

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

W2-PROFESSUR FÜR TRANSLATIONALE NUKLEARMEDIZIN

UNIV.-PROF. DR. MED. UNIV. MOHSEN BEHESHTI

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:

- **In vivo Molecular Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II Expression in Re-endothelialisation after Percutaneous Balloon Denudation in a Rat Model:** In Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin I, dem Forschungszentrum Jülich sowie dem Institut für Radiochemie und Experimentelle Molekulare Bildgebung haben wir einen neuen Ansatz für die Darstellung der Reendothelialisierung mit dem Radiotracer [¹⁸F]DCFPyL evaluiert. Die [¹⁸F]DCFPyL-Aufnahme war im ipsilateralen Bereich signifikant höher als im kontralateralen CCA mit einem ipsi-/kontralateralen Verhältnis von $1,67 \pm 0,39$. PMPA blockierte die Tracer-Bindung. Die selektive Expression von GCPII in Endothelzellen des behandelten CCA wurde durch immunhistologische Färbung bestätigt. Die PCR-Analyse bestätigte die ortsspezifische GCPII-Expression. Durch die Verwendung eines molekularen bildgebenden Markers der GCPII-Expression demonstrieren wir die erste nicht-invasive in vivo Darstellung der Reendothelialisierung nach Angioplastie.
- **Evaluation of a Pre-targeting Strategy for Molecular Imaging of the Prostate Stem Cell Antigen with a Single Chain Antibody:** Dieses Projekt ist eine Zusammenarbeit mit der Sektion Experimentelle Neurochirurgie/Tumorimmunologie an der Uni Dresden. Das Projekt wurde durch START Gelder unterstützt. PSCA ist ein ubiquitär, vor allem auf Tumorzellen exprimiertes Antigen, welches als Target für Bildgebungsansätze untersucht wurde. Biotinderivate, die mit verschiedenen Chelatoren zur Komplexbildung von radioaktiven Metallionen und einem Polyethylenglykol-Linker (n = 45) konjugiert sind, wurden in vitro und in einem Maus-Xenograft-Modell erfolgreich synthetisiert und evaluiert. In vivo zeigte der scFv(AM1)-P-BAP eine hoch PSCA-spezifische Tumorretention mit einem PSCA+ Tumor/PSCA- Tumorakkumulationsverhältnis von zehn. Die PEGylierung von radioaktiv markiertem Biotin führte zu einer geringeren Aufnahme in der Leber und verbesserte das Tumor-zu-Hintergrund Verhältnis.
- **Impact of Glutathione Modulation on Stability and Pharmacokinetic:** Seit längerem haben wir eine erfolgreiche Kooperation mit Prof. M. Möller und seiner Mitarbeiterin Frau. Dr. S. Singh vom Leibniz Institut DWI an der RWTH. Der Fokus liegt hier in der translationalen Weiterentwicklung von Nanogelen zu Theranostika, von in vitro Modellen zu in vivo Ansätzen. Die Markierung von Nanogelen mit einem DNA-interkalierenden Farbstoff und einem Radioisotop ermöglicht die Visualisierung der Redoxreaktion auf zellulärer bzw. systemischer Ebene. In vitro wird eine effiziente Spaltung von Disulfidbindungen von Nanogelen durch Manipulation der intrazellulären GSH-Konzentration erreicht. In vivo durchlaufen die redoxempfindlichen Nanogelee bis zu einem gewissen Grad einen vorzeitigen Abbau im Kreislauf, der zu einer schnellen Nierenausscheidung führt. Diese Instabilität wird durch transiente Hemmung der GSH-Synthese mit Buthioninsulfoximin moduliert. Eine veränderte GSH-Konzentration verändert die in vivo Pharmakokinetik signifikant. Niedrigeres GSH führt zu einer höheren Eliminationshalbwertszeit und einer veränderten Biodistribution der Nanogelee mit einem anderen Metabolitenprofil. Diese Daten liefern starke Hinweise darauf, dass ein verminderter Abbau von Nanogelen im Blutkreislauf das Risiko einer vorzeitigen Medikamentenfreisetzung begrenzen und die Halbwertszeit des Nanogels verlängern kann.
- **Modulation of glutathione promotes apoptosis in triple-negative breast cancer cells:** Seit längerem verfolgen wir in unserer Arbeitsgruppe erfolgreich den Einsatz von radiomarkierten Nukleosidanaloga in der Tumorthherapie. In den in vitro und in vivo Experimenten konnten wir erfolgreich den Single-Cell Kill und das Targeting von Tumorstammzellen zeigen. In diesem Projekt haben wir gezeigt, dass die GSH-Modulation CD24- und CD44+ Brustkrebszellen für die

endogene Nanoradiotherapie sensibilisiert. Buthioninsulfoximin (BSO) wirkt sich synergistisch auf die durch I-125-ITdU induzierte reaktive Sauerstoffspezies(ROS)-Generierung aus. In einer in vivo-Studie haben wir eine vollständige Tumorregression als Folge der Prækonditionierung mit einem GSH-Syntheseinhibitor vor der Behandlung mit I-125-ITdU nachgewiesen. Die GSH-Modulation in Kombination mit einer oxidativen Stress-generierenden Behandlung wie der endogenen Strahlentherapie mit einem Auger-Emitter bietet eine außergewöhnliche Möglichkeit zur selektiven und effizienten Eradikation von medikamentenresistenten CSCs.

- **2-[¹⁸F]Fluorethyltyrosin (FET)** wird weiterhin intensiv in der Hirntumordiagnostik eingesetzt. Für die Behandlungsplanung von Hirntumoren sind molekulare Parameter von großer Bedeutung, welche anhand einer Gewebeprobe bestimmt werden. Ein besonders wichtiger Marker ist eine Genmutation für das Enzym Isocitratdehydrogenase (IDH-Mutation). Mit einem KI-Modell wurden Texturmerkmale der F-18-Fluorethyltyrosin (FET) Anreicherung von Hirntumoren in der PET analysiert. Eine IDH-Mutation konnte mit einer Genauigkeit von 93% vorhergesagt werden. Des Weiteren konnte mit diesem Ansatz zwischen behandlungsbedingten Veränderung und einem erneuten Tumorwachstum nach Bestrahlung von Hirnmetastasen mit einer Genauigkeit von 89 % unterschieden werden.
- **Dexamethason** wird bei Hirntumoren häufig zur Behandlung des Tumorödems eingesetzt. In einer Serie von 160 Patienten mit Hirntumoren wurde der Einfluss der Dexamethasontherapie auf die 2-[¹⁸F]Fluorethyltyrosin (FET) PET untersucht. Die Behandlung mit Dexamethason erhöhte die Traceraufnahme im normalen Hirngewebe. Ein Einfluss auf die Bestimmung der Tumor-Hirn Quotienten und des Tumolvolumen kann nicht ausgeschlossen werden, was insbesondere bei der Behandlungsüberwachung mit der FET PET berücksichtigt werden sollte.
- **D-enantiomere Peptide (D3)**, die in der Lage sind toxische beta-Amyloid (A β)-Oligomere zu eliminieren, wurde in Wildtyp-Mäusen und in transgenen Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit analysiert. Um das therapeutische Potenzial von D3 gegenüber N-terminal abgeschnittenen und pyroglutamierten A β (pEA β (3-42)) weiter zu charakterisieren, wurden D3 und sein Tandemderivat D3D3 sowohl in vitro als auch in vivo im neuen Mausmodell TBA2.1 getestet. Es konnte eine starke Bindungsaffinität von D3 und D3D3 zu pEA β (3-42) im Vergleich zu A β (1-42) und eine erhöhte Affinität des Tandemderivats D3D3 im Vergleich zu D3 beobachtet werden. Im TBA2.1-Tiermodell verlangsamte eine Behandlung mit D3 und D3D3 das Fortschreiten des neurodegenerativen TBA2.1-Phänotyps.

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.
- **¹⁷⁷Lutetium-PSMA radioligand therapy : Consensus within the framework of GKV-funded care between the university hospitals in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, and Cologne and the MDK Nordrhein:** In den letzten Jahren hat die ¹⁷⁷Lutetium prostataspezifische Membranantigen-Radioligandtherapie (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT) als neue Behandlungsform für kastrationsresistenten metastasierenden Prostatakrebs in der Nuklearmedizin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese Therapie kombiniert das Radionuklid ¹⁷⁷Lutetium, das seit vielen Jahren in der Nuklearmedizin therapeutisch eingesetzt wird, mit einem molekularen Target des transmembranprostataspezifischen Membranantigens, das von Prostatakrebszellen exprimiert wird. Da es keine prospektiven randomisierten Studien zu ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT gibt und die Frage der Erstattung immer wieder vom MDK Nordrhein (Medizinischer Dienst der Krankenversicherung) geprüft wurde, bestand wegen der steigenden Zahl von Patienten der Wunsch, zu klären, unter welchen Umständen ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT von der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung erstattet werden kann. Ziel ist es, den behandelnden Ärzten zu helfen, die Funktionsweise dieser neuen Therapieoption zu verstehen, sie in das Gesamtherapiekonzept für kastrationsresistenten metastasierenden Prostatakrebs zu integrieren und vor allem ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT auf Basis der aktuellen Daten zum richtigen Zeitpunkt in der Therapiesequenz des kastrationsresistenten metastasierenden Prostatakrebses einzusetzen.
- **Relevant tumor sink effect in prostate cancer patients receiving ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy:** Wir konnten in einer Analyse unserer eigenen Daten zur PSMA Therapie eine interessante und wichtige Korrelation zwischen Tumormasse und Therapietoxizität im Bereich der kritischen Organe (Niere und Speicheldrüsen) zeigen. Die Nierendosis und die Aufnahme der Speicheldrüsen (SG) war umgekehrt mit dem totalen Tumolvolumen (TTV) korreliert, was auf eine hohe Nierendosis und eine hohe SG-Aufnahme bei geringer Tumormasse und niedriger Nierendosis und eine geringe SG-Aufnahme bei hoher Tumormasse hinweist. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass bei der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie eine individuelle Behandlungsaktivität basierend auf dem gesamten Tumolvolumen für den Patienten günstiger ist.
- **Intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer with simultaneous integrated boost after molecular imaging with 18F-choline-PET/CT : Clinical results and quality of life** Vor der PSMA Diagnostik war für fast 10 Jahre die Choline PET/CT in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms die bestmögliche molekulare Bildgebungsoption. Gemeinsam mit der Klinik für Strahlentherapie hatten wir die Choline PET/CT als Basis für die

Strahlentherapieplanung des Prostatakarzinoms untersucht. Diese Daten wurden nun erneut evaluiert. Die erste Langzeitanalyse von Patienten, die mit einem simultan integrierten Boost (SIB) auf der Grundlage der molekularen Bildgebung mit 18-F-Cholin-PET/CT behandelt wurden, zeigte ein exzellentes biochemisches rezidivfreies Überleben, aber einen größeren Prozentsatz an Darmproblemen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

- Die **klinische Bedeutung der FET PET** wurde in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit Hirntumoren weiter erforscht. Bei der Response-Evaluation von Glioblastompatienten, die mit Bevacizumab plus Lomustin behandelt wurden, konnte die FET PET im Gegensatz zur konventionellen MRT das Ansprechen auf die Therapie in einem frühen Stadium vorhersagen. Mehrere Studien untersuchten, 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 Tumorerheterogenität 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.

Untersuchungen zur Funktion des dopaminergen Systems bei Gesunden und neuropsychiatrischen Probanden (Kooperation mit Psychiatrie und Psychologie, Universität Maastricht und Klinik für Psychiatrie Aachen)

Da wir noch keine eigenen Radiopharmaka für neurowissenschaftliche Fragestellungen synthetisieren können, haben wir uns gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern aus Maastricht und Aachen auf die für uns verfügbaren Radiopharmaka zur Darstellung prä- und postsynaptischer Modulation im Bereich des dopaminergen Systems konzentriert. Die folgenden vier Studien sind entsprechende Beispiele hierzu.

- **Daily-life stress differentially impacts ventral striatal dopaminergic modulation of reward processing in first-degree relatives of individuals with psychosis:** Im Vergleich zu Kontrollen zeigten Personen mit einem familiären Risiko für Psychosen, die mehr Alltagsstress ausgesetzt waren, ein deutlich vermindertes Ausmaß der durch Belohnung induzierten Dopaminfreisetzung im rechten ventralen Striatum sowie eine schlechtere Leistung bei der Belohnungsaufgabe. Diese Ergebnisse liefern den ersten neuromolekularen Beweis für die stressbedingte Deregulierung der Belohnungsverarbeitung bei familiärer Prädisposition für Psychosen. Die Auswirkungen von Alltagsstress auf die kompromittierte Modulation der Belohnungsfunktion können die Gestaltung gezielter neuropharmakologischer und ökologischer Interventionen erleichtern.
- **The role of striatal dopamine D(2/3) receptors in cognitive performance in drug-free patients with schizophrenia:** Der Zusammenhang zwischen besserer kognitiver Leistung und mehr BPND bei Schizophreniepatienten kann bedeuten, dass eine relativ geringere Rezeptorbelegung durch endogenes Dopamin eine bessere Schonung der kognitiven Funktion begünstigt. Das Fehlen vergleichbarer Korrelationen bei gesunden Kontrollen könnte auf eine stärkere Beteiligung der Signaltransduktion an Dopamin-D2/3-Rezeptoren an bestimmten kognitiven Funktionen bei Schizophreniepatienten hinweisen als bei gesunden Kontrollen.
- **Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome:** Diese Studie ist die erste, die Beeinträchtigungen beim Verstärkungslernen bei 22q11DS zeigt. Es deutet darauf hin, dass potenzielle Motivationsstörungen nicht nur in der Psychose, sondern auch in dieser genetischen Hochrisikogruppe vorhanden sind. Diese Defizite können durch eine abnormale striatal aufgabeninduzierte Dopaminfreisetzung verursacht werden, vielleicht als Folge einer COMT-Haplo-Insuffizienz.
- **Intact striatal dopaminergic modulation of reward learning and daily-life reward-oriented behavior in first-degree relatives of individuals with psychotic disorder:** Wir entdeckten eine signifikante belohnungsinduzierte Dopamin (DA)-Freisetzung in bilateralem Caudat, Putamen und ventralem Striatum beider Gruppen, ohne Gruppenunterschiede in ihrer Größe oder räumlichen Ausdehnung. Sowohl in beiden Gruppen als auch in allen anderen Regionen des Interesses wurde ein größeres Ausmaß an belohnungsinduzierter DA-Freigabe mit einer besseren Leistung bei der Aufgabe sowie mit einer stärkeren Tendenz zu belohnungsorientiertem Verhalten im täglichen Leben verbunden. Diese Ergebnisse deuten auf eine intakte striatale dopaminerge Modulation des Verstärkungslernens und des belohnungsorientierten Verhaltens bei Personen mit familiärer Prädisposition für Psychosen hin. Darüber hinaus weist diese Studie auf einen wichtigen Zusammenhang zwischen der striatal belohnungsbezogenen DA-Freigabe und der Verfolgung ökologisch relevanter Belohnungen hin.

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: Translational Neurosciences

P 2: INTRICARE (Projekt 11: Hybrid 18F-(NaF) PET/MRI for non-invasive identification of microcalcifications as marker of arterial plaque vulnerability in human carotid- and coronary arteries)

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mottaghy
 Förderer: EU - H2020 / Marie Skłodowska-Curie Actions

Bewilligungszeitraum: 03/2017 - 02/2021
 Kooperationen: CARIM, Univ. Maastricht;
 Karolinska Institutet
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life
 Sciences

**P 3: GRK 2375 (Projekt 6: Auger emitting
 theranostics for personalized chemotherapy)**

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. med. Mottaghy
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: Seit 2018
 Kooperationen: DWI, Fraunhofer-Institut Aachen
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life
 Sciences

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A, Boegemann M, Böhme C, Burchert W, Dietlein M, Drzezga A, Fabry U, Feldmann G, Heidenreich A, Heinzl A, Herrmann K, Heyll A, Höhling C, Kreuzer C, Laufer D, Mengel R, Mottaghy FM, Müller HW, Müller SC, Ost E, Rahbar K, Reifenhäuser W, Schäfers M, Schlenkhoff C, Schmidt M, Schmidt-Wolf I, Wildenhain C, Zimmer B, Essler M (2018) [Lutetium-177-PSMA radioligand therapy : Consensus within the framework of GKV-funded care between the university hospitals in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, and Cologne and the MDK Nordrhein]. *Urologe A*.57:709-713 (IF 2017: 0,437)
- [2] Barabasch A, Heinzl A, Bruners P, Kraemer NA, Kuhl CK (2018) Diffusion-weighted MRI Is Superior to PET/CT in Predicting Survival of Patients Undergoing Y Radioembolization of Hepatic Metastases. *Radiology*.288:764-773 (IF 2017: 7,469)
- [3] Blanc-Durand P, Van Der Gucht A, Verger A, Langen KJ, Dunet V, Bloch J, Brouland JP, Nicod-Lalonde M, Schaefer N, Prior JO (2018) Voxel-based 18F-FET PET segmentation and automatic clustering of tumor voxels: A significant association with IDH1 mutation status and survival in patients with gliomas. *PLoS ONE*.13:e0199379 (IF 2017: 2,766)
- [4] Burghaus L, Kabbasch C, Deckert M, Ruge MI, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N (2018) FET PET in Primary Central Nervous System Vasculitis. *Clin Nucl Med*.43:e322-e323 (IF 2017: 6,281)
- [5] Ceccon G, Lazaridis L, Stoffels G, Rapp M, Weber M, Blau T, Lohmann P, Kebir S, Herrmann K, Fink GR, Langen KJ, Glas M, Galldiks N (2018) Use of FET PET in glioblastoma patients undergoing neurooncological treatment including tumour-treating fields: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:1626-1635 (IF 2017: 7,704)
- [6] Choudhary G, Langen KJ, Galldiks N, McConathy J (2018) Investigational PET tracers for high-grade gliomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging*.62:281-294 (IF 2017: 2,368)
- [7] Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA ... Heinzl A (2018) Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the P Cancer Treat Rev.63:28-39 (IF 2017: 8,122)
- [8] da Silva NA, Lohmann P, Fairney J, Magill AW, Oros Peusquens AM, Choi CH, Stirnberg R, Stoffels G, Galldiks N, Golay X, Langen KJ, Jon Shah N (2018) Hybrid MR-PET of brain tumours using amino acid PET and chemical exchange saturation transfer MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:1031-1040 (IF 2017: 7,704)
- [9] Drude N, Winz OH, Mottaghy FM, Roller M, Königs H, Möller M, Singh S, Morgenroth A (2018) Impact of Glutathione Modulation on Stability and Pharmacokinetic Profile of Redox-Sensitive Nanogels. *Small*.14:e1704093 (IF 2017: 9,598)
- [10] Dunkelmann T, Schemmert S, Honold D, Teichmann K, Butzküven E, Demuth HU, Shah NJ, Langen KJ, Kutzsche J, Willbold D, Willuweit A (2018) Comprehensive Characterization of the Pyroglutamate Amyloid-? Induced Motor Neurodegenerative Phenotype of TBA2.1 Mice. *J Alzheimers Dis*.63:115-130 (IF 2017: 3,476)
- [11] Dunkelmann T, Teichmann K, Ziehm T, Schemmert S, Frenzel D, Tusche M, Dammers C, Jürgens D, Langen KJ, Demuth HU, Shah NJ, Kutzsche J, Willuweit A, Willbold D (2018) A β oligomer eliminating compounds interfere successfully with pEA?(3-42) induced motor neurodegenerative phenotype in transgenic mice. *Neuropeptides*.67:27-35 (IF 2017: 2,915)
- [12] Endepols H, Mottaghy FM, Simsekylmaz S, Bucerius J, Vogt F, Winz O, Richarz R, Krapf P, Neumaier B, Zlatopolskiy BD, Morgenroth A (2018) In vivo Molecular Imaging of Glutamate Carboxypeptidase II Expression in Re-endothelialisation after Percutaneous Balloon Denudation in a Rat Model. *Sci Rep*.8:7411 (IF 2017: 4,122)
- [13] Filss C, Heinzl A, Miiller B, Vogg ATJ, Langen KJ, Mottaghy FM (2018) Relevant tumor sink effect in prostate cancer patients receiving 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Nuklearmedizin*.57:19-25 (IF 2017: 1,352)
- [14] Galldiks N, Dunkl V, Ceccon G, Tscherpel C, Stoffels G, Law I, Henriksen OM, Muhic A, Poulsen HS, Steger J, Bauer EK, Lohmann P, Schmidt M, Shah NJ, Fink GR, Langen KJ (2018) Early treatment response evaluation using FET PET compared to MRI in glioblastoma patients at first progression treated with bevacizumab plus

- lomustine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:2377-2386 (IF 2017: 7,704)
- [15] Kasanova Z, Ceccarini J, Frank MJ, van Amelsvoort T, Booij J, Heinzel A, Mottaghy FM, Myin-Germeys I (2018) Daily-life stress differentially impacts ventral striatal dopaminergic modulation of reward processing in first-degree relatives of individuals with psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 28:1314-1324 (IF 2017: 4,129)
- [16] Langen KJ, Galldiks N (2018) Update on amino acid PET of brain tumours. *Curr Opin Neurol*.31:354-361 (IF 2017: 4,01)
- [17] Lohmann P, Kocher M, Ceccon G, Bauer EK, Stoffels G, Viswanathan S, Ruge MI, Neumaier B, Shah NJ, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N (2018) Combined FET PET/MRI radiomics differentiates radiation injury from recurrent brain metastasis. *Neuroimage Clin*.20:537-542 (IF 2017: 3,869)
- [18] Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, Steger J, Stoffels G, Blau T, Dunkl V, Kocher M, Viswanathan S, Filss CP, Stegmayr C, Ruge MI, Neumaier B, Shah NJ, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N (2018) Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*.8:13328 (IF 2017: 4,122)
- [19] Lohmann P, Piroth MD, Sellhaus B, Weis J, Geisler S, Oros-Peusquens AM, Mohlberg H, Amunts K, Shah NJ, Galldiks N, Langen KJ (2018) Correlation of Dynamic O-(2-[F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine Positron Emission Tomography, Conventional Magnetic Resonance Imaging, and Whole-Brain Histopathology in a Pretreated Glioblastoma: A Postmortem Study. *World Neurosurg*.119:e653-e660 (IF 2017: 1,924)
- [20] Marienhagen J, Brenner W, Buck A, Franzius C, Freudenberg LS, Gotthardt M, Lindner O, Mottaghy FM, Hellwig D (2018) [Development of a national competency-based learning objective catalogue for undergraduate medical education in Germany]. *Nuklearmedizin*.57:137-145 (IF 2017: 1,352)
- [21] Mauler J, Maudsley AA, Langen KJ, Nikoubashman O, Stoffels G, Sheriff S, Lohmann P, Filss C, Galldiks N, Kops ER, Shah NJ (2018) Spatial Relationship of Glioma Volume Derived from F-FET PET and Volumetric MR Spectroscopy Imaging: A Hybrid PET/MRI Study. *J Nucl Med*.59:603-609 (IF 2017: 7,439)
- [22] Miran T, Vogg ATJ, Drude N, Mottaghy FM, Morgenroth A (2018) Modulation of glutathione promotes apoptosis in triple-negative breast cancer cells. *FASEB J*.32:2803-2813 (IF 2017: 5,595)
- [23] Mottaghy FM (2018) Is the whole larger than the sum of the parts? Integrated PET/MRI as a tool for response prediction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:325-327 (IF 2017: 7,704)
- [24] Peeters FECM, van Mourik MJW, Meex SJR, Bucerius J, Schalla SM, Gerretsen SC, Muhl C, Dweck MR, Schurgers LJ, Wildberger JE, Crijns HJGM, Kietselaer BLJH (2018) Bicuspid Aortic Valve Stenosis and the Effect of Vitamin K2 on Calcification Using F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance: The BASIK2 Rationale and Trial Design. *Nutrients*.10: (IF 2017: 4,196)
- [25] Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, Geworski L, Heinzel A, Krause BJ, Krause T, Mitterhauser M, Sonnenschein W, Bodei L, Delgado-Bolton RC, Gabriel M (2018) EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:824-845 (IF 2017: 7,704)
- [26] Sanders KJC, Ash SY, Washko GR, Mottaghy FM, Schols AMWJ (2018) Imaging approaches to understand disease complexity: chronic obstructive pulmonary disease as a clinical model. *J Appl Physiol*.124:512-520 (IF 2017: 3,256)
- [27] Schartmann E, Schemmert S, Niemiets N, Honold D, Ziehm T, Tusche M, Elfgen A, Gering I, Brener O, Shah NJ, Langen KJ, Kutzsche J, Willbold D, Willuweit A (2018) In Vitro Potency and Preclinical Pharmacokinetic Comparison of All-D-Enantiomeric Peptides Developed for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*.64:859-873 (IF 2017: 3,476)
- [28] Schartmann E, Schemmert S, Ziehm T, Leithold LHE, Jiang N, Tusche M, Joni Shah N, Langen KJ, Kutzsche J, Willbold D, Willuweit A (2018) Comparison of blood-brain barrier penetration efficiencies between linear and cyclic all-d-enantiomeric peptides developed for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Pharm Sci*.114:93-102 (IF 2017: 3,466)
- [29] Schlenter M, Berneking V, Krenkel B, Mottaghy FM, Vögeli TA, Eble MJ, Pinkawa M (2018) Intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer with simultaneous integrated boost after molecular imaging with 18F-choline-PET/CT : Clinical results and quality of life. *Strahlenther Onkol*.194:638-645 (IF 2017: 2,459)
- [30] Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, Sinha B, Tanis W, Lam MGEH, van der Vlugt MJ, Streukens SAF, Aarntzen EHJG, Bucerius J, van Assen S, Bleeker-Rovers CP, van Geel PP, Krestin GP, van Melle JP, Roos-Hesselink JW, Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Budde RPJ (2018) Improving the Diagnostic Performance of F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Prosthetic Heart Valve Endocarditis. *Circulation*.138:1412-1427 (IF 2017: 18,88)
- [31] Tienken L, Drude N, Schau I, Winz OH, Temme A, Weinhold E, Mottaghy FM, Morgenroth A (2018) Evaluation of a Pretargeting Strategy for Molecular Imaging of the Prostate Stem Cell Antigen with a Single Chain Antibody. *Sci Rep*.8:3755 (IF 2017: 4,122)
- [32] van der Pol J, de Vos-Geelen J, Bucerius J, Mitea C, van der Leij C (2018) Uncomplicated 90Y Selective Internal Radio Therapy in a Patient With

- Hepatocellular Carcinoma After Arterial and Portal Vein Embolizations. *Clin Nucl Med*.43:180-182 (IF 2017: 6,281)
- [33] van Duin EDA, Kasanova Z, Hernaus D, Ceccarini J, Heinzl A, Mottaghy F, Mohammadkhani-Shali S, Winz O, Frank M, Beck MCH, Booij J, Myin-Germeys I, van Amelsvoort T (2018) Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol*.28:732-742 (IF 2017: 4,129)
- [34] van Nijnatten TJA, Goorts B, Vöö S, de Boer M, Kooreman LFS, Heuts EM, Wildberger JE, Mottaghy FM, Lobbes MBI, Smidt ML (2018) Added value of dedicated axillary hybrid 18F-FDG PET/MRI for improved axillary nodal staging in clinically node-positive breast cancer patients: a feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:179-186 (IF 2017: 7,704)
- [35] Verger A, Filss CP, Lohmann P, Stoffels G, Sabel M, Wittsack HJ, Kops ER, Galldiks N, Fink GR, Shah NJ, Langen KJ (2018) Comparison of O-(2-F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine Positron Emission Tomography and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Patients with Progressive and Recurrent Glioma: A Hybrid Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Study. *World Neurosurg*.113:e727-e737 (IF 2017: 1,924)
- [36] Verger A, Stegmayr C, Galldiks N, Van Der Gucht A, Lohmann P, Stoffels G, Shah NJ, Fink GR, Eickhoff SB, Guedj E, Langen KJ (2018) Evaluation of factors influencing F-FET uptake in the brain. *Neuroimage Clin*.17:491-497 (IF 2017: 3,869)
- [37] Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, Neumaier B, Shah NJ, Langen KJ, Galldiks N (2018) Static and dynamic F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.45:443-451 (IF 2017: 7,704)
- [38] Verger A, Stoffels G, Galldiks N, Lohmann P, Willuweit A, Neumaier B, Geisler S, Langen KJ (2018) Investigation of cis-4-[F]Fluoro-D-Proline Uptake in Human Brain Tumors After Multimodal Treatment. *Mol Imaging Biol*.20:1035-1043 (IF 2017: 3,608)
- [39] Veselinović T, Vernaleken I, Janouschek H, Cumming P, Paulzen M, Mottaghy FM, Gründer G (2018) The role of striatal dopamine D receptors in cognitive performance in drug-free patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*.235:2221-2232 (IF 2017: 3,222)
- [40] Wierts R, Conti M, Claessen AGG, Herrmann K, Kemerink GJ, Binse I, Wildberger JE, Mottaghy FM, Backes WH, Jentzen W (2018) Impact of prompt gamma coincidence correction on absorbed dose estimation in differentiated thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*.39:1156-1164 (IF 2017: 1,495)
- [41] Wierts R, Jentzen W, Quick HH, Wisselink HJ, Pooters INA, Wildberger JE, Herrmann K, Kemerink GJ, Backes WH, Mottaghy FM (2018) Quantitative performance evaluation of I-124 PET/MRI lesion dosimetry in differentiated thyroid cancer *Phys Med Biol*.63:015014- (IF 2017: 2,665)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, Menezes L, Poeppel TD, la Fougere C, Beitzke D, Rasul S, Loewe C, Nikolaou K, Bucerius J, Kjaer A, Gutberlet M, Prakken NH, Vliegenthart R, Slart R, Nekolla SG, Lassen ML, Pichler BJ, Schlosser T, Jacquier A, Quick HH, Schafers M, Hacker M, European Society of Cardiovascular Radiology, European Association of Nuclear Medicine (EANM) Cardiovascular Committee (2018) Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol* 28(10): 4086-4101.

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

Dissertationen:

- [1] Birmes, Anita: Einfluss von PET-Rekonstruktionsalgorithmen auf die Erkennbarkeit von Läsionen im PSMA-PET/CT. 2018. Bericht: Univ.-Prof. Dr. Felix Mottaghy; Univ.-Prof. Dr. Volkmar Schulz
- [2] Wierts, Roel: Tailored dosimetry in the radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. 2018. Bericht: Univ.-Prof. Dr. Felix Mottaghy; Univ.-Prof. Dr. W.H. Backes

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

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

- Cancer Research UK
- National Science Foundation, USA
- DFG
- ANR Agence Nationale de la recherche (Frankreich)

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
- Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mohsen Beheshti*
- European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging
 - European Radiology
 - Iranian Journal of Nuclear Medicine
 - Nuclear Medicine Communication

- Nuklearmedizin
- Radiology
- The Journal of Nuclear Medicine

Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen

- Current Radiopharmaceuticals
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging-Research
- Clinical and Translational Imaging
- Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry
- Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- Journal of Neurooncology
- Nuklearmedizin
- Neurooncology
- Nuclear Medicine and Biology
- OBM Neurobiology

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 Nuklearmedizin (DGN) bei der European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mohsen Beheshti

- Mitglied der Oncology Committee Group der EANM
- Beirat und Arbeitsgruppenleiter PET – CT der OGNMB

Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen

- Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der DGN

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

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

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

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Mohsen Beheshti

- American Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging (AJNMMI)
- Iranian Journal of Nuclear Medicine (IRJNM)

Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen

- Current Radiopharmaceuticals

4.5 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

- **Arbeitsgemeinschaft Radiochemie und Radiopharmazie / Klinik für Nuklearmedizin** 26. Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft Radiochemie und Radiopharmazie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., Aachen, 20. – 22. September 2018