KLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN
LEHRSTUHL FÜR NUKLEARMEDIZIN

UNIV.-PROF. DR. MED. FELIX M. MOTTAGHY

WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DER KLINIK

W2-PROFESSUR FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE NUKLEARMEDIZIN

UNIV.-PROF. KARL-JOSEF LANGEN

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 14
ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 0,9 WISSENSCHAFTLER, 1,9 NICHTWISSENSCHAFTLER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Nuklearmedizinische Verfahren werden sowohl in der klinischen Diagnostik als auch der Therapie angewendet. Das Spektrum der Forschungsaktivitäten der Klinik für Nuklearmedizin beinhaltet innovative präklinische Ansätze und Grundlagenentwicklungen zur nuklearmedizinischen molekularen Bildgebung und klinische Schwerpunkte, die nachfolgend skizziert werden:

- Molekulare Bildgebung des kolorektalen Karzinoms: Die Cyclooxygenase-2 (COX-2) ist eines der Schlüsselenzyme bei der Synthese von essentiellen Prostaglandinen. Die Prostaglandine sind beteiligt an vielen Prozessen der Kanzerogenese Eine stark erhöhte Expression und Aktivität von COX-2 ist für verschiedene Tumorentitäten beschrieben worden. Die nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) wurden kürzlich als potentielle Biomarker zur Adressierung COX-2-positiver maligner Zellen untersucht. Im Rahmen des Projekts werden Indomethacin-Derivate zur Adressierung des überexprimierten COX-2-Enzyms bei kolorektalen Tumoren in vivo getestet. Die mit ^{123}I und ^{18}F markierten Tracer werden am SPECT bzw. PET in einem Mausmodel evaluiert. Bei hinreichender Selektivität der COX-2-spezifischen molekularen Sonden könnte darüber hinaus ein radio-therapeutischer Ansatz entwickelt werden (Theranostik-Konzept).
- Sensitivierung von Tumorstammzellen: Die kleine Subpopulation von therapieresistenten Tumorstammzellen ist verantwortlich für die Bildung von Rezidiven. Daher ist die Entwicklung neuer Strategien zur Eliminierung von Tumorstammzellen eine der wichtigsten Fragestellungen in der aktuellen Forschung. Die wichtigste Herausforderung dabei stellt die Überwindung der äußerst ausgeprägten Resistenzmechanismen dar. Im Focus dieses Projektes liegt die Evaluierung einer Strategie, die zur Resensitivierung von dormanten Tumorstammzellen führt. Hierfür soll das Potential einer Depletion des intrazellulären Pools an DNA-Bausteinen zur Sensibilisierung für Nanobestrahlung mittels eines Auger-Elektronen emittierenden Thymidin-Analogons untersucht werden.
- Die Fraktion von sog. Glioblastomastammzellen, charakterisiert durch erhöhtes Proliferationspotenzial und stark aufregulierten DNA-Reparaturmechanismen, trägt wesentlich zur Entwicklung von Rezidiven der Hirntumore bei. Die Eliminie¬rung der Tumorstammzellen ist daher ein neuer und vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Glioblastoma-Patienten. Im Rahmen dieses Projektes wird das therapeutische Potential des Auger-Elektronen-emit¬tierenden Thymi¬din Analogons [$^{123/125}$I]ITdU zur „Nanobestrahlung“ klonogener primärer Glioblastomastammzellen evaluiert. Der Ansatz basiert auf der Zwei-Schritt-Strategie zur Eliminierung therapieresistenter Tumorstammzellen, bei der ursprünglich dormante Stammzellen zunächst aktiviert und anschließend gezielt und selektiv durch [$^{123/125}$I]ITdU zerstört werden. Hierfür wird eine der essentiellen Signalkaskaden der Tumorstammzellen adressiert. Die Aktivierung von Hedgehog Kaskade löst in den Tumorstammzellen starke Proliferation aus. Dies hat als Folge eine erhöhte Strahlungssensitivität und bietet somit eine optimale Voraussetzung zur gezielten und effizienten Eliminierung von Tumorstammzellen mittels Nanobestrahlung.
- Eignung von Radio-Nukleosiden als Theranostica beim Malignen Melanom. Das maligne Melanom stellt einen hochgradig malignen Tumor der Melanozyten mit Neigung zur frühen Metastasierung via Lymph- und Blutbahn dar. Der Ki-67-Proliferationsindex liegt im Bereich 3 - 30%, zuweilen bei bis zu 100%. Eine Heilung ist nur in frühen Stadien nach vollständiger Resektion des Primärtumors möglich. Es kommt oft zu Spätrezidiven; dann sind kurative Therapien meist nicht mehr möglich. Eine frühe Diagnostik erfolgt i.A. mittels histologischer Untersuchung. Im Angesicht der limitierten Therapieoptionen wäre daher eine zielgerichtete Endoradiotherapie (ERT) im Rahmen eines theranostischen Ansatzes wünschenswert. Es wurde gezeigt, dass sich das Nukleosid und Thymidin-Analogon [^{18}F]FLT zur nicht-invasiven Bildgebung mittels PET/CT eignet, hiervon ließe sich ein analoges Therapeutikum, z.B. basierend auf Auger-Elektronen-Emittern ableiten. Durch metabolische Stabilisierung sowie Amplifikatoren lässt sich die Nukleosidaufnahme im Tumor modulieren. Ziel dieser Studie ist die Entwicklung einer schonenden, effizienten ERT für das fortgeschrittene und metastasierte Melanom unter Verwendung von markierten Nukleosiden. Zur Anwendung sollen dabei Methoden kommen, welche die Standard-Pharmakokinetik deutlich verbessern. In einem chemischen

Ansatz wird das Nukleotid [^{125}I]ITdU durch Veresterung mit Palmitinsäure derivatisiert. Dadurch soll das Albumin-gebundene Konjugat länger im Blutkreislauf zirkulieren und langsam enzymatisch als [^{125}I]ITdU freigesetzt werden. Ein zweiter physiologischer Ansatz ist die Steigerung der Tumorzellaufnahme durch Blockade der Thymidylatsynthase (TS) mittels Inhibitoren wie FdUrd oder Antifolaten. Obwohl dieses Konzept bei einigen Tumorentitäten sehr gut funktioniert, war es in ersten Untersuchungen mit den Melanomzelllinien IGR1 und IGR37 nur mäßig erfolgreich. Dies ist bedingt durch das in Melanomen regulativ wirkende Onkogen MITF, das in den beiden Zelllinien im Vergleich zu anderen Tumorzelllinien signifikant erhöht ist. Proliferation und damit Nukleosideinbau ist dagegen mit niedrigerer MITF-Expression assoziiert. Dieses Projekt wurde im Rahmen der RWTH-Exzellenz-Förderung I3TM über einen Zeitraum von 6 Monaten gefördert und erfolgt in Kooperation mit der Klinik für Dermatologie im UKA.

- ^{68}Ga-, $^{123/124/125}$I-markierte Nanogele: In Kooperation mit dem DWI –Leibniz-Institut für Interaktive Materialien (Prof. Dr. Martin Möller) werden im Rahmen dieses Projektes neue Konzepte zur Synthese und Radiomarkierung von Stimuli sensitiven polymerbasierten Nanopartikeln für die molekulare Bildgebung als auch für die Krebs-Therapie entwickelt. Zur Visualisierung des Potentials dieser Gele als nuklearmedizinisches Theranostikum werden selbige mit Positronen emittierenden Radionukliden markiert und *in vivo* am Kleintier-PET untersucht. Erste Untersuchungen dieser Nanogele zeigten bereits eine lange Verweildauer im Blutpool bei ausbleibender rapider renaler und/oder hepatischer Ausscheidung. Tumoren weisen eine erhöhte Fenestration des Endothels auf was zu einer passiven Anreicherung von nanopartikulären Systemen im Tumor führen kann. Die Kombination aus passiver und rezeptorvermittelten aktiven Anreicherung soll zu einer optimalen Tumorakkumulation und Penetration führen um so eine personalisierte Therapie mit Nanogelen ermöglichen. Je nach Größe und Ladung der Gele, sowie deren Funktionalisierung und Beladung mit unterschiedlichen Radionukliden/Radiopharmaka können mit diesem System verschiedene Tumorentitäten adressiert und therapiert werden.
- Effiziente 18F-Radiomarkierung von niedermolekularen PET-Tracern: Die bisherige Synthese des hochreaktiven Ethylierungsreagenz 18F-Fluoroethyltriflat beinhaltete aufwendige radiochemische oder organische Verfahren. Durch die Nutzung des kommerziell erhältlichen Precursors Ethylensulfit konnte die radiochemische Synthese des 18F-Fluoroethyltriflats auf eine zweistufige Reaktion reduziert werden. Dieses Verfahren wurde etabliert und zur effektiven Radiomarkierung von niedermolekularen, organischen Molekülen unter nicht destruktiven Bedingungen genutzt. Als Beispiele für die effiziente Markierung von Aminosäurederivaten wurden Tyrosinmethylester und Tyramin ausgewählt. Diese Aminosäurederivate können aufgrund ihrer Struktur über den L-Aminosäuretransporter (LAT-1) bzw. den Norepinephrintransporter (NET) aufgenommen werden und eignen sich zur Bildgebung von neurodegenerativen Erkrankungen.
- [^{18}F]Fettsäuren zur Untersuchung der Stoffwechselaktivität bei braunem Fettgewebe (In Kooperation mit der Nuklear-medizin der Uniklinik Maastricht, NL): In einem Kooperationsprojekt mit der Nuklearmedizin der Uniklinik Maastricht soll untersucht werden, in welchem Ausmaß unterschiedliche thermische Umgebungs-Bedingungen des gesamten Organismus Einfluss auf die Aufnahme von freien Fettsäuren sowie von Triglyceriden hat. Für diese Untersuchungen wurde die markierte langkettige Fettsäure [^{18}F]FTHA synthetisiert, Mäusen appliziert und im Tier-PET gemessen.
- 2-[^{18}F]Fluorethyltyrosin (FET) wird zunehmend in der Hirntumordiagnostik eingesetzt, wobei auch die Analyse der Tracerkinetik eine wichtige Rolle spielt. Die Reproduzierbarkeit der FET-Kinetik wurde mittels Kleintier-PET im Rattengliom untersucht und es konnte eine hohe Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Hirntumormodellen nachgewiesen werden. In weiteren Tierexperimenten wurde der Einfluss von Dexamethason auf die FET Anreicherung in Hirntumoren untersucht. Diese erwies sich als sehr gering, was für die klinische Anwendung des Tracers von großer Bedeutung ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke keinen signifikanten Einfluss auf die FET-Aufnahme in Hirntumoren hat.
- Unter Verwendung von FDG und F-18-Fluorid wurde in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Geesthacht mittels Kleintier-PET die Knochenregeneration nach Einbringung eines neuartigen Gelatine-Scaffolds untersucht. Bei Ratten mit einem künstlich erzeugten kritischen Knochendefekt in der Schädelkalotte konnte gezeigt werden, dass das neuartige Scaffold (ArcGel) im Vergleich zu dem klinisch routinemäßig eingesetzten Material eine bessere und physiologischere Heilung bewirkt und dass der Knochen auch hinsichtlich seiner Stabilität dem ursprünglichen Knochengewebe gleicht.
- D-enantiomere Peptide (D3), die in der Lage sind toxische beta-Amyloid (Aβ)-Oligomere zu eliminieren, wurde in Wildtyp-Mäusen und in transgenen Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit analysiert. Es wurde gezeigt, dass D3 schnell in das Gehirn gelangt, wo es assoziiert an Amyloid-Plaques gefunden wurde, was auf eine direkte Penetration der Blut-Hirn-Schranke hindeutet. Weiterhin wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von D3 ausgewertet.

Klinische Forschung

- Seit November 2013 wird in der Klinik für Nuklearmedizin das in Heidelberg entwickelte Radiopharmakon PSMA primär zur Rezidivdiagnostik beim Prostatakarzinom eingesetzt. Durch den Einsatz dieses Radiopharmakons ist eine höhere Detektionsrate zu erzielen als mit dem bisher verwendeten Cholin. Verschiedene Molekulare theranostische Studien, zum Teil multizentrisch wurden initiiert.
- Die klinische Bedeutung der FET PET wurde in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit Hirntumoren weiter erforscht. Die simulierte Strahlentherapieplanung von Hirntumoren auf Basis von FET-PET deckte 100 % des

Rezidivvolumens ab und führte zu einem deutlich reduzierten Planungszielvolumen. Erste Studien zeigten eine Anwendbarkeit von FET-PET zur Erkennung der Pseudoprogression im Frühstadion der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Melanom-Hirnmetastasen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob eine erweiterte Bildanalyse jenseits der visuellen Beurteilung, wie z. B. die Texturmerkmalanalyse als Teil des Konzepts der Radiomics, für klinische Fragestellung von Nutzen ist und zur Erfassung der Tumorheterogenität beitragen kann. In einer ersten Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination von texturalen Parametern mit der Standardauswertung der FET PET die Differenzierung von Rezidiv und Radionekrose bei vorbestrahlten Hirnmetastasen verbessern kann.

Rekonstruktionsalgorithmen PET

- Evaluierung verschiedender Verfahren zur Quantifizierung von Dopamin-D2-Rezeptor-Dichte unter Verwendung von I-123-IBZM-SPECT: Auch wenn die I-123-IBZM-SPECT der striatalen Dopamin D2-Rezeptordichte zur differentialdiagnostischen Trennung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS; M. Parkinson) von atypischen Parkinsonsyndromen (APS; z.B. MSA, PSP und CBD) weit verbreitet ist, ist ihr diagnostischer Nutzen umstritten. Unklar ist auch, inwieweit diskrepante Studienergebnisse durch unterschiedliche Methoden der SPECT-Quantifizierung bedingt sind. Diesbezüglich haben wir unterschiedliche Quantifizierungsmethoden hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit verglichen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Interact

Projektleiter:	Univ.-Prof. Dr. med. Mottaghy
Förderer:	ERC
Bewilligungszeitraum:	04/2013 – 03/2018
Kooperationen:	Univ. Maastricht
FSP der Fakultät:	Klinische Neurowissenschaften

P 2: Nanogel engrafted neural stem cells for targeting and therapy of glioblastoma

Projektleiter:	Dr. A. Morgenroth
Förderer:	ERS
Bewilligungszeitraum:	01.1016-12.2016
Kooperationen:	DWI
FSP der Fakultät:	Onkologie

P 3: Validation of FMT quantification

Projektleiter:	Dr. O.H. Winz
Förderer:	I3TM
Bewilligungszeitraum:	07.2016 – 06.2017
FSP der Fakultät:	Klinische Neurowissenschaften

P 4: Liposome als Drug-Delivery-Systeme

Projektleiter:	Dr. A. Vogg
Förderer:	BMBF
Bewilligungszeitraum:	01.07.2014 - 31.10.2016
Kooperationen:	Universitäten in Budapest
FSP der Fakultät:	Medizin und Technik

P 5: Multifunctional Targeted Theranostic Agents Based on Radioactively-labeled Cytotoxic Ultrasmall Gold Nanoparticles

Projektleiter:	Dr. A. Vogg
Förderer:	I3TM
Bewilligungszeitraum:	01.07.2015 - 31.12.2016
Kooperationen:	IAC
FSP der Fakultät:	Medizin und Technik

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

[1] Agostini D, Marie PY, Ben-Haim S, Rouzet F, Songy B, Giordano A, Gimelli A, Hyafil F, Sciagrà R, Bucerius J, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) , Übleis C, Hacker M (2016) Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:2423-2432 (IF 7,277)

[2] Behrendt F, Krohn T, Mottaghy F, Verburg FA (2016) [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT to differentiate between diffuse bone metastases of prostate cancer and osteopoikilosis. Nuklearmedizin.55:N64-N65 (IF 1,087)

[3] Behrendt FF, Lensing C, Keil S, Mottaghy FM, Verburg FA (2016) No clinically relevant differences between positron emission tomography (PET) reconstructions based on low-dose or contrast-enhanced CT in combined integrated multiphase (18) F-Fluorethylcholine PET/CT for prostate cancer. J Med Imaging Radiat Oncol.60:498-505 (IF 1,189)

[4] Broda J, Küster A, Westhues S, Fahrenkamp D, Vogg AT, Steitz J, Mottaghy FM, Müller-Newen G, Simon U (2016) Assessing the Intracellular Integrity of Phosphine-Stabilized Ultrasmall Cytotoxic Gold Nanoparticles Enabled by Fluorescence Labeling. Adv Healthc Mater.5:3118-3128 (IF 5,11)

[5] Broeders EP, Vijgen GH, Havekes B, Bouvy ND, Mottaghy FM, Kars M, Schaper NC, Schrauwen P, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD (2016) Thyroid Hormone Activates Brown Adipose Tissue and Increases Non-Shivering Thermogenesis--A Cohort Study in a Group of Thyroid Carcinoma Patients. PLoS ONE.11:e0145049 (IF 2,806)

[6] Bucerius J, Hyafil F, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, Sciagra R, Agostini D, Übleis C, Gimelli A, Hacker M, Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2016) Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:780-92 (IF 7,277)

[7] Bucerius J (2016) Monitoring Vasculitis with 18F-FDG PET. Q J Nucl Med Mol Imaging.60:219-35 (IF 2,481)

[8] Cicone F, Clerico A, Minniti G, Paiano M, Carideo L, Scaringi C, Langen KJ, Scopinaro F (2016) (18)F-DOPA Positron Emission Tomography in Medulloblastoma: 2 Case Reports. World Neurosurg.93:490.e7-490.e11 (IF 2,592)

[9] Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M (2016) [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4]. Nuklearmedizin.55:77-89 (IF 1,087)

[10] Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M (2016) [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. Nuklearmedizin.55:213-220 (IF 1,087)

[11] Dillen KN, Jacobs HI, Kukolja J, von Reutern B, Richter N, Onur ÖA, Dronse J, Langen KJ, Fink GR (2016) Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer's disease. Neurobiol Aging.44:114-26 (IF 5,117)

[12] Drude N, Pawlowsky K, Tanaka H, Fukushima K, Kögel B, Tolba RH (2016) Severity assessment in rabbits after partial hepatectomy: Part II. Lab Anim.50:468-475 (IF 1,532)

[13] Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, Schmidt M, Pfestroff A, Lützen U, Prasad V, Heinzel A, Heuschkel M, Ruf J, Bartenstein P, Krause BJ (2016) [177Lu-PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer]. Nuklearmedizin.55:123-8 (IF 1,087)

[14] Galldiks N, Langen KJ (2016) Amino Acid PET - An Imaging Option to Identify Treatment Response, Posttherapeutic Effects, and Tumor Recurrence? Front Neurol.7:120 (IF 3,552)

[15] Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, Bongiovanni M (2016) Molecular imaging with (99m)Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1018-26 (IF 7,277)

[16] Hanssen MJ, van der Lans AA, Brans B, Hoeks J, Jardon KM, Schaart G, Mottaghy FM, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD (2016) Short-term Cold Acclimation Recruits Brown Adipose Tissue in Obese Humans. Diabetes.65:1179-89 (IF 8,684)

[17] Hardiansyah D, Begum NJ, Kletting P, Mottaghy FM, Glatting G (2016) Sensitivity Analysis of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model Used for Treatment Planning in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Cancer Biother Radiopharm.31:217-24 (IF 1,689)

[18] Hardiansyah D, Guo W, Kletting P, Mottaghy FM, Glatting G (2016) Time-integrated activity coefficient estimation for radionuclide therapy using PET and a pharmacokinetic model: A simulation study on the effect of sampling schedule and noise. Med Phys.43:5145 (IF 2,617)

[19] Hardiansyah D, Maass C, Attarwala AA, Müller B, Kletting P, Mottaghy FM, Glatting G (2016) The role of patient-based treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:871-80 (IF 7,277)

[20] Hendrikx G, Bauwens M, Wierts R, Mottaghy FM, Post MJ (2016) Left ventricular function measurements in a mouse myocardial infarction model. Comparison between 3D-echocardiography and ECG-gated SPECT. Nuklearmedizin.55:115-22 (IF 1,087)

[21] Hendrikx G, Vöö S, Bauwens M, Post MJ, Mottaghy FM (2016) SPECT and PET imaging of angiogenesis and arteriogenesis in pre-clinical models of myocardial ischemia and peripheral vascular disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:2433-2447 (IF 7,277)

[22] Hendrikx G, Vries MH, Bauwens M, De Saint-Hubert M, Wagenaar A, Guillaume J, Boonen L, Post MJ, Mottaghy FM (2016) Comparison of LDPI to SPECT perfusion imaging using (99m)Tc-sestamibi and (99m)Tc-pyrophosphate in a murine ischemic hind limb model of neovascularization. EJNMMI Res.6:44 (IF 2,033)

[23] Jiang N, Frenzel D, Schartmann E, van Groen T, Kadish I, Shah NJ, Langen KJ, Willbold D, Willuweit A (2016) Blood-brain barrier penetration of an A?-targeted, arginine-rich, d-enantiomeric peptide. Biochim Biophys Acta.1858:2717-2724 (IF 4,702)

[24] Joshi FR, Rajani NK, Abt M, Woodward M, Bucerius J, Mani V, Tawakol A, Kallend D, Fayad ZA, Rudd JH (2016) Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation?: A Substudy of the dal-PLAQUE Trial. J Am Coll Cardiol.67:69-78 (IF 19,896)

[25] Kasanova Z, Hernaus D, Vaessen T, van Amelsvoort T, Winz O, Heinzel A, Pruessner J, Mottaghy FM, Collip D, Myin-Germeys I (2016) Early-Life Stress Affects Stress-Related Prefrontal Dopamine Activity in Healthy Adults, but Not in Individuals with Psychotic Disorder. PLoS ONE.11:e0150746 (IF 2,806)

[26] Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, Schäfer N, Mack F, Schaub C, Stuplich M, Niessen M, Tzaridis T, Simon M, Stoffels G, Langen KJ, Scheffler B, Glas M, Herrlinger U (2016) Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. Clin Cancer Res.22:2190-6 (IF 9,619)

[27] Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bührlen M, Christiansen H, Delecluse H, Eble M, Feuchtinger T, Gademann G, Granzen B, Kratz CP, Lassay L, Leuschner I, Mottaghy FM, Schmitt C, Staatz G, Timmermann B, Vorwerk P, Wilop S, Wolff HA, Mertens R (2016) Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents - Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. Klin Padiatr.228:105-12 (IF 0,731)

[28] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, Kopka K, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A (2016) 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted ?-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med.57:1941-1944 (IF 6,646)

[29] Langen KJ, Tonn JC, Albert NL, Galldiks N (2016) Letter to the Editor: "Comparing the Volume of Brain Metastases in F-18-FET-PET and MRI". World Neurosurg.89:722 (IF 2,592)

[30] Langen KJ, Watts C (2016) Neuro-oncology: Amino acid PET for brain tumours - ready for the clinic? Nat Rev Neurol.12:375-6 (IF 20,257)

[31] Leithold LH, Jiang N, Post J, Niemietz N, Schartmann E, Ziehm T, Kutzsche J, Shah NJ, Breitkreutz J, Langen KJ, Willuweit A, Willbold D (2016) Pharmacokinetic properties of tandem d-peptides designed for treatment of Alzheimer's disease. Eur J Pharm Sci.89:31-8 (IF 3,756)

[32] Leithold LH, Jiang N, Post J, Ziehm T, Schartmann E, Kutzsche J, Shah NJ, Breitkreutz J, Langen KJ, Willuweit A, Willbold D (2016) Pharmacokinetic Properties of a Novel D-Peptide Developed to be Therapeutically Active Against Toxic ?-Amyloid Oligomers. Pharm Res.33:328-36 (IF 3,002)

[33] Linden M, Helmbold K, Kempf J, Sippas S, Filss C, Langen KJ, Eisert A, Zepf FD (2016) Dietary tryptophan depletion in humans using a simplified two amino acid formula - a pilot study. Food Nutr Res.60:29272 (IF 0,2)

[34] Maaß C, Sachs JP, Hardiansyah D, Mottaghy FM, Kletting P, Glatting G (2016) Dependence of treatment planning accuracy in peptide receptor radionuclide therapy on the sampling schedule. EJNMMI Res.6:30 (IF 2,033)

[35] Minamimoto R, Fayad L, Advani R, Vose J, Macapinlac H, Meza J, Hankins J, Mottaghy F, Juweid M, Quon A (2016) Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Prospective Multicenter Comparison of Early Interim FLT PET/CT versus FDG PET/CT with IHP, EORTC, Deauville, and PERCIST Criteria for Early Therapeutic Monitoring. Radiology.280:220-9 (IF 7,296)

[36] Mohammadkhani Shali S, Schmitt V, Behrendt FF, Winz OH, Heinzel A, Mottaghy FM, Eble MJ, Verburg FA (2016) Metabolic tumour volume of anal carcinoma on (18)FDG PET/CT before combined radiochemotherapy is the only independant determinant of recurrence free survival. Eur J Radiol.85:1390-4 (IF 2,462)

[37] Mottaghy FM, Behrendt FF, Verburg FA (2016) (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT: where molecular imaging has an edge over morphological imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:394-6 (IF 7,277)

[38] Mottaghy FM, Heinzel A, Verburg FA (2016) Molecular imaging using PSMA PET/CT versus multiparametric MRI for initial staging of prostate cancer: comparing apples with oranges? Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1397-9 (IF 7,277)

[39] Neuschmelting V, Weiss Lucas C, Stoffels G, Oros-Peusquens AM, Lockau H, Shah NJ, Langen KJ, Goldbrunner R, Grefkes C (2016) Multimodal Imaging in Malignant Brain Tumors: Enhancing the Preoperative Risk Evaluation for Motor Deficits with a Combined Hybrid MRI-PET and Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Approach. AJNR Am J Neuroradiol.37:266-73 (IF 3,55)

[40] Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, Behrendt FF, Verburg FA (2016) Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1410-7 (IF 7,277)

[41] Piroth MD, Galldiks N, Pinkawa M, Holy R, Stoffels G, Ermert J, Mottaghy FM, Shah NJ, Langen KJ, Eble MJ (2016) Relapse patterns after radiochemotherapy of glioblastoma with FET PET-guided boost irradiation and simulation to optimize radiation target volume. Radiat Oncol.11:87 (IF 2,568)

[42] Pöppel TD, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, Geworski L, Heinzel A, Krause BJ, Krause T, Mitterhauser M, Scheidhauer K, Schenck M, Sonnenschein W, Gabriel M (2016) [Therapy of bone metastases with radium-223. German guidelines]. Nuklearmedizin.55:177-86 (IF 1,087)

[43] Rademacher L, Prinz S, Winz O, Henkel K, Dietrich CA, Schmaljohann J, Mohammadkhani Shali S, Schabram I, Stoppe C, Cumming P, Hilgers RD, Kumakura Y, Coburn M, Mottaghy FM, Gründer G, Vernaleken I (2016) Effects of Smoking Cessation on Presynaptic Dopamine Function of Addicted Male Smokers. Biol Psychiatry.80:198-206 (IF 11,412)

[44] Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, Eppard E, Bode A, Yordanova A, Claesener M, Ahmadzadehfar H (2016) Response and Tolerability of a Single Dose of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. J Nucl Med.57:1334-8 (IF 6,646)

[45] Schlüter T, Winz O, Henkel K, Eggermann T, Mohammadkhani-Shali S, Dietrich C, Heinzel A, Decker M, Cumming P, Zerres K, Piel M, Mottaghy FM, Vernaleken I (2016) MAOA-VNTR polymorphism modulates context-dependent dopamine release and aggressive behavior in males. Neuroimage.125:378-85 (IF 5,835)

[46] Sciagrà R, Passeri A, Bucerius J, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, Gimelli A, Hyafil F, Agostini D, Übleis C, Hacker M, Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2016) Clinical use of quantitative cardiac perfusion PET: rationale, modalities and possible indications. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1530-45 (IF 7,277)

[47] Shah NJ, Worthoff WA, Langen KJ (2016) Imaging of sodium in the brain: a brief review. NMR Biomed.29:162-74 (IF 2,872)

[48] Smulders MW, Kietselaer BL, Schalla S, Bucerius J, Jaarsma C, van Dieijen-Visser MP, Mingels AM, Rocca HP, Post M, Das M, Crijns HJ, Wildberger JE, Bekkers SC (2016) Acute chest pain in the high-sensitivity cardiac troponin era: A changing role for noninvasive imaging? Am Heart J.177:102-11 (IF 4,436)

[49] Stegmayr C, Schöneck M, Oliveira D, Willuweit A, Filss C, Galldiks N, Shah NJ, Coenen HH, Langen KJ (2016) Reproducibility of O-(2-(18)F-fluoroethyl)-L-tyrosine uptake kinetics in brain tumors and influence of corticoid therapy: an experimental study in rat gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1115-23 (IF 7,277)

[50] Treglia G, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Krause BJ, Langsteger W, Verburg FA, Luster M, EANM and the EANM Thyroid Committee (2016) The 2015 Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the "evidence-based" refusal to endorse them by EANM due to the "not evidence-based" marginalization of the role of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1486-90 (IF 7,277)

[51] Van Binnebeek S, Koole M, Terwinghe C, Baete K, Vanbilloen B, Haustermans K, Clement PM, Bogaerts K, Verbruggen A, Nackaerts K, Van Cutsem E, Verslype C, Mottaghy FM, Deroose CM (2016) Dynamic 68Ga-DOTATOC PET/CT and static image in NET patients. Correlation of parameters during PRRT. Nuklearmedizin.55:104-14 (IF 1,087)

[52] Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, Clement PM, Mortelmans L, Bogaerts K, Haustermans K, Nackaerts K, Van Cutsem E, Verslype C, Verbruggen A, Deroose CM (2016) Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol.26:900-9 (IF 3,967)

[53] Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, Gnanasegaran G, Delgado-Bolton R, Weber WA, Beheshti M, Langsteger W, Giammarile F, Mottaghy FM, Paycha F, EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee (2016) The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1723-38 (IF 7,277)

[54] van Elmpt W, Zegers CM, Reymen B, Even AJ, Dingemans AM, Oellers M, Wildberger JE, Mottaghy FM, Das M, Troost EG, Lambin P (2016) Multi-parametric imaging of patient and tumour heterogeneity in non-small-cell lung cancer: quantification of tumour hypoxia, metabolism and perfusion. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:240-8 (IF 7,277)

[55] Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Krause BJ, Langsteger W, Luster M, EANM and the EANM Thyroid Committee (2016) Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:1001-5 (IF 7,277)

[56] Verburg FA, Behrendt FF, Mottaghy FM, Pfister D, Steib F, Knuechel R (2016) Strong [(68)Ga]PSMA-HBED-CC accumulation in non-cancerous prostate tissue surrounding a PSMA-negative prostate carcinoma recurrence. Nuklearmedizin.55:N44-5 (IF 1,087)

[57] Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, Mottaghy FM, Behrendt FF (2016) Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:397-403 (IF 7,277)

[58] Vöö S, Kwee RM, Sluimer JC, Schreuder FH, Wierts R, Bauwens M, Heeneman S, Cleutjens JP, van Oostenbrugge RJ, Daemen JW, Daemen MJ, Mottaghy FM, Kooi ME (2016) Imaging Intraplaque Inflammation in Carotid Atherosclerosis With 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography: Prospective Study on Vulnerable Atheroma With Immunohistochemical Validation. Circ Cardiovasc Imaging.9: (IF 6,803)

[59] Watts C, Langen KJ (2016) PET imaging in glioma: is it time for mainstream practice? Neuro-oncol.18:1193-4 (IF 7,786)

[60] Wierts R, Brans B, Havekes B, Kemerink GJ, Halders SG, Schaper NN, Backes WH, Mottaghy FM, Jentzen W (2016) Dose-Response Relationship in Differentiated Thyroid Cancer Patients Undergoing Radioiodine Treatment Assessed by Means of 124I PET/CT. J Nucl Med.57:1027-32 (IF 6,646)

[61] Winter J, Winter M, Krohn T, Heinzel A, Behrendt FF, Tuttle RM, Mottaghy FM, Verburg FA (2016) Patients with high-risk differentiated thyroid cancer have a lower I-131 ablation success rate than low-risk ones in spite of a high ablation activity. Clin Endocrinol (Oxf).85:926-931 (IF 3,327)

[62] Zegers CM, Hoebers FJ, van Elmpt W, Bons JA, Öllers MC, Troost EG, Eekers D, Balmaekers L, Arts-Pechtold M, Mottaghy FM, Lambin P (2016) Evaluation of tumour hypoxia during radiotherapy using [(18)F]HX4 PET imaging and blood biomarkers in patients with head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging.43:2139-2146 (IF 7,277)

3.2 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

[1] Martin Winter (Dr. med.), Timing of post 131I ablation diagnostic whole body scan in differentiated thyroid cancer patients. Less than four months post ablation may be too early

[2] Siamak Mohammadkhani Shali (Dr. med.), Metabolic tumour volume of anal carcinoma on 18FDG PET/CT before combined radiochemotherapy is the only independant determinant of recurrence free survival

[3] Anita Kelders (Dr. med.), Relationship between positive thyroglobulin doubling time and 18F-FDG PET/CT-positive, 131I-negative lesions

[4] Mark J.W. Hanssen (PhD, Maastricht), Cold cure for type 2-diabetes

Habilitationsschriften:

[1] Dr. med. Thomas Krohn Neue Aspekte bei der Quantifizierung in der Nuklearmedizin und deren klinische Anwendung / vorgelegt von

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Univ.-Prof. Dr. med. F.M. Mottaghy

- Cancer Research UK
- National Science Foundation, USA
- DFG

Priv.-Doz. Dr. (NL) Dr. med. F. A. Verburg

- Cancer Research UK

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Univ.-Prof. Dr. med. F.M. Mottaghy

- IEEE in Biomedical Engineering
- Journal of Nuclear Medicine
- EJNMMI, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- European Radiology
- Neurology
- Nuklearmedizin

Priv.-Doz. Dr. med. F. F. Behrendt

- Investigative Radiology
- European Radiology
- Acta Radiologica

Priv.-Doz. Dr. (NL) Dr. med. F. A. Verburg

- Eur J Nucl Med Mol Imaging
- Nuklearmedizin
- Clin Endocrinol
- J Clin Endocrinol Metab
- Int J Cancer
- Thyroid
- Ann Nucl Med

4.3 wissenschaftliche Ämter

Univ.-Prof. Dr. med. F.M. Mottaghy

- Mitglied des Ausschusses Fort-und Weiterbildung der Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
- Mitglied des onkologischen Komitees der European Society of Nuclear Medicine
- Member EORTC Imaging Committee
- Delegierter der Deutschen Gesellschaft für Nuklear-medizin (DGN) bei der European Association of Nuc-lear Medicine (EANM)

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. med. F.M. Mottaghy

- Methods
- European Jounal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI)
- Nuklearmedizin (Section Editor Onkologie)

4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

Univ.-Prof. Dr. med. F.M. Mottaghy

- Symposium: „Der Schilddrüsenknoten aus der Sicht des Endokrinologen, Nuklearmediziners und Chirur-gen. Aachen, 24.02.2016
- 43. Jahrestagung der RWGN, Aachen, 2.-3.12.2016

4.6 Preise/ Auszeichnungen

PD Dr. med. Dr. phil. A. Heinzel

- Hans-Creutzig-Preis, verliehen am 03.12.2016

4.7 Berufungen

PD Dr. med. F.A. Verburg

- Ruf angenommen, Univ. Marburg, 1.8.2016, W2