

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Translationale Evaluation innovativer Radioliganden für die  
Positronen-Emissions-Tomographie des Glioblastoms**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach Experimentelle Nuklearmedizin

vorgelegt von  
Dr. med. Adrien Holzgreve, MHBA  
aus  
Berlin (geboren in Bissendorf)

2023

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Arbeiten zu innovativen PET-Radioliganden für das Glioblastom.....	3
2.1	Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) .....	3
2.1.1	PSMA-Expression im Glioblastom.....	4
2.1.2	PSMA Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Glioblastom-Mausmodell.....	6
2.2	18 kDa Translokator Protein (TSPO).....	8
2.2.1	TSPO PET-Bildgebung im Glioblastom-Mausmodell .....	9
2.2.2	Prognostische Wertigkeit der TSPO PET im neu diagnostizierten Glioblastom .....	11
3	Verzeichnis der Originalarbeiten .....	13
4	Literatur.....	14
5	Danksagung.....	17

# 1 Einleitung

Hirneigene Tumoren glialen Ursprungs, sogenannte Gliome, gehören zu den tödlichsten Erkrankungen des Menschen. Hierzu zählt auch der häufigste bösartige hirneigene Tumor, das Glioblastom. Lediglich 6,9 % der Patientinnen und Patienten mit einem Glioblastom überleben die ersten 5 Jahre nach der Diagnosestellung [1]. Der Therapiestandard für die Erstbehandlung eines Glioblastoms besteht aus der maximalen operativen Tumoresektion, sofern funktionsschonend möglich, einer anschließenden Bestrahlung sowie alkylierender Chemotherapie mit Temozolomid in Abhängigkeit des molekularen Tumorprofils [2]. Weitere Therapieformen, etwa aus dem Bereich der Immuntherapie, sind derzeit in der klinischen Erprobung – bisher jedoch ohne durchschlagenden Erfolg [3].

Es wird zunehmend deutlich, dass Gliome eine heterogene Gruppe komplexer Tumortypen sind, die entsprechend ihren distinkten molekularen Profilen individuell angepasster Therapien bedürfen; so ist auch das Glioblastom nun mehr molekular definiert und durch das Vorliegen eines Wildtyps im Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Gen gekennzeichnet [2, 4]. Ein wesentlicher Bestandteil einer zielführenden Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Glioblastom ist vor diesem Hintergrund eine informative molekulare Bildgebung, welche im Gegensatz zu den gewebebasierten neuropathologischen Verfahren den Vorteil birgt, nicht-invasiv zu sein [5].

Neben fortgeschrittenen Methoden der Magnetresonanztomographie (MRT) hat allen voran die nuklearmedizinische Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Aminosäure-basierten Radioliganden an klinischem Wert für die Diagnostik des Glioblastoms gewonnen und ist zunehmend an neuroonkologischen Zentren etabliert [6]. Die wesentlichen hierbei zur klinischen Anwendung kommenden Tracer sind O-(2-[<sup>18</sup>F]Fluoroethyl)-L-Tyrosin (FET), L-[Methyl-<sup>11</sup>C]Methionin (MET) und 3,4-Dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]Fluoro-L-Phenylalanin (FDOPA) [7]. Gleichwohl mit der Etablierung der Aminosäure-PET nun eine klinisch gewinnbringende, nicht-invasive diagnostische Adressierung des Glioblastoms auf molekularer Ebene gegeben ist, werden angesichts der weiterhin sehr schlechten Prognose von Patientinnen und

Patienten mit Glioblastom dringend weitere Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des Glioblastoms sowie in deren Zusammenspiel benötigt.

Insbesondere für zwei molekulare Zielstrukturen lässt sich derzeit ein großes Potenzial für eine optimierte Bildgebung des Glioblastoms mittels innovativer PET-Radioliganden annehmen: Zum einen das sogenannte prostataspezifische Membranantigen (PSMA), zum anderen das 18 kDa Translokator Protein (TSPO) [8]. Ersteres hat bisher vordergründig beim namensgebenden Prostatakarzinom einen klinischen Stellenwert, vereinzelt zeigen jedoch eine vermehrte PSMA-Expression auch in Glioblastom-Fällen auf [9]. Letzteres ist für die PET-Bildgebung bisher klassischerweise ein Neuroinflammationsmarker gewesen, da es in aktivierten Mikroglia hochreguliert ist – TSPO ist jedoch auch in Glioblastomen überexprimiert und es besteht zunehmend Grund zur Annahme eines prognostischen Werts von TSPO beim Glioblastom [10].

Das vorliegende Habilitationsprojekt hat zum Ziel, just diese beiden Zielstrukturen, PSMA und TSPO, für die PET-Bildgebung des Glioblastoms mittels innovativer Radioliganden in einem translationalen Ansatz zu evaluieren.

Nachfolgend werden die einschlägigen Originalarbeiten, auf denen diese kumulative Habilitationsschrift basiert, inhaltlich kurz zusammengefasst und in den wissenschaftlichen Kontext gesetzt, wobei die Darstellung der Teilprojekte sich eng an den jeweiligen zugehörigen Originalarbeiten orientiert. Die Originalarbeiten sind den einzelnen Abschnitten jeweils als Zitat vorangestellt.

## 2 Arbeiten zu innovativen PET-Radioliganden für das Glioblastom

### 2.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Der Name *prostataspezifisches* Membranantigen ist irreführend. Er wurde in der initialen Annahme gewählt, dass es sich hierbei um ein für die Prostata bzw. das Prostatakarzinom spezifisches Target handele [11]. Tatsächlich ist PSMA auch in mehreren anderen Tumorentitäten exprimiert, etwa im Glioblastom [12].

Das besondere Interesse an PSMA als Zielstruktur ist mittlerweile vorwiegend der Tatsache geschuldet, dass es sich als diagnostisches und theranostisches Target für die Nuklearmedizin eignet [13, 14]. Unter dem Begriff der „Theranostik“ ist hier die Vereinigung von Therapie und Diagnostik über dieselbe Zielstruktur gemeint: In einem ersten Schritt kann die Zielstruktur (hier das PSMA) durch ein diagnostisches Radiopharmakon sichtbar gemacht werden (etwa mittels eines PET-Radioliganden mit den Positronenstrahlern Ga-68 oder F-18), während selbige Struktur in einem zweiten Schritt mit einem therapeutischen Radiopharmakon in Behandlungsabsicht adressiert werden kann (etwa unter Nutzung des Beta-Minus-Strahlers Lu-177 oder des Alpha-Strahlers Ac-225) [15-17]. Im Prostatakarzinom hat dieses Konzept in den letzten Jahren zu überwältigenden Erfolgen geführt und schließlich im Jahr 2022 die Zulassung der <sup>177</sup>Lu-PSMA-Radioligandentherapie (RLT) für das fortgeschrittene Prostatakarzinom sowohl seitens der US-amerikanischen (FDA) als auch der europäischen (EMA) Arzneimittelbehörde nach sich gezogen [18]. Die PSMA-RLT ist lebensverlängernd, symptomlindernd und nebenwirkungsarm; die behördliche Zulassung darf als „Game changer“ für die betroffenen Patienten gelten und hat dem gesamten Fachgebiet Auftrieb verliehen [19-22].

Aufgrund der eindrucklichen Erfolge im Prostatakarzinom ist es naheliegend, dieses erfolgreiche Konzept auf andere PSMA-exprimierende Tumorentitäten zu übertragen. Vor dem Hintergrund der infausten Prognose bei limitierten Therapieoptionen gilt dies insbesondere auch für das Glioblastom [23, 24].

### 2.1.1 PSMA-Expression im Glioblastom

*PSMA Expression in Glioblastoma as a Basis for Theranostic Approaches: A Retrospective, Correlational Panel Study Including Immunohistochemistry, Clinical Parameters and PET Imaging*

**Adrien Holzgreve**, Annamaria Biczok, Viktoria C Ruf, Friederike Liesche-Starnecker, Katja Steiger, Maximilian A Kirchner, Marcus Unterrainer, Lena Mittlmeier, Jochen Herms, Jürgen Schlegel, Peter Bartenstein, Jörg-Christian Tonn, Nathalie L Albert, Bogdana Suchorska

Front Oncol. 2021 Mar 30;11:646387. doi: 10.3389/fonc.2021.646387. eCollection 2021. [25]

In einem ersten Teilprojekt wurde der Frage nachgegangen, ob sich eine PSMA-Expression im humanen Glioblastom nachweisen lässt, und ob im Falle einer vermehrten PSMA-Expression inter- und intraindividuelle Unterschiede der PSMA-Expression im Krankheitsverlauf vorherrschen, um diese gegebenenfalls für PSMA-gerichtete Behandlungskonzepte nutzbar zu machen. 16 Patientinnen und Patienten, welche eine mikrochirurgische Tumoresektion für ein neu diagnostiziertes Glioblastom sowie zudem eine Re-Resektion nach Tumorzidiv erhalten hatten, wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Es wurden an Gewebeproben der Tumoren sowohl der ersten Operation in der Primärsituation als auch der zweiten Operation nach Rezidiv immunhistochemische Färbungen durchgeführt und die Level der PSMA-Expression sowohl in endothelialen als auch nicht-endothelialen Zellen mittels Immunhistochemie quantifiziert. Veränderungen der PSMA-Expression im Verlauf wurden bestimmt. Die immunhistochemischen Ergebnisse wurden mit der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten sowie weiteren etablierten klinischen Markern korreliert.

In der Primärsituation zeigte sich in sämtlichen untersuchten Glioblastomen eine PSMA-Expression. Im Rezidiv zeigten alle bis auf ein Glioblastom ebenfalls eine PSMA-Expression. Sowohl das Level der endothelialen als auch der nicht-endothelialen PSMA-Expression wiesen eine hohe interindividuelle Heterogenität auf. Auch im zeitlichen Verlauf von Primärsituation zu Rezidiv zeigte sich eine hohe

Heterogenität. Das Level der PSMA-Expression im Rezidiv sowie die Veränderung der PSMA-Expression zwischen Erstdiagnose und Rezidiv korrelierten mit der Überlebenszeit nach dem Rezidiv, wobei eine hohe bzw. zunehmende PSMA-Expression mit kürzerem Überleben assoziiert war. Weitere untersuchte Marker, etwa der tumorale Proliferationsindex Ki-67, zeigten keine statistisch signifikante Korrelation mit dem Level der PSMA-Expression. Im Rahmen eines individuellen Heilversuches wurde bei einem dieser Glioblastom-Patienten aus klinischer Indikation heraus auch eine PSMA PET angewandt; hier zeigte sich jedoch eine unzureichende tumorale PSMA-Expression für die Durchführung einer PSMA-Radioligandentherapie.

Es konnte in diesem ersten Teilprojekt somit gezeigt werden, dass PSMA im Glioblastom sowohl in der Primärsituation als auch im Rezidiv exprimiert ist. Eine hohe vaskuläre PSMA-Expression schien hierbei ein negativer prognostischer Marker zu sein.

## 2.1.2 PSMA Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Glioblastom-Mausmodell

### PSMA PET Imaging in Glioblastoma: A Preclinical Evaluation and Theranostic Outlook

Maximilian A Kirchner \*, **Adrien Holzgreve** \*, Matthias Brendel, Michael Orth, Viktoria C Ruf, Katja Steiger, Dennis Pötter, Lukas Gold, Marcus Unterrainer, Lena M Mittlmeier, Enio Barci, Roland E Kälin, Rainer Glass, Simon Lindner, Lena Kaiser, Jessica Maas, Louisa von Baumgarten, Harun Ilhan, Claus Belka, Johannes Notni, Peter Bartenstein, Kirsten Lauber, Nathalie L Albert

Front Oncol. 2021 Nov 17;11:774017. doi: 10.3389/fonc.2021.774017. eCollection 2021. [26]

Trotz zunehmender Beachtung von PSMA als potenzielle Zielstruktur im Glioblastom existierten keine Arbeiten zur Anwendung der PSMA PET in einem Glioblastom-Mausmodell. Ziel dieses Teilprojektes war es daher, die PSMA PET in einem der gängigsten syngenen murinen Glioblastome zu evaluieren und hiermit möglicherweise ein geeignetes Modell zur präklinischen Evaluation des theranostischen Einsatzes von PSMA PET und PSMA-Radioligandentherapie zu identifizieren.

In 14 Mäusen mit orthotop inokuliertem GL261-Tumor sowie 7 analog operierten Kontrollmäusen ohne Tumor (bei diesen lediglich Injektion von Kochsalzlösung ohne Tumorzellen) wurde eine PET-Bildgebung mit dem Radioliganden <sup>18</sup>F-PSMA-1007 durchgeführt an den Tag 4, 8, 11, 15, 18 und 22 nach der tumorsetzenden bzw. scheinbar tumorsetzenden Operation. Es wurden die Zeit-Aktivitäts-Kurven der Tracer-Aufnahme im Tumor und im weiteren Maukörper über den Zeitraum von 2 Stunden ab Tracer-Injektion bestimmt, um das optimale Zeitfenster für einen PSMA PET-Scan in der Glioblastom-Maus zu bestimmen. Es wurde die Tracer-Aufnahme im Tumor quantitativ bestimmt im Vergleich zu gesunden Kontrollregionen zerebral und extrazerebral. Zudem wurden neben der PET-Bildgebung begleitend Computertomographien (CT) und Autoradiographien (ARG) durchgeführt.



Die Zeit-Aktivitäts-Kurven zeigten ein Plateau für die Intensität der tumoralen Tracer-Aufnahme 40 Minuten nach dem Injektionszeitpunkt des Radioliganden, sodass für die weiteren, quantitativen Bildauswertungen der Zeitraum 40-70 min nach Injektion herangezogen wurde. Ab dem Tag 15 nach der Tumorzellinokulation war im Bereich des Tumors ein gesteigertes Signal des PSMA-Radioliganden zu detektieren, der höchste Uptake im Verlauf stellte sich an Tag 18 dar, wobei der tumorale Uptake signifikant höher war als in selber Lokalisation bei den Kontrollmäusen. Die hochauflösende ARG bestätigte den erhöhten Uptake des PSMA-Radioliganden im Tumor im Vergleich zur tumorfreien Kontrolle. Im Vergleich zu dosisrelevanten Organen für eine PSMA-Radioligandentherapie wie etwa der Niere zeigte sich jedoch, dass die tumorale Aufnahme des PSMA-Radioliganden in absoluten Zahlen gering war.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die PSMA PET auch im gängigen GL261-Mausmodell machbar ist und sich ein hohes Verhältnis von tumoraler Aufnahme des PSMA-Radioliganden im Vergleich zum gesunden zerebralen Hintergrund darstellt. Die tumorale Aufnahme war jedoch niedrig im Vergleich zu dosisrelevanten, anderen Organen, sodass für die Evaluation der PSMA-Radioligandentherapie im Glioblastom schlussendlich weitere Modelle herangezogen werden sollten.

## **2.2 18 kDa Translokator Protein (TSPO)**

Das 18 kDa Translokator Protein (TSPO) – oder auch peripherer Benzodiazepin-Rezeptor (PBR) – ist ein Transmembranprotein mit Lokalisation auf der äußeren Mitochondrienmembran. Neben vielfältigen physiologischen und pathophysiologischen Funktionen etwa im Rahmen der Steroidhormonbiosynthese oder des Porphyrin-Transports hat es in der Nuklearmedizin bisher vor allem einen Stellenwert als Marker für aktivierte Mikroglia. Eine Vielzahl an TSPO PET-Radioliganden wurde entwickelt, getrieben von neuroinflammatorischen Fragestellungen in verschiedenen neurologischen Erkrankungen [27-29].

Allmählich hat sich herausgestellt, dass TSPO nicht nur in aktivierten Mikroglia, sondern auch in Tumorzellen des Glioblastoms überexprimiert ist. Es konnte etwa gezeigt werden, dass ein hohes Level der TSPO-Expression im Glioblastom mit einer erhöhten Tumorzellproliferation sowie einer schlechten Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten einhergeht [10]. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass die Tumorzellen des Glioblastoms im Gegensatz zu den assoziierten aktivierten Mikroglia/Makrophagen möglicherweise gar die Treiber eines positiven TSPO-Signals von Glioblastomen in der PET-Bildgebung sind [30]. Über direkte und indirekte Wege scheint TSPO in vielfältige wesentliche Prozesse des Glioblastoms involviert zu sein, etwa in die Apoptose-Resistenz und die Invasivität der Tumoren [10]. Das zunehmende Verständnis über seine mögliche Relevanz in der Pathophysiologie des Glioblastoms hat TSPO zu einer der derzeit vielversprechendsten Zielstrukturen für innovative PET-Radioliganden des Glioblastoms werden lassen [8].

### 2.2.1 TSPO PET-Bildgebung im Glioblastom-Mausmodell

*Longitudinal [<sup>18</sup>F]GE-180 PET Imaging Facilitates In Vivo Monitoring of TSPO Expression in the GL261 Glioblastoma Mouse Model.*

**Adrien Holzgreve \***, Dennis Pötter \*, Matthias Brendel, Michael Orth, Lorraine Weidner, Lukas Gold, Maximilian A Kirchner, Laura M Bartos, Lena M Unterrainer, Marcus Unterrainer, Katja Steiger, Louisa von Baumgarten, Maximilian Niyazi, Claus Belka, Peter Bartenstein, Markus J Riemenschneider, Kirsten Lauber, Nathalie L Albert

Biomedicines. 2022 Mar 22;10(4):738. doi: 10.3390/biomedicines10040738. [31]

Ziel dieser Arbeit war es, Einblicke in den zeitlichen Verlauf der TSPO-Expression in einem der gängigsten syngen murinen Glioblastome zu erhalten.

In 21 Mäusen mit orthotop inokuliertem GL261-Tumor sowie 3 analog operierten Kontrollmäusen ohne Tumor (bei diesen lediglich Injektion von Kochsalzlösung ohne Tumorzellen) wurde eine PET-Bildgebung mit dem Radioliganden [<sup>18</sup>F]GE-180 durchgeführt zwischen den Tagen 4 und 14 nach der tumorsetzenden bzw. scheinbar tumorsetzenden Operation. Am Tag des letzten PET-Scans wurde zudem eine CT durchgeführt. Eine ARG wurde an den Tagen 7, 11 und 14 durchgeführt. Die bildgebenden Ergebnisse aus PET, CT und ARG wurden mit gewebebasierten histologischen und immunhistochemischen Ergebnissen korreliert.

Es zeigte sich ein erhöhter [<sup>18</sup>F]GE-180 Uptake an der intrazerebralen Injektionsstelle sowohl in Tumor- als auch Kontrollmäusen, wobei der Uptake der Tumormäuse von Tag 11 an signifikant höher war als der Uptake der Kontrollmäuse. Der Uptake im Bereich des Tumors stieg kontinuierlich und statistisch signifikant über die Zeit weiter an. Die Tumorlokalisierung deckte sich mit den Ergebnissen der CT und der gewebebasierten Analysen. Zudem konnte erstmals gezeigt werden, dass im gängigen GL261-Modell die beiden Methoden der in vitro ARG und der ex vivo ARG gleichbedeutende Ergebnisse erzielen hinsichtlich Ausdehnung und Intensität des [<sup>18</sup>F]GE-180 Uptakes.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die PET-Bildgebung mittels des Radioliganden [<sup>18</sup>F]GE-180 ein nicht-invasives Verlaufs-Monitoring der TSPO-Expression im GL261 Glioblastom-Mausmodell zu ermöglichen scheint. Die Methoden der [<sup>18</sup>F]GE-180 in vitro ARG und der ex vivo ARG können aufgrund vergleichbarer Resultate in zukünftigen Studien austauschbar gleichbedeutend eingesetzt werden, was unter anderem die Umsetzung künftiger Multi-Tracer-Studien im Glioblastom-Mausmodell erleichtern wird.

## 2.2.2 Prognostische Wertigkeit der TSPO PET im neu diagnostizierten Glioblastom

### Prognostic value of TSPO PET prior to radiotherapy in newly diagnosed IDH-wildtype glioblastoma

Albert NL\*, Nelwan D\*, Fleischmann DF, Quach S, von Rohr K, Kaiser L, Teske N, Unterrainer LM, Bartos LM, Ruf VC, Brendel M, Riemenschneider MJ, Wetzel C, Herms J, Rupprecht R, Thon N, Tonn JC, Belka C, Bartenstein P, von Baumgarten L, Niyazi M, Unterrainer M, **Holzgreve A.**

J Nucl Med. 2023. 2023 Oct;64(10):1519-1525. doi: 10.2967/jnumed.122.265247. [32]

In dieser letzten Arbeit des Habilitationsprojekts wurde die im Vorprojekt präklinisch angewandte TSPO PET auf ihren prognostischen Wert bei der Anwendung in Patientinnen und Patienten mit Glioblastom hin untersucht.

45 Patientinnen und Patienten mit gesichertem, neu diagnostiziertem IDH-Wildtyp Glioblastom gemäß der aktuellen Tumorklassifikation der Weltgesundheitsorganisation sowie vorhandenem TSPO PET mit dem Radioliganden [<sup>18</sup>F]GE-180 noch vor Bestrahlung des Tumors wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Die Intensität der tumoralen Aufnahme des TSPO-Radioliganden wurde bestimmt und anschließend neben in der MRT erhobenen Parametern sowie klinisch etablierten Daten wie dem Methylierungsstatus des MGMT-Promoters und dem Mutationsstatus des TERT-Promoters mit dem Überleben der Patientinnen und Patienten korreliert.

Die tumorale Aufnahme des TSPO-Radioliganden war mit dem Überleben assoziiert: So zeigten Patientinnen und Patienten mit einem hohen Tumor-Uptake oberhalb des Medians ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben. Auch unter Berücksichtigung vorbekannter und auch in der Studienkohorte prognostisch relevanter klinischer Faktoren verblieb der TSPO-Radioliganden-Uptake in der multivariaten Analyse ein signifikanter prognostischer Faktor.

Diese Arbeit unterstreicht die potenzielle prognostische Wertigkeit der TSPO PET beim humanen Glioblastom. Da bildbasierte Parameter aus der TSPO PET über die bekannten klinischen prognostischen Faktoren hinaus mit dem Überleben assoziiert waren, könnte die TSPO PET zukünftig eine Methode zur genaueren Prognoseeinschätzung und somit gezielteren Behandlungssteuerung bei Patientinnen und Patienten mit Glioblastom werden.

### 3 Verzeichnis der Originalarbeiten

1. **Holzgreve A**, Biczok A, Ruf VC, Liesche-Starnecker F, Steiger K, Kirchner MA, Unterrainer M, Mittlmeier L, Herms J, Schlegel J, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL, Suchorska B. *PSMA Expression in Glioblastoma as a Basis for Theranostic Approaches: A Retrospective, Correlational Panel Study Including Immunohistochemistry, Clinical Parameters and PET Imaging.* Front Oncol. 2021 Mar 30;11:646387. doi: [10.3389/fonc.2021.646387](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.646387). PMID: 33859946; PMCID: [PMC8042319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8042319/).
2. Kirchner MA \*, **Holzgreve A \***, Brendel M, Orth M, Ruf VC, Steiger K, Pötter D, Gold L, Unterrainer M, Mittlmeier LM, Barci E, Kälin RE, Glass R, Lindner S, Kaiser L, Maas J, von Baumgarten L, Ilhan H, Belka C, Notni J, Bartenstein P, Lauber K, Albert NL. *PSMA PET Imaging in Glioblastoma: A Preclinical Evaluation and Theranostic Outlook.* Front Oncol. 2021 Nov 17;11:774017. doi: [10.3389/fonc.2021.774017](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.774017). PMID: 34869017; PMCID: [PMC8635528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8635528/)  
\* **Geteilte Erstautorschaft**
3. **Holzgreve A \***, Pötter D \*, Brendel M, Orth M, Weidner L, Gold L, Kirchner MA, Bartos LM, Unterrainer LM, Unterrainer M, Steiger K, von Baumgarten L, Niyazi M, Belka C, Bartenstein P, Riemenschneider MJ, Lauber K, Albert NL. *Longitudinal [<sup>18</sup>F]FGE-180 PET Imaging Facilitates In Vivo Monitoring of TSPO Expression in the GL261 Glioblastoma Mouse Model.* Biomedicines. 2022 Mar 22;10(4):738. doi: [10.3390/biomedicines10040738](https://doi.org/10.3390/biomedicines10040738). PMID: 35453488; PMCID: [PMC9030822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9030822/)  
\* **Geteilte Erstautorschaft**
4. Albert NL\*, Nelwan D\*, Fleischmann DF, Quach S, von Rohr K, Kaiser L, Teske N, Unterrainer LM, Bartos LM, Ruf VC, Brendel M, Riemenschneider MJ, Wetzel C, Herms J, Rupprecht R, Thon N, Tonn JC, Belka C, Bartenstein P, von Baumgarten L, Niyazi M, Unterrainer M, **Holzgreve A**. *Prognostic value of TSPO PET prior to radiotherapy in newly diagnosed IDH-wildtype glioblastoma.* J Nucl Med. 2023 Oct;64(10):1519-1525. doi: [10.2967/jnumed.122.265247](https://doi.org/10.2967/jnumed.122.265247). PMID: 37536737, PMCID: [PMC10586482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10586482/).

## 4 Literatur

1. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019*. Neuro Oncol, 2022. 24(Suppl 5): p. v1-v95.
2. Weller, M., et al., *EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood*. Nat Rev Clin Oncol, 2021. 18(3): p. 170-186.
3. Wen, P.Y., et al., *Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions*. Neuro Oncol, 2020. 22(8): p. 1073-1113.
4. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro Oncol, 2021. 23(8): p. 1231-1251.
5. Ellingson, B.M., et al., *Pros and cons of current brain tumor imaging*. Neuro Oncol, 2014. 16 Suppl 7(Suppl 7): p. vii2-11.
6. Holzgreve, A., et al., *Use of PET Imaging in Neuro-Oncological Surgery*. Cancers (Basel), 2021. 13(9).
7. Law, I., et al., *Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46(3): p. 540-557.
8. Galldiks, N., et al., *Investigational PET tracers in neuro-oncology-What's on the horizon? A report of the PET/RANO group*. Neuro Oncol, 2022. 24(11): p. 1815-1826.
9. Wernicke, A.G., et al., *Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme*. Arch Pathol Lab Med, 2011. 135(11): p. 1486-9.
10. Ammer, L.M., et al., *The Role of Translocator Protein TSPO in Hallmarks of Glioblastoma*. Cancers (Basel), 2020. 12(10).
11. Horoszewicz, J.S., E. Kawinski, and G.P. Murphy, *Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients*. Anticancer Res, 1987. 7(5b): p. 927-35.
12. Van de Wiele, C., et al., *PSMA expression on neovasculature of solid tumors*. Histol Histopathol, 2020. 35(9): p. 919-927.
13. Luining, W.I., et al., *Targeting PSMA Revolutionizes the Role of Nuclear Medicine in Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer*. Cancers (Basel), 2022. 14(5).



14. Pomykala, K.L., et al., *Next generation radiotheranostics promoting precision medicine*. *Ann Oncol*, 2023. 34(6): p. 507-519.
15. Fendler, W.P., et al., *PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023. 50(5): p. 1466-1486.
16. Feuerecker, B., et al., *Clinical Translation of Targeted  $\alpha$ -Therapy: An Evolution or a Revolution?* *J Nucl Med*, 2023. 64(5): p. 685-692.
17. Kratochwil, C., et al., *Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of (<sup>177</sup>)Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ((<sup>177</sup>)Lu-PSMA-RLT)*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023. 50(9): p. 2830-2845.
18. Mullard, A., *FDA approves first PSMA-targeted radiopharmaceutical*. *Nat Rev Drug Discov*, 2022. 21(5): p. 327.
19. Hofman, M.S., et al., *[(<sup>177</sup>)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2018. 19(6): p. 825-833.
20. Parsi, M., et al., *PSMA: a game changer in the diagnosis and treatment of advanced prostate cancer*. *Med Oncol*, 2021. 38(8): p. 89.
21. Sartor, O., et al., *Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *N Engl J Med*, 2021. 385(12): p. 1091-1103.
22. Luster, M., *[Back to the Future - Chances and Challenges for Nuclear Medicine]*. *Nuklearmedizin*, 2020. 59(1): p. 6-7.
23. Brenner, W., J. Strobel, and V. Prasad, *PSMA Theranostics: Is the Time Ripe to Pave the Way to Further Tumor Entities?* *J Nucl Med*, 2021. 62(9): p. 1242-1243.
24. Backhaus, P., et al., *Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45(5): p. 860-877.
25. Holzgreve, A., et al., *PSMA Expression in Glioblastoma as a Basis for Theranostic Approaches: A Retrospective, Correlational Panel Study Including Immunohistochemistry, Clinical Parameters and PET Imaging*. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 646387.
26. Kirchner, M.A., et al., *PSMA PET Imaging in Glioblastoma: A Preclinical Evaluation and Theranostic Outlook*. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 774017.
27. Van Camp, N., et al., *TSPO imaging in animal models of brain diseases*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 49(1): p. 77-109.

28. Corica, F., et al., *PET Imaging of Neuro-Inflammation with Tracers Targeting the Translocator Protein (TSPO), a Systematic Review: From Bench to Bedside*. *Diagnostics* (Basel), 2023. 13(6).
29. Vivash, L. and T.J. O'Brien, *Imaging Microglial Activation with TSPO PET: Lighting Up Neurologic Diseases?* *J Nucl Med*, 2016. 57(2): p. 165-8.
30. Bartos, L.M., et al., *Deciphering sources of PET signals in the tumor microenvironment of glioblastoma at cellular resolution*. *bioRxiv*, 2023: p. 2023.01.26.522174.
31. Holzgreve, A., et al., *Longitudinal [(18)F]GE-180 PET Imaging Facilitates In Vivo Monitoring of TSPO Expression in the GL261 Glioblastoma Mouse Model*. *Biomedicines*, 2022. 10(4).
32. Albert, N.L., et al., *Prognostic Value of TSPO PET Before Radiotherapy in Newly Diagnosed IDH-Wild-Type Glioblastoma*. *J Nucl Med*, 2023. 64(10): p. 1519-1525.

## 5 Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Fachmentorat bestehend aus Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Frau Prof. Dr. Nathalie Albert und Frau Prof. Dr. Louisa von Baumgarten für die ausgezeichnete Betreuung im Rahmen dieser Habilitation.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Nuklearmedizin gebührt mein herzlicher Dank für den stetigen wissenschaftlichen und klinischen Austausch weit über diese Habilitation hinaus. Stellvertretend seien hier genannt Herr Prof. Dr. Matthias Brendel, Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. Marcus Unterrainer sowie Frau Priv.-Doz. Dr. Lena Unterrainer, mit denen ich immer bestens zusammengearbeitet habe. Zudem danke ich gleichermaßen den Kooperationspartnern und -partnerinnen aus den benachbarten Kliniken an der LMU München, hier im Besonderen aus der Neurochirurgie, Strahlentherapie und Neuropathologie.

Frau Prof. Dr. Nathalie Albert danke ich herzlich für ihre vortreffliche wissenschaftliche Betreuung im Rahmen dieser Habilitation und zahlreicher weiterer Projekte. Erst ihre begeisternde Art hat mich in die Nuklearmedizin gebracht.

Tiefe Dankbarkeit gebührt Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein für die weitreichende wissenschaftliche, klinische und persönliche Förderung über all die letzten Jahre.

Von ganzem Herzen gilt mein wichtigster Dank meiner Familie für die immerwährende und vielfältige Unterstützung.