

Aus dem CharitéCentrum für Diagnostische und Interventionelle

Radiologie und Nuklearmedizin

Klinik für Nuklearmedizin

Arbeitsbereich Klinische Nuklearmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. Holger Amthauer

Habilitationsschrift

Optimierte Bildgebung in der nuklearmedizinischen Diagnostik – Patient*innen im Mittelpunkt

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Nuklearmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Imke Schatka
geboren in Bremen

Eingereicht: Juni 2023

Dekan: Prof. Dr. Spranger

1. Gutachter*in: Prof. Dr. Timm Denecke, Leipzig

2. Gutachter*in: Prof. Dr. Thomas Schindler, St. Louis (USA)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	3
1.1 Geschichte der Nuklearmedizin.....	3
1.2 Innovationen in der molekularen Bildgebung	4
1.3 Personalisierte Medizin in der molekularen Bildgebung.....	6
1.4 Ziel der Habilitationsschrift	10
2. Ergebnisse	13
2.1 Evaluation der Bildqualität und des Patient*innenkomforts für die PET/CT Akquisition mit kontinuierlicher Tischbewegung zur Implementierung in die klinische Routine (Arbeit 1).....	13
2.2 Der Einfluss der I-123 MIBG SPECT auf die individualisierte Risikoanalyse beim Neuroblastom (Arbeit 2).....	24
2.3 Optimierung des I-123 MIBG-Aufnahmeprotokolls beim Neuroblastom auf einen Untersuchungszeitpunkt (Arbeit 3)	37
2.4 Durchführbarkeit eines Eintagesprotokolls bei Nierenlebenspende mittels Tc-99m-DTPA und MAG3 (Arbeit 4).....	44
2.5 Optimierte Bildakquisition der kardialen Transthyretin-assoziierten Amyloidose (ATTR) in der planaren Skelettszintigraphie und der Semiquantifizierung im SPECT/CT (Arbeit 5)	56
3. Diskussion	71
4. Zusammenfassung und Ausblick	78
Literatur	83
Danksagung	95
Erklärung	96

Abkürzungsverzeichnis

ASP	Asphärizität
ATTR	Amyloid-Transthyretin
CPM	Continuous Bed Motion
CT	Computertomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DPD	Diphosphono-Propanodicarbonsäure
DPTA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDTA	Ethylendiamintetra-Essigsäure
EFS	Event Free Survival
ESR	Europäische Gesellschaft für Radiologie
FDG	Fluordesoxyglucose
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H/CL	Heart to Contralateral
HGP	Human Genome Project
HVA/C	Homovanillinsäure/ Kreatinin
I	Jod
KI	Künstliche Intelligenz
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MIBG	Metajodbenzylguanidin
MR	Magnetresonanz
MTV	metabolisches Tumolvolumen
NB	Neuroblastom
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissions-Tomografie

p.i.	post injectionem
PYP	Pyrophosat
SIOPEN	Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SS	Step-and-Shoot
SUV	Standart Uptake Value
Tc	Technetium
TER	tubuläre Extraktionsrate
TBR	target-to-background ratio
US	United States

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Nuklearmedizin

„Ich dachte nicht, sondern untersuchte“ antwortete Wilhelm Conrad Röntgen im November 1895 auf die Frage, wie er Röntgenstrahlung entdeckte. Deren unterschiedliche Abschwächung durch Weichteile und dichteren Knochen führte zu den uns heute vertrauten Bildern. Er war skeptisch gegenüber eigenen und fremden Wahrnehmungen, sicherte seine Ergebnisse nach allen Seiten ab und war Experimentalphysiker im wahrsten Sinne des Wortes. Dies unterstreichen die Worte in seiner Rektoratsrede, dass „das Experiment der mächtigste und zuverlässigste Hebel ist, durch den wir der Natur ihre Geheimnisse ablauschen können und dass dieses die höchste Instanz bilden muss für die Entscheidung der Frage, ob eine Hypothese beizubehalten oder zu verwerfen sei“ (1). So hat Röntgen durch präzise Forschung zur Entzauberung der traditionellen Weltsicht beigetragen. Wie kaum ein anderer gilt Röntgen für die Spezialisierung der Wissenschaft im Allgemeinen und für die Institutionalisierung eben dieser im Besonderen.

In den 1800er Jahren galt die Umkehrbarkeit wissenschaftlicher Phänomene noch als angemessen (2). So vermutete Antoine Henri Becquerel, dass, wenn Röntgenstrahlen phosphoreszierendes Material zum Leuchten bringen – also sichtbares Licht emittieren lassen –, konsekutiv bei starkem sichtbarem Licht auch Röntgenstrahlen emittiert werden. Ob durch Zufall oder aufbauend auf den damals wenig bekannten Arbeiten von Claude Félix Abel Niepce de Saint Victor konnte er im Mai 1896 diese Hypothese korrigieren und nachweisen, dass die radioaktive Emission von Uranium spontan und nicht auf Phosphoreszenz zurückzuführen ist (3). Vielfach kritisiert brauchte Becquerel sieben Jahre, um auf Niepce de Saint Victor zu verweisen, wobei er stets versuchte, dessen Ergebnisse herabzusetzen. Trotzdem wurde ihm später – zusammen mit dem Ehepaar Curie – für seine Entdeckung der Nobelpreis verliehen. Eben diese Maria Sklodowska, spätere Marie Curie, revolutionierte dieses Konzept und wies nach, dass die Intensität der Strahlung unabhängig von der Form des Uraniums und vielmehr proportional zur Menge war, was bestätigte, dass es sich um eine inhärente Eigenschaft des Elements handelte. Sie prägte auch das Wort "Radioaktivität" und sollte später noch den Nobelpreis in Chemie für die Entdeckung von Radium und Polonium (benannt nach ihrem Geburtsland) erhalten. Sie starb im

Jahr 1934 , bevor ihre ältere Tochter Irene Joliot-Curie den Nobelpreis für die Entdeckung von künstlicher Radioaktivität erhielt, die einen weiteren Baustein für die Entwicklung der heutigen Nuklearmedizin bildet (4, 5).

„Ich habe nie einem Studenten eine unlösbare Fragestellung gegeben“ attestierte der gefeierte Wissenschaftler Ernest Rutherford, der zusammen mit seinem Doktoranden Niels Bohr die Struktur des Atoms und Alpha- sowie Beta-Strahlung erarbeitete. Die einzige Fragestellung, die er selbst nicht lösen konnte, übergab er dann doch an einen Studenten, der 1911 die Technische Universität Berlin verließ, um unter Rutherford zu arbeiten, George de Hevesy (6, 7). Eine seiner wichtigsten Studien zeigte, dass der Knochen Phosphor aufnimmt und wieder abgibt, was zum ersten Mal bewies, dass der Knochen als ein aktives Organ betrachtet werden muss (8). Für diese Arbeiten sollte auch de Hevesy später den Nobelpreis erhalten. De Hevesy entwickelte somit das Target-Tracer-Prinzip, den Kern der Nuklearmedizin und leistete Pionierarbeit bei der Untersuchung des Stoffwechsels. Die Knochenszintigraphie geht auf diese damals wenig beachtete Untersuchung des Phosphor-Stoffwechsels im Tiermodell zurück. Somit bahnte er das Konzept eines dynamischen Gleichgewichts zwischen den Organen und war Vorreiter für das spätere Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie (4).

1.2 Innovationen in der molekularen Bildgebung

Die Nuklearmedizin gilt als junges Fachgebiet, das sich erst seit etwa 90 Jahren als eigenständige medizinische Disziplin etablieren konnte. Einst durch den negativen Beigeschmack ihres ersten Namens behindert, erfand sich die Nuklearmedizin kurz nach der Jahrhundertwende neu und nannte sich nun "molekulare Bildgebung". Wie bei kaum einem anderen medizinischen Fachgebiet haben erst die Entdeckungen in der Physik, der Chemie, der Messtechnik und der molekularen Biologie die Voraussetzungen geschaffen, um die Pathophysiologie von Krankheiten der unterschiedlichsten Organsysteme nicht-invasiv zu beurteilen und zu therapieren. Dabei zielt molekulare Bildgebung insbesondere darauf ab, Anomalien auf zellulärer oder molekularer Ebene aufzudecken, die Krankheiten verursachen, und nicht die endgültigen anatomischen und strukturellen Anomalien, die durch zelluläre oder molekulare Veränderungen verursacht werden (9).

In den letzten zehn Jahren wird in der Medizin zunehmend der Begriff "Theranostik" verwendet, welches das Konzept der diagnosegeleiteten Therapie beschreibt. Dieses Konzept wird bereits seit über 70 Jahren in der Nuklearmedizin bei der Behandlung von benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod ($I-131$) eingesetzt, wobei die therapeutische Dosis durch diagnostische Radiojod-Scans vor der Behandlung bestimmt wird. Saul Hertz konnte 1931 erstmals die erfolgreiche Ablation von thyroidalen Restgewebe durchführen (10). So wurde Schilddrüsenkrebs von einer unheilbaren Krankheit zu einer malignen Erkrankung mit einer 85 % Gesamtüberlebensrate (10-13). Dieser Therapieansatz wurde später auch auf die Anwendung mit Metajodbenzylguanidin (MIBG) übertragen. Dieses wird mittlerweile seit Jahrzehnten sowohl diagnostisch ($I-123$ MIBG) als auch therapeutisch ($I-131$ MIBG) beim Phäochromozytom oder Neuroblastom eingesetzt. Mittlerweile sind theranostische Therapieansätze auch in den Leitlinien beim Prostatakarzinom und neuroendokrinen Tumoren mittels Lutetium etabliert.

Die Entdeckung von diagnostischen Radioisotopen wie Technetium-99m ($Tc-99m$) ab den 1950er Jahren führte zur Entwicklung der populären Gammakamera-basierten diagnostischen Bildgebung in der Nuklearmedizin. Mit einer einzigen 140-keV-Gammastrahlung und einer kurzen Halbwertszeit von 6 Stunden hat es nahezu ideale Eigenschaften für die Bildgebung an der Gammakamera (14). Auch wenn es ursprünglich als chemisch schwierig galt, gibt es inzwischen mit $Tc-99m$ markierte Radiopharmaka für praktisch jede Anwendung der molekularen Bildgebung.

Obwohl das erste bildgebende Instrument für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bereits 1953 von Brownell und Sweet entwickelt wurde, hatte die PET-Bildgebung bis zur Entdeckung von F18-Fluordesoxyglucose (FDG) im Jahr 1975 keine breite klinische Anwendung (15-17). Initial für die Messung des cerebralen Glukosestoffwechsels entwickelt, führte F18-FDG zu einem revolutionären Wandel in der Behandlung von Krebserkrankungen weltweit. Diese Entdeckung öffnete die Türen zur Erforschung einer Vielzahl von Krankheiten und Zuständen, darunter endokrinologische, neurologische sowie neurodegenerativen Erkrankungen, Infektionen, koronare Herzkrankheit und Malignomen. Im weiteren Verlauf ist die F18-FDG-PET-Bildgebung zu einem festen Bestandteil des Stagings, Restagings und Überwachung des Therapieansprechens bei vielen soliden und hämatologischen Malignomen geworden. Da Tumorzellen einen hohen Glukoseverbrauch haben,

können F18-FDG-PET-Scans diese als Stoffwechselsteigerung aus dem umgebenden gesunden Gewebe herausheben, teilweise noch bevor anatomische Veränderungen mit konventioneller Bildgebung erkannt werden.

Die Entwicklung der Hybrid-Bildgebung, wie SPECT/CT, PET/CT und PET/MR, welche durch die Verschmelzung mit anatomischen Bildern die genaue Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen ermöglichen, präzisierte die molekulare Bildgebung. Fortschritte in der Radiochemie zur Synthese neuer PET-Radioisotope führten dazu, dass PET/CT in den letzten Jahrzehnten immer häufiger im klinischen Umfeld eingesetzt wurde. Wenn man die Entwicklungen der molekularen Bildgebung in den letzten zwei Jahrzehnten analysiert, kann sie in zwei Hälften unterteilt werden. Im ersten Jahrzehnt (2000-2010) gab es vor allem Entwicklungen in der molekularen PET-Bildgebung, während die zweite Hälfte (2010-heute) die Entwicklung der Radionuklidtherapie und der Theranostik kennzeichnet. Dies spiegeln auch die Einträge der PUBMED-Datenbank wider. Aktuelle Suchen nach "PET/CT" ergeben 55000 Artikel, von denen etwa 80% in den letzten 20 Jahren, zwei Drittel in den letzten 5 - 10 Jahren und etwa ein Drittel in den letzten 5 Jahren veröffentlicht wurden (18). Die zunehmende Implementierung des PET/CT in den Leitlinien unterschiedlichster Fachbereiche unterstreicht den klinischen Bedarf an nebenwirkungsarmer, zielgerichteter, personalisierter Diagnostik und Therapie auf Grundlage der modernen molekularen Bildgebung.

1.3 Personalisierte Medizin in der molekularen Bildgebung

Der Wettlauf um die Kartierung des menschlichen Genoms, bei dem die größte internationale Forschungsgemeinschaft der Geschichte gegen die Bemühungen eines privaten Unternehmens, Celera Genomics, antrat, endete 2001 mit einem Unentschieden und nahezu gleichzeitigen Veröffentlichungen in Nature (öffentliche Bemühungen, Human Genome Project (HGP); (19)) und Science (Celera Genomics; (20)). Heute, mehr als zwei Jahrzehnt später, bleibt die personalisierte Medizin, die auf genetischen Informationen beruht, in ihrer klinischen Umsetzbarkeit noch hinter ihren Erwartungen zurück. Von Anfang an zeigt sich, welchen wissenschaftlichen, finanziellen wie öffentlichen Stellenwert personalisierte Medizin hat. Dies spiegelt auch die Rede zur Lage der Nation vom damaligen US-Präsidenten Barack Obama

wider, der 215 Millionen Dollar im Haushaltsjahr 2016 zur Förderung der personalisierten Medizin forderte. Die Idee dahinter war, dass durch Fortschritte in der Forschung, der Technologie und der Politik, eine neue Ära der Medizin ermöglicht wird, in der Forschende, Industrie und Patient*innen zusammenarbeiten, um eine individualisierte Versorgung zu entwickeln (21). Mittlerweile wird der molekularen Bildgebung in vielen Bereichen eine große Zukunft in Bezug auf die personalisierte Bildgebung zugesprochen, da sie auf molekularer Ebene Zielstrukturen erkennen und die Grundlage/Basis für neue therapeutische Ansätze liefert.

Der Begriff "Radionomics" wurde erstmals 2010 von Gillies et al. (22) eingeführt und später definiert als "die Umwandlung digitaler Bilder in verwertbare hochdimensionale Daten" (23). Man geht davon aus, dass medizinische Bilder mehr Informationen enthalten, als man mit dem Auge erfassen kann. Die zugrundeliegende Hypothese, auf der Radionomics beruht, ist, dass eine Beziehung zwischen solchen extrahierten Bildparametern und dem molekularen Phänotyp und/oder Genotyp des Tumors besteht. Die Analyse dieser Daten soll also Informationen über die biologischen Merkmale von Tumoren, dessen Prognose oder das Ansprechen auf Behandlungen liefern. Radionomics wird – insbesondere in Bezug auf eine personalisierte Therapie – ein besonderer Stellenwert zugesprochen, seitdem erkannt wurde, dass eine intraindividuelle genetische Heterogenität innerhalb von Tumoren und Metastasen besteht. Diese genotypische Heterogenität trägt zur Entwicklung von Subpopulationen von Zellen mit abweichendem biologischem Verhalten bei, die gegen eine Behandlung resistent sind (24). Auf biologischer Ebene hat man erkannt, dass sich die Heterogenität der Mikroumgebung des Tumors in medizinischen Bildern widerspiegeln kann, und zwar in Bezug auf Zelldichte, Proliferation, Angiogenese, Hypoxie, Rezeptorexpression, Nekrose, Fibrose und Entzündung, und dass diese Faktoren zu einem schlechten Ansprechen auf die Behandlung und einem aggressiveren Phänotyp beitragen können (25). Daher wächst das Interesse an der Verwendung dieser radionomischen Signaturen zur besseren Bestimmung des Tumorphänotyps. Dies würde eine Segmentierung des gesamten Tumors oder von Tumor-Subregionen mit unterschiedlichen biologischen Merkmalen, die zur Therapieresistenz beitragen könnten, sowie eine bessere Vorhersage und Bewertung des Therapieansprechens und der Prognose erlauben.

Die molekulare Bildgebung hat somit ihre klinischen Anwendungen dank technologischer Innovationen bei Hard- und Software ausgeweitet. Die breitere Verfügbarkeit von PET-Scannern in diesem Jahrhundert führt dazu, dass der weltweite Umsatz durch das PET im Jahr 2019 bei fast 782 Millionen USD liegt und bis 2025 voraussichtlich 819 Millionen USD erreichen wird. In der Zwischenzeit hat sich die räumliche Auflösung bei den heutigen modernen Scannern bereits um den Faktor 10 und die Empfindlichkeit um den Faktor 40 im Vergleich zu den Scannern aus den frühen 1970er Jahren verbessert. Es wurden multimodale Konfigurationen entwickelt, und heute ist es möglich, Ganzkörper-PET/CT-Scans in weniger als 10 Minuten durchzuführen (26).

Das Konzept der Doppelsonde (dasselbe Molekül, das mit einem γ - oder Positronenstrahler für SPECT/PET und einem Lichtemitter für die optische Bildgebung markiert ist) findet zunehmend Akzeptanz bei der Steuerung hochpräziser und weniger invasiver Roboterchirurgie. Die Sentinel-Lymphknotenerkennung und verbesserte Lymphadenektomieverfahren sind in diesem Zuge als Beispiele für den Einsatz von Doppelsonden in der klinischen Praxis herauszustellen (27, 28).

Stetig werden neue Radiopharmazeutika für die Theranostik entwickelt, wobei die Indikationen vor allem bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren und Prostatakrebs erweitert werden. Pharmazeutische Unternehmen investieren in Radiopharmazeutika für therapeutische Zwecke, die im Jahr 2025 einen geschätzten Umsatz von 13 Milliarden USD erreichen könnten (29).

Schließlich ist auch die künstliche Intelligenz, die Algorithmen des maschinellen Lernens auf der Grundlage von aus Bildern extrahierten Merkmalen verwendet, in der molekularen Bildgebung auf dem Vormarsch, und es werden vielversprechende Entwicklungen zur Nutzung der funktionellen Bildgebung als Biomarker erwartet (30).

Diese Fortschritte werden gemessen an relevanten grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen oder einer deutlichen Verbesserung der Bild bzw. Therapieergebnisse. Fortschritte im Bereich des Patient*innenkomforts werden weitaus seltener publiziert und diskutiert. Dies trifft sowohl auf die Radiologie, aber insbesondere auch auf die molekulare Bildgebung zu.

In diesem Zusammenhang hat die Europäische Gesellschaft für Radiologie (ESR) den Begriff der wertorientierten Radiologie geprägt (31, 32). Die wertorientierte Radiologie

stellt eine Abkehr von traditionellen Metriken dar, die sich auf klinische Produktivität (Anzahl der erstellten Berichte oder durchgeführten Verfahren), die akademische Produktivität (Anzahl der Veröffentlichungen, akademischen Vorträge usw.) und die finanzielle Leistung (verdiente Honorare, angefallene Kosten) konzentrierten. Das allgemeine Konzept der wertorientierten Radiologie zielt darauf ab, den Schwerpunkt von einer numerischen Bewertung auf einen Beitrag zu verlagern, der die Ergebnisse für Patient*innen, den Patient*innenkomfort und den gesellschaftlichen Nutzen berücksichtigt. Im Zuge dessen wurde beispielweise eine Patient*innenberatungsgruppe des ESR gegründet, die die Sichtweise der Patient*innen in Bezug auf Standards und Qualität vertritt. So enthalten nun alle Veröffentlichungen der ESR, Zusammenfassungen für Patient*innen, in denen die wichtigsten Aussagen der Studien in einfacher Sprache zusammengefasst werden

In der molekularen Bildgebung sind vergleichbare Ansätze noch nicht umgesetzt worden. Ebenfalls besteht nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die den Patient*innenkomfort in der molekularen Bildgebung thematisieren. Sparrow et al. thematisierten die Zufriedenheit und Verträglichkeit von MR- und SPECT-Untersuchungen und konnten feststellen, dass MRT-Untersuchungen gegenüber SPECT bevorzugt wurden (33). Dabei wurde die Untersuchung mittels SPECT als schmerzhafter; das MRT jedoch als beengender empfunden. Shortman et al. verglichen anhand einer Likert-Skala PET/MR mit PET/CT in Bezug auf die psychische Belastung und stellten fest, dass die Kommunikation mit den Patienten vor und während der Untersuchung die Patient*innenzufriedenheit signifikant verbesserten (34). Dabei zeigte sich auch, dass insbesondere das mangelnde Verständnis für das bildgebende Verfahren als auch frühere, negative Erfahrungen die psychische Belastung steigerten. Dies war insbesondere bei Patient*innen der Fall, die sich ihrer Diagnose noch nicht bewusst waren. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie von Acuff et al. festgestellt (35). Darüber hinaus konnte – bei 200 Patient*innen die sich einer PET/CT Untersuchung unterziehen mussten – anhand eines randomized clinical trials gezeigt werden, dass ein verbesserter Patient*innenkomfort zu einer signifikant besseren Untersuchungsqualität führte (36). Mittlerweile konnte nachgewiesen werden, dass Unbehagen während der Untersuchung nicht nur zu einer Zunahme der Bewegungsartefakte führt, sondern auch zu einer vermehrten ¹⁸F-FDG-Aufnahme in den Muskeln führen kann (37), was

wiederum die diagnostische Qualität der Bilder beeinträchtigt. Negative Erfahrungen mit bildgebenden Verfahren beeinflussen nachweislich auch die Wahrnehmung auf den Gesundheitszustand von Patient*innen (38). Darüber hinaus wirkt sich ein negatives Erlebnis auch negativ auf künftige Untersuchungen aus, was den Arbeitsablauf im Krankenhaus beeinflussen kann (z. B. zusätzlicher Zeitaufwand für die Beruhigung der Patient*innen) (39). Die spärliche Literaturlage zu diesem Thema verdeutlicht aber vielmehr, dass die molekulare Bildgebung aktuell auf den traditionellen Metriken, wie klinische und akademische Produktivität sowie technischer Innovationen fußt. Das ursprüngliche Herzstück der Nuklearmedizin die „Patient centered care“ scheint dabei gegenüber der „efficiency and innovation driven world“ in den Hintergrund zu rücken (14, 40).

1.4 Ziel der Habilitationsschrift

Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war es, durch einfache Modifikationen in der klinischen Routine eine optimierte Diagnostik zu etablieren, wobei die Patient*innen im Mittelpunkt stehen.

Dies beinhaltet Innovationen in der Gerätetechnik auf ihre Patient*innenzufriedenheit zu untersuchen und die Translation zwischen verschiedenen Akquisitionstechniken zu ermöglichen, um eine personalisierte Behandlung zu erreichen. Zudem müssen aktuelle Protokolle auf ihr Potential überprüft werden, ob Untersuchungen eingespart werden können, um die Belastung der Patient*innen zu reduzieren und die Patient*innensicherheit sowie zielgerichtete Ressourcenallokation zu gewährleisten.

In der ersten Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht (**Arbeit 1**):

- Wirken sich Innovationen in der Gerätetechnik, am Beispiel der kontinuierlichen Tischbewegung im PET/CT, auf den Patient*innenkomfort aus?
- Werden die Bildqualität, Semiquantifizierung und Befundunsicherheit beeinflusst?

Radionomics generieren eine personalisierte Beurteilung der Tumorbiologie, welche eine dezidierte und risikoadaptierte Behandlung ermöglicht. Vor diesem Hintergrund wurde am Beispiel des Neuroblastoms (**Arbeit 2**) untersucht, ob

- Eine Translation von radiomischen Signaturen vom PET auf das SPECT erfolgen kann
- Eine Risikostratifikation und damit eine personalisierte Behandlung von Patienten*innen mit einem Neuroblastom möglich ist

Insbesondere bei vulnerablen Patient*innengruppen müssen bestmögliche Untersuchungsbedingungen geschaffen werden, damit die Untersuchungszeit, das Risiko für eine potenzielle Narkose und psychischen Stress reduziert werden. Bezüglich der Handlungsempfehlung der internationalen Fachgesellschaften gibt es aber widersprüchliche Angaben zu den Untersuchungszeitpunkten. So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin neben der gängigen 24 Stunden Akquisition eine zusätzliche Frühaufnahme 4 bis 6 Stunden nach der Injektion und damit zwei Untersuchungszeitpunkte. In **Arbeit 3** wurde die

- Diagnostische Aussagekraft der Früh- und Spätaufnahmen sowie
- die Möglichkeit der Reduktion des Untersuchungsprotokolls auf einen einzigen Zeitpunkt untersucht.

Protokollanpassungen können die Patient*innenzufriedenheit verbessern, Kosten für das Gesundheitssystem sparen und Untersuchungskapazitäten schaffen. Der diagnostische Behandlungsalgorithmus von Nierenlebendspenden erstreckt sich aktuell über mehrere Tage, da die Nierenfunktion des Spendenden separat beurteilt werden muss. Zudem werden aktuell verschiedene Tracer verwendet, die zeitlich getrennt appliziert werden müssen. In **Arbeit 4** wurde ein zeitoptimiertes Untersuchungsprotoll auf folgende Fragestellungen untersucht:

- Durchführbarkeit eines zeiteffizienten eintägigen Protokolls für Tc-99m DTPA und Tc-99m MAG3 bei potenziellen Lebendnierenspende*r*innen.
- Erstmaliger direkter Vergleich von DTPA-GFR und MAG3-TER unter annähernd gleichen physiologischen Bedingungen.
- Bestimmung des Ausmaßes des TER-Fehlers, der durch die vorausgehende Applikation von Tc-99m DTPA bedingt ist.

Abschließend wurde der Stellenwert der methodischen Verbesserungen für Patient*innen mit seltenen Erkrankungen, wie z.B. der Amyloidose untersucht. Bislang gibt es für diese Erkrankung lediglich eine begrenzte Expertise bezüglich der Untersuchungsprotokolle. Deshalb wurden folgende Fragestellungen behandelt

(Arbeit 5):

- Kann das Untersuchungsprotokoll optimiert und Bildgebungszeitpunkte eingespart werden?
- Hat die Detektorposition einen Einfluss auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Quantifizierung?

2. Ergebnisse

2.1 Evaluation der Bildqualität und des Patient*innenkomforts für die PET/CT Akquisition mit kontinuierlicher Tischbewegung zur Implementierung in die klinische Routine (Arbeit 1)

A randomized, double-blind, crossover comparison of novel continuous bed motion versus traditional bed position whole-body PET/CT imaging

Schatka I, Weiberg D, Reichelt S, Owsianski-Hille N, Derlin T, Berding G, Bengel FM.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Apr;43(4):711-7.

<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3226-z>

Die PET/CT Diagnostik ist zu einem integralen Bestandteil des Stagings, Restagings und Überwachung des Therapieansprechens bei vielen onkologischen Krankheitsbildern geworden. Unabhängig von technischen Vorteilen ist die Erfahrung, die Patient*innen während der Untersuchung machen, wichtig und bestimmen dessen Akzeptanz. Ziel einer jeden Untersuchung muss es demnach sein, den Patient*innenkomfort bestmöglich zu erhöhen, ohne dass die Aussagekraft der Bildgebung darunter leidet. Traditionell werden Ganzkörper-PET-Untersuchungen mit einem Step-and-Shoot-Verfahren (SS) durchgeführt, bei dem mehrere Bettpositionen mit einem Overlap nacheinander erfasst und anschließend zusammengeführt werden, um ein erweitertes axiales Sichtfeld zu erhalten. Für Patient*innen auf der Untersuchungsfläche bedeutet das ein stetes Anfahren und Stoppen des Tisches. Die kontinuierliche Tischbewegung (Continuous Bed Motion, CBM) wurde als alternativer PET-Akquisitionsmodus im Vergleich zur den traditionellen SS-Mehrbettakquisition eingeführt (41). Der CBM-Modus bietet vielfältige, theoretische Vorteile. Einerseits kann jede Schicht gesondert betrachtet werden, da sie in einem anderen Aufnahmezeitfenster gescannt wird. Durch die Verringerung der Abtastzeit von einem ganzen Bett auf eine einzelne Schicht bietet die CBM-Akquisition zusätzliche Freiheitsgrade bei der Gestaltung von Akquisitionsprotokollen und damit größere

Spielräume für deren Optimierung. Daher könnte der CBM-Modus für Protokolle mit höherer Komplexität, wie z. B. dynamische Ganzkörper-PET-Akquisitionen, besonders wichtig sein. Ein weiterer, wenn auch noch nicht bewiesener Vorteil, könnte der höhere Patient*innenkomfort sein, da keine abrupten Änderungen der Tischposition erforderlich sind. Generell ist die Aufnahmezeit mit CBM kürzer, da kein Overlap der Bettpositionen zur Minimierung der Randartefakte nötig ist. Für eine klinische Implementierung muss jedoch die Bildqualität und die quantitative Genauigkeit mindestens dem Standard der bettpositionsbasierten Step-and-Shoot-Bildgebung entsprechen. Die kontinuierliche Bettbewegung wurde bereits in Phantomstudien validiert und hat sich in ersten Arbeiten an Patient*innen als praktikabel erwiesen (42, 43). Ziel der Arbeit war es, die Bildqualität, die quantitativen Parameter und den Patient*innenkomfort beim CBM mit dem bisherigen Standard der SS-Akquisition zu vergleichen. Hierzu wurden prospektiv, randomisiert, in einer Doppelblindstudie 68 konsekutive Patient*innen eingeschlossen, die wegen verschiedener Malignome eine Ganzkörper-PET/CT Untersuchung benötigten. Die Patient*innen wurden im Rahmen eines randomisierten Crossover-Designs in derselben Sitzung sowohl in traditioneller Step-and-Shoot-Technik als auch in Continuous-Bed-Motion-Technik untersucht. Die Patient*innen und zwei unabhängige Reader waren hinsichtlich der Reihenfolge der Scan-Techniken verblindet. Der Patient*innenkomfort und die Patient*innenzufriedenheit wurden anhand eines standardisierten Fragebogens untersucht. Die SUVs wurden für Referenzgewebe (Leber, Muskel) und Tumorkläsionen verglichen. Die Qualität der PET-Bilder und ein Mismatch zu den CT-Bildern wurden anhand einer numerischen Skala bewertet.

Wir konnten nachweisen, dass die subjektive Bildqualität und die quantitativen Parameter mindestens gleichwertig waren. Dabei unterschieden sich die Standard Uptake Values (SUVs) von CBM und SS, die in zufälliger Reihenfolge gewonnen wurden, nicht. Generell waren erwartungsgemäß die SUV-Werte der zweiten Untersuchung unabhängig von der Aufnahmetechnik höher als bei der ersten Untersuchung. Es konnten auch potenzielle Vorteile der CBM aufgezeigt werden. Einerseits waren die Standardabweichung und der Variationskoeffizient für jedes SUV innerhalb der Referenzregionen beim CBM leicht, aber signifikant niedriger, was auf eine geringere Variabilität hindeutet und mit früheren Studien übereinstimmt (41, 42). Andererseits war die Bildqualität in der Anfangs- und Endebene besser. Dies spiegelt

den Sensitivitätsverlust am Rand einer statischen Bettposition wieder, die im 3D-Modus mit SS beobachtet wird (44), während CBM aufgrund der kontinuierlichen Abtastung eine homogene Sensitivität entlang des axialen Sichtfelds bietet. Hervorzuheben ist, dass für das untersuchte Patient*innenkollektiv unter kontinuierlicher Bettbewegung der Komfort signifikant höher war und eine kürzere Untersuchungszeit ermöglicht wurde.

2.2 Der Einfluss der I-123 MIBG SPECT auf die individualisierte Risikoanalyse beim Neuroblastom (Arbeit 2)

Individualized risk assessment in neuroblastoma: does the tumoral metabolic activity on 123I-MIBG SPECT predict the outcome?

Rogasch JMM, Hundsdoerfer P, Furth C, Wedel F, Hofheinz F, Krüger PC, Lode H, Brenner W, Eggert A, Amthauer H, **Schatka I**

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Dec;44(13):2203-2212.

<https://doi.org/10.1007/s00259-017-3786-1>

Das Neuroblastom ist das häufigste extrakranielle, solide Malignom bei Kindern, wobei mehr als 95 % der Patient*innen jünger sind als 10 Jahre. Trotz therapeutischer Fortschritte ist es noch immer für etwa 15 % aller Krebstodesfälle bei Kindern verantwortlich (45). In Deutschland werden Therapie und Nachsorge gemäß dem Protokoll der NB2004-Studie durchgeführt, anhand dessen eine Risikostratifizierung der Patient*innen in drei Gruppen vorgenommen werden kann. Diese beinhalten klinische Faktoren wie Alter und Tumorstadium sowie genetische Prädispositionen (MYCN-Genamplifikation, Chromosom 1p36-Anomalien). Die MIBG-Szintigraphie mit SPECT ist ein fester Bestandteil der Diagnostik für das Staging und Restaging. Trotz der intensiven Behandlung mit Hochdosis-Chemotherapie, Radiatio, I131-MIBG-Therapie und Immuntherapie liegen das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) von Hochrisikopatient*innen nur bei 40 % bzw. 50 % (46, 47). Tragischerweise sind Patient*innen, die geheilt werden, oft dem Risiko von sekundären Komplikationen ausgesetzt, die sich aus der Exposition gegenüber einer Chemotherapie in einem so jungen Alter ergeben, einschließlich Unfruchtbarkeit, Knochennekrose, Taubheit, Hörverlust, Unfruchtbarkeit und sekundäre Malignome (48, 49). Darüber hinaus kann es bei Patient*innen mit niedrigem Risiko, die primär in der Beobachtungsgruppe behandelt werden, zu einem Fortschreiten der lokalisierten oder disseminierten Erkrankung kommen, so dass eine angepasste Behandlung erforderlich ist. Eine frühzeitige Identifizierung dieser Untergruppe von Patient*innen könnte somit eine Verringerung der Therapieintensität und der damit verbundenen

Komplikationen ermöglichen, indem eine frühzeitige Chemotherapie oder eine primäre Resektion von anfänglich kleinen Tumoren durchgeführt wird.

Das Konzept der Radiomics wurde bereits erläutert. Diese wurden bisher jedoch hauptsächlich auf die Bilddaten der PET-Untersuchung angewendet (50-52). Aufgrund der notwendigen Risikostratifizierung bei Patient*innen mit einem Neuroblastom wären diese Parameter aber auch im SPECT wünschenswert. Vor diesem Hintergrund haben wir das etablierte Konzept der Radiomics aus der PET/CT auf das SPECT/CT übertragen, um die prognostische Bedeutung quantitativer Messgrößen, die aus prätherapeutischen MIBG-SPECT/CT-Bildern abgeleitet werden können, sowie von Laborparametern im Hinblick auf das EFS zu bewerten. Ziel war es, prognostische Parameter zu ermitteln, die helfen können, die bestehende Risikobewertung zu differenzieren und Kinder mit einem hohen Risiko für eine Beeinträchtigung des Überlebens trotz einer bereits erfolgten risikoangepassten Behandlung zu identifizieren.

Dazu wurden 23 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 1,8 Jahren retrospektiv eingeschlossen, die aufgrund eines neu diagnostizierten Neuroblastoms ein prätherapeutisches I123-MIBG SPECT/CT erhalten haben. Im SPECT wurde die Asphärizität (ASP), die Verteilung der Stoffwechselaktivität innerhalb des Tumors, quantifiziert. Zudem wurde das metabolische Tumolvolumen (MTV), Laborparameter (einschließlich des Verhältnisses von Homovanillinsäure zu Kreatinin im Urin, HVA/C) sowie klinische (Alter, Stadium) und genetische Faktoren bestimmt.

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass quantitative Parameter, die aus der prätherapeutischen I-123MIBG-SPECT gewonnen werden, dazu beitragen können, Patient*innen nach ihrem Risiko für ein Fortschreiten des Neuroblastoms bzw. einen Rückfall unter den derzeitigen Behandlungsschemata zu stratifizieren. Die ASP des Primärtumors war in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ein signifikanter Prädiktor für das EFS. Die Hazard Ratio von 1,032 pro Anstieg um eine Einheit entspricht dabei einem 15-fach erhöhten Risiko für ein Fortschreiten/Rückfall bei den Patient*innen mit der am höchsten gemessenen ASP (87 %) im Vergleich zu Patient*innen mit der niedrigsten ASP (0 %). Ein hoher ASP-Wert gilt als Surrogatmarker für eine aggressive Tumorbiologie, da er entweder auf intratumorale Anteile mit geringer Tracer-Avidität (z. B. geringe Tumordurchblutung mit zentraler Nekrose) oder auf eine heterogene, nadelförmige Außenfläche des MTV

zurückzuführen ist. Dies ist auch bei anderen onkologischen Erkrankungen bekannt (53). Auch die MTV des Primärtumors selbst sagte das EFS signifikant voraus, welches bei verschiedenen Entitäten ebenfalls einen prognostischen Wert gezeigt hat (54-56). Bemerkenswert ist, dass die Größe des MTV und der ASP im Prinzip unabhängige Parameter sind, da die ASP des MTV nach Korrektur seines Volumens berechnet wird. Zudem beeinflusste ein höheres HVA/C-Verhältnis im Urin das EFS.

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse dieser explorativen Studie konnten prätherapeutische Risikoparameter zur tumoralen Stoffwechselaktivität, wie die ASP und das MTV, identifiziert werden, die aus der prätherapeutischen I-123MIBG-SPECT Bildgebung abgeleitet wurden. In Kombination mit der HVA-Ausscheidung im Urin ermöglicht dies die Identifikation von Kindern mit hohem und niedrigem Progressions-/Rückfallrisiko, so dass eine personalisierte Risikostratifizierung und ggf. Therapie ermöglicht wird. Hervorzuheben ist dabei die erfolgreiche Translation der ASP von der PET-Untersuchung zur SPECT Untersuchung.

2.3 Optimierung des I-123 MIBG-Aufnahmeprotokolls beim Neuroblastom auf einen Untersuchungszeitpunkt (Arbeit 3)

I-123-MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma: Do we need the early planar image 4 hours post-injection?

Rogasch JMM, Amthauer H, Furth C, Hundsdoerfer P, Wedel F, **Schatka I.**

Nuklearmedizin. 2018;57(1):35-9.

<https://doi.org/10.3413/Nukmed-0940-17-11>

Seit den ersten wissenschaftlichen Beschreibungen im Jahr 1984, ist die I-123-MIBG-Szintigraphie integraler Bestandteil der Diagnostik beim Neuroblastom (57). Trotz der langjährigen Anwendung in der klinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen gibt es jedoch keine einheitlichen Empfehlungen hinsichtlich der Untersuchungszeitpunkte. Die European Association of Nuclear Medicine (EANM) empfiehlt eine Bildgebung 20 bis 24 Stunden nach Applikation (58), während die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) angibt, dass zusätzliche frühe Aufnahmen 4 bis 6 Stunden nach Applikation "nützlich sein können" (59). Die Empfehlung zu einer zusätzlichen frühen Aufnahme findet sich wiederum nicht in den jüngsten Studienprotokollen für Hochrisiko-Patient*innen der International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma (SIOPEN) wieder (60). Es muss beachtet werden, dass jede bildgebende Untersuchung für das Kind und die Eltern Stress bedeutet. Erschwerend kommt hinzu, dass bei vielen Kindern eine Sedierung/Anästhesie erforderlich ist, die ein Risiko darstellt und vermieden werden sollte. Daher erfordert jede bildgebende Untersuchung sowohl eine Rechtfertigung als auch eine sorgfältige Vorbereitung (61, 62). Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob die frühe Aufnahme diagnostisch gerechtfertigt ist oder eine methodische Reduktion auf einen einzigen Untersuchungszeitpunkt möglich ist.

Insgesamt wurden 37 Untersuchungspaare (jeweils frühe und späte Aufnahme) von 26 Patient*innen retrospektiv eingeschlossen. Diese 74 Untersuchungen wurden von 3 unabhängigen, gegenüber klinischen Daten verblindeten, Nuklearmedizinern befundet. Anhand von 200 Neuroblastomanifestationen konnte gezeigt werden,

dass die frühen planaren Aufnahmen keine über die Spätaufnahmen hinausgehende relevante Informationen erbrachten. Damit muss die Rechtfertigung der Frühaufnahmen in der deutschen Leitlinie hinterfragt werden. Vielmehr sollte, insbesondere bei diesen vulnerablen Patient*innen, im Sinne der Stressreduktion und Patient*innensicherheit darauf verzichtet werden

2.4 Durchführbarkeit eines Eintagesprotokolls bei Nierenlebendspende mittels Tc-99m-DTPA und MAG3 (Arbeit 4)

Comparison of glomerular filtration rate (GFR) with Tc-99m-DTPA and tubular extraction rate (TER) with Tc-99m-MAG3 in potential living kidney donors: Feasibility of a one-day protocol

Rogasch JMM, Bamm M, Bäder M, Jaeschke E, Brenner W, van der Giet M, Amthauer H, **Schatka I.**

Nuklearmedizin. 2019 Dec;58(6):460-469.

<https://doi.org/10.1055/a-1015-0096>

Eine Nierentransplantation kann die Lebensqualität und das Gesamtüberleben von Patient*innen mit endgradigen Nierenerkrankungen im Vergleich zur Langzeitdialyse signifikant verbessern (63, 64). Dabei ist bei der Nierenlebendspende die Beurteilung des potenziellen Spendenden von besonderer Bedeutung, um relevante Komorbiditäten auszuschließen und um eine ausreichende Funktion der zu spendenden sowie der verbleibenden Niere sicherzustellen. Verschiedene Leitlinien (65-68) empfehlen daher die GFR-Bestimmung mit exogenen Substanzen wie Tc-99m-Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder Cr-51-Ethylendiamintetra-Essigsäure (EDTA), da die Bestimmung der GFR durch Plasmakreatinin zu ungenau ist. Zudem kann mittels Plasmakreatinin nicht die seitengetrennte Nierenfunktion bestimmt werden. Im Gegensatz dazu, wird Tc-99m-Mercaptoacetyltriglycin (MAG3) als Standard-Radiopharmakon zum Ausschluss einer postrenalen Obstruktion und Bestimmung der Seitendifferenz angewendet. Es ermöglicht auch die Berechnung der tubulären Extraktionsrate (TER) zur Ergänzung der Bewertung der GFR (69). Keines der Radiopharmazeutika für die glomeruläre Filtration EDTA oder DTPA wird jedoch für die dynamische Bildgebung zum Ausschluss einer postrenalen Obstruktion empfohlen (70). Umgekehrt korreliert die MAG3 ermittelte tubuläre Funktion nicht unbedingt mit der Kreatininclearance. Auch wenn es bisher keine Studien zum direkten Vergleich der beiden gebräuchlichsten Radiopharmaka - DTPA für die GFR und MAG3 für die TER - gibt, kann theoretisch eine Umrechnung beider Parameter mittels der Schätzung des effektiven Nierenplasmaflusses erfolgen (71-74). Ziel dieser

Studie war es daher die Durchführbarkeit eines zeiteffizienten, eintägigen Protokolls für DTPA und MAG3 bei potenziellen Lebendnierenspendenden zu evaluieren. Einen direkten Vergleich von DTPA-GFR und MAG3-TER bei beiden Untersuchungen durchzuführen und das Ausmaß des TER-Fehlers zu bestimmen. Dieser ist durch die vorausgehende Applikation von Tc-99m DTPA bedingt.

Dafür wurden 82 Patient*innen retrospektiv eingeschlossen, die für eine Lebendniere spende geplant waren. Bei diesen wurde eine Bestimmung der GFR über DTPA mittels Blutentnahmen und eine taggleiche Nierenzintigrafie mittels MAG3 durchgeführt. Prospektiv wurde bei 15 potenziellen Lebendnierenspendenden eine zusätzliche Blutentnahme vor MAG3-Applikation realisiert, die die Abschätzung des verbliebenen Tc-99m DTPA im Blut ermöglichte, um daraus den TER-Fehler zu berechnen.

Im direkten Vergleich zur DTPA-GFR konnte erstmalig gezeigt werden, dass die MAG3-TER – aufgrund ihrer begrenzten Assoziation mit chronischem Nierenversagen und Nephrotoxizität – kein geeigneter Parameter war, um die Nierenfunktion reproduzierbar zu bewerten. Vielmehr konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die kombinierte Berechnung von DTPA-GFR und MAG3-TER in einem eintägigen Protokoll durchführbar ist und potenzielle Diskordanzen bei GFR und TER ohne klinische Konsequenz blieben. Darüber hinaus zeigt sich, dass ein mehrtägiges Untersuchungsprotokoll von DTPA und MAG3 nicht notwendig ist. Somit kann ein eintägiges Protokoll für die DTPA-GFR-Messung und die dynamische MAG3-Nierenbildgebung durchgeführt werden, um eine zeiteffiziente Untersuchung von Nierenlebendspendenden zu gewährleisten und den Patient*innenkomfort zu erhöhen

2.5 Optimierte Bildakquisition der kardialen Transthyretin-assoziierten Amyloidose (ATTR) in der planaren Skelettszintigraphie und der Semiquantifizierung im SPECT/CT (Arbeit 5)

An optimized imaging protocol for [99mTc]Tc-DPD scintigraphy and SPECT/CT quantification in cardiac transthyretin (ATTR) amyloidosis

Schatka I, Bingel A, Schau F, Bluemel S, Messroghli DR, Frumkin D, Knebel F, Diekmann SM, Elsanhoury A, Tschöpe C, Hahn K, Amthauer H, Rogasch JMM, Wetz C.

J Nucl Cardiol. 2021 Dec;28(6):2483-2496

<https://doi.org/10.1007/s12350-021-02715-6>

Die kardiale Beteiligung der Amyloid-Transthyretin (ATTR)-Amyloidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Ursache für Herzversagen, die durch die Anhäufung von fehlgefaltetem Transthyretin verursacht wird. Die Szintigraphie mit Bisphosphonaten, wie z. B. [99mTc]Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarbonsäure (DPD), spielt eine Schlüsselrolle bei der Erkennung einer Myokardbeteiligung (75). In einem aktuellem Konsensbericht wurde empfohlen, planare Bilder mit DPD nach (2-)3 Stunden p.i. durchzuführen. Im Gegensatz dazu, wird ein früherer Zeitpunkt von 1 Stunde p.i. empfohlen, wenn [99mTc]Tc-Pyrophosphat (PYP) verwendet wird, während eine zusätzliche Bildgebung nach 3 Stunden p.i. empfohlen wird, wenn die kardiale Aufnahme durch eine hohe Blutpoolaktivität nach 1 Stunde p.i. überlagert wird (76). Darüber hinaus wird das SPECT/CT in einem speziellen kardialen Bildgebungsprotokoll mit L-Modus (90° Detektorplatzierung) empfohlen, während die H-Modus-Bildgebung (d. h. parallele Detektorposition) nur optional wäre. Es wurde jedoch noch nicht nachgewiesen, ob einer der beiden Bildgebungsmodi eine höhere quantitative Genauigkeit bietet. Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden Untersuchung festzustellen, ob – in Übereinstimmung mit PYP – frühe planare Bilder (1 Stunde p.i.) mit DPD einen zusätzlichen diagnostischen Wert bieten. Darüber hinaus wurden vergleichende Phantommessungen durchgeführt, um festzustellen, ob

die H- oder L-Mode-Akquisition Vorteile in Bezug auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der myokardialen DPD-Quantifizierung bietet.

Bei 25 positiven und 38 negativen Patient*innen wurden die visuelle Graduierung und Herz-zu-Kontralateral (H/CL)-Verhältnisse aus planaren Bildern 1 Stunde und 3 Stunden p.i. abgeleitet. Letztendlich konnte gezeigt, dass frühe DPD-Bilder keinen zusätzlichen Wert für die visuelle Auswertung oder das H/CL-Verhältnis liefert. Bei SPECT/CT ist der H-Modus dem L-Modus zur Quantifizierung vorzuziehen. Vorteilhaft beim H-Modus ist das auch extra kardiale Weichteilanreicherungen quantifiziert werden können.

3. Diskussion

„Less is more“ – dieser Satz, der nicht von Mies van der Rohe erfunden, aber oft von ihm verwendet wurde, steht für das Ideal, etwas so Schönes zu schaffen, dass es nicht weiter reduziert werden kann (77). Am besten kann man dies nachvollziehen, wenn man sich den Deutschen Pavillon ansieht, den er für die Weltausstellung 1929 in Barcelona entworfen hat. Nicht eine einzige Wand des Bauwerks kann entfernt werden. Seine Betonung von Reduziertheit und Funktionalität und seine Überzeugung, dass jedes Element einen bestimmten Zweck erfüllen sollte, entspricht damit den funktionellen Anforderungen der modernen molekularen Bildgebung. In den mehr als 90 Jahren seit ihrer Einführung in die medizinische Wissenschaft hat dieses Fachgebiet tiefgreifende Fortschritte gemacht. Fortschritte in der Instrumentierung in Form von hybriden Bildgebungsgeräten, Fortschritte in der Radiochemie, der Theranostik-Ansatz „Behandle, was du siehst“ und „Sieh, was du behandelst“ und die Fortschritte in ihrer Verfügbarkeit haben die Behandlungsmöglichkeiten zahlreicher Erkrankungen revolutioniert. Allem Fortschritt zum Trotz sind Patient*innen während der Untersuchung mit körperlichem Unbehagen, der Untersuchungsdauer sowie mit Angst, Panik und Isolation konfrontiert. Oftmals müssen sie auf die Bildgebung vorbereitet werden, müssen fasten, viel trinken, Bewegungen und unnötige Gespräche vermeiden. Untersuchungen – insbesondere bei Kindern – müssen wiederholt oder unter Narkose durchgeführt werden (78). Darüber hinaus können die aufgeführten Faktoren sowohl die Narkosezeit, die Strahlenexposition bei Wiederholungen von CT-Untersuchungen als auch die psychische Belastung von Patient*innen, Familienangehörigen und medizinischem Personal weiter erhöhen (61). Das kann einerseits wirtschaftliche Auswirkungen nach sich ziehen, da lange Untersuchungszeiten eingeplant werden müssen. Andererseits beeinträchtigt dies aber auch die Patient*innensicherheit (79, 80). Überträgt man Mies van der Rohes Paradigma auf die molekulare Bildgebung, müssen folglich Dosis, Untersuchungszeit bzw. -zeitpunkte reduziert und Untersuchungsprotokolle optimiert werden, ohne dass die Qualität der Untersuchung darunter leidet.

Auch wenn Untersuchungen in der molekularen Bildgebung herausfordernd sein können, werden kontinuierlich Soft- und Hardware in der Gerätetechnik weiterentwickelt. Dies betrifft auch die Akquisition der Bilddaten, durch die bereits erfolgreich Untersuchungszeit und die zu applizierende Aktivität eingespart werden

können, ohne die Bildqualität zu beeinträchtigen (81, 82). Mögliche Auswirkungen auf den Komfort von Patient*innen während der Untersuchung wurden jedoch bisher nicht berücksichtigt. Bei der damals etablierten Datenakquisition im „Step-and-Shoot“ Modus wurde statisch der axiale Sichtbereich der Detektoren von ca. 20 cm aufgenommen und der Patient*innentisch hat sich nach jeder Erfassung zum nächsten Abschnitt bewegt. Die Endbereiche des Sichtbereiches mussten jedoch überlappend aufgenommen werden, um den Rauschhintergrund zu minimieren (42). Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis der gesamte Körperstamm gescannt war. Mittlerweile wurde die kontinuierliche Tischbewegung eingeführt – die keine Überlappung der Sichtbereich mehr benötigt, somit potenziell die Untersuchungszeit reduziert und eine höhere Empfindlichkeit ermöglicht. Zudem können – durch die kürzere Untersuchungszeit - Bewegungsartefakte reduziert werden. Die neueste Generation von PET/CT Scannern mit einem axialen Gesichtsfeld von 106 cm weisen ein bis zu 40fach empfindlicheres Detektionsvermögen sowie eine erhöhte räumliche als auch zeitliche Auflösung auf. Mit diesen Geräten sind Untersuchungen in wenigen Minuten durchführbar und die zu applizierende Aktivität kann deutlich verringert werden (83).

In unserer prospektiven randomisierten Studie (Arbeit 1) konnten wir die potenziellen Vorteile der kontinuierlichen Tischbewegung, wie Verbesserung der axialen Abtastung und Bildgleichmäßigkeit, bestätigen. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die subjektive Bildqualität und quantitative Parameter mindestens gleichwertig sind und der Variationskoeffizient für jedes SUV niedriger ist, was mit früheren Beobachtungen übereinstimmt (41, 42). Zudem wurde die Bildqualität in der Anfangs- und Endebene als besser beurteilt. Dies spiegelt den Empfindlichkeitsverlust am Rand einer statischen Bettposition wider, die aufgrund der kontinuierlichen Abtastung eine homogene Empfindlichkeit entlang des axialen Sichtfeldes ermöglicht. Weiterhin muss beachtet werden, dass potentielle Vorteile wie eine dynamische Tischgeschwindigkeit zur besseren Vergleichbarkeit beider Verfahren nicht untersucht wurden (42). Eine niedrige Geschwindigkeit kann für hochauflösende Bilder in Regionen verwendet werden, in denen die Quantifizierung wichtig ist und die Verzerrung gering sein muss (84), während eine hohe Geschwindigkeit in Regionen verwendet werden kann, in denen eine schnelle Erfassung wichtiger ist als eine hohe Empfindlichkeit. Hervorzuheben ist jedoch, dass in der vorliegenden Studie der Patient*innenkomfort

untersucht wurde. Mittlerweile gibt es erste Arbeiten, die zeigen konnten, dass der Patient*innenkomfort auch die Aussagekraft der Untersuchung beeinflusst. Acuff et al. postulierten, dass die Reduktion von Angst und Unbehagen während der PET-Bildgebung die Genauigkeit der Bildauswertung verbessert. Insbesondere die Vorbereitung der Patient*innen und die Kommunikation durch das medizinische Personal waren entscheidend für das Wohlbefinden (85). Analog dazu war der Patient*innenkomfort in unserer Arbeit bei der kontinuierlichen Bettbewegung signifikant höher, weil der Untersuchungsmodus als kürzer, weniger abrupt, leiser und entspannender empfunden wurde.

Parallel zu diesen Hardware-Entwicklungen hat die Implementierung von aktualisierten Rekonstruktionsalgorithmen die Bildqualität und die quantitative Leistung weiter verbessert. Diese quantitative Bildanalyse wird bereits seit einigen Jahrzehnten zur bildgebenden Beurteilung von Krankheitsprozessen eingesetzt. Radionomics sind ein neuerer Ansatz zur quantitativen Analyse, der konzeptionell mikrostrukturelle oder mikrofunktionelle Informationen extrahiert, die dann für die Klassifizierung und Stratifizierung von Krankheiten, das Ansprechen auf eine Therapie und die Prognose genutzt werden. In der Regel basieren diese radionomischen Signaturen auf der Morphologie und der Heterogenität des Gewebes (86). Lange Zeit haben sich Radionomics-Studien auf das CT, MR und in letzter Zeit PET als Modalitäten konzentriert. Mittlerweile ist es erwiesen, dass die Heterogenität der prätherapeutischen FDG-Aufnahme im Primärtumor prädiktive Informationen liefern kann (87, 88). Insbesondere die Quantifizierung der Heterogenität der FDG-Aufnahme erscheint vielversprechend für die Vorhersage des Therapieerfolgs, da sie die biologische Variabilität widerspiegelt, welche die intratumorale Heterogenität verursacht (89). Zur Quantifizierung dieser voxel- oder formbezogenen Heterogenität der Tracer-Aufnahme wurden verschiedene Methoden in der PET-Bildgebung vorgeschlagen (90-92), unter anderem auch die Asphärizität (87). Diese beschreibt Unregelmäßigkeiten der FDG-Aufnahme und kann als Grad der Abweichung von einer Kugelform bestimmt werden. Konsekutiv kann die Asphärizität innerhalb des Tumors quantifiziert werden, dient in ersten Arbeiten als Surrogatmarker für dessen Aggressivität und kann das progressionsfreie Überleben und das OS vorhersagen (93, 94). Folglich würde die erfolgreiche Translation von bestehenden Radionomic-

Konzepten auf beispielsweise das SPECT bei übereinstimmenden Ontologien einen weiteren Schritt hin zu einer personalisierten Behandlung bedeuten.

In Arbeit 2 konnte das Konzept der Asphärizität erfolgreich auf die SPECT-Bildgebung übertragen werden. Die MIBG-Szintigraphie mit SPECT/CT ist bereits fester Bestandteil in der Neuroblastom Diagnostik. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass prätherapeutische Bild- und Labormarker der tumoralen Stoffwechselaktivität (Asphärizität, metabolisches Tumolvolumen sowie HVA/C im Urin) die Identifikation von Kindern mit hohem und niedrigem Risiko eines Fortschreitens/Rückfalls unter Therapie ermöglichen. Diese Unterscheidung ist insbesondere in Bezug auf Patient*innen mit einem niedrigen Risiko wichtig, da die prätherapeutische Identifikation eine Verringerung der Therapieintensität und damit der Toxizität und Komplikationen ermöglicht, indem eine frühzeitige Chemotherapie oder eine primäre Resektion von anfänglich kleinen Tumoren durchgeführt wird. Mittlerweile erfolgte die Translation der Asphärizität auf das SPECT auch auf andere onkologische Krankheitsbilder (53, 95-97). Um Radionomics zukünftig in der klinischen Routine noch besser nutzen zu können, bildet die Standardisierung von Bilderfassung und -analyse die Grundlage für kohärente klinische Leitlinien und einen weiteren Schritt hin zur personalisierten bzw. Präzisionsmedizin. (98).

Insbesondere vulnerable Patient*innengruppen, wie Kleinkinder und Heranwachsende, sind eine Herausforderung in der molekularen Bildgebung, da Aufnahme- und Rekonstruktionsprotokolle genau überwacht werden müssen. Kinder haben unterschiedliche Körpergrößen, Entwicklungsstadien und Erkrankungen. Es ist wichtig, das Bildgebungsprotokoll auf den einzelnen Patienten bzw. die einzelne Patientin abzustimmen, um sicherzustellen, dass die gewonnenen Bilder für die jeweilige klinische Fragestellung geeignet sind. So benötigen Kleinkinder andere Lagerungs- und Immobilisierungsvorrichtungen als ältere Kinder, und aufgrund des inherenten Bewegungsdranges sind möglicherweise längere Aufnahmezeiten oder eine Sedierung erforderlich. Kinder reagieren nicht nur empfindlicher auf ionisierende Strahlung als Erwachsene, sondern haben nach einer Strahlenexposition auch eine längere Lebenserwartung, in der sich Strahlenschäden zeigen können (99). Niedrigere Dosen können ebenfalls längere Aufnahmezeiten erfordern, so dass ein gutes Gleichgewicht zwischen Dosis und Bildgebungszeit erforderlich ist. Aufgrund dessen muss ein personalisiertes Untersuchungsprotokoll gewählt werden, welches

in möglichst kurzer Zeit eine aussagekräftige Diagnose ermöglicht. Auch wenn diesbezüglich verschiedene Richtlinien von medizinischen Fachgesellschaften definiert wurden, gibt es Unterschiede in der deutsch- und englischsprachigen Literatur.

Dies trifft auch auf die Empfehlungen hinsichtlich des Zeitpunkts der planaren MIBG-Ganzkörperbildgebung beim Neuroblastom zu. Die European Association of Nuclear Medicine empfiehlt eine Bildgebung 20 bis 24 Stunden nach der Injektion (58), während die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin damals eine zusätzliche frühe Aufnahmen 4 bis 6 Stunden nach der Injektion empfohlen hat (59). In Studie 3 konnte gezeigt werden, dass die frühen planaren Aufnahmen keine über die Spätaufnahmen hinausgehende relevante Informationen erbringen und eine methodische Reduktion auf einen einzigen Untersuchungszeitpunkt möglich ist. Auf diese Weise kann durch eine Optimierung der Untersuchungsprotokolle ein personalisiertes Vorgehen ermöglicht, der Patient*innenkomfort verbessert, eine zusätzliche Sedierung/Narkose vermieden werden und der psychische Stress für die betroffenen Kinder sowie ihre Angehörigen reduziert werden. Erfreulicherweise wurden mittlerweile die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in die Handlungsempfehlung der S1-Leitlinie – Durchführung und Behandlung der I123-mIBG-Szintigrafie bei Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Version 3) – aufgenommen (100).

Seit ihrer Einführung in die klinische Routine im Jahr 2001 ist das PET/CT eine der Diagnosemethoden mit dem größten Wachstum weltweit (101). Die Vorteile dieses diagnostischen Ansatzes liegen sowohl in der Diagnose, Behandlung als auch beim Follow-Up. Während dieses Prozesses liefert die molekulare Bildgebung nicht nur Informationen zur Differenzialdiagnose, sondern ermöglicht auch eine frühere Diagnose, eine bessere Behandlungsplanung und eine Therapieüberwachung. Der Einsatz hochsensibler und spezifischer Diagnoseinstrumente hat, neben einer personalisierten Therapie, das Potential Ressourcen im Gesundheitswesen einzusparen (102). Dieser komplementäre Nutzen hat dazu geführt, dass die molekulare Bildgebung für zahlreiche Indikationen in den USA und Europa zugelassen wurde (103). Aus ökonomischer als auch patient*innenorientierter Sicht muss daher angestrebt werden, die Zeit des Krankenhausaufenthalt zu reduzieren, um Ressourcen für andere Patient*innen zu schaffen, ohne die Effizienz der Behandlung negativ zu beeinflussen (104). Eine bessere Ressourcenallokation wird besonders

wichtig, wenn man eine globale Perspektive einnimmt: In einer kürzlich von Hricak et al. veröffentlichten Studie, in der der Nettoertrag jedes investierten Dollars quantifiziert wurde, wird für jeden in die Bildgebung investierten Dollar ein Ertrag von 179,19 Dollar durch die weitere Lebenszeitproduktivität der Patient*innen geschätzt (105). Die Studie zeigt, wie wichtig eine konsistente und kosteneffiziente molekulare Bildgebung für die Gesundheit und die wirtschaftliche Stabilität einer Gesellschaft sein kann.

Vor diesem Hintergrund sollten Kosten- und Zeiteffizienz der vorhandenen Untersuchungsprotokolle hinterfragt werden, um eine bessere Ressourcenallokation zu ermöglichen. In Arbeit 4 konnte am Beispiel von Lebendnierenspenden nachgewiesen werden, dass die bisherige zeitliche Separation von Tc-99m-DTPA- und MAG3-Untersuchung keinen diagnostischen Mehrwert lieferte. Dadurch konnte ein effizientes Protokoll etabliert werden, was die Untersuchung innerhalb eines Tages ermöglicht und eine weitere Untersuchung der Patient*innen am Folgetag nichtig macht. Neben der besseren Planbarkeit der Untersuchungen und Nutzung der Ressourcen wird der Patient*innenkomfort erhöht und die medizinische Entscheidungsfindung beschleunigt.

Analog konnte in einer klinischen und Phantomstudie zur ATTR-Amyloidose (Arbeit 5) dargestellt werden, dass die frühe Aufnahme von DPD-Bildern nach 1 Stunde keinen zusätzlichen Wert für die visuelle Befundung liefern. Durch den zusätzlichen Vergleich verschiedener Detektorplatzierungen der SPECT/CT Untersuchung konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass der H-Modus dem (empfohlenen) L-Modus vorzuziehen ist, insbesondere wenn die Quantifizierung außerhalb des Herzmuskels notwendig ist. Aufbauend auf diese Arbeit konnten Wollenweber et al. mit Nutzung des H-Modus – konträr der Handlungsempfehlung – bei der Systemerkrankung Amyloidose nachweisen, dass ein vermehrter Uptake im axillären Fettgewebe mit polyneuropathischen Beschwerden/Myopathien korrelierte (106). Des Weiteren hat dieselbe Arbeitsgruppe (ebenfalls im H-Modus) die Quantifizierung für das Therapieansprechen bei Patient*innen unter Vyndaqel-Therapie untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die Gruppe mit einem abnehmenden Tracer-Uptake unter Therapie verbesserte Parameter der Herzfunktion im Verlauf aufwies (107). Diese Beispiele zeigen, dass durch die Optimierung der Behandlungsprotokolle, ein Therapiemonitoring möglich ist und zukünftig evtl. Ressourcen bei Nichtansprechen auf eine Therapie gespart werden können

Somit liegt der Mehrwert einer patient*innenorientierten molekularen Bildgebung einerseits in einer maßgeschneiderten Therapie, Behandlung sowie Nachsorge mit möglichst hohem Patient*innenkomfort und Patient*innensicherheit, andererseits in einem verbesserten Zugang sowie effizienteren Ressourcenallokation. Die Arbeiten unterstreichen das Potential dieses integrierten diagnostischen Ansatzes durch die einfachen, vorgestellten Modifikationen. Dadurch kann eine personalisierte Diagnostik und Behandlung gefördert, das Outcome verbessert und letztlich die Kosteneffizienz komplexer diagnostischer Verfahren weiter erhöht werden. Denn letztendlich werden nur Patient*innen im Mittelpunkt einer optimierten nuklearmedizinischen Diagnostik stehen können, der auch Zugang zu dieser findet.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die molekulare Bildgebung überblickt mittlerweile eine Fülle unterschiedlicher Technologien und Methoden, die über PET- und SPECT-Bildgebung und Radiopharmazeutika hinausgehen. Es besteht ein kontinuierlicher Fortschritt im Bereich der Radiopharmazie, molekularbiologischer und genetischer Werkzeuge, der Entwicklung von Modalitäten (z. B. Detektoren, Scanner), Software-Engineering (z. B. Pharmakokinetik, Bildverarbeitung oder künstliche Intelligenz) und der Gestaltung neuer Behandlungsparadigmen sowie Follow-up-Techniken. Das Besondere an der molekularen Bildgebung ist, dass diese Innovationen in einer Vielzahl von klinischen Disziplinen eingesetzt werden und in ihren Leitlinien fest verankert sind. Mittlerweile kann sie sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Anwendungen eingesetzt werden, was die Entwicklung der Theranostik revolutionierte, die vor 90 Jahren mit dem ersten Einsatz von Radiojod ihren Anfang nahm und sich heute auf die vektorisierte interne Strahlentherapie mit zielgerichteten Wirkstoffen erstreckt. Die molekulare Bildgebung hat somit die Tür zur personalisierten Patient*innenversorgung geöffnet, was sich im derzeitigen wissenschaftlichen und ökonomischen Interesse widerspiegelt. Die Nachfrage nach hochpräziser und effizienter Bildgebung und molekularen Bildgebungsgeräten gewinnt weltweit an Zugkraft. Neben den oben genannten Innovationen darf das ursprüngliche Herzstück der Nuklearmedizin – die „patient centered care“ – nicht vergessen werden.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass die Innovationen in der Gerätetechnik ebenso das Potenzial haben, die Patient*innenzufriedenheit signifikant zu verbessern, ohne dabei die Aussagekraft der Untersuchung einzuschränken (Arbeit 1). Die Translation zwischen verschiedenen Akquisitionstechniken neue Perspektiven im Gebiet der Radionomics sowie eine personalisierte Behandlung der Patienten*innen ermöglichen (Arbeit 2), Optimierungen von Behandlungsprotokollen (Arbeiten 3 - 5) die untersuchungsbedingte Belastung für Patient*innen signifikant senken können und sowohl der Patient*innensicherheit als auch einer zielgerichteten Ressourcenallokation gerecht werden können.

Wie in der Habilitationsschrift beschrieben, ist molekulare Bildgebung vielfältig, strukturiert, stützt sich in erster Linie auf Radiopharmaka, und lässt sich somit nicht auf Bildbetrachtung oder Bildinterpretation reduzieren. Wenn man die diagnostischen Aspekte betrachtet, haben wir es mit funktionellen Bildern zu tun, die dynamisch, statisch, ganzkörperlich, tomographisch und oft auch eine Kombination der oben genannten sein können. Obwohl lediglich erste Daten veröffentlicht wurden, könnte zukünftig die künstliche Intelligenz (KI) entscheidend dazu beitragen, die angesprochenen Aspekte der Patient*innenzufriedenheit sowie -sicherheit, Optimierung von Untersuchungsprotokollen, Definition von Aufnahme- sowie Rekonstruktionsparametern und Ressourcenallokation weiter zu verbessern; um dieses in den richtigen Kontext einer optimalen Therapieentscheidung einzuordnen.

KI-unterstützte Analysen der elektronischen Patient*innenakten könnten beispielsweise dabei helfen, Nichterscheinen vorherzusagen und Patienten aktiv zu erinnern (108, 109). Dies ist in der molekularen Bildgebung imperativ, da Radioisotope per definitionem von begrenzter Haltbarkeit sind. In ähnlicher Weise könnten maschinelles Lernen und Text-Mining dazu beitragen, Risikopatient*innen zu erkennen (110). Folglich könnten vorhandene Ressourcen effektiver genutzt werden.

Zudem ist mittlerweile absehbar, dass KI und insbesondere Deep Learning zukünftig routinemäßig bei der PET-Bilderzeugung eingesetzt werden. So könnte einerseits die Menge der applizierten Aktivität – bei gleichbleibender Bildqualität und quantitativer Genauigkeit – reduziert werden (111) und andererseits die Verwendung von Pseudo-CT-Daten die Schwächungskorrektur verbessern (112). In der Radiologie und Pathologie gibt es bereits Belege für die Wirksamkeit von KI in diesem Hinblick (113-115). In der molekularen Bildgebung sind die Ergebnisse aktuell spärlich und vorläufig, aber sie sind ermutigend, egal ob es sich um PET/CT mit FDG (116), andere Tracer (117, 118) oder das SPECT (119, 120) handelt. Folglich könnte die Patient*innensicherheit weiter optimiert werden.

Auch die diagnostische Genauigkeit könnte durch KI verbessert werden; einerseits durch eine bessere Erkennung von Anomalien und andererseits durch eine bessere Charakterisierung eben dieser. Um die Patient*innensicherheit nachhaltig zu verbessern, spielt auch die diagnostische Genauigkeit eine zentrale Rolle, da sie oftmals am Anfang einer Therapie steht oder als Verlaufskontrolle ihren Fortgang bestimmt. Hervorzuheben ist jedoch, dass die in der Literatur angegebene

diagnostische Genauigkeit durch prospektive oder retrospektive Studien ermittelt wird. Im letzteren Fall werden die Bilder häufig in prospektiver Weise erneut untersucht. Diese Studien können damit nur begrenzt auf die klinische Praxis übertragen werden. In einer kürzlich durchgeführten Umfrage gaben überweisende Kliniker*innen an, dass in 5-20 % der onkologischen FDG-PET/CT-Studien eine Fehlinterpretation – zumeist als Überinterpretation – der Befunde vorgenommen wurde (121). Dies ist zumeist dem Umstand geschuldet, dass die befundenden Ärztinnen/ Ärzte auf klinische Befunde angewiesen sind, die ihnen im Vorfeld zumeist unzureichend übermittelt werden. In diesem Zusammenhang kann eine KI-basierte Auswertung der Patientenakte helfen, die Befunde in den richtigen klinischen Kontext einzuordnen (30). Die objektive Fehlerquote in der Radiologie und molekularen Bildgebung ist unzureichend untersucht, wird aber mit 4 % angegeben (122). Die häufigsten Fehler sind dabei Interpretationsfehler, so dass Anomalien nicht als solche erkannt oder falsch interpretiert werden. Die Fehlerquellen sowie -ursachen sind dabei vielfältig und reichen von Übermüdung zu wiederholten Telefonanrufen (123). Erste Versuche KI-unterstützt myokardiale SPECT-Bilder zu analysieren und damit strukturierte Befunde zu erstellen, sind ermutigend (124). Folglich könnte die personalisierte Behandlung der Patient*innen weitergeführt werden.

Molekulare Bildgebung wird zu einem bestimmten Zweck und in einem spezifischen klinischen Kontext durchgeführt. Den Anwendungsbereich der KI lediglich auf die Bilderfassung und -interpretation zu beschränken, würde ihren Möglichkeiten für die Patient*innenversorgung nicht gerecht werden, da diese potenziell weit darüber hinausgehen. Die Betrachtung von Patient*innen als Ganzes und die Kombination von klinischen Daten, Anamnese und Radiomics, mit biologischen, genomischen, transkriptionalen und metabolischen Daten durch Deep Learning könnte zu einzigartigen Signaturen führen, die den Ansprüchen der personalisierten bzw. Präzisionsmedizin gerecht würden. Hervorzuheben ist, dass es aktuell viele Versprechungen und unbegrenzte Perspektiven gibt, aber nur vergleichsweise wenige publizierte Ergebnisse. In der vorliegenden Habilitationsschrift wurde der generische Begriff der künstlichen Intelligenz verwendet, da er sich auf alle Verfahren bezieht, mit denen der Computer die kognitiven Funktionen nachahmt. Maschinelles Lernen beschreibt dabei eine Subkategorie der KI und umfasst viele verschiedene Methoden wie Random Forests, Support-Vektor-Maschinen, Bayessche Netzwerke und

neuronale Netzwerke. Deep Learning ist eine fortgeschrittene Form des maschinellen Lernens mit der Fähigkeit, das gesamte Bild zu analysieren, ohne dass Zielläsionen für die Merkmalsextraktion manuell oder halbautomatisch identifiziert und segmentiert werden müssen. Es erfordert jedoch sehr große Datensätze zum Testen und Validieren. Die meisten bisherigen Studien haben eine bestimmte Methode zur Beantwortung einer sehr spezifischen Frage getestet. Kirienko et al. nutzten beispielsweise die lineare Diskriminanzanalyse für die Fragestellung: „Handelt es sich bei dieser pulmonalen Läsion, die einen hohen Stoffwechsel aufweist, um einen Primärtumor oder eine Metastase?“ Die area under the curve (AUC) und die Genauigkeit in der Validierungsgruppe lagen bei 0,91 bzw. 81,7 %, was ermutigend ist (125). Hsu et al. verwendeten eine Random Forest-Analyse mit der Fragestellung: „Handelt es sich bei den Bereichen mit hoher FDG-Aufnahme in Ganzkörperuntersuchungen um normale Strukturen oder um Tumore?“ (126). Normales Gewebe wurde mit einer Genauigkeit von 90 % erkannt, was ebenfalls beeindruckend ist. Es gibt jedoch nur sehr wenige Vergleiche zwischen den verschiedenen ML-Ansätzen (127). In Anbetracht der vielfältigen Indikationen in der molekularen Bildgebung müssten jedoch systematisch mehrere Algorithmen für jede Indikation bewertet werden, um den jeweils am besten geeigneten zu ermitteln. Es ist unwahrscheinlich, dass es eine one-fits-all Lösung in der klinischen Routine geben wird.

Wie Niels Bohr einst gesagt hat, ist es schwierig „Vorhersagen zu treffen, vor allem über die Zukunft“. Es ist aber anzunehmen, dass die Art und Weise, wie Untersuchungen in der molekularen Bildgebung durchgeführt und interpretiert werden, schrittweise verändert werden. Dieser Prozess beinhaltet die graduelle Integration der KI, so wie bereits andere computergesteuerte Veränderungen in der Vergangenheit erfolgreich implementiert wurden. Beispielsweise wurde die Befundung der FDG-PET Bilder bei solitären Lungentumoren initial anhand von nicht schwächungskorrigierten Bildern visuell und binär durchgeführt. Anschließend wurde untersucht, ob semiquantitative Messgrößen wie der standardisierte Uptake-Wert hilfreich sein könnten, und schließlich wurde die Segmentierung des CT-Bildes automatisiert, um die Größe der Zielstruktur präzise zu messen, was mit der visuellen Bewertung der Stoffwechselaktivität relativ zum Hintergrund (target-to-background ratio; TBR) kombiniert wurde. Dieser Ansatz würde somit eine KI-unterstützte Weiterentwicklung

der konventionellen Bildanalyse und des diagnostischen Algorithmus erlauben: Erstens wird eine Anomalie identifiziert; zweitens wird sie mit Hilfe visueller Metriken (Größe, Aktivität) charakterisiert; drittens werden diese einfachen Metriken mit anderen bekannten prädiktiven Faktoren (Alter, Geschlecht, Lokalisation, klinische Risikofaktoren usw.) kombiniert, wobei nicht- lernende prädiktive Modelle, beispielsweise das Brock- und Herder-Modell, verwendet werden (128, 129); viertens wird eine Schlussfolgerung gezogen. Damit würde das bereits vielfältige Arnamentarium der molekularen Bildgebung um viele zusätzliche Werkzeuge bereichert werden, die die Bildqualität verbessern und die Belastung der Patient*innen verringert. Der Interpretationsprozess würde systematisiert, die Fehlerquote reduziert. Zusätzliche Informationen würden aus den Untersuchungen extrahiert und Radiopharmaka individualisiert.

In Anbetracht des enormen Aufwands, der mit dem Validierungsprozess verbunden ist, der zwingend erforderlich ist um ein KI-Algorithmus als anerkanntes klinisches Werkzeug integrieren zu können, wird dies noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Zudem muss beachtet werden, dass der aktuelle Fortschritt im Bereich der künstlichen Intelligenz vor allem von Informatiker*innen und Wissenschaftler*innen vorangetrieben wird, die nicht in der Patient*innenversorgung eingebunden sind. Eine optimierte Bildgebung in der nuklearmedizinischen Diagnostik mit Patient*innen im Mittelpunkt, basiert jedoch auf einer Patient*innen und Ärztin/Arzt Beziehung, die durch Transparenz und informierte Entscheidungsfindung gekennzeichnet ist. Dies ist das genaue Gegenteil des Black-Box-Effekts, bei dem zwar verstanden und ausgewählt wird, was in das KI-Modell hineingeht (der Input) und was herauskommt (der Output), aber von Kliniker*innen nur begrenzt erklärt werden kann, was im Inneren der Box vor sich geht oder wie genau die Ergebnisse erzielt werden. Durch die automatisierte Datenerfassung aus digitalisierten Patient*innenakten könnte damit die ärztlich geleiteten Therapieentscheidung an Bedeutung verlieren.

Zusammenfassend muss also auch zukünftig in Zeiten der fortschreitenden technischen Innovationen in der molekularen Bildgebung und den Herausforderungen der künstlichen Intelligenz eine verantwortungsvolle und patient*innenorientierte Behandlung sichergestellt werden. Oder um es mit den Worten von Mies van der Rohe zu sagen: „Manchmal ist es schwerer, einen guten Stuhl zu bauen als einen Wolkenkratzer“.

Literatur

1. Glasser O. W. C. Roentgen and the discovery of the Roentgen rays. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(5):1033-40.
2. Habashi F. Niepce de St.-Victor and the Discovery of Radioactivity. *Bull Hist Chem* 2001; 26(2)104-105.
3. Carlsson S. A glance at the history of nuclear medicine. *Acta Oncol.* 1995;34(8):1095-102.
4. Obaldo JM, Hertz BE. The early years of nuclear medicine: A Retelling. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021;9(2):207-19.
5. Potchen EJ. Reflections on the early years of nuclear medicine. *Radiology.* 2000;214(3):623-9.
6. McCready VR. Milestones in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(1 Suppl):S49-79.
7. de Hevesy GC. The Solubility of Lead Sulphide and Lead Chromate. *Z Anorg Chem.* 1913;82:322.
8. de Hevesy GC. Marie Curie and her contemporaries. The Becquerel-Curie memorial lecture. *J Nucl Med.* 1984;25(1):116-31.
9. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology.* 2001;219(2):316-33.
10. Hertz B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine. *World J Nucl Med.* 2019;18(1):8-12.
11. Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science.* 1942;95(2466):362-3.
12. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc.* 1946;132(14):838-47.
13. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1941-59.
14. Richards P, Tucker WD, Srivastava SC. Technetium-99m: an historical perspective. *Int J Appl Radiat Isot.* 1982;33(10):793-9.
15. Nutt R. 1999 ICP Distinguished Scientist Award. The history of positron emission tomography. *Mol Imaging Biol.* 2002;4(1):11-26.

16. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med.* 1975;16(3):210-24.
17. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology.* 1975;114(1):89-98.
18. Dhingra V, Dhingra M, Basu S. Nuclear Medicine from the past to the present: A brief story of its development, key impact areas in current times and its potential for the future. *Journal of Medical Evidence.* 2020;1(1):26-32.
19. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409(6822):860-921.
20. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001;291(5507):1304-51.
21. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793-5.
22. Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, Morse DL. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clin Radiol.* 2010;65(7):517-21.
23. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016;278(2):563-77.
24. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366(10):883-92.
25. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature.* 2013;501(7467):346-54.
26. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham).* 2017;4(1):011013.
27. Van Oosterom MN, Rietbergen DDD, Welling MM, Van Der Poel HG, Maurer T, Van Leeuwen FWB. Recent advances in nuclear and hybrid detection modalities for image-guided surgery. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(8):711-34.
28. Van Leeuwen FW, de Jong M. Molecular imaging: the emerging role of optical imaging in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(11):2150-3.
29. Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, Solomon SB, McNeil BJ, Baumann M, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):e146-e56.

30. Hustinx R. Physician centred imaging interpretation is dying out - why should I be a nuclear medicine physician? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(13):2708-14.
31. (ESR) ESoR. Value-based radiology: what is the ESR doing, and what should we do in the future? *Insights Imaging*. 2021;12(1):108.
32. Brady A, Brink J, Slavotinek J. Radiology and Value-Based Health Care. *Jama*. 2020;324(13):1286-7.
33. Sparrow P, Plein S, Jones TR, Thorley PJ, Hale C, Sivananthan MU. Tolerance of MRI vs. SPECT myocardial perfusion studies--a patient survey. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(4):410-6.
34. Shortman RI, Neriman D, Hoath J, Millner L, Endozo R, Azzopardi G, et al. A comparison of the psychological burden of PET/MRI and PET/CT scans and association to initial state anxiety and previous imaging experiences. *Br J Radiol*. 2015;88(1052):20150121.
35. Acuff SN, Bradley YC, Barlow P, Osborne DR. Reduction of patient anxiety in PET/CT imaging by improving communication between patient and technologist. *J Nucl Med Technol*. 2014;42(3):211-7.
36. Sun Y, Sun Y, Qin Y, Zhang Y, Yuan H, Yang Z. 'Virtual experience' as an intervention before a positron emission tomography/CT scan may ease patients' anxiety and improve image quality. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64(5):641-8.
37. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. *Eur Radiol*. 2006;16(5):1054-65.
38. Wilson A, Hewitt G, Matthews R, Richards SH, Shepperd S. Development and testing of a questionnaire to measure patient satisfaction with intermediate care. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(5):314-9.
39. Vogel WV, Valdés Olmos RA, Tijis TJ, Gillies MF, van Elswijk G, Vogt J. Intervention to lower anxiety of 18F-FDG PET/CT patients by use of audiovisual imagery during the uptake phase before imaging. *J Nucl Med Technol*. 2012;40(2):92-8.
40. Hughes H. Patient Centered Care in an Efficiency Driven World. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(supplement 1):3063-.
41. Dahlbom M, Reed J, Young J. Implementation of true continuous bed motion in 2-D and 3-D whole-body PET scanning. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2001;48(4):1465-9.

42. Osborne DR, Acuff S, Cruise S, Syed M, Neveu M, Stuckey A, et al. Quantitative and qualitative comparison of continuous bed motion and traditional step and shoot PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5(1):56-64.
43. Panin VY, Smith AM, Hu J, Kehren F, Casey ME. Continuous bed motion on clinical scanner: design, data correction, and reconstruction. *Phys Med Biol*. 2014;59(20):6153-74.
44. Cherry SR, Dahlbom M, Hoffman EJ. 3D PET using a conventional multislice tomograph without septa. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15(4):655-68.
45. Maris JM, Woods WG. Screening for neuroblastoma: a resurrected idea? *Lancet*. 2008;371(9619):1142-3.
46. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1007-13.
47. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202-11.
48. Trahair TN, Vowels MR, Johnston K, Cohn RJ, Russell SJ, Neville KA, et al. Long-term outcomes in children with high-risk neuroblastoma treated with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(8):741-6.
49. Applebaum MA, Henderson TO, Lee SM, Pinto N, Volchenboum SL, Cohn SL. Second malignancies in patients with neuroblastoma: the effects of risk-based therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(1):128-33.
50. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 2012;3(6):573-89.
51. Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(1):133-40.
52. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):151-65.
53. Wetz C, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, et al. Predictive Value of Asphericity in Pretherapeutic [(111)In]DTPA-Octreotide SPECT/CT for

Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [(177)Lu]DOTATATE. *Mol Imaging Biol.* 2017;19(3):437-45.

54. Li YJ, Dai YL, Cheng YS, Zhang WB, Tu CQ. Positron emission tomography (18)F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with bone and soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(8):1103-14.

55. Marinelli B, Espinet-Col C, Ulaner GA, McArthur HL, Gonen M, Jochelson M, et al. Prognostic value of FDG PET/CT-based metabolic tumor volumes in metastatic triple negative breast cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;6(2):120-7.

56. Tamandl D, Ta J, Schmid R, Preusser M, Paireder M, Schoppmann SF, et al. Prognostic value of volumetric PET parameters in unresectable and metastatic esophageal cancer. *Eur J Radiol.* 2016;85(3):540-5.

57. Treuner J, Feine U, Niethammer D, Müller-Schaumburg W, Meinke J, Eibach E, et al. Scintigraphic imaging of neuroblastoma with [131-I]iodobenzylguanidine. *Lancet.* 1984;1(8372):333-4.

58. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(12):2436-46.

59. Schmidt M HB, Pfluger T et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) mIBG-Szintigraphie bei Kindern. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e V (DGN). April 2013.

60. International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma. High Risk Neuroblastoma Study 1.7 of SIOP-Europe (SIOPEN). Clinical- Trials.gov Identifier: NCT01704716. April 4th, 2014.

61. Train H, Colville G, Allan R, Thurlbeck S. Paediatric 99mTc-DMSA imaging: Reducing distress and rate of sedation using a psychological approach. *Clin Radiol.* 2006;61(10):868-74.

62. Viggiano MP, Giganti F, Rossi A, Di Feo D, Vagnoli L, Calcagno G, et al. Impact of psychological interventions on reducing anxiety, fear and the need for sedation in children undergoing magnetic resonance imaging. *Pediatr Rep.* 2015;7(1):5682.

63. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.

64. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000;58(2):491-9.
65. Andrews PA, Burnapp L. British Transplantation Society / Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2018: Summary of Updated Guidance. *Transplantation.* 2018;102(7):e307.
66. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017;101(8S Suppl 1):S1-s109.
67. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(11):1790-7.
68. Sawinski D, Locke JE. Evaluation of Kidney Donors: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(5):737-47.
69. Bubeck B. Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med.* 1993;23(1):73-86.
70. O'Reilly PH. Standardization of the renogram technique for investigating the dilated upper urinary tract and assessing the results of surgery. *BJU Int.* 2003;91(3):239-43.
71. Bocher M, Shrem Y, Tappiser A, Klein M, Schechter D, Taylor A, Jr., et al. Tc-99m mercaptoacetyltriglycine clearance: comparison of camera-assisted methods. *Clin Nucl Med.* 2001;26(9):745-50.
72. Arroyo AJ, Burns JB, Patel YP. Derived GFR (dGFR) Values from Technetium-99m-MAG3 Data: A Comparison with the 24-Hour Creatinine Clearance. *Journal of Nuclear Medicine Technology.* 1996;24(3):223-6.
73. Gates GF. Filtration fraction and its implications for radionuclide renography using diethylenetriaminepentaacetic acid and mercaptoacetyltriglycine. *Clin Nucl Med.* 2004;29(4):231-7.
74. Müller-Suur R, Magnusson G, Bois-Svensson I, Jansson B. Estimation of technetium 99m mercaptoacetyltriglycine plasma clearance by use of one single plasma sample. *Eur J Nucl Med.* 1991;18(1):28-31.
75. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12.

76. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(6):2065-123.
77. Ahmer C. The Qualities of Architecture in Relation to Universal Design. *Stud Health Technol Inform.* 2021;282:41-51.
78. Pettersson HBL, Fälth-Magnusson K, Persliden J, Scott M. Radiation risk and cost-benefit analysis of a paediatric radiology procedure: results from a national study. *The British Journal of Radiology.* 2005;78(925):34-8.
79. Harned RK, 2nd, Strain JD. MRI-compatible audio/visual system: impact on pediatric sedation. *Pediatr Radiol.* 2001;31(4):247-50.
80. Vali R, Alessio A, Balza R, Borgwardt L, Bar-Sever Z, Czachowski M, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric (18)F-FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med.* 2021;62(1):99-110.
81. Cooper JA, McCandless BK. Preventing patient motion during tomographic myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1995;36(11):2001-5.
82. Brechtel K, Heners H, Mueller M, Aschoff P, Eschmann SM, Bares R, et al. Fixation devices for whole-body 18F-FDG PET/CT: patient perspectives and technical aspects. *Nucl Med Commun.* 2007;28(2):141-7.
83. Prenosil GA, Sari H, Fürstner M, Afshar-Oromieh A, Shi K, Rominger A, et al. Performance Characteristics of the Biograph Vision Quadra PET/CT System with a Long Axial Field of View Using the NEMA NU 2-2018 Standard. *J Nucl Med.* 2022;63(3):476-84.
84. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med.* 2012;53(7):1041-7.
85. Shelley NA, Yong CB, Patrick B, Dustin RO. Reduction of Patient Anxiety in PET/CT Imaging by Improving Communication Between Patient and Technologist. *Journal of Nuclear Medicine Technology.* 2014;42(3):211.
86. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 2020;61(4):488-95.

87. Apostolova I, Steffen IG, Wedel F, Lougovski A, Marnitz S, Derlin T, et al. Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *Eur Radiol.* 2014;24(9):2077-87.
88. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges JP, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2011;52(3):369-78.
89. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(6):853-60.
90. Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, Conrad EU. Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med.* 2008;49(12):1973-9.
91. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* 2009;42(6):1162-71.
92. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2012;53(5):693-700.
93. Soussan M, Chouahnia K, Maisonobe JA, Boubaya M, Eder V, Morère JF, et al. Prognostic implications of volume-based measurements on FDG PET/CT in stage III non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):668-76.
94. Vu CC, Matthews R, Kim B, Franceschi D, Bilfinger TV, Moore WH. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from ¹⁸F-FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2013;34(10):959-63.
95. Wetz C, Rogasch J, Genseke P, Schatka I, Furth C, Kreissl M, et al. Asphericity of Somatostatin Receptor Expression in Neuroendocrine Tumors: An Innovative Predictor of Outcome in Everolimus Treatment? *Diagnostics (Basel).* 2020;10(9).
96. Yadgarov M, Kailash C, Shamanskaya T, Kachanov D, Likar Y. Asphericity of tumor [(123) I]mIBG uptake as a prognostic factor in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(11):e29849.

97. Wetz C, Genseke P, Apostolova I, Furth C, Ghazzawi S, Rogasch JMM, et al. The association of intra-therapeutic heterogeneity of somatostatin receptor expression with morphological treatment response in patients undergoing PRRT with [177Lu]-DOTATATE. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216781.
98. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(12):749-62.
99. Parisi MT, Bermo MS, Alessio AM, Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Optimization of Pediatric PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2017;47(3):258-74.
100. Schmidt M, Decarolis B, Franzius C, Hero B, Pfluger T, Rogasch JMM, et al. Durchführung und Befundung der 123I-mIBG-Szintigraphie bei Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Version 3) – DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), Stand: 2/2020 – AWMF-Registernummer: 031-040. *Nuklearmedizin*. 2022;61(02):96-110.
101. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*. 2006;238(2):405-22.
102. Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T, Krause BJ, Schreyögg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med Technol*. 2010;38(1):6-17.
103. Hellwig D. Hope for new developments in the reimbursement of oncological PET/CT in Germany. *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2021;60(03):205-8.
104. Battle JC, Hahn PF, Thrall JH, Lee SI. Patients imaged early during admission demonstrate reduced length of hospital stay: a retrospective cohort study of patients undergoing cross-sectional imaging. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(4):269-76.
105. Hricak H, Abdel-Wahab M, Atun R, Lette MM, Paez D, Brink JA, et al. Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):e136-e72.
106. Wollenweber T, Kretschmer-Chott E, Wurm R, Rasul S, Kulterer O, Rettl R, et al. Does [99mTc]-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) soft tissue uptake allow the identification of patients with the diagnosis of cardiac transthyretin-related (ATTR) amyloidosis with higher risk for polyneuropathy? *J Nucl Cardiol*. 2023;30(1):357-67.

107. Rettl R, Wollenweber T, Duca F, Binder C, Cherouny B, Dachs TM, et al. Monitoring tafamidis treatment with quantitative SPECT/CT in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023.
108. Harvey HB, Liu C, Ai J, Jaworsky C, Guerrier CE, Flores E, et al. Predicting No-Shows in Radiology Using Regression Modeling of Data Available in the Electronic Medical Record. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(10):1303-9.
109. Li X, Wang J, Fung RYK. Approximate dynamic programming approaches for appointment scheduling with patient preferences. *Artif Intell Med*. 2018;85:16-25.
110. Marella WM, Sparnon E, Finley E. Screening Electronic Health Record-Related Patient Safety Reports Using Machine Learning. *J Patient Saf*. 2017;13(1):31-6.
111. Wang Y, Yu B, Wang L, Zu C, Lalush DS, Lin W, et al. 3D conditional generative adversarial networks for high-quality PET image estimation at low dose. *Neuroimage*. 2018;174:550-62.
112. Liu F, Jang H, Kijowski R, Zhao G, Bradshaw T, McMillan AB. A deep learning approach for (18)F-FDG PET attenuation correction. *EJNMMI Phys*. 2018;5(1):24.
113. Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *Jama*. 2017;318(22):2199-210.
114. Nishio M, Sugiyama O, Yakami M, Ueno S, Kubo T, Kuroda T, et al. Computer-aided diagnosis of lung nodule classification between benign nodule, primary lung cancer, and metastatic lung cancer at different image size using deep convolutional neural network with transfer learning. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200721.
115. Artzi M, Bressler I, Ben Bashat D. Differentiation between glioblastoma, brain metastasis and subtypes using radiomics analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(2):519-28.
116. Gao X, Chu C, Li Y, Lu P, Wang W, Liu W, et al. The method and efficacy of support vector machine classifiers based on texture features and multi-resolution histogram from (18)F-FDG PET-CT images for the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2015;84(2):312-7.
117. Blanc-Durand P, Van Der Gucht A, Schaefer N, Itti E, Prior JO. Automatic lesion detection and segmentation of 18F-FET PET in gliomas: A full 3D U-Net convolutional neural network study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195798.

118. Choi H, Jin KH. Predicting cognitive decline with deep learning of brain metabolism and amyloid imaging. *Behav Brain Res.* 2018;344:103-9.
119. Kim DH, Wit H, Thurston M. Artificial intelligence in the diagnosis of Parkinson's disease from ioflupane-123 single-photon emission computed tomography dopamine transporter scans using transfer learning. *Nucl Med Commun.* 2018;39(10):887-93.
120. Shibutani T, Nakajima K, Wakabayashi H, Mori H, Matsuo S, Yoneyama H, et al. Accuracy of an artificial neural network for detecting a regional abnormality in myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med.* 2019;33(2):86-92.
121. Karantanis D, Kalkanis D, Czernin J, Herrmann K, Pomykala KL, Bogsrud TV, et al. Perceived misinterpretation rates in oncologic 18F-FDG PET/CT studies: a survey of referring physicians. *J Nucl Med.* 2014;55(12):1925-9.
122. Pinto A, Brunese L, Pinto F, Reali R, Daniele S, Romano L. The concept of error and malpractice in radiology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(4):275-9.
123. Degnan AJ, Ghobadi EH, Hardy P, Krupinski E, Scali EP, Stratchko L, et al. Perceptual and Interpretive Error in Diagnostic Radiology-Causes and Potential Solutions. *Acad Radiol.* 2019;26(6):833-45.
124. Garcia EV, Klein JL, Moncayo V, Cooke CD, Del'Aune C, Folks R, et al. Diagnostic performance of an artificial intelligence-driven cardiac-structured reporting system for myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(5):1652-64.
125. Kirienko M, Cozzi L, Rossi A, Voulaz E, Antunovic L, Fogliata A, et al. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(10):1649-60.
126. Hsu CY, Doubrovin M, Hua CH, Mohammed O, Shulkin BL, Kaste S, et al. Radiomics Features Differentiate Between Normal and Tumoral High-Fdg Uptake. *Sci Rep.* 2018;8(1):3913.
127. Deist TM, Dankers F, Valdes G, Wijsman R, Hsu IC, Oberije C, et al. Machine learning algorithms for outcome prediction in (chemo)radiotherapy: An empirical comparison of classifiers. *Med Phys.* 2018;45(7):3449-59.
128. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 2005;128(4):2490-6.

129. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369(10):910-9.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer für das anhaltende Vertrauen und die kontinuierliche Unterstützung bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei all meinen Kolleg*innen aus der Nuklearmedizin und Radiologie sowie unseren klinischen Kooperationspartnern für die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Ich möchte mich insbesondere bei allen Patient*innen für die Zeit und ihr Entgegenkommen im Zusammenhang mit den durchgeführten Studien bedanken.

Meinen Eltern möchte ich für Ihre unkonventionelle Erziehung und Eröffnung neuer Perspektiven danken. Meiner Schwester danke ich für Ihren wissenschaftlichen Input und Weitblick. Euch möchte ich diese Arbeit widmen.

Zuletzt danke ich meiner Familie Clemens, Johan und Paul. Ohne Eure Unterstützung und liebevolle Ablenkung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift