

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

PD. Dr. med. Johannes Meller

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Meller, Johannes	PD. Dr. med.	jmeller@med.uni-goettingen.de	39-8512
Luig, Heribert (bis 1/2005)	Prof. Dr. Dr.	-	-

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Siefker, Ursula	Dr. med.	usiefker@med.uni-goettingen.de	39-8516
Sahlmann, Carsten-Oliver	Dr. med.	csahlmann@med.uni-goettingen.de	39-8517
Hamann, Achim (seit 5/2004)	Dr. med.	achim.hamann@med.uni-goettingen.de	39-8517

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Radioimmundiagnostik und Therapie von Non-Hodkin-Lymphomen und soliden Tumoren
- ▶ Entzündungsdiagnostik mit [18F]FDG
- ▶ Charakterisierung der funktionellen Schilddrüsenautonomie

Research Foci

- ▶ Radioimmunodiagnostics and Therapy of Recurrent Non-Hodgkin's-Lymphoma and Solid Tumours
- ▶ Diagnosis of Inflammatory Diseases with [18F]FDG
- ▶ Characterisation of Multinodular Toxic Goiter

Einleitung

Die Aufgabe der Abteilung Nuklearmedizin liegt in der Patientenversorgung, Forschung und Lehre. Die Forschung konzentriert sich zunehmend auf die Evaluation von Radioimmunkonjugaten zur Therapie und Diagnostik von soliden Tumoren und Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Abteilung ist im Rahmen mehrerer multizentrischer Studien Referenzzentrum für die myeloablative und nicht-myeloablative Radioimmuntherapie bei Patienten mit rezidivierenden Non-Hodgkin-Lymphomen, die zusammen mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie betreut werden. Des Weiteren werden in Zusammenarbeit mit der Abteilung Allgemeinchirurgie radioaktiv markierte anti-CEA Antikörper zur Therapie von kolorektalen Karzinomen im Rahmen von Studien eingesetzt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung und der Einsatz neuer entzündungsaffiner Radiopharmazeutika sowie die Diagnostik und Therapie der funktionellen Schilddrüsenautonomie.

Preface

The Department of Nuclear Medicine has responsibilities in the patient management, research and teaching. Research is increasingly focussed on the evaluation of radio immunconjugates for diagnosis and treatment of solid tumours and non-Hodgkin's-lymphomas. The department of Nuclear Medicine is the reference centre of several multi centre studies in the myeloablative and non-myeloablative radio immunotherapy of non-Hodgkin's-lymphoma in cooperation with the Department of Haematology and Oncology. Radioactive monoclonal antibodies in the therapy of colorectal cancer are evaluated in cooperation with the Department of General Surgery. Another focus is the development and evaluation of new radiopharmaceuticals in the diagnosis of inflammation and infection. Further research activities are dealing with the diagnosis and therapy of multi nodular toxic goiter.

1. Radioimmundiagnostik und Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen und soliden Tumoren

Die Prognose von Patienten mit rezidivierten oder therapie-refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen ist nach wie vor unbefriedigend. Nicht radioaktiv markierte Antikörper sind in ihrer tumoriziden Wirkung auf Zellen, die ein spezifisches Epitop exprimieren beschränkt. Radioimmunkonjugate vereinen diesen direkt zytotoxischen Effekt mit dem Effekt der β -Strahlung, der durch ein geeignetes Radionuklid zur Antikörpermarkierung bewirkt wird und induzieren Apoptose bei Zellen, die der Zirkulation nicht zugänglich sind bzw. das Zielepitop nicht exprimieren. Maligne Lymphome eignen sich aufgrund ihrer hohen Strahlensensibilität und aufgrund ihres geringen interstitiellen Druckes besonders zur Radioimmuntherapie (RAIT).

Im Rahmen einer prospektiven Phase I/II-Studie wird z. Z. in Zusammenarbeit mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie die Durchführbarkeit und Toxizität einer Hochdosischemotherapie mit anschließender RAIT mit einem chimeren Anti-CD20 Antikörper (^{131}I -Rituximab) und obligatem Stammzellsupport bei Patienten mit rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphomen überprüft. Die Studie wird Mitte 2006 Jahres abgeschlossen sein. Erste Ergebnisse liegen bereits vor. Eine abschließende Publikation zur Dosimetrie und den ersten klinischen Daten wird im Jahre 2006 erfolgen. Das Protokoll ist mit einer akzeptablen Toxizität durchführbar und führt bei einem Teil der Patienten zu lang anhaltenden Remissionen. Eine weitere offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase II-Studie zur Dosisescalation von ^{90}Y -markiertem Ibritumomab (einem murinen anti-CD20 Antikörper) und zeitnaher Applikation der Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur Behandlung von refraktären und rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, bei der die Abteilung Nuklearmedizin des UKG das nuklearmedizinische Referenzzentrum darstellt, wurde mittlerweile initiiert.

Eine prospektive multizentrische Phase I/II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem Non-Hodgkin-Lymphomen, mit einem ^{90}Y -markierter humanisierter anti-CD22 Antikörper (Epratuzomab) wurde soeben abgeschlossen. Die Applikation des Radioimmunkonjugats erfolgte fraktioniert. Hierdurch wird eine homogenere Bestrahlung verschiedener Tumorteile bei reduzierter Toxizität erwartet. Eine Myeloablation ist hierbei nicht intendiert. In dieser Arbeit wurde als MTD eine kumulative Gesamtaktivität von 30 mCi/qm eruiert. Bei 45 % der Patienten kam es, z.T. zu lang anhaltenden kompletten Remissionen. Vorteilhaft an ^{90}Y -markierten Antikörpern ist der vergleichsweise kurze stationäre Aufenthalt der Patienten.

Die Ergebnisse der RAIT bei der Therapie solider Tumore und ihrer Metastasen sind mit konventionellen Radioimmunkonjugaten (kompletter IgG-Antikörper; Markierung mit β -Emittern) unbefriedigend. Dies lässt sich zum Teil durch den hohen Gewebedruck solcher Malignome erklären, der die ausreichenden Penetrationen der Radioimmunkonjugate in den Tumorzellverband verhindert. Deswegen werden von unserer Arbeitsgruppe adjuvante Ansätze favorisiert.

Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die wegen synchroner oder metachroner Lebermetastasen operiert wurden, weisen trotz des metastasenchirurgischen Eingriffs eine infauste Prognose auf. Im Rahmen einer Phase II-Studie mit ^{131}I -markiertem Labetuzumab (ein humanisierter anti-CEA Antikörper) konnten wir in Zusammenarbeit mit der Abteilung Allgemeinchirurgie zeigen, dass durch eine adjuvante Radioimmuntherapie das 5-Jahres-Überleben solcher Patienten im Vergleich zu einem historischen Vergleichskollektiv signifikant verbessert werden kann. Die Studie wird in modifizierter Form weitergeführt, wobei eine zweimalige Gabe des Radioimmunkonjugates im Abstand von 3 Monaten erfolgt. Eine multizentrische Phase-III-Studie, bei der die Abteilung Nuklearmedizin als nuklearmedizinisches Referenzzentrum fungiert, befindet sich in der Initiierungsphase.

1. Radioimmunodiagnosics and Therapy of Recurrent Non-Hodgkin's-Lymphoma and Solid Tumours

The prognosis of recurrent or refractory non-Hodgkin's-Lymphoma is still unsatisfactory. While the efficiency of non radioactive labelled monoclonal antibodies is limited, radio immuno conjugates are more effective by combining the cytotoxic effect of monoclonal antibodies, directed against distinct epitopes of tumour cells with the effects of β -radiation emitted by the radionuclide, which is used for labeling. Due to its radiosensitivity and low interstitial pressure, lymphomas are especially suited for radioimmunotherapy (RAIT).

In an ongoing prospective phase 1/2-study in patients with relapsing non-Hodgkin's-lymphoma the feasibility and toxicity of high-dose chemotherapy followed by RAIT (131I-Rituximab) and obligate stem cell support is evaluated. The study will be completed in 7/2006. First results are already available and indicate an acceptable (mainly haematological) toxicity and durable remissions in a subgroup of patients. A publication of the dosimetric data and early clinical results is awaited in 2006.

In cooperation with the Department of Haematology and Oncology we are now the reference centre of nuclear medicine procedures in another prospective multicenter study in relapsing non-Hodgkin's-lymphoma followed by high-dose chemotherapy and obligate stem cell support with a murine 90Y-labelled anti-CD20 antibody (Ibritumomab). The advantage of 90Y-labelling compared with the labelling with 131I is the relatively short duration of the patients stay at our inpatient facility.

In a multi centric phase 1/2-study we evaluated the effects of fractionated therapy with a humanized 90Y-labelled anti-CD22 antibody (Epratuzomab). Myeloablation was not intended with this approach. Toxicity was haematological and reversible. The MTD was reached at dose level 30 mCi/qm. 45% of registered patients showed durable complete remissions. A publication of the first results is awaited in 2006.

The results of RAIT therapy in solid tumours with conventional radio immunoconjugates are unsatisfactory. In these tumours high interstitial pressure prevents the diffusion and convection of the radio immunoconjugate into the malignant tissue. Therefore we prefer to treat patients with solid malignomas in an adjuvant setting. Within the scope of a Phase II study together with the Department of General Surgery, we have found that patients treated with one injection of 131I-labeled Labetuzumab (anti-CEA antibody) after surgery, can expect to live longer than patients undergoing chemotherapy or without therapy at all. The study is continued in a modified form, in which dosage of radio-labelled antibody will be repeated in an interval of 3 months. Multi centre study Phase III is being initiated by the Department of Nuclear Medicine.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Achim Hamann

PD Dr. Johannes Meller

Dr. Carsten-Oliver Sahlmann

Dr. Ursula Siefker

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. Heinz Becker, Abteilung Allgemeinchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Bertram Glaß, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Centre, New Jersey, USA

PD. Dr. Frank Griesinger, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. med. Thorsten Liersch, Abteilung Allgemeinchirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Lorenz Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Hohloch K, Wulf G, Glass B, Jung W, Stitz E, Meller J, Sahlmann C, Trümper L, Griesinger F. Tandem HD (2006) Chemotherapy and myeloablative Radioimmunotherapy with 131I-anti-CD20 rituximab in relapsed and refractory B-cell lymphoma: interim results of a phase II study of the German RAIT Study Group. ASCO Meeting Abstracts 2006 24: 13007. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). JCO Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 13007

Liersch T, Meller J, Lorf T, Sahlmann C, Langer C, Ghadimi B, Wegener W, Becker H, Goldenberg D (2006) Phase II trial of repeated carcinoembryonic antigen (CEA) radioimmunotherapy (RAIT) with 131I-Labetuzumab post salvage resection of colorectal metastases in the liver. ASCO Meeting Abstracts 2006 24: 13572. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). JCO Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 13572

Liersch T, Meller J, Kulle B, Behr TM, Markus P, Langer C, Ghadimi BM, Wegener WA, Kovacs J, Horak ID, Becker H, Goldenberg DM (2005) Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with 131I-labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: five-year safety and efficacy results. J CLIN ONCOL, 23(27): 6763-70.

Sahlmann CO, Siefker U, Griesinger F, Meller J (2005) Myeloablative Hochdosis-Radioimmuntherapie (HD-RAIT) mit 131I-Iod-Rituximab und peripherer Stammzelltransplantation (SCTx) nach Hochdosistherapie mit BEAM mit SCTx (Tandemkonzept) bei primär refraktären oder rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). NUKLEARMEDIZIN, 44: V 168.

Chatal JF, Harousseau JL, Griesinger F, Meller J, Renner C, Kirsch C M, Naumann R, Kropp J, Wegener WA, Goldenberg DM (2004) Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) using a fractionated schedule of DOTA-conjugated, 90Y-radiolabeled, humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab. J CLIN ONCOL (Meeting Abstracts), 22: 2545.

2. Entzündungsdiagnostik mit [¹⁸F]FDG

2-[¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F]FDG) ist ein mit dem Positronenstrahler 18F markiertes Glukoseanalogon für die PET (Positronen-Emissions-Tomographie). [¹⁸F]FDG wird wie Glukose über Glukosetransporter (GLUTs) über eine erleichterte Diffusion in Zellen transportiert und rasch in glukosestoffwechselaktive Organe und Gewebe aufgenommen. Über die Hexokinase wird [¹⁸F]FDG in FDG-6-Phosphat metabolisiert, das ein schlechtes Substrat für die weiteren Enzyme der Glykolyse darstellt. Deshalb kommt es zu einer Akkumulation von FDG-6-Phosphat in den meisten Geweben, insbesondere in malignen Tumoren und aktivierten Leukozyten.

Die [¹⁸F]FDG-PET wird üblicherweise beim Staging und Re-Staging von Malignomen eingesetzt. Tumorzellen zeichnen sich durch eine Steigerung des Glukosestoffwechsels aus und weisen üblicherweise eine hohe Hexokinaseaktivität auf. Bei einer Vielzahl von Tumoren werden zudem hochaffine Glukosetransporter-Isotypen, vor allem GLUT-1 überexprimiert.

Entzündliche Gewebe zeigen in ihrem Glukosemetabolismus einige Ähnlichkeiten mit malignen Zellen. Eine mögliche Erklärung für die gesteigerte [¹⁸F]FDG Aufnahme aktivierter

Leukozyten ist unter anderem ebenfalls in der Überexpression bestimmter GLUT-Isotypen, zu suchen.

Unsere Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren den Wert der [¹⁸F]FDG-PET bei der Diagnose verschiedener entzündlicher Entitäten, zunächst mit einem Hybrid-System und seit Beginn des Jahres 2002 mit einem dedizierten System systematisch evaluiert. Bei allen Projekten wurde ein prospektiver Vergleich mit dem jeweiligen diagnostischen Referenzverfahren angestrebt. Bei Patienten mit Fieber unklarer Genese, chronischer Osteomyelitis und bei Vaskulitiden zeigte sich die [¹⁸F]FDG-FDG PET dem jeweiligen Referenzverfahren überlegen. Bei der Vaskulitis großer und mittelgroßer Gefäße konnten wir zeigen, dass die PET bisherigen Methoden in der Verlaufskontrolle überlegen ist.

Des Weiteren wird anhand definierter entzündlicher Entitäten evaluiert, ob eine sequentielle [¹⁸F]FDG-FDG PET bei der Differentialdiagnose entzündlicher und tumoröser Prozesse eingesetzt werden kann. Erste Erfolg versprechende Ergebnisse wurden bereits publiziert.

In-vitro wird die Expression verschiedener GLUT-Isotypen durch Entzündungszellen als Antwort auf eine interleukin-induzierte Stimulation untersucht und eine Korrelation zwischen dem jeweiligen Expressionsmuster und der jeweiligen [¹⁸F]FDG-Aufnahme der Zellen hergestellt.

Vorteilhaft an der [¹⁸F]FDG-PET im Vergleich zu etablierten nuklearmedizinischen Verfahren bei der Entzündungsdiagnostik sind die relativ geringe Strahlenexposition (effektive Dosis: 4-10 mSv), die im Vergleich zu anderen Radiopharmaka überlegene Tracerkinetik von [¹⁸F]FDG und das überlegene Auflösungsvermögen der PET im Vergleich zu einer Gammakamera.

2. Diagnosis of Inflammatory Diseases with [¹⁸F]FDG

2-[¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F]FDG) is a metabolic tracer, labelled with the positron emitter ¹⁸F used for Positron-Emission-Tomography (PET). Similar to D-glucose [¹⁸F]FDG is rapidly transported in the metabolic active cells and tissues through a facilitated dispersion via glucose transporters (GLUTs) and is phosphorylated by hexokinase to FDG-6-phosphate. FDG-6-phosphate can not be further metabolized by glycolytic enzymes and is therefore accumulated in the tissues, in particular, in malignant tumours and activated white blood cells.

[¹⁸F]FDG-PET imaging is widely used in the staging and re-staging of malignant disease. Tumour cells are characterised by a high glucose metabolism and usually by a high hexokinase activity. In addition, a multitude of tumours demonstrates an over expression of distinct GLUT-isotypes, especially GLUT-1.

Inflammatory cells share some similarities with tumour cells regarding their glucose metabolism. One explanation for the increased [¹⁸F]FDG-uptake of activated leucocytes might be the over expression of GLUT-1.

The value of [¹⁸F]FDG-imaging in different inflammatory entities was systematically and prospectively evaluated both with a hybrid- and a full ring PET-system within the last years by

our group. We demonstrated that the results of [¹⁸F]FDG-PET in patients with fever of unknown origin, chronic osteomyelitis and vasculitis were superior to the results of other diagnostic modalities. [¹⁸F]FDG-PET was superior to other methods in the follow-up of arthritis of large and middle sized arteries in one prospective study published by our group.

Our clinical work is focused on a sequential (dual-time)-PET-technique in the differential diagnosis between inflammatory and malignant diseases. Initial results on differentiation between osteomyelitis of the spine and malign bone tumors have been already published.

During in-vitro experiments, we evaluate the expression pattern of different GLUT-isotypes by inflammatory cells during their response to interleukin-stimulation. This pattern can be correlated with the [¹⁸F]FDG-uptake of granulocytes and mononuclear cells in-vitro.

The advantage of [¹⁸F]FDG-PET-imaging in comparison to conventional scintigraphic procedures in the diagnosis of inflammation and infection is the relatively low radiation exposure (effective dose: 4-10 mSv), as compared to other radiopharmaceuticals and the superior spatial resolution of a dedicated PET-system with a conventional gamma camera.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Johannes Meller

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Manfred Bähre, Abteilung Nuklearmedizin, Universität Lübeck, Lübeck

Prof. Dr. Frank Strutz, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Capriotti G, D'Alessandria C, Garin E, Weber E, Devillers A, Lehmann K, Corsetti F, Leclourec J, Meller J, Becker W, Moisan A, Signore A (2004) An in vitro study to compare ^{99m}Tc-stannous colloids and ^{99m}Tc-HMPAO for labelling human leukocytes. *Q J NUCL MED MOL IM*, 48(3): 229-36.

Meller J (2004) Value of F-18FDG hybrid camera PET and MRI in early Takayasu aortitis - Reply. *EUR RADIOL*, 14(5): 928-9. Epub 2003 Oct 22.

Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Meller J (2004) Dual time point 2-[¹⁸F]fluoro-2'-deoxyglucose positron emission tomography in chronic bacterial osteomyelitis. *NUCL MED COMMUN*, 25(8): 819-23.

Scheel AK, Meller J, Vosshenrich R, Kohlhoff E, Siefker U, Müller GA, Strutz F (2004) Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly. *ANN RHEUM DIS*, 63(11): 1507-10.

Meller J, Grabbe E, Becker W, Vosshenrich R (2003) Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. *EUR RADIOL*, 13(2): 400-5. Epub 2002 Jun 29.

Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Conrad M, Vosshenrich R (2003) Early diagnosis and follow-up of aortitis with [¹⁸F]FDG PET and MRI. *EUR J NUCL MED MOL I*, 30(5): 730-6. Epub 2003 Apr 4.

Meller J, Becker W (2003) Leitlinie zur Entzündungsdiagnostik mit [¹⁸F]Fluor-2'-Deoxyglucose ([¹⁸F]FDG). In: Geworski L (Hg.) Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin : Klinik und Messtechnik. Schattauer Verlag, Stuttgart; New York, 93-6.

Meller J, Vosshenrich R, Grabbe E, Becker W (2003) Value of F-18-FDG-hybrid camera PET and MRI in early Takayasu Aortitis. *EUR RADIOL*, 13: 400-5.

3. Charakterisierung der funktionellen Schilddrüsenautonomie

Die SD-Autonomie ist in Iodmangelgebieten 4-5-fach häufiger als in Gebieten mit ausreichender Iodversorgung. Etwa 2 Millionen Menschen in Deutschland sind von der Krankheit

betroffen. Formal unterteilt man die funktionelle Autonomie der Schilddrüse in unifokale, multifokale und disseminierte Formen. Molekularbiologische Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass bei der Mehrzahl der uni- und multifokalen Autonomien in Iodmangelgebieten aktivierende somatische Mutationen am TSH-Rezeptor oder am nachgeschalteten $G_s\alpha$ Protein vorliegen.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich in diesem Zusammenhang mit der Charakterisierung der disseminierten Autonomie. Wir konnten belegen, dass bei einem Teil der Hyperthyreosen die ursprünglich als disseminierte Autonomien klassifiziert wurden, eine atypische Verlaufsform einer immunogenen Hyperthyreose vorliegt. Auch die von uns kürzlich prospektiv belegte erhöhte Inzidenz an immunogenen Hyperthyreosen nach Radioiodtherapie einer disseminierten Autonomie, deutet darauf hin. Das Screening nach TSH-Rezeptor Mutationen an Paraffin-Schnitten verlief bislang negativ. In Zusammenarbeit mit Herrn Professor Paschke (Universität Leipzig) wird z.Z. das Screening nach somatischen und Keimbahnmutation am TSH-Rezeptor an optimal asservierten Material prospektiv überprüft.

Die quantitative Szintigraphie mit $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ist bis jetzt die sensitivste und spezifischste Methode zur Diagnostik der Autonomie geblieben, da morphologische Verfahren in der funktionellen Charakterisierung von SD-Knoten versagen. Da eine lineare Korrelation zwischen autonomem Volumen und dem Technetium Uptake unter Suppression (TcTUs) besteht, kann der TcTUs zur Therapieplanung bei der Radioiodtherapie (RIT) eingesetzt werden. Wie wir zeigen konnten, ermöglicht ein solcher Ansatz eine erfolgreiche RIT bei mehr als 90 % der Patienten. In einer jüngsten Arbeit konnten wir belegen, dass die quantitative Technetium-Szintigraphie bei der Differenzierung einer immunogenen Hyperthyreose von einer hyperthyreoten Autoimmunthyreoiditis eine hohe Trennschärfe aufweist.

3. Characterisation of Multinodular Toxic Goiter

After Graves' disease thyroid autonomy (toxic multinodular goiter) is still the most frequent cause of hyperthyroidism in iodine deficiency areas. In these countries thyroidal autonomy is four to fivefold more frequent than in areas with a sufficient iodine supply. In Germany approximately 2 million patients are affected. Thyroid autonomy can be further differentiated in focal (uni- and multifocal) or diffused (disseminated) TSH-independent hyper function of the thyroid by quantitative thyroid scintigraphy with $^{99m}\text{TcO}_4^-$. There is now increasing evidence that in iodine deficiency areas, but not in countries with a normal iodine intake, the majority of solitary hyper functioning thyroid nodules may be of monoclonal origin. In these nodules either constitutively activating thyrotropin receptor mutations or constitutively activating mutations of the $G_s\alpha$ protein have been recognised.

Our scientific interest is focussed mainly on disseminated autonomy. In a study from our own institution we re-evaluated patients originally classified as having disseminated auto-

mies and found that at least 22% of these cases had atypical Graves' disease. This is also indicated by the fact that a substantial portion of patients, treated with ^{131}I for disseminated autonomy develop Graves' disease after therapy as shown recently by our group. In Cooperation with Professor Paschke (University Leipzig) we are currently screening patients with disseminated autonomy for germ line and somatic thyrotropin receptor mutations.

Quantitative thyroid scintigraphy with $^{99m}\text{TcO}_4^-$ remains the most sensitive and specific procedure in the diagnosis of thyroid autonomy as morphologically based methods fail in the functional characterisation of thyroid nodules.

Assuming a linear correlation between the Global 99m-Tc-pertechnetate thyroid uptake under suppression (TCTUs) and the autonomous volume, the TCTUs can be used in the pre therapeutic dosimetry prior to radioiodine therapy (RIT). We found, that a TCTUs based dosimetric approach was successful in more than 90% of our patients with thyroid autonomy. Recently we demonstrated that a TCTUs –based approach is highly successful in the differentiation between Graves' disease and autoimmune thyroiditis.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Johannes Meller

Dr. Carsten-Oliver Sahlmann

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Ralf Paschke, Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung, Universität Leipzig, Leipzig

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Giuliano Ramadori, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Meller J, Siefker U, Hamann A, Hüfner M (2006) Incidence of Radioiodine induced Graves' disease in Patients with multinodular toxic goiter. EXP CLIN ENDOCRINOL DIABETES 2006; 114: 235-239.

Sahlmann CO, Siefker U, Lehmann K, Harms E, Conrad M, Meller J (2004) Quantitative thyroid scintigraphy for the differentiation of Graves' disease and hyperthyroid autoimmune thyroiditis. NUKLEARMED-NUCL MED, 43(4): 124-8.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Meller J, [18F]Fluor-2 -Deoxyglucose ([18F]FDG)-Kamera-PET: Eine neue Methode bei der nuklearmedizinischen Entzündungsdiagnostik. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Rädisch C, Dr. med., Einfluss einer Substitutionsbehandlung mit rekombinantem menschlichem Wachstumshormon auf den Fettstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung von Lp(a) und auf das Schlafverhalten bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Wachstumshormonmangel. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schmitz G, Dr. med., Klinische Bedeutung der Expression des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und ihren Metastasen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Kintrup F, Dr. med., Die Bedeutung der semiquantitativen Hirnperfusions-SPECT in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Kruck E, Dr. med., Nachweis der aktiven Synthese von Schilddrüsenhormonen in der Nachsorge von Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Löhr M, Dr. med., Studie zur therapeutischen Effektivität von Auger-Elektronen-Emittern (125I und 111In) versus β -Strahler (131I und 90Y) mit dem internalisierenden 17-

1A-Antikörper an tumortragenden Nacktmäusen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mach R, Dr. med., Radiotherapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms mit ²¹³Bi-markiertem Minigastrin – Untersuchungen zur Therapeutischen Effektivität und Toxizität im Nacktmausmodell. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schmitt K, Dr. med., Die prognostische Bedeutung der Indium-111-Antimyosin-Myokardszintigraphie für die Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wehrmann E, Dr. med., Radioimmuntherapie des kolorektalen Karzinoms mit dem Alpha-Strahler ²¹³Bi gekoppelt an den monoklonalen Antikörper C017-1A - Untersuchung zur Therapeutischen Effektivität, Toxizität und zum Einfluß der Dosis und Dosisleistung. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

PD. Dr. med. Johannes Meller

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

German Society of Endocrinology/Thyroid Section

International Research Group in Immunoscintigraphy and immunotherapy (IRIST)

Dr. med. Carsten-Oliver Sahlmann

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

American Society of Nuclear Medicine

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. D.M. Goldenberg, Garden State Cancer Centre, New Jersey, USA

Multizentrische Studien | Multicenter Studies

Studienleitung in Göttingen | Study Supervision in Göttingen

Hochdosischemotherapie mit anschließender Radioimmuntherapie (RAIT) und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ (Tandemprotokoll), Studienleiter im Haus: Prof. Trümper, Prof. Griesinger, PD Meller. Seit 02/2002. Laufzeit bis 2006. Mittelgeber: Deutsche Krebshilfe

Dosiseskalation von Zevalin und zeitnahe Applikation der Hochdosischemotherapie BEAM gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur Behandlung von refraktären und rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, Studienleiter im Haus: Prof. Glass, PD Meller. Seit 01/2006. Laufzeit bis 2008. Mittelgeber: Deutsche Krebshilfe

Phase I/ II Radioimmuntherapie mit radioaktiv markiertem, humansiertem IMMULL2 Antikörper beim Non-Hodkin-Lymphom: Behandlung mit ⁹⁰Y-T-hLL2-06, Studienleiter im Haus: Prof. Trümper, Prof. Griesinger, PD Meller. Seit 06/2002. Laufzeit bis 2006. Mittelgeber: Immunoimedics Inc.