T/H Quotienten zur Festlegung einer pathologischen Aminosäureanreicherung hängt vom Tracer, der Technik der ROI-Definition und der zu beantwortenden Frage ab. Als Referenzregion wird zunächst eine größere Hintergrund-ROI in der kontralateralen, im MRT unauffälligen Hemisphere inklusive grauer und weißer Substanz verwendet (Durchmesser z. B. 50 mm). Für die Therapieplanung (Chirurgie, Strahlentherapie) ist das Tumolvolumen mit erhöhter Aminosäureanreicherung von Bedeutung. Eine objektive Abgrenzung des Tumolvolumens ist schwierig und sollte sich an Isokonturen in Bezug auf die Hintergrund-ROI (Areal mit  $T/H > 1,6$  bei MET und FET, bei IMT ca.  $T/H > 1,4$ ) orientieren. In jedem Fall sollte eine Korrektur durch einen erfahrenen Untersucher unter Berücksichtigung des MRT (cave: vaskuläre Strukturen) erfolgen. Bei gering speichernden Tumoren erfolgt die Bestimmung des T/H über anatomisch angepasste ROIs nach Koregistrierung mit dem MRT. Für die Differentialdiagnose (Gliom versus benigner Prozess) sowie für die Rezidivdiagnostik (Tumorrest/rezidiv nach OP, Rezidiv vs Radionekrose) und in der Therapiekontrolle hat sich insbesondere der maximale T/H Quotient (maximaler Tumor-Uptake /Hintergrund) bewährt. Die in der Literatur verwendeten Grenzwerte des T/H für IMT, MET und FET bei verschiedenen Fragestellung sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.



Tracer	Fragestellung	Grenzwert	Methode	Ref.
IMT	Gliom versus Nicht-neoplastische Läsion	1,78	Tumor/Hirn Quotient (90 % Isokontur des Tumormaximums $\approx T_{max}/H$ )	(36)
	Gliomrezidiv versus Radionekrose	1,8	Tumor/Hirn Quotient (90 % Isokontur des Tumormaximums $\approx T_{max}/H$ )	(24)
MET	Gliom versus Nicht-neoplastische Läsion	1,47	Mittlerer Tumor/Hirn Quotient	(37)
	Gliom versus peritumorales Gewebe	1,3	Mittlerer Tumor/Hirn Quotient	(11)
	Gliomrezidiv versus Radionekrose	2,2	Maximaler Tumor/Hirn Quotient	(38)
FET	Gliom versus peritumorales Gewebe	1,6	Mittlerer Tumor/Hirn Quotient	(12)
	Gliomrezidiv versus Radionekrose	2,0	Maximaler Tumor/Hirn Quotient	(25)
	Therapiekontrolle	Abfall > 10 %	Maximaler Tumor/Hirn Quotient	(30)

- Die Auswertung der dynamischen FET-Uptake-Kurve im Tumorgewebe kann zusätzliche Informationen zur Dignität des Hirntumors liefern. Hochgradige Gliome scheinen überwiegend einen frühen Peak nach ca. 10-15 min mit einer abfallenden Kurve zu zeigen während niedriggradige Gliome eher einen kontinuierlichen Anstieg der Uptake-Kurve aufweisen [15, 16]. Bei Verwendung dieser Methode wird über eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Differenzierung von hochgradigen und niedriggradigen Gliomen sowie bei intratumoraler Heterogenität des Gratings berichtet (9, 18-20). Auch können mit der dynamischen FET-PET unspezifische posttherapeutische Veränderungen von Rezidiven hochgradiger Gliome gut abgegrenzt werden, nicht jedoch von Rezidiven niedriggradiger Gliome.

## I. Befundbericht

### 1. Allgemeines

Die Befunde sollten alle einschlägigen Informationen, einschließlich des Patientennamens und anderer Identifizierungsmerkmale wie Geburtsdatum, Name des überweisenden Arztes, Art und Datum der Untersuchung, Radiopharmazeutikum einschließlich der applizierten Aktivität, Anamnese sowie der rechtfertigenden Indikation enthalten.

### 2. Hauptabschnitt der Befundberichts

#### a. Methoden

- Kurze Beschreibung des Untersuchungsablaufs mit Beurteilung der Aufnahmequalität (falls eingeschränkt, Angabe von Gründen z. B. Bewegungsartefakte etc.)
- Falls eine Sedierung durchgeführt wurde Art, Dosis und Zeitpunkt der verabreichten Medikation aufführen (ggf. in zeitlicher Relation zur Tracerinjektion).

#### b. Pathologie

Beschreibung des PET/SPECT-Befundmusters insbesondere ob unauffällig oder auffällig. Falls ein auffälliger Befund vorliegt, sind die Lokalisation und das Ausmaß der pathologischen Aminosäureanreicherung zu beschreiben. Die

Kriterien der Bewertung (visuelle Beurteilung, semiquantitative Methoden) sollten dargelegt werden.

### 3. Limitationen

Faktoren, die die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung möglicherweise beeinträchtigt haben (z. B. Bewegungen, sehr kleine Läsion, gelegentliche falsch-negative Befunde bei niedrig-gradigen Tumoren), sind aufzuzeigen.

### 4. Klinische Fragestellung

Der Befund sollte die entsprechenden klinischen Fragestellungen, die in der Untersuchungsanforderung gestellt wurden, beantworten bzw. ansprechen.

### 5. Vergleichsdaten

In dem Befund ist auf Voruntersuchungen und auf die Ergebnisse anderer Untersuchungsmodalitäten Bezug zu nehmen. Die Ergebnisse morphologischer Bildmodalitäten (CT, MRT) sind essentiell für die Interpretation. Vergleiche mit vorangegangenen Untersuchungen oder den zugehörigen Berichten oder anderer funktionell bildgebender Verfahren, wie z. B. FDG-PET (falls vorhanden) sollten Teil des Berichtes sein.

### 6. Interpretation und Schlussfolgerung

- Wenn möglich sollte eine präzise Diagnose genannt werden.
- Die Interpretation sollte auf den Ergebnissen der visuellen und, noch wichtiger, auf der semiquantitativen Auswertung beruhen und eine Beurteilung enthalten
  - ob ein abnormer Uptake der radioaktiv markierten Aminosäure im Gehirn erkennbar ist
  - über seine Ausdehnung und Charakteristik (z. B. Inhomogenität).
- Falls angebracht, sollten Verlaufskontrollen oder zusätzliche Untersuchungen zur Klärung oder Bestätigung einer suspekten Diagnose angefordert werden.

### J. Qualitätskontrolle

Siehe Leitlinien der TG QA & C der EANM sowie bezüglich PET die Leitlinie „Nuklearmedizinische Bildgebung“ (AWMF-Registernr. 031/028)

### K. Fehlerquellen

- Artefakte (Patientenbewegungen, kamerabezogen, aufgrund ungeeigneter Bildverarbeitung)
- Keine oder unzureichende Schwächungskorrektur.
- Cave: physiologischer MET-Uptake in der Hypophyse und gelegentlich im Plexus choroideus, im Gegensatz zum IMT-SPECT und FET PET.
- Aufgrund geringer regionaler Schwankungen der Aminosäureaufnahme im normalen Hirngewebe ist bei Wahl der Hintergrundregion Vorsicht geboten.
- Etwa 30 % der niedriggradigen Gliome (vorwiegend Astrozytome) zeigen eine geringe Aminosäureaufnahme, was mit einer günstigen Prognose verbunden ist. Rezidive von niedriggradigen Gliomen reichern in der Regel Aminosäuren an.
- Ein hoher Tumor-Uptake ist nicht immer hinweisend auf ein hochgradiges Gliom, sondern kann auch bei folgenden Tumorentitäten vorliegen: Oligodendrogliom, niedriggradige desmoplastisch infantiles Gangliogliom, pilozytisches Astrozytom. Deshalb erlaubt der Aminosäureuptake in PET/SPECT alleine keine Differenzierung zwischen niedrig- und hochgradigem Gliom.
- Falsch positive Befunde sind in Einzelfällen beschrieben bei Hirnhämatomen, zerebralen Ischämien, Hirnabszess, fokale kortikale Dysplasie, Demyelinisierungsherden und in seltenen Fällen bei Strahlennekrosen (39-41)

- Eine fehlende Aminosäureanreicherung schließt insbesondere ein niedriggradiges Gliom nicht mit Sicherheit aus (23).

## V. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

## VI. Literatur

1. Vander Borght T, Asenbaum S, Bartenstein P, Halldin C, Kapucu O, Van Laere K, et al. EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(11):1374-80. Epub 2006/08/26.
2. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001;42(3):432-45. Epub 2001/05/05.
3. Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH. 3-[(123)I]Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear medicine and biology*. 2002;29(6):625-31. Epub 2002/09/18.
4. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear medicine and biology*. 2006;33(3):287-94. Epub 2006/04/25.
5. Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. 11C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2008;10(1):1-18. Epub 2007/10/25.
6. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1997;38(9):1459-62. Epub 1997/09/18.
7. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, et al. Comparison of 18F-FDG and 11C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(8):1293-8. Epub 2004/08/10.
8. Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H, et al. Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors. *Nuclear medicine and biology*. 2009;36(7):779-87. Epub 2009/09/02.
9. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic (18)F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro-oncology*. 2011;13(3):307-16. Epub 2011/02/05.
10. Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergstrom M, et al. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol*. 1989;30(3):225-32. Epub 1989/05/01.
11. Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevels M, et al. Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with

- stereotactic histopathology. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(21):7163-70. Epub 2004/11/10.
12. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 3):678-87. Epub 2005/02/04.
  13. Grosu AL, Weber WA, Riedel E, Jeremic B, Nieder C, Franz M, et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63:64-74. Epub 2005/08/23.
  14. Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009;64(3):471-81; discussion 81. Epub 2009/02/26.
  15. Grosu AL, Weber W, Feldmann HJ, Wuttke B, Bartenstein P, Gross MW, et al. First experience with I-123-alpha-methyl-tyrosine spect in the 3-D radiation treatment planning of brain gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(2):517-26. Epub 2000/05/10.
  16. Grosu AL, Feldmann H, Dick S, Dzewas B, Nieder C, Gumprecht H, et al. Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;54(3):842-54. Epub 2002/10/16.
  17. Riemann B, Papke K, Hoess N, Kuwert T, Weckesser M, Matheja P, et al. Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3-(iodine 123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT. *Radiology*. 2002;225(2):567-74. Epub 2002/11/01.
  18. Popperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(3):393-403. Epub 2006/03/04.
  19. Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(12):1933-42. Epub 2007/09/04.
  20. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(6):1021-9. Epub 2012/04/12.
  21. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Langstrom B, et al. Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer*. 2001;92(6):1541-9. Epub 2001/12/18.
  22. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007;48(4):519-27. Epub 2007/04/03.
  23. la Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro-oncology*. 2011;13(8):806-19. Epub 2011/07/16.
  24. Kuwert T, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Schafers M, Palkovic S, et al. Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1998;39(1):23-7. Epub 1998/01/27.
  25. Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)- L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004;31(11):1464-70. Epub 2004/07/13.

26. Ullrich RT, Kracht L, Brunn A, Herholz K, Frommolt P, Miletic H, et al. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50(12):1962-8. Epub 2009/11/17.
27. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, Nieder C, Wiedenmann N, Heinemann F, et al. An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):1049-58. Epub 2011/05/17.
28. Würker M, Herholz K, Voges J, Pietrzyk U, Treuer H, Bauer B, et al. Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy. *European journal of nuclear medicine*. 1996;23:583-6. Epub 1996/05/01.
29. Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, et al. Serial O-(2-[(18F)fluoroethyl]-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(7):792-800. Epub 2006/03/22.
30. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Nussen S, Stoffels G, et al. Prognostic value of early [18F]fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(1):176-84. Epub 2010/07/22.
31. Weber WA, Dick S, Reidl G, Dzewas B, Busch R, Feldmann HJ, et al. Correlation between postoperative 3-[(123)I]iodo-L-alpha-methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001;42(8):1144-50. Epub 2001/08/03.
32. Piroth MD, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Kaiser HJ, Galldiks N, et al. Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18F)-fluoroethyl-L-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;99(2):218-24. Epub 2011/04/19.
33. Deloar HM, Fujiwara T, Nakamura T, Itoh M, Imai D, Miyake M, et al. Estimation of internal absorbed dose of L-[methyl-11C]methionine using whole-body positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine*. 1998;25(6):629-33. Epub 1998/06/10.
34. Schmidt D, Langen KJ, Herzog H, Wirths J, Holschbach M, Kiwit JC, et al. Whole-body kinetics and dosimetry of L-3--123I-iodo-alpha-methyltyrosine. *European journal of nuclear medicine*. 1997;24(9):1162-6. Epub 1997/09/08.
35. Pauleit D, Floeth F, Herzog H, Hamacher K, Tellmann L, Müller HW, et al. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(4):519-24. Epub 2003/02/18.
36. Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, Matheja P, Palkovic S, Vollet B, et al. Uptake of iodine-123-alpha-methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *European journal of nuclear medicine*. 1996;23(10):1345-53. Epub 1996/10/01.
37. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. 1998;50(5):1316-22. Epub 1998/05/22.
38. Van Laere K, Ceyssens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, et al. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(1):39-51. Epub 2004/08/17.
39. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Reifenberger G, Stoffels G, Stummer W, et al. 18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(5):776-82. Epub 2006/04/29.
40. Pichler R, Dunzinger A, Wurm G, Pichler J, Weis S, Nussbaumer K, et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(8):1521-8. Epub 2010/04/17.

41. Jacobs A. Amino acid uptake in ischemically compromised brain tissue. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(10):1859-66. Epub 1995/10/01.

