

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Tracerentwicklung und Tracerherstellung für die onkologische Bildgebung
mittels Positronen-Emissions-Tomographie**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach

Experimentelle Nuklearmedizin

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Simon Lindner
geboren in Regensburg

München 2020

Inhaltsverzeichnis

I. Vorwort	3
II. Einführung	4
A. Silizium-Fluor-Akzeptoren (SiFAs)	6
B. Automatisierung von Radiosynthesen	8
C. Methoden zur Trocknung von Fluorid-18 für Radiomarkierungen.....	10
D. Das Konzept der Multimerisierung von Peptid-Rezeptorliganden	11
E. Produktion von PET-Radionukliden.....	12
III. Wissenschaftliche Arbeiten	14
A. Strukturoptimierung von [¹⁸ F]SiFA-gekoppelten Bombesin- und RGD-Derivaten.....	14
B. Optimierung der Radiomarkierung von [¹⁸ F]SiTATE	16
C. Translation von [¹⁸ F]SiTATE in die Klinik und first-in-human Anwendung.....	17
D. Automatisierung von [¹⁸ F]SiTATE auf der Scintomics GRP™ Platform.....	19
E. Untersuchungen zur Kartuschen-basierten Trocknung von [¹⁸ F]Fluorid.....	20
F. Multimerisierung von ⁶⁸ Ga-markierten GRP-Rezeptorliganden	22
G. Heterodimerisierung von ⁶⁸ Ga-markierten GRP- und VPAC ₁ -Rezeptorliganden.....	23
H. Die Produktion von Kupfer-64.....	25
IV. Zusammenfassung	27
V. Abkürzungsverzeichnis	29
VI. Literaturverzeichnis	31
VII. Schriftenverzeichnis	36
A. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor.....	36
B. Originalarbeiten als Koautor	37
C. Reviews.....	40
D. Abstracts.....	40
VIII. Danksagung	46

I. Vorwort

Das Fachgebiet der Radiopharmazeutischen Chemie beschäftigt sich mit der Produktion von medizinisch nutzbaren Radionukliden über die Entwicklung von Radiopharmaka für die diagnostische Bildgebung und Therapie, bis zur GMP (good manufacturing practice) -gerechten Radiopharmaka-Herstellung und -Prüfung im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG). Damit ist die Radiopharmazie ein essentieller Bestandteil der nuklearmedizinischen Versorgung. Die primäre Aufgabe besteht darin, radioaktive Pharmaka für Diagnostik und Therapie in der Patientenversorgung bedarfsgerecht zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus sind Forschungsarbeiten im radiochemischen und -pharmazeutischen Fachgebiet grundlegend für die Weiterentwicklung und Verbesserung der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie.

In der vorliegenden Habilitationsschrift im Fach „Experimentelle Nuklearmedizin“ werden grundlegende Forschungsarbeiten zum Thema der Herstellung und Entwicklung neuer Radiopharmaka für die onkologische Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zusammengefasst und deren Bedeutung für das Fachgebiet erläutert.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse der Forschungsarbeiten wurden in Originalarbeiten veröffentlicht und bilden die Grundlage der hier vorliegenden, kumulativen Habilitationsleistung.

II. Einführung

Die PET ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren der modernen Nuklearmedizin. Dabei werden radioaktiv markierte molekulare Sonden („Tracer“) verabreicht, die in kleinsten Stoffmengen eingesetzt im Allgemeinen keine pharmakologische Wirkung hervorrufen.¹ Durch die beim radioaktiven Zerfall des Radionuklids emittierten Positronen und darauffolgenden Sekundärprozessen werden Gammaquanten ausgesendet, die außerhalb des Patienten detektiert werden. Die dabei erhaltenen Signale werden anschließend zu Bildern rekonstruiert. Tracer können auf Grund ihrer spezifischen Anreicherungsmechanismen bestimmte biochemische Prozesse *in vivo* sichtbar machen. Dadurch lassen sich sehr genaue Aussagen zu Funktion und Stoffwechsel der jeweiligen Zielorgane treffen. Gerade in der onkologischen Bildgebung können so Tumorerkrankungen frühzeitig erkannt und entsprechende Therapiemaßnahmen getroffen werden. Die spezifische Anreicherung beruht auf einer besonders hohen Affinität des Tracers zu einer bestimmten Zielstruktur („Target“). Solche Zielstrukturen sind häufig auf der Tumorzelloberfläche überexprimierte Rezeptoren, die durch hochaffine Liganden adressiert werden können. Das erhöhte Expressionslevel der Rezeptoren auf den Tumorzellen im Gegensatz zu normalen Zellen führt zusammen mit maßgeschneiderten hochaffinen Rezeptorliganden zu einer verstärkten Anreicherung des Tracers im Tumor und damit zu einer hohen Signalintensität und einem starken Kontrast im Bild. Die Identifizierung immer neuer Targets treibt die Entwicklung neuer diagnostischer Radiopharmaka für die Bildgebung onkologischer Erkrankungen an. Durch die Diversifizierung und die Implementierung neuer PET-Tracer in der Klinik können bisher nicht adressierbare spezifische Stoffwechselprozesse visualisiert und somit Verbesserungen in Diagnose, Verlaufs- und Therapiekontrolle erzielt werden. Die breiten Anwendungsmöglichkeiten und der schnelle Fortschritt der PET zieht aber auch einen hohen Bedarf an radiochemischen Methoden und radiopharmazeutischer Forschungsarbeit nach sich.

Ein zentraler Bestandteil dieser Arbeiten besteht in der chemischen Entwicklung effizienter und praktikabler Radiomarkierungsstrategien. Häufig wird das Radionuklid Fluor-18 eingesetzt, da es in einem Zyklotron schnell und kostengünstig hergestellt werden kann und für die Bildgebung hervorragende physikalische Eigenschaften besitzt.² Ein breites Spektrum an direkten und indirekten Markierungsmethoden unter Benutzung von prosthetischen Gruppen steht zur Verfügung und hat in zahlreichen Beispielen Anwendung in repräsentativen

oder klinisch relevanten PET Tracern gefunden.³⁻⁴ Neue Verfahren sind trotzdem notwendig, um in schneller und vereinfachter Weise Zugang zu neuen Strukturen unter milderen Bedingungen zu erhalten. Neben Fluor-18 (Halbwertszeit 109.8 min) und anderen häufig eingesetzten PET-Radionukliden mit kurzer Halbwertszeit wie Kohlenstoff-11 (20.4 min) und Gallium-68 (67.7 min) bieten langlebige PET-Radionuklide wie Kupfer-64 (12.7 h) auch die Möglichkeit der Bildgebung an späten Zeitpunkten und somit die Möglichkeit, langsame Stoffwechselprozesse abzubilden. Die Herstellungsverfahren für langlebige PET-Nuklide sind jedoch komplex und wenig standardisiert und müssen daher vor Ort etabliert werden, um die Verfügbarkeit der Nuklide jeder Zeit gewährleisten zu können.

Neben Fragen der chemischen Synthese bilden die pharmazeutische Entwicklung und Evaluierung potentieller PET-Tracer einen wichtigen Schwerpunkt. Für die Visualisierung von Tumoren spielen spezifische Peptid-Liganden eine herausragende Rolle und gehören inzwischen zum Standardrepertoire in der klinischen Routinediagnostik mittels PET, da sie sich durch hohe Bindungsaffinitäten zum jeweiligen Rezeptor und gute Tumorpenetration auszeichnen.⁵ Zudem lösen sie in der Regel keine Immunantwort aus und weisen eine vergleichsweise kurze Blutzirkulation auf, da sie schnell ausgeschieden und aus gesundem Gewebe eliminiert werden. Damit sich die radiomarkierten Peptide selektiv im Tumor anreichern, müssen in der Regel deren pharmakokinetische Eigenschaften optimiert werden. Dafür werden die Peptide schrittweise modifiziert, und dann durch erneute pharmazeutische Testung bewertet. Die Herstellung und Strukturoptimierung zur Verbesserung der Pharmakokinetik sowie die Einführung von Strukturmotiven für die Radiomarkierung ist eine zentrale Aufgabe bei der Entwicklung von Peptiden als Biovektoren für die Bildgebung mittels PET.

Zuletzt ist die Translation forschungsbasierter Tracer in die Klinik grundlegende Voraussetzung für die klinische Anwendung. Dabei müssen Vorgaben des Arzneibuchs sowie der GMP-Richtlinien berücksichtigt und bestmöglich umgesetzt werden, um eine gleichbleibende Qualität der hergestellten Produkte und damit die Sicherheit der Patienten, sowie eine hohe Zuverlässigkeit der Verfahren garantieren zu können. In diesem Zusammenhang kommt der Automatisierung der Radiopharmaka-Herstellung für die klinische Patientenversorgung eine besondere Bedeutung zu. Die Umsetzung von Radiosynthesen auf automatisierte Synthesemodule ist daher ein zentraler Aspekt radiopharmazeutischer Entwicklung. Dabei

kann die Entwicklung neuer Konzepte für die automatisierte Herstellung von Tracern einen Beitrag leisten, um zukünftigen Anforderungen einer patientenindividualisierten Versorgung gerecht zu werden.

In den folgenden Kapiteln werden die im Rahmen der Habilitationsleistung bearbeiteten Fragestellungen im Detail erläutert und die Bedeutung für das Fachgebiet diskutiert.

A. Silizium-Fluor-Akzeptoren (SiFAs)

Eine hohe radiochemische Ausbeute, hohe spezifische Aktivitäten, hohe Effizienz und zuverlässige Methodik sind entscheidende Parameter für erfolgreiche Radiomarkierungsstrategien, die aber in vielen Fällen nur unzureichend sind. ^{18}F -markierte Tracer sind häufig durch nukleophile Substitution an aliphatischen oder aromatischen Molekülstrukturen zugänglich. Dafür sind jedoch in der Regel erhöhte Temperaturen, lange Reaktionszeiten und multiple Syntheseschritte notwendig. Neben der chemischen Abspaltung von Schutzgruppen an basensensitiven Funktionalitäten ist meist auch eine Aufreinigung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erforderlich. Solche arbeitsintensiven Prozesse sind aufwendig und stellen eine hohe Anforderung an Laborausüstung und gehen aufgrund der langen Synthesedauer zu Lasten der radiochemischen Ausbeute und spezifischen Aktivität des hergestellten Tracers. Alternative Methoden sind notwendig, die den konventionellen Techniken überlegen sind.

Die Silizium-Fluor-Akzeptoren (SiFAs) sind eine wertvolle Alternative zu den konventionellen Radiomarkierungsstrategien und haben zu deutlichen Verbesserungen im Herstellprozess geführt.⁶⁻⁸ Sie beruhen auf einer Isotopenaustauschreaktion, deren Bedingungen für die Markierung sehr mild sind. Die Markierung läuft in der Regel bereits bei Raumtemperatur und in leicht saurem Medium ab und verhindert so die Bildung von Nebenprodukten, so dass eine Kartuschen-basierte Aufreinigung des markierten Produktes meist ausreicht. Wasserfreie Reaktionsbedingungen werden durch eine Kartuschen-basierte Trocknung von Fluorid-18 erreicht.⁹⁻¹⁰ Sie ersetzt die sonst übliche zeitintensive azeotrope Trocknung. Reaktionszeiten sind üblicherweise sehr kurz. Damit wird die Gesamt-Synthesedauer deutlich reduziert. Zwar gehen Isotopenaustauschreaktionen oft mit niedrigen spezifischen Aktivitäten einher, da Edukt nicht vom radiomarkierten Produkt abgetrennt werden kann. Jedoch ist es möglich, die

benötigte Menge an Markierungsvorläufer so weit zu reduzieren, dass trotz dieser Einschränkung eine ausreichend hohe spezifische Aktivität gewährleistet ist.

Die physikalisch-chemische und biologische Evaluierung von SiFA-gekoppelten Radiotracer *in vitro* und im Tiermodell hat gezeigt, dass die hohe Lipophilie der Verbindungen zu einer ungünstigen Bioverteilung führen kann.¹¹ Dies zeigte sich vor allem in niedriger Tumoranreicherung, hepatobiliärer Ausscheidung und hohem Hintergrundsignal als Folge von unspezifischer Bindung. Ein verstärkter Fokus lag daher auf der Strukturoptimierung SiFA-gekoppelter Radiotracer. Die Arbeiten wurden an Hand von Bombesin-Analoga, Liganden des Gastrin-releasing-peptide (GRP)-Rezeptors, und RGD-Derivaten (Ein-Buchstaben-Code für Arginin-Glycin-Asparaginsäure), die an $\alpha_v\beta_3$ -Integrine binden, durchgeführt. GRP-Rezeptoren sind auf Tumorgewebe wie Prostata-, Brust-, Ovarial-, Lungen-, und Magen-Darmkarzinomen überexprimiert und eignen sich daher als Target für die Visualisierung von Tumoren.¹²⁻¹³ Integrine hingegen sind Zelladhäsionsrezeptoren in sich neu bildenden Blutgefäßen wachsender Tumore. Die Bildgebung von Integrinen mit radiomarkierten RGD-Derivaten stellt daher die Angiogenese als Maß für Tumorwachstum und Metastasierung dar.¹⁴⁻¹⁵

In einer Arbeit von Niedermoser et al. konnte die Optimierung der Pharmakokinetik an Hand von [¹⁸F]SiTATE gezeigt werden, einem SiFA-gekoppelten Octreotid-Derivat zur Bildgebung neuroendokriner Tumoren (NET).¹⁶ NETs gehören zu einer heterogenen Gruppe von Neoplasmen ausgehend von neuroendokrinen Zellen des Verdauungstrakts, der Bauchspeicheldrüse, sowie der Lunge. Sie sind charakterisiert durch eine Überexpression von Somatostatin (sst)-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, die durch sst-spezifische Radioliganden adressiert werden können und daher für diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Nuklearmedizin eingesetzt werden.¹⁷ Positronen-Emissions-Tomographie/Computer Tomographie (PET/CT) mit den radiomarkierten sst-Analoga [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC ist derzeit der klinische Standard in der Diagnostik von NETs, da sie eine hohe Affinität zum sst-Rezeptor und eine hohe Stabilität *in vivo* besitzen.¹⁸ Gallium-68 kann durch Elution von ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generatoren gewonnen werden und lässt sich leicht und effizient durch Komplexbildung mit DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) an den Peptidliganden koppeln. Die einfache Markierungsschemie hat zur Entwicklung von sogenannten Markierungsbestecken (Kits) geführt, die den synthetischen Aufwand minimieren und Nuklearmediziner dazu befähigt, unabhängig von zentralen klinischen

Einrichtungen und ohne komplexe Ausstattung wie Zyklotron und Reinraum zu praktizieren. Allerdings ist die Verfügbarkeit von FDA- oder EMA-zugelassenen $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ -Generatoren in den letzten Jahren stark eingeschränkt, und stark steigende Preise für entsprechende Generatoren treiben die Kosten der Patientenversorgung in die Höhe.¹⁹ Zudem limitieren die relative kurze Halbwertszeit von Gallium-68 (67.7 Minuten) und die niedrige aus Generatoren verfügbare Aktivitätsmenge die Anwendbarkeit in der Klinik. Zwar gibt es inzwischen erste Veröffentlichungen, größere Mengen an Gallium-68 am Zyklotron herzustellen.²⁰⁻²³ Diese Methoden sind jedoch noch in einer frühen Entwicklungsphase und müssen sich zukünftig in der klinischen Routine erst bewähren. Fluor-18 hingegen ist das bevorzugte Radionuklid für PET, da es gegenüber Gallium-68 einige Vorteile hat. Die längere Halbwertszeit (109.8 Minuten) erleichtert die Logistik und das Patientenmanagement erheblich. Zudem ermöglicht die niedrige Positronenenergie (635 keV vs. 1.92 MeV für Gallium-68) eine hohe Auflösung der PET-Bilder. Die Herstellung von Fluorid-18 am Zyklotron ist im Gegensatz zu Gallium-68 schon seit Langem etabliert und kann kosteneffizient und bedarfsgerecht erfolgen. Wegen seiner einfachen Markierungsschemie, der logistischen und ökonomischen Vorteile und der hervorragenden Bildgebungseigenschaften besitzt [^{18}F]SITATE großes Potential für die Diagnostik von NETs. Ziel dieser Arbeit war daher die Translation von [^{18}F]SITATE in die Klinik, einschließlich der Etablierung einer vollautomatisierten Synthese sowie der ersten klinischen Anwendung des Tracers am Patienten.

B. Automatisierung von Radiosynthesen

Eine regelmäßige klinische Anwendung eines PET-Tracers am Patienten macht aus strahlenschutzrechtlichen sowie qualitätsrelevanten Gesichtspunkten die Automatisierung des Herstellungsprozesses erforderlich. Auf der einen Seite wird das Produktionsteam vor Strahlenexposition geschützt. Auf der anderen Seite können so die gegenwärtigen GMP-Standards und dadurch eine gleichbleibende Qualität der Produkte gewährleistet werden. Der Einsatz von modernen Synthesepattformen für die automatisierte Herstellung von Radiopharmaka ist daher essentiell.

Bisherige Syntheseapparaturen waren häufig Kapillar-basierte Systeme, die eine konventionelle serielle Ventilanordnung mit Verbindungsleitungen für den Flüssigkeitstransport nutzen. Um Kreuzkontaminationen in aufeinanderfolgenden Synthesen

zu vermeiden, sind validierte Reinigungsprozeduren notwendig. Aus diesem Grund haben sich in jüngster Zeit Kassetten-basierte Synthesemodule durchgesetzt. Sämtliche Reaktionsschritte sind auf Einweg-Kassetten integriert, die durch externe Aktuatoren gesteuert werden. Die Kassetten können nach Gebrauch entsorgt werden. Auf diese Weise wird verhindert, dass die Syntheseinheit in Kontakt mit pharmazeutischen Inhaltsstoffen gelangen kann. Trotz der limitierten Flexibilität dieser Systeme konnten bereits komplexe mehrstufige Protokolle wie die Synthese von [^{18}F]F-DOPA via nukleophile Substitution realisiert werden.²⁴ Daher sind solche Module inzwischen weit verbreitet und in den meisten Kliniken verfügbar. Eine häufig genutzte Plattform ist das GRPTM (good radiopharmaceutical practice)-Modul der Firma Scintomics. Es hat sich bereits in der klinischen Routine für die Herstellung von [^{18}F]F-rhPSMA, einem SiFA-konjugierten Tracer zur Diagnostik von Prostata Tumoren, bewährt.²⁵ Ziel dieser Arbeit war, unter Verwendung des GRPTM-Moduls einen automatisierten Herstellprozess für [^{18}F]SiTATE zu entwickeln. Darüber hinaus wurde besonderes Augenmerk auf die Einhaltung der Spezifikationen und Freigabekriterien der Qualitätskontrolle gelegt, um die Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs zu erfüllen.

Kassetten-basierte Systeme sind in der Lage, große Chargen eines einzelnen Radiotracers mit hoher Radioaktivitätskonzentration für die klinische Routinediagnostik herzustellen. Andererseits wird es zukünftig im Rahmen einer patientenindividualisierten Diagnostik immer wichtiger werden, einzelne Patientendosen vieler verschiedener Radiotracer für unterschiedliche Anwendungen bereitzustellen. Neue Entwicklungen konzentrieren sich daher auf deutlich flexiblere Plattformen, die neben großen Chargen auch kleine Einzelpatientendosen herstellen können und für den Einsatz verschiedener Radionuklide kompatibel sind. Dies geht einher mit einer Miniaturisierung aller Komponenten, so dass kleinere und kompaktere Synthesemodule entstehen, die einen deutlich reduzierten apparativen und infrastrukturellen Aufwand erfordern und damit die Produktionskosten senken. Ein vielversprechender Ansatz ist die Entwicklung von „Lab-on-chip“-Systemen wie die von GE Healthcare entwickelte Plattform namens ISAR.²⁶⁻²⁷ Der gesamte Produktionsprozess wird auf einem Einweg-Chip integriert. Er enthält sämtliche funktionelle Komponenten wie kapillarbasierte Flüssigkeitspfade, on-chip Reaktoren und on-chip Ventile, die sich individuell steuern und frei miteinander kombinieren lassen und im Gegensatz zu konventionellen Synthesepattformen mit serieller Anordnung der Ventile auch parallel

durchgeführte Reaktionsschritte zulassen. Alle funktionellen Elemente sind in eine Hardware-Peripherie integriert, die über eine eigens entwickelte Software gesteuert wird und damit einen vollautomatisierten Ablauf von Radiosynthesen erlaubt. Im Zuge der Implementierung der Radiosynthese von [^{18}F]FDG (Fluordesoxyglukose) on-chip wurden methodische Arbeiten der Kartuschen-basierten Trocknung (siehe nächstes Kapitel) mit Hilfe von ISAR realisiert.

C. Methoden zur Trocknung von Fluorid-18 für Radiomarkierungen

Wegen der Kurzlebigkeit der meisten klinisch relevanten Radionuklide für PET ist eine zeitsparende Herstellung der Tracer anzustreben. Gerade Radiomarkierungen mit Fluor-18 sind besonders zeitintensiv, da das Radionuklid zunächst durch Phasentransfer in eine wasserfreie Umgebung überführt werden muss, bevor es über eine aliphatische oder aromatische nukleophile Substitution mit einem Markierungsvorläufer zur Reaktion gebracht werden kann. Fluorid-18 entsteht durch Protonenbeschuss von ^{18}O -angereichertem Wasser. In wässriger Umgebung ist das Fluorid-18-Ion vollständig hydratisiert und auf Grund der geringen Nukleophilie unreaktiv. Fluorid-18 wird daher in der Regel azeotrop getrocknet und anschließend Kryptand-vermittelt oder unter Verwendung eines Phasentransferkatalysators in einem organischen Medium gelöst.²⁸ Während dieses langwierigen Prozesses geht ein wesentlicher Anteil der Aktivität bereits durch natürlichen radioaktiven Zerfall, sowie unspezifische Adsorption von Fluorid-18 an der Reaktoroberfläche verloren.

Viele Forschungsarbeiten zielen auf die Entwicklung neuer Strategien und Methoden ab, um kürzere Synthesezeiten zu erreichen und die chemische Komplexität solcher Verfahren zu verringern. Als vielversprechende Alternative der Fluor-18-Aktivierung hat sich dabei die Kartuschen-basierte Trocknung erwiesen, bei der Fluorid-18 lediglich mittels einer stationären Phase vom Wasser abgetrennt und anschließend in einem organischen Medium gelöst wird. Dadurch werden azeotrope Trocknungsschritte umgangen. Bisher wurden mit quartären Ammoniumsalzen modifizierte²⁹ und konditionierte Festphasen³⁰⁻³¹ oder starke Phosphazenenbasen³² verwendet. Neuere Arbeiten zeigen, dass sich ein Phasentransfer auf fester Phase auch mittels Onium-Vorläuferverbindungen³³⁻³⁴ und mit an der Festphase adsorbierten Phosphonium Boranen erreichen lässt.³⁵ Bereits bei der SiFA-Technologie wurde eine ähnliche Methodik mit konventionellen Kryptanden verwendet.⁹⁻¹⁰ Im Rahmen der Automatisierung von [^{18}F]FDG auf der Lab-on-Chip Plattform ISAR wurden methodische

Arbeiten zur Kartuschen-basierten Trocknung durchgeführt, um die Herstellung von [^{18}F]FDG weiter zu vereinfachen und zu beschleunigen.

D. Das Konzept der Multimerisierung von Peptid-Rezeptorliganden

Der Bedarf an neuen radiomarkierten Peptid-Rezeptorliganden mit verbesserter Bioverteilung ist hoch, so dass neue Strategien zur Optimierung der Pharmakokinetik entwickelt und evaluiert werden müssen. Viele Peptide zeigen in der präklinischen Evaluierung eine eingeschränkte Stabilität, was eine kurze biologische Halbwertszeit und eine schnelle Ausscheidung nach sich zieht und zwangsläufig zu einem hohen Hintergrundsignal und niedriger Tumoranreicherung führt. Eine Verbesserung hinsichtlich der Stabilität und Pharmakokinetik kann durch Multimerisierung erreicht werden, indem mehrere Kopien ein und desselben Peptids kovalent miteinander verknüpft werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die gleichzeitige Bindung beider Liganden an das jeweilige Target und die höhere lokale Konzentration des Liganden in direkter Umgebung des Rezeptors zu einer Erhöhung der Avidität führen. Im Falle der Dissoziation einer der beiden Liganden ist die Wahrscheinlichkeit einer wiederholten Rück-Bindung groß, da der Ligand durch die Bindung des zweiten Liganden in unmittelbarer Nähe zum Target gehalten wird. Positive Effekte konnten bereits durch Multimerisierung von RGD-Peptiden gezeigt werden.³⁶⁻³⁸ Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese und *in vivo*-Evaluierung multimerer GRP-Rezeptorliganden.

Neuere Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass Tumore mehrere Rezeptortypen gleichzeitig exprimieren und somit ein heterogenes Expressionsprofil oder eine im Verlauf der Tumorerkrankung veränderte Rezeptordichtevertelung aufweisen können.^{17, 39-41} Monomere können lediglich einen Rezeptor adressieren und können daher nur diejenigen Läsionen detektieren, die auch diesen Rezeptor exprimieren. Dementsprechend können Tumoren oder Metastasen unter konventionellen Bedingungen häufig nicht erfolgreich detektiert werden, so dass eine effiziente und vollständige Lokalisation von malignem Gewebe nicht möglich ist. Die Kombination mehrerer spezifisch bindender, rezeptoraffiner Peptide zu neuen kovalent verbundenen hetero-multivalenten Radiokonjugaten, die potentiell mehrere Rezeptoren synergistisch adressieren können, könnten daher gegenüber herkömmlichen monomeren Peptiden erhebliche Vorteile haben. Neben den bereits erwähnten Vorteilen der Multimerisierung könnten mit hetero-multivalenten Verbindungen aufgrund der rein

statistisch erhöhten Zahl an zugänglichen Rezeptoren mit höherer Wahrscheinlichkeit auch Tumorzellen mit heterogener Rezeptorexpression detektiert und so die Sensitivität der Tumordetektion sowie die Retention im Tumor erhöht werden. Mit der Entwicklung neuer multimerer Peptid-Rezeptorliganden kann daher die Visualisierung von Tumoren potentiell verbessert werden. Beispielhaft wurde dieser Ansatz an heterobivalenten Peptiden bestehend aus GRP-Rezeptor-adressierenden Bombesin-Analoga und VPAC₁-Rezeptor bindenden Liganden untersucht. Beide Rezeptortypen werden gleichzeitig oder komplementär auf Prostata-, Brust- und Magen-Darmkarzinomen exprimiert.⁴²⁻⁴⁵

E. Produktion von PET-Radionukliden

Für medizinische Zwecke nutzbare Positronen-Emitter werden in der Regel aus Generatoren gewonnen oder können in Beschleunigern erzeugt werden. Das meistverwendete Radionuklid ist Fluor-18 (Halbwertszeit 109.8 min). Es entsteht durch Protonenbeschuss von ¹⁸O-angereichertem Wasser in einem Zyklotron und bietet wegen der geringen Positronenenergie eine bestmögliche Auflösung. Daneben ist die Herstellung von Kohlenstoff-11 (20.4 min) möglich, das durch Beschuss von Stickstoff-14 mit beschleunigten Protonen gebildet wird. Eines der wichtigsten Generatorknuklide ist Gallium-68 (67.7 min). Aufgrund der guten Verfügbarkeit und einfachen Handhabung der Generatoren wird es in der Klinik sehr häufig eingesetzt. Die meisten medizinisch eingesetzten Positronen-Strahler haben eine kurze Halbwertszeit. Viele klinisch relevante Stoffwechselprozesse können mit kurzlebigen Nukliden ausreichend gut dargestellt werden. Zudem wird die Strahlenbelastung der Patienten dabei reduziert; allerdings stellen sich durch den schnellen radioaktiven Zerfall erhöhte Anforderungen an Herstellung, Qualitätskontrolle und Logistik im Patientenmanagement.

Langsame Stoffwechselforgänge hingegen können nicht mit kurzlebigen Nukliden abgebildet werden, da der radioaktive Zerfall schneller ist als die Anreicherung des Tracers. Gerade größere Biovektoren wie Antikörper und deren Fragmente weisen eine lange Blutzirkulation auf, bevor sie am Target anreichern. Um der erhöhten biologischen Halbwertszeit Rechnung zu tragen, werden PET-Radionuklide mit langer physikalischer Halbwertszeit benötigt. Die Herstellung und bedarfsgerechte Bereitstellung langlebiger PET-Isotope ist daher von besonderem Interesse. Kupfer-64 mit einer Halbwertszeit von 12.7 h ist ein hochinteressantes PET-Nuklid, zumal mit einer Positronen-Energie von nur 653 keV eine gute Auflösung zu

erwarten ist. Darüber hinaus weist ^{64}Cu auch einen β^- -Zerfall (39% Wahrscheinlichkeit) auf, der potentiell auch für therapeutische Zwecke ausgenutzt werden kann. Die Produktion von Kupfer-64 erfolgt am Zyklotron. Die bekannten Verfahren sind jedoch meist semi-automatische, an die jeweiligen Hersteller und ihre instrumentellen Voraussetzungen individuell angepasste Verfahren.⁴⁶⁻⁵⁰ Ziel war es daher, eine vollautomatische Routine zu entwickeln, mit der die Produktion von Kupfer-64 in ausreichender Reinheit und hoher spezifischer Aktivität möglich ist, zudem keine manuelle Intervention benötigt und damit bestmöglichen Strahlenschutz für den Operator gewährleistet.

III. Wissenschaftliche Arbeiten

Vor dem Hintergrund der vorangestellten Themenschwerpunkte werden im Folgenden die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten zusammengefasst.

A. Strukturoptimierung von [^{18}F]SiFA-gekoppelten Bombesin- und RGD-Derivaten

Die SiFA-Technologie stellt eine Möglichkeit der Radiomarkierung unter äußerst moderaten Reaktionsbedingungen dar. Sie bietet sich daher für Moleküle an, die unter den häufig zu aggressiven Bedingungen konventioneller Methoden instabil sind. So lassen sich Peptide, die bisher nur unter Zuhilfenahme von prosthetischen Gruppen markiert werden konnten, direkt und in nur einem Schritt markieren. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass durch den unpolaren Charakter des SiFA-Strukturmotivs ein signifikanter Beitrag zur Gesamt-Lipophilie des Radiotracers beigesteuert wird, und sich die *in vivo* Eigenschaften des Tracers stark ändern können. Ziel dieser Arbeit war es, an Hand von Bombesin-Derivaten, Liganden des Gastrin-Releasing-Peptide (GRP)-Rezeptors, und RGD-Peptiden als Liganden von $\alpha_v\beta_3$ Integrinen zu untersuchen, ob der Beitrag zur Lipophilie mittels Strukturmodifikationen kompensiert, und dadurch die Bioverteilung der untersuchten Peptide *in vivo* beeinflusst werden kann. Die Peptide wurden mittels Festphasenpeptidsynthese hergestellt. Dabei wurden zusätzliche polare Aminosäuren auf Basis von Glukose, Laktose, Sulfon- und Carboxylgruppen sowie quartären Ammoniumsalzen zwischen den SiFA-Baustein und das Rezeptor-bindende Peptid eingefügt.

Alle Peptide wurden hinsichtlich ihrer Lipophilie, der Stabilität und ihrer Bindungsaffinität zum jeweiligen Rezeptor *in vitro* charakterisiert. Gegenüber den unmodifizierten Peptiden konnte durch die Einführung zusätzlicher polarer Strukturen der Verteilungskoeffizient $\log D$ als Maß für die Lipophilie deutlich reduziert werden. Die Bombesin-Analoga zeigten auf PC3-Zellen eine Bindungsaffinität zum GRP-Rezeptor im nanomolaren Bereich, während RGD-Derivate auf U87MG-Zellen nur eine moderate mikromolare Affinität zu $\alpha_v\beta_3$ Integrinen aufwiesen. Im humanen Plasma waren sämtliche Peptide stabil.

Das *in vivo* Verhalten der Peptide wurde mittels Biodistribution und Kleintier-PET in tumortragenden Mäusen evaluiert. Die Bombesin-Derivate zeigten trotz verbesserter Lipophilie nur einen niedrigen Uptake in PC3-Tumoren und wurden hepatobiliär eliminiert.

Unter den modifizierten RGD-Derivaten wies insbesondere ^{18}F -SiFA-LysMe₃- γ -carboxy-D-Glu-RGD, ein aus der Kombination eines quartären Lysin-Analogons und einer γ -carboxy-D-Glutaminsäure zusammengesetztes Derivat, gegenüber dem unmodifizierten Peptid eine hohe Anreicherung in U87MG-Tumoren auf und wurde renal eliminiert. Blockade-Experimente zeigten die Spezifität der Anreicherung im Tumor. Biodistributionsversuche mit ^{18}F -SiFA-LysMe₃- γ -carboxy-D-Glu-RGD in tumortragenden Mäusen zeigten allerdings einen schnellen Wash-out des Tracers aus dem Tumor, da der Tracer *in vivo* rasch metabolisiert und renal ausgeschieden wurde.

Die Ergebnisse bestätigen insgesamt das Konzept, dass die Lipophilie der SiFA-Struktur durch die Einführung polarer Struktur motive kompensiert und dadurch eine deutliche Verbesserung der Bioverteilung erreicht werden kann.

S. Lindner, C. Michler, S. Leidner, C. Rensch, C. Wängler, R. Schirmmacher, P. Bartenstein and B. Wängler, Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography. *Bioconjugate Chem.*, **2014**, 25(4), 738-749.

B. Optimierung der Radiomarkierung von [¹⁸F]SiTATE

In der Entwicklung des ¹⁸F-markierten Octreotid-Analogons [¹⁸F]SiTATE wurde eine ähnliche Strategie verfolgt, um die Bioverteilung des neuen SiFA-gekoppelten Tracers zu optimieren. Dabei haben der Austausch des SiFA-Motifs mit SiFAlin, einem quartären Ammonium-Analogon des SiFAs, sowie die Einführung eines polaren Asn(AcNH-β-Glc)-(Asp)₂-PEG-Strukturmotivs zu einer immensen Verbesserung der Pharmakokinetik im Tiermodell geführt.¹⁶

Um die Translation des Tracers in die Klinik zu ermöglichen, wurde die Radiomarkierung so optimiert, dass sämtliche qualitätsrelevanten Parameter der Endproduktlösung den lokalen Spezifikationen basierend auf den Empfehlungen der Pharm. Eur. entsprachen. Im Einzelnen wurden die radiochemische Reinheit und chemische Identität mittels HPLC, sowie mögliche Lösungsmittelrückstände mittels GC geprüft. Weiterhin wurden pH-Wert elektronisch mittels einer kalibrierten Glaselektrode, die Identität des Radionuklids über die Verifizierung der Halbwertszeit in einem Aktivimeter und der Gehalt des Kryptanden Kryptofix® mittels eines kolorimetrischen Tüpfeltests bestimmt. Die Radionuklid-Reinheit wurde durch γ-Spektrometrie überprüft, und der Gehalt an Endotoxinen über einen kolorimetrischen LAL-Test verifiziert. Das radiomarkierte Produkt wurde in einer radiochemischen Ausbeute von 42±3% (d.c.) und einer spezifischen Aktivität von 60±7 GBq/μmol erhalten. Die radiochemische Reinheit war > 97%.

Es wurde ein umfassendes Protokoll entworfen, welches sämtliche Aspekte der Synthese des Markierungsvorläufers, des Peptids und der manuellen Radiomarkierung sowie der anschließenden Qualitätskontrolle zusammenfasst.

S. Lindner*, C. Wängler*, J.J. Bailey, K. Jurkschat, P. Bartenstein, B. Wängler and R. Schirmacher, Radiosynthesis of [¹⁸F]SiFAlin TATE ([¹⁸F]SiTATE) for clinical Positron Emission Tomography imaging of patients with neuroendocrine tumors. *Nat. Protoc.*, **2020**, *accepted for publication*, Sep 08, 2020. *geteilte Erstautorenschaft

C. Translation von [¹⁸F]SiTATE in die Klinik und first-in-human Anwendung

Ziel dieser Arbeit war die erstmalige klinische Anwendung und Evaluation von [¹⁸F]SiTATE in Patienten mit neuroendokrinen Tumoren im direkten Vergleich mit dem klinischen Referenzstandard [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC mittels PET/CT. Dabei wurde die Biodistribution der Tracer in den Organen und die Tumoraufnahme durch Bestimmung der jeweiligen SUV_{mean} und SUV_{max} Werte, sowie der tumor-to-liver und tumor-to-spleen Verhältnisse miteinander verglichen.

Die Analyse zeigte insgesamt vergleichbare Biodistributionsdaten beider Tracer in den meisten untersuchten gesunden Geweben. Statistisch signifikant höhere SUV_{max} Werte für [¹⁸F]SiTATE wurden lediglich in Nieren, Myokard, Muskel und Knochen, und zusätzlich signifikant höhere SUV_{mean} Werte in der Lunge gefunden. Die maximale Tumoraufnahme (SUV_{max}) von [¹⁸F]SiTATE war jedoch in fast allen Tumorkläsionen signifikant höher (SUV_{max} 18.8 ± 8.4 vs. 12.8 ± 5.6 ; $p < 0.001$) mit Ausnahme der Kläsionen der Lunge, wobei sich auch hier eine Tendenz zu höheren Werten zeigte (22.1 ± 26.8 vs. 15.1 ± 18.3 , $p = 0.5$). Auch die SUV_{mean} Werte von [¹⁸F]SiTATE waren überwiegend signifikant höher mit Ausnahme der subkutanen, Pleura-, Lungen- und Ovarialmetastasen. In einer weiteren Auswertung der Daten wurden $_{\text{max}}\text{TLR}$ (tumor-to-liver ratio), $_{\text{mean}}\text{TLR}$, sowie $_{\text{max}}\text{TSR}$ (tumor-to-spleen ratio) und $_{\text{mean}}\text{TSR}$ -Werte berechnet und in box plots dargestellt. Signifikant höhere $_{\text{max}}\text{TLR}$ -Werte von [¹⁸F]SiTATE wurden für Tumore des Myokards (2.3 ± 0.3 vs. 1.5 ± 0.2 , $p < 0.02$) sowie signifikant niedrigere Werte für Lymphknotenmetastasen gefunden (4.6 ± 2.9 vs. 6.0 ± 4.5 , $p < 0.01$), während die $_{\text{mean}}\text{TLR}$ -Werte nur für Metastasen des Myokards signifikant höher waren. Im Vergleich zu [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC waren $_{\text{max}}\text{TSR}$ Werte von [¹⁸F]SiTATE für Metastasen des Myokards und für Ovarialtumore, $_{\text{mean}}\text{TSR}$ Werte für Tumore des Myokards, der Knochen, Leber, Lymphknoten und für subkutane und peritoneale Kläsionen signifikant höher.

Die Bildqualität wurde in einer Blindstudie mit insgesamt 13 Patienten von fünf Auswertern überwiegend als exzellent eingestuft. In der Hälfte der Fälle wurde allerdings keine der beiden Methoden bevorzugt. Die Quantifizierung der Übereinstimmung durch Intraklassen-Korrelation war nahezu perfekt.

Insgesamt zeigte [¹⁸F]SiTATE im Vergleich zu [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC eine höhere Anreicherung im Tumor bei vergleichbarer Biodistribution in gesundem Gewebe. Daraus resultiert ein

vorteilhaftes Signalverhältnis von Tumor zu normalem Gewebe. Die klinischen Ergebnisse, sowie logistische und ökonomische Vorteile unterstreichen das große Potential von [¹⁸F]SiTATE für die PET/CT Bildgebung von NETs.

H. Ilhan*, **S. Lindner***, A. Todica, C.C. Cyran, R. Tiling, C.J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Boeck, M. Unterrainer, F.J. Gildehaus, G. Böning, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmacher and P. Bartenstein, Biodistribution and first clinical results of ¹⁸F-SiFAlin-TATE PET: a novel ¹⁸F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2020**, 47(4), 870-880. *geteilte Erstautorenschaft

D. Automatisierung von [¹⁸F]SiTATE auf der Scintomics GRP™ Plattform

Die hervorragenden *in vivo* Eigenschaften von [¹⁸F]SiTATE für die Bildgebung von NETs mittels PET/CT rechtfertigen dessen routinemäßigen Einsatz in der Klinik. Um die Qualitätsstandards bei der Herstellung von Radiopharmaka einzuhalten, und das Produktionsteam vor zu hoher Strahlenexposition zu schützen, wurde die Synthese auf einem Scintomics GRP™ 2V Modul automatisiert. Die Konfiguration der beiden Ventilbänke, zusammen mit der Detektoreinheit, der Spritzenpumpe und dem Reaktor, der vollständige Aufbau sowie die Durchführung wurden umfassend beschrieben. Die Produktion entspricht vollständig den gegenwärtigen GMP-Richtlinien. Ausgehend von einer Startaktivität von 43 ± 2.4 GBq [¹⁸F]Fluorid wurde [¹⁸F]SiTATE in $54 \pm 4\%$ ($n = 3$) nicht-zerfallskorrigierter radiochemischer Ausbeute, einer Reinheit $> 96\%$ und einer molaren Aktivität von 472 ± 45 GBq/ μmol erhalten. Die Syntheszeit betrug 22 Minuten. Stabilitätsuntersuchungen der Endproduktlösung ergaben keine signifikanten Nebenprodukte in Folge von Radiolyse oder Hydrolyse über 12 h in Gegenwart von Ascorbinsäure und einem finalen pH-Wert von 6.2.

Die Qualität des Radiotracers wurde durch umfassende Qualitätskontrollmessungen verifiziert. Die Spezifikationen der jeweiligen Methoden wurden dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) entnommen oder den lokalen Regulierungen entsprechend angepasst. Die Ergebnisse entsprachen immer den Freigabekriterien.

Klinische [¹⁸F]SiTATE PET/CT Untersuchungen in 6 NET Patienten zeigten die erwartete hohe Bildqualität und ein exzellentes Tumor-zu-Hintergrund Verhältnis, sowie eine gleichbleibende Qualität über alle Produktionsläufe hinweg. Biodistributionsdaten waren vergleichbar mit der zuvor in Kapitel III C beschriebenen Bioverteilung.

Die klinischen Daten bestätigen die generelle Eignung der automatisierten Herstellmethode für [¹⁸F]SiTATE. Die Bereitstellung eines automatisierten Herstellprozesses ist ein wichtiger Beitrag, um [¹⁸F]SiTATE in der klinischen NET Diagnostik zu etablieren.

S. Lindner, M. Simmet, F.J. Gildehaus, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, P. Bartenstein, R. Schirmacher and H. Ilhan, Automated production of [¹⁸F]SiTATE on a Scintomics GRP™ platform for PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Nucl. Med. Biol.*, **2020**, 88-89, 86-95.

E. Untersuchungen zur Kartuschen-basierten Trocknung von [^{18}F]Fluorid

Wie bei der SiFA-Technologie gezeigt, führt die Trocknung von Fluorid-18 auf fester Phase zu einer Vereinfachung der ^{18}F -Radiomarkierung in deutlich reduzierter Syntheszeit. Eine Methodik der Kartuschen-basierten Trocknung von Fluorid-18 als mögliche Alternative zur azeotropen Trocknung sollte daher auch am Beispiel der Radiosynthese von [^{18}F]FDG entwickelt werden. Die Methodik basiert auf der Fixierung, Trocknung und Elution von [^{18}F]Fluorid nur unter Verwendung einer SAX (strong anion exchange)-Kartusche.

Im Einzelnen wurde Fluorid-18 auf einer mit Karbonat-Ionen beladenen Anionen-Austauscher-Kartusche fixiert und vom Targetwasser abgetrennt. Die Trocknung erfolgte durch Spülen der festen Phase mit trockenem Acetonitril und einem inerten Gas wie Stickstoff. Die Elution von Fluorid-18 wurde mittels eines lyophilisierten Komplexes aus dem Kryptanden K_{222} und einem basischen Kaliumsalz in Kombination mit dem aprotischen Lösungsmittel Acetonitril oder dem protischen Lösungsmittel *tert*-BuOH untersucht. Starke Basen wie HO^- , *tert*- BuO^- und HPO_4^{2-} waren in beiden Lösungsmitteln geeignet, um die Aktivität nahezu vollständig zu eluieren, während schwächere Basen wie $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, H_2PO_4^- und HCO_3^- lediglich in *tert*-BuOH ausreichende Elutionskraft aufwiesen.

Als entscheidender Faktor erwies sich der Wassergehalt der Elutionslösung. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Elution bei einem Wassergehalt von ≤ 450 ppm auch mit starken Basen nicht möglich war. Andererseits konnte die Löslichkeit des anorganischen Salzes in organischem Medium in einigen Fällen durch die Zugabe von 1% (v/v) Wasser erhöht und eine gute Elutionseffizienz erzielt werden. Obwohl Wasser in der Reaktionsmischung eine effiziente Radiomarkierung in der Regel verhindert, war es trotz des erhöhten Wassergehaltes möglich, bei der Markierung des [^{18}F]FDG-Vorläufers Mannosetriflat, mit Dihydrogenphosphat in *tert*-BuOH eine hohe Markierungsausbeute von $83 \pm 8\%$ ($n = 3$) zu erzielen. Die Kombination der schwachen Base Dihydrogenphosphat mit dem protischen Lösungsmittel *tert*-BuOH ermöglichte somit eine hohe Elutionseffizienz, genauso wie eine hohe Markierungsausbeute. So konnte [^{18}F]FDG mit einer gesamten Ausbeute von 60% (d.c.) und einer radiochemischen Reinheit von 96% in nur 20 Minuten hergestellt werden.

Die Implementierung der in konventionellen ^{18}F -Radiomarkierungen notwendigen azeotropen Trocknung von [^{18}F]Fluorid auf „Lab-on-chip“-Systemen ist aufgrund ihrer Komplexität sehr

aufwendig. Um die Komplexität der Hardware zu reduzieren, wurde das neue Protokoll auf der von GE Healthcare entwickelten Plattform ISAR implementiert. Aufgrund der kleinen Dimensionen des Mikroreaktors mussten Kartuschen und Volumina der verwendeten Reagenzien miniaturisiert werden. Herausforderungen ergaben sich dabei vor allem durch die hohe Viskosität der Lösungen, was zu hohem Partialdruck auf dem Chip führte.

S. Lindner, C. Rensch, S. Neubaur, M. Neumeier, R. Salvamoser, V. Samper and P. Bartenstein, Azeotropic drying free [¹⁸F]FDG synthesis and its application to a lab-on-chip platform. *Chem. Commun.*, **2016**, 52(4), 729-732.

F. Multimerisierung von ⁶⁸Ga-markierten GRP-Rezeptorliganden

Die Multimerisierung von Peptid-Rezeptorliganden kann zu einer Verbesserung der *in vivo* Bioverteilung und Stabilität gegenüber den jeweiligen Monomeren führen. Beispielhaft wurde dieser Ansatz an gastrin-releasing peptide (GRP)-Rezeptorliganden untersucht. PESIN ist ein Struktur analogon des natürlichen GRP-Liganden Bombesin mit verbesserter Pharmakokinetik.⁵¹⁻⁵² Ziel war es, durch die Variation der Zahl an Peptideinheiten im Multimer und der Länge zwischen einzelnen Peptidsträngen Struktur-Aktivitätsbeziehungen für multivalente PESIN-Konstrukte aufzustellen. Dazu wurden Monomere, Dimere, Tetramere und Oktamere basierend auf Polyamidoamin-Dendrimern mit unterschiedlich langen Linkern synthetisiert. Die Verbindungen wurden mit einem Chelator funktionalisiert und mit ⁶⁸Ga markiert. In humanem Serum wurde keine nennenswerte Dekomplexierung des Radionuklids oder Fragmentierung der Peptide beobachtet. Bindungsstudien *in vitro* ergaben eine Erhöhung der Avidität durch Dimerisierung, aber eine Abnahme der Avidität durch weitere Multimerisierung zu Tetrameren und Oktameren. Des Weiteren ergaben kurze Abstände zwischen den Peptiden deutlich bessere Aviditäten als mit langen PEG-Ketten verbundene Peptide. Die höchste Avidität wurde mit dem Dimer mit maximal kurzem Abstand zwischen den beiden Peptidsträngen erhalten. Mit 7.8 nM war sie 2.5-mal höher als die Affinität des Monomers.

Quantitative Auswertungen der Kleintier-PET Studien mit tumortragenden Mäusen zeigten einen doppelt so hohen Uptake des Dimers im Tumor und ein doppelt so hohes Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis im Vergleich zum Monomer. Die Blut Clearance war schneller im Falle des Dimers, während die Retention des Dimers in den Nieren etwas höher war. Die spezifische Anreicherung des Dimers im Tumor wurde durch Blockadeexperimente bestätigt.

Die systematische Evaluation monomerer und multimerer Bombesin-Analoga gab wertvolle Einblicke in Struktur-Wirkungsbeziehungen der untersuchten Peptide. Es konnte an Hand der PESIN-Derivate gezeigt werden, dass Multimerisierung ein wirksames Konzept sein kann, um eine höhere Avidität und eine verbesserte *in vivo* Pharmakokinetik zu erzielen.

S. Lindner, C. Michler, B. Wängler, P. Bartenstein, G. Fischer, R. Schirmacher and C. Wängler, PESIN Multimerization Improves Receptor Avidities and *in Vivo* Tumor Targeting Properties to GRPR-Overexpressing Tumors. *Bioconjugate Chem.*, 2014, 25(3), 489-500.

G. Heterodimerisierung von ^{68}Ga -markierten GRP- und VPAC₁-Rezeptorliganden

In einer weiterführenden Arbeit wurde das Konzept der Multimerisierung von monovalenten auf heterobivalente Peptidliganden, die zwei unterschiedliche Rezeptortypen adressieren können, erweitert.

Dabei wurden durch Kombination des GRP-Rezeptorliganden PESIN und des vasoactive intestinal peptide receptor subtype 1 (VPAC₁)-Rezeptor bindenden Peptids PACAP-27 neue Heterodimere synthetisiert und mit ^{68}Ga markiert. Ziel dieser Studie war wiederum, die Heterodimere mit unterschiedlichem Abstand zwischen den Peptiden (PEG₀, PEG₁, PEG₃) und unterschiedlicher sterischer Rigidität (4-amino-1-carboxymethyl-piperidine ACMP, ACMP₂) hinsichtlich ihrer Aufnahme in verschiedenen Prostatakarzinom-Zelllinien (PC-3, DU-145 und VCaP) zu vergleichen. Insbesondere die Frage, ob beide Rezeptorliganden in der Lage sind, ihre jeweiligen Rezeptoren zu adressieren, war angesichts der Größe der VPAC₁-Rezeptor bindenden Peptide ein zentraler Aspekt der Untersuchungen. Alle Peptide zeigten eine gute Stabilität in Formulierungspuffer und Zellkulturmedium. In humanem Serum zeigten vor allem die Heterodimere ohne und mit PEG₃-Linker eine deutlich erhöhte Stabilität gegenüber den jeweiligen Monomeren.

Bindungsstudien mittels eines kompetitiven Verdrängungsexperiments mit PC3-Zellen zeigten eine vergleichbare Aufnahme der Heterodimere mit dem PESIN-Monomer, aber eine minimale Aufnahme des PACAP-27-Monomers. Es ist daher davon auszugehen, dass die Heterodimere ausschließlich über den GRP-Rezeptor aufgenommen wurden, ohne dass die Rezeptor-Ligand-Bindung durch den wesentlich größeren VPAC₁-Liganden behindert wird. Größe und sterische Rigidität hatten keinen entscheidenden Einfluss auf den Uptake.

In DU145-Zellen mit bekannter niedriger Rezeptorexpression konnte nur eine geringe Aufnahme der Peptide beobachtet werden. Allerdings lag der Uptake des untersuchten Dimers über dem der Monomere, was im Falle niedriger Rezeptordichte auf den positiven Effekt der Heterodimerisierung zurückgeführt werden könnte.

Sowohl Dimere als auch Monomere zeigten einen hohen Uptake in VCaP-Zellen, wobei keine Korrelation zwischen molekularer Struktur und Internalisierung der Peptide festgestellt werden konnte. Selektive Blockade jeweils einer der beiden Rezeptortypen zeigte, dass die Aufnahme in die Zellen jeweils über beide Rezeptortypen vermittelt wurde.

In dieser Machbarkeitsstudie konnte nachgewiesen werden, dass die untersuchten heterobivalenten Peptide sowohl den GRP- als auch den VPAC₁-Rezeptor gleichzeitig adressieren können und somit über beide Mechanismen zur gesamten Tumoraufnahme beitragen. Heterobivalente Radioliganden könnten daher für eine verbesserte Visualisierung maligner Tumore geeignet sein.

S. Lindner, L. Fiedler, B. Wängler, P. Bartenstein, R. Schirmacher and C. Wängler, Design, synthesis and in vitro evaluation of heterobivalent peptidic radioligands targeting both GRP- and VPAC1-Receptors concomitantly overexpressed on various malignancies – Is the concept feasible? *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *155*, 84-95.

H. Die Produktion von Kupfer-64

Für die Herstellung von Kupfer-64 sind besondere apparative Voraussetzungen notwendig. Kupfer-64 lässt sich aus Nickel-64 durch Bestrahlung mit beschleunigten Protonen gewinnen. Dies geschieht in einem Feststofftarget. Daher sind spezielle Hardware-Komponenten jeweils für die Herstellung des Feststofftargets, die Bestrahlung selber, sowie für die weitere Aufarbeitung des bestrahlten Targets erforderlich. Ein vollautomatisierter Herstellprozess ist mit einem von der Firma Comecer SpA entwickelten System, bestehend aus den sogenannten Alceo-Modulen, möglich. Ein kompletter Zyklus der Herstellung besteht aus der elektrochemischen Abscheidung von elementarem ^{64}Ni auf einem mit Platin beschichteten Aluminium-Shuttle, dem Transport und Positionierung des Shuttles in den Strahlengang am Zyklotron, der Bestrahlung des ^{64}Ni -Targets mit beschleunigten Protonen via $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ Reaktion, Rücktransport des Shuttles zum Modul, dem Lösen des bestrahlten ^{64}Ni -Targets mit salzsaurer Lösung und der Isolierung von Kupfer-64 in Form von $[\text{}^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ mittels Anionenaustauscher-Chromatographie.

Die Nickel-Abscheidung erfolgte aus einer wässrigen $[\text{}^{64}\text{Ni}]\text{Ni}(\text{SO}_4)_2$ -Lösung mit einer Effizienz von bis zu 96%. Mittels Paper-Burn-Test wurde sichergestellt, dass das abgeschiedene Nickel zentral im Strahlengang des Zyklotrons positioniert ist.

Die erhaltenen Ausbeuten von ^{64}Cu wurden anschließend in Abhängigkeit der Parameter Protonenenergie, Strahlstrom, Strahldauer und Masse des Targets optimiert. Die höchsten Ausbeuten wurden bei einer Protonenenergie von 14.5 MeV erreicht. Limitationen ergaben sich aus der maximal abzuscheidenden Menge an Nickel von 85 mg und der maximal erzeugbaren Ladungsmenge von 150 μAh .

Das bestrahlte Target wurde mit salzsaurer Lösung aufgelöst und mittels Anionenaustauscher-Chromatographie aufgearbeitet. Durch γ -spektroskopische Analyse aller erhaltenen Fraktionen wurden weitere Radionuklide identifiziert. In geringen Mengen konnten die Isotope Cobalt-55, -57 und -61 nachgewiesen werden. Kurzlebige Kupfer-Isotope konnten durch ein Zeitintervall zwischen end-of-bombardment (EOB) und end-of-purification (EOP) von etwa 12 h eliminiert werden und wurden daher nicht mehr detektiert. Den überwiegenden Anteil aller Fraktionen bildete Kupfer-64 mit 98.5%. Die isolierte Fraktion mit Kupfer-64 wies nach chromatographischer Aufreinigung eine Radionuklid-Reinheit von >99%

auf. Die Identität des Radionuklids wurde durch Messung der Halbwertszeit von 12.7 ± 0.5 h verifiziert. Eine γ -spektroskopische Analyse ergab die für Kupfer-64 charakteristischen Signale von 511 und 1345 keV.

Der Gehalt nicht-radioaktiver Metallverunreinigungen wurden mittels inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) bestimmt. Dabei wurden die Metalle Eisen, Zink und Nickel, sowie in geringen Mengen Kupfer detektiert. Die schrittweise Optimierung der Herstell- und Reinigungsprozesse führten zu einer signifikanten Reduzierung des Eisengehalts von 400 auf <10 $\mu\text{g/mL}$ und der Zinkverunreinigungen von 160 auf <20 $\mu\text{g/mL}$. Die Verringerung metallischer Verunreinigungen hatte auch eine deutliche Verbesserung der effektiven molaren Aktivität zur Folge. Die effektive molare Aktivität wurde durch Titration von Kupfer-64 mit dem Chelator TETA (1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure) und anschließender Radio-TLC ermittelt und belief sich auf bis zu 133 GBq/ μmol .

Um die erfolgreiche Anwendung des hergestellten Radionuklids in der PET-Bildgebung zu zeigen, wurde ein Fab-Fragment des Antikörpers 6A10 (6A10 Fab) mit dem Chelator NODAGA (1,4,7-triazacyclononan-1-glutarsäure-4,7-diessigsäure) modifiziert und mit Kupfer-64 radioaktiv markiert. 6A10 Fab richtet sich gegen die Carbanhydrase XII (CA XII),⁵³⁻⁵⁴ ein Membranenzym, welches auf Pankreas-,⁵⁵ Nieren-,⁵⁶⁻⁵⁷ Brust-⁵⁸ und Ovarialkarzinomen⁵⁹ sowie auf Gliomen⁶⁰ überexprimiert wird. Die PET-Aufnahmen von Mäusen mit U87MG-Tumoren in der rechten Schulter zeigten 4 h p.i. eine hohe Retention des Tracers im Tumor und ein hohes Verhältnis von Tumor-zu-kontralateralem Muskel.

Es konnte eine vollautomatische Routine für die Produktion von Kupfer-64 etabliert werden. Das PET-Radionuklid weist eine ausreichend hohe Reinheit und molare Aktivität auf und kann insbesondere wegen seiner Halbwertszeit von 12.7 h zur Untersuchung langsamer Stoffwechselprozesse eingesetzt werden.

L. Fiedler, M. Kellner, R. Oos, G. Böning, S. Ziegler, P. Bartenstein, R. Zeidler, F.J. Gildehaus and **S. Lindner**, Fully Automated Production and Characterization of ^{64}Cu and Proof-of-Principle Small-Animal PET Imaging Using ^{64}Cu -Labelled CA XII Targeting 6A10 Fab. *ChemMedChem*, **2018**, 13(12), 1230-1237.

IV. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit aktuellen Fragestellungen aus der radiochemischen und -pharmazeutischen Forschung. Schwerpunkte lagen bei der Etablierung der Herstellung medizinisch nutzbarer PET-Radionuklide und der Weiterentwicklung von Radiomarkierungsstrategien. Daneben spielten auch die Strukturoptimierung und biologische Evaluation von potentiellen PET-Tracern eine wichtige Rolle, sowie deren Translation in die Klinik, um konkrete Verbesserungen der Diagnostik onkologischer Erkrankungen zu erreichen.

Die Radiomarkierung mittels Silicium-Fluor-Akzeptoren hat sich als bewährte Methode für die Einführung von Fluor-18 unter äußerst milden Bedingungen etabliert. Da die SiFA-Struktur zu einer Erhöhung der Lipophilie des PET-Tracers führt, wurde nach Möglichkeiten gesucht, den Einfluss der Struktureinheit auf die Pharmakokinetik des Tracers zu minimieren. Im Zuge der Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Lipophilie durch Einführung polarer Hilfsstrukturen kompensiert, und die pharmakokinetischen Eigenschaften deutlich verbessert werden können. Diese Strategie hat zur Entwicklung eines hochinteressanten PET-Tracers, des Octreotid-Analogons [^{18}F]SiTATE, zur Diagnostik von hoch-differenzierten neuroendokrinen Tumoren geführt. Die Radiomarkierung von [^{18}F]SiTATE wurde optimiert und nach den aktuell gültigen GMP-Richtlinien automatisiert. Umfassende Messungen zur Qualitätskontrolle wurden gemäß den Vorgaben der Ph. Eur. durchgeführt. Sämtliche Freigabekriterien wurden dabei erfüllt. [^{18}F]SiTATE wurde erstmals klinisch zur Diagnostik von NETs im Patienten eingesetzt. Dabei wurden hervorragende Bildgebungseigenschaften, u.a. eine hohe Tumoraufnahme und starken Tumor-zu-Hintergrund Kontrast festgestellt. [^{18}F]SiTATE bietet darüber hinaus zudem logistische und ökonomische Vorteile gegenüber ^{68}Ga -markierten Octreotid-Derivaten und besitzt daher großes Potential für die Bildgebung neuroendokriner Tumoren in der Klinik. Zukünftige Arbeiten werden sich damit beschäftigen, kinetische Daten zu erheben, um den optimalen Zeitpunkt für die [^{18}F]SiTATE PET/CT Bildgebung zu identifizieren. Weiterhin werden dosimetrische Daten erhoben werden. Es ist davon auszugehen, dass auf Grund der niedrigeren Positronenenergie von Fluor-18 gegenüber Gallium-68 eine niedrigere Strahlenbelastung für die Patienten gegeben ist als bei den entsprechenden ^{68}Ga -markierten Derivaten.

Ausgehend von der Methodik der [^{18}F]SiTATE-Herstellung konzentrierten sich weitere Untersuchungen auf das Konzept der Kartuschen-basierten Trocknung von [^{18}F]Fluorid, die zur

einer Vereinfachung und schnelleren Durchführung der ^{18}F -Radiomarkierung von [^{18}F]FDG führte. Eine Ausweitung der Methodik wird angestrebt, um eine generelle Anwendbarkeit der Methode für die Fluorierung anderer PET-Tracer mittels nukleophiler Substitution herzustellen.

Wichtige PET-Tracer im Bereich der Tumordiagnostik stellen peptidische Rezeptorliganden dar, die allerdings häufig ungenügende Stabilitäten und eine unzureichende Bioverteilung aufweisen. Daher wurde anhand von GRP-Rezeptorliganden untersucht, ob das Konzept der Multimerisierung einen positiven Effekt auf die Pharmakokinetik ausüben kann. Es wurden ausführliche Struktur-Wirkungsbeziehungen aufgestellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Dimere eine höhere Avidität und einen höheren Tumortakeup aufwiesen als die monomeren Verbindungen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Multimerisierung ein wirksames Konzept sein kann, um eine verbesserte *in vivo* Pharmakokinetik zu erzielen.

Das Konzept der Multimerisierung wurde in einer weiteren Arbeit von monovalenten auf heterobivalente Peptidliganden, die sowohl den GRP- als auch den VPAC₁-Rezeptor gleichzeitig adressieren können, erweitert. Es konnte nachgewiesen werden, dass die untersuchten heterobivalenten Peptide über beide Mechanismen zur gesamten Tumoraufnahme beitragen. Heterodimere Peptide wurden bisher allerdings lediglich in *in vitro* Versuchen hinsichtlich ihres Uptakes in Prostatakarzinom-Zelllinien untersucht. Um die Substanzen umfänglich charakterisieren zu können, reichen Zellkulturen jedoch als alleinstehende Untersuchungsmethodik nicht aus. Obwohl eine Aufnahme in den Tumor *in vitro* nachgewiesen werden konnte, müssen die Ergebnisse *in vivo* bestätigt werden. Daher werden in nachfolgenden Arbeiten Pharmakokinetik und Bioverteilung der Tracer im Tiermodell mittels PET evaluiert werden.

Abschließend konnte eine vollautomatische Routine für die Produktion von Kupfer-64 erfolgreich etabliert werden. Die Verfügbarkeit des langlebigen PET-Nuklids erweitert das Spektrum diagnostischer Möglichkeiten vor allem in präklinischen Studien. Daraus ergeben sich neue Möglichkeiten der Anwendung auch über onkologische Fragestellungen hinaus. So werden zukünftig spezifische Antikörper und deren Fragmente auch zur Bildgebung neuroinflammatorische Prozesse im Verlaufe neurodegenerativer Krankheiten evaluiert werden.

V. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ACMP	4-amino-1-carboxymethyl-piperidine
AMG	Arzneimittelgesetz
Asn	Asparaginsäure
Asp	Aspartat
CA XII	Carbanhydrase XII
CT	Computertomographie
d.c.	decay corrected
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid
EMA	european medicines agency
EOB	end-of-bombardment
EOP	end-of-purification
EOS	end-of-synthesis
FDA	food and drug administration
FDG	Fluordesoxyglukose
GC	Gaschromatographie
Glc	Glukose
GMP	good manufacturing practice
GRP	gastrin releasing peptide
HBPL	heterobivalent peptide ligand
HPLC	high performance liquid chromatography
ICP-OES	inductively coupled plasma optical emission spectrometry

NET	Neuroendokrine Tumoren
NODAGA	1,4,7-triazacyclononane-1-gluteric acid-4,7-diacetic acid
PACAP	pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
PEG	Polyethylenglykol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
p.i.	post injection
RGD	Ein-Buchstaben-Code für Arginin-Glycin-Asparaginsäure
SAX	strong anion exchange
SCID	severe combined immunodeficiency
SiFA	Silizium-Fluor-Akzeptor
sst	Somatostatin
SUV	standardized uptake value
TATE	Tyr ³ -Thr ⁸ -Octreotid
TETA	1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic acid
Thr	Threonin
TLC	thin layer chromatography
TLR	tumor-to-liver ratio
TOC	Tyr ³ -Octreotid
TSR	tumor-to-spleen ratio
Tyr	Tyrosin
VPAC ₁	vasoactive intestinal peptide receptor subtype 1

VI. Literaturverzeichnis

1. Hevesy, G., The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J* **1923**, *17* (4-5), 439-445.
2. Ermert, J.; Neumaier, B., The Radiopharmaceutical Chemistry of Fluorine-18: Nucleophilic Fluorinations. In *Radiopharmaceutical Chemistry*, Lewis, J. S.; Windhorst, A. D.; Zeglis, B. M., Eds. Springer International Publishing: Cham, **2019**; pp 273-283.
3. Deng, X.; Rong, J.; Wang, L.; Vasdev, N.; Zhang, L.; Josephson, L.; Liang, S. H., Chemistry for Positron Emission Tomography: Recent Advances in ^{11}C -, ^{18}F -, ^{13}N -, and ^{15}O -Labeling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (9), 2580-2605.
4. van der Born, D.; Pees, A.; Poot, A. J.; Orru, R. V. A.; Windhorst, A. D.; Vugts, D. J., Fluorine-18 labelled building blocks for PET tracer synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (15), 4709-4773.
5. Davis, R. A.; Hausner, S. H.; Sutcliffe, J. L., Peptides as Radiopharmaceutical Vectors. In *Radiopharmaceutical Chemistry*, Lewis, J. S.; Windhorst, A. D.; Zeglis, B. M., Eds. Springer International Publishing: Cham, **2019**; pp 137-162.
6. Bernard-Gauthier, V.; Wängler, C.; Schirmacher, E.; Kostikov, A.; Jurkschat, K.; Wängler, B.; Schirmacher, R., ^{18}F -Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 454503.
7. Schirmacher, R.; Bradtmöller, G.; Schirmacher, E.; Thews, O.; Tillmanns, J.; Siessmeier, T.; Buchholz, H. G.; Bartenstein, P.; Wängler, B.; Niemeyer, C. M.; Jurkschat, K., ^{18}F -Labeling of Peptides by means of an Organosilicon-Based Fluoride Acceptor. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45* (36), 6047-6050.
8. Wängler, C.; Kostikov, A.; Zhu, J.; Chin, J.; Wängler, B.; Schirmacher, R., Silicon- ^{18}F Fluorine Radiochemistry: Basics, Applications and Challenges. *Appl. Sci.* **2012**, *2* (2), 277-302.
9. Kostikov, A. P.; Chin, J.; Orchowski, K.; Niedermoser, S.; Kovacevic, M. M.; Aliaga, A.; Jurkschat, K.; Wängler, B.; Wängler, C.; Wester, H.-J.; Schirmacher, R., Oxalic Acid Supported Si- ^{18}F -Radiofluorination: One-Step Radiosynthesis of N-Succinimidyl 3-(Di-tert-butyl ^{18}F fluorosilyl)benzoate (^{18}F SiFB) for Protein Labeling. *Bioconjugate Chem.* **2012**, *23* (1), 106-114.
10. Wessmann, S. H.; Henriksen, G.; Wester, H.-J., Cryptate mediated nucleophilic ^{18}F -fluorination without azeotropic drying. *Nuklearmedizin* **2012**, *51* (1), 1-8.
11. Wängler, C.; Waser, B.; Alke, A.; Iovkova, L.; Buchholz, H.-G.; Niedermoser, S.; Jurkschat, K.; Fottner, C.; Bartenstein, P.; Schirmacher, R.; Reubi, J.-C.; Wester, H.-J.; Wängler, B., One-Step ^{18}F -Labeling of Carbohydrate-Conjugated Octreotate-Derivatives Containing a Silicon-Fluoride-Acceptor (SiFA): In Vitro and in Vivo Evaluation as Tumor Imaging Agents for Positron Emission Tomography (PET). *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21* (12), 2289-2296.
12. Cornelio, D.; Roesler, R.; Schwartzmann, G., Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Ann. Oncol.* **2007**, *18* (9), 1457-1466.
13. Reubi, J. C.; Wenger, S.; Schmuckli-Maurer, J.; Schaer, J.-C.; Gugger, M., Bombesin Receptor Subtypes in Human Cancers: Detection with the Universal Radioligand ^{125}I -

- [D-TYR⁶, β-ALA¹¹, PHE¹³, NLE¹⁴] Bombesin(6–14). *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8* (4), 1139-1146.
14. Cai, H.; Conti, P. S., RGD-based PET tracers for imaging receptor integrin α_vβ₃ expression. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2013**, *56* (5), 264-279.
 15. Gaertner, F. C.; Kessler, H.; Wester, H. J.; Schwaiger, M.; Beer, A. J., Radiolabelled RGD peptides for imaging and therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *39* (1), 126-138.
 16. Niedermoser, S.; Chin, J.; Wängler, C.; Kostikov, A.; Bernard-Gauthier, V.; Vogler, N.; Soucy, J.-P.; McEwan, A. J.; Schirmacher, R.; Wängler, B., In Vivo Evaluation of ¹⁸F-SiFAlin-Modified TATE: A Potential Challenge for ⁶⁸Ga-DOTATATE, the Clinical Gold Standard for Somatostatin Receptor Imaging with PET. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56* (7), 1100-1105.
 17. Reubi, J. C.; Waser, B., Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30* (5), 781-793.
 18. Bozkurt, M. F.; Virgolini, I.; Balogova, S.; Beheshti, M.; Rubello, D.; Decristoforo, C.; Ambrosini, V.; Kjaer, A.; Delgado-Bolton, R.; Kunikowska, J.; Oyen, W. J. G.; Chiti, A.; Giammarile, F.; Fanti, S., Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44* (9), 1588-1601.
 19. Banerjee, S. R.; Pomper, M. G., Clinical applications of Gallium-68. *Appl. Radiat. Isot.* **2013**, *76*, 2-13.
 20. Nelson, B. J. B.; Wilson, J.; Richter, S.; Duke, M. J. M.; Wuest, M.; Wuest, F., Taking cyclotron ⁶⁸Ga production to the next level: Expeditious solid target production of ⁶⁸Ga for preparation of radiotracers. *Nucl. Med. Biol.* **2020**, *80-81*, 24-31.
 21. Pandey, M. K.; Byrne, J. F.; Jiang, H.; Packard, A. B.; DeGrado, T. R., Cyclotron production of ⁶⁸Ga via the ⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga reaction in aqueous solution. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *4* (4), 303-310.
 22. Riga, S.; Cioria, G.; Pancaldi, D.; Zagni, F.; Vichi, S.; Dassenno, M.; Mora, L.; Lodi, F.; Morigi, M. P.; Marengo, M., Production of Ga-68 with a General Electric PETtrace cyclotron by liquid target. *Phys. Med.* **2018**, *55*, 116-126.
 23. Tieu, W.; Hollis, C. A.; Kuan, K. K. W.; Takhar, P.; Stuckings, M.; Spooner, N.; Malinconico, M., Rapid and automated production of [⁶⁸Ga]gallium chloride and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE on a medical cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* **2019**, *74-75*, 12-18.
 24. Pellerin, E., High yield ¹⁸F-FDOPA using nucleophilic synthesis in a PET clinical study. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (supplement 2), 2695.
 25. Wurzer, A.; DiCarlo, D.; Schmidt, A.; Beck, R.; Eiber, M.; Schwaiger, M.; Wester, H.-J., Radiohybrid ligands: a novel tracer concept exemplified by ¹⁸F- or ⁶⁸Ga-labeled rhPSMA-inhibitors. *J. Nucl. Med.* **2019**, 10.2967/jnumed.2119.234922.
 26. Frank, C.; Winter, G.; Rensei, F.; Samper, V.; Brooks, A. F.; Hockley, B. G.; Henderson, B. D.; Rensch, C.; Scott, P. J. H., Development and implementation of ISAR, a new synthesis platform for radiopharmaceutical production. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Radiopharmacy and Chemistry* **2019**, *4* (1), 24.
 27. Rensch, C.; Lindner, S.; Salvamoser, R.; Leidner, S.; Bold, C.; Samper, V.; Taylor, D.; Baller, M.; Riese, S.; Bartenstein, P.; Wängler, C.; Wängler, B., A solvent resistant lab-on-chip platform for radiochemistry applications. *Lab Chip* **2014**, *14* (14), 2556-2564.

28. Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G., Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2-^[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27* (2), 235-238.
29. Toorongian, S. A.; Mulholland, G. K.; Jewett, D. M.; Bachelor, M. A.; Kilbourn, M. R., Routine production of 2-deoxy-2-^[18F]fluoro-D-glucose by direct nucleophilic exchange on a quaternary 4-aminopyridinium resin. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum., Part B* **1990**, *17* (3), 273-279.
30. Aerts, J.; Voccia, S.; Lemaire, C.; Giacomelli, F.; Goblet, D.; Thonon, D.; Plenevaux, A.; Warnock, G.; Luxen, A., Fast production of highly concentrated reactive ^[18F] fluoride for aliphatic and aromatic nucleophilic radiolabelling. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (1), 64-66.
31. Jewett, D. M.; Toorongian, S. A.; Mulholland, G. K.; Watkins, G. L.; Kilbourn, M. R., Multiphase extraction: Rapid phase-transfer of ^[18F]fluoride ion for nucleophilic radiolabeling reactions. *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39* (11), 1109-1111.
32. Lemaire, C. F.; Aerts, J. J.; Voccia, S.; Libert, L. C.; Mercier, F.; Goblet, D.; Plenevaux, A. R.; Luxen, A. J., Fast Production of Highly Reactive No-Carrier-Added ^[18F]Fluoride for the Labeling of Radiopharmaceuticals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49* (18), 3161-3164.
33. Chun, J.-H.; Telu, S.; Lu, S.; Pike, V. W., Radiofluorination of diaryliodonium tosylates under aqueous-organic and cryptand-free conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (31), 5094-5099.
34. Richarz, R.; Krapf, P.; Zarrad, F.; Urusova, E. A.; Neumaier, B.; Zlatopolskiy, B. D., Neither azeotropic drying, nor base nor other additives: a minimalist approach to ^{18F}-labeling. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (40), 8094-8099.
35. Perrio, C.; Schmitt, S.; Pla, D.; Gabbaï, F. P.; Chansaenpak, K.; Mestre-Voegtle, B.; Gras, E., ^[18F]-Fluoride capture and release: azeotropic drying free nucleophilic aromatic radiofluorination assisted by a phosphonium borane. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (2), 340-343.
36. Liu, S.; Liu, Z.; Chen, K.; Yan, Y.; Watzlowik, P.; Wester, H.-J.; Chin, F. T.; Chen, X., ^{18F}-Labeled Galacto and PEGylated RGD Dimers for PET Imaging of $\alpha_v\beta_3$ Integrin Expression. *Mol Imaging Biol* **2010**, *12* (5), 530-538.
37. Wu, Z.; Li, Z.-B.; Chen, K.; Cai, W.; He, L.; Chin, F. T.; Li, F.; Chen, X., microPET of Tumor Integrin $\alpha_v\beta_3$ Expression Using ^{18F}-Labeled PEGylated Tetrameric RGD Peptide (^{18F}-FPRGD4). *J. Nucl. Med.* **2007**, *48* (9), 1536-1544.
38. Dijkgraaf, I.; Yim, C.-B.; Franssen, G. M.; Schuit, R. C.; Luurtsema, G.; Liu, S.; Oyen, W. J. G.; Boerman, O. C., PET imaging of $\alpha_v\beta_3$ integrin expression in tumours with ⁶⁸Ga-labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *38* (1), 128-137.
39. Reubi, J.; Gugger, M.; Waser, B., Co-expressed peptide receptors in breast cancer as a molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, *29* (7), 855-862.
40. Reubi, J. C.; Fleischmann, A.; Waser, B.; Rehm, R., Concomitant vascular GRP-receptor and VEGF-receptor expression in human tumors: Molecular basis for dual targeting of tumoral vasculature. *Peptides* **2011**, *32* (7), 1457-1462.
41. Reubi, J. C.; Maecke, H. R., Approaches to Multireceptor Targeting: Hybrid Radioligands, Radioligand Cocktails, and Sequential Radioligand Applications. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58* (Suppl 2), 10S-16S.

42. Körner, M.; Waser, B.; Rehmann, R.; Reubi, J. C., Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis. *The Prostate* **2014**, *74* (2), 217-224.
43. Markwalder, R.; Reubi, J. C., Gastrin-releasing Peptide Receptors in the Human Prostate: Relation to Neoplastic Transformation. *Cancer Res.* **1999**, *59* (5), 1152-1159.
44. Reubi, J. C., In Vitro Identification of Vasoactive Intestinal Peptide Receptors in Human Tumors: Implications for Tumor Imaging. *J. Nucl. Med.* **1995**, *36* (10), 1846-1853.
45. Reubi, J. C.; Läderach, U.; Waser, B.; Gebbers, J.-O.; Robberecht, P.; Laissue, J. A., Vasoactive Intestinal Peptide/Pituitary Adenylate Cyclase-activating Peptide Receptor Subtypes in Human Tumors and Their Tissues of Origin. *Cancer Res.* **2000**, *60* (11), 3105-3112.
46. McCarthy, D. W.; Shefer, R. E.; Klinkowstein, R. E.; Bass, L. A.; Margeneau, W. H.; Cutler, C. S.; Anderson, C. J.; Welch, M. J., Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24* (1), 35-43.
47. Thieme, S.; Walther, M.; Pietzsch, H. J.; Henniger, J.; Preusche, S.; Mäding, P.; Steinbach, J., Module-assisted preparation of ^{64}Cu with high specific activity. *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70* (4), 602-608.
48. Avila-Rodriguez, M. A.; Nye, J. A.; Nickles, R. J., Simultaneous production of high specific activity ^{64}Cu and ^{61}Co with 11.4 MeV protons on enriched ^{64}Ni nuclei. *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, *65* (10), 1115-1120.
49. Jeffery, C. M.; Smith, S. V.; Asad, A. H.; Chan, S.; Price, R. I., Routine production of copper-64 using 11.7MeV protons. *AIP Conf. Proc.* **2012**, *1509* (1), 84-90.
50. Kim, J. Y.; Park, H.; Lee, J. C.; Kim, K. M.; Lee, K. C.; Ha, H. J.; Choi, T. H.; An, G. I.; Cheon, G. J., A simple Cu-64 production and its application of Cu-64 ATSM. *Appl. Radiat. Isot.* **2009**, *67* (7), 1190-1194.
51. Ananias, H. J. K.; de Jong, I. J.; Dierckx, R. A.; de Wiele, C. v.; Helfrich, W.; Elsinga, P. H., Nuclear Imaging of Prostate Cancer with Gastrin-Releasing-Peptide-Receptor Targeted Radiopharmaceuticals. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14* (28), 3033-3047.
52. Schroeder, R. J.; Müller, C.; Reneman, S.; Melis, M.; Breeman, W. P.; Blois, E.; Bangma, C.; Krenning, E.; Weerden, W.; Jong, M., A standardised study to compare prostate cancer targeting efficacy of five radiolabelled bombesin analogues. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37* (7), 1386-1396.
53. Battke, C.; Kremmer, E.; Mysliwietz, J.; Gondi, G.; Dumitru, C.; Brandau, S.; Lang, S.; Vullo, D.; Supuran, C.; Zeidler, R., Generation and characterization of the first inhibitory antibody targeting tumour-associated carbonic anhydrase XII. *Cancer Immunol. Immunother.* **2011**, *60* (5), 649-658.
54. Gondi, G.; Mysliwietz, J.; Hulikova, A.; Jen, J. P.; Swietach, P.; Kremmer, E.; Zeidler, R., Antitumor Efficacy of a Monoclonal Antibody That Inhibits the Activity of Cancer-Associated Carbonic Anhydrase XII. *Cancer Res.* **2013**, *73* (21), 6494.
55. Kivelä, A. J.; Parkkila, S.; Saarnio, J.; Karttunen, T. J.; Kivelä, J.; Parkkila, A.-K.; Pastoreková, S.; Pastorek, J.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Rajaniemi, H., Expression of transmembrane carbonic anhydrase isoenzymes IX and XII in normal human pancreas and pancreatic tumours. *Histochem. Cell Biol.* **2000**, *114* (3), 197-204.
56. Türeci, Ö.; Sahin, U.; Vollmar, E.; Siemer, S.; Götttert, E.; Seitz, G.; Parkkila, A.-K.; Shah, G. N.; Grubb, J. H.; Pfreundschuh, M.; Sly, W. S., Human carbonic anhydrase XII: cDNA cloning, expression, and chromosomal localization of a carbonic anhydrase gene that is overexpressed in some renal cell cancers. *PNAS* **1998**, *95* (13), 7608.
57. Parkkila, S.; Parkkila, A.-K.; Saarnio, J.; Kivelä, J.; Karttunen, T. J.; Kaunisto, K.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Türeci, Ö.; Virtanen, I.; Rajaniemi, H., Expression of the Membrane-

- associated Carbonic Anhydrase Isozyme XII in the Human Kidney and Renal Tumors. *J. Histochem. Cytochem.* **2000**, *48* (12), 1601-1608.
58. Wykoff, C. C.; Beasley, N.; Watson, P. H.; Campo, L.; Chia, S. K.; English, R.; Pastorek, J.; Sly, W. S.; Ratcliffe, P.; Harris, A. L., Expression of the Hypoxia-Inducible and Tumor-Associated Carbonic Anhydrases in Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast. *Am. J. Pathol.* **2001**, *158* (3), 1011-1019.
59. Hynninen, P.; Vaskivuo, L.; Saarnio, J.; Haapasalo, H.; Kivelä, J.; Pastoreková, S.; Pastorek, J.; Waheed, A.; Sly, W. S.; Puistola, U.; Parkkila, S., Expression of transmembrane carbonic anhydrases IX and XII in ovarian tumours. *Histopathology* **2006**, *49* (6), 594-602.
60. Proescholdt, M. A.; Mayer, C.; Kubitza, M.; Schubert, T.; Liao, S.-Y.; Stanbridge, E. J.; Ivanov, S.; Oldfield, E. H.; Brawanski, A.; Merrill, M. J., Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrases in brain tumors. *Neuro-Oncology* **2005**, *7* (4), 465-475.

VII. Schriftenverzeichnis

- 8 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (kumulativer IF: 44.106)
- 31 Originalarbeiten als Koautor (kumulativer IF: 172.98)
- 2 Reviews
- 59 Zitierfähige Abstracts

A. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

- 1 **S. Lindner***, C. Wängler*, J.J. Bailey, K. Jurkschat, P. Bartenstein, B. Wängler and R. Schirmmacher, Radiosynthesis of [¹⁸F]SiFAlin TATE ([¹⁸F]SiTATE) for clinical Positron Emission Tomography imaging of patients with neuroendocrine tumors. *Nat. Protoc.*, **2020**, *accepted for publication, Sep 08, 2020*. (IF 11.334) *geteilte Erstautorenschaft
- 2 **S. Lindner**, M. Simmet, F.J. Gildehaus, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, P. Bartenstein, R. Schirmmacher and H. Ilhan, Automated production of [¹⁸F]SiTATE on a Scintomics GRP™ platform for PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Nucl. Med. Biol.*, **2020**, *88-89*, 86-95. (IF 2.396)
- 3 H. Ilhan*, **S. Lindner***, A. Todica, C.C. Cyran, R. Tiling, C.J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Boeck, M. Unterrainer, F.J. Gildehaus, G. Böning, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmmacher and P. Bartenstein, Biodistribution and first clinical results of ¹⁸F-SiFAlin-TATE PET: a novel ¹⁸F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2020**, *47(4)*, 870-880. (IF 7.182) *geteilte Erstautorenschaft
- 4 **S. Lindner**, L. Fiedler, B. Wängler, P. Bartenstein, R. Schirmmacher and C. Wängler, Design, synthesis and in vitro evaluation of heterobivalent peptidic radioligands targeting both GRP- and VPAC1-Receptors concomitantly overexpressed on various malignancies – Is the concept feasible? *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *155*, 84-95. (IF 4.833)
- 5 L. Fiedler, M. Kellner, R. Oos, G. Böning, S. Ziegler, P. Bartenstein, R. Zeidler, F.J. Gildehaus and **S. Lindner**, Fully Automated Production and Characterization of ⁶⁴Cu and Proof-of-Principle Small-Animal PET Imaging Using ⁶⁴Cu-Labelled CA XII Targeting 6A10 Fab. *ChemMedChem*, **2018**, *13(12)*, 1230-1237. (IF 3.016)
- 6 **S. Lindner**, C. Rensch, S. Neubaur, M. Neumeier, R. Salvamoser, V. Samper and P. Bartenstein, Azeotropic drying free [¹⁸F]FDG synthesis and its application to a lab-on-chip platform. *Chem. Commun.*, **2016**, *52(4)*, 729-732. (IF 6.319)
- 7 **S. Lindner**, C. Michler, B. Wängler, P. Bartenstein, G. Fischer, R. Schirmmacher and C. Wängler, PESIN Multimerization Improves Receptor Avidities and in Vivo Tumor Targeting Properties to GRPR-Overexpressing Tumors. *Bioconjugate Chem.*, **2014**, *25(3)*, 489-500. (IF 4.513)
- 8 **S. Lindner**, C. Michler, S. Leidner, C. Rensch, C. Wängler, R. Schirmmacher, P. Bartenstein and B. Wängler, Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography. *Bioconjugate Chem.*, **2014**, *25(4)*, 738-749. (IF 4.513)

B. Originalarbeiten als Koautor

- 1 M.J. Zacherl, A. Todica, C. Wängler, R. Schirrmacher, M.A. Hajebrahimi, J. Pircher, X. Li, **S. Lindner**, M. Brendel, P. Bartenstein, S. Massberg, S. Brunner, S. Lehner, M. Hacker and B.C. Huber, Molecular imaging of cardiac CXCR4 expression in a mouse model of acute myocardial infarction using a novel ⁶⁸Ga-mCXCL12 PET tracer. *J. Nucl. Cardiol.*, **2020**, published ahead of print July 16, 2020, 10.1007/s12350-12020-02262-12356. (IF 3.366)
- 2 C. Sacher, T. Blume, L. Beyer, G. Biechele, J. Sauerbeck, F. Eckenweber, M. Deussing, C. Focke, S. Parhizkar, **S. Lindner**, F.-J. Gildehaus, B. von Ungern-Sternberg, K. Baumann, S. Tahirovic, G. Kleinberger, M. Willem, C. Haass, P. Bartenstein, P. Cumming, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Asymmetry of fibrillar plaque burden in amyloid mouse models. *J. Nucl. Med.*, **2020**, published ahead of print May 15, 2020, 10.2967/jnumed.2120.242750. (IF 7.308)
- 3 F. Eckenweber, J. Medina-Luque, T. Blume, C. Sacher, G. Biechele, K. Wind, M. Deussing, N. Briel, **S. Lindner**, G. Boening, B. von Ungern-Sternberg, M. Unterrainer, N.L. Albert, A. Zwergal, J. Levin, P. Bartenstein, P. Cumming, A. Rominger, G.U. Höglinger, J. Herms and M. Brendel, Longitudinal TSPO expression in tau transgenic P301S mice predicts increased tau accumulation and deteriorated spatial learning. *J. Neuroinflammation*, **2020**, 17(1), 208. (IF 5.793)
- 4 M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, F. Vettermann, V. Ruf, L. Kaiser, D. Nelwan, **S. Lindner**, M. Brendel, V. Wenter, S. Stöcklein, J. Herms, V.M. Milenkovic, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N.L. Albert, TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative ¹⁸F-GE-180 PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2020**, 47(6), 1368-1380. (IF 7.182)
- 5 J.J. Bailey, L. Kaiser, **S. Lindner**, M. Wüst, A. Thiel, J.-P. Soucy, P. Rosa-Neto, P.J.H. Scott, M. Unterrainer, D.R. Kaplan, C. Wängler, B. Wängler, P. Bartenstein, V. Bernard-Gauthier and R. Schirrmacher, First-in-Human Brain Imaging of [¹⁸F]TRACK, a PET tracer for Tropomyosin Receptor Kinases. *ACS Chem. Neurosci.*, **2019**, 10(6), 2697-2702. (IF 3.861)
- 6 C. Focke, T. Blume, B. Zott, Y. Shi, M. Deussing, F. Peters, C. Schmidt, G. Kleinberger, **S. Lindner**, F.-J. Gildehaus, L. Beyer, B. von Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, L. Ozmen, K. Baumann, M.M. Dorostkar, C. Haass, H. Adelsberger, J. Herms, A. Rominger and M. Brendel, Early and Longitudinal Microglial Activation but Not Amyloid Accumulation Predicts Cognitive Outcome in PS2APP Mice. *J. Nucl. Med.*, **2019**, 60(4), 548-554. (IF 7.354)
- 7 M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, C. Diekmann, L. Vomacka, **S. Lindner**, F. Vettermann, M. Brendel, V. Wenter, B. Ertl-Wagner, J. Herms, C. Wetzel, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N.L. Albert, Comparison of ¹⁸F-GE-180 and dynamic ¹⁸F-FET PET in high grade glioma: a double-tracer pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2019**, 46(3), 580-590. (IF 7.182)
- 8 X.-F. Jin, C.J. Auernhammer, H. Ilhan, **S. Lindner**, S. Nölting, J. Maurer, G. Spöttl and M. Orth, Combination of 5-Fluorouracil with Epigenetic Modifiers Induces Radiosensitization, Somatostatin Receptor 2 Expression, and Radioligand Binding in Neuroendocrine Tumor Cells In Vitro. *J. Nucl. Med.*, **2019**, 60(9), 1240-1246. (IF 7.354)
- 9 C. Sacher, T. Blume, L. Beyer, F. Peters, F. Eckenweber, C. Sgobio, M. Deussing, N.L. Albert, M. Unterrainer, **S. Lindner**, F.-J. Gildehaus, B. von Ungern-Sternberg, I. Brzak, U. Neumann, T. Saito, T.C. Saido, P. Bartenstein, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel,

- Longitudinal PET Monitoring of Amyloidosis and Microglial Activation in a Second-Generation Amyloid- β Mouse Model. *J. Nucl. Med.*, **2019**, *60*(12), 1787-1793. (IF 7.354)
- 10 H. Ilhan, A. Todica, **S. Lindner**, G. Boening, A. Gosewisch, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmacher and P. Bartenstein, First-in-human ^{18}F -SiFAlin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2019**, *46*(11), 2400-2401. (IF 7.182)
- 11 M. Unterrainer, C. Mahler, L. Vomacka, **S. Lindner**, J. Havla, M. Brendel, G. Böning, B. Ertl-Wagner, T. Kümpfel, V.M. Milenkovic, R. Rupprecht, M. Kerschensteiner, P. Bartenstein and N.L. Albert, TSPO PET with [^{18}F]GE-180 sensitively detects focal neuroinflammation in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2018**, *45*(8), 1423-1431. (IF 7.182)
- 12 M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, **S. Lindner**, M. Brendel, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N.L. Albert, Detection of Cerebrospinal Fluid Dissemination of Recurrent Glioblastoma Using TSPO-PET With ^{18}F -GE-180. *Clin. Nucl. Med.*, **2018**, *43*(7), 518-519. (IF 6.498)
- 13 C. Mahler, M. Unterrainer, C. Muth, R. Egensperger, L. Vomacka, **S. Lindner**, B. Ertl-Wagner, M. Patzig, P. Bartenstein, N. Albert, M. Kerschensteiner and T. Kümpfel, Imaging microglial activation in tacrolimus-associated CNS vasculitis with translocator protein PET. *Neurology*, **2018**, *91*, 936-937. (IF 8.689)
- 14 L. Fiedler, M. Kellner, A. Gosewisch, R. Oos, G. Böning, **S. Lindner**, N. Albert, P. Bartenstein, H.J. Reulen, R. Zeidler and F.J. Gildehaus, Evaluation of ^{177}Lu [Lu]-CHX-A"-DTPA-6A10 Fab as a radioimmunotherapy agent targeting carbonic anhydrase XII. *Nucl. Med. Biol.*, **2018**, *60*, 55-62. (IF 2.492)
- 15 M. Deussing, T. Blume, L. Vomacka, C. Mahler, C. Focke, A. Todica, M. Unterrainer, N.L. Albert, **S. Lindner**, B. von Ungern-Sternberg, K. Baumann, A. Zwergal, P. Bartenstein, J. Herms, A. Rominger and M. Brendel, Coupling between physiological TSPO expression in brain and myocardium allows stabilization of late-phase cerebral [^{18}F]GE180 PET quantification. *NeuroImage*, **2018**, *165*, 83-91. (IF 5.812)
- 16 M. Deussing, T. Blume, L. Vomacka, C. Mahler, C. Focke, A. Todica, M. Unterrainer, N.L. Albert, **S. Lindner**, B. von Ungern-Sternberg, K. Baumann, A. Zwergal, P. Bartenstein, J. Herms, A. Rominger and M. Brendel, Data on specificity of [^{18}F]GE180 uptake for TSPO expression in rodent brain and myocardium. *Data in brief*, **2018**, *19*, 331-336. (IF n.a.)
- 17 M. Brendel, B.H. Yousefi, T. Blume, M. Herz, C. Focke, M. Deussing, F. Peters, **S. Lindner**, B. von Ungern-Sternberg, A. Drzezga, P. Bartenstein, C. Haass, N. Okamura, J. Herms, I. Yakushev and A. Rominger, Comparison of ^{18}F -T807 and ^{18}F -THK5117 PET in a Mouse Model of Tau Pathology. *Front. Aging Neurosci.*, **2018**, *10*(174). (IF 3.633)
- 18 M. Brendel, S. Schönecker, G. Höglinger, **S. Lindner**, J. Havla, J. Blautzik, J. Sauerbeck, G. Rohrer, C. Zach, F. Vettermann, A.E. Lang, L. Golbe, G. Nübling, P. Bartenstein, K. Furukawa, A. Ishiki, K. Bötzel, A. Danek, N. Okamura, J. Levin and A. Rominger, [^{18}F]-THK5351 PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. *Front. Aging Neurosci.*, **2018**, *9*(440). (IF 3.633)
- 19 T. Blume, C. Focke, F. Peters, M. Deussing, N.L. Albert, **S. Lindner**, F.-J. Gildehaus, B. von Ungern-Sternberg, L. Ozmen, K. Baumann, P. Bartenstein, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Microglial response to increasing amyloid load saturates with aging: a longitudinal dual tracer in vivo μPET -study. *J. Neuroinflammation*, **2018**, *15*(1), 307. (IF 5.700)
- 20 A. Zwergal, L. Günther, M. Brendel, R. Beck, **S. Lindner**, G. Xiong, E. Eilles, M. Unterrainer, N.L. Albert, S. Becker-Bense, T. Brandt, S. Ziegler, C. la Fougère, M.

- Dieterich and P. Bartenstein, In Vivo Imaging of Glial Activation after Unilateral Labyrinthectomy in the Rat: A [¹⁸F]GE180-PET Study. *Front. Neurol.*, **2017**, 8(665). (IF 3.508)
- 21 L. Vomacka, N.L. Albert, **S. Lindner**, M. Unterrainer, C. Mahler, M. Brendel, L. Ermoschkin, A. Gosewisch, A. Brunegraf, C. Buckley, T. Kümpfel, R. Rupprecht, S. Ziegler, M. Kerschensteiner, P. Bartenstein and G. Böning, TSPO imaging using the novel PET ligand [¹⁸F]GE-180: quantification approaches in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Res.*, **2017**, 7(1), 89. (IF 2.630)
- 22 V. Russmann, M. Brendel, E. Mille, A. Helm-Vicidomini, R. Beck, L. Günther, **S. Lindner**, A. Rominger, M. Keck, J.D. Salvamoser, N.L. Albert, P. Bartenstein and H. Potschka, Identification of brain regions predicting epileptogenesis by serial [¹⁸F]GE-180 positron emission tomography imaging of neuroinflammation in a rat model of temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, **2017**, 15, 35-44. (IF 3.869)
- 23 M. Brendel, G. Kleinberger, F. Probst, A. Jaworska, F. Overhoff, T. Blume, N.L. Albert, J. Carlsen, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, L. Ozmen, M. Suárez-Calvet, P. Bartenstein, K. Baumann, M. Ewers, J. Herms, C. Haass and A. Rominger, Increase of TREM2 during Aging of an Alzheimer's Disease Mouse Model Is Paralleled by Microglial Activation and Amyloidosis. *Front. Aging Neurosci.*, **2017**, 9(8), 1-13. (IF 3.582)
- 24 M. Brendel, C. Focke, T. Blume, F. Peters, M. Deussing, F. Probst, A. Jaworska, F. Overhoff, N. Albert, **S. Lindner**, B. von Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, C. Haass, G. Kleinberger, J. Herms and A. Rominger, Time Courses of Cortical Glucose Metabolism and Microglial Activity Across the Life Span of Wild-Type Mice: A PET Study. *J. Nucl. Med.*, **2017**, 58(12), 1984-1990. (IF 7.439)
- 25 V. Bernard-Gauthier, J.J. Bailey, A.V. Mossine, **S. Lindner**, L. Vomacka, A. Aliaga, X. Shao, C.A. Quesada, P. Sherman, A. Mahringer, A. Kostikov, M. Grand'Maison, P. Rosa-Neto, J.-P. Soucy, A. Thiel, D.R. Kaplan, G. Fricker, B. Wängler, P. Bartenstein, R. Schirmacher and P.J.H. Scott, A Kinome-Wide Selective Radiolabeled TrkB/C Inhibitor for in Vitro and in Vivo Neuroimaging: Synthesis, Preclinical Evaluation, and First-in-Human. *J. Med. Chem.*, **2017**, 60(16), 6897-6910. (IF 6.253)
- 26 N.L. Albert, M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, **S. Lindner**, F. Vettermann, A. Brunegraf, L. Vomacka, M. Brendel, V. Wenter, C. Wetzler, R. Rupprecht, J.-C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein and M. Niyazi, TSPO PET for glioma imaging using the novel ligand ¹⁸F-GE-180: first results in patients with glioblastoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2017**, 44(13), 2230-2238. (IF 7.704)
- 27 M. Brendel, F. Probst, A. Jaworska, F. Overhoff, V. Korzhova, N.L. Albert, R. Beck, **S. Lindner**, F.-J. Gildehaus, K. Baumann, P. Bartenstein, G. Kleinberger, C. Haass, J. Herms and A. Rominger, Glial Activation and Glucose Metabolism in a Transgenic Amyloid Mouse Model: A Triple-Tracer PET Study. *J. Nucl. Med.*, **2016**, 57(6), 954-960. (IF 6.646)
- 28 M. Brendel, A. Jaworska, F. Probst, F. Overhoff, V. Korzhova, **S. Lindner**, J. Carlsen, P. Bartenstein, R. Harada, Y. Kudo, C. Haass, F. Van Leuven, N. Okamura, J. Herms and A. Rominger, Small-Animal PET Imaging of Tau Pathology with ¹⁸F-THK5117 in 2 Transgenic Mouse Models. *J. Nucl. Med.*, **2016**, 57(5), 792-798. (IF 6.646)
- 29 V. Albrecht, A. Richter, S. Pfeiffer, M. Gebauer, **S. Lindner**, E. Gieser, U. Schüller, C. Schichor, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, J.-C. Tonn, A. Skerra and R. Glass, Anticalins directed against the fibronectin extra domain B as diagnostic tracers for glioblastomas. *Int. J. Cancer*, **2016**, 138(5), 1269-1280. (IF 6.513)
- 30 G. Fischer, **S. Lindner**, S. Litau, R. Schirmacher, B. Wängler and C. Wängler, Next Step toward Optimization of GRP Receptor Avidities: Determination of the Minimal

- Distance between BBN(7–14) Units in Peptide Homodimers. *Bioconjugate Chem.*, **2015**, *26*(8), 1479-1483. (IF 4.500)
- 31 C. Rensch, **S. Lindner**, R. Salvamoser, S. Leidner, C. Bold, V. Samper, D. Taylor, M. Baller, S. Riese, P. Bartenstein, C. Wängler and B. Wängler, A solvent resistant lab-on-chip platform for radiochemistry applications. *Lab Chip*, **2014**, *14*(14), 2556-2564. (IF 6.115)

C. Reviews

- 1 R. Schirmmacher, J. Bailey, A. Mossine, P. Scott, L. Kaiser, P. Bartenstein, **S. Lindner**, D. Kaplan, A. Kostikov, G. Fricker, A. Mahringer, P. Rosa-Neto, E. Schirmmacher, C. Wängler, B. Wängler, A. Thiel, J.-P. Soucy and V. Bernard-Gauthier, Radioligands for Tropomyosin Receptor Kinase (Trk) Positron Emission Tomography Imaging. *Pharmaceuticals*, **2019**, *12*(1), 7. (IF n.a.)
- 2 C. Rensch, A. Jackson, **S. Lindner**, R. Salvamoser, V. Samper, S. Riese, P. Bartenstein, C. Wängler and B. Wängler, Microfluidics: A Groundbreaking Technology for PET Tracer Production? *Molecules*, **2013**, *18*(7), 7930-7956. (IF 2.095)

D. Abstracts

- 1 **S. Lindner**, P. Bartenstein, K. Jurkschat, C. Wangler, B. Wangler, R. Schirmmacher and H. Ilhan, Translation of [¹⁸F]SiFAlin-TATE to the clinic: Radiosynthesis, biodistribution and first clinical results. *J. Nucl. Med.*, **2020**, *61*(Suppl 1), 131.
- 2 K. Wind, L. Beyer, J. Sauerbeck, G. Biechele, G. Höglinger, B. von Ungern-Sternberg, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, F. Eckenweber, T. Blume, J. Herms and M. Brendel, Preclinical head-to-head comparison of SV2A-PET with FDG-PET and structural MRI in a tau mouse model. *Nuklearmedizin*, **2020**, *59*(02), P134.
- 3 G. Biechele, T. Blume, F. Eckenweber, C. Sacher, J. Sauerbeck, L. Beyer, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, B. von Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Glial activation is moderated by sex in response to amyloidosis but not to tau pathology. *Nuklearmedizin*, **2020**, *59*(02), P72.
- 4 L. Beyer, C. Sacher, T. Blume, J. Sauerbeck, F. Eckenweber, C. Focke, S. Parhizkar, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, B. von Ungern-Sternberg, U. Neumann, K. Baumann, S. Tahirovic, G. Kleinberger, M. Willem, C. Haass, P. Bartenstein, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Asymmetry of plaque burden in amyloid mouse models. *Nuklearmedizin*, **2020**, *59*(02), P71.
- 5 M. Kirchner, A. Holzgreve, M. Brendel, V. Ruf, D. Pötter, L. Gold, **S. Lindner**, M. Orth, J. Maas, P. Bartenstein, K. Lauber and N.L. Albert, Preclinical evaluation of F-18-PSMA PET in glioblastoma as a potential theranostic approach. *Nuklearmedizin*, **2020**, *59*(02), P66.
- 6 C. Branner, A. Krämer, M. Lindner, A. Gosewisch, M. Grosch, **S. Lindner**, R. Oos, P. Bartenstein, S. Ziegler and A. Zwergal, *In Vivo* Visualization Of Cerebral Cell Proliferation And Neurogenesis After Bilateral Labyrinthectomy In The Rat By Serial [¹⁸F]FLT Imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2019**, *46*(Suppl 1), S229.
- 7 L. Beyer, C. Sacher, T. Blume, F. Peters, F. Eckenweber, M. Deussing, N.L. Albert, M. Unterrainer, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, B.v. Ungern-Sternberg, U. Neumann, T. Saito,

- T.C. Saïdo, P. Bartenstein, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Longitudinal in vivo PET Assessment of Cerebral β -Amyloid Deposition and Glial Activation in Knock-in Mice Non-Overexpressing β -Amyloid Precursor Protein. *Nuklearmedizin*, **2019**, 58(02), V93.
- 8 M. Deussing, T. Blume, F. Peters, B. Zott, C. Schmidt, Y. Shi, G. Kleinberger, C. Focke, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, L. Beyer, B.v. Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, K. Baumann, M. Dorostkar, C. Haass, H. Adelsberger, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Chronic PPAR-gamma Agonist Treatment Increases Fibrillar Amyloidosis but Improves Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's disease. *Nuklearmedizin*, **2019**, 58(02), V94.
- 9 M. Deussing, T. Blume, B. Zott, Y. Shi, G. Kleinberger, C. Focke, **S. Lindner**, F.-J. Gildehaus, L. Beyer, B. von Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, L. Ozmen, K. Baumann, M. Dorostkar, C. Haass, H. Adelsberger, A. Rominger, J. Herms and M. Brendel, Increasing fibrillar amyloidosis is associated with improved cognition and synaptic preservation caused by microglia modulation. *J. Nucl. Med.*, **2019**, 60(Suppl 1), 53.
- 10 M. Deussing, F. Eckenweber, T. Blume, J. Luque, C. Sacher, **S. Lindner**, B.v. Ungern-Sternberg, M. Unterrainer, N.L. Albert, A. Zwergal, P. Bartenstein, A. Rominger, G. Höglinger, J. Herms and M. Brendel, Longitudinal PET Monitoring of Microglial Activation in Tau Transgenic P301S Mice Predicts Cognitive Deterioration and Metabolic Decline. *Nuklearmedizin*, **2019**, 58(02), P43.
- 11 M. Unterrainer, D.F. Fleischmann, F. Vettermann, V. Ruf, L. Kaiser, D. Nelwan, **S. Lindner**, M. Brendel, V. Wenter, S. Stöcklein, J. Herms, V. Milenkovic, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N.L. Albert, TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative ^{18}F -GE-180 PET study. *Nuklearmedizin*, **2019**, 58(02), V2.
- 12 M. Unterrainer, D. Fleischmann, C. Diekmann, L. Vomacka, F. Vettermann, **S. Lindner**, M. Brendel, V. Wenter, B. Ertl-Wagner, J. Herms, C.H. Wetzel, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N. Albert, TSPO expression and amino acid uptake in patients with high-grade glioma - a double tracer study comparing ^{18}F -GE-180 and dynamic ^{18}F -FET-PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2018**, 45(Suppl 1), S353.
- 13 M. Unterrainer, C. Diekmann, D. Fleischmann, L. Vomacka, F. Vettermann, **S. Lindner**, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N. Albert, TSPO expression and dynamic amino acid uptake in patients with high-grade glioma - A double tracer pilot study. *Nuklearmedizin*, **2018**, 57(2), V44.
- 14 M. Unterrainer, C. Diekmann, D. Fleischmann, L. Vomacka, **S. Lindner**, F. Vettermann, R. Rupprecht, J.C. Tonn, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N. Albert, TSPO expression and dynamic amino acid uptake in patients with high-grade glioma: a double tracer PET study. *J. Nucl. Med.*, **2018**, 59(Suppl 1), 147.
- 15 J. Olivier, M.J. Zacherl, P. Bartenstein, S. Lehner, **S. Lindner** and A. Todica, Darstellung der Apoptose im zeitlichen Verlauf mittels ^{18}F -ML10 nach permanenter und transienter LAD-Okklusion - erste Ergebnisse. *Nuklearmedizin*, **2018**, 57(2), V160.
- 16 C. Frank, G. Winter, F. Rensei, V. Samper, P. Bartenstein, **S. Lindner** and C. Rensch, Enhancing tracer research and development: Removing the single fluid bus constraint with point to point routing on ISAR. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2018**, 45(Suppl 1), S722-S723.
- 17 C. Frank, G. Winter, F. Rensei, V. Samper, P. Bartenstein, A.F. Brooks, B.G. Hockley, B.D. Henderson, **S. Lindner**, C. Rensch and P.J.H. Scott, Enhancing radiotracer development: Channel routing on ISAR without single fluid bus constraint. *J. Nucl. Med.*, **2018**, 59(Suppl 1), 671.

- 18 M. Brendel, G. Rohrer, L. Wagner, S. Sonnenfeld, G. Nübling, **S. Lindner**, G. Höglinger, P. Bartenstein, J. Levin and A. Rominger, Imaging of Microglial Activation in Patients with Clinically Diagnosed Progressive Supranuclear Palsy by 18kD translocator protein PET. *Nuklearmedizin*, **2018**, 57(2), V35.
- 19 M. Brendel, C. Focke, M. Deussing, B. Zott, T. Blume, Y. Shi, G. Kleinberger, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, K. Baumann, C. Haass, J. Herms, H. Adelsberger and A. Rominger, Early and longitudinal microglial activation but not fibrillar amyloidosis predicts cognitive outcome in PS2APP mice. *Nuklearmedizin*, **2018**, 57(2), V96.
- 20 M. Brendel, C. Focke, M. Deussing, B. Zott, T. Blume, Y. Shi, L. Beyer, G. Kleinberger, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, C. Haass, J. Herms, H. Adelsberger and A. Rominger, Early and longitudinal microglial activation but not fibrillar amyloid accumulation predict cognitive outcome in PS2APP mice. *J. Nucl. Med.*, **2018**, 59(Suppl 1), 341.
- 21 M. Brendel, C. Focke, M. Deussing, B. Zott, T. Blume, Y. Shi, L. Beyer, G. Kleinberger, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, K. Baumann, C. Haass, J. Herms, H. Adelsberger and A. Rominger, Early and longitudinal microglial activation but not fibrillar amyloid accumulation predict cognitive outcome and synaptic density in PS2APP mice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2018**, 45(Suppl 1), S206-S207.
- 22 M. Brendel, T. Blume, C. Focke, F. Peters, M. Deussing, L. Beyer, N. Albert, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, B. Von Ungern-Sternberg, P. Bartenstein, J. Herms and A. Rominger, Microglial Response to Increasing Amyloidosis Saturates During Aging of an Alzheimer's Disease Mouse Model. *J. Nucl. Med.*, **2018**, 59(Suppl 1), 201.
- 23 L. Beyer, M. Brendel, G. Rohrer, S. Sonnenfeld, G. Nübling, **S. Lindner**, G. Höglinger, P. Bartenstein, J. Levin and A. Rominger, Translocator Protein 18kDa (TSPO) Expression in Patients with Clinically Diagnosed Progressive Supranuclear Palsy. *J. Nucl. Med.*, **2018**, 58(Suppl 1), 1700.
- 24 L. Vomacka, N. Albert, M. Unterrainer, **S. Lindner**, A. Brunegraf, L. Ermoschkin, A. Gosewisch, C. Mahler, T. Kümpfel, M. Kerschensteiner, P. Bartenstein and G. Böning, Quantifizierung des neuen TSPO Liganden F18-GE-180 bei Multipler Sklerose - erste Ergebnisse. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V101.
- 25 L. Vomacka, N. Albert, **S. Lindner**, M. Unterrainer, C. Mahler, M. Brendel, L. Ermoschkin, A. Gosewisch, A. Brunegraf, T. Kümpfel, M. Kerschensteiner, P. Bartenstein and G. Böning, Quantification of the new TSPO ligand [¹⁸F]GE180 in patients with multiple sclerosis - initial results. *J. Nucl. Med.*, **2017**, 58(Suppl 1), 208.
- 26 L. Vomacka, N. Albert, **S. Lindner**, M. Unterrainer, C. Mahler, M. Brendel, L. Ermoschkin, A. Gosewisch, A. Brunegraf, C. Buckley, W. Trigg, T. Kümpfel, R. Rupprecht, M. Kerschensteiner, P. Bartenstein and G. Böning, First quantification results for the new TSPO radioligand [¹⁸F]GE-180 in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2017**, 44(Suppl 2), S420-S421.
- 27 M. Unterrainer, D. Fleischmann, **S. Lindner**, A. Brunegraf, F. Vettermann, L. Vomacka, M. Brendel, R. Rupprecht, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N. Albert, TSPO-PET for glioma imaging using the novel ligand [¹⁸F]GE-180 - first in human results in high-grade glioma patients. *J. Nucl. Med.*, **2017**, 58(Suppl 1), 204.
- 28 M. Unterrainer, D. Fleischmann, **S. Lindner**, A. Brunegraf, F. Vettermann, L. Vomacka, M. Brendel, R. Rupprecht, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N. Albert, TSPO-PET for high-grade glioma imaging using the novel ligand [¹⁸F]GE180 - first in human results in the course of radiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2017**, 44(Suppl 2), S236-S237.

- 29 M. Unterrainer, A. Fleischmann, **S. Lindner**, A. Brunegraf, M. Brendel, L. Vomacka, F. Vettermann, R. Rupprecht, C. Belka, P. Bartenstein, M. Niyazi and N. Albert, TSPO-PET for glioma imaging using the novel ligand [¹⁸F]GE-180 - first in human results in glioma patients prior to radiotherapy. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V64.
- 30 A. Rominger, M. Brendel, S. Schonecker, G. Rohrer, J. Blautzik, **S. Lindner**, P. Bartenstein, G. Höglinger, N. Okamura and J. Levin, Utility of F-18-THK-5351 Tau-PET for Differential Diagnosis in Patients with Hypokinetic-rigid Syndromes. *J. Nucl. Med.*, **2017**, 58(Suppl 1), 415.
- 31 A. Rominger, M. Brendel, S. Schönecker, G. Höglinger, **S. Lindner**, J. Havla, J. Blautzik, C. Zach, P. Bartenstein, A. Danek, J. Levin and N. Okamura, [¹⁸F]-THK5351 tau-PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V98.
- 32 C. Rensch, C. Frank, R. Salvamoser, G. Winter, **S. Lindner**, P. Bartenstein, F. Rensei, A. Hienzsch, R. Hesse, H. Lankau, M. Müller, A. Hoeping and V. Samper, Conventional and microfluidic PET tracer synthesis on a novel synthesizer platform. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2017**, 44(Suppl 2), S429.
- 33 L. Fiedler, M. Kellner, A. Gosewisch, G. Böning, **S. Lindner**, P. Bartenstein, R. Zeidler and F.J. Gildehaus, Evaluation of Lu-177 Labelled 6A10 Fab as Carbonic Anhydrase 12 Targeting Agent. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2017**, 44(Suppl 2), S162-S163.
- 34 L. Fiedler, M. Kellner, A. Delker, G. Böning, **S. Lindner**, P. Bartenstein, R. Zeidler and F.J. Gildehaus, Carboanhydrase 12 als Target für die Radioimmuntherapie von Glioblastomen. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V70.
- 35 M. Deussing, M. Brendel, B. Zott, T. Blume, Y. Shi, G. Kleinberger, C. Focke, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, K. Baumann, C. Haass, J. Herms, H. Adelsberger and A. Rominger, Effects of pioglitazone on amyloidogenesis and neuroinflammation in a transgenic amyloid mouse model. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V26.
- 36 M. Brendel, C. Focke, T. Blume, M. Deussing, G. Kleinberger, L. Ozmen, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, K. Baumann, C. Haass, J. Herms, B. Bohrmann and A. Rominger, Chronic dual treatment by anti-amyloid vaccination and gamma secretase modulation monitored by small animal PET. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V24.
- 37 M. Brendel, M. Deussing, B. Zott, T. Blume, Y. Shi, G. Kleinberger, C. Focke, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein, K. Baumann, C. Haass, H. Adelsberger and A. Rominger, Effects of Pioglitazone on Amyloidogenesis, Neuroinflammation and Cognition in a Transgenic Amyloid Mouse Model. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2017**, 44(Suppl 2), S606.
- 38 N. Albert, M. Unterrainer, C. Mahler, L. Vomacka, **S. Lindner**, M. Brendel, A. Brunegraf, T. Kümpfel, R. Rupprecht, M. Kerschensteiner and P. Bartenstein, TSPO PET for detection of neuroinflammation in patients with MS - first experience with the novel TSPO receptor ligand [¹⁸F]GE-180. *Nuklearmedizin*, **2017**, 56(2), V102.
- 39 S. Schmidt, M. Brendel, M. Jafari, **S. Lindner**, R. Beck, A. Rominger, P. Bartenstein, M. Kerschensteiner and N. Albert, PET imaging of neuroinflammation using the TSPO radioligand F-18-GE-180 in a mouse model of cortical multiple sclerosis. *Nuklearmedizin*, **2016**, 55(2), V25.
- 40 A. Rominger, M. Brendel, S. Schonecker, G. Höglinger, **S. Lindner**, A. Danek, J. Levin, P. Bartenstein and N. Okamura, ¹⁸F-THK5351 PET in Patients with Clinically Diagnosed PSP. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2016**, 43(Suppl 1), S132.
- 41 C. Focke, M. Brendel, F. Probst, A. Jaworska, N. Albert, R. Beck, **S. Lindner**, J. Herms, P. Bartenstein, C. Haass, G. Kleinberger and A. Rominger, Age-dependent glial activation

- explains controversial hypermetabolism in aged wildtype mice – A PET study. *Nuklearmedizin*, **2016**, 55(2), V92.
- 42 M. Brendel, A. Jaworska, **S. Lindner**, F. Gildehaus, N. Albert, R. Beck, P. Bartenstein, H. J., G. Kleinberger, C. Haass and A. Rominger, Microglia, amyloidosis and TREM2 progress in lockstep during the life course of PS2APP mice. *Nuklearmedizin*, **2016**, 55(2), V107.
- 43 M. Brendel, A. Jaworska, **S. Lindner**, F. Gildehaus, N. Albert, R. Beck, P. Bartenstein, J. Herms, G. Kleinberger, C. Haass and A. Rominger, Microglia, Amyloidosis and TREM2 Progress in Parallel during the Life Course of PS2APP Mice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2016**, 43(Suppl 1), S100.
- 44 A. Zwergal, L. Günther, R. Beck, G. Xiong, E. Eilles, **S. Lindner**, P. Bartenstein, C.I. Fougere, T. Brandt and M. Dieterich, V30. In vivo imaging of cerebral glial activation after unilateral labyrinthectomy. *Clin. Neurophysiol.*, **2015**, 126(8), e81-e82.
- 45 F. Probst, M. Brendel, F. Overhoff, A. Jaworska, K. Baumann, F.J. Gildehaus, N. Jansen, **S. Lindner**, R. Beck, J. Herms, C. Haass, P. Bartenstein and A. Rominger, Glucose Metabolism and Glial Activation in a Transgenic AD Mouse Model: A Triple Tracer PET Study. *Nuklearmedizin*, **2015**, 54(2), V41.
- 46 S. Pfeiffer, A. Richter, **S. Lindner**, J.C. Tonn, R. Glaß, F.J. Gildehaus, A. Skerra and P. Bartenstein, Evaluierung von Anticalinen als Angiogenese-Tracer für Glioblastome. *Nuklearmedizin*, **2015**, 54(2), P81.
- 47 **S.K. Lindner**, C. Rensch, S. Neubaur, M. Neumeier, R. Salvamoser, V. Samper, S. Riese and P. Bartenstein, Azeotropic drying free FDG synthesis and its application to a microfluidic platform. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2015**, 58(S1), S370.
- 48 E. Eilles, L. Günther, R. Beck, G. Xiong, **S. Lindner**, R. Oos, K. Bormann-Giglmaier, N. Jansen, C. la Fougère, A. Zwergal and P. Bartenstein, μ -PET-Darstellung der Mikrogliaaktivierung mittels neuem TSPO-Radiotracer [^{18}F]-GE180 im Rattenmodell unilateraler Labyrinthektomie. *Nuklearmedizin*, **2015**, 54(2), V42.
- 49 M. Brendel, F. Probst, F. Overhoff, N. Okamura, A. Jaworska, J. Carlsen, **S. Lindner**, J. Herms, P. Bartenstein and A. Rominger, PET Imaging of Tau Pathology in Transgenic Mouse Models using [^{18}F]THK-5117. *Nuklearmedizin*, **2015**, 54(2), V59.
- 50 M. Brendel, F. Probst, A. Jaworska, F. Overhoff, R. Beck, N. Jansen, **S. Lindner**, F.J. Gildehaus, P. Bartenstein and A. Rominger, Glucose Metabolism and Glial Activation in a Transgenic AD Mouse Model: A Triple Tracer PET Study. *J. Nucl. Med.*, **2015**, 56(Suppl 3), 30.
- 51 M. Brendel, A. Jaworska, F. Probst, F. Overhoff, **S. Lindner**, J. Carlsen, P. Bartenstein, N. Okamura, J. Herms and A. Rominger, PET Imaging of Tau Pathology in Transgenic Mouse Models using [^{18}F]THK-5117. *J. Nucl. Med.*, **2015**, 56(Suppl 3), 248.
- 52 M. Brendel, A. Jaworska, F. Probst, F. Overhoff, J. Carlsen, **S. Lindner**, J. Herms, P. Bartenstein, N. Okamura and A. Rominger, PET Imaging of Tau Pathology in two Transgenic Mouse Models using [^{18}F]-THK-5117. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2015**, 42(Suppl 1), S21.
- 53 C. Rensch, **S. Lindner**, R. Salvamoser, S. Leidner, V. Samper, S. Riese, P. Bartenstein, C. Wängler and B. Wängler, Solvent resistant microfluidic platform for complete SiFA-based PET tracer synthesis. *J. Nucl. Med.*, **2014**, 55(Suppl 1), 1247.
- 54 **S. Lindner**, C. Michler, B. Wängler, P. Bartenstein, G. Fischer, R. Schirmacher and C. Wängler, PESIN-Multimerisierung ermöglicht erhöhte GRPR-Rezeptoraffinitäten und verbesserte in vivo Tumortargeting-Eigenschaften GRPR-überexprimierender Tumoren. *Nuklearmedizin*, **2014**, 53(1), V23.

- 55 L. Günther, R. Beck, G. Xiong, P. Bartenstein, **S. Lindner**, C. la Fougère and A. Zwergal, In Vivo [¹⁸F]-GE180 Imaging of Cerebral Glial Activation After Unilateral Labyrinthectomy - a Rat μ PET Study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2014**, 41(Suppl 2), S184.
- 56 M. Brendel, N. Okamura, A. Jaworska, **S. Lindner**, C. Rötzer, J. Herms, P. Bartenstein and A. Rominger, PET imaging of tau pathology in a transgenic mouse model using [¹⁸F]THK-5117. *J. Nucl. Med.*, **2014**, 55(Suppl 1), 28.
- 57 C. Rensch, **S. Lindner**, R. Horvath-Klein, S. Leidner, V. Samper, S. Riese, P. Bartenstein and B. Wängler, Microfluidics engineering for on-chip [¹⁸F]SiFA labeling of RGD peptides. *J. Nucl. Med.*, **2013**, 54(Suppl 2), 607.
- 58 **S. Lindner**, C. Rensch, V. Samper, S. Riese, S. Leidner, C. Wängler, P. Bartenstein and B. Wängler, Automated Si-¹⁸F-labeling of GRP-receptor ligands with high specific activity combining SiFA-moieties with reduced lipophilicity and microfluidics. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2012**, 39(2), S239-S240.
- 59 **S. Lindner**, C. Rensch, V. Samper, S. Riese, P. Bartenstein and B. Wängler, Konventionelle und "on-chip" F-18-Markierung von SiFA-gekoppelten GRPR-Liganden. *Nuklearmedizin*, **2012**, 51(2), V23.

VIII. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere Herrn Prof. Bartenstein möchte ich für die umfassende Förderung und wohlwollende Unterstützung, die ich an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin erhalten habe, und für sein Vertrauen in meine Arbeit danken, was für die Entwicklung meiner bisherigen wissenschaftlichen Laufbahn richtungsweisend war und die Umsetzung des Habilitationsprojektes erst ermöglicht hat.

Den Professoren Ralf Schirrmacher, Björn Wängler und Carmen Wängler gilt mein besonderer Dank für die großartige Kooperation und den konstruktiven fachlichen Austausch auf allen Projekten, die wir gemeinsam erfolgreich in die Tat umsetzen konnten.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Kollegen und Mentor Dr. Franz Josef Gildehaus für seine Bereitschaft bedanken, mir für die Wissenschaft den Rücken freizuhalten, mir sein umfangreiches, auch über chemische Fragen hinausgehendes Know-how in allen Aspekten unseres Fachgebiets zu vermitteln und mich mit seiner gesamten Erfahrung in allen Belangen zu fördern und zu unterstützen.

Dem gesamten Team der Radiopharmazie, einschließlich aller ehemaligen Mitarbeiter, gilt mein herzlicher Dank für die tolle kollegiale Zusammenarbeit, die freundschaftliche und angenehme Atmosphäre.

Allen Projektleitern und Kollegen der Klinik, Präklinik und Physik, mit denen ich höchstspannende und interessante Kooperationen durchführen durfte, möchte ich mich für die erfolgreiche und produktive Zusammenarbeit bedanken.

Schließlich gebührt meiner Familie und meinen Freunden ein großer Dank für ihre warmherzige moralische Unterstützung und die stets interessierte Teilhabe und Neugier für dieses Projekt, was immer von unschätzbarem Wert für die Motivation und die Freude an dieser Arbeit war.

Dafür ein großes DANKESCHÖN!