

Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533411
Fax: +49 9131 8539262
www.nuklearmedizin.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert
Tel.: +49 9131 8533411
Fax: +49 9131 8539262
torsten.kuwert@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Arbeitsgruppe: Imaging and Physics
- Arbeitsgruppe: Molekulare Bildgebung und Radiochemie
- Arbeitsgruppe: Translational Nuclear Medicine

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 45
• Ärzte: 9
• Dozenten: 5
• Forschende: 10
• (davon drittmittelfinanziert: 4)
• Promovierende: 9

Klinische Versorgungsschwerpunkte Sämtliche nuklearmedizinische diagnostische oder therapeutische Verfahren

Forschung

Arbeitsgruppe Imaging and Physics

PI: P. Ritt

Bei der Diagnostik mittels nuklearmedizinischer Bildgebung werden Stoffwechselfunktion sowie Expression und Aktivität von Proteinen in vivo dargestellt. Hierbei wird die Verteilung des Radiotracers, einer radioaktiven Substanz, im Körper gemessen. Die hierfür genutzten Modalitäten sind SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) und PET (Positron Emission Tomography). Durch Kombinationsgeräte aus funktionaler (PET, SPECT) und anatomischer (CT, MRT) Bildgebung wird die Sicherheit der Diagnose verbessert (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRT).

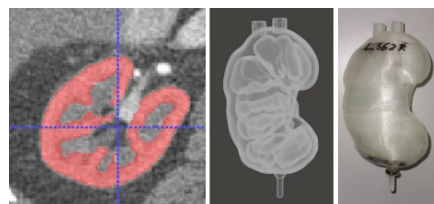
Bei der therapeutischen Nuklearmedizin werden Radiopharmaka zur gezielten Bestrahlung von Gewebe angewandt, insbesondere bei onkologischen Fragestellungen. Typ und verabreichte Dosis des Radiopharmakons werden patientenindividuell auf Basis einer Risiko-Nutzen-Analyse festgelegt. Hierfür ist insbesondere die Ermittlung der Strahlungs-dosis auf Tumore und gesunde Organe essentiell (Dosimetrie).

Die Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe sind die Weiterentwicklung der nuklearmedizinischen Bildgebung und die Verbesserung der bildbasierten Dosimetrie. Hierbei wird

intensiv mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung (FAU), dem Institute for Multiscale Simulation (FAU), der Ostbayerisch-Technischen Hochschule Amberg-Weiden und Siemens Healthineers Molecular Imaging kooperiert. Über den gesamten Berichtszeitraum wurden einzelne Forschungsprojekte durch Siemens Healthineers gefördert.

Bei der SPECT wird die Bildqualität durch Absorption und Streuung von Photonen, den Partialvolumeneffekt (PVE) und Bewegungsartefakte negativ beeinflusst. Insbesondere verschlechtern diese Effekte die Genauigkeit der Quantifizierung von Radioaktivitätskonzentrationen in absoluten Einheiten (z. B. Kilobecquerel pro Milliliter). Die Arbeitsgruppe evaluiert neue Anwendungen und Grenzen der Quantifizierung.

Sowohl PET als auch SPECT weisen eine relativ geringe Ortsauflösung auf, als Folge wird die Anreicherung eines Radiotracers falsch gemessen für Strukturen die kleiner als ~ 1 cm sind. In Abhängigkeit von weiteren umliegenden Strukturen wird die Radiotracer-Menge im Bild entweder über- oder unterschätzt (Partialvolumeneffekt). Um dies zu korrigieren können Modellierungen mittels entsprechender Software-Algorithmen durchgeführt werden. Die Arbeitsgruppe erstellt für die Validierung entsprechender Software vor einem klinischen Routineeinsatz, patientenspezifische Organphantome (Testkörper), basierend auf segmentierten CT oder MRT-Aufnahmen. Die Phantome werden mittels 3D-Druck gefertigt und für die Validierungsmessungen mit radioaktiver Flüssigkeit befüllt. Hierdurch wird sichergestellt, dass neue Algorithmen anhand realitätsnaher Tests geprüft werden.



Patientenspezifisches Nierenphantom. Zunächst wird der entsprechende Bereich im CT-Bild des Patienten segmentiert (links), danach wird das Model mittels Software nachbearbeitet (Mitte) und letztendlich mittels 3D-Druck gefertigt (rechts).

Bildbasierte Dosimetrie nuklearmedizinischer Therapien werden bisher nur für einzelne volumes of interest (VOI), z. B. Organe oder Tumore, durchgeführt. Hierdurch wird die Dosis (gemessen in der Einheit Gray) nur als Mittelwert über die gesamte VOI bestimmt. Informationen über Inhomogenität der Dosisverteilung innerhalb einer VOI sind damit nicht verfügbar und in die in der konventionellen Strahlentherapie etablierte Techniken wie Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) sind nicht anwendbar. Die Arbeitsgruppe entwickelt Methoden, um Dosiswerte pro Voxel und damit DVH zu errechnen. Hierzu werden beispielsweise Simulationen des Strahlungstransports (Monte-

Carlo) eingesetzt.

Molekulare Bildgebung und Radiochemie

PI: O. Prante

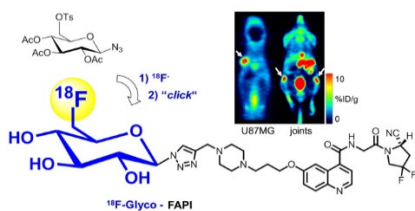
Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik beruht auf der bildlichen Darstellung der Verteilung radioaktiv markierter Substanzen, der so genannten Radiopharmaka, im Körper von Patienten. Für die Verteilung der Radiopharmaka im Körper sind ihre Interaktionen mit den Funktionsproteinen des Organismus verantwortlich; deshalb lassen sich mit nuklearmedizinischen Verfahren, wie beispielsweise der PET, Rückschlüsse auf die Krankheiten begleitende oder auch verursachende Stoffwechselstörungen ziehen. Für diese Verfahren der funktionellen Bildgebung hat sich seit einigen Jahren der Begriff der molekularen Bildgebung eingebürgert.

Die Forschungsschwerpunkte der Professur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie sind die Entwicklung neuer radiochemischer Methoden für die Herstellung von Radiopharmaka, die präklinische Charakterisierung neuer Radiopharmaka in vitro und in vivo sowie die Translation neuer Radiopharmaka in die Klinik für die Anwendung am Patienten. In den Forschungslaboren im Translational Research Center (TRC) des Universitätsklinikums sind im Berichtszeitraum u.a. Arbeiten über die Entwicklung neuer F-18-markierter Neuropeptid-Y1-Rezeptorliganden erfolgt, die für die PET-Diagnostik des Mammakarzinoms zunächst im Tiermodell bewertet wurden. In einem weiteren DFG-geförderten Projekt wurden neue Radiopharmaka für die Diagnostik des Prostatakarzinoms entwickelt, indem Liganden, die an das Prostata-spezifische Antigen (PSMA) binden, mit F-18-markierten Glycosylresten konjugiert wurden. Diese Methodik führt zu Radiopharmaka, die eine verbesserte Nieren-Auswaschung besitzen und somit die Bildgebung von Tumoren im Bereich der Niere verbessern können.

Im Jahr 2020 gelang unserer Arbeitsgruppe die erste Synthese eines F-18-markierten FAP-Inhibitors, der im Vergleich mit Ga-68-FAPI-04 in tierexperimentellen Studien evaluiert wurde (siehe Abbildung). F-18-Glyco-FAPI bindet in fibrotischem Gewebe und zeigt eine erhöhte Aufnahme in Gelenke, so dass dieses PET-Radiopharmakon für die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis eine Weiterentwicklung darstellen kann. Die Entwicklung aller neuen Radiotracer wird präklinisch mit Hilfe der Kleintier-PET-Bildgebung leistungsstark unterstützt.

Die radiopharmazeutischen Projekte wurden durch die DFG gefördert und finden in enger Kooperation mit dem Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie (Naturwissenschaftliche Fakultät) statt. Seit 2020 fördert das BMBF den BICRA-Forschungsverbund, (Kooperation mit der Uni Würzburg und der Uni Münster), in dem unsere Arbeitsgruppe die Entwicklung schneller und zielgerichteter Radiopharmaka vorantreibt. Des Weiteren unterstützt die FAU unsere

radiopharmazeutischen Forschungsprojekte im Rahmen der Emerging Field Initiative (EFI). Die Professur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie betreibt die GMP (Good Manufacturing Practice)-Radiopharmazie der Nuklearmedizinischen Klinik und besitzt die Herstellerlaubnis für Radiopharmaka (gemäß §13 AMG). Zurzeit werden sieben verschiedene Radiopharmaka, vorwiegend für die Tumordiagnostik, für die Anwendung in der Klinik hergestellt. Über die translationale Forschung ist es uns im Berichtszeitraum erfolgreich gelungen, ^{68}Ga -FAP-04 und ^{18}F -PSMA-1007 für die Diagnostik fibrotischer Erkrankungen und des Prostatakarzinoms für die Anwendung am Patienten zur Verfügung zu stellen. Die translationalen Forschungsprojekte unserer Arbeitsgruppe entwickeln innovative Radiopharmaka für die Diagnostik und die Radiotherapie, die über Herstellungsprozesse in der GMP-Radiopharmazie zeitnah für die Anwendung am Patienten verfügbar gemacht werden können.



Radiosynthese des F-18-fluorglycosylierten FAP-Inhibitors: Eine Click-Chemie-basierte Markierungsmethode macht erstmals einen F-18-markierten Radiotracer für die Diagnostik fibrotischer Erkrankungen zugänglich.

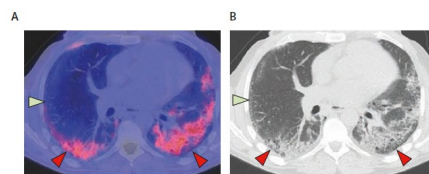
Arbeitsgruppe: Translational Nuclear Medicine

PI: Christian Schmidkonz

Die Arbeitsgruppe Translational Nuclear Medicine beschäftigt sich mit der Translation präklinisch entwickelter Methodik in die klinische Molekulare Bildgebung und Radiotherapie.

Radioliganden, die an das prostate-specific membrane antigen (PSMA) binden, haben die Diagnostik des Prostatakarzinoms und seiner Rezidive revolutioniert. Bisher gab es einschlägige Substanzen nur für die vergleichsweise kostspielige PET. Im Rahmen einer Kooperation mit den Firmen Progenics (Tarrytown, NY, USA) und ROTOP (Dresden) steht der Klinik mit dem Tc-99m-MIP 1404 ein Radiopharmakon für die SPECT/CT zur Verfügung. Dieses bisher nicht zugelassene Produkt konnte unter Maßgabe des §13(2b) AMG klinisch eingesetzt werden. Die durch die Arbeitsgruppe vorgenommene Analyse der primär aus klinischen Gründen erhobenen Bildgebungsdaten führte zu einer Vielzahl von Publikationen, die für den klinischen Einsatz der Substanz und derzeit geplante Zulassungsstudien einen wichtigen Ausgangspunkt liefern. Bisher bei rheumatologischen Krankheiten eingesetzte nuklearmedizinisch-diagnostische Verfahren erfassen vor allem deren akut-entzündliche Aktivität. An das fibroblast activating protein (FAP) bindende PET-Tracer adressieren das bindegewebige Stroma von Tumoren und sind primär für die onkologische Diagnostik entwickelt worden. In Erlangen werden sie auch für die Darstellung fibrotisch aktivierter Prozesse bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt, da diese erheblichen Krankheitswerte haben und mit neuen Substanzen auch therapeutisch adressierbar sind. Erste wissenschaftliche Arbeiten der Arbeitsgruppe belegen diesen Paradigmen-

wechsel von einer eher unspezifischen Entzündungsdarstellung zu einem pathogenetisch orientierten Fibroseimaging.



^{68}Ga FAP PET/CT zur Diagnostik der Systemischen Sklerose assoziierter Lungenfibrose

^{68}Ga -FAP-04-PET/CT bei Patienten mit systemischer Sklerose assoziierter Lungenfibrose.

(A) Repräsentatives Bild eines ^{68}Ga -FAP-04-PET/CT-Scans eines Patienten mit selektiver ^{68}Ga -FAP-04-Aufnahme in fibrotischen Bereichen des unteren linken und unteren rechten Lungenlappens (rote Pfeile), jedoch nicht in nicht fibrotischen Bereichen wie dem Mittellappen (grüner Pfeil). (B) Die entsprechende CT-Komponente bestätigt, dass die im PET-CT sichtbare ^{68}Ga -FAP-04-Traceraufnahme ausschließlich in Bereichen des fibrotischen Lungenparenchyms vorhanden ist.
© The Lancet-Rheumatology

In einem interdisziplinären Forschungsprojekt mit der pädiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen erfolgte die klinische Translation der bisher nur präklinisch genutzten zirkulierenden Tumor-DNA als Tumormarker zur frühzeitigen Detektion eines Ewing-Sarkom-Rezidiv. Hierfür wird die Kombination der aus dem Blut gewonnenen zirkulierenden Tumor-DNA die als Marker für ein Tumorrezidiv fungiert, sowie der ^{18}F -FDG PET/CT als bildgebendes Verfahren zur Rezidivlokalisierung genutzt. Dies stellt ein neuartiges Verfahren dar, da spezifische Tumormarker für das Ewing-Sarkom bisher klinisch nicht verfügbar waren. Zukünftig soll diese Kombination aus Bildgebung und molekularer DNA-Analyse das Tumorrezidiv möglichst frühzeitig im Körper lokalisieren und somit einer gezielten Behandlung zuzuführen, um die Prognose der Patienten zu verbessern. Die Abschätzung der im Rahmen der nuklearmedizinischen Radionuklidtherapien deponierten Strahlendosen im Tumorgewebe stellt aufgrund der Tumorerogenität und der patientenindividuellen Stoffwechsel- und Ausscheidungskinetik eine Herausforderung dar. In der nuklearmedizinischen Klinik konnten, in Zusammenarbeit mit der Universität Regensburg, Algorithmen der künstlichen Intelligenz entwickelt werden, um genauere Abschätzungen von Strahlendosen im Tumorgewebe und in kritischen Organen, wie der Niere zu ermöglichen. Durch den Einsatz von Monte-Carlo Simulationen, ist es gelungen eine patientenindividuelle, im Vergleich zur bisher genutzten MIRD Standardmethode genauere, voxelweise Dosisabschätzung zu erreichen und diese in der Planung von nuklearmedizinischen Therapien einzusetzen.

Lehre

Der Lehrstuhl leistet curriculare Lehre für Studierende der Medizin, des Medical Process Optimizing, der Molekularen Medizin und der Medizintechnik. Zusätzlich leistet er in umfangreicher Weise fachspezifische Fortbildung in der Region Mittel- und Oberfranken. Der Professor für Molekulare Bildgebung und Radiochemie ist zusätzlich in das Lehrangebot der Studiengänge Chemistry und Molecular

Science an der Naturwissenschaftlichen Fakultät integriert.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, Agarwal R, Götz TI, Soare A, Cordes M, Prante O, Bergmann C, Kleyer A, Ritt P, Maschauer S, Hennig P, Toms J, Köhner M, Manger B, Stone JH, Haberkorn U, Baeuerle T, Distler JHW, Agaimy A, Kuwert T, Schett G, Ramming A. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov;79(11):1485-1491.

Schmidkonz C, Krumbholz M, Atzinger A, Cordes M, Goetz TI, Prante O, Ritt P, Schaefer C, Agaimy A, Hartmann W, Rössig C, Fröhlich B, Baeuerle T, Dirksen U, Kuwert T, Metzler M. Assessment of treatment responses in children and adolescents with Ewing sarcoma with metabolic tumor parameters derived from ^{18}F -FDG-PET/CT and circulating tumor DNA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jun; 47(6):1564-1575.

Toms J, Kogler J, Maschauer S, Daniel C, Schmidkonz C, Kuwert T, Prante O. Targeting Fibroblast Activation Protein: Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of an F-18-Labeled FAP Inhibitor. *J Nucl Med.* 2020, 61(12):1806-1813

Potemkin R, Strauch B, Kuwert T, Prante O, Maschauer S. Development of F-18-Fluoroglycosylated PSMA-Ligands with Improved Renal Clearance Behavior. *Mol Pharm.* 2020, 17(3):933-943

Internationale Zusammenarbeit

A.H. Vija, PhD, Siemens Molecular Imaging, Hoffmann Estates, MI, USA

A. Opanowski, Progenics Pharmaceuticals, New York: USA

Dr. R. Haubner, Department of Nuclear Medicine, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck: Österreich

Prof. Dr. M. Pomper, Johns Hopkins University, Baltimore: USA

Prof. Dr. P. Riss, University of Oslo, Oslo: Norwegen