

Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie

Gerhard Glatting, Carmen Wängler, Björn Wängler

2.1 Physikalisch-technische Grundlagen der PET-CT und PET-MRT – 20

2.1.1 Grundlagen der Positronenemissionstomografie – 20

2.1.2 PET-CT – 32

2.1.3 PET-MRT – 32

2.2 PET-Radiotracerentwicklung für die spezifische bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms – 34

2.2.1 Bedarf an geeigneten Radiotracern – 34

2.2.2 Allgemeine Charakteristika – 35

2.2.3 Bildgebung über erhöhten Metabolismus, verstärktes Wachstum oder erhöhtes Androgenrezeptorniveau – 35

2.2.4 Bildgebung mittels spezifischer Anreicherung im Tumor – 39

2.2.5 Ausblick – 49

Literatur – 49

2.1 Physikalisch-technische Grundlagen der PET-CT und PET-MRT

Gerhard Glattig

2.1.1 Grundlagen der Positronenemissionstomografie

Bei der Positronenemissionstomografie (PET) handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, also die diagnostische Anwendung radioaktiver oder radioaktiv markierter Stoffe am Menschen (Schlegel 2002; Cherry 2012). Der Ablauf einer PET-Untersuchung besteht in der intravenösen Applikation der radioaktiv markierten Substanz in den Körper des Patienten und der anschließenden Messung der räumlichen und zeitlichen Verteilung dieser Substanz im Körper.

➤ **Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren, welche vorzugsweise die Anatomie des Patienten wiedergeben, handelt es sich bei den nuklearmedizinischen Verfahren um Methoden zur Bestimmung der Funktion (Funktionsdiagnostik).**

Die erste Anwendung von Positronenstrahlern zur Erzeugung szintigrafischer Bilder erfolgte bereits im Jahr 1950 im »Massachusetts General Hospital« (Brownell 1999), jedoch dauerte es weitere 25 Jahre bis zur Entwicklung eines tomografischen Verfahrens, welches Positronenstrahler verwendet: Die PET wurde im Jahr 1975 von Michael E. Phelps und Mitarbeitern entwickelt (Lottes 2000; Phelps 1975). Bei ihr handelt es sich deshalb um das modernste Verfahren in der nuklearmedizinischen Bildgebung (Lottes 2000), das die quantitative Bestimmung der räumlichen und zeitlichen Verteilung einer radiomarkierten Substanz im Patienten erlaubt.

In den folgenden Abschnitten wird zuerst das Prinzip der PET-Bildgebung dargestellt und anschließend werden die relevanten technischen Grundlagen im Detail beschrieben und diskutiert.

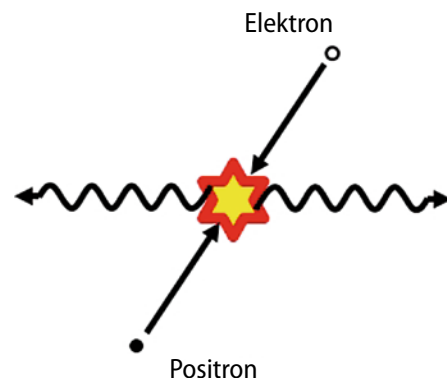
PET-Prinzip

Für die PET-Untersuchung wird dem Patienten ein geeignetes, mit einem radioaktiven Atom markiertes Molekül injiziert. Dabei bestimmt im Wesentlichen das Molekül die Biokinetik und damit den physiologischen Prozess oder die Funktion, welche damit gemessen werden soll, während das radioaktive Atom die Strahlung aussendet, welche eine Messung der Verteilung der Substanz erlaubt.

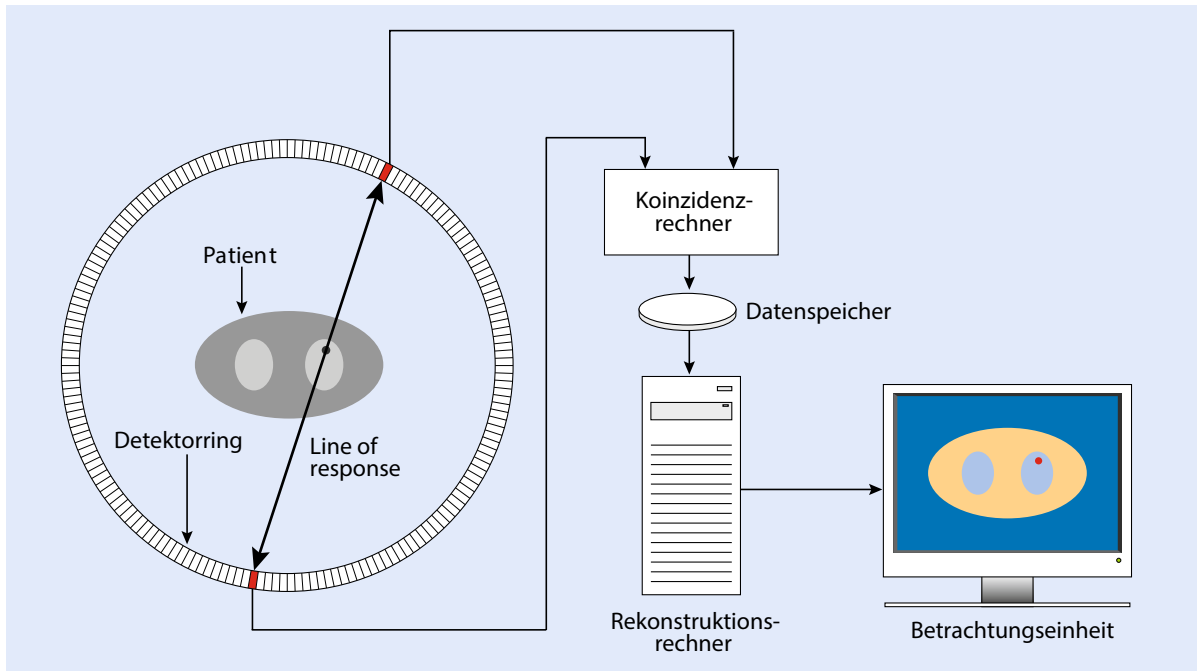
In Abhängigkeit von der interessierenden Funktion kann eine große Anzahl verschiedener Moleküle hergestellt werden, wobei eine Bindung des radioaktiven Atoms bzw. Nuklids an das jeweilige Molekül durch die chemischen Eigenschaften bestimmt wird (► Abschn. 2.2).

Im Fall der PET sind diese radioaktiven Atome Positronenemitter und senden deshalb bei ihrem Zerfall ein Positron aus (► Abb. 2.1). Positronen sind die Antiteilchen zu den Elektronen, bestehen also aus Antimaterie gleicher Masse und haben eine positive Elementarladung. Aufgrund dieser Eigenschaften werden sie nach ihrer Entstehung im radioaktiven Kern durch elektromagnetische Wechselwirkung mit den umgebenden negativ geladenen Elektronen abgebremst und am Schluss durch eine Materie-Antimaterie-Vernichtungsreaktion (Annihilation) in zwei entgegengesetzt auseinanderfliegende γ -Quanten umgewandelt. Neben dem Energieerhaltungssatz ($E = mc^2$) gilt auch der Impulserhaltungssatz. Letzterer erzwingt, dass die entstehenden γ -Quanten in einem Winkel von 180° ($\pm 0,3^\circ$) auseinanderfliegen. Prinzipiell können auch mehr γ -Quanten entstehen, jedoch werden diese bei medizinischen Anwendungen aufgrund ihrer Seltenheit vernachlässigt.

Ein Teil dieser γ -Quanten verlassen den Patienten und werden gleichzeitig (koinzident) in gegenüberliegenden Detektoren des Tomografen gemessen (► Abb. 2.2). Damit ist der Ort der Annihilation auf die Verbin-



► **Abb. 2.1** Schematische Darstellung der Vernichtungsstrahlungsentstehung nach Auslöschung (Annihilation) eines Positrons (Antimaterie, positiv geladenes Antiteilchen zum Elektron) beim Zusammenstoß mit einem Elektron. Nach dem Energie- und des Impulserhaltungssatz entstehen zwei γ -Quanten mit der Energie von 511 keV entsprechend der jeweiligen Ruhemasse eines der Teilchen. Mindestens zwei γ -Quanten werden für die Erfüllung des Impulserhaltungssatzes benötigt. Praktisch entstehen fast ausschließlich zwei γ -Quanten, die in einem Winkel von etwa 180° auseinanderfliegen



■ **Abb. 2.2** Positronenemissionstomografie. Messung der Koinzidenzen nach der Emission der Vernichtungsstrahlung (■ Abb. 2.1) im Patienten in den beiden Detektoren (rot). Verarbeitung der eingehenden Signale (Koinzidenzzeitfenster, Energiefenster). Nach Abschluss der Messung folgen Bildrekonstruktion und Auswertung/Betrachtung

dungslinie der beiden Detektoren (»line of response«) eingeschränkt. Aus allen gemessenen Ereignissen zwischen allen Detektorpaaren innerhalb eines festgelegten Zeitfensters (»time frame«) – und nach Korrekturen verschiedener störender Prozesse – erfolgt im Anschluss die tomografische Bildrekonstruktion. Damit kann also die dreidimensionale Aktivitätsverteilung für verschiedene Zeitfenster gemessen werden.

Radioaktivität, Radionuklide und deren Eigenschaften

Die Radioaktivität wurde im Jahr 1896 erstmals von Henri Becquerel (1852–1908) bei der Arbeit mit fluoreszierendem Material entdeckt (Lottes 2000). Als er für die Untersuchungen auch Uransalze verwendete, stellte er fest, dass diese eine Strahlung aussandten, die auch lichtundurchlässiges Papier durchdringen kann. Henri Becquerel erhielt im Jahr 1903 für die Entdeckung der Radioaktivität gemeinsam mit Marie und Pierre Curie den Nobelpreis für Physik. Eine weitere wesentliche Erkenntnis aus der Erforschung der Radioaktivität in den folgenden Jahren bestand darin, dass bei der Aussendung von radioaktiver Strahlung auch eine Umwandlung zwischen chemischen Elementen stattfinden kann.

Die *Aktivität* $A(t)$ einer Stoffmenge ist die Anzahl der Kernzerfälle pro Sekunde in der Probe (Cherry 2012; Schlegel 2002). Die ursprüngliche Maßeinheit 1 Curie (Ci), welche der Aktivität von 1 g Radium 226 (^{226}Ra) entsprach, wurde inzwischen zu Ehren Henri Becquerels in 1 Becquerel (Bq) geändert. Dies war unter anderem eine Folge der inzwischen sehr hohen Empfindlichkeit der eingesetzten Messmethoden. Als Umrechnungsfaktor wurde $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ festgelegt. Aufgrund der extremen Größenunterschiede beider Einheiten ($1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$) muss eine Verwechslung der Einheiten unter allen Umständen vermieden werden.

Da es sich beim Zerfall um einen statistischen Prozess handelt, folgt für das *Zerfallsgesetz*

$$A(t) = A_0 \exp(-\lambda t) \quad (2.1)$$

wobei λ eine nuklidspezifische Konstante ist, t die Zeit, $A(t)$ die Aktivität zur Zeit t und A_0 die Anfangsaktivität zur Zeit $t = 0 \text{ s}$. Die Zeit, in welcher im Mittel die Hälfte der Kerne zerfällt, wird Halbwertszeit $t_{1/2}$ genannt und berechnet sich aus der nuklidspezifischen Konstante wie folgt:

$$T_{1/2} = \ln(2)/\lambda \quad (2.2)$$

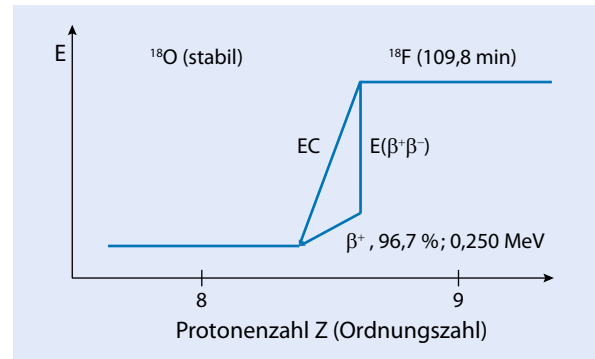
Der radioaktive Zerfall ist ein statistischer Prozess, welcher durch die Poisson-Verteilung beschrieben wird (Cherry 2012). Ist N die wahre Anzahl der Zerfälle, so ist die Standardabweichung (SD) bei wiederholter Messung $SD = N^{1/2}$.

Als *Nuklid* werden alle Atome bzw. Atomkerne mit gleicher Protonen- und Neutronenanzahl bezeichnet. Verschiedene Nuklide unterscheiden sich daher entweder durch die Zahl der Protonen oder der Neutronen, sowie manchmal auch durch den energetischen Zustand. Ein Nuklid ist also eindeutig gekennzeichnet durch das Elementsymbol, die Massenzahl und gegebenenfalls durch den Zusatz »m« für einen metastabilen Zustand, bei welchem der Kern in einem angeregten höherenergetischen Zustand vorliegt (z. B. ^{99m}Tc , ^{235}U). Diese Bezeichnung ist deshalb eindeutig, weil das Elementsymbol die Zahl der im Kern vorliegenden Protonen definiert: Die chemischen Eigenschaften eines Atoms werden durch die Zahl der Elektronen im neutralen Atom definiert und diese Elektronenzahl wiederum durch die im Kern vorliegenden Protonen. Da sich die Massenzahl aus der Summe der im Kern enthaltenen Protonen und Neutronen ergibt, kann so auch die im Kern enthaltene Anzahl von Neutronen berechnet werden. Die Massen der Elektronen im Atom werden bei der Atommasse nicht berücksichtigt, weil Elektronen nur etwa 1/2000 der Masse eines Nukleons (= Proton oder Neutron) besitzen.

Ein *Radionuklid* ist ein Nuklid, welches instabil und damit radioaktiv ist, also unter Aussendung (mindestens) eines Teilchens zerfällt. Eine Übersicht über die Eigenschaften verschiedener in der PET eingesetzter Radionuklide wird in ■ Tab. 2.1 gegeben. Das radioaktive Nuklid ^{18}O steht z. B. für alle Atomkerne mit 8 Protonen und 7 Neutronen, denn das Element Sauerstoff besitzt immer 8 Protonen (die chemischen Eigenschaften werden durch die zugehörigen 8 Elektronen im neutralen Atom definiert). Um auf die angegebene Gesamtmasse von 15 zu kommen, müssen also zusätzlich 7 Neutronen im Kern vorliegen.

Bei Isotopen handelt es sich um zwei verschiedene Nuklide des gleichen Elements, z. B. ^{15}O (Positronenemitter) und ^{16}O (stabil). Isotope unterscheiden sich also in der Anzahl der Neutronen im Kern.

Die in der PET eingesetzten Nuklide zerfallen unter Aussendung eines Positrons (β^+ -Teilchen) in ein anderes Nuklid (■ Abb. 2.3) nach folgender Gleichung:



■ Abb. 2.3 Zerfallsschema des in der PET am häufigsten eingesetzten Radionuklids Fluor-18 (^{18}F , ■ Tab. 2.1). In 96,7 % der Fälle findet der Zerfall durch β^+ -Emission statt. Dafür wird erst aus der zur Verfügung stehenden Zerfallsenergie nach $E = mc^2$ ein Positron und ein Elektron gebildet [$E(\beta^+\beta^-)$]. In 3,3 % der Fälle findet ein Elektroneneinfang statt

Dabei wandelt sich ein Proton (p) unter Hinzunahme von Energie (E) in ein Neutron (n), ein Positron (β^+) sowie ein Neutrino (ν) um. Dabei wird zuerst aus Energie nach $E = mc^2$ ein $\beta^+\beta^-$ -Paar erzeugt, das Elektron (β^-) verbindet sich mit einem Proton zu einem Neutron und das Positron wird aus dem (auch positiv geladenen Kern) ausgestoßen. Die Bezeichnung β^- für das Elektron, welches üblicherweise mit e^- bezeichnet wird, soll dabei auch verdeutlichen, dass dieses Elektron im Kern entstanden ist und nicht mit den Elektronen der Atomhülle des Atoms zu verwechseln ist. Das Positron besitzt dabei bei Zerfällen verschiedener Kerne auch verschiedene kinetische Energien (Energiespektrum), weil nur die Summe der Energien der zwei neuen Teilchen (β^+ und ν) den Energieerhaltungssatz erfüllen muss.

Kerne, die unter Positronenemission zerfallen, sind instabil, weil sie zu viele positiv geladene Protonen relativ zur Neutronenanzahl im Kern besitzen. Damit besitzen die Kerne aber auch noch eine zweite Möglichkeit, dieses Verhältnis zu ändern, nämlich die Hinzunahme einer negativen Ladung in Form eines Elektrons aus der Elektronenhülle des Atoms. Dieser Prozess wird Elektroneneinfang (»electron capture«, EC) genannt (■ Abb. 2.3). Die relative Häufigkeit dieses Prozesses ist für massereiche Nuklide größer, weil diese mehr positiv geladene Protonen im Kern haben und somit einerseits die Elektronen stärker anziehen und andererseits der Kern selbst ein größeres Volumen besitzt und folglich die Aufenthaltswahrscheinlichkeit für Elektronen im Kern größer ist.

Tab. 2.1 Eigenschaften verschiedener PET-Radionuklide (Cherry 2012; Chu 1999; Conti 2016)

Radionuklid	Halbwertszeit	Mittlere Energie (MeV)	Mittlere Positronenreichweite (mm)	Positronenanteil (%)
Kohlenstoff-11 (^{11}C)	20,39 min	0,386	1,2	99,75
Stickstoff-13 (^{13}N)	9,97 min	0,492	1,8	99,82
Sauerstoff-15 (^{15}O)	2,041 min	0,735	3,0	99,9
Fluor-18 (^{18}F)	109,8 min	0,250	0,6	96,86
Kupfer-64 (^{64}Cu)	12,7 h	0,278	0,7	17,5
Gallium-68 (^{68}Ga)	68 min	0,836*	3,5*	88,9
Brom-76 (^{76}Br)	16,2 h	1,532*	17,4*	49,1
Rubidium-82 (^{82}Rb)	1,27 min	1,535*	7,1*	95,3
Yttrium-86 (^{86}Y)	14,7 h	0,535*	1,9*	28,0
Zirkonium-89 (^{89}Zr)	78,4 h	0,396	1,3	22,7
Yttrium-90 (^{90}Y)	64,1 h	<0,74	–	0,0032
Jod-124 (^{124}I)	100,2 h	0,687*	2,8*	22,7

*Werte für den häufigsten Zerfallsweg (Abb. 2.4)

Ein Kernzerfall kann von weiteren Prozessen gefolgt werden. Dies ist einerseits die Vernichtungsstrahlung des Positrons mit einem Elektron, welche für die Detektion des Zerfalls außerhalb des Patienten genutzt wird (Abb. 2.1). Jedoch kann sich der neu entstandene Kern nach dem Zerfall noch in einem energetisch angeregten Zustand befinden vergleichbar zu Schwingungen eines Wassertropfchens. Diese Energie kann durch Abstrahlung von einem oder auch mehreren γ -Quanten abgegeben werden (Abb. 2.4). Diese zusätzlichen γ -Quanten können den Messprozess stören und müssen gegebenenfalls bei der Bildrekonstruktion durch entsprechende Korrekturen berücksichtigt werden (Preylowski 2013).

Die mittlere Reichweite der emittierten Positronen liegt abhängig von der Energie zwischen 0,6–17 mm (Tab. 2.1). Damit ist klar, dass die Positronen nicht selbst für die Detektion von Prozessen im Körper genutzt werden können und nur die von Folgeprozessen herrührende γ -Strahlung hierfür verwendet werden kann. Einige Eigenschaften der Radionuklide sind in Tab. 2.1 dargestellt.

Herstellung der Radionuklide

Radionuklide für den Einsatz in der Nuklearmedizin sollten eine Halbwertszeit in der gleichen Größenordnung haben wie der zu messende Prozess bzw. die Funk-

tion im Patienten. Zu kurze Halbwertszeiten sind deshalb nicht nur wegen des schnellen Zerfalls problematisch (Herstellung und Transport zum Patienten), sondern auch weil die interessierende Funktion damit nicht genau genug gemessen werden kann. Zu lange Halbwertszeiten würden zwar erlauben die gewünschte Funktion zu messen, jedoch steigt durch den auch nach

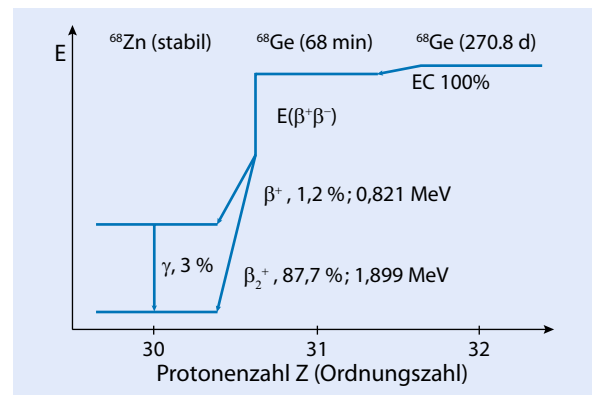


Abb. 2.4 Zerfallsschema (vereinfacht) des in der PET häufig eingesetzten Radionuklids Gallium-68 (^{68}Ga , Tab. 2.1), welches aus einem Generator mit dem Mutternuklid Germanium-68 (^{68}Ge) gewonnen werden kann. Die Summe der Prozentzahlen entspricht nicht 100 %, weil die Zerfälle nach Elektroneneinfang nicht dargestellt sind. $E(\beta^+\beta^-)$ steht für die Energie, die für die Bildung des Positrons und Elektrons benötigt wird (Abb. 2.3)

dem Ende der Messungen fortwährenden Zerfall im Patienten die Strahlenexposition unverhältnismäßig an.

Von den natürlichen Radionukliden, die schon vor der Entstehung der Erde erzeugt wurden, sind naturgemäß nur noch solche mit extrem langer Halbwertszeit vorhanden. Deshalb müssen alle benötigten Radionuklide künstlich hergestellt werden. Dabei werden stabile Atomkerne mit z. B. Neutronen oder Protonen bombardiert, sodass durch Kernreaktionen neue Radionuklide entstehen.

Zwei Wege stehen für die Produktion der für die PET benötigten β^+ -Emitter zur Verfügung:

1. Herstellung im Zyklotron (■ Tab. 2.2)
2. Gewinnung aus einem Generatorsystem (■ Tab. 2.3)

Ein *Zyklotron* ist ein Kreisbeschleuniger in dem die beschleunigten geladenen Teilchen durch ein senkrecht zu den Kreisbahnen stehendes Magnetfeld auf eine Kreisbahn gezwungen werden. Für die Herstellung von ^{18}F werden z. B. Protonen beschleunigt und auf eine Probe mit angereichertem ^{18}O -Wasser gelenkt. Besitzen die Protonen ausreichend Energie um die Abstoßung durch die Protonen im positiv geladenen Kern zu überwinden und in den ^{18}O -Kern einzudringen, dann erfolgt eine Kernreaktion bei welcher ein Neutron n aus dem Kern ausgestoßen wird. Diese Kernreaktion wird dabei wie folgt beschrieben:



Dabei stehen links die Ausgangsteilchen (^{18}O -Kern und Proton p) und rechts das Ergebnis der Kernreaktion (^{18}F -Kern und Neutron n).

Die Eigenschaften der so produzierten Kerne sind dabei wie folgt:

- Da dem Kern ein Proton hinzugefügt und ein Neutron entfernt wird, besitzt der neue Kern relativ zu stabilen Kernen zu viele positive Ladungen. In der Folge wird er also durch β^+ -Emission und Elektroneneinfang zerfallen, weil damit die Zahl der positiven Ladungen im Kern reduziert wird.
- Durch die um eins erhöhte Ladung im neuen Kern ist ein neues Element entstanden, welches aufgrund der anderen chemischen Eigenschaften gut vom Ausgangsmaterial abgetrennt werden kann. Damit liegt am Schluss nach der chemischen Aufreinigung das Radionuklid in großer Reinheit – also trägerfrei (»carrier-free«) – vor. Dies ist sehr günstig für die weitere Radiomarkierung, weil die

meisten Atome des Elementes zum radioaktiven Nuklid gehören.

- Die produzierten Aktivitäten sind gering im Vergleich zur Herstellung von Radionukliden in Kernreaktoren. Dies liegt einerseits an der geringen Strahlintensität der beschleunigten Protonen und andererseits an der Abstoßung und Ablenkung der Protonen durch die im Kern vorhandenen Protonen. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit für ein Eindringen der Protonen in den Wirkungsbereich der Kernkräfte als Voraussetzung einer Kernreaktion reduziert.

Je nach der Halbwertszeit der eingesetzten Radionuklide (■ Tab. 2.1) muss ein Zyklotron in entsprechender Transportnähe zum Anwendungsort am Patienten stehen.

Radionuklidgeneratoren bestehen aus einem Mutter-Tochter-Nuklidpaar, welches in einem Gerät enthalten ist aus dem das Tochternuklid einfach herausgelöst werden kann. Das Mutternuklid hat dabei eine längere Halbwertszeit (■ Tab. 2.3) und ist fest gebunden. Beim Zerfall des Mutternuklids entsteht das chemisch verschiedene Tochternuklid, das deshalb nicht fest gebunden ist und einfach eluiert werden kann. Da das Mutternuklid eine größere Halbwertszeit besitzt, wird nach einer Herauslösung des Tochternuklids durch weiteren Zerfall des Mutternuklids das Tochternuklid nachgebildet, sodass nach einer für den entsprechenden Generator typischen Zeit die Eluation des Tochternuklids wiederholt werden kann. Die Daten der am häufigsten

■ Tab. 2.2 Häufigste im Zyklotron hergestellte PET-Radionuklide. (Nach Cherry 2012)

Radionuklid	Herstellungsreaktion	Natürliches Vorkommen des Ausgangsnuklids (%)
Kohlenstoff-11 (^{11}C)	$^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ $^{10}\text{B}(d, n)^{11}\text{C}$	99,6 19,9
Stickstoff-13 (^{13}N)	$^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ $^{12}\text{C}(d, n)^{13}\text{N}$	99,8 98,9
Sauerstoff-15 (^{15}O)	$^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(p, n)^{15}\text{O}$	99,6 0,37
Fluor-18 (^{18}F)	$^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$	0,20 90,5

α Alphateilchen = Helium ($^4\text{He}^{2+}$); d Deuterium; n Neutron; p Proton

Tab. 2.3 Häufigste mittels Generatoren zur Verfügung gestellte PET-Radionuklide. (Nach Cherry 2012)

Tochternuklid (Generator- produkt)	Zer- falls- weg	Halb- werts- zeit (min)	Elter- nuklid	Halb- werts- zeit
Kupfer-62 (^{62}Cu)	β^+ , EC	9,7	^{62}Zn	9,3 h
Gallium-68 (^{68}Ga)	β^+ , EC	68	^{68}Ge	271 d
Rubidium-82 (^{82}Rb)	β^+ , EC	1,3	^{82}Sr	25 d

EC »electron capture« (Elektroneneinfang)

verwendeten Generatorsysteme für die PET sind in **Tab. 2.3** angegeben.

Detektoren

Die für nuklearmedizinische Geräte verwendeten Detektoren bestehen jeweils aus einem Szintillatorkristall, entsprechend angepasste Lichtsensoren mit Ausleseelektronik und nachfolgendem Rechner zur Bildverarbeitung (Ziegler 2007).

Szintillatoren sind Kristalle mit der Fähigkeit die von γ -Quanten im Kristall abgegebene Energie (über Photo- oder Compton-Effekt) in sichtbares oder UV-Licht (Szintillationen) umzuwandeln (**Tab. 2.4**). Die relevanten Kenngrößen sind dabei:

- Eine hohe Nachweisempfindlichkeit für die γ -Quanten. Da γ -Quanten für den Nachweis mit den Elektronen der Atomhülle wechselwirken müssen, muss die Dichte der Elektronen im Detektormaterial möglichst hoch sein. Dies wird erreicht für Materialien mit hoher Kernladungszahl.
- Eine hohe Lichtquantenausbeute. Das bedeutet, dass ein möglichst hoher Anteil der vom γ -Quant im Material deponierten Energie auch direkt in Szintillationen umgewandelt wird. Ist dieser Wert gering, dann kann die deponierte Energie nur mit einer relativ hohen Unsicherheit bestimmt werden.
- Eine kurze Abklingzeit. Diese Zeit beschreibt die Zeit innerhalb welcher nach der Wechselwirkung des γ -Quant mit dem Szintillatorkristall die Szintillationen ausgesandt werden. Diese Zeit bestimmt die Totzeit des Detektors, weil innerhalb der Abklingzeit ein weiteres eintreffendes γ -Quant (und die dadurch ausgelösten Szintillationen) nicht getrennt gemessen werden kann.

Für γ -Quanten gilt genauso wie für Röntgenstrahlung das Lambert-Beer-Gesetz, d. h.

$$I(d) = I_0 \exp(-\mu d), \quad (2.5)$$

wobei $I(d)$, I_0 die gemessenen Intensitäten, d die Absorberdicke und μ ein von der Energie und dem Material abhängiger Parameter ist. Analog zur Halbwertszeit (Gleichung 2.2) gibt es entsprechend die Halbwertsdicke $D_{1/2}$

$$D_{1/2} = \ln(2)/\mu \quad (2.6)$$

Für die PET haben die γ -Quanten nach der Annihilation jeweils eine Energie von etwa 511 keV. Die Halbwertsbreite bei dieser Energie in Wasser beträgt etwa 7 cm, also etwa doppelt so hoch wie bei konventionell in der Nuklearmedizin angewendeten Nukliden oder auch von diagnostischer Röntgenstrahlung. Für eine hohe Nachweisempfindlichkeit werden deshalb entsprechend dichte Detektormaterialien eingesetzt (**Tab. 2.4**).

Da bei der PET jeweils zwei Detektoren in Koinzidenz die beiden bei der Vernichtung des emittierten Positrons mit einem Elektron entstandenen γ -Quanten nachweisen müssen, sind die Anforderungen an die Nachweisempfindlichkeit, Lichtausbeute und Abklingzeit nochmals deutlich erhöht: So ist z. B. die Nachweisempfindlichkeit für eine Koinzidenzmessung direkt proportional zum Quadrat der Nachweisempfindlichkeit der einzelnen Detektoren.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beschreibung von Detektoren ist die *Energieauflösung*. Obwohl die Energie der beiden γ -Quanten bei ihrer Entstehung praktisch genau 511 keV beträgt (das entspricht nach $E = mc^2$ jeweils der Ruhemasse eines Elektrons bzw. Positrons) verlieren die γ -Quanten Energie bei einem Stoß mit einem Elektron auf dem Weg durch den Patienten. Zusätzlich ändern die γ -Quanten bei dieser Streuung auch noch ihre ursprüngliche Richtung: Dies führt im rekonstruierten Bild bei der PET zu einem Untergrund welcher den Kontrast im Bild reduziert. Dies kann dadurch vermieden werden, dass die Energie der γ -Quanten möglichst genau gemessen wird und die γ -Quanten mit zu geringer Energie (aufgrund des Energieverlusts beim Stoß mit einem Elektron) nicht gezählt werden. Durch ein entsprechend eng gewähltes Energiefenster können deshalb gestreute γ -Quanten ausgeschlossen werden. Ist nun die Energieauflösung des

Tab. 2.4 Gegenüberstellung relevanter Eigenschaften verschiedener in der PET eingesetzter Szintillatormaterialien. (Nach van Eijk 2008; Slomka 2016)

Eigenschaft	NaJ	BGO	GSO	LSO	LYSO
Dichte (g/cm ³)	3,67	7,13	6,71	7,4	5,37
Effektive Atomzahl (Z)	51	74	59	66	54
Lichtausbeute (% von NaJ)	100	8	16	75	75
Abklingzeit (ns)	230	300	60	40	53

BGO Wismutgermanat; GSO Gadolinium-Oxyorthosilikat (Cer-dotiert); LSO Lutetium-Oxyorthosilikat (Cer-dotiert); LYSO Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat (Cer-dotiert); NaJ(Tl) Natrium-Jodid (Tl-dotiert)

Detektors aber zu gering, dann werden auch ungestreute γ -Quanten durch das Energiefenster ausgeschlossen, was die Nachweisempfindlichkeit reduziert. Deshalb benötigen PET-Detektoren eine hohe Lichtquantenausbeute, da diese die Energieauflösung wesentlich (mit) bestimmt.

Insgesamt sind also Szintillatorkristalle aus mit Thallium dotiertem NaJ [NaJ(Tl)] wegen der geringen Dichte und aus BGO wegen der langen Abklingzeit nicht sehr gut für die Detektion in der PET geeignet (Tab. 2.4). Deshalb werden vor allem Detektoren aus Cer-dotiertem Gadolinium-Oxyorthosilikat (GSO), Cer-dotiertem Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) und Cer-dotiertem Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat (LYSO) verwendet. Bei letzterem ist ein Teil des Lutetiums durch Yttrium ersetzt.

Für die räumliche Auflösung der Detektoren sind die geometrischen Abmessungen der Detektoren entscheidend. Hierfür wurden Blockdetektoren (Casey und Nutt 1986) und pixelierte Kristalle mit kontinuierlichen Lichtleitern entwickelt (Surti 2000). Dabei werden aus einem großen Kristallblock an einer Seite viele kleine Detektoren durch entfernen des Materials dazwischen abgetrennt. Am anderen Ende des Detektorblocks sind z. B. vier Photomultiplier aufgesetzt, sodass je nach der Verteilung der Szintillationen berechnet werden kann in welchem kleinen Detektorsegment diese Szintillationen entstanden sind (Slomka 2016).

Die weitere Verarbeitung der Szintillationen erfolgt mittels Sekundärelektronen-Vervielfachern (SEV; Photomultiplier, PMT). Im Szintillationskristall werden die

γ -Quanten in Szintillationen umgewandelt, welche sich im Kristall ausbreiten und an den verspiegelten Oberflächen reflektiert werden. Nur an der Seite an welcher der SEV anliegt werden die Szintillationen durchgelassen und treffen auf die Photokathode. Beim Auftreffen der Szintillationen auf die Photokathode werden Elektronen freigesetzt, die über die kaskadenweise Erzeugung von Sekundärelektronen verstärkt werden (z. B. Faktor 10^7). Aus dem dadurch erzeugten Spannungsimpuls kann die im Kristall absorbierte Energie des γ -Quants mit einem Pulshöhenanalysator bestimmt werden (Schlegel 2002; Cherry 2012).

PET-System

Neben optimal gewählten Detektoren ist eine wichtige Voraussetzung für eine hohe Nachweisempfindlichkeit eines PET-Systems eine hohe *geometrische Effizienz* (Cherry 2012): Dies bedeutet, dass der geometrische Aufbau des Systems möglichst viele der bei den Zerfällen und nachfolgenden Annihilationen entstehenden γ -Quanten detektieren kann. Da die Annihilations- γ -Quanten zwar zueinander einen 180° -Winkel haben, aber die Richtung im Raum ansonsten beliebig ist, wäre die optimale Anordnung der Detektoren in einer Kugelschale um den Patienten, damit prinzipiell alle γ -Quanten gemessen werden können. Da dies einerseits aus praktischen Gründen für Patienten-Untersuchungen ungünstig ist und andererseits auch an den hohen Kosten für das Detektormaterial scheitert, bestehen deshalb die meisten PET-Systeme aus mehreren hintereinander aufgereihten Detektor-Ringen (Abb. 2.5), die zusammen eine Zylinder-Geometrie ergeben. Die geometrische Effizienz wird dabei umso höher, je länger der Zylinder und damit das axiale Gesichtsfeld des Tomografen ist. Übliche Tomografen haben ein axiales Gesichtsfeld (»field-of-view«, FOV) zwischen 15–20 cm und ein transaxiales Gesichtsfeld von etwa 70 cm (Molina-Duran 2014). Die Detektorringe sind eigentlich Vielecke, die aus den in Abschn. Detektoren beschriebenen Detektorblöcken bestehen.

Neben den Vollring-PET-Systemen gibt es auch spezielle Doppelkopfkameras, die zur Messung von PET-Nukliden im Koinzidenzmodus betrieben werden können (Doppelkopf-Koinzidenzkamera). Diese besitzen wegen der geringeren Detektorfläche eine geringere geometrische Effizienz, weshalb sie in der Folge auch weniger empfindlich sind. Zudem sind sie auch für den konventionellen SPECT-Betrieb vorgesehen, und diese Anforderungen lassen sich nicht ohne Kompro-

misser mit dem PET-Betrieb in Einklang zu bringen (D'Asseler 2001; Ziegler 2000). Im Folgenden werden deshalb nur Vollringsysteme betrachtet.

Die am häufigsten auftretenden Messereignisse in der PET sind in  Abb. 2.5 dargestellt. Im Folgenden werden diese kurz diskutiert.

Einzelereignisse (»singles«) treten immer auf, wenn von den zwei entstandenen γ -Quanten nur eines gemessen wird, weil das andere z. B. aus dem Detektorring ungemessen entkommt oder aber seine Energie soweit durch Streuprozesse (Compton-Effekt) reduziert wird, dass es außerhalb des eingestellten Energiefensters liegt und deshalb nicht gezählt wird. Diese Einzelereignisse tragen nichts zur Bildgebung bei, da die Information über den Zerfallsort (also wo sie entstanden sind) nicht vorliegt. Sie sind unerwünschte aber unvermeidbare Ereignisse, weil sie die Totzeit des Systems erhöhen und so die Rate an wahren Koinzidenzen verringern.

Die *wahren Koinzidenzen* (»trues«) sind die Ereignisse, die für die Bildgebung verwendet werden. Dabei sprechen zwei Detektoren innerhalb von wenigen Nanosekunden (dies wird durch die Auswahl des Koinzidenzzeitfensters festgelegt) gleichzeitig (koinzident) an und beide sind ungestreut, d. h. sie haben jeweils noch die ganze Energie von 511 keV. Zu diesen wahren Koinzidenzen tragen auch Photonen bei, die durch einen Streuprozess nur geringfügig aus Ihrer Richtung ausgelenkt wurden, soweit ihre Energie noch innerhalb des ausgewählten Energiefensters liegt. Die Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren, die die beiden γ -Quanten koinzident gemessen haben, wird »line of response« (LOR) genannt und enthält die Information über den Ort des Zerfalls beziehungsweise der Annihilation. Diese wahren Koinzidenzen sind die erwünschten Ereignisse, welche zum 3D-Bild der Aktivitätsverteilung beitragen.

Die *gestreuten Koinzidenzen* sind solche Koinzidenzen, bei welchen zumindest ein γ -Quant eine relevante Streuung erfährt ( Abb. 2.5c), der dadurch bedingte Energieverlust des γ -Quants jedoch noch innerhalb des eingestellten Energiefensters liegt. Dadurch wird solche eine Koinzidenz gezählt und einer falschen LOR zugeordnet. Für diese gestreuten Koinzidenzen müssen bei der Bildrekonstruktion entsprechende Korrekturalgorithmen eingesetzt werden.

Weitere unerwünschte Ereignisse treten als *zufällige Koinzidenzen* auf. Dabei finden innerhalb des Koinzidenzzeitfensters gleich zwei Zerfälle statt. Von den emittierten γ -Quanten wird jeweils eines nicht detek-

tiert, weshalb dann die beiden gemessenen γ -Quanten fälschlicherweise als zusammengehöriges Paar gedeutet werden. In der Folge wird eine falsche LOR abgespeichert. Diese falschen Werte können zwar näherungsweise gemessen oder auch modellmäßig berechnet werden, jedoch führen die zufälligen Koinzidenzen zu einer Verringerung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses.

Dieselbe Ursache – gleichzeitiger Zerfall zweier Atomkerne – führt auch zu *Triple-Koinzidenzen* ( Abb. 2.5e), wenn nur eines der vier entstandenen γ -Quanten nicht gemessen wird. Auch dieser Fall führt dazu, dass Zerfallsereignisse nicht gemessen werden können und als Folge zu einem höheren Rauschen in den rekonstruierten Aktivitätsbildern. Zu beachten ist auch, dass immer wenn zwei gleichzeitige Zerfälle beteiligt sind, die Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten proportional zum Quadrat der Aktivität im Patienten steigt. Deshalb werden diese Prozesse vor allem beim Einsatz hoher Aktivitäten relevant. Somit gibt es bei PET-Messungen eine optimale Aktivität: Bei zu hohen Aktivitäten im Patienten gibt es zu viele störende Effekte, wie die erhöhte Totzeit, zufällige Koinzidenzen, Triple-Koinzidenzen, usw. und zusätzlich eine mit der Aktivität steigenden Strahlenexposition der Patienten. Bei ganz geringen Aktivitäten ist die Messstatistik schlecht bzw. lange Messzeiten werden benötigt, um genügend wahre Koinzidenzen für ein brauchbares Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu erreichen. Zusätzliche Artefakte treten bei langen Messzeiten aufgrund der erhöhten Patientenbewegung auf.

Bei den in  Abb. 2.5 dargestellten Prozessen ist zu beachten, dass die schwarzen Linien der LOR nicht genau durch den rot gekennzeichneten Ort des Zerfalls gehen. Dies liegt daran, dass das Positron vor seiner Vernichtung beim Zusammenstoß mit einem Elektron eine – durch Wechselwirkung (»Stöße«) mit den Elektronen der Umgebung verursachte – Zickzack-Bahn durchläuft, sodass die Annihilation im Extremfall mehrere Millimeter vom Zerfallsort stattfindet. Des Weiteren ist die Annahme eines exakten 180° -Winkels zwischen den beiden γ -Quanten nur näherungsweise richtig. Diese Annahme wäre exakt, wenn der Schwerpunkt der beiden sich vernichtenden Teilchen (Elektron und Positron) bei der Annihilation in Ruhe wäre. Dies ist im Allgemeinen nicht der Fall, weshalb von 180° verschiedene Winkel geringer Größe auftreten können ($\pm 0,3^\circ$). Diese Winkelabweichungen tragen – wie die Positronenreichweite – zu einer reduzierten Auflösung bei. Da

dieser Effekt mit der Größe des transaxialen Gesichtsfeldes zunimmt, wurden für Hirnuntersuchungen und für Tiere spezielle Tomografen mit möglichst geringem transaxialem Gesichtsfeld entwickelt.

Bei den in  Abb. 2.5 dargestellten Prozessen wird außerdem davon ausgegangen, dass das Zerfallsereignis mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf der Verbindungslinie der koinzident messenden Detektoren stattfand. Aufgrund der inzwischen möglichen Zeitauflösung von etwa 0,1 ns (Joshua 2016) kann zusätzliche Information über den Ort des Zerfalls aus der gemessenen Zeitdifferenz der beiden Detektionen gewonnen werden: Je nach der Zeitdifferenz (»time of flight«, TOF), (Lewellen 1998; Ter-Pogossian 1981; Surti 2006; Vandenberghe 2006; Vandenberghe 2016; Surti 2016) kann wegen der bekannten Lichtgeschwindigkeit der beiden Photonen der wahrscheinlichste Ort des Zerfalls berechnet werden und somit die Unsicherheit der Ortbestimmung weiter reduziert werden. Die zeitliche Auflösung entspricht einer Strecke von etwa 10 cm auf der Koinzidenzlinie (LOR). Die Berücksichtigung dieser Information in der Bildrekonstruktion kann insbesondere im Körperstamm zu einer deutlichen Erhöhung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses führen.

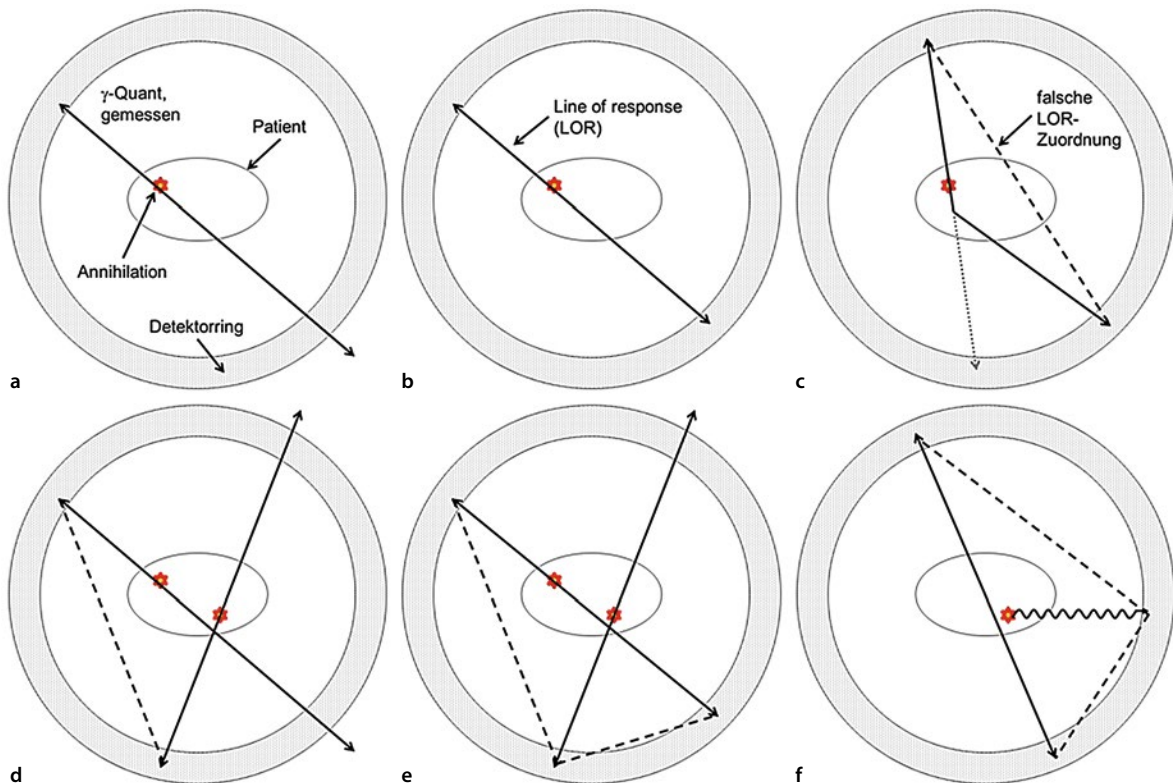
Für die quantitative Bildgebung ist neben den Korrekturen für die in  Abb. 2.5 beschriebenen unerwünschten Messprozesse insbesondere die *Schwächungskorrektur* wichtig. Für die Schwächungskorrektur bei der PET muss die Schwächung entlang der gesamten Koinzidenzlinie bekannt sein. In reinen PET-Systemen wurden dafür die Patienten im Rahmen einer Schwächungsmessung zusätzlich mit externen $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ - oder ^{137}Cs -Quellen durchstrahlt (Transmissionsaufnahme) und – analog zu einer CT – ein Schwächungsbild rekonstruiert und zur Schwächungskorrektur verwendet. Aufgrund der niedrigen Quellenaktivität und kurzen zur Verfügung stehenden Messdauer waren die damit erhaltenen Schwächungskorrekturfaktoren stark verrauscht und haben die PET-Bildqualität entsprechend verschlechtert. Unter anderem deshalb werden heute praktisch nur noch kombinierte PET-CT-Geräte eingesetzt, da bei diesen aus den CT-Daten die Schwächungskorrekturfaktoren rauscharm in hoher Qualität bestimmt werden können.

Ein weiterer wesentlicher Teil des PET-Systems ist die Software bzw. die Algorithmen zur tomografischen *Bildrekonstruktion*. Weil in der PET nur wenige hundert Photonen pro Voxel gemessen werden, liegt das unvermeidliche Poisson-Rauschen oder auch Quanten-

Rauschen schon etwa bei 5 %. Das Poisson-Rauschen ist proportional zu $N^{1/2}$ wobei N die Zahl der gemessenen Photonen ist. Werden nur etwa 400 Photonen pro Voxel gemessen, ergibt sich gerade ein Rauschen von 5 %. Die oben geschilderten Effekte ( Abb. 2.5) tragen zu weiterem Rauschen bei. Deshalb wurde für die PET bereits sehr früh das Standardverfahren »gefilterte Rückprojektion« (Brooks 1976) verlassen und die iterative Bildrekonstruktion (Herman 1976) eingeführt (Schmidlin 1991). Diese erlaubte die Messwerte entsprechend ihrer statistischen Unsicherheit zu gewichten und führte so zu wesentlich rausch- und Artefakt-ärmeren Bildern. Neuere Bildrekonstruktionsverfahren berücksichtigen bei der Rekonstruktion zusätzlich die genauen System- und Nuklideigenschaften, wie z. B. Detektorempfindlichkeiten, -größen und -anordnungen, Energieauflösung, TOF, Energie und damit Reichweite der Positronen; (Qi 2006; Iriarte 2016). Letztlich wird die Information über das ganze PET-System und den Messprozess in die iterative Bildrekonstruktion soweit wie möglich integriert. Dadurch lassen sich um den Faktor 2 bessere Auflösungen erreichen, als die Detektorgröße.

Ein wesentlicher Punkt bei der iterativen Bildrekonstruktion stellt die Konvergenz dar. Bei den iterativen Verfahren wird jeweils das aktuelle Bild mit den Messdaten so verändert, dass das Bild danach etwas besser zu den Messdaten passt. Begonnen wird dieser iterative Prozess mit einem Bild konstanter Intensität. Nach einigen Iterationen verändert sich das Bild nur noch geringfügig, dann ist die Konvergenz erfolgt. Wird dieser iterative Prozess zu früh (vor der Konvergenz) beendet, so enthalten die Bilder relativ wenig Rauschen, weil das Startbild konstanter Intensität noch »nachwirkt«. Solche Bilder mit hohem Signal-zu-Rauschen-Verhältnis können für die visuelle Befundung vorteilhaft sein. Diese Bilder sind jedoch nicht quantitativ, weil z. B. Kontraste zwischen verschiedenen Bildbereichen nicht richtig wiedergegeben werden. Für quantitative Auswertungen muss der Bildrekonstruktionsalgorithmus konvergiert sein.

Werden nur Koinzidenzen zwischen verschiedenen Detektoren eines Detektorrings berücksichtigt, so spricht man von *zweidimensionaler (2D-) Messung*. Bei dieser Messung können Wolfram-Septen den Streuanteil ( Abb. 2.5c) zwischen verschiedenen Detektorringen deutlich verringern. Bei der *3D-Messung* werden Koinzidenzen zwischen verschiedenen Detektorringen zugelassen. Dadurch wird die Anzahl der möglichen Koinzidenzen erhöht, was die geometrische Effizienz



■ **Abb. 2.5a–f** PET-Detektorring mit typischen Messereignissen. **a** Einzelereignis (»single«). **b** Wahre Koinzidenz (»true«). **c** Gestreute Koinzidenz mit falscher räumlicher Zuordnung (gestrichelt) und eigentlich richtiger Zuordnung (gepunktet). **d** Zufällige Koinzidenz (»random«) und **e** Dreifachereignis (»triple«) als Folge von zwei Zerfällen. **f** Dreifachereignis (»triple«) als Folge eines Zerfalls eines »unreinen« β^+ -Emitters mit (innerhalb des Koinzidenzzeitfensters) nachfolgender γ -Emission aus dem zerfallenen Kern. Zu beachten ist, dass die dargestellten Prozesse nicht nur in der Zeichenebene selbst stattfinden können, sondern – da mehrere solcher Detektorringe hintereinander aufgereiht sind – auch zwischen verschiedenen Detektorringen (3D-Messung)

um einen Faktor 4–8 erhöht (Slomka 2016). Dies geht allerdings auf Kosten eines um etwa den Faktor 3 größeren Streuanteils, welcher durch effiziente Methoden auch in der Bildrekonstruktion korrigiert werden muss. Durch die bei der 3D-Messung deutlich erhöhte Zahl von Messdaten werden damit insbesondere die iterativen Rekonstruktionsmethoden sehr zeitaufwendig. Insgesamt kann durch die inzwischen allgemein eingesetzte 3D-Messung jedoch ein Faktor 3–5 an Sensitivitätssteigerung gewonnen werden.

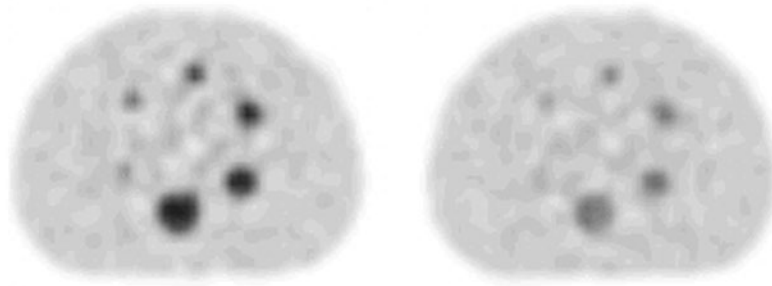
Kenngroßen zur Bewertung der Bildqualität

Die Leistungsfähigkeit der PET-Systeme wird anhand normierter Kenngrößen bestimmt, die von den Herstellern festgelegt werden (National Electrical Manufacturers Association 2007). Dabei werden sowohl das Messverfahren (zu verwendende Phantome und Aktivitäten) als auch das Auswerteverfahren vorgegeben. Die damit erhaltenen Kenngrößen sollen die Vergleich-

barkeit der verschiedenen Geräte erlauben. Allerdings kann diese Normierung naturgemäß nicht die spezifischen Anforderungen aller Einsatzgebiete der PET abdecken und die vergleichende Bewertung verschiedener Tomografen sollte ggfs. durch weitere Messungen ergänzt werden.

➤ **Zwei der für die PET-Bildgebung wichtige Parameter sind die Systemempfindlichkeit (»sensitivity«) und die räumliche Auflösung (Ortsauflösung, »spatial resolution«).**

Die *Systemempfindlichkeit* misst, welcher Anteil der emittierten γ -Quanten vom System tatsächlich gemessen werden kann (National Electrical Manufacturers Association 2007). Diese hängt von der geometrischen Effizienz (also der »Menge« der Detektoren), aber auch vom Detektormaterial (Detektionsempfindlichkeit, Lichtausbeute, Energieauflösung, Totzeit) sowie von der elektronischen Nachverarbeitung (z. B. Koinzidenz-



■ **Abb. 2.6** Phantommessung zur Untersuchung des Recovery-Effekts für Kugeln unterschiedlicher Größe (10–37 mm Durchmesser). Die kleinen Kugeln (Läsionen) scheinen aufgrund der Halbwertsbreite (»full width at half maximum«) fälschlicherweise (!) eine deutlich geringere Aktivitätskonzentration zu besitzen als die großen Kugeln

zeitfenster) ab. Je höher die Sensitivität, desto mehr γ -Quanten werden (bei gleicher Messdauer) gemessen. Dies führt zu einem geringeren Poisson-Rauschen und damit zu einem besseren Signal-zu-Rauschen-Verhältnis. Letzteres ist wichtig für die bestmögliche Unterscheidung zweier unterschiedlicher Aktivitäten im Bild.

Die *Ortsauflösung* misst wie gut zwei benachbarte Punktquellen getrennt dargestellt werden können. Die Ortsauflösung im PET ist sowohl vom Ort im Gesichtsfeld abhängig, als auch von der Richtung (transaxial, axial) und kann mittels der Akquisition von Punktquellen erfasst werden (National Electrical Manufacturers Association 2007). Angegeben wird dabei die Halbwertsbreite (»full width at half maximum«, FWHM): Diese ist definiert als die Breite des Linienprofils bei der halben maximalen Höhe im Linienprofil einer Punktquelle.

➤ **Besondere Bedeutung für die Quantifizierung kleiner Strukturen (z. B. Metastasen) hat die Ortsauflösung.**

Die endliche Auflösung führt zu einer »Verschmierung« der Aktivität im Bild, sodass eine zu kleine Aktivitätskonzentration (Kontrast) in solchen Läsionen gemessen wird, deren Größe gleich oder kleiner der Halbwertsbreite des PET ist. Zusammen mit dem Bildrauschen führt dies zu einer schlechteren Erkennbarkeit kleiner Läsionen (■ Abb. 2.6). Die Größe dieses Recovery-Effektes wird anhand eines Phantoms gemessen und muss bei der quantitativen Bewertung von Aktivitätskonzentrationen in kleinen Läsionen anhand der Recovery-Koeffizienten berücksichtigt werden (Geworski 2000).

Für die Befundung wichtige Größen sind des Weiteren das Kontrastrauschen und das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (National Electrical Manufacturers Associa-

tion 2007), die auch anhand des in ■ Abb. 2.6 gezeigten Phantoms bestimmt werden können. Durch gemeinsame Auftragung beider Parameter für verschiedene Messzeiten oder für verschiedene Rekonstruktionsalgorithmen können gezielt die jeweils optimalen Messdauern oder Rekonstruktionsalgorithmen ausgewählt werden (Molina-Duran 2014).

Neben den rein physikalischen Kenngrößen zur Erfassung der Bildqualität (International Commission on Radiation Units and Measurements 1996), werden auch ROC-Studien (»receiver operating characteristic«) Studien durchgeführt, die die Bewertung von Bildinhalten durch Beobachter einschließen (Glatting 2003; Metz 1978). Dadurch sind die Bewertungsergebnisse relevant für die spezifische den Beobachtern gestellte Aufgabe. Dem Vorteil der aufgabenspezifischen Einschätzung steht allerdings eine Abhängigkeit von den Beobachtern gegenüber, sodass diese Studien zumindest mehrere Beobachter (möglichst mit unterschiedlichem Erfahrungsstand) einschließen sollten (International Commission on Radiation Units and Measurements 1996).

Ein besonderer Vorteil der PET besteht in der *quantitativen* bildlichen Darstellung von Aktivitätskonzentrationen bis in den picomolaren Bereich. Für die quantitative PET sind zwei Voraussetzungen erforderlich:

- Der Tomograf muss sich im linearen Arbeitsbereich befinden, d. h. die verwendete Aktivität darf nicht so hoch sein, dass die in ► Abschn. 2.1.1 PET-System beschriebenen Korrekturen nicht mehr effizient sind.
- Eine Kalibrierung mittels der Messung eines physikalischen Phantoms mit einer definierten Aktivität muss erfolgt sein.

Zum ersten Punkt gehört auch, dass der Bildrekonstruktionsalgorithmus konvergiert sein muss, weil an-

sonsten die Kontraste im Bild nicht richtig sind und eine Kalibrierung deshalb unmöglich ist. Diese Quantitativität der Bildinformation ist nicht direkt Teil der Bildqualitätskenngrößen, jedoch für viele Anwendungen in der PET besonders wichtig.

Akquisitions- und Auswertestrategien

Die Akquisition bei der PET-Untersuchung erfolgt entweder statisch oder dynamisch.

Bei der *statischen Messung* werden die Koinzidenzen über eine längere Zeitdauer (Zeitintervall, »frame«) aufsummiert und danach ein (statisches) Bild rekonstruiert. Der Zeitpunkt der Messung nach Injektion hängt dabei von der verwendeten radiomarkierten Substanz ab. Das axiale Gesichtsfeld (d. h. eine Bettposition) eines PET beträgt nur 15–20 cm. Soll ein größerer Bereich des Patienten aufgenommen werden, so wird der Patient deshalb schrittweise durch den Tomografen durchgeschoben und alle Bereiche gemessen. Die einzelnen Bettpositionen werden dabei teilweise überlappend gewählt, weil bei der 3D-Messung die Empfindlichkeit zum Rand der Bettposition hin abnimmt und dies durch die Überlappung kompensiert werden kann. Neueste Entwicklungen erlauben auch eine kontinuierliche Bewegung der Liege durch den Tomografen (Rausch 2015). Dadurch werden Effekte dieser inhomogenen Empfindlichkeit ganz vermieden (abgesehen von den Rändern des gesamten Messbereichs).

Für eine quantitative Auswertung gibt es eine Fülle von verschieden normierten Kenngrößen, häufig auch die (relative) Aktivitätskonzentration in der Zielstruktur zu derjenigen eines als krankheitsunabhängigen angenommenen Vergleichsorgans wie z. B. Muskel. Am häufigsten wird der »standardized uptake value« (SUV) eingesetzt, der die zerfallskorrigierte Aktivitätskonzentration C in der untersuchten Struktur relativ zur Konzentration C_{GK} der applizierten Aktivität pro Körpervolumen normiert:

$$SUV = C/C_{GK} \quad (2.7)$$

Dabei wird das Volumen aus dem Körpergewicht berechnet unter der Annahme einer Dichte von 1 kg/l. Diese Normierung bedeutet, dass bei einer homogenen Verteilung der Aktivität im Patienten $SUV = 1$ erhalten wird. Werte >1 entsprechen deshalb einer Anreicherung. Die Verwendung des SUV wird zum Teil sehr kritisch gesehen, weil er von sehr vielen Einflussgrößen abhängt (Keyes 1995; Visser 2010). Entsprechend gibt

es auch viele Verbesserungsvorschläge wie z. B. die Normierung auf die fettfreie Masse des Patienten (»lean body mass«, LBM) oder die Körperoberfläche (»body surface area«, BSA).

Bei der *dynamischen Messung* wird für eine Bettposition die Kinetik der Aktivitätsverteilung gemessen, d. h. für viele Zeitintervalle »frames« hintereinander. Dynamische PET-Aufnahmen liefern damit eine Zeitreihe von Bildern. Die Auswahl der Dauern der einzelnen Zeitintervalle hängt wiederum von der verwendeten Substanz (und dem Auswerteverfahren) ab. Die auszuwertenden Datenmengen bei der zeitaufgelösten Messung sind dabei zu groß für eine direkte Befundung durch einen Arzt, weshalb eine Vorverarbeitung zur Datenreduktion mittels kinetischer Modellierung erfolgt (Huang 1986b; Huang 1986a; Cherry 2012; Strand 1993; Gunn 2002; Gunn 2001; Lottes 2000).

Zwei Arten der kinetischen Modellierung werden unterschieden:

- **Multivariate Analysen:** Diese erlauben eine qualitative Analyse und Segmentierung und umfassen die Faktor-Analyse, die Cluster-Analyse und die Hauptkomponentenanalyse (»principal component analysis«, PCA).
- **Analyse im Rahmen von Kompartimentmodellen:** Diese erlaubt die Verwendung zusätzlicher Information über das untersuchte System und die quantitative Analyse und Angabe von (physiologischen) Parametern.

Multivariate Analysen sind datengetrieben, während die Kompartimentanalyse modellgestützt erfolgt. Ziel der Kompartiment-Analyse ist es, den Zeitverlauf der interessierenden Substanz einfach zu beschreiben. Damit wird der Zeitverlauf auf wenige Parameter abgebildet, also eine Datenreduktion durchgeführt. Zudem stellen die Kompartimentmodelle eine Verbindung zwischen den Messdaten und physiologischen Parametern her. Sie erlauben also auch Aussagen über die der Kinetik zugrundeliegende Funktion. Auch Kombinationen datengetriebener Verfahren mit Kompartimentmodellen finden Verwendung zur Verringerung der Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher (Glatting 2004).

Aufgrund der Zuordnung verschiedener physiologischer Größen zu den Modellparametern können mit den Kompartimentmodellen z. B. Perfusion und spezifische Bindung unabhängig voneinander bestimmt werden. Damit sollte zumindest potenziell eine größere Trennschärfe bei der differentiellen Befundung erreicht

werden können (Sachpekidis 2016). Die Auswahl und Anwendung geeigneter Modelle muss an die verwendete Substanz angepasst und validiert werden (Glatting 2007; Kletting 2013).

2.1.2 PET-CT

Die PET ist die Modalität der Wahl, um quantitativ und mit hoher Empfindlichkeit funktionelle Prozesse im menschlichen Körper darzustellen. Ein Problem stellt dabei allerdings die im Vergleich zur Computertomografie relativ geringe Auflösung dar, sodass eine ausreichend genaue anatomische Zuordnung durch die PET allein häufig nicht möglich ist. Da oft schon ein CT für die Patienten vorlag, wurden zur genaueren Zuordnung Registrierungsalgorithmen zur korrekten anatomischen Überlagerung beider Bilder entwickelt (Goerres 2002; Slomka 2009). Weil sich die Patienten aber zwischen den beiden Aufnahmen zumindest von einem Gerät zum anderen hin bewegt hatten und eine identische Lagerung unmöglich ist, war eine anatomische Zuordnung mit der gewünschten Sicherheit oft nicht möglich. Deshalb wurde im Jahr 1998 ein erstes kombinierte PET-CT-Gerät vorgestellt (Beyer 2000), welches aus den zwei hintereinandergeschalteten Modalitäten bestand. Nun mussten die Patienten zwischen beiden Aufnahmen nicht aufstehen, sondern die Liege wurde einfach nach der CT-Messung in den PET weitergeschoben.

Da beide Modalitäten bereits etabliert waren, bestand eine Innovation darin, eine Liege zu entwickeln, die sich bei der Bewegung zwischen den beiden Modalitäten auch für schwere Patienten möglichst wenig durchbiegt. Damit wird sichergestellt, dass – sofern sich der Patient nicht bewegt – eine eindeutige räumliche Beziehung zwischen den Bildern beider Modalitäten vorliegt. Die zweite Innovation im PET-CT-System betrifft die Schwächungskorrektur, die bei den PET-Geräten viel Zeit benötigte und dabei trotzdem noch zu Artefakten aufgrund geringer Zählstatistik führte. Bei den PET-CT-Systemen wird die Schwächungskorrektur aus den CT-Daten berechnet (Kinahan 1998; Burger 2002). Dies führt zu einer deutlichen Reduzierung der insgesamt für die PET-Untersuchung benötigten Zeit bei gleichzeitiger Verbesserung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses in den Bildern, weil die CT-Schwächungsfaktoren praktisch nichts zum Rauschen beitragen. Ein (allerdings geringeres) Problem stellt die Ener-

gieskalierung dar: Die Schwächungsfaktoren für Photonen bei den üblichen CT-Energien bis 140 keV müssen auf die 511 keV der Annihilationsquanten umgerechnet werden. Dies ist aber nicht eindeutig möglich, weil die Schwächungskoeffizienten nicht nur von der Energie der Photonen, sondern auch vom durchstrahlten Material abhängen. Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass z. B. für menschliches Gewebe stückweise lineare Interpolationen zufriedenstellende Ergebnisse für diese Umrechnung liefern (Burger 2002).

Ein größeres Problem für die Schwächungskorrektur der PET-Aufnahmen stellt die unterschiedliche Dauer der Bildakquise dar. Dadurch können Artefakte erzeugt werden (Beyer 2005), die zu einer falschen Diagnose führen: Da die PET-Aufnahmen des Patienten eine zeitliche Mittelung über Minuten abbilden, während die CT-Messungen deutlich kürzer sind, müssen die CT-Aufnahmen mit definierten Atemprotokollen geführt werden, die der mittleren Schwächung möglichst nahe kommen (Beyer 2003).

Trotz der auftretenden Probleme war der Erfolg der PET-CT-Geräte so außerordentlich, dass alleinige PET-Geräte inzwischen praktisch vollständig vom Markt verschwunden sind (Slomka 2016).

2.1.3 PET-MRT

Die PET ist ein diagnostisches Verfahren, welches auf der Messung der im Körper ablaufenden physiologischen Prozesse beruht. Trotz der hohen Empfindlichkeit für die Messung von radioaktiv markierten Substanzen im Picomolar-Bereich, wird die Anatomie dabei nicht in ausreichendem Ausmaß mit abgebildet. Die Hinzunahme hochauflösender, anatomischer Bildgebung war deshalb zur optimalen Befundung von Anfang an nötig. Die MRT-Bildgebung bietet dabei drei Vorteile gegenüber der CT (Ratib 2011; Herzog 2016; Herzog 2012):

- eine bessere Darstellung bzw. Trennung der anatomischen Strukturen,
- verschiedene Sequenzen zur funktionellen Bildgebung, die die durch die PET gewonnene Information ergänzen, und
- keine Exposition der Patienten mit ionisierender Strahlung

Eine erste Machbarkeitsstudie zur kombinierten PET-MRT-Messung wurde 1996 und damit bereits relativ

bald nach der Etablierung der PET-CT durchgeführt (Shao 1997; Herzog 2016), das erste kommerzielle PET-MRT-System wurde im Jahr 2010 installiert.

Detektorkonfiguration

Als wichtigstes Problem bei der Integration beider Modalitäten stellte sich die Verwendung von PMTs im PET-Gerät dar. Da in diesen zur Signalverstärkung Elektronen beschleunigt werden, die durch das Magnetfeld des MRT auf Kreisbahnen gezwungen werden, können PMTs in einem PET-MRT nicht verwendet werden. Zuerst wurden die durch die γ -Quanten im Szintillatorkristall erzeugten Szintillationen mittels Lichtleitern aus dem Magnetfeld herausgeleitet und mit aufgesetzten Lawinen Photodioden («avalanche photo diodes», APD) gemessen. Da die Kennlinie der APD nicht empfindlich gegenüber Magnetfeldern ist, wurden die APD in späteren Geräten direkt auf den LSO-Kristalle angebracht. Um auch eine Störung durch das MRT-Hochfrequenzfeld zu vermeiden, wurden die PET-Detektoren außerdem durch ein Kupfergehäuse abgeschirmt. Da die Kennlinie der APD temperaturabhängig ist, müssen die Detektoren entsprechend gekühlt werden.

Das erste Hybridgerät wurde später als ein Einschub in ein vorhandenes MRT-Gerät konzipiert. Dadurch hatte das PET-Gesichtsfeld nur einen transaxialen Durchmesser von 36 cm, in dem auch noch die MRT-Kopfspulen untergebracht werden mussten. Mit diesen Hybridgeräten konnte nachgewiesen werden, dass kein relevantes Übersprechen zwischen MRT- und PET-Komponente erfolgt. Da die Kopfspulen innerhalb des PET-Gesichtsfelds lagen, musste zusätzlich deren Schwächung verringert werden, um den dadurch verursachten Empfindlichkeitsverlust bei der PET-Messung zu minimieren.

Ein Nachteil der APD-Detektorkonfiguration liegt in ihrer geringen Zeitauflösung, weshalb keine TOF-Option bei der PET-Bildrekonstruktion eingesetzt werden kann. Inzwischen wurden jedoch verbesserte APD («Geiger-Müller-APD» oder auch «silicon photomultipliers», SiPMT) entwickelt, die – neben weiteren Vorteilen gegenüber den APD – die TOF-Option aufgrund der besseren Zeitauflösung ermöglichen (Slomka 2016; Herzog 2016).

Ein anderer Weg PET und MRT zu kombinieren, aber trotzdem weiterhin die Standardkonfiguration der Einzelgeräte zu benutzen, besteht darin, beide in einem Raum mit einer gemeinsamen Achse zu verbinden

(analog zum PET-CT). Damit die PMT im PET vom Magnetfeld des MRT nicht mehr beeinflusst werden, muss der Abstand allerdings z. B. 4 m betragen (beim PET-CT sind es nur etwa 0,5 m) und die PET-Detektoren zusätzlich gegen das Magnetfeld abgeschirmt werden. Eine speziell konstruierte Patientenliege, die die Patienten von einem Gerät zum anderen transportiert, ermöglicht dann eine sequenzielle Messung in beiden Geräten ohne eine Umlagerung des Patienten.

Diese sequenzielle Messung hat den Vorteil, dass die MRT-Sequenzen nicht an die Dauer der Messungen der einzelnen Bettpositionen (zwischen 2–5 min) angepasst werden müssen, desgleichen sind bei der PET-Messung keine MRT-Spulen im PET-Gesichtsfeld, die durch Schwächung der γ -Quanten zu einer Reduktion der Empfindlichkeit der PET führen. Zudem kann wegen der hohen Zeitauflösung der Detektoren die TOF-Option (► Abschn. 2.1.1 PET-System) genutzt werden. Die Verwendung von APD mit ihrer geringeren Zeitauflösung in den simultan messenden PET-MRT erlaubt dies nicht. Nachteilig bei dem sequentiellen System ist die insgesamt längere Messdauer für die Patienten und die nicht simultane Messung (relevant bei sich schnell ändernden funktionellen Prozessen).

Schwächungskorrektur

Beide Optionen – simultan oder sequenziell – müssen allerdings die Schwächungskorrektur für die PET-Komponente bereitstellen. Dies ist nicht so einfach lösbar wie beim PET-CT, weil keinerlei Beziehung zwischen dem MRT-Signal und den Schwächungsfaktoren für γ -Quanten (511 keV) besteht. Deshalb mussten verschiedene neue Verfahren entwickelt werden, z. B. Dixon-Sequenzen gefolgt von Segmentierungsverfahren die den verschiedenen Klassen Luft, Lunge, Fett- und Weichteil-Gewebe entsprechende Schwächungsfaktoren zuweisen (Mehranian 2016). Die Knochen werden dabei einfach als Weichteilgewebe klassifiziert, obwohl der Schwächungskoeffizient von 0,15/cm für Knochen deutlich höher als der von Weichteilgewebe (0,096/cm) ist. Neuere Verfahren nutzen inzwischen auch die Information über die Schwächung, welche indirekt auch in der Anzahl der gemessenen wahren Koinzidenzen enthalten ist. In Verbindung mit der MRT-Segmentierung ist damit eine bessere Berechnung der Schwächungskorrekturfaktoren möglich.

Ausblick

Zukünftige Verbesserungen für die PET-MRT sind zu erwarten durch weiter optimierte

- Detektorkonfigurationen für die PET
- Schwächungskorrekturfaktoren aus einer geeigneten Kombination von PET- und MRT-Informationen
- Sequenzen und Spulen für die MRT-Komponente

2.2 PET-Radiotracerentwicklung für die spezifische bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms

Carmen Wängler, Björn Wängler

2.2.1 Bedarf an geeigneten Radiotracern

Eine frühzeitige, sensitive und spezifische Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCa) hat sehr hohe Relevanz für die Wahl einer stadiengerechten Therapie und in Konsequenz des Gesamtüberlebens des Patienten. In Abhängigkeit vom zu Grunde liegenden histologischen Subtyp bleibt die Erkrankung häufig relativ lange symptomfrei, und kann erst im metastasierten und damit prognostisch schlechteren Stadium symptomatisch werden.

- **Eine frühzeitige und spezifische Diagnose des Prostatakarzinoms sowie das korrekte Staging und die Einschätzung der Tumoraggressivität sind daher von höchster Relevanz, um die am besten geeignete Therapieoption für den einzelnen Patienten zu bestimmen.**

Die alleinige Primärdiagnostik mittels PSA-Bestimmung, digital-rektaler Untersuchung und systematischer Mehrfachbiopsie birgt dabei ein relative hohes Risiko einer Unterschätzung der Tumorausdehnung sowie der exakten Tumorlokalisation (Kelloff 2009). Zusätzlich zur eingeschränkten Möglichkeit mit der rein sonographisch gestützten Biopsie den klinisch signifikanten Indextumor zu identifizieren, kommt häufig eine Unterschätzung des histologischen Gradings bei der Beurteilung der Gewebezylinder dazu (Rajinikanth 2008). Dies schränkt die Patientenberatung und die Identifikation des optimalen Therapieverfahrens ein. Des Weiteren stellt die Biopsie ein invasives Verfahren dar, das insbesondere bei wiederholter Durchführung, wie beispielsweise zur Abklärung von suspekt hohen, beziehungsweise steigenden prostataspezifischen

Antigen(PSA)-Niveaus, für den Patienten belastend sein kann.

Die konventionelle Bildgebung mittels MRT und CT, die für die initiale Diagnostik beziehungsweise zum Auffinden der Lokalisation potenzieller Metastasen und zum Staging verbreitet ist (Kelloff 2009), weist in Abhängigkeit von Tumorlokalisation (► Kap. 3, 4 und 5) und Grading wiederum nur eine relativ geringe Sensitivität und in Bezug auf die Diagnose von Lymphknotenmetastasen auch geringe Spezifität auf (Akin 2007), was auf ihre begrenzte Fähigkeit zurückgeführt werden kann, kleine sowie Mikrometastasen in normal großen Lymphknoten zu detektieren. Allerdings ist das präzise Staging der Erkrankungsausbreitung wie bereits ausgeführt Grundvoraussetzung, um die für den Patienten am besten geeignete Therapieoption auszuwählen und beispielsweise die Entscheidung hinsichtlich einer lokalen oder aber einer systemischen Therapie herbeizuführen.

Die PET ist in der Lage, Sensitivität und Spezifität in der PCa-Diagnostik bei speziellen Fragestellungen (► Kap. 6 und 7) in Ergänzung zu den Verfahren multi-parametrische (mp) MRT, CT und US weiter zu erhöhen. Ein besonderer Vorteil liegt hier neben der Sensitivität in der Metastasendetektion auch in einer Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit in der Bewertung von Lymphknoten, die allein auf Basis morphologischer Informationen schwierig sein kann.

Des Weiteren erlaubt die PET eine Einschätzung der Tumoraggressivität und damit der vorhandenen PCa-Metastasierungswahrscheinlichkeit, was insbesondere für eine adäquate Entscheidung zwischen konservativer Behandlung (»watchful waiting«) bei indolentem Krankheitsverlauf und Therapie (chirurgisch, strahlen- oder chemotherapeutisch) im Falle eines aggressiven Tumors von höchster Relevanz ist. Während einer Chemo-, Hormon- oder Strahlentherapie kann die PET außerdem das Therapieansprechen des Tumors auf funktioneller Ebene darstellen, bevor morphologische Veränderungen sichtbar werden.

Um eine solche sensitive und vor allem spezifische Diagnostik des Prostatakarzinoms mittels PET zu erreichen, müssen hierfür geeignete radiomarkierte Biomoleküle, sogenannte Radiotracer, zur Verfügung stehen, die idealerweise spezifisch an erkranktes Gewebe binden und dieses somit visualisieren können. Für eine spezifische funktionelle Bildgebung muss der Radiotracer dabei eine Targetstruktur adressieren, die auf dem Tumorzielgewebe in deutlich höherer Ausprägung

vorhanden ist als im umliegenden, gesunden Gewebe oder anderen gesunden Organen. Wird dies erreicht, so kann das erkrankte Gewebe mit hohem Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis dargestellt werden, was eine höchst sensitive Bildgebung der Erkrankung auf funktioneller Ebene ermöglicht.

Für die klinische Bildgebung des Prostatakarzinoms mittels PET wurden bereits viele verschiedene Klassen von Radiotracer, die im erkrankten Gewebe aufgrund unterschiedlicher Mechanismen anreichern, mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. Dieses Kapitel fasst die wichtigsten Radioliganden zusammen und gibt einen Ausblick auf künftige, unter Umständen klinisch relevante Entwicklungen auf diesem Gebiet.

2.2.2 Allgemeine Charakteristika

Für die Bildgebung des Prostatakarzinoms mittels PET haben bislang mehrere Klassen von Radiotracer Anwendung gefunden: niedermolekulare, peptidbasierte und antikörperbasierte Verbindungen, darunter den Metabolismus darstellende, zunehmend aber auch targetspezifische Radiotracer. Diese unterschiedlichen Verbindungsklassen weisen dabei jeweils Vor- und Nachteile hinsichtlich einer Anwendung in der humanen Bildgebung auf.

Niedermolekulare Verbindungen beispielsweise besitzen zum Teil – sofern sie nur den Tumormetabolismus und sein Wachstum darstellen – nur eine begrenzte Spezifität der Anreicherung im malignen Gewebe, jedoch können sie das Zielgewebe leicht erreichen, da ihre geringe Größe eine hohe Gewebepenetration und schnelle Extravasation selbst in sehr dichten Tumoren erlaubt. Weiterhin werden sie meist schnell metabolisiert und exkretiert, was prinzipiell hohe Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse und daraus resultierend eine hohe Sensitivität der Bildgebung ermöglicht. Diese positiven Eigenschaften können noch weiter verbessert werden, wenn die eingesetzte Verbindung spezifisch und mit hoher Affinität an das maligne Gewebe bindet.

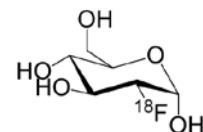
Peptidbasierte Radiotracer oder radiomarkierte Peptidmimetika zeigen in den allermeisten Fällen eine hochspezifische Akkumulation im Tumorgewebe während sie meist auch – ebenso wie die niedermolekularen Verbindungen – in der Lage sind, sich relativ schnell im Organismus zu verteilen und rasch ausgeschieden zu werden. Dies ermöglicht daher eine sensitive und darüber hinaus hochspezifische Anreicherung im Tumor-

gewebe und damit seine sensitive und spezifische Visualisierung.

Radiomarkierte Antikörper und ihre Fragmente weisen verglichen mit den zuvor genannten Verbindungsklassen den Vorteil auf, dass sie die Targetstruktur auf der Tumorzelloberfläche höchstspezifisch und hochaffin adressieren können und somit prinzipiell geeignet sind, eine sehr starke und spezifische Tumoranreicherung und damit -visualisierung zu erreichen. Allerdings benötigen diese Substanzen aufgrund ihrer komplexen Struktur und des hohen Molekulargewichts relativ viel Zeit, um aus dem Blutkreislauf eliminiert, metabolisiert und ausgeschieden zu werden, was dazu führt, dass ausreichend hohe Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse für intakte radiomarkierte IgGs gewöhnlich erst nach Tagen erreicht werden können. Antikörperbasierte Tracer sind weiterhin häufig nur in geringem Maße in der Lage, sehr dichtes Tumorgewebe ausreichend zu durchdringen und somit an ihr Target auf der Tumorzelloberfläche zu binden, was zu einer eingeschränkten Visualisierung führen kann, auch wenn dieser Effekt nicht immer zu beobachten ist. Kleinere Fragmente intakter IgGs, die eine deutlich reduzierte molekulare Größe aufweisen, zeigen eine deutlich schnellere Elimination, was einerseits zu einem raschen Erreichen vorteilhafter Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse, zum anderen aber auch zu einem teilweisen Verlust der Bindungseigenschaften führen kann.

2.2.3 Bildgebung über erhöhten Metabolismus, verstärktes Wachstum oder erhöhtes Androgenrezeptorniveau

¹⁸F-Fluorodesoxyglukose



¹⁸F-Fluorodesoxyglukose

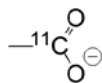
¹⁸F-Fluorodesoxyglukose (¹⁸F-FDG) ist in der Lage, den Glukosemetabolismus von Zellen darzustellen und ist aus diesem Grunde der immer noch am häufigsten eingesetzte Radiotracer für die Diagnostik maligner Erkrankungen, da Tumoren aufgrund ihrer in den meisten Fällen erhöhten Proliferation und damit verbunden erhöhtem Energiebedarf häufig die entsprechenden

Glukosetransporter überexprimieren (Macheda 2005; Smith 2000). Allerdings können humane Prostatakarzinome in Bezug auf ihre Wachstumsrate und Aggressivität stark variieren, so dass vor allem gering differenzierte und hormonunabhängige Tumoren höherer Malignität erhöhte Niveaus von Glukosetransportern aufweisen (Effert 2004; Jana 2006). In der Folge können Tumoren geringer Malignität, die eine geringe Wachstumsrate und ein damit verbunden geringes Niveau an Glukosetransportern aufweisen, nur unzureichend mittels ^{18}F -FDG-PET dargestellt werden.

Daher zeigt ^{18}F -FDG die höchste klinische Relevanz in der Diagnostik solcher Patienten, bei denen Tumoren hoher Malignität oder eine große Anzahl von Läsionen diagnostiziert wurden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ^{18}F -FDG eine unzureichende Aufnahme in primäre, organbeschränkte PCa-Läsionen aufweist (Effert 1996; Liu 2001), jedoch teilweise auch in benigne verändertes Prostatagewebe (Salminen 2002) und postoperatives Prostataktomienarbgewebe (Hofer 1999) aufgenommen wird.

➤ **^{18}F -FDG sollte deshalb heute eine nur noch untergeordnete Rolle in der Detektion und dem Staging des initialen Prostatakarzinoms spielen, sie kann jedoch von Nutzen sein, um das Ansprechen einer metastasierten Erkrankung auf Chemotherapie abzuschätzen, da die ^{18}F -FDG-Aufnahme bei Therapieansprechen sinkt (Oyama 2001; Jadvar 2011).**

^{11}C -Acetat



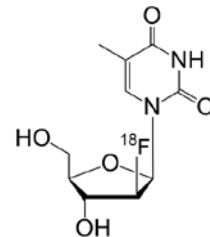
^{11}C -Acetat

^{11}C -Acetat kann PCa-Herde in der PET mittels zweier unterschiedlicher Mechanismen visualisieren: über den Metabolismus und die Synthese von Fettsäuren (Liu 2006) und über die intrazelluläre Erzeugung von Energie durch mitochondriale Metabolisierung (Schiepers 2008). Da die Fettsäuresynthese im Falle des PCa häufig hochreguliert wird (Rossi 2003), ermöglicht ^{11}C -Acetat in diesen Fällen eine Darstellung des malignen Gewebes. ^{11}C -Acetat ist jedoch von nur begrenztem Nutzen für die Darstellung von Primärtumoren, da dieser Tracer eine nur unzureichende Differenzierung zwischen nicht aggressivem Prostatakrebs, gesundem Pros-

tagewebe und benigner Prostatahyperplasie erlaubt (Kato 2002) und somit nur eine ungenügende Spezifität in diesem Kontext aufweist (Beheshti 2013b).

Dennoch ermöglicht ^{11}C -Acetat eine deutlich sensitivere Detektion von PCa-Primärerkrankungen, lokaler Rezidive, Lymphknoten- und Knochenmetastasen als ^{18}F -FDG (Beheshti 2013; Oyama 2002; Fricke 2003; Yu 2011) und kann auch für die frühzeitige Detektion und Darstellung von Rezidiven im Falle steigender, suspakter Serum-PSA-Werte von $>2\text{ ng/ml}$ (Beheshti 2013; Brogsitter 2013; Sandblom 2006) nach radikaler Prostataktomie (biochemisches Rezidiv) von klinischem Nutzen sein. Auch in dieser Situation ist allerdings die falsch-positive Aufnahme in benignen Lymphknoten in 15 % der Fälle relativ hoch (Sandblom 2006). Außerdem ist die Anwendung dieses Radiotracers auch durch seine kurze Halbwertszeit von nur 20 min und die damit verbundene Notwendigkeit des Vorhandenseins eines nahegelegenen Zyklotrons und der Vor-Ort-Produktion des Tracers limitiert.

2'-Desoxy-2'-[^{18}F]Fluoro-5-Methyl-1- β -D-Arabinofuranosyluracil



2'-Desoxy-2'-[^{18}F]Fluoro-5-Methyl-1- β -D-Arabinofuranosyluracil

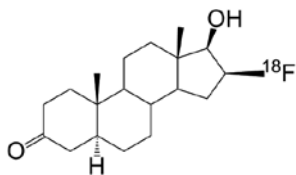
Malignes Gewebe ist häufig charakterisiert durch eine erhöhte Proliferationsrate, die z. B. durch die Visualisierung eines erhöhten Glukoseumsatzes (► Abschn. 2.2.3 ^{18}F -FDG) dargestellt werden kann. Darüber hinaus ist in solchen Geweben auch eine erhöhte DNS Replikationsrate zu beobachten, die mit einem steigenden Bedarf an DNS-Bausteinen einhergeht. Daher können auch radio-markierte DNS-Bausteinderivate wie beispielsweise 3'-Desoxy-3'- ^{18}F -Fluorothymidin (^{18}F -FLT; Nimmgadda 2008; Bading 2008; Bollineni 2016) oder 2'-Desoxy-2'-[^{18}F]Fluoro-5-Methyl-1- β -D-Arabinofuranosyluracil (^{18}F -FMAU; Wang 2002; Sun 2005a) zur Bildgebung malignen Gewebes eingesetzt werden. Solche nukleosidbasierten Radiotracer können prinzipiell wertvolle Informationen sowohl über die Wachstumsrate von Tumoren als auch ihr Therapieansprechen –

das zu einer verminderten Zellteilungsrate und damit DNS-Synthese führt – geben.

Insbesondere von ^{18}F -FMAU wurde dabei zunächst eine breite Anwendbarkeit in der PET-Diagnostik von PCa angenommen. Allerdings wurde in einer kürzlich erschienen präklinischen Studie gezeigt, dass die Anreicherung des Tracers in verschiedenen humanen Tumoren aufgrund der beobachteten erheblichen Hintergrundanreicherung und des damit verbundenen geringen Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisses suboptimal war (Jadvar 2012).

In der initialen klinischen Anwendung des ^{18}F -FMAU zeigte sich eine hohe Stabilität des Tracers mit nur geringer Anreicherung in Blase und Knochen bei relativ schneller Elimination aus dem Blut, was insgesamt zu immerhin moderaten Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen und einer Visualisierung der Tumorherde führte (Shields 2006; Sun 2005b). In einer kürzlich erschienenen Studie wurde der Tracer außerdem erfolgreich zur Biopsieführung bei suspekten Arealen der Prostata, die sich in Nichtstandard Biopsielokationen befanden, eingesetzt (Jadvar 2015). Trotz dieser initialen, positiv verlaufenen Studien und insbesondere aufgrund der bei vielen PCa beobachteten geringen Proliferationsrate, die die breite Einsetzbarkeit des Tracers limitieren sollte (► Abschn. 2.2.3 ^{18}F -FDG) muss der klinische Nutzen von ^{18}F -FMAU in der PCa PET Diagnostik noch gezeigt werden.

16- β - ^{18}F -Fluoro-5 α -Dihydrotestosteron



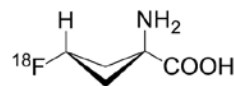
16- β - ^{18}F -Fluoro-5 α -Dihydrotestosteron

16- β - ^{18}F -Fluoro-5 α -Dihydrotestosteron (^{18}F -FDHT) ist ein radiomarkierter Ligand des Androgenrezeptors (AR), der wiederum eine dominante Rolle für das Wachstum von PCa spielt (Beattie 2010; Dehdashti 2005). Die meisten Patienten mit PCa sprechen initial auf eine antiandrogene, AR-bezogene Therapie an, entwickeln jedoch im Verlauf eine »kastrationsresistente«, also AR-unabhängige Form des PCa. Dies führt, nach anfänglichem Therapieansprechen, zu einer progredienten Verlaufsform der Erkrankung. Nichtsdestotrotz stellt

die AR-bezogene Hormontherapie eine wichtige Therapieoption dar und führte zu der Einschätzung, dass radiomarkierte Testosteronderivate – und hierbei insbesondere ^{18}F -FDHT – vielversprechende Radiotracer für die spezifische PCa Bildgebung mittels PET darstellen sollten (Beattie 2010; Larson 2004; Zanzonico 2004).

Allerdings zeigte ^{18}F -FDHT im direkten Vergleich mit ^{18}F -FDG in einigen Fällen geringere Sensitivitäten und Tumordetektionsraten, was darauf zurückgeführt wurde, dass die Läsionen in einem Teil der Patienten durch eine geringe AR-Expressionsrate bei gleichzeitig hoher Glukosetransporterexpression gekennzeichnet waren, eine funktionelle Eigenschaft der entsprechenden Tumoren, die als »vorwiegend glykolytisch« bezeichnet wird (Larson 2004; Vargas 2014). Es wurde postuliert, dass ^{18}F -FDHT dennoch ein hohes Potenzial in der Bestimmung des Therapieansprechens von PCa auf eine antiandrogene Therapie haben könnte (Scher 2010). Weiterhin wurde beobachtet, dass bei kastrationsresistentem PCa ein möglicher umgekehrter Zusammenhang zwischen ^{18}F -FDHT-Aufnahme und Patientenüberleben besteht (Vargas 2014).

Trans-1-Amino-3- ^{18}F -Fluorocyclobutan-1-Carbonsäure



Trans-1-Amino-3- ^{18}F -Fluorocyclobutan-1-Carbonsäure

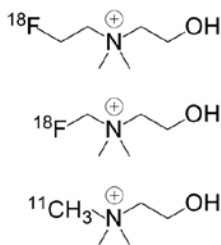
Bei Trans-1-Amino-3- ^{18}F -Fluorocyclobutan-1-Carbonsäure (Anti- ^{18}F -FACBC) handelt es sich um eine künstliche Aminosäure, die teilweise eine deutliche Aufnahme in PCa Läsionen zeigt. Diese Aufnahme wird durch die ASCT2 (Alanin, Serin, Cystein), SNAT2 (»sodium-coupled neutral amino acid«) und LAT1 (»large neutral amino acid«) Transporter mediert, die häufig auf PCa überexprimiert werden (Okudaira 2013; Oka 2012). Darüber hinaus weist Anti- ^{18}F -FACBC eine nur geringe renale Ausscheidung und eine hohe In-vivo-Stabilität auf (Oka 2007; Asano 2011). Die nur geringe renale Ausscheidung ist speziell im Falle kleiner Läsionen in räumlicher Nähe zur Blase von Vorteil (beispielsweise bei maligne veränderten Lymphknoten), die sonst nur schwer detektierbar wären.

Im direkten Vergleich mit Proscint (► Abschn. 2.2.4, ^{111}In -Capromabpendetide) zeigte Anti- ^{18}F -FACBC eine höhere Sensitivität und Spezifität für lokale Rezi-

diver im Prostatabett (89 und 67 % für Anti- ^{18}F -FACBC vs. 69 und 58 % für Prostascint) wie auch eine höhere Genauigkeit in der Detektion von extraprostatatischen Läsionen in Patienten mit biochemischem Rezidiv (Schuster 2007; Schuster 2011). Des Weiteren erreichte Anti- ^{18}F -FACBC im direkten Vergleich mit ^{11}C -Cholin (► Abschn. 2.2.3 Cholinanaloga) höhere Tumordetektionsraten und in den meisten Fällen auch absolut höhere Tumoraufnahmen (Nanni 2013; Nanni 2014). Allerdings wies Anti- ^{18}F -FACBC auch eine vergleichsweise lang anhaltende Aufnahme in Leber, Skelettmuskulatur und Knochenmark auf (Asano 2011; Nye 2007; Kairemo 2014; Odewole 2015), was insbesondere hinsichtlich einer Detektion von Knochenmetastasen als problematisch zu werten ist. Außerdem zeigte der Tracer in einer 22 Patienten umfassenden Studie im Vergleich zur MRT eine geringere Sensitivität und Spezifität der Läsionsdetektion (67 und 66 % für Anti- ^{18}F -FACBC vs. 73 und 79 % für T2-gewichtete MRT) sowie eine unzureichende Verlässlichkeit, zwischen malignen Transformationen der Prostata und benigner prostaticer Hyperplasie unterscheiden zu können, was den Einsatz dieses Tracers für die spezifische PCa-PET-Bildgebung erheblich limitiert (Türkbeý 2014).

Cholinanaloga

■ ^{18}F -Ethylcholin, ^{18}F -Methylcholin, ^{11}C -Cholin



^{18}F -Ethylcholin, ^{18}F -Methylcholin, ^{11}C -Cholin

Radiomarkierte Cholinanaloga reichern, ebenso wie beispielsweise ^{18}F -FDG oder ^{18}F -FMAU, in PCa über unspezifische Aufnahmeprozesse an. Die cholinbasierten Tracer werden dabei sowohl in benigne als auch maligne Zellen über Cholintransporter aufgenommen und dienen im Folgenden zur Synthese von Phosphatidylcholin, einem Zellmembranbaustein. In PCa wird aufgrund erhöhter Proliferation die Cholinkinase überexprimiert (Apolo 2008), was in einem erhöhten Bedarf der Tumorzelle an Cholin resultiert. Da radiomarkierte Cholinderivate jedoch nicht nur in malignes, sondern auch benignes Gewebe aufgenommen werden, kann die

Unterscheidung zwischen gesundem Prostatagewebe, benigner Hyperplasie und PCa schwierig sein (Sutinen 2004; Igerc 2008), sofern die Aufnahme in das maligne Gewebe nicht erheblich erhöht ist. Außerdem zeigt ^{11}C -Cholin auch eine selten auftretende, aber irreführende Aufnahme in gesunde Lymphknoten (De Jong 2003), was insbesondere aufgrund der häufigen Metastasierung von PCa in dieses Gewebe als kritisch zu bewerten ist.

Nichtsdestotrotz zeigten Cholinanaloga in einer kürzlich erstellten Metaanalyse zur Detektion von primären PCa und Staging der Erkrankung Sensitivitäten und Spezifitäten von 84 und 79 %. Bei Auftreten von Rezidiven erhöhten sich Sensitivitäten und Spezifitäten auf 85 und 88 % (Umbeyr 2013), was eine Abhängigkeit der Radiocholinaufnahme von der Tumoraggressivität andeutet.

In einer weiteren Metaanalyse, die ^{18}F -Methylcholin (^{18}F -FCH) und ^{18}F -Ethylcholin (^{18}F -FEC) hinsichtlich ihrer erreichten Tumordetektionsraten verglich, wurde eine vergleichbare, hohe Effizienz – insbesondere im Fall der Rezidivdetektion – für beide Tracer gefunden, wobei ^{18}F -FCH eine geringfügig höhere Sensitivität und Spezifität in der Läsionsdetektion verglichen mit ^{18}F -FEC zeigte (Evangelista 2015).

Obwohl diese Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität der Prostatakarzinomdetektion mittels Cholinanaloga zeigen und damit ein hohes Potenzial dieser Radiotracerklasse für die PET-Bildgebung des PCa nahelegen, wurde ebenfalls gezeigt, dass Sensitivität und Spezifität bei der Läsionsdetektion mittels dieser Verbindungen gerade bei niedriggradiger Erkrankung (z. B. im Fall von initialer Diagnose und Staging, der frühzeitigen Detektion maligner transformierter Lymphknoten oder biochemischem Rezidiv bei niedrigen Serum-PSA-Werten von $<2\text{ ng/ml}$) erheblich geringer ausfallen und unter diejenigen der MR Bildgebung fallen (Brogsitter 2013; Kitajima 2013; Vali 2015; Panebianco 2012). Eine andere Studie kam entsprechend zu der Auffassung, dass die ^{18}F -FCH PET-CT-Bildgebung nur unmaßgeblich zu einer verbesserten Behandlung von PCa-Patienten mit biochemischem Rezidiv beitragen kann, sofern der Serum-PSA-Wert bei $<4\text{ ng/ml}$ liegt (Cimitan 2006).

Im Gegensatz hierzu kommt eine andere, 250 Prostatakarzinomrezidivpatienten umfassende Studie zu dem Ergebnis, dass eine hohe Sensitivität der Läsionsdetektion mittels ^{18}F -FCH PET auch bei niedrigen Serum-PSA-Werten erreicht werden kann, wobei die gefundene Sensitivität stark sowohl vom PSA-Wert selbst

als auch von einer eventuell durchgeführten Androgen-deprivationstherapie (ADT) abhing: So wurden Sensitivitäten von 77,5, 80,7, 85,2 und 92,8 % für PSA-Obergrenzen von 0,5, 1,0, 2,0 und 4,0 ng/ml sowie durchschnittliche Sensitivitäten von 85 % in Patienten unter ADT und 59,5 % ohne ADT gefunden (Beheshti 2013a). Dieselbe Studie fand jedoch keinen Einfluss von Tumorgrad oder PSA-Verdopplungszeit auf die beobachteten Sensitivitäten der Tumordetektion.

Bei der Darstellung von maligne transformierten Lymphknoten in Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die Sensitivität der Läsionsdetektion mit ^{18}F -FCH von der Größe des betroffenen Lymphknotens abhing (Beheshti 2010). So wurden in solchen Lymphknoten, die einen kleineren Durchmesser als 5 mm aufwiesen, Sensitivitäten, Spezifitäten, positive und negative Vorhersagewerte von 45, 96, 82 und 83 % gefunden, wohingegen bei solchen Lymphknoten, die einen Durchmesser von 5 mm oder mehr aufwiesen, die entsprechenden Werte auf 66, 96, 82 und 92 % anstiegen, was auf eine nur begrenzte diagnostische Relevanz dieses Tracers für kleine Lymphknotenmetastasen hinweist.

Cholinanaloga gehören damit zu den mit am besten untersuchten Radiotracer für die PET-Bildgebung von Prostatakarzinomen und zeigen insgesamt gute Sensitivitäten und Spezifitäten in der Läsionsdetektion, weshalb diese Verbindungen über viele Jahre den entsprechenden klinischen Standard darstellten und noch immer Anwendung finden.

2.2.4 Bildgebung mittels spezifischer Anreicherung im Tumor

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Radiotracer, die Prostatakarzinome über unspezifische Aufnahmeprozesse darstellen können, indem sie verstärkt in malignes Gewebe aufgrund eines erhöhten Metabolismus oder erhöhter Wachstumsrate aufgenommen werden, weisen spezifisch anreichernde Radiotracer den Vorteil auf, dass sie eine erhöhte Tumoraufnahme durch eine Interaktion mit auf Tumoren spezifisch überexprimierten Oberflächenmerkmalen wie beispielsweise tumorspezifischen Rezeptoren erreichen. Hierdurch wird nicht nur eine spezifische Adressierung des Tumors ermöglicht, sondern es können auch höhere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse (aufgrund fehlender oder nur in geringem Maße vorhandener Expres-

sion des entsprechenden Rezeptors auf umliegendem, gesundem Gewebe) und damit verbunden eine erhöhte Sensitivität der Läsionsdetektion erreicht werden. Daher rückt die Entwicklung spezifisch anreichernder PET-Radiotracer für die Bildgebung des Prostatakarzinoms zunehmend in den Vordergrund der Forschung – die wichtigsten Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.

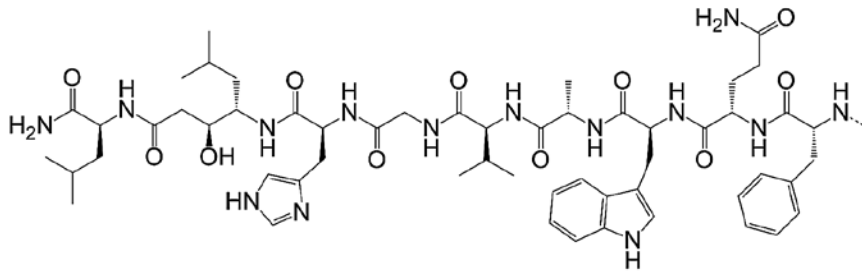
Peptidbasierte Radiotracer zur Adressierung prostatakarzinomspezifischer Targetstrukturen

■ GRPR

Der »gastrin-releasing peptide receptor« (GRPR) gehört zu der Bombesinrezeptorfamilie und wird auf einer Reihe von Tumorarten überexprimiert, darunter Prostata-, Brust- und Darmkrebs, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Gastrinom und Kopf-Hals-Tumoren (Reubi 2002b; Cornelio 2007; Ambrosini 2011). Der GRPR stellt damit eine vielversprechende Targetstruktur zur frühzeitigen und spezifischen Bildgebung dieser Tumor-entitäten mittels PET dar. Grundvoraussetzung hierfür ist die Entwicklung radiomarkierter Liganden, die an den GRPR mit hoher Spezifität und Affinität binden können und so eine hohe tumorspezifische Aufnahme ermöglichen (Reubi 2008; Reubi 2005). Da der endogene peptidische Ligand für diesen Rezeptor, Bombesin, jedoch nur eine sehr begrenzte In-vivo-Stabilität aufweist, kann dieser nicht direkt in radiomarkierter Form für die Tumorbildgebung eingesetzt werden. In den letzten Jahren wurden daher einige radiomarkierte, agonistische und antagonistische GRPR-spezifische Peptidanaloga für eine Anwendung in der PET-Bildgebung des Prostatakarzinoms entwickelt (Ananias 2008; Cescato 2008; Mansi 2009; Mansi 2011; Abiraj 2011; Nanda 2012; Carlucci 2015).

Eine der vielversprechendsten entwickelten Peptidsequenzen, von der kürzlich gezeigt werden konnte, dass sie in der Lage ist, mit hoher Affinität an den GRPR zu binden und damit in einer vorteilhaften PCa-Anreicherung zu resultieren, ist *D*-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂ (■ Abb. 2.7).

Dieses peptidische Pharmakophor zeigte in radiomarkierter Form bereits in präklinischen PET-Studien sehr vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften wie eine hohe Tumor- und geringe Hintergrundanreicherung, was zu exzellenten Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen in der Bildgebung führte (Gourni 2015; Chatalic 2014).



■ **Abb. 2.7** Struktur der hochpotenten, GRPR-bindenden antagonistischen Peptidsequenz D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂

Aufgrund dieser vielversprechenden präklinischen Ergebnisse fanden entsprechend auf diesem peptidischen Pharmakophor basierende Radiotracer auch kürzlich Anwendung in initialen klinischen Studien, wobei eine ⁶⁸Ga- und eine ⁶⁴Cu-markierte Verbindung zum Einsatz kamen (Wieser 2014; Kahkonen 2013). Hierbei zeigten beide Tracer im Falle primärer Prostatakarzinome eine hohe Tumordetektionssensitivität und -spezifität von 88 und 81 %. Allerdings sank die Sensitivität auf nur noch 70 % für der Detektion maligner Lymphknoten und der eingesetzte Tracer war darüber hinaus nicht in der Lage, mehrere Knochenmetastasen zu visualisieren, die jedoch erfolgreich mittels ¹⁸F-FCH detektiert werden konnten (Kahkonen 2013), was eine potenzielle Anwendung der Verbindung prinzipiell auf eine rein intraprostatistische Bildgebung von PCa-Läsionen limitiert.

■ **Bispezifische peptidische Liganden zur simultanen Adressierung mehrerer Targets**

Wie bereits dargestellt, ermöglicht die Anwendung von radiomarkierten Peptiden in der PET-Bildgebung des Prostatakarzinoms eine vorteilhafte Tracerpharmakokinetik mit hoher und tumorspezifischer Anreicherung des entsprechenden Radioliganden bei gleichzeitig schneller Elimination aus der Zirkulation sowie eine hohe Penetrationsfähigkeit von gesundem wie auch erkranktem Gewebe.

Eine Limitation von solch spezifisch anreichernden Radiotracer – und zwar unabhängig von ihrer molekularen Substanzklasse – kann allerdings in eben dieser hohen Spezifität liegen, was damit zusammenhängt, dass verschiedene Tumorzellen oder -läsionen prinzipiell verschiedene Rezeptortypen spezifisch überexprimieren können. Diese inhomogene Rezeptorexpression, die innerhalb eines Tumors oder aber zwischen Primärtumor und verschiedenen Metastasen auftreten kann, kann dazu führen, dass einzelne Tumorzellen

oder aber ganze Läsionen mittels eines ansonsten vorteilhaft stark und spezifisch anreichernden Radioliganden nicht dargestellt werden können. Dies vermindert die Sensitivität der Tumordetektion und kann damit in einer verminderten Genauigkeit der Diagnostik und damit einer nicht optimalen Therapieentscheidung resultieren.

Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems stellt die Verwendung von heterobivalenten peptidischen Liganden dar, die gleichzeitig unterschiedliche, tumorassoziierte Targetstrukturen spezifisch adressieren können. Dieses Konzept gewann seit dem Beweis der Tatsache, dass Tumorzellen gleichzeitig mehrere unterschiedliche Rezeptortypen exprimieren können (Reubi 2011; Reubi 2002a; Reubi 2003), zunehmend an Wichtigkeit. Die Verwendung heterobivalenter peptidischer Liganden zielt darauf ab, bei der Detektion des malignen Gewebes nicht auf einen einzelnen Rezeptortyp limitiert zu sein, sondern prinzipiell in der Lage zu sein, mehrere unterschiedliche Rezeptortypen spezifisch zu adressieren und erlaubt somit eine grundsätzlich höhere Sensitivität der Tumordetektion.

Eine heterobivalente, bispezifisch anreichernde Substanz kann beispielsweise sowohl einen Primärtumor als auch seine Metastasen visualisieren, auch wenn beides unterschiedliche Rezeptoren in unter Umständen auch variierender Dichte exprimiert, solange die unterschiedlichen Rezeptortypen jeweils mindestens ein Target eines Teils der heterobivalenten Liganden sind (■ Abb. 2.8). Würde im Gegensatz hierzu nur ein – so wie üblicherweise in der PET-Diagnostik von Rezeptorüberexprimierenden Tumoren eingesetzt – monospezifisches radiomarkiertes Peptid für die Bildgebung eingesetzt, würde dieser Ligand bei heterogener Rezeptorexpression in oder zwischen den einzelnen Läsionen nicht in der Lage sein, das gesamte maligne Gewebe darzustellen.

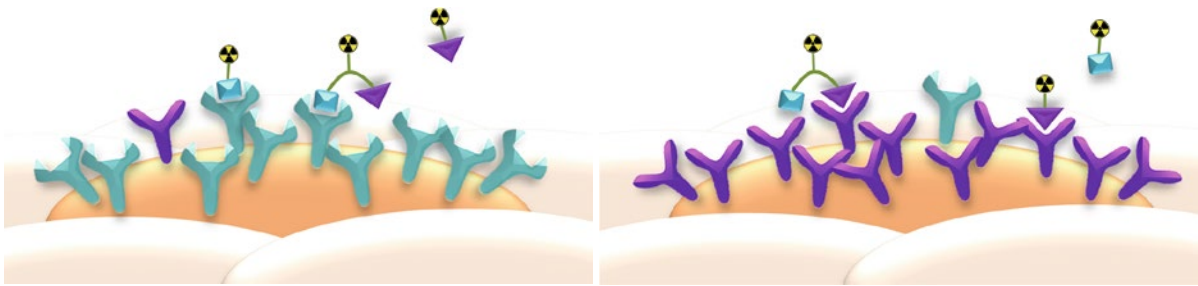


Abb. 2.8 Schematische Darstellung der Wirkungsweise eines heterobivalenten, bispezifischen, radiomarkierten Liganden im direkten Vergleich zum jeweiligen monomeren und monospezifischen Liganden: der bispezifische Radiotracer ist in der Lage, alle Tumorgewebe zu adressieren (beispielsweise Primärtumor und Metastasen), auch wenn sie unterschiedliche Rezeptoren auf ihrer Oberfläche überexprimieren; der monospezifische Ligand hingegen kann nur eine der beiden vorhandenen Targetstrukturen und damit nur eine, den Targetrezeptor überexprimierende, Läsion adressieren

➤ **Obwohl dieses Konzept heterobivalenter peptidischer Liganden für eine Anwendung in der PET-Bildgebung maligner Erkrankungen noch relativ neu ist, wurden insbesondere für die Bildgebung des Prostatakarzinoms einige solcher radiomarkierter Liganden beschrieben.**

Bei den meisten dieser Liganden besteht der tumoradressierende Teil aus zwei einzelnen Molekülteilen, von denen einer das Integrin $\alpha_v\beta_3$ und der andere den GRPR binden kann. Das Integrin $\alpha_v\beta_3$ wird vor allem auf invasiven Tumoren und während der Angiogenese exprimiert (Zhu 2010) und ist daher nicht spezifisch allein für das PCa, sondern ein Marker für maligne Transformation und Gefäßwachstum zur Unterstützung weiteren Tumorwachstums allgemein. Mittlerweile gibt es einige Beispiele für die genannten heterobivalenten Substanzen, die sowohl in ^{18}F -, ^{68}Ga - als auch ^{64}Cu -markierter Form und im direkten Vergleich mit den jeweiligen monomeren Peptidtracern in präklinischen Studien untersucht wurden (Durkan 2014; Liu 2009c; Li 2008; Yan 2011; Liu 2009b; Liu 2009a). Dabei zeigte sich, dass die bispezifischen Radiotracer zum einen grundsätzlich eine vorteilhaftere Pharmakokinetik als die jeweiligen Monomere demonstrierten, zum anderen aber auch insbesondere eine höhere Tumoranreicherung und bessere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse erreichten (Li 2008), was auf die Überlegenheit bispezifischer Liganden verglichen mit monospezifischen Liganden hindeutet. Obwohl diese Radiotracer teilweise sehr vorteilhafte Ergebnisse in präklinischen Studien zeigten, fand bislang noch keine dieser Verbindungen eine initiale Anwendung in Humanstudien.

Noch vorteilhafter als der zuvor beschriebene Ansatz – der Kombination eines Angiogenesemarkers mit einem PCa-spezifischen Liganden – sollte prinzipiell die konsequente Kombination zweier PCa-spezifischer Liganden zu einer bispezifischen Verbindung sein, um eine noch höhere Spezifität der PCa PET-Bildgebung zu erreichen. Kürzlich wurden zwei solche Radiotracer beschrieben, die ein GRPR-bindendes Peptid mit einem PSMA(»prostate-specific membrane antigen«)-spezifischen Liganden zu einem bispezifischen Radiotracer kombinieren. Unglücklicherweise zeigten diese ersten Ansätze eine unvorteilhafte in vivo Pharmakokinetik: es wurden in präklinischen Studien eine hohe Hintergrundanreicherung im Abdomen (Bandari 2014) und eine nur untergeordnete Beteiligung des GRPR-bindenden Peptides an der Tumoraufnahme (Eder 2014) der entsprechenden Tracer beobachtet. Da dieser Ansatz jedoch das Potenzial haben sollte, Radioliganden hervorbringen, die die PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms mit Hinblick auf Sensitivität und Spezifität der Läsionsdetektion entscheidend voranbringen, sollten auf diesem Gebiet künftige vielversprechende Weiterentwicklungen zu erwarten sein.

PSMA als Targetstruktur

Bei dem prostataspezifische Membranantigen (PSMA) handelt es sich um ein Typ-II-Transmembranprotein, das auf verschiedenen Tumoren und deren Neovaskulatur überexprimiert wird (Samplaski 2011; Wang 2009; Chang 1999b; Chang 2001; Haffner 2009; Chang 1999a) und von dem angenommen wird, dass es an angiogenetischen Prozessen beteiligt ist (Conway 2006).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass PSMA ein sehr spezifischer Marker für maligne Transformationen der

Prostata ist. PSMA bleibt dabei im Gegensatz zu PSA, welches auch im Serum nachgewiesen werden kann, auf der Oberfläche der Prostatakarzinomzellen fixiert und wird auf der überwiegenden Anzahl von PCa und seinen Metastasen exprimiert (Bostwick 1998; Kusumi 2008; Mannweiler 2009; Ananias 2009; Ghosh 2004; Silver 1997; Minner 2011; Rybalov 2014), obwohl die Expression auch durchaus heterogen sein kann und nicht mit morphologischen Parametern korreliert (Mannweiler 2009).

► **Von der Expression von PSMA auf Prostatakarzinomen konnte gezeigt werden, dass sie im Falle von zunehmender Androgenunabhängigkeit des Tumors, progredienter Erkrankung und Metastasierung ansteigt (Israeli 1994; Wright 1996; Wright 1995; Perner 2007), was zu einer hohen prognostischen Aussagekraft dieses Markers bei Rezidiven (Ross 2003) und zu einer validen Einschätzung der Tumoraggressivität beiträgt.**

PSMA kommt jedoch nicht ausschließlich auf PCa vor, da auch benignes Prostataepithel, Speicheldrüsen, Dünndarm und einige renale Strukturen physiologisch PSMA – wenn auch nur in geringem Ausmaß – exprimieren (Silver 1997; Troyer 1995a), jedoch steigt seine Expressionsrate unter Tumorgenese signifikant an (Lapidus 2000), wodurch eine erhöhte PSMA-Expression eine Unterscheidung zwischen benigner und maligner Prostatagewebstransformation erlaubt (Lapidus 2000; Chikkaveeraiah 2009). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Expressionsrate des PSMA mit steigenden Gleason Scores korreliert (Perner 2007; Birtle 2005).

Obwohl die Mechanismen, die zu diesen Effekten führen, noch untersucht werden müssen, wurde diskutiert, dass die Ursache für die Hochregulation von PSMA bei maligner Transformation des Prostatagewebes in einer mit PSMA assoziierten, erhöhten Aufnahme von Folaten oder einem erhöhten Metabolismus

von Polyglutamat-Folaten zusammenhängen könnte, die ihrerseits als Wachstums promotoren wirken könnten (Yao 2006; Yao 2010; Yao 2008).

Aufgrund der sehr spezifischen Expression des PSMA unter maligner Transformation sollte sich dieses Protein damit ideal als Targetstruktur für die Entwicklung von PCa-spezifischen PET Radiotracer eignen. Im Folgenden werden daher PSMA-spezifische PET Tracer diskutiert, die in den vergangenen Jahren klinisch eingesetzt wurden oder ein sehr hohes Potential für eine künftige humane Anwendung besitzen.

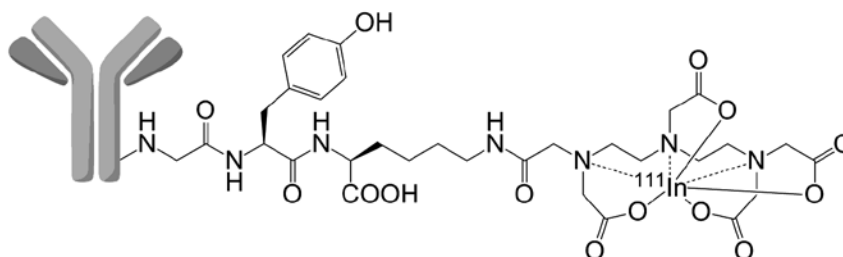
Antikörperbasierte PSMA-spezifische Radiotracer

■ ¹¹¹In-Capromabpendetide und Analoga

Obwohl es sich bei ¹¹¹In-Capromabpendetide (Prostascint, ■ Abb. 2.9) um einen Radiotracer handelt, der nicht in der PET, sondern in der SPECT (»single photon emission computed tomography«) oder der szintigrafischen Bildgebung Anwendung findet, soll diese Substanz hier Erwähnung finden, da sie die erste klinisch verwendete, PSMA-spezifische Substanz in der klinischen nuklearmedizinischen Anwendung war und von der FDA bereits im Jahr 1996 für das Staging von PCa und zur bildgebenden Diagnostik bei biochemischem Rezidiv zugelassen wurde (Wynant 1991).

Im Gegensatz zu den seinerzeit verwendeten, niedermolekularen PET-Tracern, die Prostatakarzinome mittels ihres erhöhten Metabolismus beziehungsweise Androgenrezeptorstatus darstellen, bindet ¹¹¹In-Capromab an PCa über seine spezifische Interaktion mit PSMA und erlaubt damit eine spezifischere Bildgebung dieser Erkrankung. Allerdings weist ¹¹¹In-Capromab auch einige Nachteile auf, die seine klinische Anwendbarkeit erheblich einschränken:

■ Nach Applikation des Radiotracers ist eine Wartezeit von mehreren Tagen notwendig, bis die eigentliche Bildgebung stattfinden kann, da der optimale



■ **Abb. 2.9** ¹¹¹In-Capromabpendetide war die erste klinisch eingesetzte, PSMA-spezifische Substanz in der nuklearmedizinischen Prostatakarzinom-Bildgebung

Zeitpunkt der Untersuchung vier bis sechs Tage nach Applikation liegt (Haseman 2000).

- Die Basis des Radiotracers ist ein muriner Antikörper (7E11), der potenziell zu immunogenen Unverträglichkeitsreaktionen führen kann, sofern er mehrfach appliziert wird.
- Der Tracer kann Knochenmetastasen nur unzureichend effizient darstellen (Wynant 1991), was hinsichtlich der Tatsache, dass die Knochen häufig die erste Lokation für die Bildung von Metastasen sind, eine erhebliche Limitation darstellt.
- ^{111}In -Capromabpendetide adressiert die intrazelluläre Domäne des PSMA (Troyer 1997; Troyer 1995b), was dazu führt, dass mithilfe dieses Tracers hauptsächlich tote und fragmentierte PCa-Zellen dargestellt werden können, jedoch so gut wie keine vitalen (Troyer 1997).

Diese Faktoren führten daher in der klinischen Anwendung zu suboptimalen Sensitivitäten, Spezifitäten, positiven und negativen Vorhersagewerten von 60, 70, 60 und 70 % für die Detektion von Weichteilläsionen (Apolo 2008).

Jedoch könnte eine potenzielle Anwendung dieses Antikörpers in der Therapieverfolgung liegen, da er – wie oben beschrieben – vor allem in toten und sterbenden Zellen anreichert, deren Zellmembran durch die Therapie perforiert wird. Dieser Ansatz wurde kürzlich bereits präklinisch mittels ^{89}Zr -markiertem 7E11 in der PET untersucht (Ruggiero 2011).

■ Radiomarkierte Derivate von J591

Um die Nachteile des murinen Antikörpers 7E11 zu umgehen und eine sensitivere Bildgebung mittels eines radiomarkierten Antikörpers zu ermöglichen, wurden über Jahre hinweg neue PSMA-spezifische Antikörper entwickelt.

Eine der vielversprechendsten dieser Entwicklungen ist J591, bei dem es sich im Gegensatz zu 7E11 um einen humanisierten Antikörper handelt, der also auch bei mehrfacher Anwendung ein nur geringes Risiko für immunogene Reaktionen aufweist. Noch wichtiger allerdings sind seine Eigenschaften, an die extrazelluläre Domäne des PSMA binden zu können (Liu 1997) und schnell in PCa-Zellen internalisiert zu werden (Liu 1998) und folglich auch vitale PCa-Zellen adressieren und visualisieren zu können. Darüber hinaus ermöglicht dieser Antikörper auch die Herstellung von Radiotracern, die Knochen- und Weichteilmetastasen

darstellen können (Bander 2003) und wurde bereits mit verschiedenen Radionukliden wie ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{90}Y und ^{177}Lu für eine erfolgreiche präklinische PET-Diagnostik von PCa-Läsionen (Holland 2010; Evans 2011) sowie auch klinisch zur Endoradiotherapie (Bander 2005; Milowsky 2004; Tagawa 2010) eingesetzt.

Da jedoch auch dieser Antikörper als intakter IgG eine langsame Pharmakokinetik aufweist, ergeben sich auch bei J591-basierten Radiotracern zum einen eine mehrere Tage lange Wartezeit zwischen Applikation und möglicher Bildgebung und zum anderen höhere Organdosen aufgrund der längeren Verweildauer der radiomarkierten Verbindung im Organismus als im Fall niedermolekularer Verbindungen. Aufgrund der erheblichen Größe eines intakten IgG kann des Weiteren auch die Gewebepenetration des Tracers eingeschränkt sein, weshalb Anstrengungen unternommen wurden, auf J591-basierende Antikörperfragmente zu entwickeln, die eine deutlich schnellere Pharmakokinetik als der intakte IgG aufweisen.

■ Andere antikörperbasierte Radiotracer

Eine der dabei entwickelten Verbindungen – ein ^{89}Zr -markiertes, bivalentes Antikörperfragment von J591 – zeigte kürzlich in einer präklinischen Studie eine signifikant schnellere Pharmakokinetik verglichen mit der IgG Leitstruktur und damit verbunden auch höhere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse innerhalb kürzerer Zeiten nach Applikation bei gleichzeitig unverändert vorteilhaften Tumoranreicherungseigenschaften (Viola-Villegas 2014).

Weiterhin wurden kürzlich auch neue, ebenfalls die extrazelluläre Domäne des PSMA-spezifisch bindende Antikörper entwickelt (Elsasser-Beile 2006), mit dem PET-Isotop ^{64}Cu markiert und in präklinischen Studien erfolgreich für die Bildgebung PSMA-positiver PCa-Läsionen eingesetzt (Alt 2010).

■ Aptamere

Neben Antikörpern besitzen prinzipiell auch Aptamere – kurze Oligonukleotide mit exzellenter Spezifität für ihr jeweiliges Target – ein hohes Potenzial für die Entwicklung PCa-spezifischer PET-Radiotracer. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass ihre Affinität mit der von Antikörpern vergleichbar ist, sie jedoch eine deutlich schnellere Pharmakokinetik als diese aufweisen. Darüber hinaus erlaubt ihre deutlich geringere Größe eine effiziente Gewebepenetration und Elimination aus dem Blutkreislauf, was bei den entsprechenden

Aptamer-basierten PET-Tracern zu hohen Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen kurze Zeit nach Applikation führen sollte und die ebenso wie Antikörper über Affinitätsreifung entwickelt werden können (Perkins 2007; Tavitian 2009). Daher wurden in den letzten Jahren Anstrengungen unternommen, PSMA-spezifische Aptamere für eine Anwendung in der nuklearmedizinischen Bildgebung zu entwickeln. Aptamer A10-3.2, eine der so erhaltenen PSMA-spezifischen Verbindungen (Lupold 2002; Dassie 2009), wurde kürzlich mit dem Positronenemitter ^{64}Cu markiert (Rockey 2011), wobei die Pharmakokinetik und die Eignung dieses Tracers für die klinische PET-Bildgebung von Prostatakarzinomen noch nachgewiesen werden müssen.

Niedermolekulare, PSMA-spezifische Liganden zur PET-Bildgebung

Niedermolekulare Radiotracer weisen gegenüber hochmolekularen Verbindungen wie beispielsweise Antikörpern – wie bereits diskutiert – den Vorteil auf, dass sie im Allgemeinen eine schnelle Pharmakokinetik und eine gute Gewebepenetration bei gleichzeitig schneller Elimination aus nicht-Zielgeweben und schneller Anreicherung im Zielgewebe aufweisen. Daraus können prinzipiell hohe Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse in der Bildgebung schon kurz nach der Applikation des Tracers resultieren.

➤ **Niedermolekulare, hochaffine PSMA-spezifische Verbindungen sollten sich demnach ideal zur effizienten Bildgebung von Prostatakarzinomen eignen, was eine sehr intensive Forschung auf diesem Gebiet innerhalb der letzten Jahre anregte.**

Alle Entwicklungen PSMA-spezifischer niedermolekularer Liganden basieren dabei auf der Struktur und Funktion des Targets: die enzymatisch aktive Region des PSMA enthält zwei Zinkionen und besteht aus zwei Bindungstaschen, einer Glutamatbindungstasche und einer argininreichen, nichtpharmakophoren Bindungs-

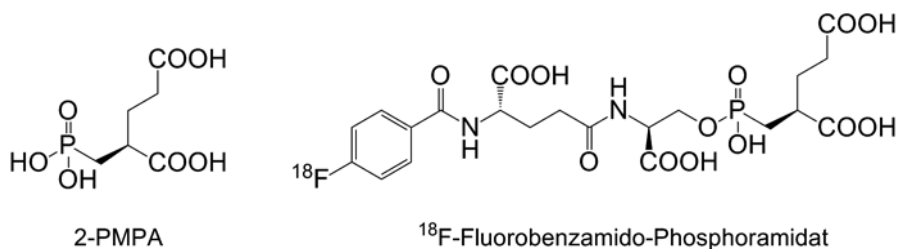
tasche, die ein kleines lipophiles Strukturelement binden kann (Barinka 2008; Barinka 2007; Davis 2005; Mesters 2006; Mesters 2007). Daher weisen die allermeisten der PSMA-bindenden Liganden ein zinkbindendes und ein Glutamat- wie auch ein hydrophobes Strukturelement auf, um eine optimale Bindung zu erreichen (Zhou 2005; Benesova 2015). Soll der Ligand im Folgenden mit einem Radiometall wie beispielsweise ^{68}Ga oder ^{64}Cu markiert werden, muss der hierfür notwendige Chelator, der aufgrund seiner Größe mit der PSMA-Bindung interferieren kann, über eine Linkerstruktur verknüpft werden, um die unerwünschte Interaktion zwischen Ligand und PSMA zu minimieren (Chen 2012).

Im Folgenden werden niedermolekulare PSMA-spezifische Radiotracer, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile für die klinische Anwendung diskutiert.

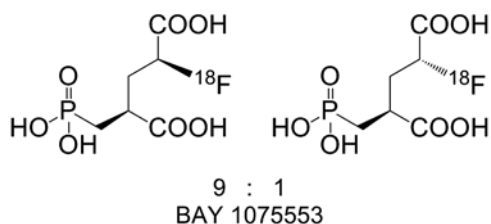
■ Phosphonate, Phosphate und Phosphoramidate

Die ersten Vertreter der Gruppe niedermolekularer PSMA-spezifischer PET-Radiotracer wurden ausgehend von der Leitstruktur des bekannten N-Acetylaspartylglutamat Peptidase-Inhibitors 2-PMPA [2-(Phosphonomethyl)-Pentan-1,5-disäure; ■ Abb. 2.10] entwickelt. Ein frühes Beispiel, ^{18}F -Fluorobenzamido-Phosphoramidat (■ Abb. 2.10) zeigte jedoch in präklinischen Studien nur moderate Ergebnisse mit hoher Hintergrundaktivität und geringer, wenn auch spezifischer Tumoranreicherung (Lapi 2009).

Eine weitere, ebenfalls von 2-PMPA abgeleitete, jedoch erfolgreichere Entwicklung, BAY 1075553 (■ Abb. 2.11), ist eine radiomarkierte Mischung aus zwei PSMA-bindenden Diastereomeren. Diese Radiotracer Mischung zeigte in klinischen Studien eine schnelle Pharmakokinetik mit einer (abgesehen von den Nieren) rascher Elimination und war in der Lage, sowohl Primärtumoren, als auch Lymphknoten- und Knochenmetastasen zu visualisieren. Allerdings konnte nicht zwischen benign-



■ **Abb. 2.10** Strukturen der beiden PSMA-bindenden Liganden 2-PMPA und ^{18}F -Fluorobenzamido-Phosphoramidat

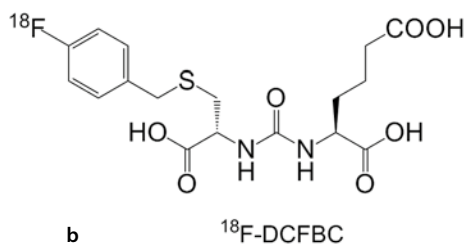
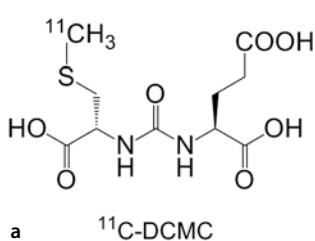


■ **Abb. 2.11** Struktur und Verhältnis der Diastereomere der Radio-tracermischung BAY 1075553

nen und malignen Veränderungen im Knochen unterschieden werden (Langsteger 2012; Beheshti 2012), was höchstwahrscheinlich auf die erhebliche, unspezifische, physiologische, phosphonatmedierte Knochenaufnahme des Tracers zurückgeführt werden kann (Lesche 2014). Dies stellt jedoch eine erhebliche Limitation des Einsatzes dieses Radioliganden dar, da die sichere Identifizierung von Knochenmetastasen aufgrund der hohen Inzidenz dieser Läsionen von klinisch hoher Relevanz ist.

■ Cysteinabgeleitete, harnstoffbasierte Liganden

^{11}C -DCMC (*N*-[*N*-[(*S*)-1,3-Dicarboxypropyl]Carbamoyl]-[^{11}C]Methyl-*L*-Cystein; ■ Abb. 2.12a), ein Derivat der Aminosäure Cystein und das erste Beispiel einer mit einem Positronenemitter markierten, PSMA-spezifischen, niedermolekularen Verbindung, zeigte in zunächst präklinischen Studien eine vorteilhafte in vivo Pharmakokinetik mit schneller Elimination und tumorspezifischer Aufnahme (Pomper 2002; Foss 2005). Allerdings konnte sich dieser Tracer aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ^{11}C von nur 20 min (und der damit verbundenen Notwendigkeit eines nahegelegenen Zyklotrons und der Vor-Ort-Synthese der Verbindung) klinisch nicht durchsetzen und führte stattdessen zur Entwicklung entsprechender ^{18}F -markierter Analoga mit entsprechend längerer Halbwertszeit.



■ **Abb. 2.12a, b** Cysteinabgeleitete, harnstoffbasierte Liganden. a *N*-[*N*-[(*S*)-1,3-Dicarboxypropyl]Carbamoyl]-[^{11}C]Methyl-*L*-Cystein. b *N*-[*N*-[(*S*)-1,3-Dicarboxypropyl]Carbamoyl]-3-[^{18}F]Fluorobenzyl-*L*-Cystein

Ein vielversprechendes Beispiel aus dieser Gruppe stellt ^{18}F -DCFBC (*N*-[*N*-[(*S*)-1,3-Dicarboxypropyl]Carbamoyl]-3-[^{18}F]Fluorobenzyl-*L*-Cystein; ■ Abb. 2.12b) dar. Dieses zeigte neben einer PSMA-spezifischen Tumoraufnahme auch eine vorteilhafte Pharmakokinetik mit guten Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen zunächst in präklinischen (Mease 2008), dann aber auch in klinischen Studien, wo es eine gute Spezifität für malignes Gewebe und damit eine sichere Unterscheidung von benignen und malignen Veränderungen auch im Knochen ermöglichte (Cho 2012). Allerdings zeigte die ^{18}F -DCFBC PET-CT primärer Prostatakarzinome eine geringere Sensitivität der Läsionsdetektion als die MRT, wenngleich ^{18}F -DCFBC eine spezifischere Detektion maligner Veränderungen erlaubte (Rowe 2015). Die Hauptlimitation für die breite klinische Anwendung der Verbindung stellt jedoch die langsame Elimination des Tracers aus dem Blutfluss dar, die die erreichbaren Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse und damit die Sensitivität der Tumordetektion mittels PET-Diagnostik limitiert (Rowe 2015).

■ Lysinabgeleitete, harnstoffbasierte Verbindungen

Ausgehend von den zuvor genannten phosphonat- und cysteinabgeleiteten harnstoffbasierten PSMA-spezifischen Liganden werden mittlerweile hauptsächlich lysinbasierte Verbindungen (■ Abb. 2.13) entwickelt, da diese Grundstruktur ohne starke Veränderungen der PSMA-Bindungseigenschaften umfassend und chemisch relativ einfach modifiziert werden kann.

Zwei Beispiele für ^{18}F -markierte Radiotracer dieser Verbindungsklasse sind 2-[3-[1-Carboxy-5-(4-[^{18}F]Fluoro-Benzoylamino)-Pentyl]-Ureido]-Pentandisäure (■ Abb. 2.14a; Chen 2008) und 2-[3-[1-Carboxy-5-[(6-[^{18}F]Fluoro-Pyridine-3-Carbonyl)-Amino]-Pentyl]-Ureido]-Pentandisäure (^{18}F -DCFpyL; Chen 2011; ■ Abb. 2.14b; Szabo 2015). Beide Verbindungen demonstrieren zunächst in präklinischen Studien hohe und spezifi-

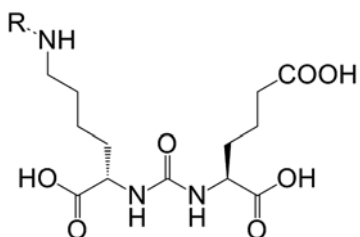


Abb. 2.13 Lysinabgeleitetes, harnstoffbasiertes PSMA-Bindungsmotiv

sche Tumoraufnahmen und hohe Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse, wobei ^{18}F -DCFPyL eine vergleichsweise noch vorteilhaftere Bioverteilung (achtfach höhere, PSMA-spezifische Tumoraufnahme von 39,4 %ID/g und Tumor-zu-Muskel- und Tumor-zu-Blut-Verhältnisse von 985 und 92 bereits zwei Stunden nach Injektion) sowie eine fünffach höhere PSMA-Affinität als 2-[3-[1-Carboxy-5-(4-[^{18}F]Fluoro-Benzoylamino)-Pentyl]-Ureido]-Pentandisäure aufwies.

Aufgrund der vorteilhaften präklinischen Ergebnisse wurden im Folgenden neun Patienten in einer initialen klinischen Studie mit ^{18}F -DCFPyL untersucht, wobei die Pharmakokinetiken und Tumordetektionsraten von ^{18}F -DCFPyL im direkten Vergleich mit ^{18}F -DCFBC untersucht wurden. Die erhaltenen Ergebnisse bestätigten die vielversprechenden Ergebnisse der präklinischen Studien, da ^{18}F -DCFPyL auch klinisch sehr gute Bildgebungseigenschaften aufwies und verglichen mit ^{18}F -DCFBC höhere absolute Tumoraufnahmen, Tumor-zu-Blut- und Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse aufwies (Szabo 2015). Zudem reicherte ^{18}F -DCFPyL auch nur geringfügig in Leber und Muskel an und zeigte eine vorteilhaft rasche Elimination.

Trotz dieser äußerst vielversprechenden Ergebnisse, die für ^{18}F -DCFPyL erhalten wurden, erreichte in den letzten Jahren eine andere Gruppe von harnstoffbasierten PSMA-spezifischen Radiotraceren eine stärkere klini-

sche Verbreitung: die der ^{68}Ga -markierten Analoga. Dies kann – trotz der längeren Halbwertszeit von ^{18}F und der, aufgrund der geringeren Positronenenergie des ^{18}F erhaltenen, besseren Auflösung der ^{18}F -PET-Bilder – darauf zurückgeführt werden, dass ^{68}Ga über die kommerziellen Generatorsysteme sehr gut verfügbar ist und die ^{68}Ga -Radiomarkierungschemie üblicherweise deutlich weniger komplex ist. Als Konsequenz konnte in den letzten Jahren die Entwicklung einiger neuer ^{68}Ga -markierter PSMA-spezifischer Liganden beobachtet werden, darunter auch zwei relativ frühe Beispiele: 2-[3-(1-Carboxy-5-(7-[5-Carboxy-5-(3-Phenyl-2-(3-Phenyl-2-[2-(4,7,10-tris-Carboxymethyl-1,4,7,10-tetraaza-Cyclododec-1-yl)-Acetylamino]-Propionylamino)-Propionylamino)-Pentylcarbamoyl]-Heptanoylamino)-Pentyl)-Ureido]Pentandisäure (Abb. 2.15a; Banerjee 2010) und ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA (Abb. 2.15b; Eder 2012).

Beide Tracer wurden zunächst präklinisch im direkten Vergleich untersucht. Hierbei zeigten beide Verbindungen eine PSMA-spezifische Tumoraufnahme sowie hohe Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse, wobei mit ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA deutlich höhere Tumor- und Nierenaufnahmen als mit 2-[3-(1-Carboxy-5-(7-[5-Carboxy-5-(3-Phenyl-2-(3-Phenyl-2-[2-(4,7,10-tris-Carboxymethyl-1,4,7,10-Tetraaza-Cyclododec-1-yl)-Acetylamino]-Propionylamino)-Propionylamino)-Pentylcarbamoyl]-Heptanoylamino)-Pentyl)-Ureido]-Pentandisäure beobachtet wurden (Eder 2012). Die bereits gute Pharmakokinetik des ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA konnte im Folgenden noch weiter verbessert werden, indem das PSMA-bindende Motiv dimerisiert wurde (Abb. 2.16), was sich in noch höheren absoluten Tumoraufnahmen, Tumor-zu-Muskel- und Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen des Dimers verglichen mit dem ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA-Monomer widerspiegelte (Schafer 2012).

Abgesehen von ^{18}F - und ^{68}Ga -markierten harnstoffbasierten PSMA-Liganden wurden kürzlich auch ^{64}Cu -

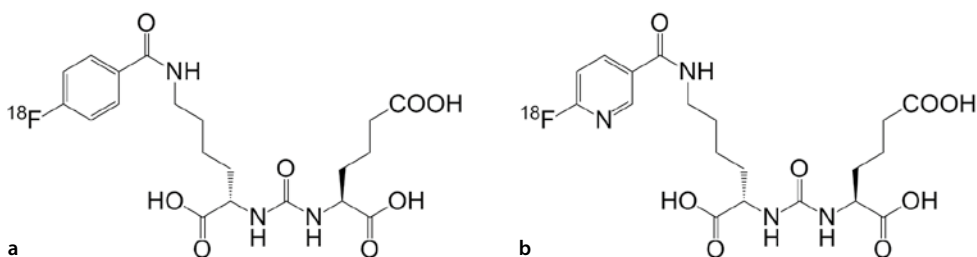


Abb. 2.14a, b Radiotracerstrukturen. a 2-[3-[1-Carboxy-5-(4-[^{18}F]Fluoro-Benzoylamino)-Pentyl]-Ureido]-Pentandisäure. b 2-[3-[1-Carboxy-5-[(6-[^{18}F]Fluoro-Pyridine-3-Carbonyl)-Amino]-Pentyl]-Ureido]-Pentandisäure (^{18}F -DCFPyL)

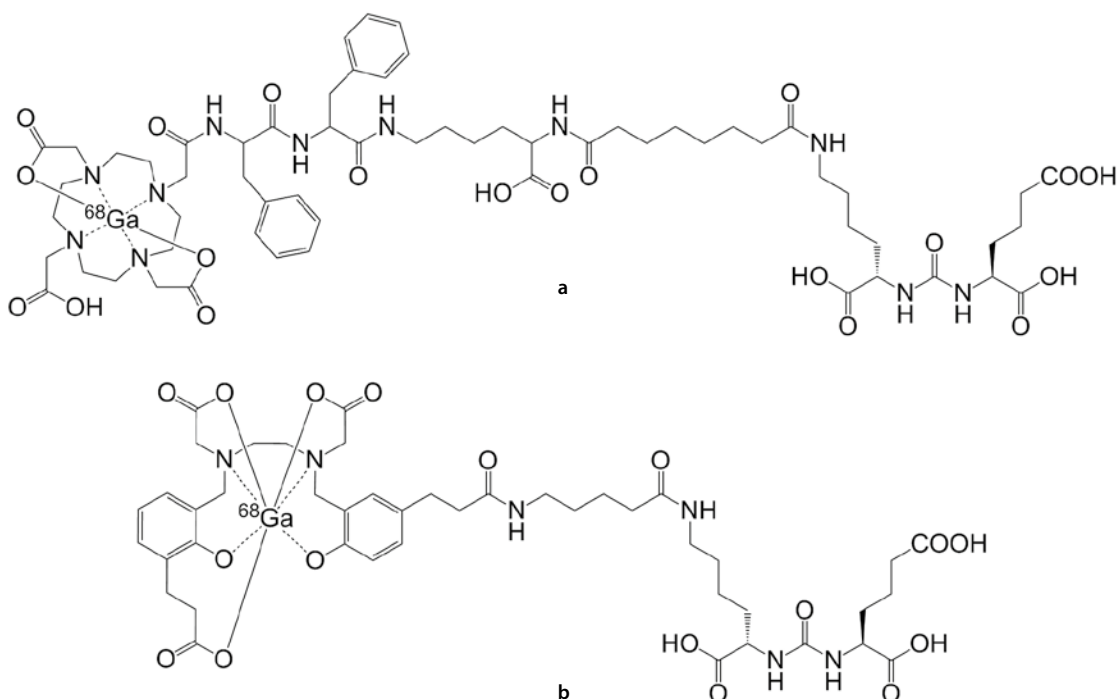


Abb. 2.15a, b Strukturen zweier früher Vertreter ^{68}Ga -markierter, PSMA-spezifischer Radiotracer. **a** 2-[3-(1-Carboxy-5-(7-[5-Carboxy-5-(3-Phenyl-2-(3-Phenyl-2-[2-(4,7,10-tris-Carboxymethyl-1,4,7,10-Tetraaza-Cyclododec-1-yl)-Acetylamino]-Propionylamino)-Propionylamino)-Pentylcarbamoyl]-Heptanoylamino)-Pentyl)-Ureido]-Pentandisäure. **b** ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA

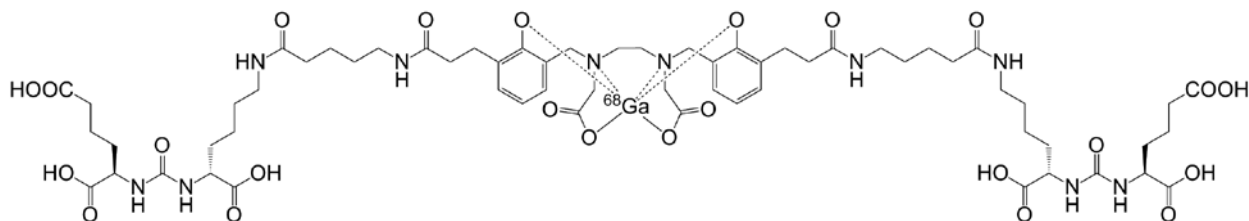


Abb. 2.16 Struktur des dimerisierten HBED-CC-basierten PSMA-Liganden

(Banerjee 2014) und ^{86}Y -markierte (Banerjee 2015) PSMA-affine Radiotracer beschrieben und präklinisch untersucht. Alle Liganden zeigten hierbei eine PSMA-spezifische Bindung und Tumoraufnahme, jedoch verschieden gute Eliminationseigenschaften. Die vorteilhaftesten Ergebnisse zeigten hierbei – hinsichtlich absoluter Tumoraufnahme und -retention sowie erreichten Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen – die beiden in **Abb. 2.17a und b** gezeigten, ^{64}Cu - und ^{86}Y -markierten, PSMA-spezifischen Liganden.

Von den zuvor beschriebenen, teilweise hochpotenten Radioliganden fand bislang – trotz teilweise noch weiterverbesserter Eigenschaften anderer Verbindungen – vor allem ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA eine breitere klinische Anwendung und wurde aufgrund seiner hohen

Tumordetektionsraten innerhalb kurzer Zeit ein erfolgreicher Radiotracer für die PSMA-spezifische PET-Bildgebung von Prostatakarzinomen (Afshar-Oromieh 2015, Afshar-Oromieh 2013).

Interessanterweise hängt die Tumordetektionsrate dabei sowohl mit dem Serum-PSA-Niveau als auch mit der PSA-Verdopplungszeit zusammen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass in nur 60 % der Patienten mit PSA-Werten von $<2,2$ ng/ml der für den PSA-Anstieg ursächliche Tumorherd detektiert werden konnte, wohingegen dies bei allen Patienten mit PSA-Werten von $>2,2$ ng/ml möglich war. Diese Ergebnisse konnten in zwei anderen Studien bestätigt werden, die die Tumordetektionseffizienz ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA PET-CT im Kontext der Läsionssuche bei biochemi-

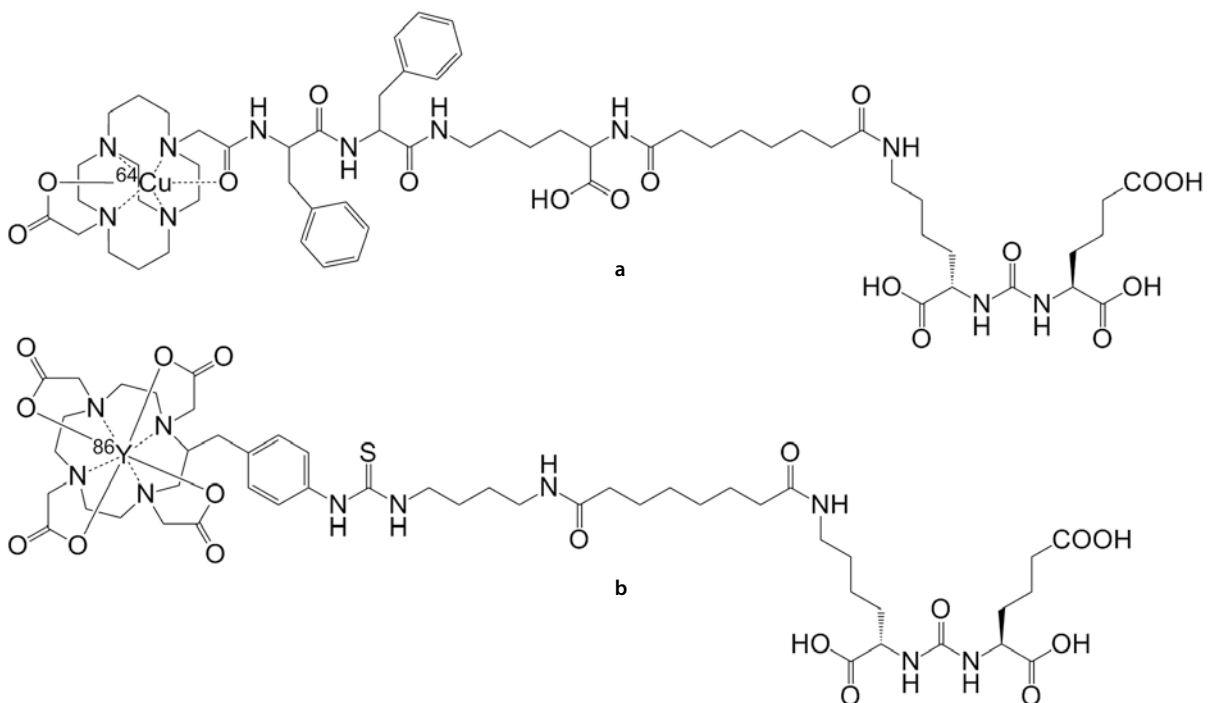


Abb. 2.17a, b Struktur zweier kürzlich entwickelter, vielversprechender, ^{64}Cu - (a) und ^{86}Y -markierter (b) PSMA-spezifischer Liganden

schem Rezidiv untersuchten. In der ersten, 22 Patienten umfassenden Studie konnte ebenfalls mindestens eine Läsion detektiert werden, wenn der Serum-PSA-Wert >2 ng/ml lag (Demirkol 2015). Die andere, 248 Patienten umfassende, Studie konnte Detektionsraten für Läsionen von 96,8, 93, 72,7 und 57,9 % bei PSA-Werten von ≥ 2 – $1,0$ ng/ml, $<1,0$ – $0,5$ und $<0,5$ – $0,2$ g/ml ermitteln (Eiber 2015). Eine weitere Studie zeigte, dass im Falle eines Rezidivs kurze PSA-Verdopplungszeiten (Grenzwert: 6,5 Monate) zu einer Wahrscheinlichkeit der Läsionsdetektion mit ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA von 85 % führten (Ceci 2015), was auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Läsionsdetektion im Falle hoher Tumoraggressivität hindeutet.

Insgesamt erlaubt die Verwendung von ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA damit im frühen Stadium der Erkrankung signifikant höhere Läsionsdetektionsraten als radio-markierte Cholinanaloga und ^{11}C -Acetat. Abgesehen vom Tumor reichert ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA in ebenfalls hohem Maße in den Nieren und den Speicheldrüsen sowie in geringerem Umfang auch in Leber und Milz an und zeigt in den meisten Patienten (89,4 %) auch eine scheinbar pathologische Aufnahme in Bauchhöhlenganglien, die das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen vortäuschen kann (Krohn 2015).

Um das Potenzial von ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA auch für das Re-Staging zu evaluieren, wurde die Tumordetektionseffizienz des Tracers bei 37 Patienten im direkten Vergleich zum bis dahin hauptsächlich für die PET des PCa eingesetzten Tracer ^{18}F -FCH untersucht. Hierbei zeigte sich, dass ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA mit 87 % eine höhere Sensitivität bei der Tumordetektion als ^{18}F -FCH (70 %) aufwies, wobei alle Läsionen, die mittels ^{18}F -FCH visualisiert werden konnten, ebenfalls ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA anreicherten (Afshar-Oromieh 2014). Insbesondere im Falle niedriger PSA-Konzentrationen von $<2,82$ ng/ml konnte ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA mehr Läsionen detektieren (69 %) als ^{18}F -FCH (44 %). Diese Ergebnisse konnten in einer anderen, 38 Patienten mit biochemischem Rezidiv einschließenden, Studie bestätigt werden, in der ebenfalls höhere Tumordetektionsraten für ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA verglichen mit ^{18}F -FCH gefunden werden konnten (PSA-Wert $<0,5$ ng/ml: 50 % für ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA und 12,5 % für ^{18}F -FCH; PSA-Wert von $0,5$ – $2,0$ ng/ml: 69 % für ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA und 31 % für ^{18}F -FCH; PSA-Wert von $>2,0$ ng/ml: 86 % für ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA und 57 % für ^{18}F -FCH; Morigi 2015). Diese Studie konnte des Weiteren zeigen, dass bei Verwendung von ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA in der PET-CT-Bildgebung etwa dreifach höhere

Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse als mit ^{18}F -FCH erreicht werden können, was auf eine deutlich erhöhte Tumordetektionssensitivität bei der Verwendung von ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA hinweist.

Wie bereits beschrieben zeigten also sowohl ^{18}F -DCFPyL als auch ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA sehr gute Tumordetektionseigenschaften in klinischen Studien und stellen damit derzeit die wichtigsten PET Radiotracer für die PSMA-spezifische und sensitive Darstellung von PCa-Läsionen dar. Konsequenterweise wurden daher kürzlich beide Tracer im direkten Vergleich in einer, 14 Patienten mit rezidiviertem PCa umfassenden, Studie mittels PET-CT untersucht (Dietlein 2015). Im Verlauf der Studie konnte gezeigt werden, dass ^{18}F -DCFPyL alle Läsionen, die mittels ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA dargestellt werden konnten, ebenfalls darstellte, während es zusätzlich weitere Läsionen visualisieren konnte, was auf eine höhere Sensitivität von ^{18}F -DCFPyL für die Darstellung von PCa-Läsionen hindeutet. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass die PET-Bilder, die mittels ^{18}F -DCFPyL erhalten wurden, auch höhere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse und signifikant höhere SUV_{max} Werte für die detektierten Läsionen aufwiesen. Eine mögliche Erklärung für die mittels ^{18}F -DCFPyL erhaltenen höheren Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse könnte die vergleichsweise schnellere Elimination des Tracers sein.

Dies deutet darauf hin, dass ^{18}F -DCFPyL bei rezidiviertem PCa besser für die Bildgebung der Läsionen geeignet sein könnte als ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA. Dies muss allerdings noch in weiteren klinischen Studien belegt werden.

2.2.5 Ausblick

Innerhalb der letzten Jahre konnte ein immenser Fortschritt in der Entwicklung und klinischen Evaluation neuer, hochsensitiver und spezifischer Radiotracer für die PET-Bildgebung des Prostatakarzinoms erzielt werden.

➤ **Inbesondere die Gruppe der niedermolekularen PSMA-spezifischen Liganden führte dabei zu einem wichtigen klinischen Fortschritt hinsichtlich einer höheren Effizienz der Läsionsdetektion und der richtigen Diagnose der Erkrankung.**

Insgesamt steht aufgrund der regen Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der sensitiven und spezifischen frühzei-

tigen Diagnostik des Prostatakarzinoms zu erwarten, dass in den kommenden Jahren weitere klinische Fortschritte – auch durch die Entwicklung neuer, verbesserter Radiotracer – zu erwarten sind.

Literatur

- Abiraj K, Mansi R, Tamma ML, Fani M, Forrer F, Nicolas G, Cescato R, Reubi JC, Maecke HR (2011) Bombesin antagonist-based radioligands for translational nuclear imaging of gastrin-releasing peptide receptor-positive tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 52:1970–1978
- Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U (2015) The diagnostic value of PET-CT imaging with the Ga-68-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42:197–209
- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM (2013) PET imaging with a [Ga-68] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40:486–395
- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U (2014) Comparison of PET imaging with a Ga-68-labelled PSMA ligand and F-18-choline-based PET-CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41:11–20
- Akin O, Hricak H (2007) Imaging of prostate cancer. *Radiologic Clinics of North America* 45:207–222
- Alt K, Wiehr S, Ehrlichmann W, Reischl G, Wolf P, Pichler BJ, Esaesser-Beile U, Buhler P (2010) High-resolution animal PET imaging of prostate cancer xenografts with three different Cu-64-labeled antibodies against native cell-adherent PSMA. *Prostate* 70:1413–1421
- Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR (2011) Radioreptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med* 52:42s–55s
- Ananias HJK, De Jong IJ, Dierckx RA, van de Wiele C, Helfrich W, Elsinga PH (2008) Nuclear imaging of prostate cancer with gastrin-releasing-peptide-receptor targeted radiopharmaceuticals. *Curr Pharm Des* 14:3033–3047
- Ananias HJK, van den Heuvel MC, Helfrich W, de Jong IJ (2009) Expression of the Gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer. *Prostate* 69:1101–1108
- Apolo AB, Pandit-Taskar N, Morris MJ (2008) Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 49:2031–2041
- Asano Y, Inoue Y, Ikeda Y, Kikuchi K, Hara T, Taguchi C, Tokushige T, Maruo H, Takeda T, Nakamura T, Fujita T, Kumagai Y, Hayakawa K (2011) Phase I clinical study of NMK36: a new PET tracer with the synthetic amino acid analogue anti-[F-18]FACBC. *Annals of Nuclear Medicine* 25:414–318
- Badin JR, Shied AF (2008) Imaging of cell proliferation: Status and prospects. *Journal of Nuclear Medicine* 49:64s–80s

- Bandari RP, Jiang ZR, Reynolds TS, Bernskoetter NE, Szczodroski AF, Bassuner KJ, Kirkpatrick DL, Rold TL, Sieckman GL, Hoffman TJ, Connors JP, Smith CJ (2014) Synthesis and biological evaluation of copper-64 radiolabeled [DUPA-6-Ahx-(NODAGA)-5-Ava-BBN(7-14)NH₂], a novel bivalent targeting vector having affinity for two distinct biomarkers (GRPr/PSMA) of prostate cancer. *Nuclear Medicine and Biology* 41:355–363
- Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ (2005) Phase I trial of (177)lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23:4591–3601
- Bander NH, Trabulsi EJ, Kostakoglu L, Yao D, Vallabhajosula S, Smith-Jones P, Joyce MA, Milowsky M, Nanus DM, Goldsmith SJ (2003) Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate specific membrane antigen. *Journal of Urology* 170:1717–1721
- Banerjee SR, Foss CA, Pullambhatla M, Wang YC, Srinivasan S, Hobbs RF, Baidoo KE, Brechbiel MW, Nimmagadda S, Mease RC, Sgouros G, Pomper MG (2015) Preclinical Evaluation of Y-86-labeled inhibitors of prostate specific membrane antigen for dosimetry estimates. *Journal of Nuclear Medicine* 56:628–634
- Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, Nimmagadda S, Green G, Fox JJ, Horti A, Mease RC, Pomper MG (2010) Ga-68-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *Journal of Medicinal Chemistry* 53:5333–5341
- Banerjee SR, Pullambhatla M, Foss CA, Nimmagadda S, Ferdani R, Erson CJ, Mease RC, Pomper MG (2014) Cu-64-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen for PET imaging of prostate cancer. *Journal of Medicinal Chemistry* 57:2657–2669
- Barinka C, Byun Y, Dusich CL, Banerjee SR, Chen Y, Castaneres M, Kozikowski AP, Mease RC, Pomper MG, Lubkowski J (2008) Interactions between human glutamate carboxypeptidase II and urea-based inhibitors: structural characterization. *Journal of Medicinal Chemistry* 51:7737–7743
- Barinka C, Rovenska M, Mlcochova P, Hlouchova K, Plechanovova A, Majer P, Tsukamoto T, Slusher BS, Konvalinka J, Lubkowski J (2007) Structural insight into the pharmacophore pocket of human glutamate carboxypeptidase II. *Journal of Medicinal Chemistry* 50:3267–3273
- Beattie BJ, Smith-Jones PM, Jhanwar YS, Schoder H, Schmidtlein CR, Morris MJ, Zanzonico P, Squire O, Meirelles GSP, Finn R, Namavari M, Cai SD, Scher HI, Larson SM, Humm JL (2010) Pharmacokinetic Assessment of the Uptake of 16 beta-F-18-Fluoro-5 alpha-Dihydrotestosterone (FDHT) in Prostate Tumors as Measured by PET. *Journal of Nuclear Medicine* 51:183–192
- Beheshti M, Hai S, Zakav R, Steinmai M, Waldenberge P, Kuni T, Nade M, Langstege W, Loid, W (2013a) Impact of F-18-Choline PET-CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *Journal of Nuclear Medicine* 54:833–884
- Beheshti M, Imamovic, L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langstege W (2010) F-18 Choline PET-CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 254:925–933
- Beheshti M, Langstege W, Sommerhuber A, Steinmair M, Wolf I, Valencia R, Lesche R, Nader M, Piert M, Loidl W (2012) BAY 1075553 PET-CT in staging and re-staging of prostate cancer patients – phase I study and comparison to ¹⁸F-FCH. *Journal of Nuclear Medicine* 53:272
- Beheshti M, Treglia G, Zakavi R, Langstege W, Ghodsi RMA, Dabbagh KVR, Sadeghi R (2013b) Application of ¹¹C-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *Bju International* 112:1062–1072
- Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Eder M (2015) Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 56:914–920
- Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberger LF, Akhurst T, Mueller S (2003) Dual-modality PET-CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 (4):588–596
- Beyer T, Rosenbaum S, Veit P, Stattauss J, Müller SP, DiFilippo FP, Schöder H, Mawlawi O, Roberts F, Bockisch A, Kühl H (2005) Respiration artifacts in whole-body ¹⁸F-FDG PET-CT studies with combined PET-CT tomographs employing spiral CT technology with 1 to 16 detector rows. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 (12):1429–1439. doi:10.1007/s00259-005-1879-8
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R (2000) A combined PET-CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 41 (8):1369–1379
- Birtle AJ, Freeman A, Masters JRW, Payne HA, Harland SJ, Registr BSO (2005) Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of < 10 ng/ml. *Bju International* 96:303–307
- Bollinen VR, Krame GM, Jansm EP, Li Y, Oye WJ (2016) A systematic review on [F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. *European Journal of Cancer* 55:81–97
- Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP (1998) Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma - A study of 184 cases. *Cancer* 82:2256–2261
- Brogstetter C, Zophel K, Kotzerke J (2013) F-18-Choline, C-11-choline and C-11-acetate PET-CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40:518–527
- Brooks RA, Di Chiro G (1976) Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging. *Phys Med Biol* 21 (5):689–732
- Brownell GL (1999) A History of Positron Imaging. Physics Research Laboratory, Massachusetts General Hospital, Division of Radiological Sciences, Massachusetts Institute of Technology. S1–11
- Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AH, Von-Schulthess GK (2002) PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (7):922–927
- Carlucci G, Kuipers A, Ananias HJK, Faria DD, Dierckx RAJO, Helfrich W, Rink R, Moll GN, de Jong IJ, Elsinga PH (2015) GRPR-selective PET imaging of prostate cancer using [F-18]-bombesin analogs. *Peptides* 67:45–54
- Casey ME, Nutt R (1986) Multicrystal two dimensional BGO detector systems for positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 33:469–363
- Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, Bektic J, Horninger W, Lukas P, Decristoforo C, Castellucci P, Fanti S, Virgolini I (2015) Ga-68-PSMA PET-CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET-CT detection rate? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42:1284–1294
- Cescato R, Maina T, Nock B, Nikolopoulou A, Charalambidis D, Piccand V, Reubi JC (2008) Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting. *J Nucl Med* 49:318–326

- Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WDW, Gaudin PB (1999a) Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clinical Cancer Research* 5:2674–2681
- Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB (1999b) Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Research* 59:3192–3198
- Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, Gaudin PB (2001) Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen. *Urology* 57:801–805
- Chatalic KLS, Franssen GM, van Weerden WM, McBride WJ, Laverman P, de Blois E, Hajjaj B, Brunel L, Goldenberg DM, Fehrentz JA, Martinez J, Boerman OC, de Jong M (2014) Preclinical comparison of (AIF)-F-18- and Ga-68-labeled Gastrin-releasing peptide receptor antagonists for PET imaging of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 55:2050–2056
- Chen Y, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Pullambhatla M, Fox JJ, Castaneres M, Lupold SE, Babich JW, Mease RC, Pomper MG (2008) Radiohalogenated prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based ureas as imaging agents for prostate cancer. *Journal of Medicinal Chemistry* 51:7933–7943
- Chen Y, Pullambhatla M, Banerjee SR, Byun Y, Stathis M, Rojas C, Slusher BS, Mease RC, Pomper MG (2012) Synthesis and biological evaluation of low molecular weight fluorescent imaging agents for the prostate-specific membrane antigen. *Bioconjugate Chemistry* 23:2377–2385
- Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, Sgouros G, Mease RC, Pomper MG (2011) 2-(3-[1-Carboxy-5-[(6-[F-18]Fluoro-Pyridine-3-Carbonyl)-Amino]-Pentyl]-Ureido)-Pentanedioic acid, [F-18]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 17:7645–7653
- Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME (2012) *Physics in Nuclear Medicine*. 4th edition Aufl. Elsevier Saunders, Philadelphia PA 19103–2899
- Chikkaveeraiah BV, Bhirdi A, Malhotra R, Patel V, Gutkind JS, Rusling JF (2009) Single-Wall Carbon Nanotube Forest Arrays for Immuno-electrochemical Measurement of Four Protein Biomarkers for prostate cancer. *Analytical Chemistry* 81:9129–9134
- Cho SY, Gage KL, Mease RC, Senthamizhchelvan S, Holt DP, Jeffrey-Kwanisai A, Endres CJ, Dannals RF, Sgouros G, Lodge M, Eisenberger MA, Rodriguez R, Carducci MA, Rojas C, Slusher BS, Kozikowski AP, Pomper MG (2012) Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of F-18-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 53:1883–1891
- Cimitan M, Bortolu R, Morassu S, Canzonier V, Garbegli A, Baresi T, Borsatt, E, Drig A, Trov MG (2006) [F-18]fluorocholine PET-CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 33:1387–1390
- Conti M, Eriksson L (2016) Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Phys* 3:8
- Conti M, Eriksson L (2016) Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Physics* 3(1): 1–17
- Conway RE, Petrovic N, Li Z, Heston W, Wu DQ, Shapiro LH (2006) Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Molecular and Cellular Biology* 26:5310–5324
- Cornelio DB, Roesler R, Schwartzmann G (2007) Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Annals of Oncology* 18:1457–1466
- D'Asseler Y, Vandenberghe S, Winter FD, Van de Walle R, Koole M, Bouwens L, Lemahieu I, Dierckx RA (2001) PET imaging using gamma cameras. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 25 (2):87–96. doi:10.1016/S0895–6111(00)00058–6
- Dassie JP, Liu XY, Thomas GS, Whitaker RM, Thiel KW, Stockdale KR, Meyerholz DK, McCaffrey AP, McNamara JO, Giangrande PH (2009) Systemic administration of optimized aptamer-siRNA chimeras promotes regression of PSMA-expressing tumors. *Nat Biotechnol* 27:839–849
- Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ (2005) Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:5981–5986
- De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ (2003) Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by C-11-choline PET. *Journal of Nuclear Medicine* 44:331–335
- Dehdashti F, Picus J, Michalski JM, Dence CS, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Welch MJ (2005) Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32:344–350
- Demirkol MO, Acar O, Ucar B, Ramazanoglu SR, Saglican Y, Esen T (2015) prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: Impact on Clinical Decision Making Process. *Prostate* 75:748–757
- Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomacker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B (2015) Comparison of [F-18] DCFPyL and [Ga-68]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer. *Molecular Imaging and Biology* 17:575–584
- Durkan K, Jiang ZR, Rold TL, Sieckman GL, Hoffman TJ, Bandari RP, Szczodroski AF, Liu LQ, Miao YB, Reynolds TS, Smith CJ (2014) A heterodimeric [RGD-Glu-[Cu-64-NO2A]-6-Ahx-RM2] alpha(v)beta(3)/GRPr-targeting antagonist radiotracer for PET imaging of prostate tumors. *Nuclear Medicine and Biology* 41:133–139
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kubler H, Habernhorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M (2015) Evaluation of hybrid Ga-68-PSMA ligand PET-CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine* 56:668–674
- Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka, K (2014) Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *Prostate* 74:659–668
- Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M (2012) Ga-68-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjugate Chemistry* 23:688–697
- Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G (1996) Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with (18)fluorine-labeled deoxyglucose. *Journal of Urology* 155:994–998
- Effert PJ, Beniers AJ, Tamimi Y, Handt S, Jakse G (2004) Expression of glucose transporter 1 (Glut-1) in cell lines and clinical specimens from human prostate adenocarcinoma. *Anticancer Research* 24:3057–3063
- Elsasser-Beile U, Wolf P, Gierschner D, Buhler P, Schultze-Seemann W, Wetterauer U (2006) A new generation of monoclonal and recombinant antibodies against cell-adherent prostate specific membrane antigen for diagnostic and therapeutic targeting of prostate cancer. *Prostate* 66:1359–1370

- Evangelista L, Cervino AR, Guttilla A, Zattoni F, Cuccurullo V, Mansi L (2015) F-18-fluoromethylcholine or F-18-fluoroethylcholine pet for prostate cancer imaging: which is better? A literature revision. *Nuclear Medicine and Biology* 42:340–348
- Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, Navarro V, Kim S, Bander NH, Larson SM, Sawyers CL (2011) Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radio-pharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:9578–9582
- Foss CA, Mease RC, Fan H, Wang YC, Ravert HT, Dannals RF, Olszewski RT, Heston WD, Kozikowski AP, Pomper MG (2005) Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: In vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 11:4022–3028
- Fricke E, Machten S, Hofmann M, van den Hoff J, Bergh S, Brunkhorst T, Meyer GJ, Karstens JH, Knapp WH, Boerner AR (2003) Positron emission tomography with C-11-acetate and F-18-FDG in prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30, 607–611
- Geworski L, Knoop BO, de-Cabrejas ML, Knapp WH, Munz DL (2000) Recovery correction for quantitation in emission tomography: a feasibility study. *Eur J Nucl Med* 27(2):161–169
- Ghosh A, Heston WDW (2004) Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 91:528–539
- Glatting G, Kletting P, Reske SN, Hohl K, Ring C (2007) Choosing the optimal fit function: Comparison of the Akaike information criterion and the F-test. *Med Phys* 34 (11):4285–3292
- Glatting G, Mottaghy FM, Baune A, Sommer TF, Landwehrmeyer GB, Reske SN (2004) Improving binding potenzial analysis in [¹¹C]raclopride PET studies using cluster analysis. *Med Phys* 31 (4):902–906
- Glatting G, Werner C, Reske SN, Bellemann ME (2003) ROC analysis for assessment of lesion detection performance in 3D PET: Influence of reconstruction algorithms. *Med Phys* 30 (9): 2315–2319
- Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, von-Schultness GK (2002) PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (3):351–360
- Gourni E, Del Pozzo L, Kheirallah E, Smerling C, Waser B, Reubi JC, Paterson BM, Donnelly PS, Meyer PT, Maecke HR (2015) Copper-64 labeled macrobicyclic sarcophagine coupled to a GRP receptor antagonist shows great promise for PET imaging of prostate cancer. *Molecular Pharmaceutics* 12:2781–2790
- Gunn RN, Gunn SR, Cunningham VJ (2001) Positron emission tomography compartmental models. *J Cereb Blood Flow Metab* 21 (6):635–652
- Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, Aston JA, Cunningham VJ (2002) Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling. *J Cereb Blood Flow Metab* 22 (12):1425–1439
- Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Muhlmann G, Ofner D, Zelger B, Ensinger C, Yang XMJ, Geley S, Margreiter R, Bander NH (2009) Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Human Pathology* 40:1754–1761
- Haseman MK, Rosenthal SA, Polascik TJ (2000) Capromab pendetide imaging of prostate cancer. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 15:131–140
- Herman GT, Lent A (1976) Iterative reconstruction algorithms. *Comput Biol Med* 6 (4):273–294
- Herzog H (2012) PET/MRI: Challenges, solutions and perspectives. *Z Med Phys* 22 (4):281–298. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2012.07.003
- Herzog H, Lerche C (2016) Advances in Clinical PET/MRI Instrumentation. *PET Clinics* 11 (2):95–103. doi:10.1016/j.cpet.2015.09.001
- Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M (1999) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *European Urology* 36:31–35
- Holland JP, Divilov V, Bander NH, Smith-Jones PM, Larson SM, Lewis JS (2010) Zr-89-DFO-J591 for ImmunoPET of prostate-specific membrane antigen Expression In Vivo. *Journal of Nuclear Medicine* 51:1293–1300
- Huang S-C, Phelps ME (1986a) Parameter estimation in positron emission tomography. In: Phelps ME, Mazziotta J, Schelbert H (Hrsg) *Positron emission tomography and autoradiography: Principles and applications for the brain and heart*. Raven Press, New York, S 347–390
- Huang S-C, Phelps ME (1986b) Principles of tracer kinetic modeling in positron emission tomography. In: Phelps ME, Mazziotta J, Schelbert H (Hrsg) *Positron emission tomography and autoradiography: Principles and applications for the brain and heart*. Raven Press, New York, S 287–346
- Igerc I, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P (2008) The value of F-18-choline PET-CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35:976–983
- International Commission on Radiation Units and Measurements (1996) ICRU Report 54. *Medical Imaging – The Assessment of Image Quality*. ICRU Reports., Bethesda, Maryland 20814, USA
- Iriarte A, Marabini R, Matej S, Sorzano COS, Lewitt RM (2016) System models for PET statistical iterative reconstruction: A review. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 48:30–38. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.12.003
- Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WDW (1994) Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Research* 54:1807–1811
- Jadvar H (2011) prostate cancer: PET with F-18-FDG, F-18- or C-11-Acetate, and F-18- or C-11-Choline. *Journal of Nuclear Medicine* 52, 81–89
- Jadvar H, Chen K, Ukimura O (2015) Targeted Prostate Gland Biopsy With Combined Transrectal Ultrasound, mpMRI, and ¹⁸F-FMAU PET-CT. *Clinical Nuclear Medicine* 40, E426-E428
- Jadvar H, Ya LP, Par RLZB, Che K, Hughe L, Kouh A, Cont P (2012) [F-18]-2'-Fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil (F-18-FMAU) in prostate cancer: Initial Preclinical Observations. *Molecular Imaging* 11:426–332
- Jana S, Blafox MD (2006) Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Seminars in Nuclear Medicine* 36, 51–72
- Joshua WC, Craig SL (2016) Advances in coincidence time resolution for PET. *Phys Med Biol* 61 (6):2255–2264
- Kahkonen E, Jambor I, Kemppainen J, Lehtio K, Gronroos TJ, Kuisma A, Luoto P, Sipila HJ, Tolvanen T, Alanen K, Silen J, Kallajoki M, Roivainen A, Schafer N, Schibli R, Dragic M, Johayem A, Valencia R, Borkowski S, Minn H (2013) In vivo imaging of prostate cancer using [Ga-68]-labeled bombesin analog BAY86–7548. *Clinical Cancer Research* 19:5434–5443
- Kairemo K, Rasulova N, Partanen K, Joensuu T (2014) Preliminary clinical experience of trans-1-Amino-3-(18F)-fluorocyclobutane-carboxylic acid (anti-(18F)-FACBC) PET-CT imaging in prostate cancer patients. *Biomed Research International*:305182

- Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Takei T, Shiga T, Shinohara N, Katoh C, Nakada K, Tamaki N (2002) Accumulation of [C-11]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29:1492–1495
- Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS (2009) Challenges in Clinical prostate cancer: Role of Imaging. *American Journal of Roentgenology* 192:1455–1470
- Keyes JW (1995) SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 36 (10):1836–1839
- Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D (1998) Attenuation correction for a combined 3D PET-CT scanner. *Med Phys* 25 (10):2046–2053
- Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA (2013) Choline PET-CT for imaging prostate cancer: an update. *Annals of Nuclear Medicine* 27:581–591
- Kletting P, Schimmel S, Kestler HA, Hänscheid H, Luster M, Fernández M, Bröer JH, Nosske D, Lassmann M, Glatting G (2013) Molecular radiotherapy: The NUKFIT software for calculating the time-integrated activity coefficient. *Med Phys* 40 (10):102504
- Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, Vogg A, Heinzel A, Mottaghy FM, Behrendt FF (2015) ⁶⁸Ga-68-PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42:210–214
- Kusumi T, Koie T, Tanaka M, Matsumoto K, Sato F, Kusumi A, Ohyama C, Kijima H (2008) Immunohistochemical detection of carcinoma in radical prostatectomy specimens following hormone therapy. *Pathology International* 58:687–694
- Langsteger W, Kunit T, Haim S, Nader M, Valencia R, Lesche R, Segal W, Pierr M, Loidl W, Beheshti M (2012) BAY 1075553 PET-CT in the assessment of prostate cancer: safety, tolerability and biodistribution – phase I first in human study results. *Journal of Nuclear Medicine* 53:1125
- Lapi SE, Wahnische H, Pham D, Wu LY, Nedrow-Byers JR, Liu TC, Veldani K, VanBrocklin HF, Berkman CE, Jones EF (2009) Assessment of an F-18-labeled phosphoramidate peptidomimetic as a new prostate-specific membrane antigen-targeted imaging agent for prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 50:2042–2048
- Lapidus RG, Tiffany CW, Isaacs JT, Slusher BS (2000) Prostate-specific membrane antigen (PSMA) enzyme activity is elevated in prostate cancer cells. *Prostate* 45:350–354
- Larson SM, Morris M, Gunther I, Beattie B, Humm JL, Akhurst TA, Finn RD, Erdi Y, Pentlow K, Dyke J, Squire O, Bornmann W, McCarthy T, Welch M, Scher H (2004) Tumor localization of 16 beta-F-18-fluoro-5 alpha-dihydrotestosterone vs. F-18-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 45:366–373
- Lesche R, Kettschau G, Gromov AV, Bohnke N, Borkowski S, Monning U, Hegele-Hartung C, Dohr O, Dinkelborg LM, Graham K (2014) Preclinical evaluation of BAY 1075553, a novel F-18-labelled inhibitor of prostate-specific membrane antigen for PET imaging of prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41:89–101
- Lewellen TK (1998) Time-of-flight PET. *Semin Nucl Med* 28 (3):268–275. doi:10.1016/s0001-2998(98)80031-7
- Li ZB, Wu ZH, Chen K, Ryu EK, Chen XY (2008) F-18-labeled BBN-RGD heterodimer for prostate cancer imaging. *Journal of Nuclear Medicine* 49:453–461
- Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V, Knudsen B, Bander NH (1997) Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Research* 57:3629–3634
- Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V, Rahmati R, Bander NH (1998) Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Research* 58:4055–4060
- Liu JJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK (2001) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 57:108–111
- Liu Y (2006) Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. *prostate cancer and Prostatic Diseases* 9:230–234
- Liu ZF, Li ZB, Cao QZ, Liu SL, Wang F, Chen XY (2009a) Small-animal PET of tumors with (64Cu)-labeled RGD-bombesin heterodimer. *Journal of Nuclear Medicine* 50:1168–1177
- Liu ZF, Niu G, Wang F, Chen XY (2009b) Ga-68-labeled NOTA-RGD-BBN peptide for dual integrin and GRPR-targeted tumor imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36:1483–1494
- Liu ZF, Yan YJ, Chin FT, Wang F, Chen XY (2009c) Dual Integrin and Gastrin-Releasing Peptide Receptor Targeted Tumor Imaging Using F-18-labeled PEGylated RGD-Bombesin Heterodimer F-18-FB-PEG(3)-Glu-RGD-BBN. *Journal of Medicinal Chemistry* 52:425–432
- Lottes G, Schober O (2000) Zur Geschichte der Nuklearmedizin – eine chronologische Darstellung der Ursprünge aus Naturwissenschaft, Technik und Medizin. *Z Med Phys* 10 (4):225–234
- Lupold SE, Hicke BJ, Lin Y, Coffey DS (2002) Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Research* 62:4029–4033
- Macheda ML, Rogers S, Best JD (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *Journal of Cellular Physiology* 202, 654–662
- Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehres G (2009) Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis. *Pathology & Oncology Research* 15:167–172
- Mansi R, Wang XJ, Forrer F, Kneifel S, Tamma ML, Waser B, Cescato R, Reubi JC, Maecke HR (2009) Evaluation of a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-conjugated bombesin-based radioantagonist for the labeling with single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, and therapeutic radionuclides. *Clin Cancer Res* 15: 5240–5249
- Mansi R, Wang XJ, Forrer F, Waser B, Cescato R, Graham K, Borkowski S, Reubi JC, Maecke HR (2011) Development of a potent DOTA-conjugated bombesin antagonist for targeting GRPr-positive tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:97–107
- Mease RC, Dusich CL, Foss CA, Ravert HT, Dannals RF, Seidel J, Prideaux A, Fox JJ, Sgouros G, Kozikowski AP, Pomper MG (2008) N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-3-[F-18]fluorobenzyl-L-cysteine, [F-18]DCFBC: A new imaging probe for prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 14:3036–3043
- Mehranian A, Arabi H, Zaidi H (2016) Vision 20/20: Magnetic resonance imaging-guided attenuation correction in PET/MRI: challenges, solutions, and opportunities. *Medical Physics* 43 (3):1130–1155. doi:doi:http://dx.doi.org/10.1118/1.4941014
- Mesters JR, Barinka C, Li WX, Tsukamoto T, Majer P, Slusher BS, Konvalinka J, Hilgenfeld R (2006) Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer. *Embo Journal* 25:1375–1384
- Mesters JR, Henning K, Hilgenfeld R (2007) Human glutamate carboxypeptidase II inhibition: structures of GCPII in complex with

- two potent inhibitors, quisqualate and 2-PMPA. *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 63:508–513
- Metz CE (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8 (4):283–298
- Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Bander NH (2004) Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 22:2522–2531
- Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, Huland H, Bokemeyer C, Yekebas E, Dierlamm J, Balabanov S, Kilic E, Wilczak W, Simon R, Sauter G, Schlomm T (2011) High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate* 71:281–288
- Molina-Duran F, Dinter D, Schoenahl F, Schoenberg SO, Glatting G (2014) Dependence of image quality on acquisition time for the PET-CT Biograph mCT. *Z Med Phys* 24 (1):73–79. doi:10.1016/j.zemedi.2013.03.002
- Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang RB, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L (2015) Prospective Comparison of F-18-Fluoromethylcholine vs. Ga-68-PSMA PET-CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 56:1185–1190
- Nanda PK, Pandey U, Bottenus BN, Rold TL, Sieckman GL, Szczodroski AF, Hoffman TJ, Smith CJ (2012) Bombesin analogues for gastrin-releasing peptide receptor imaging. *Nucl Med Biol* 39:461–471
- Nanni C, Schiavina R, Boschi S, Ambrosini V, Pettinato C, Brunocilla E, Martorana G, Fanti S (2013) Comparison of F-18-FACBC and C-11-choline PET-CT in patients with radically treated prostate cancer and biochemical relapse: preliminary results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40:S11–S17
- Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Borghesi M, Ambrosini V, Zannoni L, Gentile G, Vagnoni V, Romagnoli D, Martorana G, Fanti S (2014) ^{18}F -FACBC Compared with ^{11}C -Choline PET-CT in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy: a prospective study in 28 patients. *Clinical Genitourinary Cancer* 12:106–110
- National Electrical Manufacturers Association (2007) Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. In: NEMA Standards Publication NU 2–2007: 1–6
- Nimmagadda S, Shield AF (2008) The role of DNA synthesis imaging in cancer in the era of targeted therapeutics. *Cancer and Metastasis Reviews* 27:575–587
- Nye JA, Schuster DM, Yu WP, Camp VM, Goodman MM, Votaw JR (2007) Biodistribution and radiation dosimetry of the synthetic nonmetabolized amino acid analogue Anti-F-18-FACBC in humans. *Journal of Nuclear Medicine* 48:1017–1020
- Odevole OA, Oyenu OA, Tade F, Savir-Baruch B, Nieh PT, Master V, Chen ZJ, Wang XJ, Jani AB, Bellamy LM, Halkar RK, Goodman MM, Schuster DM (2015) Reproducibility and Reliability of Anti-3-[F-18]FACBC Uptake Measurements in Background Structures and Malignant Lesions on Follow-Up PET-CT in Prostate Carcinoma: an Exploratory Analysis. *Molecular Imaging and Biology* 17:277–283
- Oka S, Hattori R, Kurosaki F, Toyama M, Williams LA, Yu WP, Votaw JR, Yoshida Y, Goodman MM, Ito O (2007) A preliminary study of anti-1-amino-3-F-18-fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid for the detection of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 48:46–55
- Oka S, Okudaira H, Yoshida Y, Schuster DM, Goodman MM, Shirakami Y (2012) Transport mechanisms of trans-1-amino-3-fluoro[1-C-14] cyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer cells. *Nuclear Medicine and Biology* 39:109–119
- Okudaira H, Nakanishi T, Oka S, Kobayashi M, Tamagami H, Schuster DM, Goodman MM, Shirakami Y, Tamai I, Kawai K (2013) Kinetic analyses of trans-1-amino-3-[F-18]fluorocyclobutanecarboxylic acid transport in *Xenopus laevis* oocytes expressing human ASCT2 and SNAT2. *Nuclear Medicine and Biology* 40:670–675
- Oyama N, Akino H, Kanamaru H, Suzuki Y, Muramoto S, Yonekura Y, Sadato N, Yamamoto K, Okada K (2002) C-11-acetate PET imaging of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 43:181–186
- Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Ishida H, Tanase K, Sadato N, Yonekura Y, Okada K (2001) FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nuclear Medicine Communications* 22, 963–969
- Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, Gentile V, Laghi A, Passariello R (2012) Prostate cancer: 1HMRS-DCMR at 3 T vs. ^{18}F choline PET-CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *European Journal of Radiology* 81:700–708
- Perkins AC, Missailidis S (2007) Radiolabelled aptamers for tumour imaging and therapy. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 51:292–296
- Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li HJ, Moller P, Hautmann RE, Gschwend JE, Kuefer R, Rubin MA (2007) Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Human Pathology* 38:696–701
- Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM (1975) Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med* 16 (3):210–224
- Pomper MG, Musachio JL, Zhang JZ, Scheffel U, Zhou Y, Hilton J, Maini A, Dannals RF, Wong DF, Kozikowski AP (2002) C-11-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Molecular Imaging* 1:96–101
- Preylowski V, Schlögl S, Schoenahl F, Jörg G, Samnick S, Buck AK, Lassmann M (2013) Is the Image Quality of I-124-PET Impaired by an Automatic Correction of Prompt Gammas? *PLoS ONE* 8 (8):e71729. doi:10.1371/journal.pone.0071729
- Qi J, Leahy RM (2006) Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Phys Med Biol* 51 (15):541–578
- Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway CT, Civantos FJ, Soloway MS (2008) Trends in Gleason score: Concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 72:177–182
- Ratib O, Beyer T (2011) Whole-body hybrid PET/MRI: ready for clinical use? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38 (6):992–995
- Rausch I, Cal-Gonzalez J, Dapra D, Gallowitsch H, Lind P, Beyer T, Minear G (2015) Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET-CT system according to the NEMA NU2–2012 standard. *EJNMMI Physics* 2 (1):26
- Reubi JC, Fleischmann A, Waser B, Rehmann R (2011) Concomitant vascular GRP-receptor and VEGF-receptor expression in human tumors: Molecular basis for dual targeting of tumoral vasculature. *Peptides* 32:1457–1462
- Reubi JC, Gugger M, Waser B (2002a) Co-expressed peptide receptors in breast cancer as a molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29:855–862
- Reubi JC, Maecke HR (2008) Peptide-based probes for cancer imaging. *J Nucl Med* 49:1735–1738
- Reubi JC, Maecke HR, Krenning EP (2005) Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J Nucl Med* 46:67s–75s

- Reubi JC, Waser B (2003) Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30:781–793
- Reubi JC, Wenger S, Schmuckli-Maurer J, Schaer JC, Gugger M (2002b) Bombesin receptor subtypes in human cancers: Detection with the universal radioligand L-125-[D-TYR6, beta-ALA(11), PHE13, NLE14] bombesin(6–14). *Clin Cancer Res* 8:1139–1146
- Rockey WM, Huang L, Kloepping KC, Baumhover NJ, Giangrande PH, Schultz MK (2011) Synthesis and radiolabeling of chelator-RNA aptamer bioconjugates with copper-64 for targeted molecular imaging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19:4080–3090
- Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, Kaufman RP, Kaur P, Gray K, Webb I, Gray GS, Mosher R, Kallakury BVS (2003) Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 9:6357–6362
- Rossi S, Graner E, Febbo P, Weinstein L, Bhattacharya N, Onody T, Bubley G, Balk S, Loda M (2003) Fatty acid synthase molecular signatures expression defines distinct in prostate cancer. *Molecular Cancer Research* 1, 707–715
- Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, Guner G, Munari E, Partin AW, Pavlovich CP, Han M, Carter HB, Bivalacqua TJ, Blackford A, Holt D, Dannals RF, Netto GJ, Lodge MA, Mease RC, Pomper MG, Cho SY (2015) F-18-DCFBC PET-CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 56:1003–1010
- Ruggiero A, Holland JP, Hudolin T, Shenker L, Koulouva A, Bander NH, Lewis JS, Grimm J (2011) Targeting the Internal Epitope of prostate-specific membrane antigen with Zr-89-7E11 Immuno-PET. *Journal of Nuclear Medicine* 52:1608–1615
- Rybalov M, Ananias, HJK, Hoving, HD, van der Poel HG, Rosati S, de Jong IJ (2014) PSMA, EpCAM, VEGF and GRPR as Imaging Targets in Locally Recurrent prostate cancer after Radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences* 15:6046–6061
- Sachpekidis C, Eder M, Kopka K, Mier W, Hadaschik BA, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A (2016) 68Ga-PSMA-11 dynamic PET-CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* epub ahead of print 12.01.2016:1–12. doi:10.1007/s00259-015-3302-3
- Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R (2002) Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncologica* 41:425–329
- Samplaski MK, Heston W, Elson P, Magi-Galluzzi C, Hansel DE (2011) Folate hydrolase (prostate-specific antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature. *Modern Pathology* 24:1521–1529
- Sandblom G, Sorensen J, Lundin N, Haggman M, Malmstrom PU (2006) Positron emission tomography with C11-acetate for tumor detection and localization in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Urology* 67:996–1000
- Schafer M, Bauder-Wust U, Leotta K, Zoller F, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M, Eder M (2012) A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for Ga-68-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2
- Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, Rathkopf D, Shelkey J, Yu EY, Alumkal J, Hung D, Hirmand M, Seely L, Morris MJ, Danila DC, Humm J, Larson S, Fleisher M, Sawyers CL, Fdn PC (2010) Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 375:1437–1446
- Schiepers C, Hoh CK, Nuyts J, Seltzer M, Wu C, Huang SC, Dahlbom M (2008) ¹¹C-acetate kinetics of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 49:206–215
- Schlegel W, Bille J (2002) *Medizinische Physik 2*. Springer, Berlin Heidelberg
- Schmidlin P, Doll J (1991) Implementation of iterative reconstruction in positron emission tomography. In: *Information processing in medical imaging*. Wiley, S 59–67
- Schuster DM, Savir-Baruch B, Nieh PT, Master VA, Halkar RK, Rossi PJ, Lewis MM, Nye JA, Yu WP, Bowman FD, Goodman MM (2011) Detection of Recurrent Prostate Carcinoma with anti-1-Amino-3-F-18-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid PET-CT and In-111-Capromab Pendetide SPECT/CT. *Radiology* 259, 852–861
- Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu WP, Nye JA, Master V, Bowman FD, Issa MM, Goodman MM (2007) Initial experience with the radio-tracer anti-1-amino-3-F-18-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET-CT in prostate carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 48:56–63
- Shao Y, Cherry SR, Farahani K, Meadors K, Siegel S, Silverman RW, Marsden PK (1997) Simultaneous PET and MR imaging. *Phys Med Biol* 42 (10):1965–1970
- Shields AF (2006) Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: Its expanding role in oncology. *Molecular Imaging and Biology* 8:141–150
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, CordonCardo C (1997) Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical Cancer Research* 3:81–85
- Slomka P, Baum R (2009) Multimodality image registration with software: state-of-the-art. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 36 (0):44–55. doi:10.1007/s00259-008-0941-8
- Slomka PJ, Pan T, Germano G (2016) Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. *Seminars in Nuclear Medicine* 46 (1):5–19. doi:10.1053/j.semnuclmed.2015.09.006
- Smith TAD (2000) Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *British Journal of Biomedical Science* 57:170–178
- Strand SE, Zanzonico P, Johnson TK (1993) Pharmacokinetic modeling. *Med Phys* 20 (2 Pt 2):515–527
- Sun HH, Mangne TJ, Collin JM, Muzi O, Douglu K, Shield AF (2005a) Imaging DNA synthesis in vivo with F-18-FMAU and PET. *Journal of Nuclear Medicine* 46:292–296
- Sun HH, Sloan A, Mangner TJ, Vaishampayan U, Muzik O, Collins JM, Douglas K, Shields AF (2005b) Imaging DNA synthesis with [F-18] FMAU and positron emission tomography in patients with cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32:15–22
- Surti S, Karp JS (2016) Advances in time-of-flight PET. *Physica Medica* 32 (1):12–22. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.12.007
- Surti S, Karp JS, Freifelder R, Liu F (2000) Optimizing the performance of a PET detector using discrete GSO crystals on a continuous lightguide. *IEEE Trans Nucl Sci* 47:1030–1036
- Surti S, Karp JS, Popescu LM, Daube-Witherspoon ME, Werner M (2006) Investigation of time-of-flight benefit for fully 3-D PET. *IEEE Trans Med Imaging* 25 (5):529–538. doi:10.1109/tmi.2006.871419
- Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, Varpula M, Tolvanen T, Lehtikainen P, Minn H (2004) Kinetics of [C-11]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31:317–324
- Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, Antonarakis ES, Fan H, Dannals RF, Chen Y, Mease RC, Vranesic M, Bhatnagar A, Sgouros G, Cho SY, Pomper MG (2015) Initial evaluation of [F-18]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Molecular Imaging and Biology* 17:565–574
- Tagawa ST, Beltran H, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Osborne J, Matulich D, Petrillo K, Parmar S, Nanus DM, Bander NH (2010)

- Anti-prostate-specific membrane antigen-based radioimmunotherapy for prostate cancer. *Cancer* 116:1075–1083
- Tavittian B, Duconge F, Boisgard R, Dolle F (2009) In vivo imaging of oligonucleotidic aptamers. *Methods Mol Biol* 535:241–259
- Ter-Pogossian MM, Mullani NA, Ficke DC, Markham J, Snyder DL (1981) Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 5 (2):227–239. doi:10.1097/00004728-198104000-00014
- Troyer JK, Beckett ML, Wright GL (1995a) Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (Pmsa) in tissue-extracts and body-fluids. *International Journal of Cancer* 62:552–558
- Troyer JK, Beckett ML, Wright GL (1997) Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. *Prostate* 30:232–242
- Troyer JK, Feng Q, Beckett ML, Wright GL Jr (1995b) Biochemical characterization and mapping of the 7E11-C5.3 epitope of the prostate-specific membrane antigen. *Urol Oncol* 1:29–37
- Turkbey B, Mena E, Shih J, Pinto PA, Merino MJ, Lindenberg ML, Bernardo M, McKinney YL, Adler S, Owenius R, Choyke PL, Kurdziel KA (2014) Localized prostate cancer detection with F-18 FACBC PET-CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology* 270:849–856
- Umbehre MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM (2013) The Role of 11-C-Choline and 18-F-Fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET-CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 64:106–117
- Vali R, Loidl W, Pirich C, Langesteger W, Beheshti M (2015) Imaging of prostate cancer with PET-CT using (18)F-Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 5:96–108
- Vandenberghe S, Daube-Witherspoon ME, Lewitt RM, Karp JS (2006) Fast reconstruction of 3D time-of-flight PET data by axial rebinning and transverse mashing. *Phys Med Biol* 51 (6):1603–1621. doi:10.1088/0031-9155/51/6/017
- Vandenberghe S, Mikhaylova E, D'Hoe E, Mollet P, Karp JS (2016) Recent developments in time-of-flight PET. *EJNMMI Phys* 3 (1):1–30. doi:10.1186/s40658-016-0138-3
- Vargas HA, Wassberg C, Fox JJ, Wibmer A, Goldman DA, Kuk D, Gonen M, Larson SM, Morris MJ, Scher HI, Hricak H (2014) Bone Metastases in Castration-Resistant prostate cancer: Associations between Morphologic CT Patterns, Glycolytic Activity, and Androgen Receptor Expression on PET and Overall Survival. *Radiology* 271:220–229
- Viola-Villegas NT, Sevak KK, Carlin SD, Doran MG, Evans HW, Bartlett DW, Wu AM, Lewis JS (2014) Noninvasive imaging of PSMA in prostate tumors with Zr-89-labeled huJ591 engineered antibody fragments: the faster alternatives. *Molecular Pharmaceutics* 11:3965–3973
- Visser EP, Boerman OC, Oyen WJG (2010) SUV: From Silly Useless Value to Smart Uptake Value. *J Nucl Med* 51 (2):173–175. doi:10.2967/jnumed.109.068411
- Wan H, Olive P, Na L, Wan SY, Wan Z, Rhi JK, Zhan RW, Hill DL (2002) Radiolabeled 2'-fluorodeoxyuracil-beta-D-arabinofuranoside (FAU) and 2'-fluoro-5-methyldeoxyuracil-beta-D-arabinofuranoside (FMAU) as tumor-imaging agents in mice. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 49:419–424
- Wang WL, Tavora F, Sharma R, Eisenberger M, Netto GJ (2009) PSMA expression in Schwannoma: A potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma. *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations* 27:525–528
- Wieser G, Mansi R, Grosu AL, Schultze-Seemann W, Dumont-Walter RA, Meyer PT, Maecke HR, Reubi JC, Weber WA (2014) Positron Emission Tomography (PET) imaging of prostate cancer with a Gastrin releasing peptide receptor antagonist – from mice to men. *Theranostics* 4:412–319
- Wright GL, Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R (1996) Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 48:326–334
- Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF (1995) Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1:18–28
- Wynant GE, Murphy GP, Horoszewicz JS, Neal CE, Collier BD, Mitchell E, Purnell G, Tyson I, Heal A, Abdelnabi H, Winzelberg G (1991) Immunoscintigraphy of prostatic cancer - preliminary-results with in-111-labeled monoclonal-antibody 7e11-C5.3 (Cyt-356). *Prostate* 18:229–241
- Yan YJ, Chen K, Yang M, Sun XL, Liu SL, Chen XY (2011) A new F-18-labeled BBN-RGD peptide heterodimer with a symmetric linker for prostate cancer imaging. *Amino Acids* 41:439–347
- Yao V, Bacich DJ (2006) Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression gives prostate cancer cells a growth advantage in a physiologically relevant folate environment in vitro. *Prostate* 66:867–875
- Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ (2010) Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate* 70:305–316
- Yao V, Parwani A, Maier C, Heston WD, Bacich DJ (2008) Moderate expression of prostate-specific membrane antigen, a tissue differentiation antigen and folate hydrolase, facilitates prostate carcinogenesis. *Cancer Research* 68:9070–9077
- Yu, EY, Muzi M, Hackenbrach JA, Rezvani BB, Link JM, Montgomery RB, Higano CS, Eary JF, Mankoff DA (2011) C11-Acetate and F-18 FDG PET for Men With prostate cancer Bone Metastases Relative Findings and Response to Therapy. *Clinical Nuclear Medicine* 36:192–198
- Zanzonico PB, Finn R, Pentlow KS, Erdi Y, Beattie B, Akhurst T, Squire O, Morris M, Scher H, McCarthy T, Welch M, Larson SM, Humm JL (2004) PET-based radiation dosimetry in man of F-18-fluorodihydrotestosterone, a new radiotracer for imaging prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 45:1966–1971
- Zhou J, Neale JH, Pomper MG, Kozikowski AP (2005) NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 4:1015–1026
- Zhu L, Niu G, Fang X, Chen X (2010) Preclinical molecular imaging of tumor angiogenesis. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 54:291–308
- Ziegler SI (2007) Instrumentierung: SPECT, PET, PET-CT. In: Krause B-J, Schwaiger M, Buck AK (Hrsg) *Nuklearmedizinische Onkologie*. ecomed, 1. Aufl. Huthig Jehle Rehm, Landsberg, S 17–24
- Ziegler SI, Pichler BJ (2000) Neue technische Entwicklungen in der Nuklearmedizin. *Z Med Phys* 10 (4):237–245

MR- und PET-Bildgebung der Prostata

Diagnostik und Therapieplanung

Attenberger, U.; Ritter, M.; Wenz, F. (Hrsg.)

2017, X, 185 S. 279 Abb., 148 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-50467-3