

Klinik für Nuklearmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Frank Bengel

Tel.: 0511/532-2577 • E-Mail: nuklearmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nuklearmedizin.html

■ Keywords: Molekulare Bildgebung, SPECT, PET, Hybrid-Bildgebung, Radiopharmazeutische Chemie, Radionuklid-Therapie

Forschungsprofil

Die Klinik für Nuklearmedizin verfolgt ein translationales Forschungskonzept zur Etablierung und Weiterentwicklung molekularer In Vivo Diagnostik und Therapie. In enger interdisziplinärer Vernetzung werden biologische Abläufe identifiziert, die insbesondere für die fachübergreifenden Schwerpunkte der MHH von Bedeutung sind. Beispiele hierfür sind Inflammation, Regeneration und Zell-Trafficking.

Geeignete Tracer zur Visualisierung der Zielstruktur werden von radio-chemischer bzw. radio-pharmazeutischer Seite entwickelt und erprobt, unter Nutzung des klinik-eigenen Zyklotrons sowie der Radiochemie-Labors. Im präklinischen Umfeld werden die Tracer auf Ihre Wertigkeit getestet und zur molekularen Analyse von Krankheits- und Therapiemechanismen eingesetzt. Hierfür steht ein Labor für präklinische molekulare Bildgebung, ausgestattet mit dedizierten Kleintier-SPECT/CT und -PET/CT Kameras, zur Verfügung. Erfolge im präklinischen Bereich tragen dann zu einer Erprobung in der klinischen Forschung bei, bevor die molekularen Bildgebungs- und Therapieansätze zu einer verbesserten Patientenversorgung angewendet werden. Die klinischen Bereiche der Nuklearmedizin, bestehend aus neuem PET-Zentrum mit High-End 128-Zeilen-PET/CT, konventioneller (SPECT-)Diagnostik mit neuer High-End Halbleiterkamera und 16-Zeilen SPECT/CT, und einer Radionuklid-Therapiestation, stehen hierfür zur Verfügung und ermöglichen eine direkte Umsetzung von erhobenen präklinischen Daten unter Verwendung gleichwertiger Messtechnologie. Technologie-Partnerschaften mit Kamera-Herstellern im Bereich SPECT und PET sichern die dauerhafte Verfügbarkeit von höchsten technischen Standards. Die Klinik ist an beiden Exzellenzclustern der MHH, sowie an mehreren weiteren Verbundprojekten beteiligt.

Ziel der Forschungsaktivitäten ist es, die Erkennung und Behandlung verschiedener Krankheiten, insbesondere des Herz/Kreislaufsystems, des Immunsystems, des Nervensystems, sowie von Tumorerkrankungen individuell zu optimieren.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Entwicklung neuer Folatrezeptor-vermittelter "Theranostics" für die personalisierte Tumorthherapie

Zielgerichtete Therapien bei onkologischen Erkrankungen versprechen selektivere Wirkmechanismen, die sowohl mit einer Erhöhung der therapeutischen Potenz als auch mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einhergehen. Insbesondere der Ansatz therapeutisch wirksame Radionuklide Carrier-vermittelt als systemische Therapie einzusetzen hat schon eine Reihe von klinischen Fortschritten erzielt. Die so erreichbare Strahlendosis im Tumor bei gleichzeitig tolerierbarer Bestrahlung von normalen, dosis-limitierenden Geweben stellt eine wesentliche Größe für den Erfolg solcher zielgerichteten, internen Radiotherapien (Endoradiotherapie) dar. Dabei spielen die physikalischen Eigenschaften wie Halbwertszeit und Partikelenergie und das Maß der Carrier-vermittelten Anreicherung im Tumorgewebe die wesentliche Rolle.

Neben gut etablierten Zielstrukturen an Oberflächen von Tumoren wie z.B. CD20 beim Lymphom oder Somatostatin-Rezeptoren bei neuroendokrinen Tumoren stellt auch der Folatrezeptor (FR) bei einer Reihe an soliden Tumoren eine vielversprechende Zielstruktur dar. Bei zahlreichen humanen Tumorentitäten wird eine starke Überexpression des Folatrezeptors (FR) gefunden und die Hemmung des Folsäuremetabolismus ist eine wesentliche Therapiesäule der

zytotoxischen Chemotherapie. Darüber hinaus hat sich der natürliche Ligand des FR, die Folsäure und ihre Derivate in bisherigen präklinischen Studien bereits als exzellenter onkologischer Targetingvektor erwiesen. Aufgrund der sehr geringen natürlichen FR-Expression in gesundem Gewebe (relevante Expression nur in den proximalen Nierenubuli) ist dieses Targetingkonzept nahezu universell einsetzbar. Eine FR-Überexpression liegt bei einem Großteil aller humanen Tumoren vor und garantiert dadurch sehr breite Anwendungsmöglichkeiten, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch.

Das sogenannte Theranostik-Konzept kombiniert Therapie und Diagnostik und basiert im Idealfall auf den pharmakologischen Charakteristika eines Moleküls. Nuklearmedizinische Theranostika lassen sich durch den einfachen Austausch eines diagnostischen Radionuklids durch ein therapeutisches Radionuklid realisieren. Typische Kombinationen sind die Radiometalle Gallium-68 (Positronen-Emissions-Tomographie, Diagnostik) und Luthetium-177 (Endoradiotherapie). Die verwendete molekulare Struktur zur Adressierung der Tumorzellen bleibt dabei identisch und der Unterschied zwischen Diagnostik und Therapie beruht nur auf der unterschiedlichen Art und Dosis der ionisierenden Strahlung.

Für einen FR-basierten Theranostik-Ansatz ist eine prätherapeutische Quantifizierung der individuellen FR-Expression im gesamten Tumor- und Metastasengewebe mit Hilfe von radiomarkierten Folsäure-Analoga und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) möglich und die ideale Basis für die Planung und Dosimetrie einer nachfolgenden FR-basierten Therapie.

Radiofolate für die PET-Bildgebung wurden bislang ausschließlich in der präklinischen Forschung beschrieben. Für ein erfolgreiches theranostisches Konzept ist eine quantifizierbare Diagnostik wie die PET für die Patienten-Stratifikation unerlässlich. Für die Nutzung eines folatbasierten Theranostik-Konzepts in Kombination mit der PET fehlt es an einem idealen folsäurebasierten Radiopharmakon für die PET sowie der effektiven Unterdrückung der physiologischen Nierenakkumulation im Falle des Radiotherapeutikums. Als wichtigste Radionuklide für die onkologische PET sind hier ^{18}F ($T_{1/2} = 109,5$ min, β^{+-} -Energie = 0.63 MeV, 97%) und ^{68}Ga ($T_{1/2} = 67,71$ min, β^{+-} -Energie = 1,9 MeV, 94%) von größtem Interesse.

In bisherigen präklinischen Arbeiten zu ^{18}F -markierten Folaten für die PET zeigen die Derivate entweder nicht die wünschenswerte Pharmakokinetik oder sind nicht ausreichend radiosynthetisch verfügbar bzw. zugänglich. Abb. 1 zeigt ein ^{18}F -markiertes Radiofolat, die 2'-[^{18}F]Fluorfolat, in einer präklinischen Studie. 2'-[^{18}F]Fluorfolat zeigt eine fast ideale Pharmakokinetik mit hohem Tumor-zu-Normalgewebe-Kontrast, allerdings ist die radiochemische Synthese sehr aufwendig und liefert nur geringe Ausbeuten, sodass es für eine Translation nicht geeignet ist.

Um die Problematiken der ^{18}F -Folate zu umgehen, bietet sich die Radiomarkierung mit metallischen Radionukliden über Komplexbildner (Chelatoren) an. Das Radionuklid ^{68}Ga ist dabei besonders interessant, da es über den $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgenerator gewonnen wird und unabhängig von einem Zyklotron ist. Vor allem ermöglicht die Einbindung von Radiometallen über Chelatoren aber die Entwicklung von nuklearmedizinischen Theranostika durch den einfachen Austausch der Radiometalle.

Im vorliegenden Projekt werden neue ^{68}Ga -markierten Folsäure- und Pteroinsäurederivate für die Visualisierung des Folatrezeptorstatus mittels PET-Diagnostik entwickelt. Zusätzlich werden verschiedene FR-basierte therapeutische Ansätze bearbeitet.

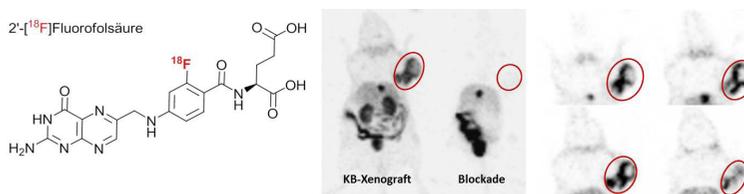


Abb. 1: Molekülstruktur von 2'-[^{18}F]Fluorfolat (links), PET-Imaging von 2'-[^{18}F]Fluorfolat im KB-Xenograft Modell (NMRI Nacktmaus) Maximum-Intensity-Projektion (Mitte) und koronare Schnitte (rechts). KB-Tumore sind durch rote Kreise markiert. 8 MBq Radiotracer, Blockade mit 0,2 mg Folsäure 10 min vor Radiotracergabe, Scanzeit: 75-105 min p.i.

In Nacktmäusen mit humanen KB-Xenografts zeigt unter den ^{18}F markierten Folaten die 2'-[^{18}F]Fluorfolensäure (Abb. 1) bislang die beste Pharmakokinetik und in vivo Performance. Um das Problem der ungünstigen radiochemischen Zugänglichkeit zu umgehen, wurde das sogenannte ^{18}F -OEG-Folat entwickelt (Abb. 2). ^{18}F -OEG-Folat ist radiochemisch über ^{18}F -Click-Chemie sehr gut zugänglich. In in vitro Zellversuchen mit FR-überexprimierenden Zellen (humane KB-Zellen) zeigt das ^{18}F -OEG-Folat gute Affinitäten zum FR ($K_i = 1.6 \text{ nM}$; Abb. 2). Erste präklinische PET-Studien zeigen hochspezifische Anreicherung (95-98% spezifische Blockade des FR) des Tracers in FR-positiven Gewebe (KB-Tumoren und Nieren). In der PET Bildgebung erlaubt das ^{18}F -OEG-Folates eine gute Visualisierung der humanen KB-Tumore und der FR-positiven Nieren im Mausmodell. Trotz der hohen Affinität und Spezifität, wird aber auch eine verstärkte hepatobiliäre Elimination des Tracers deutlich (Abb. 2).

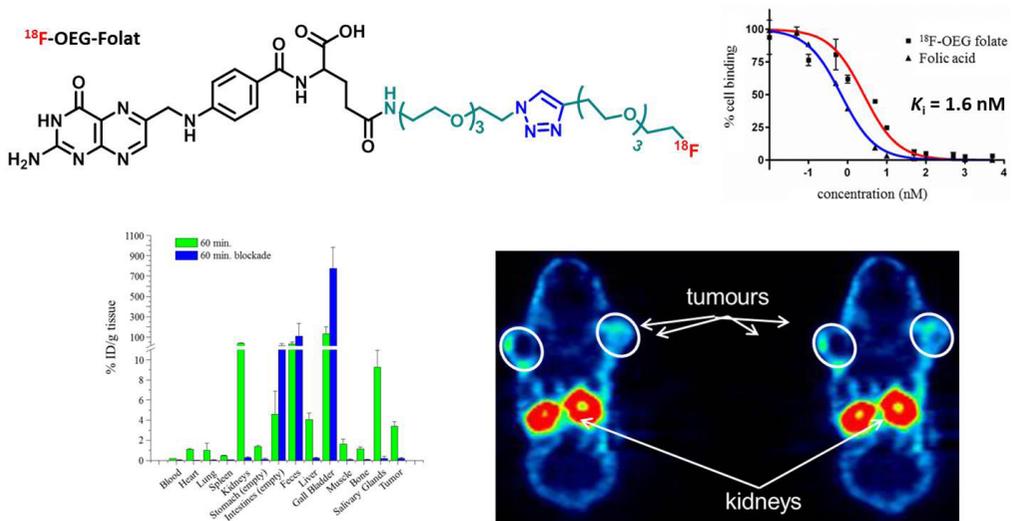


Abb. 2: Molekülstruktur des ^{18}F -OEG-Folat (oben links). Verdrängungs-Assay mit native Folsäure (rote Kurve) und ^{18}F -OEG-Folat (rote Kurve) gegen [^3H]Folsäure an humanen KB-Zellen, K_i (^{18}F -OEG-Folat) = 1,6 nM (oben rechts). Ex vivo Biodistributionsstudie mit ^{18}F -OEG-Folat in KB-Tumor-tragenden Nacktmäusen, 60 min p.i. (unten links). PET-Studie mit ^{18}F -OEG-Folat in KB-Tumor-tragenden Nacktmäusen, 60 min p.i.

Alternativ zu den ^{18}F -markierten Folaten wurde ein ^{68}Ga -markiertes Pteroinsäurederivat (^{68}Ga -DOTA-TEG-Pteroad) entwickelt (Abb. 3). Pteroinsäure ist der Molekülteil von Folsäure, der für die Rezeptorbindung verantwortlich ist (Pharmakophor). Das Derivat lässt sich radiochemisch exzellent mit ^{68}Ga markieren und ist schnell verfügbar. In einer ersten präklinischen PET-Studie wurde das ^{68}Ga -DOTA-TEG-Pteroad in Nacktmäusen mit FR-positiven und FR-negativen Tumoren untersucht. Das Derivat zeigt eine ideale Pharmakokinetik mit fast ausschließlicher renaler Elimination. Die FR-positiven Tumoren und FR-positiven Nieren zeigen deutliche Akkumulation des ^{68}Ga -DOTA-TEG-Pteroads, wohingegen die FR-negativen Tumoren nur eine marginale unspezifische Anreicherung zeigen. Durch die Verwendung des sogenannten DOTA-Chelators für die Radionuklid-Einbindung, eignet sich dieses Derivat, beispielweise als ^{177}Lu DOTA-TEG-Pteroad, auch für eine therapeutische Anwendung (Endoradiotherapie).

Erste Ansätze zur Entwicklung von folatbasierten Therapeutika wurden mithilfe von nanodimensionalen Drug-Delivery-Systemen gemacht (Abb. 4). Hier wurden sogenannte HPMA-Block-Copolymere eingesetzt (HPMA = N-(2-Hydroxypropyl) methacrylamide), die ideal als Drug-Delivery-Systeme dienen können. Ein prominentes Beispiel ist das PK1, ein klinisch angewendetes Poly-HPMA-Copolymer-Doxorubicin-Konjugat. Es wurde erstmals die Kombination

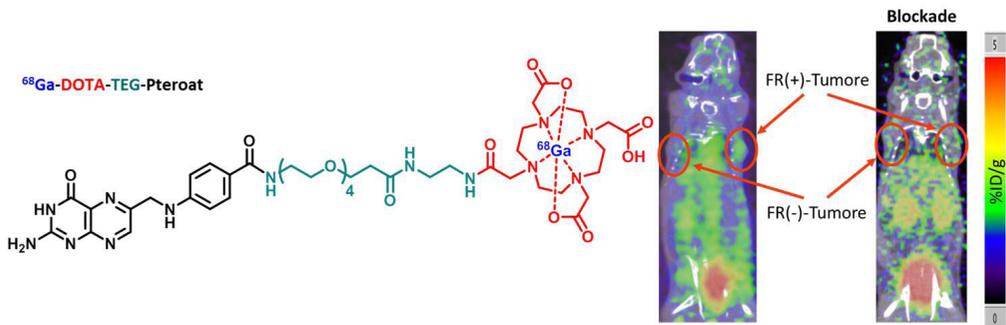


Abb. 3: Molekülstruktur des ^{68}Ga -DOTA-TEG-Pterooat (links). PET-Studie mit ^{68}Ga -DOTA-TEG-Pterooat in FR(+)- und FR(-)-Tumortragenden Nacktmäusen unter Kontroll- und Blockadebedingungen. Blockade mit 0,2 mg Folsäure 10 min vor Radiotracergabe. Der FR[+] -Tumor zeigt deutliche Anreicherung des ^{68}Ga -DOTA-TEG-Pterooats, während der FR(-)-Tumor und unter Blockadebedingungen keine signifikante Tracer-Akkumulation erkennbar ist.

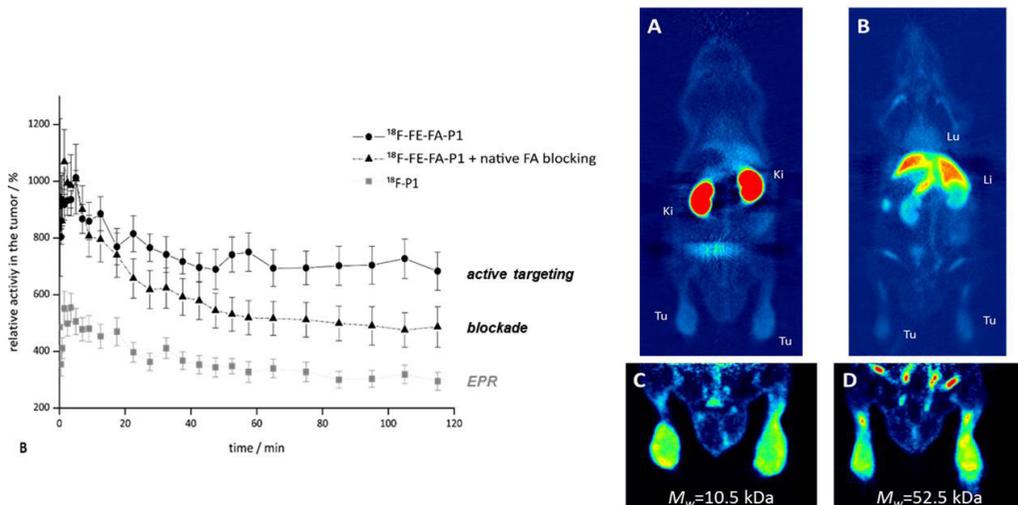


Abb. 4: In vivo PET-Studie mit ^{18}F -markierten Folat-pHPMA-Block-Copolymeren. Links: Zeit-Aktivitätsverläufe im Tumor für das kleine Polymer (P1), mit Folat (FA-P1), ohne Folat (P1) und unter Blockadebedingungen (FA blocking). Rechts: A) PET Aufnahmen (Maximum Intensity Projection) des kleinen ^{18}F -Folat-pHPMA- und B) des großen ^{18}F -Folat-pHPMA-Derivats. C) und D) die entsprechenden Ausschnitte mit den AT-1 Tumoren in den Hinterläufen von Wistar-Ratten. Ki = Nieren, Tu = AT-1 Tumore.

aus HPMA-Copolymeren als Drug-Delivery-System mit dem aktiven FR-targeting eingesetzt. Nanodimensionale Drug-Delivery-Systeme reichern sich aufgrund des EPR-Effekts (EPR = enhanced permeability and retention) passiv im Tumorgewebe an. Die Kombination mit aktivem Targeting des FR bewirkt zusätzlich eine erhöhte Anreicherung, eine verlängerte Retention im Tumorgewebe und garantiert eine Aufnahme der Systeme in die Tumorzellen durch Endozytose des FR.

In der Studie der Folat-pHPMA wurden zwei verschieden große Folat-pHPMA-Systeme (10 kDa und 50 kDa) untersucht und mit den entsprechenden reinen pHPMA-Systemen verglichen. Um die verschiedenen Konjugate zu evaluieren, wurden sie mit Hilfe von ^{18}F radiomarkiert und im Tiermodell (AT-1-Tumoren in Wistar-Ratten) mittels PET untersucht (Abb. 4). Deutlich konnte gezeigt werden, dass das aktive Targeting eine zusätzliche Erhöhung des

Tumoruptakes bewirkt und der Effekt auf der spezifischen Bindung an den FR beruht. Das kleinere Derivat (10 kDa) liegt noch unter der glomerulären Filtrationsgrenze und wird verstärkt renal ausgeschieden, wobei es in den Nieren an den dort exprimierten FR bindet. Hingegen liegt das größere System (50 kDa) über der glomerulären Filtrationsgrenze und zeigt eine verlängerte Zirkulationszeit mit erhöhten Tumoruptake, und erwarteter Aufnahme in Milz und Leber (Abb. 4).

In dem präsentierten Projekt konnten durch die ersten Studien wichtige Erkenntnisse gefunden werden und die ersten Grundsteine gelegt werden, um folatbasierte nuklearmedizinische Theranostika zu entwickeln. Mithilfe der Kleintierbildung und der Tiermodelle werden die Systeme weiter entwickelt und optimiert, sodass eine baldige Translation für eine personalisierte folatbasierte Tumorthapie möglich werden soll.

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); W2-Professor und Leiter, Radiopharmazeutische Chemie, Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Kooperationspartner: Miederer, Matthias (PD Dr. med.), OA, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Deutsche Krebshilfe „Präklinische Entwicklung Folat-Rezeptor vermittelter Theragnostics mit ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu und ²²⁵Ac“ (Nr. 111255); Cusanuswerk Stiftung Begabtenförderung, Kölner Gymnasial- und Stiftungsfonds, Votum Stiftung, und DAAD

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Radionuclide Molecular Imaging in Regenerative Sciences

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (PhD), Thackeray, James (PhD), Eilert, Silvia, Felsch, Petra, Kanwischer, Alexander; Präklinische molekulare Bildgebung der Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH 2

Molecular Imaging of the Myocardium

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: EU FP7 PIRG08-GA-2010-276889

Imaging of the Myocardial Microenvironment to Facilitate Stem Cell Engraftment

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abraham, Roselle M (MD), Wahl, Richard L. (MD), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; Förderung: NIH/NHLBI (R01 HL092985)

Unraveling the complex pathophysiology of epileptogenesis for preclinical development of new disease-modifying combinatorial treatments

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.) und Löscher, W. (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (FP7 EPITARGET GA-2013-602102)

Identifying novel biomarkers of epilepsy and their combinations in animal models

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.) und Löscher, W. (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (FP7 EPITARGET GA-2013-602102)

TRACEnTREAT - Molecular technology for nuclear imaging and radionuclide therapy

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: van de Graaf, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Denkova, Antonia (Dr. rer. nat.), Wolterbeek, Bert (Prof. Dr. rer. nat.), Eduardo Mendes, TU Delft, Niederlande, De

Jong, Marion (Prof. dr. rer. nat.), Erasmus MC Rotterdam, Niederlande, Dubruel, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Ghent, Belgien, Schosseler, Francois (Prof. Dr. rer. nat.), CNRS, Institute Charles Sadron, Straßburg, Frankreich, Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Mainz; Förderung: EU (Marie Curie ITN, EC-GA 317019)

Quantitative Imaging of Liver Fibrosis and Fibrogenesis

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.) (Sub-Investigator); Kooperationspartner: Schuppan, Detlef (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.), PI, Universitätsmedizin Mainz; Förderung: EU (ERC-AdG 294856, Unterprojekt)

Präklinische Entwicklung Folat-Rezeptor vermittelter Theragnostics mit ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu und ²²⁵Ac

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Miederer Matthias (PD, Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Nr. 111255)

Synthese und Evaluierung von radioaktiv markierten anti-miRNA Oligonukleotiden

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.), Institut für molekulare und translationale Therapiestrategie MHH; Förderung: International Isotope Society - Central European Division

Optimierung von Aktivierungsstudien des Hörsystems bei Ratten mittels F-18-Fluorodeoxyglukose PET

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (Ph.D.), Mamach, Martin (M. Sc.), Kessler, Mariella (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH, Kurt, S. (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Wilke, F., Schütze, C. (M. Sc.), Mamach, Martin (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

Etablierung der Untersuchung inhibitorischer GABAA-Rezeptoren im Rattenhirn mittels F-18-Flumazenil PET

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat.), Bankstahl, Jens (Ph.D.), Mamach, Martin (M. Sc.), Kessler, Mariella (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Wilke, F., Schütze, C. (M. Sc.), Mamach, Martin (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all, Gesellschaft der Freunde der MHH

Molekulare Untersuchungen von präklinischer Modelle des Hörverlusts (Cochlear-Ablation, Schalltrauma bei Ratten) mittels PET

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (Ph.D.), Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat.), Mamach, Martin (M. Sc.), Kessler, Mariella (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Kurt, S. (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Mamach, Martin (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Boellaard, R. (Prof. Dr.), Radiology & Nuclear Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, NL; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: IFB-Tx

Pädophilie und Sexualstraftaten gegen Kinder zugrundeliegende neurale Mechanismen: Ursachen, Einschätzung und Therapie - Subprojekt: Molekulare Bildgebung des Gehirns bei Pädophilie

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Krüger, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der MHH; Kooperationspartner: Tenbergen, G. (M.Sc.), Kneer, J., Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der MHH; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Apostolova I, Derlin T, Salamon J, Amthauer H, Granström S, Brenner W, Mautner VF, Buchert R. Cerebral glucose metabolism in adults with neurofibromatosis type 1. *Brain Res* 2015;1625:97-101

Apostolova I, Niedzielska D, Derlin T, Koziolok EJ, Amthauer H, Salmen B, Pahnke J, Brenner W, Mautner VF, Buchert R. Perfusion single photon emission computed tomography in a mouse model of neurofibromatosis type 1: towards a biomarker of neurologic deficits. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(8):1304-1312

Assaf AT, Zmc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE, Derlin T. Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(8):1461-1469

Baisanry A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R. Autophagy Induces Prosenescent Changes in Proximal Tubular S3 Segments. *J Am Soc Nephrol* 2015;DOI: 10.1681/ASN.2014111059

Bannas P, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, von Kodolitsch Y, Derlin T, Yamamura J, Lund G, Adam G, Groth M. Vergleich von Cine-MRT und transthorakaler Echokardiografie zur Erfassung des Aortenwurzelndiameters bei Patienten mit Verdacht auf Marfan-Syndrom. *Röfo* 2015;187(11):1022-1028

Berding G, Wilke F, Rode T, Haense C, Joseph G, Meyer GJ, Mamach M, Lenarz M, Geworski L, Bengel FM, Lenarz T, Lim HH. Positron Emission Tomography Imaging Reveals Auditory and Frontal Cortical Regions Involved with Speech Perception and Loudness Adaptation. *PLoS One* 2015;10(6):e0128743

Bravo PE, Lautamäki R, Carter D, Holt DP, Nekolla SG, Dannels RF, Russell SD, Bengel FM. Mechanistic Insights into Sympathetic Neuronal Regeneration: Multitracer Molecular Imaging of Catecholamine Handling After Cardiac Transplantation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(8):e003507

Bravo PE, Tahari A, Pozios I, Luo HC, Bengel FM, Wahl RL, Abraham MR, Abraham TP. Apparent left ventricular cavity dilatation during PET/CT in hypertrophic cardiomyopathy: Clinical predictors and potential mechanisms. *J Nucl Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s12350-015-0158-8

Caobelli F, Akin M, Thackeray JT, Brunkhorst T, Widder J, Berding G, Burchert I, Bauersachs J, Bengel FM. Diagnostic accuracy of cadmium-zinc-telluride-based myocardial perfusion SPECT: impact of attenuation correction using a co-registered external computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;DOI: 10.1093/ehjci/jev312

Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, Picchio M, Saladini G, Rensi M, Geatti O, Castello A, Laghai I, Popescu CE, Dolci C, Crivellaro C, Seghezzi S, Kirienco M, De Biasi V, Coccillillo F, Quartuccio N, Young AIMN Working Group. Predictive value of F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):404-413

Caobelli F, Thackeray JT, Soffientini A, Bengel FM, Pizzocaro C, Guerra UP. Feasibility of one-eighth time gated myocardial perfusion SPECT functional imaging using IQ-SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1920-1928

Derlin T, Alchalby H, Bannas P, Veldhoen S, Apostolova I, Triviale I, Bengel FM, Kröger N. Assessment of bone marrow inflammation in patients with myelofibrosis: an 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(5):696-705

Derlin T, Baumann U, Bengel FM. Molecular imaging of glutamate-carboxypeptidase II (prostate-specific membrane antigen) in malignant epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1943-1944

Garcia-Garcia L, Delgado M, Al-Sayed AA, Bascunana P, Fernandez de la Rosa R, Bermejo-Bescos P, Martin-Aragon S, Pozo MA. In vivo [(1)(8)F] FDG PET imaging reveals that p-chloroamphetamine neurotoxicity is associated with long-term cortical and hippocampal hypometabolism. *Mol Imaging Biol* 2015;17(2):239-247

Garcia-Garcia L, Shiha AA, Bascunana P, de Cristobal J, Fernandez de la Rosa R, Delgado M, Pozo MA. Serotonin Depletion Does not Modify the Short-Term Brain Hypometabolism and Hippocampal Neurodegeneration Induced by the Lithium-Pilocarpine Model of Status Epilepticus in Rats. *Cell Mol Neurobiol* 2015;DOI: 10.1007/s10571-015-0240-4

Haley JM, Thackeray JT, Kolajova M, Thorn SL, DaSilva JN. Insulin therapy normalizes reduced myocardial beta-adrenoceptors at both the onset and after sustained hyperglycemia in diabetic rats. *Life Sci* 2015;132:101-107

Haley JM, Thackeray JT, Thorn SL, DaSilva JN. Cardiac beta-Adrenoceptor Expression Is Reduced in Zucker Diabetic Fatty Rats as Type-2 Diabetes Progresses. *PLoS One* 2015;10(5):e0127581

Henkenberens C, Merseburger AS, Bengel F, Derlin T, Hueper K, Grünwald V, Christiansen H. Radiotherapy for isolated lymph node metastases in patients with locally advanced prostate cancer after primary therapy. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1733-y

Kettenbach K, Schieferstein H, Grunewald C, Iffland D, Reffert LM, Hampel G, Schütz CL, Bings NH, Ross TL. Synthesis and evaluation of boron folates for Boron-Neutron-Capture-Therapy (BNCT). *Radiochim Acta* 2015;103(11):799-809

Klapdor R, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. SPECT/CT for SLN dissection in vulvar cancer: Improved SLN detection and dissection by preoperative three-dimensional anatomical localisation. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):590-596

Laqmani A, Veldhoen S, Dulz S, Derlin T, Behzadi C, Schmidt-Holtz J, Wassenberg F, Sehner S, Nagel HD, Adam G, Regier M. Reduced-dose abdominopelvic CT using hybrid iterative reconstruction in suspected left-sided colonic diverticulitis. *Eur Radiol* 2016;26(1):216-224

Lautamaki R, Sasano T, Higuchi T, Nekolla SG, Lardo AC, Holt DP, Dannels RF, Abraham MR, Bengel FM. Multiparametric molecular imaging provides mechanistic insights into sympathetic innervation impairment in the viable infarct border zone. *J Nucl Med* 2015;56(3):457-463

Lee TS, Higuchi T, Lautamäki R, Bengel FM, Tsui BM. Task-based evaluation of a 4D MAP-RBI-EM image reconstruction method for gated myocardial perfusion SPECT using a human observer study. *Phys Med Biol* 2015;60(17):6789-6809

Li XG, Roivainen A, Bergman J, Heinonen A, Bengel F, Thum T, Knuuti J. Enabling [(18)F]-bicyclo[6.1.0]nonyne for oligonucleotide conjugation for positron emission tomography applications: [(18)F]-anti-microRNA-21 as an example. *Chem Commun (Camb)* 2015;51(48):9821-9824

Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Worthmann H, Wilke F, Boellaard R, Yaqub M, Berding G, Weisenborn K. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat* 2016;DOI: 10.1111/jvh.12496

Pul R, Yildiz O, Morbiducci F, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Stangel M, Götz F, Berding G, Trebst C, Donnerstag F. CSF Levels of Angiopoietin-2 Do Not Differ between Patients with CSF Fluid Leakage Syndrome and Controls. *Dis Markers* 2015;2015:343818

Roehrbacher F, Bankstahl JP, Bankstahl M, Wanek T, Stanek J, Sauberer M, Muellauer J, Schroettner T, Langer O, Kuntner C. Development and performance test of an online blood sampling system for determination of the arterial input function in rats. *EJNMMI Phys* 2015;2(1):1

Römermann K, Bankstahl JP, Löscher W, Bankstahl M. Pilocarpine-induced convulsive activity is limited by multidrug transporters at the rodent blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;353(2):351-359

Salamon J, Mautner VF, Adam G, Derlin T. Multimodale Bildgebung bei Neurofibromatose-Typ-1-assoziierten Nervenscheidentumoren. *Rofo* 2015;187(12):1084-1092

Salamon J, Papp L, Tóth Z, Laqmani A, Apostolova I, Adam G, Mautner VF, Derlin T. Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Assessment of Whole-Body Metabolic Tumor Burden Using F-18-FDG PET/CT. *PLoS One* 2015;10(12):e0143305

Schatka I, Weiberg D, Reichelt S, Owsianski-Hille N, Derlin T, Berding G, Bengel FM. A randomized, double-blind, crossover comparison of novel continuous bed motion versus traditional bed position whole-body PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(4):711-717

Schieferstein H, Piel M, Beyerlein F, Lüddens H, Bausbacher N, Buchholz HG, Ross TL, Rösch F. Selective binding to monoamine oxidase A: in vitro and in vivo evaluation of (18)F-labeled beta-carboline derivatives. *Bioorg Med Chem* 2015;23(3):612-623

Seemann J, Eppard E, Waldron BP, Ross TL, Roesch F. Cation exchange-based post-processing of (68)Ga-eluate: a comparison

of three solvent systems for labelling of DOTATOC, NO2AP(BP) and DATA(m.). *Appl Radiat Isot* 2015;98:54-59

Shiha AA, de Cristobal J, Delgado M, Fernandez de la Rosa R, Bas-cunana P, Pozo MA, Garcia-Garcia L. Subacute administration of fluoxetine prevents short-term brain hypometabolism and reduces brain damage markers induced by the lithium-pilocarpine model of epilepsy in rats. *Brain Res Bull* 2015;111:36-47

Thackeray JT, Bankstahl JP, Bengel FM. Impact of Image-Derived Input Function and Fit Time Intervals on Patlak Quantification of Myocardial Glucose Uptake in Mice. *J Nucl Med* 2015;56(10):1615-1621

Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, Napp LC, Wang Y, Ross TL, Schäfer A, Tillmanns J, Wester HJ, Wollert KC, Bauersachs J, Bengel FM. Molecular Imaging of the Chemokine Receptor CXCR4 After Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):1417-1426

Vanhove C, Bankstahl JP, Krämer SD, Visser E, Belcari N, Vandenberghe S. Accurate molecular imaging of small animals taking into account animal models, handling, anaesthesia, quality control and imaging system performance. *EJNMMI Phys* 2015;2(1):31

Veldhoen S, Sauer A, Gassenmaier T, Petritsch B, Herz S, Blanke P, Derlin T, Bley TA, Wirth C. Contrast-enhanced voiding urosonography phantom study: intravenous iodinated and gadolinium-based contrast agents may cause false-negative results in assessment of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 2015;45(6):862-871

Wanek T, Traxl A, Bankstahl JP, Bankstahl M, Sauberer M, Langer O, Kuntner C. (18)F]FDG is not transported by P-glycoprotein and breast cancer resistance protein at the rodent blood-brain barrier. *Nucl Med Biol* 2015;42(7):585-589

Übersichtsarbeiten

Caobelli F, Bengel FM. Ischaemic vs non-ischaemic dilated cardiomyopathy: The value of nuclear cardiology techniques. *J Nucl Cardiol* 2015;22(5):971-974

Thackeray JT, Bengel FM. Translational Molecular Nuclear Cardiology. *Cardiol Clin* 2016;34(1):187-198

Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, Buechel RR, Cuocolo A, van Eck-Smit BL, Flotats A, Hacker M, Hindorf C, Kaufmann PA, Lindner O, Ljungberg M, Lonsdale M, Manrique A, Minarik D, Scholte AJ, Slart RH, Tragardh E, de Wit TC, Hesse B. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1929-1940

Abstracts

2015 wurden 62 Abstracts publiziert.

Stipendien

Thackeray, James (PhD): Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Fellowship; Title: "Noninvasive Tracking of Endogenous Progenitor Cell Recruitment and Inflammation Following Myocardial Infarction"; Supervisors: Frank M. Bengel and Kai C. Wollert

Brackhan, Mirjam: Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer Stiftung; Thema: „Untersuchung von Entzündungsprozessen während der Epileptogenese: Entwicklung nuklearmedizinischer Biomarker und Angriffspunkt für präventive Therapien“; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

Breuer, Heike: Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes; Thema: „Diagnostik und Pharmakotherapie von Blut-Hirn-Schranken-Veränderungen während der Epileptogenese“; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

Leiter, Ina: Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer Stiftung; Thema: „Zerebrale Glukose-Stoffwechsel-Veränderungen als Biomarker der Epileptogenese und therapeutisches Target zur Epilepsie-Prävention“; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

Reffert, Laura (Dipl.Chem.): Promotionsstipendium der Begabtenstiftung des Cusanuswerkes; Betreuer: Prof. Dr. T.L. Ross.

Wissenschaftspreise

Thackeray, James (PhD): Young Investigator Award, 12th International Conference of Nuclear Cardiology, Madrid, 5. Mai 2015; Thema: "Molecular imaging of endogenous bone marrow cell trafficking following myocardial infarction in mice".

Wollenweber, Tim (Dr. med.): "Best Paper Award" des Journals "Circulation: Cardiovascular Imaging" in der Kategorie "Basic Science" für die Arbeit "Characterizing the Inflammatory Tissue Response to Acute Myocardial Infarction by Clinical Multimodality Imaging" (Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:811-8).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Journal of Nuclear Medicine, Circulation - Cardiovascular Imaging, JACC - Cardiova-

scular Imaging, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (Assoc. Editor), Journal of Nuclear Cardiology, Nuklearmedizin (Assoc. Editor); Chair, 12th and 13th International Conference of Nuclear Cardiology; Kongresspräsident 2015 und Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); Gutachter: Berufungsgremien, DFG, Sander-Stiftung, SNMMI, AHA, ESC, EANM, SNF, div. Fachjournale.

Bankstahl, Jens (PhD): Vorstandsmitglied, Zentrum für Systemische Neurowissenschaften Hannover; Gutachter: World Molecular Imaging Congress, DGN Jahrestagung; div Journals (Epilepsy Research, Journal of Nuclear Medicine, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Molecular Imaging and Biology).

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Principal Investigator, Exzellenzcluster "Hearing4all"; Gutachter (PLOS ONE, Nuklearmedizin, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, EJNMMI Research).

Derlin, Thorsten (PD Dr. med.): Gutachter: J Nucl Med, EJNMMI, Eur Radiol, Nuklearmedizin.

Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board: Journal of Nanotechnology and Nanomedicine; Gutachter: DFG, SNF, DGN-Jahrestagung, div. Journals (Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Nuclear Medicine and Biology, Bioconjugate Chemistry); Kassenprüfer, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Komiteemitglied, Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie der DGN.

Walte, Almut (Dr. rer. nat.): Mitglied, Radiopharmaka-Ausschuss, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).