

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

## Der klinische Nutzen von Radiotracern bei Patienten mit Verdacht auf Entzündungen

### **Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Nuklearmedizin

### **vorgelegt von**

Dr. med. Vera Ursula Julia Wenter, geborene Graute

**(München 2018)**

**Der Mensch muß bei dem Glauben verharren,  
daß das Unbegreifliche begreiflich sei; er würde sonst nicht forschen.**

Johann Wolfgang von Goethe

(1749 - 1832)

## Inhaltsverzeichnis

1.	Vorwort .....	5
2.	Einleitung.....	6
2.1	Hintergrund Entzündungen .....	6
2.2	Diagnostik von Entzündungen.....	7
2.2.1	Nuklearmedizinische Bildgebung von Entzündungen.....	8
2.3	Methodik der <sup>18</sup> F-FDG PET und <sup>99m</sup> Tc-markierte Anti-Granulozyten Antikörper-Szintigraphie .....	9
2.3.1	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT .....	9
2.3.2	BW250/183 <sup>99m</sup> Tc-Anti-Granulozytenantikörper Szintigraphie.....	10
3.	Wissenschaftliche Arbeiten .....	11
3.1	Molekulare Bildgebung zur Fokussuche .....	12
3.1.1	Fokussuche bei immunsupprimierten Patienten: .....	12
	Die diagnostische Rolle der <sup>18</sup> F-FDG PET bei Patienten unter Immunsuppression nach Herztransplantation mit unspezifischen Symptomen (Graute et al. 2012) .....	12
3.2	Molekulare Bildgebung bei selektiven entzündlichen Erkrankungen: Osteitiden .....	14
3.2.1	Protheseninfektionen:.....	14
	Detektion von low-grade Protheseninfektionen via <sup>99m</sup> Tc-Anti- Granulozyten SPECT/CT: initiale klinische Ergebnisse (Graute et al. 2010) .....	14
3.2.2	Chronische Osteitiden und Implantat-assoziierte Infektionen: .....	15
	Diagnostischer Wert der <sup>18</sup> F-FDG PET bei der Detektion der chronischen Osteomyelitis und der Implantat-assoziierten Infektion (Wenter et al. 2016) .....	15
3.2.3	Pseudarthrosen:.....	17
	Differenzierung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Pseudoarthrosen mittels <sup>18</sup> F-FDG PET nach Frakturversorgung (Wenter et al. 2017) .....	17
3.3	Molekulare Bildgebung bei selektiven entzündlichen Erkrankungen: Vaskulitiden.....	19
3.3.1	Großgefäßvaskulitiden:.....	19
	Der klinische Nutzen der <sup>18</sup> F-FDG PET/CT und der 3D-black-blood 3T MRT in der Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden und der isolierten Vaskulitis der Aorta (Wenter et al. 2018) .....	19
4.	Zusammenfassung und Ausblick .....	22
5.	Literatur .....	25

5.1	Fremdliteratur.....	25
5.2	Eigene wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Thema .....	29
5.3	Schriftenverzeichnis.....	29
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	30
7.	Danksagung.....	31

## 1. Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitation wird die Rolle moderner Bildgebung von Entzündungen mittels  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglucose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierter Anti-Granulozyten-Szintigraphie dargestellt. Auf Grundlage der zu diesem Thema bisher publizierten Daten wird insbesondere die diagnostische Wertigkeit im klinischen Alltag beschrieben.

Die Diagnostik entzündlicher Erkrankungen ist nach wie vor eine besondere Herausforderung und beinhaltet eine Kombination klinischer, laborchemischer und bildgebender Verfahren (Bouter 2017). Meist wird zuerst eine radiologische Schnittbilddiagnostik durchgeführt, die sich auf morphologische Veränderungen des entzündlichen Gewebes fokussiert. Die molekulare Bildgebung der Nuklearmedizin stellt hingegen ein entzündliches Geschehen auf funktioneller Ebene *in vivo* dar und kann daher wertvolle Zusatzinformationen liefern (Bouter 2017). Die Patientenkollektive, die in dieser kumulativen Habilitation untersucht wurden, litten an klinisch schwierig zu diagnostizierenden entzündlichen Krankheitsbildern mit unspezifischen Symptomen und nicht richtungsweisender vorangeschalteter Diagnostik.

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der eigenen Publikationen zusammengefasst, dabei gliedern sich die eigenen wissenschaftlichen Arbeiten in 3 Teilaspekte.

Im ersten Teil soll der klinische Nutzen der molekularen Bildgebung zur Detektion und Fokussuche von entzündlichen und malignen Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten erläutert werden. Im zweiten Teil soll die diagnostische Rolle der molekularen Bildgebung bei selektiven entzündlichen Krankheitsbildern, nämlich den Osteitiden und Großgefäßvaskulitiden, aufgezeigt werden. Insbesondere wird zum einen auf die Rolle der Hybridbildgebung, zum anderen auf die Rolle des pathognomonischen Verteilungsmusters der Radiotracer eingegangen.

Abschließend werden die Erkenntnisse der eigenen Publikationen zusammengefasst und Entwicklungen der molekularen Entzündungsdiagnostik in den nächsten Jahren zu mehr Spezifität und individualisierter Medizin aufgezeigt.

## 2. Einleitung

### 2.1 Hintergrund Entzündungen

Die Entzündung (*lateinisch Inflammatio*) ist eine stereotype körpereigene Reaktion auf eine schädliche Reizung, welche sowohl durch exogene als auch endogene Noxen sowie durch Gewebeuntergang mit Ausnahme des programmierten Zelltodes (Apoptose) ausgelöst werden kann (Böcker, Denk, and Heitz 2004). Zu den endogenen Noxen gehören autoimmunologische Prozesse, metabolische Intoxikationen, Ischämie, Einblutung und Tumore. Zu den exogenen Ursachen werden physikalische und chemische Schädigungen sowie Schädigungen durch biologische Noxen wie Prionen, Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen und Parasiten zugeordnet (Büttner and Thomas 2003).

Entzündungen können nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt werden. Die Einteilung kann nach dem zeitlichen Verlauf (akut versus chronisch), nach der Art der Ausbreitung (lokal, disseminiert, diffus, systemisch, generalisiert), nach dem morphologischen Bild und nach der Ätiologie (endogene versus exogene Noxen) erfolgen (Meurer and Wolf 2007).

Bei einer akuten Entzündungsreaktion des Körpers werden Entzündungsmediatoren (Histamin, Serotonin, Prostaglandine und Leukotriene, Bradykinin, Substanz P, Calcitonin Gene-Related Peptide, Komplementfaktoren und Zytokine) ausgeschüttet. Die von den Entzündungsmediatoren vermittelten Effekte führen zur Hyperämie durch Vasodilatation verbunden mit entzündlicher Exsudat- und interstitieller Ödembildung durch gesteigerte Kapillarpermeabilität. Bei akuten bakteriellen Entzündungsgeschehen herrschen neutrophile Granulozyten vor. Im Verlauf werden diese durch Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems ersetzt. Bei Autoimmunerkrankungen, allergisch oder viral ausgelösten Entzündungen und immunsupprimierten Patienten können jedoch bereits in der akuten Phase die typischen Zellen der chronischen Entzündungen, nämlich Lymphozyten und Plasmazellen, vorherrschen (Böcker, Denk, and Heitz 2004). Die Entzündungsreaktion umfasst klinisch sowohl lokale als auch systemische Symptome (Classen, Diehl, and Kochsiek 2004). Die 5 Kardinalsymptome (nach Celsus, 30 v. Chr.: Calor, Rubor, Tumor, Dolor und Functio laesa hinzugefügt von R. Virchow 1858) kennzeichnen das klinische Bild der akuten Entzündung (Böcker, Denk, and Heitz 2004). Zu den systemischen Symptomen zählen Fieber, Schüttelfrost,

Blutbildveränderungen, Lymphadenopathie, Hautveränderungen, Hepatosplenomegalie und Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (Classen, Diehl, and Kochsiek 2004). Der Schweregrad der Symptome kann unterschiedlich ausgeprägt sein.

Bei der chronischen Entzündung werden primär- und sekundär-chronische Verläufe untergliedert (Böcker, Denk, and Heitz 2004). Bei der primär-chronischen Entzündung führen schädigende Noxen von Beginn an zu einem chronischen Verlauf. Bei der sekundär-chronischen Entzündung entwickelt sich die Entzündung aus einer akuten Entzündung, wenn die physikalischen, chemischen Schädigungen oder Noxen nicht beseitigt werden (Böcker, Denk, and Heitz 2004). Bei chronischen Entzündungen, insbesondere unter immunsuppressiver, immunmodulatorischer und/oder antibiotischer Therapie, ist die klinische Diagnose schwieriger, da sie sich häufig nicht mit klaren Infektionssymptomen manifestieren bzw. Infektzeichen sogar fehlen können (DGN Stand 02/2017). Das histopathologische Bild einer chronischen Entzündung wird von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen sowie Granulationsgewebe (Ausnahme: chronisch-nichtproliferative Entzündung) bestimmt. In den akuten Schüben der chronisch-rezidivierenden Entzündung findet man histologisch auch Ödeme, Fibrin und neutrophile Granulozyten (Böcker, Denk, and Heitz 2004).

## **2.2 Diagnostik von Entzündungen**

Die routinemäßige Diagnostik von Entzündungen stützt sich insbesondere auf die Beschwerdesymptomatik, Anamnese, klinische Untersuchung, Evaluation von Laborparametern und radiologischer Diagnostik wie Sonographie, konventionelles Röntgen, CT und MRT (Bouter 2017). Die Laborparameter können jedoch unspezifisch sein (Bernard et al. 2004) und geben keine Auskunft über die Lokalisation des Entzündungsfokus. Die morphologische Diagnostik kann ebenfalls unspezifisch und wenig sensitiv, insbesondere bei low-grade Infektionen sein (Goebel et al. 2007). Darüber hinaus sind häufig nur Teilkörperaquisitionen möglich. Bis dato kann kein bildgebendes Verfahren alle klinischen Fragen zur Entzündung in gleichem Maß zufrieden stellend beantworten (Linke, Weidemann, and Militz 2009).

Der Kliniker steht im klinischen Alltag vor der Herausforderung, seine Diagnose aus den verschiedenen, zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden zu ziehen. Dabei hat

eine Fehldiagnose gravierende Konsequenzen. Beispielsweise kann eine falsch positive Einschätzung bei einer Protheseninfektion ein operatives Vorgehen zur Folge haben. Andersherum wird durch eine falsch negative Einschätzung die Morbidität und ggf. auch die Mortalität erhöht, wenn aufgrund der falsch negativen Bildgebung die Entzündung klinisch nicht adäquat und zeitnah behandelt wird.

### 2.2.1 Nuklearmedizinische Bildgebung von Entzündungen

Im Gegensatz zu den morphologisch orientierten bildgebenden Verfahren der Radiologie werden bei den funktionell orientierten Verfahren der Nuklearmedizin physiologische und biochemische Prozesse sowie ihre krankhaften Veränderungen lokalisiert und differenziert, ohne die Stoffwechselfvorgänge des Körpers zu beeinträchtigen (Dietlein, Kopka, and Schmidt 2017). Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher entzündungsaffiner Radiopharmaka. Die Auswahl des Radiopharmakons wird von der vermuteten Pathologie, der Phase und der Floridität der Entzündung bestimmt. Darüber hinaus richtet sich die Auswahl nach der Lokalisation der vermuteten Entzündung und nach dem Immunstatus des Patienten (Dietlein, Kopka, and Schmidt 2017). Nuklearmedizinisch stehen drei Wege, wie eine Entzündung detektiert werden kann, offen (Bouter 2017): Erstens kann ein Radiopharmakon passiv aufgrund der entzündungsbedingten Kapillarleckage an den Ort der Entzündung gelangen (z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanokolloid,  $^{67}\text{Ga}$ - oder  $^{68}\text{Ga}$ -Citrat). Zweitens können zelluläre oder nicht-zelluläre Komponenten des Immunsystems dem Radiopharmakon als Zielstruktur dienen (z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ -Antikörper,  $^{99m}\text{Tc}$ -Antikörperfragmente,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO Leukozyten,  $^{111}\text{In}$ -Oxinat Leukozyten,  $^{99m}\text{Tc}$ -Immunglobulin,  $^{18}\text{F}$ -FDG). Drittens kann ein Radiopharmakon direkt an pathogene Strukturen binden (z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI,  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin; im Mausmodell:  $^{18}\text{F}$ -Fluoromaltose) (Bouter 2017; Meller 2017; Meller, Sahlmann, and Ivancevic 2015; Jamar et al. 2013).

Die Arbeit fokussiert sich auf die klinisch relevanten Radiopharmaka  $^{18}\text{F}$ -FDG und  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Anti-Granulozytenantikörper.

## **2.3 Methodik der $^{18}\text{F}$ -FDG PET und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Anti-Granulozyten Antikörper-Szintigraphie**

In den folgenden beiden Unterkapiteln wird die Methodik der beiden eingesetzten Untersuchungen erläutert.

### **2.3.1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT**

Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET ist ein nicht-invasives, innovatives Bildgebungsverfahren. Bei der Hybridbildgebung, der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/Computertomographie (CT) werden Informationen über die Stoffwechselaktivität von Entzündungszellen (PET) mit einer räumlich detaillierten Information (CT) verbunden. Das physikalische Prinzip der PET beruht auf der Eigenschaft des Positronenzerfalls. Wenn die beim radioaktiven Zerfall freigesetzten Positronen innerhalb weniger Millimeter vom Zerfallsort auf ein Elektron treffen, werden beide vernichtet (Annihilation). Dabei werden zwei hochenergetische Photonen (Energie 511 keV) mit einem Winkel von  $180^\circ$  ausgesandt (Vernichtungsstrahlung) und treffen koinzident auf die ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren. (Dietlein, Kopka, and Schmidt 2017; Kuwert et al. 2007).

Der Positronenstrahler  $^{18}\text{F}$  hat eine kurze physikalische Halbwertszeit von 109,7 Minuten.  $^{18}\text{F}$ -FDG, bei dem an einer Stelle des Moleküls eine Hydroxylgruppe durch das Radionuklid  $^{18}\text{F}$  ersetzt ist, akkumuliert intrazellulär zunächst analog der natürlichen D-Glucose. Dabei wird  $^{18}\text{F}$ -FDG von den Zellen passiv mittels Glukosetransporter (GLUT) aus dem Blut aufgenommen. Nach intrazellulärer Phosphorylierung kann  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-Phosphat die Zelle nicht mehr verlassen. Im Gegensatz zu phosphorylierter D-Glucose ist  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-Phosphat kein Substrat für die Glykolyse und wird daher nicht weiter verstoffwechselt.  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-Phosphat ist somit ein terminaler Metabolit und reichert sich in den Zellen an („metabolic trapping“)(Schober and Heindel 2008).

$^{18}\text{F}$ -FDG wird schwerpunktmäßig im Staging und Therapiemonitoring maligner Tumoren eingesetzt. Kubota et al. (Kubota et al. 1992) beschrieben, dass ein substantieller Anteil des  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptakes in Tumorzellen auf peritumorale Entzündungszellen, wie Makrophagen, zurückzuführen sei, welche sogar einen höheren Uptake als die Tumorzellen aufweisen. Der Einsatz bei Entzündungsprozessen beruht auf dem hohen Energieaufwand von Entzündungszellen. Inflammatorische Zellen, insbesondere aktivierte Leukozyten, Makrophagen und Monozyten, exprimieren

vermehrt GLUT 1 und 3 und zeichnen sich durch eine erhöhte Hexokinaseaktivität aus (Mochizuki et al. 2001; Fukuzumi et al. 1996; Gamelli et al. 1996; O'Neill and Hardie 2013; Pauwels et al. 1998). Der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake korreliert sowohl bei akuten als auch bei chronischen Entzündungen signifikant mit der Dichte der Entzündungszellen im *in vivo* Mausmodell (Irmeler et al. 2010).

Laut Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) (Meller, Sahlmann, and Ivancevic 2015) und der European Association of Nuclear Medicine (EANM) (Jamar et al. 2013) umfassen die Anwendungen für  $^{18}\text{F}$ -FDG infektiöse Entzündungen mit Fieber unklarer Genese (FUO), okkulte Sepsis sowie Osteomyelitis peripherer Knochen und der Wirbelsäule. Für die septische Knie- und Hüftendoprothese sowie die Gefäßprotheseninfektion ist unklar, ob die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Vorteile gegenüber der Leukozyten- oder Anti-Granulozytenszintigraphie birgt. Für nicht-infektiöse Entzündungen umfassen die Indikationen Vaskulitiden der großen und mittelgroßen Gefäße sowie die Sarkoidose (letzteres lediglich EANM).

### 2.3.2 BW250/183 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anti-Granulozytenantikörper Szintigraphie

Die Szintigraphie (planare Szintigraphie, einschließlich der Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) und SPECT/CT) ist ebenfalls ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, welches auf Gammastrahlung (Energie 140 keV) beruht. Bei der planaren Szintigraphie werden zweidimensionale Informationen über die Verteilung des Radiopharmakons gewonnen. Um eine dreidimensionale Information über die Verteilung des Radiopharmakons zu bekommen, benötigt man die SPECT. (Dietlein, Kopka, and Schmidt 2017; Kuwert et al. 2007). Der ungenügende anatomische Informationsgehalt der molekularen Bildgebung wird durch die Kombination aus Gammakamera und Computertomograph in einem Gerät ausgeglichen (Linke, Weidemann, and Militz 2009). Durch die Fusion beider Modalitäten können pathologische molekulare und anatomische Informationen verbunden werden (Dietlein, Kopka, and Schmidt 2017; Kuwert et al. 2007).

Der Gammastrahler  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  hat im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$  eine längere physikalische Halbwertszeit von 6,02 h, so dass mehrzeitige Akquisitionen (bei mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Anti-Granulozytenantikörper auch nach 24h) möglich sind.

Der murine BW250/183  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte monoklonale Anti-Granulozytenantikörper bindet an das humane Antigen NCA-95 auf Granulozyten und Myelozyten und wandert

zum einen zellgebunden in den Entzündungsfokus, zum anderen bleibt ein Teil der Anti-Granulozytenantikörper zunächst ungebunden und gelangt über die erhöhte Perfusion und gesteigerte Kapillarpermeabilität in den Entzündungsherd, wo er dann an dort vorhandene Granulozyten bindet (Love, Tronco, and Palestro 2006; Palestro 2015; Meller et al. 2010). Die spezifische Anreicherung im Entzündungsherd nimmt im zeitlichen Verlauf zu (Dietlein, Kopka, and Schmidt 2017). Die Indikationen für den  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte IgG1 Antikörper Besilesumab umfassen FUO, nosokomiales Fieber, okkulte Sepsis, FUO nach Operationen innerhalb der letzten 6 Monate, Osteomyelitis peripherer Knochen, septische Knie- und Hüftendoprothese, ergänzend bei Gefäßprotheseninfektionen und bei der Endokarditis bei negativer oder nicht durchführbarer transösophagealer Echokardiographie (Meller, Sahlmann, and Ivancevic 2015).

### **3. Wissenschaftliche Arbeiten**

Vor dem beschriebenen Hintergrund stellen sich die wichtigsten Ziele des kumulativen Habilitationsprojektes wie folgt dar:

1. Welche diagnostische Rolle hat die molekulare Bildgebung zur Fokussuche und Detektion von entzündlichen und malignen Geschehen bei immunsupprimierten Patienten (Teilprojekt 3.1)
2. Welche diagnostische Aussagekraft hat die molekulare Bildgebung bei selektiven entzündlichen Erkrankungen
  - a. bei Patienten mit Verdacht auf Osteitiden (Teilprojekte 3.2-3.4)
  - b. bei Patienten mit Verdacht auf eine aktive Vaskulitis bzw. Verdacht auf Progress einer aktiven Vaskulitis (Teilprojekt 3.5)

Darüber hinaus stehen der zusätzliche Nutzen der Hybridbildgebung und das pathognomonische Verteilungsmuster des Radiopharmakons bei entzündlichen Erkrankungen im Fokus.

### **3.1 Molekulare Bildgebung zur Fokussuche**

#### **3.1.1 Fokussuche bei immunsupprimierten Patienten:**

Die diagnostische Rolle der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET bei Patienten unter Immunsuppression nach Herztransplantation mit unspezifischen Symptomen (Graute et al. 2012)

Unter Immunsuppression nach Transplantation wird das vermehrte Auftreten von Malignomen und Infektionen beschrieben (Guba et al. 2004; Hojo et al. 1999; Fishman 2017; Fishman and Issa 2010). Ziel des vorliegenden Teilprojektes war die Untersuchung des Nutzens der Ganzkörper  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/(CT) bei Patienten unter Immunsuppression nach Herztransplantation (HTx) mit unspezifischen Symptomen und einer vorhergehenden, nicht wegweisenden Diagnostik aus klinischer Untersuchung, Röntgen-Thorax, Routinelabor und abdomineller Sonographie. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von 17 Patienten (9 weiblich,  $48 \pm 22$  Jahre) mit unspezifischen Symptomen (Lymphadenopathie N=5, FUO N=6, Gewichtsverlust N=5, Bauchschmerzen, Nachtschweiß, Husten N=1 oder reduziertem Allgemeinempfinden N=4). Bei 14 von 17 Patienten war das C-reaktive Protein (CRP) erhöht. Alle Patienten erhielten eine standardisierte immunsuppressive Therapie in Einklang mit den internationalen Richtlinien (Costanzo et al. 2010), wobei 5 Patienten noch eine zusätzliche antibiotische, virustatische oder antimykotische Therapie erhielten. Die Ganzkörper  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET N=7;  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT N=10) erfolgte  $8 \pm 6$  Jahre nach orthotoper HTx. Die Ergebnisse der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung wurden mit den klinischen Ergebnissen des Follow-up von  $28 \pm 25$  Monaten (Ergebnisse der Knochenmarksbiopsie, histologische und mikrobiologische Ergebnisse) verglichen. In 9 von 17 Patienten (53%) wurde die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung richtig positiv gewertet und erbrachte so den Grund der unspezifischen Symptome. Dies waren im Einzelnen lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) bei 5 Patienten, Karzinome in 2 Patienten und Infektionen in ebenfalls 2 Patienten (paraspinaler Abszess und Hüftgelenksprotheseninfektion). Darüber hinaus war die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung in 4 Patienten falsch positiv. In einem Patienten wurde ein fokaler  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake der Aortenklappe als Endokarditis gewertet. In der zweimaligen transösophagealen Echokardiographie konnte jedoch kein Korrelat detektiert werden. Letztendlich war eine Cytomegalievirusinfektion für die unspezifischen Symptome verantwortlich. In einem weiteren Patienten wurde ein fokaler  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake der Leber als tumoröse Läsion gewertet. Die Biopsie erbrachte jedoch kein pathologisches, sondern

unspezifisches Ergebnis. Der Patient blieb im Follow-up von 4,5 Jahren symptomlos. Bei einem weiteren Patienten wurde ein  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake im Ileum und in den Ossa metatarsalia als lokale Infektionen fehlgedeutet. Im Follow-up von 4,6 Jahren konnte bei diesem Patienten eine Infektion jedoch nicht bestätigt werden. Der erhöhte Knochenuptake konnte in einer Röntgenuntersuchung auf eine Stressfraktur zurückgeführt werden. Der fokale Ileumuptake wurde klinisch als unspezifisch gewertet. In dem letzten Patienten zeigte sich ein erhöhter  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake von Leber und Milz. Klinisch fand sich im Follow-up jedoch eine Polyarteriitis nodosa. In 3 Patienten wurde die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET richtig negativ und in 1 Patient falsch negativ gewertet. Bei diesem Patienten, der antibiotisch mit Vancomycin und Cotrimoxazol behandelt wurde, wurden Actinomyceten in der Blutkultur nachgewiesen. Möglicherweise hat dies eine fokale Organmanifestation der Infektion maskiert. Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW sowie diagnostische Genauigkeit betragen 0.90, 0.43, 0.69, 0.75 und 0.71.

Generell ist die häufigste Ursache von FUO in nicht-transplantierten Patienten ein infektiöses Geschehen, gefolgt von nicht-infektiösen entzündlichen Erkrankungen und Tumormanifestationen (Ergul and Cermik 2011). Dazu konträr konnten wir zeigen, dass Tumormanifestationen die häufigste Ursache für unspezifische Symptome in immunsupprimierten, herztransplantierten Patienten sind. Hingegen spielten infektiöse Ursachen (1 Protheseninfektion, 1 paraspinaler Abszess) eine geringere Rolle. Tatsächlich sind Tumormanifestationen, insbesondere die PTLD, die häufigste Langzeitkomplikation in herztransplantierten Patienten, welche klar auf die Immunsuppression zurückzuführen ist (Taylor et al. 2003).

$^{18}\text{F}$ -FDG reichert nicht spezifisch in Tumoren und Infektionen an, sondern kann ebenso in entzündlichen Läsionen, gutartigen Tumoren, braunem Fettgewebe und unspezifisch in physiologischem Gewebe erhöht sein. Der Hauptgrund für die falsch positiven Befunde war auf unspezifischen Traceruptake in physiologischem Gewebe zurückzuführen. In diesem Sinne spiegelte die fokale  $^{18}\text{F}$ -FDG Anreicherung der Aortenklappe in einem Patienten die physiologische Anreicherung im Myokard wider, welche trotz nüchterner Blutzuckerwerte vorkommen kann. Darüber hinaus war eine weitere Fehlerquelle der physiologisch hohe und häufig inhomogene Uptake von Leber, Milz und Blase.

Die Hybridbildgebung PET/CT brachte einen diagnostischen Zugewinn in 3 von 10 Patienten. So konnte der pathologische  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake anatomisch dem Dünndarm,

dem femoralen Anteil der Hüftprothese und einem paraspinalen Abszess zugeordnet werden.

Insgesamt bietet die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET bzw. PET/CT Untersuchung in immunsupprimierten Patienten nach HTx und unspezifischen Symptomen eine diagnostisch hochsensitive und moderat spezifische Möglichkeit, um Malignome und Infektionen zu diagnostizieren.

### **3.2 Molekulare Bildgebung bei selektiven entzündlichen Erkrankungen: Osteitiden**

#### **3.2.1 Protheseninfektionen:**

Detektion von low-grade Protheseninfektionen via  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anti-Granulozyten SPECT/CT: initiale klinische Ergebnisse (Graute et al. 2010)

Aufgrund der alternden Bevölkerung werden jedes Jahr Millionen von Hüft- und Kniegelenksendoprothesen in Industrieländern implementiert (Vaidyanathan et al. 2015). Die Infektion ist eine schwerwiegende Komplikation der Gelenkimplantation und kommt in 1-2% nach Primärimplantation und in 3-5% nach Revisionsimplantationen vor (Love, Marwin, and Palestro 2009). Eine besondere diagnostische Herausforderung stellt die low-grade Protheseninfektion dar, bei der die klinischen Symptome nur geringgradig ausgeprägt sind oder sogar fehlen können; Laborparameter, konventionelles Röntgen, präoperative Aspiration, bakteriologische Kultur sowie histopathologische Untersuchung sind in diesen Fällen häufig nicht richtungweisend oder von umstrittenem Nutzen (Ivancevic et al. 2002). In diesem Teilprojekt wurde die diagnostische Rolle der Szintigraphie mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anti-Granulozyten Antikörpern bei Patienten mit Verdacht auf low-grade Gelenkinfektionen unter besonderer Berücksichtigung des diagnostischen Zugewinns der dreidimensionalen SPECT und SPECT/CT evaluiert. Dazu wurden bei 31 Patienten planare Szintigraphieaufnahmen 5 min, 4-6 h und 23-25 h sowie SPECT/CT Aufnahmen 5 h post injectionem (p.i.) von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anti-Granulozyten Antikörpern BW 250/183 akquiriert. Szintigraphisch wurde der pathologische Traceruptake im Vergleich zum kontralateralen physiologischen Uptake im Knochenmark des Beckenkamms anhand einer visuellen Skala (0=kein Uptake, 1=Uptake geringer als, 2=Uptake gleich und 3=Uptake größer als in der Referenzregion unterteilt) in Analogie zu einer bereits veröffentlichten Studie eingeteilt (Ivancevic et al. 2002). Szintigraphisch wurde die Diagnose einer Infektion gestellt,

wenn in den späten Akquisitionen (24h p.i.) im Vergleich zu den früheren Akquisitionen (6h p.i.) eine Zunahme der Gradeinteilung gesehen wurde. Klinisch wurden Gelenkinfektionen in 9 von 31 Patienten (1 Hüfte, 8 Knieprothesen) diagnostiziert. Die alleinige Berücksichtigung der planaren Szintigraphie führte zu 6 richtig positiven, 13 richtig negativen, 9 falsch positiven und 3 falsch negativen Ergebnissen, was zu einer Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Werten (PPW und NPW) von 0.66, 0.60, 0.4 und 0.81 führte. Die zusätzliche Berücksichtigung der SPECT Akquisitionen führte im Vergleich zu der Betrachtung der reinen planaren Szintigraphien zu einer verbesserten Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW von 0.89, 0.45, 0.40 und 0.91. Die Implementation der fusionierten SPECT/CT führte zu einer weiteren Verbesserung von 0.89, 0.73, 0.57 und 0.94. Im Allgemeinen erbrachten die zusätzlichen SPECT/CT Aufnahmen einen diagnostischen Nutzen bei 7 von 31 Patienten (23%). 5 von diesen 7 Patienten wurden in den planaren Akquisitionen falsch positiv und in den SPECT/CT Aufnahmen durch anatomische Zuordnung des Traceruptakes zur Fibula (N=1), zu versprengtem Knochenmark (N=2), einer Tendinopathie (N=1) und dem Weichgewebe (N=1) richtig negativ gewertet. In zwei weiteren Fällen wurde geringer Uptake angrenzend an die Prothesen in der SPECT/CT detektiert, welcher in den planaren Akquisitionen nicht hinreichend pathologisch gewertet wurde. Durch die Bildfusion von SPECT und CT konnte der pathologische Traceruptake anatomisch zugeordnet und darüber hinaus auch die Ausdehnung der Infektion bestimmt werden. Insbesondere konnte der pathologische Uptake in der SPECT/CT als peri-, intraprothetischer oder als physiologischer Uptake im Knochenmark klassifiziert werden. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die Szintigraphie mit Anti-Granulozyten Antikörpern hoch sensitiv in der Detektion von low-grade Infektionen bei Patienten mit unspezifischen Symptomen ist. Durch die Hybridbildgebung mittels SPECT/CT wird die Spezifität und der positive prädiktive Wert erhöht.

### 3.2.2 Chronische Osteitiden und Implantat-assoziierte Infektionen:

Diagnostischer Wert der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET bei der Detektion der chronischen Osteomyelitis und der Implantat-assoziierten Infektion (Wenter et al. 2016)

Die chronische Osteomyelitis verläuft oft symptomarm, so dass die Diagnosestellung erschwert ist (Linke, Weidemann, and Militz 2009). In diesem Teilprojekt wurde der diagnostische Zugewinn der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET und  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT zur Diagnosestellung der

chronischen Osteomyelitis und der Implantat-assoziierten Infektionen untersucht. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (N=84) oder PET/CT (N=131) wurde bei 215 Patienten mit Verdacht auf eine Osteomyelitis bzw. eine Implantat-assoziierte Infektion und mit unspezifischen klinischen Symptomen und Laborergebnissen durchgeführt. 66 der 215 Patienten hatten zum Zeitpunkt der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung ein Metallimplantat. Anhand der intraoperativen mikrobiologischen Ergebnisse (N=89 von 143) und des klinischen Follow-up von  $69 \pm 49$  Monaten (N=12 von 72) wurden Infektionen bei 101 von 215 Patienten klinisch diagnostiziert. Die PET Untersuchung wurde sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgewertet. Für die qualitative (visuelle) Methodik wurde die PET Untersuchung positiv gewertet, wenn im Knochen ein fokal erhöhter  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake gesehen wurde, dessen Intensität höher als der Uptake im Fettgewebe oder in inaktivem Knochen war. In weiteren qualitativen Ansätzen wurden bereits etablierte, publizierte Beurteilungskriterien untersucht. Darüber hinaus wurde der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake quantitativ ausgewertet, um mögliche Cut-off Werte mittels ROC Analyse für den maximalen standard uptake value (SUVmax) und den ratio standard uptake value (SUVRatio) (SUVmax der suspekten Infektion/SUVmax der kontralateralen gesunden Seite) zur Unterscheidung zwischen Osteitis und nicht infektiösem Geschehen zu ermitteln.

In unserer visuellen Analyse wurde die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung bei 125 Patienten (58%) positiv gewertet. Insgesamt waren PET und PET/CT in 87 Fällen richtig positiv, in 76 Fällen richtig negativ, in 38 Fällen falsch positiv und in 14 Fällen falsch negativ. Dies führte zu einer Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und einer Treffergenauigkeit von 0,86, 0,67, 0,7, 0,84 und 0,76. Die diagnostische Aussagekraft konnte durch die Anwendung von unterschiedlichen bereits publizierten qualitativen und semiquitativen Beurteilungskriterien (Familiari et al. 2011; Stumpe et al. 2004; Reinartz et al. 2005; Chacko et al. 2002) nicht verbessert werden.

Der maximale standard uptake value (SUVmax) betrug  $6,6 \pm 4,6$  bei Patienten mit klinischer Infektion und  $3,7 \pm 2,6$  bei klinisch unauffälligen Patienten ( $p < 0,05$ ). Die SUVRatio betrug  $5,2 \pm 4,5$  bei Patienten mit klinischer Infektion und  $2,8 \pm 2,1$  bei klinisch unauffälligen Patienten ( $p < 0,05$ ). Ein verlässlicher Cut-off SUVmax bzw. SUVRatio zur Unterscheidung Infektion versus fehlende Infektion konnte jedoch nicht identifiziert werden. Im Vergleich zwischen Patienten mit fusionierter PET/CT (N=131) und alleiniger PET (N=84) war die Sensitivität in beiden Gruppen vergleichbar, Spezifität, PPW, NPW und Treffergenauigkeit waren jedoch in der PET/CT Gruppe erhöht.

In der PET/CT Gruppe hatten 37 Patienten ein Metallimplantat und 94 Patienten kein Metallimplantat. Bei den Patienten mit Metallimplantat waren Sensitivität (0,83 vs. 0,90) und NPW (0,82 vs. 0,90) niedriger, Spezifität (0,89 vs. 0,71), PPW (0,88 vs. 0,72) und Treffergenauigkeit (0,86 vs. 0,80) jedoch höher als bei Patienten ohne Metallimplantat. Zusammenfassend kann durch die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung die Osteomyelitis und die Implantat-assoziierte Infektion bei Patienten mit unspezifischen klinischen Symptomen mit hoher Sensitivität detektiert werden, dabei beeinflussen sowohl die Hybridbildgebung (PET/CT versus alleiniger PET) als auch unterschiedliche qualitative Auswertungskriterien, welche unterschiedliche pathognomonische  $^{18}\text{F}$ -FDG Verteilungsmuster berücksichtigen, die diagnostische Genauigkeit.

### 3.2.3 Pseudarthrosen:

Differenzierung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Pseudoarthrosen mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET nach Frakturversorgung (Wenter et al. 2017)

Bei ossären Frakturen kommt es in ca. 5-10% der Fälle zu einer verzögerten Frakturheilung oder einer Pseudarthrose (Marsh 1998). Eine vollständige Frakturheilung ist jedoch entscheidend für ein gutes Patientenoutcome. Bei stabiler Frakturfixation ist eine bakterielle Infektion ein möglicher Grund für die Pseudarthrosenbildung (Palmer et al. 2014).

Ziel dieses Projektes war der klinische Stellenwert der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET bei Patienten mit V.a. Infektionen der Pseudoarthrosen. Es wurden 35 Patienten mit Pseudoarthrosen, die in einem Traumazentrum (Level I) behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Patienten erhielten entweder eine  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Untersuchung (N=24) oder eine  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Untersuchung (N=11) mit zusätzlicher CT (N=8) oder konventionellem Röntgen (N=3). Für die Bildgebung wurden unterschiedliche Auswertemethoden herangezogen, nämlich eine quantitative (1), unterschiedliche visuelle Auswertungen (2a, b) und die Kombination aus beiden (3). Für die SUV-basierte Auswertung (1) wurde mittels ROC-Analyse ein Cut-off Wert bestimmt, so dass alle Patienten mit einem höheren SUVmax Wert als infektiös und alle Patienten mit einem geringen SUVmax Wert als negativ gewertet wurden. Für die 1. Auswertung der visuellen Analyse (2a) wurde die bloße, sowohl homogene als auch fokale  $^{18}\text{F}$ -FDG Anreicherung an der Knochenoberfläche der Pseudarthrose oder zwischen Knochen und Prothesenimplantat als infektiös gewertet.

Für die 2. Auswertung der visuellen Analyse (2b) definierten wir in Anlehnung an zwei bereits publizierte Ansätze (Love et al. 2004; Familiari et al. 2011) eine Infektion positiv, wenn der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake im Vergleich zur gesunden kontralateralen Seite asymmetrisch war und der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake fokal akzentuiert zwischen Knochen und Knochen, zwischen Knochen und Implantat oder zwischen Knochen und Weichgewebe war, so dass ein deutlicher „Hotspot“ ausgemacht werden konnte, und der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake entlang des Verlaufs der Pseudarthrose mindestens doppelt so hoch wie der mittlere Muskel-Uptake der kontralateralen Extremität war ( $\text{SUVmax [Pseudarthrose]} > 2 \times \text{SUVmean [Muskel]}$ ). Eine Infektion wurde ausgeschlossen, wenn der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake nur sehr geringgradig ausgeprägt war oder der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake gradlinig und homogen entlang der Frakturlinie oder zwischen Knochen und Prothesenoberfläche verteilt war oder kein ausgeprägter fokaler  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake sichtbar war oder nur ein geringgradiger  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake am Ende der Metallimplantate, wo eine geringe Bewegung der Implantate möglich ist, bzw. nur ein geringgradiger  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake, der zweifelsfrei zu dem Knochenanteil, der der höchsten mechanischen Beanspruchung ausgesetzt war, z.B. der Gewichtsbelastung, detektierbar war. Bei der 3. Analyse, einer Kombination der visuellen und SUV-basierten Auswertung wurde eine Infektion als positiv gewertet, wenn die zweite visuelle Auswertung und die SUV-basierte Auswertung konkordant befundet wurden.

Die Ergebnisse der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/(CT) Untersuchung wurden mit der klinischen Diagnose basierend auf intraoperativen Ergebnissen und Follow-up verglichen. Bei 13/35 Patienten (37%) wurde eine Infektion klinisch entweder durch einen positiven intraoperativen Gewebeabstrich (N=12) oder durch ein positives Follow-up (N=1) bestätigt. Der SUVmax betrug  $6,4 \pm 2,7$  in der klinisch infektiösen Gruppe und  $3,0 \pm 1,7$  in der klinisch nicht-infektiösen Gruppe ( $p < 0,01$ ). Der Cut-off Wert zur Differenzierung zwischen infizierter und nicht-infizierter Pseudarthrose bestimmte sich zu  $\text{SUVmax} > 4,3$  für eine infizierte Pseudarthrose. Die besten Ergebnisse wurden bei der zweiten visuellen Auswertung erreicht. Hier offenbarte die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 11 richtig positive, 19 richtig negative, 3 falsch positive sowie 2 falsch negative Ergebnisse, was zu einer Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und einer Treffergenauigkeit von 0,85, 0,86, 0,79, 0,90 und 0,86 führte. Der hohe negative Wert von 0,90 hilft, eine ungeeignete antibiotische Therapie oder ein chirurgisches Débridement zu vermeiden, wenn eine Infektion nicht nachweisbar ist.

Ein standardisierter Ansatz zur Interpretation des  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptakes, um infizierte Pseudarthrosen zu diagnostizieren, fehlt derzeit. Eine quantitative Analyse mit einem SUV-basierten Cut-off Wert liefert lediglich eine moderate Sensitivität und Spezifität. Das bloße Vorkommen eines  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake, wie in der 1. visuellen Analyse gefordert, ist nicht eindeutig mit einer Infektion assoziiert und somit hochgradig unspezifisch. Vielmehr muss das pathognomonische Verteilungsmuster des  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptakes betrachtet werden. Der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake in infektiösen Pseudoarthrosen war mehr umschrieben als in nicht-infektiösen Pseudoarthrosen und betraf nicht die gesamte Frakturlinie. In nicht-infektiösen Pseudoarthrosen stellte sich der  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake homogen entlang der Frakturlinie dar. Unter Berücksichtigung des charakteristischen Verteilungsmusters (2. Visuelle Auswertung) konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Die Hinzunahme des Cut-off Wertes für den SUVmax brachte keinen Zugewinn.

Zusammenfassend kann so die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET mit hoher diagnostischer Genauigkeit zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Pseudoarthrosen bei Patienten mit V.a. Infektion unterscheiden.

### 3.3 Molekulare Bildgebung bei selektiven entzündlichen Erkrankungen: Vaskulitiden

#### 3.3.1 Großgefäßvaskulitiden:

Der klinische Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT und der 3D-black-blood 3T MRT in der Diagnostik der Großgefäßvaskulitiden und der isolierten Vaskulitis der Aorta (Wenter et al. 2018)

Unter dem Begriff Vaskulitis werden entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße (Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen) zusammengefasst (Jennette et al. 2013). Unterschieden werden Vaskulitiden der großen, mittelgroßen und kleinen Gefäße (Jennette et al. 2013). Bei den Großgefäßvaskulitiden stehen bei unklarer Diagnose oder Unklarheit bezüglich der Ausdehnung die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT und die Magnetresonanztomographie /Magnetresonanzangiographie (MRT/MRA) als neue Diagnostikmethoden zur Verfügung, deren Stellenwert noch geklärt werden muss. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ist momentan das am häufigsten durchgeführte Schnittbildverfahren der extrakraniellen Großgefäßvaskulitiden mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 98%. (Soussan et al. 2015). Eine neu entwickelte von der T2w zur T1w

turbo-spin echo Sequenz modifizierte fettsupprimierte, kontrastmittelverstärkte, black blood 3D VISTA (Volumetric ISotropic TSE Acquisition) Sequenz (T1w-mVISTA) optimiert die Gefäßwandbildgebung. In diesem Teilprojekt wurde die diagnostische Genauigkeit der 3D-T1w mVISTA Sequenz und der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in der Detektion der aktiven Großgefäßvaskulitis (Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis) und der isolierten Vaskulitis der Aorta untersucht.

24 Patienten mit klinisch suspekten Symptomen einer aktiven Vaskulitis wurden retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten wurden sowohl mittels MRT als PET/CT zum Primärstaging (N=16) oder während des klinischen Follow-up mit Verdacht auf Rezidiv oder Progress der klinischen Symptome (N=8) untersucht. 12 Gefäßabschnitte wurden sowohl im MRT als auch im PET/CT evaluiert: Aorta ascendens, Aortenbogen, Aorta descendens, linke und rechte A. subclavia, A. axillaris, A. pulmonaris, Aorta abdominalis und linke und rechte A. iliaca communis.

Im MRT wurden konzentrische Gefäßwandkontrastmittelaufnahme und Gefäßwandverdickung mittels 4-Punkt Skala analysiert (0=keine, 1=minimale, 2=moderate, und 3=substantielle Wandverdickung / keine konzentrische Kontrastmittelaufnahme). Darüber hinaus wurde die Fließartefaktintensität untersucht. Für die PET/CT Analyse wurden qualitative, quantitative und semiquantitative Methoden verwendet. Für die qualitative Auswertung wurde der FDG-Uptake mit dem Leberuptake verglichen (0=kein Uptake der Gefäße, 1 Uptake nachweisbar, jedoch geringer als Leberuptake, 2=Uptake vergleichbar mit Leberuptake, 3=Uptake ausgeprägter als Leberuptake in Analogie einer bereits publizierten Studie (Meller et al. 2003; Scheel et al. 2004; Walter et al. 2005; Hooisma et al. 2012; Henes et al. 2011). Ein Uptake von  $\geq 1$  für die thorakale Aorta oder  $\geq 2$  in den anderen Gefäßsegmenten wurde als positiv für eine aktive Vaskulitis gewertet (Meller et al. 2003). Für die quantitative Auswertung wurde der SUVmax in den 12 Gefäßabschnitten gemessen. Für die semiquantitative Auswertung wurde der SUVmax der Aorta zu verschiedenen Hintergründen (*target-to background ratio*), nämlich des Blutpools der Aorta thoracalis, der Vena cava superior und der Vena cava inferior sowie der Leber, in Beziehung gesetzt.

Die Ergebnisse der Bildgebung wurden mit der klinischen Diagnose im Follow-up verglichen, dabei richtete sich die Diagnose der Großgefäßvaskulitis nach den Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology (Jennette et al. 2013;

Arend et al. 1990; Hunder et al. 1990). 17 von 24 Patienten hatten eine klinisch diagnostizierte Vaskulitis, von denen 15 eine aktive und 2 eine inaktive Vaskulitis hatten. Bei 7 konnte im Follow-up keine Vaskulitis bestätigt werden. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT und 3D-T1w mVISTA wiesen bei alleiniger Betrachtung eine hohe diagnostische Genauigkeit von 88% bzw. 83% auf. 19 von 24 Patienten (79%) wurden in beiden Modalitäten konkordant befundet. Bei Patienten mit konkordanter Diagnose (19 Patienten) erhöhte sich die diagnostische Genauigkeit auf 95%. Im Detail, wurden 13 konkordant als positiv und 6 konkordant als negativ gewertet. Unter den 13 positiven Befunden wurden 12 korrekt als aktive Vaskulitis klassifiziert, was in einem hohen positiven prädiktiven Wert von 92% resultierte. Alle 6 Patienten mit negativem Ergebnis wurden korrekt als inaktive Vaskulitis (N=1) oder als keine Vaskulitis (N=5) klassifiziert, was zu einem negativen prädiktiven Wert von 100% führte.

Unter den 5 Patienten mit diskordanten Befunden im PET/CT und MRT hatten 3 Patienten eine aktive Vaskulitis, 1 Patient eine inaktive und ein 1 Patient keine Vaskulitis. Die zwei Patienten ohne aktive Vaskulitis wurden im PET/CT richtig negativ und im MRT falsch positiv gewertet. Auf der anderen Seite wurden von den drei weiteren Patienten mit aktiver Vaskulitis im MRT zwei und im PET/CT einer als richtig positiv identifiziert.

Zusammenfassend sind 3D-T1w mVISTA MRT und <sup>18</sup>F-FDG PET/CT nützlich in der Diagnostik der aktiven Vaskulitis. Die diagnostische Genauigkeit wird optimiert, wenn beide Methoden kombiniert analysiert werden. Deswegen mag substantieller Nutzen in der Hybrid PET/MRT zur Evaluation der Vaskulitis in zukünftigen Studien liegen.

#### **4. Zusammenfassung und Ausblick**

Patienten mit Entzündungen stellen eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Ziel der nicht-invasiven Diagnostik von Entzündungen mittels Radiopharmaka ist das frühzeitige Erkennen, um resultierende Komplikationen zu vermeiden. In diesem Kontext ist eine verbesserte Bildgebung unerlässlich. Der Fokus meiner wissenschaftlichen Arbeit liegt daher auf dem Nutzen von entzündungsaffinen Radiopharmaka im klinischen Alltag durch Erfassung der diagnostischen Genauigkeit, mit dem Ziel, Entzündungen mit hoher diagnostischer Sicherheit zu detektieren und deren Ausmaß für den Kliniker zu erfassen.

Entzündliche Erkrankungen stellen eine heterogene Gruppe dar, welche autoimmunologische Prozesse, metabolische Intoxikationen, Ischämie, Einblutung, Tumore, physikalische und chemische Schädigungen sowie Schädigungen durch biologische Noxen umfassen (Böcker, Denk, and Heitz 2004). Diese Erkrankungen können in einem spezifischen Organ lokalisiert sein, sie können jedoch auch systemisch multiple Organe betreffen (Classen, Diehl, and Kochsiek 2004). Es gibt kein optimales radioaktives Arzneimittel, das für alle klinischen Situationen bei entzündlichen Erkrankungen geeignet wäre (Meller, Sahlmann, and Ivancevic 2015). Die Leitlinien der EANM und der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) unterteilen die Verwendung der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Hauptindikationen (basierend auf Expertenmeinungen und berichteter diagnostischer Genauigkeit), gut untersuchte Applikationen und in Verwendungen, bei denen unklar ist, ob die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET Vorteile gegenüber radioaktiv markierten Leukozyten oder Anti-Granulozytenantikörpern birgt (Jamar et al. 2013). Die Empfehlungen beruhen aktuell noch nicht auf hinreichend evidenzbasierten Ergebnissen. Während die DGN Indikationen für die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Anti-Granulozytenszintigraphie ausspricht, veröffentlichte die EANM/SNMMI bisher lediglich Leitlinien zur Markierung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (de Vries et al. 2010) und  $^{111}\text{In}$ -Oxinat Leukozyten (Roca et al. 2010).

Meine wissenschaftliche Arbeit erörtert die Rolle der molekularen Bildgebung zur Fokussuche und bei spezifischen entzündlichen Krankheitsbildern, nämlich den Osteitiden und den Vaskulitiden bei Patienten mit unspezifischen Symptomen und vorangehender nicht richtungsweisender Diagnostik. Der Fokus liegt hierbei auf der Wertigkeit im klinischen Alltag durch Erfassung der diagnostischen Aussagekraft.

Es konnte gezeigt werden, dass die molekulare Bildgebung einen hohen Stellenwert sowohl bei der Fokussuche als auch bei selektiven entzündlichen Krankheitsbildern hat. Dabei konnte die Sensitivität durch die Dreidimensionalität der SPECT im Vergleich zur Szintigraphie verbessert werden. Durch die morphologische Korrelation in der Hybridbildgebung (PET/CT und SPECT/CT) konnte die Spezifität weiter verbessert werden. Für die Zukunft könnte die PET/MRT bei entzündlichen Erkrankungen die diagnostische Aussagekraft weiter verbessern. Der Nutzen der <sup>18</sup>F-FDG PET/CT kann bei Knochen- mit gleichzeitigen Weichteilinfektionen eingeschränkt sein, da bei der CT im Gegensatz zur MRT der gute Weichteilkontrast fehlt (Glaudemans, Quintero, and Signore 2012) und somit eine Differenzierung zwischen Knochen- und/oder Weichteilinfekt erschwert ist. Im Vergleich mit der CT kann die MRT das Vorliegen und die Ausdehnung einer Entzündung genauer erfassen (Gold, Hawkins, and Katz 1991). Die Hybridbildgebung aus PET und MRT ermöglicht die Vorteile beider Verfahren zu vereinigen. Somit könnte das Ausmaß und die exakte Lokalisation der Infektion im Weichgewebe und Knochenmark genauer erkannt werden. Daher ist in einer weiteren Studie geplant, die diagnostische Genauigkeit der <sup>18</sup>F-FDG PET/MRT bei Patienten mit Osteitiden zu untersuchen.

Die bisherigen Ergebnisse meiner Forschungsarbeiten demonstrieren, dass entzündliche Läsionen ein pathognomonisches Verteilungsmuster des Radiopharmakons aufweisen. Daher sollte bei der Beurteilung, ob eine Entzündung vorliegt, nicht lediglich die bloße Mehranreicherung des Radiopharmakons beurteilt werden. In weiteren Studien sollte das spezifische Uptake-Pattern der Radiopharmaka bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen weiter untersucht werden, um unspezifische von spezifischen Anreicherungen besser unterscheiden zu können.

In unseren Studien war die Sensitivität der durchgeführten nuklearmedizinischen Methoden sehr hoch. Die Spezifität war zum Teil ebenfalls hoch, zum Teil jedoch nur moderat. In der Tat bleibt die moderate, bis dato noch unzureichende Spezifität aller verfügbaren Tracer in der Entzündungsdiagnostik zum jetzigen Zeitpunkt ein Problem (Bouter 2017). Daher ist in Zukunft die Entwicklung neuer, spezifischerer und patientenorientierter Radiotracer essentiell. Aktuell werden zum Teil in präklinischen Studien zwei Ansätze diskutiert (Bouter 2017). Der erste Ansatz stellt den Versuch dar, die Immunantwort auf zellulärer und nicht-zellulärer Ebene in akuten und chronischen Phasen der Entzündung darzustellen. Von besonderer Bedeutung sind in diesem

Zusammenhang vor allem radioaktiv markierte Antikörper gegen IL-2, TNF- $\alpha$ , CD3, CD4, CD20 und CXCR4. Der zweite Ansatz befasst sich mit dem direkten Targeting der Pathogenen, um zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Entzündung zu unterscheiden. Ein interessanter Ansatz des direkten Targetings der Pathogenen ist die Verwendung des radioaktiv markierten Antibiotikums  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin. Zuletzt wurde jedoch demonstriert, dass  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin nicht zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Entzündung differenzieren kann, da es aufgrund von erhöhtem Blutfluss und erhöhter Gefäßpermeabilität unspezifisch an den Ort der Entzündung gelangen kann (Langer et al. 2005). Trotzdem bleibt die Markierung von Antibiotika ein bedeutsamer, ausbaufähiger Vorstoß. Ein weiterer Ansatz des direkten Targetings ist die Verwendung von antimikrobiellen Peptiden, die entweder in den bakteriellen Metabolismus eingebracht werden oder an bakterielle Strukturen binden. Ein Beispiel für letzteres ist  $^{99m}\text{Tc}$ -UBI, welches an die Zellmembran Gram-positiver und Gram-negativer Bakterien und Pilze bindet. In Studien zu septischen Prothesenlockerungen sowie muskuloskelettalen Infektionen und FUO fand sich eine vielversprechende Sensitivität und Spezifität von >90% (Beiki et al. 2013; Ostovar et al. 2013). In Zukunft sollte der optimale Tracer spezifisch zwischen aseptischer Inflammation, akuter und chronischer septischer Entzündung unterscheiden.

## 5. Literatur

### 5.1 Fremdliteratur

- Arend, W. P., B. A. Michel, D. A. Bloch, G. G. Hunder, L. H. Calabrese, S. M. Edworthy, A. S. Fauci, R. Y. Leavitt, J. T. Lie, R. W. Lightfoot, Jr., and et al. 1990. 'The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis', *Arthritis Rheum*, 33: 1129-34.
- Beiki, D., G. Yousefi, B. Fallahi, M. N. Tahmasebi, A. Gholamrezanezhad, A. Fard-Esfahani, M. Erfani, and M. Eftekhari. 2013. '(99m)tc-Ubiquicidin [29-41], a Promising Radiopharmaceutical to Differentiate Orthopedic Implant Infections from Sterile Inflammation', *Iran J Pharm Res*, 12: 347-53.
- Bernard, L., A. Lubbeke, R. Stern, J. P. Bru, J. M. Feron, D. Peyramond, P. Denormandie, C. Arvieux, C. Chirouze, C. Perronne, P. Hoffmeyer, and L'Osteite Groupe D'Etude Sur. 2004. 'Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review', *Scand J Infect Dis*, 36: 410-6.
- Böcker, W., H. Denk, and Ph. Heitz. 2004. *Pathologie* (Elsevier GmbH).
- Bouter, C. 2017. 'Molecular Diagnostics of Infection and Inflammation in the 21st Century - enroute to more Specificity and individualised Medicine?', *Der Nuklearmediziner*, 40: 148-64.
- Büttner, R., and C. Thomas. 2003. *Allgemeine Pathologie* (Schattauer).
- Chacko, T. K., H. Zhuang, K. Stevenson, B. Moussavian, and A. Alavi. 2002. 'The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses', *Nucl Med Commun*, 23: 851-5.
- Classen, M., V. Diehl, and K. Kochsiek. 2004. *Innere Medizin* (Urban and Fischer).
- Costanzo, M. R., A. Dipchand, R. Starling, A. Anderson, M. Chan, S. Desai, S. Fedson, P. Fisher, G. Gonzales-Stawinski, L. Martinelli, D. McGiffin, J. Smith, D. Taylor, B. Meiser, S. Webber, D. Baran, M. Carboni, T. Dengler, D. Feldman, M. Frigerio, A. Kfoury, D. Kim, J. Kobashigawa, M. Shullo, J. Stehlik, J. Teuteberg, P. Uber, A. Zuckermann, S. Hunt, M. Burch, G. Bhat, C. Canter, R. Chinnock, M. Crespo-Leiro, R. Delgado, F. Dobbels, K. Grady, W. Kao, J. Lamour, G. Parry, J. Patel, D. Pini, J. Towbin, G. Wolfel, D. Delgado, H. Eisen, L. Goldberg, J. Hosenpud, M. Johnson, A. Keogh, C. Lewis, J. O'Connell, J. Rogers, H. Ross, S. Russell, J. Vanhaecke, Heart International Society of, and Guidelines Lung Transplantation. 2010. 'The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients', *J Heart Lung Transplant*, 29: 914-56.
- de Vries, E. F., M. Roca, F. Jamar, O. Israel, and A. Signore. 2010. 'Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 842-8.
- DGN. Stand 02/2017. "Patienteninformation Untersuchungen-Diagnostik." In. <http://www.nuklearmedizin.de/patienten/patienteninformation/entzuendung.php?navId=21>.
- Dietlein, M., K. Kopka, and M. Schmidt. 2017. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung* (Schattauer).
- Ergul, N., and T. F. Cermik. 2011. 'FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease', *Int J Mol Imaging*, 2011: 318051.

- Familiari, D., A. W. Glaudemans, V. Vitale, D. Prosperi, O. Bagni, A. Lenza, M. Cavallini, F. Scopinaro, and A. Signore. 2011. 'Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot?', *J Nucl Med*, 52: 1012-9.
- Fishman, J. A. 2017. 'Infection in Organ Transplantation', *Am J Transplant*, 17: 856-79.
- Fishman, J. A., and N. C. Issa. 2010. 'Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection', *Infect Dis Clin North Am*, 24: 273-83.
- Fukuzumi, M., H. Shinomiya, Y. Shimizu, K. Ohishi, and S. Utsumi. 1996. 'Endotoxin-induced enhancement of glucose influx into murine peritoneal macrophages via GLUT1', *Infect Immun*, 64: 108-12.
- Gamelli, R. L., H. Liu, L. K. He, and C. A. Hofmann. 1996. 'Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice', *J Leukoc Biol*, 59: 639-47.
- Glaudemans, A. W., A. M. Quintero, and A. Signore. 2012. 'PET/MRI in infectious and inflammatory diseases: will it be a useful improvement?', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39: 745-9.
- Goebel, M., F. Rosa, K. Tatsch, A. Grillhoesl, G.O. Hofmann, and M.H. Kirschner. 2007. 'Diagnostik der chronischen Osteitis des Extremitätenskeletts', *Unfallchirurg*, 10: 859-66.
- Gold, R. H., R. A. Hawkins, and R. D. Katz. 1991. 'Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy', *AJR Am J Roentgenol*, 157: 365-70.
- Graute, V., M. Feist, S. Lehner, A. Haug, P. E. Muller, P. Bartenstein, and M. Hacker. 2010. 'Detection of low-grade prosthetic joint infections using 99mTc-antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 1751-9.
- Graute, V., N. Jansen, H. Y. Sohn, A. Becker, B. Klein, I. Schmid, S. Greil, S. Lehner, P. Bartenstein, T. Pfluger, and M. Hacker. 2012. 'Diagnostic role of whole-body [18F]-FDG positron emission tomography in patients with symptoms suspicious for malignancy after heart transplantation', *J Heart Lung Transplant*, 31: 958-66.
- Guba, M., C. Graeb, K. W. Jauch, and E. K. Geissler. 2004. 'Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation', *Transplantation*, 77: 1777-82.
- Henes, J. C., M. Mueller, C. Pfannenbergl, L. Kanz, and I. Koetter. 2011. 'Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT', *Clin Exp Rheumatol*, 29: S43-8.
- Hoyo, M., T. Morimoto, M. Maluccio, T. Asano, K. Morimoto, M. Lagman, T. Shimbo, and M. Suthanthiran. 1999. 'Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism', *Nature*, 397: 530-4.
- Hooisma, G. A., H. Balink, P. M. Houtman, R. H. Slart, and K. D. Lensen. 2012. 'Parameters related to a positive test result for FDG PET(/CT) for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study', *Clin Rheumatol*, 31: 861-71.
- Hunder, G. G., D. A. Bloch, B. A. Michel, M. B. Stevens, W. P. Arend, L. H. Calabrese, S. M. Edworthy, A. S. Fauci, R. Y. Leavitt, J. T. Lie, and et al. 1990. 'The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis', *Arthritis Rheum*, 33: 1122-8.
- Irmeler, I. M., T. Opfermann, P. Gebhardt, M. Gajda, R. Brauer, H. P. Saluz, and T. Kamradt. 2010. 'In vivo molecular imaging of experimental joint inflammation by combined (18)F-FDG positron emission tomography and computed tomography', *Arthritis Res Ther*, 12: R203.
- Ivancevic, V., C. Perka, O. Hasart, D. Sandrock, and D. L. Munz. 2002. 'Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99m labelled monoclonal anti-NCA-90

- Fab' fragment in patients with previous joint surgery', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29: 547-51.
- Jamar, F., J. Buscombe, A. Chiti, P. E. Christian, D. Delbeke, K. J. Donohoe, O. Israel, J. Martin-Comin, and A. Signore. 2013. 'EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection', *J Nucl Med*, 54: 647-58.
- Jennette, J. C., R. J. Falk, P. A. Bacon, N. Basu, M. C. Cid, F. Ferrario, L. F. Flores-Suarez, W. L. Gross, L. Guillevin, E. C. Hagen, G. S. Hoffman, D. R. Jayne, C. G. Kallenberg, P. Lamprecht, C. A. Langford, R. A. Luqmani, A. D. Mahr, E. L. Matteson, P. A. Merkel, S. Ozen, C. D. Pusey, N. Rasmussen, A. J. Rees, D. G. Scott, U. Specks, J. H. Stone, K. Takahashi, and R. A. Watts. 2013. '2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides', *Arthritis Rheum*, 65: 1-11.
- Kubota, R., S. Yamada, K. Kubota, K. Ishiwata, N. Tamahashi, and T. Ido. 1992. 'Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography', *J Nucl Med*, 33: 1972-80.
- Kuwert, T., F. Grünwald, U. Haberkorn, and T. Krause. 2007. *Nuklearmedizin* (Thieme).
- Langer, O., M. Brunner, M. Zeitlinger, S. Ziegler, U. Muller, G. Dobrozemsky, E. Lackner, C. Joukhadar, M. Mitterhauser, W. Wadsak, E. Minar, R. Dudczak, K. Kletter, and M. Muller. 2005. 'In vitro and in vivo evaluation of [18F]ciprofloxacin for the imaging of bacterial infections with PET', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32: 143-50.
- Linke, R., H. Weidemann, and M. Militz. 2009. 'Bildgebende Diagnostik der Osteitis', *Trauma Berufskrankh*, 11 (Suppl 2).
- Love, C., S. E. Marwin, and C. J. Palestro. 2009. 'Nuclear medicine and the infected joint replacement', *Semin Nucl Med*, 39: 66-78.
- Love, C., S. E. Marwin, M. B. Tomas, E. S. Krauss, G. G. Tronco, K. K. Bhargava, K. J. Nichols, and C. J. Palestro. 2004. 'Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging', *J Nucl Med*, 45: 1864-71.
- Love, C., G. G. Tronco, and C. J. Palestro. 2006. 'Imaging of infection and inflammation with 99mTc-Fanolesomab', *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 50: 113-20.
- Marsh, D. 1998. 'Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion', *Clin Orthop Relat Res*: S22-30.
- Meller, B. 2017. 'Visualisation of molecular targets in infection and inflammation', *Der Nuklearmediziner*, 40: 102-18.
- Meller, J., C.-O. Sahlmann, and V. Ivancevic. 2015. 'DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen, AWMF-Registernummer: 031-018': 1-13.
- Meller, J., T. Liersch, M. M. Oezerden, C. O. Sahlmann, and B. Meller. 2010. 'Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs)', *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 54: 582-98.
- Meller, J., F. Strutz, U. Siefker, A. Scheel, C. O. Sahlmann, K. Lehmann, M. Conrad, and R. Vosshenrich. 2003. 'Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 730-6.
- Meurer, D., and S. Wolf. 2007. *Allgemeine Pathologie* (Schattauer).
- Mochizuki, T., E. Tsukamoto, Y. Kuge, K. Kanegae, S. Zhao, K. Hikosaka, M. Hosokawa, M. Kohanawa, and N. Tamaki. 2001. 'FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models', *J Nucl Med*, 42: 1551-5.

- O'Neill, L. A., and D. G. Hardie. 2013. 'Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation', *Nature*, 493: 346-55.
- Ostovar, A., M. Assadi, K. Vahdat, I. Nabipour, H. Javadi, M. Eftekhari, and M. Assadi. 2013. 'A pooled analysis of diagnostic value of (99m)Tc-ubiquicidin (UBI) scintigraphy in detection of an infectious process', *Clin Nucl Med*, 38: 413-6.
- Palestro, C. J. 2015. 'Radionuclide Imaging of Osteomyelitis', *Semin Nucl Med*, 45: 32-46.
- Palmer, M. P., D. T. Altman, G. T. Altman, J. J. Sewecke, G. D. Ehrlich, F. Z. Hu, L. Nistico, R. Melton-Kreft, T. M. Gause, 3rd, and J. W. Costerton. 2014. 'Can we trust intraoperative culture results in nonunions?', *J Orthop Trauma*, 28: 384-90.
- Pauwels, E. K., M. J. Ribeiro, J. H. Stoot, V. R. McCready, M. Bourguignon, and B. Maziere. 1998. 'FDG accumulation and tumor biology', *Nucl Med Biol*, 25: 317-22.
- Reinartz, P., T. Mumme, B. Hermanns, U. Cremerius, D. C. Wirtz, W. M. Schaefer, F. Niethard, and U. Buell. 2005. 'Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning', *J Bone Joint Surg Br*, 87: 465-70.
- Roca, M., E. F. de Vries, F. Jamar, O. Israel, and A. Signore. 2010. 'Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)In-oxine. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 835-41.
- Scheel, A. K., J. Meller, R. Vosshenrich, E. Kohlhoff, U. Siefker, G. A. Muller, and F. Strutz. 2004. 'Diagnosis and follow up of aortitis in the elderly', *Ann Rheum Dis*, 63: 1507-10.
- Schober, O., and W. Heindel. 2008. *PET-CT* (Thieme).
- Soussan, M., P. Nicolas, C. Schramm, S. Katsahian, G. Pop, O. Fain, and A. Mekinian. 2015. 'Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis', *Medicine (Baltimore)*, 94: e622.
- Stumpe, K. D., H. P. Notzli, M. Zanetti, E. M. Kamel, T. F. Hany, G. W. Gorres, G. K. von Schulthess, and J. Hodler. 2004. 'FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy', *Radiology*, 231: 333-41.
- Taylor, D. O., L. B. Edwards, P. J. Mohacsi, M. M. Boucek, E. P. Trulock, B. M. Keck, and M. I. Hertz. 2003. 'The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003', *J Heart Lung Transplant*, 22: 616-24.
- Vaidyanathan, S., C. N. Patel, A. F. Scarsbrook, and F. U. Chowdhury. 2015. 'FDG PET/CT in infection and inflammation--current and emerging clinical applications', *Clin Radiol*, 70: 787-800.
- Walter, M. A., R. A. Melzer, C. Schindler, J. Muller-Brand, A. Tyndall, and E. U. Nitzsche. 2005. 'The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32: 674-81.
- Wenter, V., N. L. Albert, M. Brendel, W. P. Fendler, C. C. Cyran, P. Bartenstein, J. Friederichs, J. P. Muller, M. Militz, M. Hacker, and S. Hungerer. 2017. '[18F]FDG PET accurately differentiates infected and non-infected non-unions after fracture fixation', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44: 432-40.
- Wenter, V., J. P. Muller, N. L. Albert, S. Lehner, W. P. Fendler, P. Bartenstein, C. C. Cyran, J. Friederichs, M. Militz, M. Hacker, and S. Hungerer. 2016. 'The diagnostic value of [(18)F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43: 749-61.

Wenter, V., N. N. Sommer, H. Kooijman, S. Maurus, M. Treitl, M. Czihal, C. Dechant, M. Unterrainer, N. L. Albert, and K. M. Treitl. 2018. 'Clinical value of [18F]FDG-PET/CT and 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of large vessel vasculitis and single-organ vasculitis of the aorta', *Q J Nucl Med Mol Imaging*.

## 5.2 Eigene wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Thema

- Graute, V., M. Feist, S. Lehner, A. Haug, P. E. Müller, P. Bartenstein, and M. Hacker. 2010. 'Detection of low-grade prosthetic joint infections using <sup>99m</sup>Tc-antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 1751-9.
- Graute, V., N. Jansen, H. Y. Sohn, A. Becker, B. Klein, I. Schmid, S. Greil, S. Lehner, P. Bartenstein, T. Pfluger, and M. Hacker. 2012. 'Diagnostic role of whole-body [18F]-FDG positron emission tomography in patients with symptoms suspicious for malignancy after heart transplantation', *J Heart Lung Transplant*, 31: 958-66.
- Wenter, V., N. L. Albert, M. Brendel, W. P. Fendler, C. C. Cyran, P. Bartenstein, J. Friederichs, J. P. Müller, M. Militz, M. Hacker, and S. Hungerer. 2017. '[18F]FDG PET accurately differentiates infected and non-infected non-unions after fracture fixation', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44: 432-40.
- Wenter, V., J. P. Müller, N. L. Albert, S. Lehner, W. P. Fendler, P. Bartenstein, C. C. Cyran, J. Friederichs, M. Militz, M. Hacker, and S. Hungerer. 2016. 'The diagnostic value of [(18)F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43: 749-61.
- Wenter, V., N. N. Sommer, H. Kooijman, S. Maurus, M. Treitl, M. Czihal, C. Dechant, M. Unterrainer, N. L. Albert, and K. M. Treitl. 2018. 'Clinical value of [18F]FDG-PET/CT and 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of large vessel vasculitis and single-organ vasculitis of the aorta', *Q J Nucl Med Mol Imaging*. [Epub ahead of print]

## 5.3 Schriftenverzeichnis

Zum Zeitpunkt der Habilitation: 27 Veröffentlichungen in gelisteten Journalen  
(26 Originalarbeiten, davon 8 als Erstautor)

## 6. Abkürzungsverzeichnis

CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EANM	European Association of Nuclear Medicine
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglukose
FUO	fever of unknown origin
Ga	Gallium
GLUT	Glukosetransporter
HMPAO	Hexamethyl-Propylenamin-Oxim
HTx	Hertransplantation
IgG	Immunglobulin G
In	Indium
keV	Kiloelektronenvolt; $10^3$ eV
<sup>m</sup>	metastabil
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCA	Non specific cross reacting antigen
NPW	negativ prädiktiver Wert
PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	post injectionem
PPW	positiv prädiktiver Wert
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
ROC	Receiver operating characteristic
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SPECT	Single-Photon-Emissions Computertomographie
SUV	standard uptake value
SUV <sub>max</sub>	maximaler standard uptake value
SUV <sub>mean</sub>	mittlerer standard uptake value
SUV <sub>ratio</sub>	ratio standard uptake value
Tc	Technetium
UBI	Ubiquicidin
VISTA	Volumetric Isotropic TSE Acquisition

## **7. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mich über die Jahre hinweg tatkräftig unterstützt und gefördert haben und dadurch diese Habilitation erst ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen wissenschaftlichen Lehrern und Mentoren, Herrn Prof. Dr. Marcus Hacker und Frau PD Dr. Nathalie Albert, für die exzellente Zusammenarbeit, das große Engagement und die intensive Betreuung meiner Forschungsaktivitäten. Frau PD Dr. Nathalie Albert ist nicht nur meine Kollegin, sondern auch langjährige Freundin, die mich unterstützt und mir immer treu zur Seite steht. Sie ist für mich beruflich und privat ein Vorbild. Sie hat mir immer gezeigt, dass man alles erreichen kann. Diese Freundschaft hat einen großen Teil zu meiner Habilitationsarbeit beigetragen.

Ausdrücklich möchte ich auch meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, danken, der mich in meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung maßgeblich gefördert und unterstützt hat und die Voraussetzung für diese Habilitation geschaffen hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Kollegen aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau für die professionelle und erfolgreiche Zusammenarbeit mit konstruktiven Anregungen und spannenden Diskussionen bedanken; mein besonderer Dank gilt hier Herrn PD Dr. Sven Hungerer, dem Leitenden Arzt der Endoprothetik sowie Herrn Dr. Matthias Miltz, dem Leitenden Arzt der septischen Chirurgie.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Urologischen Klinik für die produktive und außerordentlich angenehme Zusammenarbeit, insbesondere möchte ich mich bei meinem Fachmentor Herrn Prof. Dr. Gratzke bedanken, der über die fachlichen Aspekte hinaus auch stets bei klinischen Fragestellungen eine große Hilfe war sowie meiner Kollegin und Freundin Frau Dr. Annika Herlemann, mit der die langen und forschungsintensiven Abende nicht nur ertragreich, sondern auch erfreulich unterhaltsam und kurzweilig waren.

An dieser Stelle möchte ich auch ein Wort des Dankes an meine radiologische Kollegin Frau PD Dr. Karla Treitl sowie an meine rheumatologische Kollegin Frau Dr. Claudia

Dechant richten, die mir mit viel Hingabe und Ausdauer die klinischen Aspekte unseres Forschungsvorhabens nähergebracht hat.

Meinen Kollegen aus der Nuklearmedizin möchte ich für das freundliche Arbeitsklima und die kollegiale Zusammenarbeit danken. An dieser Stelle möchte ich insbesondere zwei Personen erwähnen: Herrn PD Dr. Andrei Todica, der mich durch den Dschungel der Formalitäten der Habilitation geführt hat und Herrn Prof. Dr. Reinhold Tiling für die Bereitschaft, mein Fachmentor zu werden.

Allen Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an meinen Studien teilzunehmen, danke ich aus tiefstem Herzen für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung. Forschung ist eine elementare Grundlage für eine gute Patientenversorgung und für die Zukunft unserer Gesellschaft.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie für den Rückhalt, die Unterstützung und das aufgebrachte Verständnis bedanken: Meinen lieben Eltern Karin und Dr. Johannes Graute und Geschwistern Matthias und Andreas, die mich durch andauernde Förderung meiner persönlichen Entwicklung maßgeblich zu dem gemacht haben, was ich heute bin, sowie meinen Schwiegereltern für die herzliche Aufnahme in die Familie und die verständnisvolle Unterstützung. Der allerwichtigste Dank gilt jedoch meiner kleinen Familie, nämlich meinem Ehemann Roland, meiner Tochter Sophia und meinem Sohn Leonard. Ihr erfüllt mein Leben mit Liebe und Freude. Mein Mann hat mich stets bestärkt hat, wenn ich an mir gezweifelt habe und daher widme ich ihm diese Arbeit.