

**Stellungnahme zur  
Positronen-Emissions-Tomographie (PET)  
in Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen**

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
Vorbemerkung	2
A. Ausgangslage	3
A.I. Positronen-Emissions-Tomographie	3
A.II. Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie in Forschung und Klinik	4
A.III. Kosten und Betriebsbedingungen (Soll-Ausstattung)	11
A.IV. Ergebnisse der Erhebung	14
IV.1. Ausbaustand	14
IV.2. Personal- und Betriebsaufwendungen	17
IV.3. Angaben zur Forschung	17
IV.4. Angaben zur Krankenversorgung	19
IV.5. Forschungslimitierende Faktoren	20
A.V. Situation der Positronen-Emissions-Tomographie in ausgewählten Staaten	21
B. Stellungnahme	26
B.I. Allgemeine Gesichtspunkte	26
B.II. PET in Forschung und Krankenversorgung	27
II.1. Grundlagenforschung und klinische Forschung	27
II.2. Zum Einsatz der PET in der Krankenversorgung	32
B.III. Strukturelle Überlegungen	34
C. Zusammenfassung	37
Anhang	41

## **Vorbemerkung**

Der Wissenschaftsrat hat sich in den Jahren 1988 und 1994<sup>1</sup> bereits in Stellungnahmen zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) geäußert. Seither ist der Ausbau neuer Standorte fortgeschritten, weitere Installationen sind vorgesehen. Für den Wissenschaftsrat stellt sich daher erneut die Frage, an welchen Kriterien sich die künftige Nutzung der PET orientieren soll. Er hat zu diesem Zweck im Juli 2000 eine Arbeitsgruppe eingesetzt, die im Rahmen ihrer Arbeit im April 2001 eine Anhörung zum Thema "Ausbaustand und Perspektiven der Positronen-Emissions-Tomographie" durchgeführt hat.

Ziel des vorliegenden Berichts ist es, einen Überblick über den gegenwärtigen Ausbaustand zu geben und vor dem Hintergrund der mittlerweile fortgeschrittenen Entwicklung die wissenschaftspolitischen Kriterien zu überprüfen und ggf. neu zu definieren, an denen sich nicht nur der künftige Ausbau der PET in den Hochschulkliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, sondern auch der Fortbestand der bereits bestehenden PET-Einrichtungen orientieren soll. Der Bericht stützt sich auf die Auskünfte der Medizinischen Fakultäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, die im Jahr 2000 auf dem Weg einer standardisierten Erhebung erfaßt wurden, sowie auf die Ergebnisse der Anhörung zahlreicher Sachverständiger aus Forschung, Klinischer Medizin, Krankenversicherung und Industrie.

In der Arbeitsgruppe haben auch Sachverständige aus dem In- und Ausland mitgewirkt, die nicht Mitglieder des Wissenschaftsrates sind. Ihnen ist der Wissenschaftsrat zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Wissenschaftsrat hat die Stellungnahme am 13. Juli 2001 verabschiedet.

---

<sup>1</sup> Wissenschaftsrat: Stellungnahme zum Ausbau der Positronen-Emissions-Tomographie in der Medizin, in: Empfehlungen und Stellungnahmen 1988, Köln 1989, S. 289-303. Wissenschaftsrat: Bericht zum Ausbau der Positronen-Emissions-Tomographie in der Medizin, in: Empfehlungen und Stellungnahmen 1994, Bd. I., Köln 1995, S. 453-471.

## **A. Ausgangslage**

### **A.I. Positronen-Emissions-Tomographie**

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um ein vor fast 30 Jahren erstmals angewendetes nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das physiologische Funktionen und biochemische Prozesse (z.B. Stoffwechselprozesse, Transmitter-Rezeptor-Interaktionen, Signaltransduktion oder Genexpression) in ihrer zeitlichen Abfolge und räumlichen Verteilung im lebendigen Organismus darstellen kann, ohne diese in ihrem Ablauf zu stören und die chemische und physikalische Beschaffenheit des Organismus zu verändern. Das Verfahren beruht auf der chemischen Markierung stoffwechselrelevanter Moleküle mit kurzlebigen Radionukliden (Tracer), bei deren Zerfall Positronen entstehen, und der Aufzeichnung der von diesen Strahlen ausgelösten Strahlung in Form von Schnittbildern, die ein qualitatives und quantitatives Bild der entsprechenden Stoffwechselprozesse geben. Als Bindungssubstanzen eignen sich sowohl Moleküle des körpereigenen Stoffwechsels als auch Pharmaka. Zur Zeit gibt es etwa 16 Radiopharmaka, die verstärkt in der Praxis eingesetzt werden. Die breiteste Anwendung findet bisher Fluor-18-markierte Deoxyglucose (Fluorodeoxyglucose, FDG). Die geringe Menge der am Menschen eingesetzten Radioisotope bedingt eine geringe Strahlenexposition, die im allgemeinen der Größenordnung einer Röntgenuntersuchung entspricht. Ein besonderer Vorzug der PET liegt in ihrer Nachweisgenauigkeit. So ist es mit geringsten Mengen radioaktiver Substanzen möglich, kleinste Anreicherungen in einem Volumen von wenigen mm<sup>3</sup> zu erkennen und biochemische Vorgänge, die sich in Konzentrationsbereichen von weniger als 10<sup>-6</sup> mmol abspielen, darzustellen.

Die PET kann in unterschiedlichen Ausbaustufen betrieben werden. Bei der apparativen Ausstattung unterschied man bisher das vorrangig auf Forschungszwecke ausgerichtete Zentren-Konzept, bei dem ein Zyklotron zur Produktion radioaktiver Isotope, ein nuklearchemisches/radiopharmazeutisches Labor und ein Tomograph/Scanner im Sinne einer Forschungsorientierung eine Einheit bilden, vom Satelliten-Konzept, das nur über einen Tomographen verfügt und bei dem die Belieferung mit Radiopharmaka durch ein externes Distributionszentrum erfolgt. In jüngster Zeit haben sich zudem PET-Einrichtungen herausgebildet, die zwar auch im Besitz

eines Zyklotrons sind, dieses aber in erster Linie zur Selbstversorgung mit Tracern nutzen und hauptsächlich in der Krankenversorgung tätig sind. Die Untersuchungen an einem PET-Satelliten beschränken sich aufgrund des notwendigen Transportes der Tracer auf den Einsatz von Radionukliden, deren Halbwertszeit, abhängig von der Entfernung zwischen Zyklotron und Tomograph, mindestens eine Stunde beträgt, während bei Vorhandensein eines Zyklotrons auch Substanzen mit kürzeren Halbwertszeiten eingesetzt werden können. Von besonderer Bedeutung für die Arbeit eines eigentlichen PET-Forschungszentrums (zur Definition siehe Seiten 12, 29) ist das Vorhandensein eines nuklearchemischen resp. radiopharmazeutischen Labors, in dem die Synthese bekannter Untersuchungssubstanzen und die Entwicklung neuer Tracer einschließlich deren Validierung stattfindet.

#### **A.II. Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie in Forschung und Klinik**

Als nuklearmedizinische, biochemische Methode hat die PET, die in den 70er Jahren eingeführt wurde, eine kontinuierliche technische Entwicklung erfahren. In den letzten beiden Jahrzehnten wurden wesentliche methodische und apparativ-technische Voraussetzungen der PET für eine routinemäßige klinische Nutzung erarbeitet sowie klinische Anwendungen, zunächst vorwiegend in der Neurologie und der Kardiologie, etabliert. In den letzten zehn Jahren wurden vermehrt onkologische Fragestellungen mit der PET-Technologie erforscht. Inzwischen findet bei dieser Indikation die häufigste klinische Anwendung statt. Seit 1978 wird in einer Vielzahl von Publikationen über die klinische Bedeutung berichtet. Im Anschluß an die Stellungnahme des Wissenschaftsrates aus dem Jahr 1994 erarbeiteten Nuklearmediziner zusammen mit ihren jeweiligen klinischen Partnern Konsensuspapiere für die Bereiche Onkologie (1996, 1997, 2000), Neurologie (1998) und Kardiologie (1996, 2001), die die Wertig-

keit der PET für die verschiedensten Indikationen diskutieren und klassifizieren.<sup>2</sup>

In der Grundlagenforschung zu PET geht es zu einem großen Teil um die Suche nach biochemischen Verbindungen, mit denen Durchblutung, Energiestoffwechsel und Signalübermittlung in Organen und Körperregionen dargestellt werden können. Der Nuklearchemie und Radiopharmazie kommt deshalb eine Schlüsselrolle bei der Weiterentwicklung der PET zu. Bis heute sind in der wissenschaftlichen Literatur weit über 500 PET-Radiopharmaka beschrieben, von denen bisher jedoch nur ein sehr kleiner Teil eine Bedeutung für die diagnostische Anwendung erlangt hat. Die Möglichkeit, spezifische und höchst selektive Radiotracer für genau definierte physiologische oder pharmakologische Funktionen zu entwickeln, ist bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Wesentliche Voraussetzung für den Einsatz eines Tracers ist die Entwicklung und Validierung physiologischer und biochemischer Modelle zur Interpretation gewonnener Meßsignale. Ein gezieltes und damit effizientes Vorgehen ermöglichen u. a. die Anwendung des radiopharmazeutischen Konzepts des "Metabolic Trapping" sowie der Einsatz markierter Enzyminhibitoren, sog. maßgeschneiderter Proteine bzw. Peptide und viraler Vektoren. Bislang wurden insbesondere Indikatoren zur Quantifizierung biochemischer und physiologischer Grundfunktionen an Gehirn und Herz, wie Blutfluß, Sauerstoffverbrauch und Glucose-, Aminosäuren- und Fettstoffwechsel entwickelt. Für Tumoren sind als prognostische Indikatoren Proliferations- und Hypoxiemarker in Entwicklung, zudem existiert eine Palette an Radioliganden für Neurotransmittersysteme.

---

<sup>2</sup> Vgl. u.a. N. Reske et al.: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz, in: Nuklearmedizin 35 (1996), S. 42-52. T. Konsensus - Onko-PET, in: Nuklearmedizin 8 (1997), S. 45f. Kuwert u.a.: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie. Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz, in: Der Nervenarzt 12 (1998), S. 1045-1060. PET- Arbeitsgruppe/Arbeitskreis Nuklearkardiologie: Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie, in: Zeitschrift für Kardiologie 85 (1996), S. 453-468. M. Schäfers (AK "Positionsbericht Nuklearkardiologie"): Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht vom 30.04.2001 (noch nicht veröffentlicht).

In der jüngsten Vergangenheit wurden PET-Verfahren zur Analyse folgender physiologischer Funktionen und Stoffwechselfvorgänge etabliert:

- Regionale Durchblutung und Sauerstoffverbrauch,
- Substratstoffwechsel und Enzymaktivitäten,
- Signalübermittlung (Rezeptorbindung und Biochemie von Neurotransmittern und Hormonen).

Es folgt eine kurze Übersicht über die einzelnen Einsatzgebiete der Positronen-Emissions-Tomographie.

In der **Neurologie** ist die PET zunächst primär zu Forschungszwecken eingesetzt worden. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse, die Weiterentwicklung der Kamertechnologie und die vermehrte Verbreitung der PET eröffnen auch Perspektiven einer klinischen Anwendung. Insbesondere für die Therapiesteuerung wird der Einsatz von PET diskutiert.

In der neurologischen Grundlagenforschung wird PET als eine Methode eingesetzt, die Stoffwechselprozesse, Signalübermittlung, Rezeptorsysteme und Durchblutung bzw. zerebrale Aktivierungen messen kann. Während im Bereich von "Aktivierungs-Untersuchungen" bei gesunden Probanden, d.h. in der Lokalisation von Hirnfunktionen, die PET derzeit durch das Verfahren der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) weitgehend verdrängt worden ist, liegt ihr Vorteil weiterhin darin, daß äußerst geringe Substanzkonzentrationen nachgewiesen werden können. Damit ermöglicht die PET die Untersuchung von z.B. Rezeptorbindung resp. der Regulation von Neurotransmittersystemen. Neuere Untersuchungen zielen insbesondere auf die Erfassung der Interaktion verschiedener Rezeptorsysteme ab. Die Markierung von physiologischen Substraten unterschiedlicher Stoffwechselprozesse macht PET zur effektivsten Methode für in-vivo-Untersuchungen pathophysiologischer Vorgänge. In diesem Bereich kann der Beitrag von PET zur Grundlagenforschung derzeit durch keine andere Methode ersetzt werden.

In der klinischen Anwendung in der Neurologie erhofft man sich vom Einsatz der PET in erster Linie bessere diagnostische Möglichkeiten und Therapieplanungen für Krankheiten wie Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und chronische Schizophrenie. Zur Lokalisation Epilepsie-auslösender Herde wurde PET bei Patienten mit unterschiedlich lokalisierter fokaler Epilepsie erfolgreich in Kombination mit anderen Verfahren eingesetzt und ist in dieser Indikation besonders in den USA etabliert. Wenngleich der Einsatz der PET die Behandelbarkeit von Hirntumoren nicht grundsätzlich verbessert hat, kann die PET einen Beitrag zur Unterscheidung von Tumorgewebe und Hirnschwellung resp. Narbengewebe leisten; vorgeschlagen wird auch der Einsatz zur früheren Beurteilung eines Therapieansprechens bei Hirntumoren. Nach einem Schlaganfall läßt sich mit Hilfe der PET die Vitalität des geschädigten Gewebes und damit dessen Regenerationsfähigkeit bestimmen, womit der Erfolg der Akuttherapie und möglicherweise auch der späteren Rehabilitationsbehandlung besser eingeschätzt werden können. Zusammenfassend liegt derzeit die Bedeutung der PET in der klinischen Neurologie vor allem in klinisch-wissenschaftlichen Studien an ausgewählten Patientengruppen begründet. Für die breitere klinische Anwendung wird die therapierelevante Aussagekraft von PET-Ergebnissen im Vergleich zu Konkurrenzmethoden wie Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT), MRT oder Ultraschall überprüft werden müssen.

Im Grenzgebiet zur Psychiatrie hat die PET besonders in der Frühdiagnostik und Differenzialdiagnostik von Demenzen Bedeutung erlangt, die mit der beginnenden Verfügbarkeit von den Verlauf verzögernden Medikamenten an klinischer Relevanz gewinnen. Psychiatrische Fragestellungen werden in mehreren Zentren mittels der PET untersucht, wobei aber nur vereinzelt PET-Methoden zur Beurteilung von Therapie-Effekten - Rezeptor-Okkupanz von Neuroleptica - herangezogen wurden. Zudem wurden in den letzten Jahren Untersuchungen zu den neurobiologischen Korrelaten der Schizophrenie, endogenen Depression und Suchterkrankungen durchgeführt.

In der **Onkologie** können mit Hilfe der PET Tumorstoffwechsel und spezifische pathophysiologische Prinzipien zum Nachweis von Tumorkalisation und -ausbreitung nutzbar gemacht werden. So ist es möglich, Tumorgewebe exakt von Nachbarstruk-

turen zu differenzieren und damit z. B. Narbengewebe von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden und Metastasen nachzuweisen bzw. auszuschließen. Dies ermöglicht, das Ausmaß einer Krebserkrankung bei der Primärdiagnose festzustellen, in Abhängigkeit davon eine patientenspezifische Therapiestrategie festzulegen und diese in ihrer Wirksamkeit zu überwachen.

Prinzipiell kann PET bei der Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen mit folgenden diagnostischen Zielen eingesetzt werden:

- zur Unterscheidung von malignen und benignen Prozessen (zum Beispiel in der Lunge)
- zur Festlegung der Tumorausbreitung bei der Primärdiagnose (prätherapeutisches "Staging"),
- zur Beurteilung des Ansprechens auf die eingeleitete Therapie,
- zur Erfassung eines Rezidivs.

Größere klinische Erfahrungen, insbesondere im Vergleich zur konventionellen Diagnostik mit Computertomographie (CT), liegen für eine Reihe von Tumorerkrankungen vor (nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome, kolorektale Karzinome, Maligne Lymphome, Melanome und Mamma-Karzinome). Laufende klinische Studien, z. B. bei nicht-seminomatösen Keimzelltumoren, Kopf-Hals-Tumoren und Magenkarzinomen, überprüfen derzeit den Stellenwert der PET-Diagnostik im Vergleich zur konventionellen Diagnostik an angemessenen Patientenzahlen.

Die künftige Perspektive, Genexpression in-vivo mit Hilfe der PET sichtbar zu machen, eröffnet das Potential, genotypische Veränderungen von Zellen in der Initialphase der malignen Transformation von Zellen zu erkennen und genetische Polymorphismen zu erfassen, die eine Prädiktion des Ansprechens beispielsweise auf eine Zytostatika-Therapie ermöglichen könnten.

In der **Kardiologie** hat die PET in erster Linie Bedeutung für die Beurteilung der Myokardvitalität, unter anderem bei Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzerkrankung und Insuffizienz des Herzmuskels. Aufgrund der Stoffwechselaktivität, ins-



besondere der Aufnahme des Glucoseanaloges FDG im Vergleich zur regionalen Perfusion, kann die Gewebevitalität spezifisch identifiziert werden. Dem kommt in der präoperativen kardialen Diagnostik besondere Bedeutung zu. Von klinischer Bedeutung ist darüber hinaus auch die Diagnose der koronaren Herzerkrankung sowie die Bestimmung ihres Schweregrades. Der Einsatz der PET ist somit in der Kardiologie auf wenige, allerdings klinisch sehr wichtige Indikationen limitiert.

Neuere Forschungen untersuchen das Verhältnis von neuronalen Signalen, Substratstoffwechsel und Perfusion des menschlichen Herzens. Die Methodik zur Messung des regionalen Myokard-Flusses ist mittlerweile so weit gereift, daß sie routinemäßig eingesetzt werden kann. So wird sie beispielsweise zur Bestimmung der Funktion der menschlichen Koronarzirkulation und deren Anpassung u.a. auf chronische Veränderungen des Kreislaufs angewandt. Auch lassen sich mit dieser Messung nachteilige Effekte von Risikofaktoren auf die Koronarfunktion nachweisen. Eventuell werden Messungen des Myokard-Flusses künftig auch die Aufdeckung des Entwicklungsprozesses koronarer Arteriosklerosen und dadurch die Erkennung koronarer Arterienerkrankungen schon im Frühstadium möglich machen. Überdies ist davon auszugehen, daß die Auswirkungen der Risikofaktor-Einschränkung auf die koronare Funktion, wie sie durch Änderung des Lebensstils, die Einnahme Cholesterinspiegel-senkender Medikamente und Diabetes-Kontrolle zu erreichen ist, objektiviert werden können. Die Anwendung der PET im Bereich der "Gen-Diagnostik" befindet sich derzeit noch im experimentellen Stadium, erscheint jedoch insbesondere im Kontext mit dem Versuch einer kardialen Gentherapie zukunftssträftig.

Der schnelle Fortschritt in der biomedizinischen Grundlagenforschung und insbesondere der Genom- und Proteomforschung läßt die Anwendung einer Fülle neuer Biomoleküle als Nachweissubstanzen für biochemische, physiologische und pathophysiologische Untersuchungen mit Hilfe der PET erwarten. Mit ihrer Hilfe könnten dann im lebenden Organismus (in-vivo) und ohne die Notwendigkeit zur Entnahme von Gewebeproben (nicht-invasiv) beispielsweise die Aktivität von Erbinformationen (Genexpression), (krankhafte) Veränderungen im Stoffwechsel von Zellen und Geweben, die Interaktionen des Immunsystems mit Tumorgewebe oder der Signalaustausch zwischen Nervenzellen sichtbar gemacht werden. Aufgrund der Kombination

von biochemischer Spezifität und hoher Empfindlichkeit wird die PET, neben anderen Verfahren der Bildgebung, eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung dieser als „**Molecular Imaging**“ bezeichneten Methoden zugewiesen.<sup>3</sup> Diese Techniken erlauben eine bedeutende Erweiterung der experimentellen Untersuchungsmöglichkeiten für die biochemische und molekularbiologische Forschung. So kann die Messung in teuren genetisch veränderten Tiermodellen in ausreichender Zahl wiederholt werden, womit die experimentelle Reproduzierbarkeit gesichert ist. Pharmakologische Studien können damit bereits auf der in-vivo Ebene durchgeführt werden, bevor sie in die klinische Forschung und später in die klinische Routine umgesetzt werden. In den nächsten Jahren ist mit einem zusätzlichen Bedarf an PET-Geräten für die Untersuchung von Kleintieren zu rechnen, der aufgrund anderer technischer Anforderungen grundsätzlich nicht mit der jetzigen Geräte-Generation abgedeckt werden kann.

Gegenwärtig zielen weitere Ansätze der Anwendung der PET in der **Pharmakologie/Arzneimittelforschung** auf die Bewertung von neuen oder etablierten (Radio-)Pharmaka. Ein wichtiger Forschungsansatz besteht darin, Arzneimittel nach radioaktiver Markierung auf ihre Verteilung im Organismus und Targeting als Voraussetzungen ihrer Wirksamkeit hin zu prüfen ("In-vivo-Pharmakologie"). Auch für die Anwendung in der Pharmakologie ist dabei entscheidend, daß mit PET kleine Mengen erfaßt werden können.

Zentral wirksame Substanzen können daher ohne pharmakodynamische Wirkung appliziert und die Messungen gegebenenfalls in kurzen Intervallen wiederholt werden. Über die Bestimmung der Verteilung und Affinität der Bindungsstellen mit Hilfe radiomarkierter Testsubstanzen durch Vergleich der Daten mit Ergebnissen aus Tierversuchen sowie durch die Bestimmung von Dosis-Reaktions-Profilen der markierten Teststoffe wird es langfristig möglich sein, die am besten geeigneten Wirkstoffe für

---

<sup>3</sup> Das National Cancer Institute in den USA wird in den nächsten Jahren 500 Mio. Dollar zur Förderung des Molecular Imaging ausgeben. Mit dem Ziel, ein Zentrum für Molecular Imaging zu etablieren, wurde im Februar dieses Jahres die Imaging Research Solutions Ltd. (IRSL) als Joint Venture zwischen dem „Hammersmith Hospital Cyclotron Unit“, einem weltweit anerkannten PET-Zentrum, und „Nycomed Amersham“, einem der führenden Unternehmen im Bereich biomedizinischer Diagnostika, geschlossen.

eine therapeutische Anwendung beim Menschen zu identifizieren und zu charakterisieren.

Es gibt inzwischen zahlreiche Hinweise darauf, daß beispielsweise die Wirksamkeit antipsychotischer oder auch gegen maligne Tumoren gerichteter Wirkstoffe in klinisch und biologisch heterogenen Patientengruppen auf einer komplexen Interaktion dieser Substanzen mit vielen verschiedenen, körpereigenen Rezeptorsystemen basiert. Die PET bietet in diesem Kontext die Möglichkeit, die zu testenden Substanzen an ihrem eigentlichen molekularen Wirkungsort genauer zu charakterisieren und damit Aussagen über ihre Wirksamkeit zu treffen. Der Identifizierung relevanter Interaktionssysteme wird dabei eine Schlüsselrolle zufallen, nicht zuletzt um eine Aufklärung derjenigen Mechanismen zu erreichen, die individuell begründeten, d. h. patientenspezifischen Arzneimittelresistenzen, aber auch positiven Reaktionen auf eben diese Substanzen zugrunde liegen.

### **A.III. Kosten und Betriebsbedingungen (Soll-Ausstattung)**

Investitionskosten und laufende Aufwendungen sind davon abhängig, ob es sich um eine Einrichtung mit Zyklotron, Tomograph und Radiopharmazie-Labor oder einen Satelliten-Standort handelt, der von anderen Einrichtungen mit den erforderlichen Radionukliden beliefert wird. Die Investitionskosten für ein voll ausgebautes PET-Zentrum betragen je nach Ausstattung 10 bis 15 Millionen DM, für einen "Satelliten" liegen die Kosten zwischen 2 und 6 Millionen DM. Neben den Kosten für den Tomographen und das Zyklotron sind für Zentren Ausgaben für die Einrichtung des radiopharmazeutischen Labors erforderlich. Einbaukosten von mindestens 1 Million DM kommen hinzu, können aber je nach örtlichen Gegebenheiten (Standort, Strahlenschutzauflagen etc.) um ein Mehrfaches darüber liegen. Als Mindestausstattung an Laborflächen für ein PET-Zentrum ist eine Fläche von rd. 200 – 300 m<sup>2</sup> erforderlich.

Für die Abschätzung der laufenden Kosten einer PET-Einrichtung ist die jeweilige Ausrichtung auf Krankenversorgung und Forschung von entscheidender Bedeutung. Es muß in diesen Überlegungen von drei unterschiedlichen Modellen ausgegangen

werden. Der primär klinische Einsatz der PET kann in einer Nuklearmedizinischen Klinik und Praxis erfolgen, wobei das PET-Gerät wie eine Gamma-Kamera in die Gesamtorganisation integriert ist. Bei hauptsächlich onkologischen Anwendungen kann im Durchschnitt pro Stunde ein Patient untersucht werden. Damit sind 8 – 12 Patienten-Untersuchungen pro Tag möglich. Für den Betrieb einer solchen Einrichtung sind zwei medizinisch-technische Assistenten notwendig. Die ärztliche und technische Betreuung des Gerätes kann im Verbund der gesamten nuklearmedizinischen Einrichtung gewährleistet werden.

Bei einer universitären PET-Einrichtung, in der Krankenversorgung und klinische Forschung ungefähr zu gleichen Teilen durchgeführt werden, ist die Zahl der Patientenuntersuchungen abhängig von den Forschungsprotokollen, so kann beispielsweise eine Hirnuntersuchung mit O-15-Wasser und einem C-11-Tracer bis zu drei Stunden in Anspruch nehmen. Als Grundausstattung ist von drei MTAs bzw. zwei MTAs und einer Schwester sowie einem dezidierten PET-Arzt auszugehen. Zusätzlich muß die personelle Infrastruktur zur EDV-Datenverarbeitung und Archivierung gewährleistet sein (1 Programmierer).

In einer primär wissenschaftlichen PET-Einrichtung, die auf Methodenentwicklung sowie experimentelle und klinische Forschung ausgerichtet ist, ist es sinnvoll, eine Zyklotron-Einrichtung mit mindestens zwei PET-Geräten zu kombinieren, um die Leistung der radiopharmazeutischen Produktion entsprechend zu nutzen. Die personelle Infrastruktur, die eine internationale Konkurrenzfähigkeit in der Wissenschaft ermöglicht, hängt in ihrer speziellen Zuordnung von der jeweiligen wissenschaftlichen Schwerpunktsetzung der Einrichtung ab. Sie sollte aber grundsätzlich mindestens 16 Personen umfassen, um den Anforderungen der Radiopharmazie, der Physik wie der klinischen Anwendung gerecht zu werden. Im Einzelnen ist von folgender Personalausstattung auszugehen: 3 Ärzte, 5 medizinisch-chemische Assistenten, 3 Chemiker, 1 Physiker, 1 Zyklotron-Operator, 1 Systemadministrator, 1 Biologe und 1 "Research-Nurse". Diese personelle Ausstattung bildet zudem die notwendige Basis, erfolgreich Drittmittel einzuwerben, die zur Ergänzung und Erweiterung des Forschungsprofils eingesetzt werden können. Mit steigender Zahl an Forschungsprojekten kommt der Einrichtung einer Koordinatorenstelle im Sinne einer effizienten Forschungsorganisa-

tion eine besondere Bedeutung zu. Bei der Drittmittelinwerbung solcher Einrichtungen ist der fachspezifische Mehraufwand, auch von technischer Seite, generell mit zu bedenken. Für ein PET-Forschungszentrum ist unter den genannten Randbedingungen jährlich, zusätzlich zu den Personalkosten, ein Betrag nicht unter einer Million DM an laufenden Grundkosten für Sachmittel und Geräte anzusetzen, der nicht minimierbar ist.

Voraussetzung für die Kostenerstattung einer PET-Untersuchung durch die gesetzlichen Krankenkassen ist die "Standortgenehmigung" der auf Landesebene etablierten Großgeräteausschüsse, die sich aus Vertretern der Landesverbände der gesetzlichen Krankenkassen, der Landeskrankenhausgesellschaft, der Kassenärztlichen Vereinigungen und der für die Gesundheit zuständigen Landesbehörde zusammensetzen. Für die Abrechnung von Untersuchungen gibt es keine allgemein verbindliche Regelung. Während PET-Untersuchungen für Privatpatienten nach der Gebührenordnung der Ärzte (GOÄ) seit 1996 abrechenbar sind, ist dies für Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur bedingt der Fall und wird zudem regional unterschiedlich gehandhabt. Einzelfälle werden bisher im Rahmen von Sondervereinbarungen durch die jeweiligen Krankenkassen vergütet. Für stationäre Kassenpatienten ist es an einigen Standorten gelungen, im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen ein Globalbudget für PET zu erzielen. Für ambulant durchzuführende PET-Untersuchungen bei GKV-Patienten ist eine Einzelgenehmigung durch die Krankenkassen nach Rücksprache mit dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) notwendig.

Mit der Neufassung des § 135 Abs. 1 SGB V im Jahr 1997 erhielt der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen den erweiterten Auftrag, neben den neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch die bereits zu Lasten der GKV erbrachten vertragsärztlichen Leistungen auf ihren diagnostischen und therapeutischen Nutzen, auf ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit zu überprüfen. Die von ihm zu diesem Zweck aufgestellten Richtlinien für die Beurteilung neuer Diagnose- und Therapieverfahren gelten auch für den MDK. Im Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen gehört die PET derzeit zu den aktuellen Beratungsthemen, deren Behandlung allerdings erst in der Anfangsphase steht.

## **A.IV. Ergebnisse der Erhebung**

Der Wissenschaftsrat hat im Vorfeld seines Berichts zum Ausbau der PET in der Medizin aus dem Jahr 1994 erstmals eine bundesweite Umfrage zu dieser Thematik durchgeführt. Um die Entwicklung seitdem einschätzen zu können und den aktuellen Ausbaustand der PET in Deutschland belegen zu können, wurde Ende 2000 erneut eine Erhebung bei den Medizinischen Fakultäten und den öffentlich finanzierten außeruniversitären PET-Einrichtungen durchgeführt. Der Bitte des Wissenschaftsrates kamen die angesprochenen Einrichtungen ohne Ausnahme nach. Ihnen allen weiß sich der Wissenschaftsrat zu Dank verpflichtet. Das gilt in gleichem Maße für die Sachverständigen und Experten aus Forschung, Klinischer Medizin, Industrie und Krankenversorgung, die im Rahmen einer Anhörung zu Stand und Perspektiven der PET-Technologie zur Verfügung standen.

### **IV.1. Ausbaustand**

In Deutschland gab es Anfang 2001 insgesamt 32 öffentlich finanzierte PET-Einrichtungen (1993: 17 PET-Einrichtungen), davon vollausgestattet dreizehn PET-Zentren an Universitäten und vier PET-Zentren an außeruniversitären Einrichtungen der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren (HGF), der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) und der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL) angesiedelt. Bei den übrigen fünfzehn Einrichtungen handelte es sich um universitäre Standorte ohne Zyklotron (Satelliten-PET); (vgl. Abb. 1).

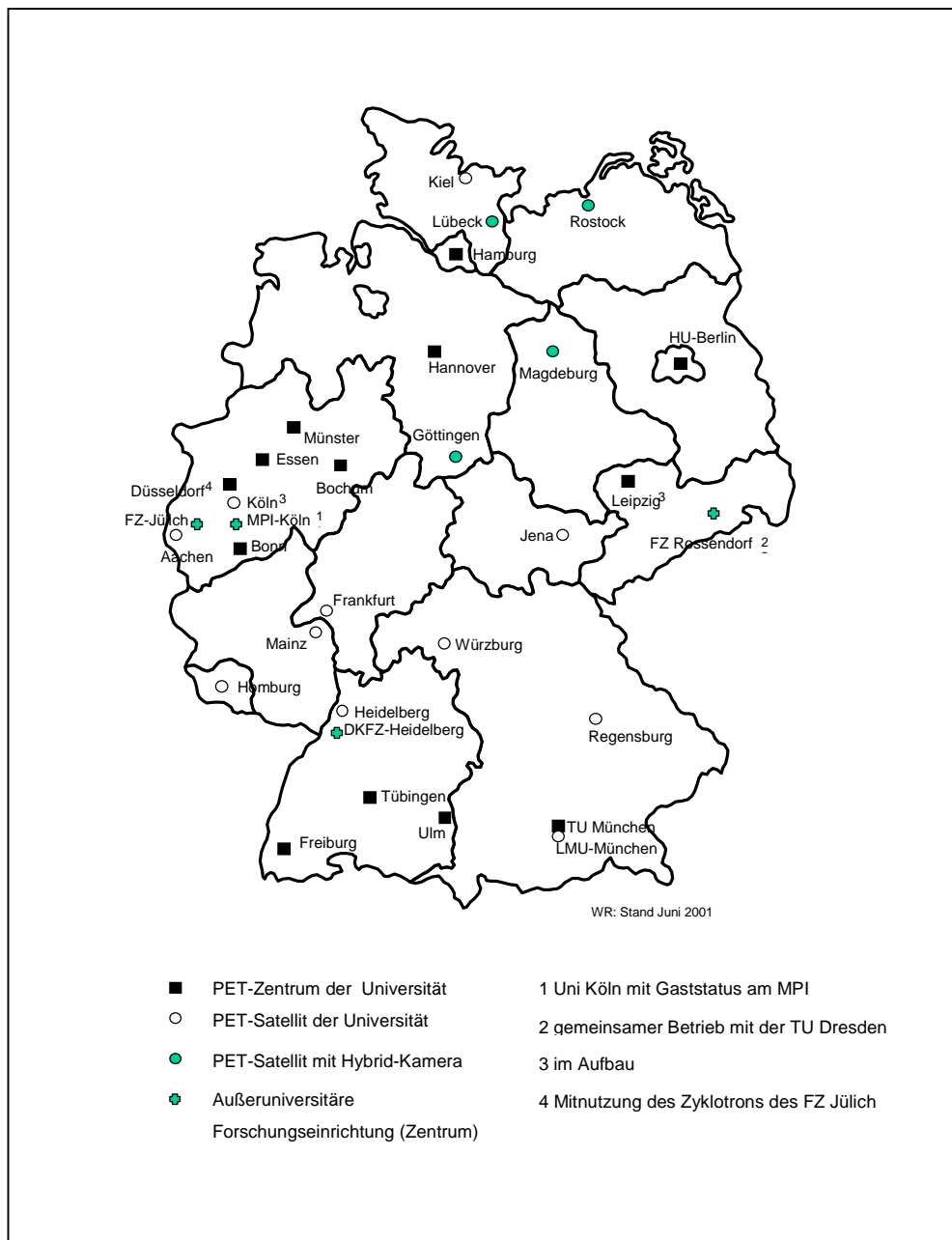


Abb.1: Standorte öffentlich finanzierter PET-Einrichtungen

Auf mittlerweile jahrzehntelange Erfahrungen mit der PET können das Forschungszentrum Jülich (FZJ) in Zusammenarbeit mit der Universität Düsseldorf (1979), die Medizinische Hochschule Hannover (1980), das Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln (1981) und das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg (1985) zurückblicken. Weitere, überwiegend über das HBFEG finanzierte

Standorte kamen insbesondere in den Jahren 1991 bis 1995 dazu: Essen (1991), Ulm, Aachen (1992), Bochum, TU München (1993), Bonn, Hamburg, Tübingen (1994), Freiburg, Homburg, Münster (1995). In einer zweiten Welle folgten 1997 bis 2000 weitere PET-Einrichtungen in Mainz, München (LMU), Lübeck, Regensburg (1997), Berlin (Humboldt-Universität), Göttingen, Kiel (1998), Heidelberg, Leipzig, Magdeburg, Rostock (1999) und Würzburg (2000). Bundesländer mit der größten Dichte an PET-Einrichtungen sind Nordrhein-Westfalen mit sieben und Baden-Württemberg mit fünf Einrichtungen. Die Einrichtung von PET-Anlagen in den neuen Bundesländern hat erst Mitte der 90er Jahre eingesetzt. Sie hat dort noch keinen flächendeckenden Ausbaustand erreicht.

Die meisten PET-Einrichtungen wurden mit Mitteln nach dem HBMG und anderen öffentlichen Mitteln finanziert. Das PET-Zentrum Bad Oeynhausen, das in Kooperation mit der Ruhr-Universität Bochum im Rahmen des "Bochumer Modells" betrieben wird, ist insofern ein Sonderfall, als es mit überwiegend öffentlichen Mitteln finanziert, aber in Zusammenarbeit mit Forschung und Lehre privatwirtschaftlich geführt wird. Eine privatwirtschaftliche Form der Finanzierung (Kooperation, Miete, Leihgabe) wurde unter anderem an den Standorten Freiburg, Kiel, Lübeck, Regensburg und Würzburg gefunden. Über die öffentlichen Budgets hinaus werden immer mehr PET-Installationen in den letzten Jahren durch privates Kapital niedergelassener Ärzte finanziert.

Die Erhebung bei allen Medizinischen Fakultäten hat darüber hinaus ergeben, daß sich weitere sieben Universitätsklinika um den Aufbau eines PET-Zentrums und weitere fünf Universitätsklinika um die Einrichtung eines PET-Satelliten und (zumindest teilweise) die Aufnahme entsprechender Investitionen in den Rahmenplan für den Hochschulbau bemühen wollen. Der Planungsstand ist allerdings unterschiedlich und reicht von ersten internen Planungen bis hin zur bereits erfolgten Antragstellung im Rahmen des Großgeräteverfahrens. Aufgrund der teilweise bereits jahrzehntelangen Existenz bestimmter Anlagen und damit eines gewissen Alters der Geräte wird die Frage der Ersatzbeschaffungen in naher Zukunft an Bedeutung gewinnen.



## **IV.2. Personal- und Betriebsaufwendungen**

Die voll ausgebauten universitären PET-Zentren verfügen derzeit über durchschnittlich 15 Mitarbeiter inklusive Drittmittelpersonal. Im Vergleich dazu weisen die öffentlich finanzierten PET-Zentren an außeruniversitären Standorten im Durchschnitt rd. 21,5 Mitarbeiter aus. Deutlich unterhalb dieser Werte liegt die Mitarbeiterzahl bei universitären PET-Einrichtungen ohne Zyklotron. Dort sind es im Schnitt vier Mitarbeiter, die jedoch im Fall von existierenden Kooperationen über externes Personal Ergänzung finden können. Ca. ein Drittel der Mitarbeiter in den PET-Zentren finanziert sich über Drittmittel.

Die Betriebsaufwendungen (Personal, Verbrauchsmittel, gerätespezifische Kosten) liegen bei den universitären PET-Zentren zwischen rd. 1,5 und 3,5 Millionen DM pro Jahr und bei rd. einer Million DM an PET-Standorten ohne Zyklotron.

Die personelle und sächliche Ausstattung der meisten universitären PET-Zentren liegt nach wie vor unter der Ausstattung, die außeruniversitär betriebenen PET-Zentren zur Verfügung steht, erfüllt jedoch in etwa die bisherigen Vorgaben des Wissenschaftsrates. Deutlicher ist der Abstand zu den PET-Satelliten, die über nur rd. ein Viertel des Personals verfügen, das in PET-Zentren zur Verfügung steht, und die auch bei den Betriebsaufwendungen deutlich zurückstehen. Damit erklärt sich bis zu einem gewissen Grad auch die eher niedrige Untersuchungsfrequenz, auf die später noch eingegangen wird (siehe auch Kapitel A.IV.4.).

## **IV.3. Angaben zur Forschung**

Auf die Frage nach grundlagenorientierten, experimentellen und klinischen Studien wurde von den PET-Einrichtungen eine Fülle von unterschiedlichen Themen genannt, die durch Veröffentlichungen belegt sind. Aus den Angaben der befragten Einrichtungen, die sich auf den Zeitraum von 1995 bis 2000 beziehen und deshalb nur bedingt das Gründungsjahr der jeweiligen Einrichtung berücksichtigen, können keine statistisch genauen Ergebnisse gewonnen werden, es lassen sich jedoch bestimmte Trends ablesen. Die Existenz eines eigenständigen, einrichtungsbezogenen PET-

Forschungsprogramms, in das auch die Radiopharmazie eingebunden ist, gab knapp ein Drittel aller befragten Einrichtungen an. Von den insgesamt gut 1.000 angeführten PET-spezifischen Publikationen stammte die Hälfte (52 %) von drei Forschungsstandorten (Köln, München, Jülich). Die meisten Publikationen erfolgten in der Neurologie (246 = 24 %), gefolgt von der Onkologie (211 = 21 %), tierexperimentellen und radiopharmazeutischen Publikationen (166 = 16 %) und der Kardiologie (112 = 11 %). Der Anteil für Publikationen mit  $^{11}\text{C}$ -markierten Substanzen, die als Indikator für die Nutzung von PET zur in-vivo Analyse physiologischer Prozesse herangezogen werden können, fiel mit 6 % verhältnismäßig niedrig aus. In allen größeren Publikationsbereichen ist eine jeweilige "Spitzengruppe" zu erkennen, die sich deutlich von ihrem Umfeld abhebt und deren Forschungen internationalen Rang für sich beanspruchen können. Das gilt insbesondere für die Arbeitsfelder Neurologie (Köln, München, Jülich), Kardiologie (München, Aachen, Freiburg) und Radiopharmazie/Tierexperiment (Jülich, Mainz, München, Rossendorf, Tübingen), weniger deutlich für die Onkologie (Ulm, München, Aachen). In diesen Spitzengruppen finden sich, bis auf eine Ausnahme, lediglich voll ausgestattete PET-Zentren, die bis auf ein Max-Planck-Institut und zwei Großforschungseinrichtungen an Universitäten angesiedelt sind.

Eine klare Unterscheidung in grundlagenorientierte Studien einerseits und patientenorientierte Studien andererseits läßt das vorliegende Material nicht zu. Allerdings dürfte davon auszugehen sein, daß die Zahl der klinischen Validierungsstudien (mit ausreichenden Fallzahlen) deutlich geringer ist, als es die große Zahl der in Bearbeitung befindlichen Themen erwarten läßt. Für die Weiterentwicklung von PET, so wurde von den Befragten kritisiert, mangle es nach wie vor an breit angelegten Multi-Center-Studien zur Evaluierung der klinisch/diagnostischen Wertigkeit und des kosteneffektiven Einsatzes von PET in der Krankenversorgung. Als nicht ausreichend wurde zudem die Zahl der in Kooperation mit pharmazeutischen Unternehmen laufenden Forschungsprojekte zur Entwicklung von Radiopharmaka eingestuft. Was die Anzahl drittmittelgeförderter Forschungsprojekte anbelangt, so ist auch hier eine führende Gruppe zu erkennen, die weitgehend identisch ist mit der publikationsstarken Gruppe. Lediglich drei Einrichtungen (München, Aachen, Mainz) können für den Zeit-

raum von 1995 bis 2000 mehr als zwanzig solcher Projekte angeben. Alle übrigen PET-Einrichtungen folgen mit deutlichen Abständen.

#### **IV.4. Angaben zur Krankenversorgung**

Den Ergebnissen der Erhebung zufolge haben zwölf Einrichtungen besondere Vergütungsvereinbarungen mit den zuständigen Krankenkassen getroffen, unter diesen fünf PET-Zentren und sieben Satelliten-PET. 1993 traf dies für nur drei PET-Einrichtungen zu. Die Patienten stammen zum überwiegenden Teil aus dem stationären Bereich. Der Kostenbetrag für eine Behandlung schwankt zwischen knapp 1.000 DM und im Höchstfall 3.000 DM, durchschnittlich liegt er bei rd. 1.500 DM. Als kontraproduktiv wurden die bestehenden Vergütungsregelungen eingestuft, auch wenn eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung bei den durch die Konsensuskonferenzen akzeptierten diagnostischen Fragestellungen in der Regel möglich sei. Das Genehmigungsverhalten der Kassen und Medizinischen Dienste wurde von vielen Befragten als außerordentlich restriktiv und vielfach der klinischen Fragestellung nicht angemessen empfunden.

Auf die Frage, ob die PET eine klinische Routinemethode sei, antwortete die Mehrzahl der befragten Einrichtungen, daß der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung mittlerweile zum Standard in der Patientenversorgung gehöre. Unterschiede bestanden jedoch, je nach eigenen Schwerpunkten der befragten Einrichtungen, in der Einschätzung des Stellenwerts der PET für die diversen Anwendungsbereiche, eine Differenzierung nach Indikationen wurde für notwendig gehalten. Als Haupteinsatzgebiet wurde aber nahezu übereinstimmend die Onkologie bezeichnet, dort sei bei ausgewählten klinischen Fragestellungen mit deutlichem Vorteil durch den Einsatz von FDG-PET zu rechnen. Dem entsprechen auch die angegebenen Patientenzahlen. Die PET-Untersuchungen an rund 14.400 Patienten pro Jahr in der Onkologie machen gut 70 % aller PET-Untersuchungen im klinischen Bereich aus. In der Neurologie sind es gut 20 %, in der Kardiologie knapp 10 %. Die Zahl der jährlich in den PET-Zentren untersuchten Patienten bewegt sich in einer Bandbreite von 340 bis rd. 1.800, in den Satelliten-

PET sind es gut 400 bis ca. 1.000 Patienten pro Jahr (siehe auch Tabelle 4 – Diagnostische Versorgung der Patienten im Anhang).

Weniger hoch als noch vor sieben Jahren wurde die Notwendigkeit eingeschätzt, die PET überwiegend in der Forschung einzusetzen. So wurde der notwendige Forschungsanteil nur noch bei höchstens 50 % eingestuft und lag in vielen Fällen noch unterhalb dieses Wertes. Die PET, so der Tenor bei vielen Befragten, habe sich inzwischen von einem reinen Forschungsinstrument in der Medizin zu einem wichtigen Routinediagnostikum weiterentwickelt und sei in Form eines Satelliten als integraler Bestandteil der klinischen Maximalversorgung einzustufen. Spezielle PET-Forschung, d. h. Methoden- und Tracerentwicklung, solle nur noch die Aufgabe einiger weniger, dafür prädestinierter Kompetenzzentren sein.

Weniger ablehnend als noch bei der letzten Umfrage war die Meinung der befragten Einrichtungen, was den Einsatz der PET im niedergelassenen Bereich anbelangt. Knapp die Hälfte der Befragten sprach sich dafür aus, daß auch niedergelassene Ärzte, jedoch unbedingt qualitätskontrolliert, über PET-Einrichtungen verfügen sollten.

#### **IV.5. Forschungslimitierende Faktoren**

Auf die Frage, wodurch sie Anwendung und Weiterentwicklung der PET vor allem beeinträchtigt sähen, wurde von den befragten Einrichtungen ein Bündel von Faktoren genannt. An erster Stelle stand das die rasche Entwicklung neuer Tracer einschränkende Arzneimittelgesetz (AMG). Die gesetzlichen Bestimmungen des Arzneimittelrechtes stellten – und dies sowohl auf deutscher als auch auf europäischer Ebene - an die PET-Einrichtungen beim Einsatz von innovativen Radiopharmaka bei PET-Untersuchungen die gleichen Anforderungen, wie sie auch für die Herstellung von Arzneimitteln in der Pharmaindustrie Gültigkeit besäßen. Der in letzter Zeit zunehmende Zwang zur Anwendung der 'Good Manufacturing Practice'-Richtlinien (GMP) habe oftmals kostenintensive Umbaumaßnahmen zur Folge. Zudem erfordere die klinische Anwendung von teilweise schon Jahrzehnten in der Nutzung befindli-

chen Radiopharmaka inzwischen eine mit hohem Zeit- und Personalaufwand verbundene Zulassung. Dies sei beispielsweise auch bei der Eigenherstellung von FDG schon der Fall gewesen. Der umfangreiche Katalog an Anforderungen, der mit einem Zulassungsverfahren verbunden sei, könne von den existierenden Forschergruppen an den Universitäten kaum noch erfüllt werden, da ihnen dazu die notwendigen Kapazitäten fehlten. Generell seien Bau und Betrieb nuklearmedizinischer Einrichtungen mit rechtlichen Vorschriften konfrontiert, die die klinische Anwendung, aber teilweise noch stärker die Forschung behinderten.

Darüber hinaus schränke meist eine schlechte Personalausstattung die Entwicklung und Arbeit mit dem Instrument der PET ein. So seien zwar Geräte vorhanden, es fehle aber mitunter das Personal, sie auch adäquat einsetzen und nutzen zu können. Die kritische Masse an methodischer Kompetenz, die notwendig sei, um einen international wettbewerbsfähigen Forschungsbetrieb zu etablieren und sicherzustellen, könne in vielen Fällen nicht erreicht werden. Das Fehlen entsprechender finanzieller Mittel, um Studien durchzuführen, wurde außerdem von vielen Befragten kritisch herausgestellt.

#### **A.V. Situation der Positronen-Emissions-Tomographie in ausgewählten Staaten**

##### **Belgien**

Mit Stand vom März 2000 waren in Belgien insgesamt 15 PET, davon 10 an den Universitäten des Landes, aufgestellt. Nach den Ausführungen eines Expertenberichts des Belgischen Ministeriums für Soziale Angelegenheiten, Öffentliche Gesundheit und Umwelt (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement), stehen davon etwa fünf PET ausschließlich für Forschungszwecke zur Verfügung. Die übrigen zehn Geräte (davon acht an Universitäten) dienen der Krankenversorgung. Auf der Grundlage eines Expertengutachtens gestatten es neue gesetzliche Regelungen künftig allen sieben Universitätskliniken, eigene PET-Einrichtungen zu betreiben. Diese Regelungen sehen auch jährliche Betriebskostenzuschüsse für Personal und Geräte sowie auf die Anzahl der Patienten bezogene

Vergütungen für Tracer und wissenschaftliches Personal vor. Die Anzahl weiterer Tomographen zur Abdeckung des Bedarfs in der Krankenversorgung wurde auf 13 begrenzt. Derzeit kann in Belgien ein Teil der PET-Untersuchungen über die Krankenkassen abgerechnet werden. Bislang verfügen ausschließlich die Universitäten über den PET-Einrichtungen angeschlossene Zyklotrons für die Erzeugung von Radionukliden. Ein kommerzielles Zyklotron wird künftig in Liège (Lüttich) in Betrieb gehen. Der Aufbau der PET-Einrichtungen wurde bisher überwiegend aus dem Nationalen Belgischen Fonds für Forschung und Wissenschaft (Fonds National de la Recherche Scientifique, FNRS) im Rahmen von Forschungsprojekten und durch Unterstützung der Industrie finanziert.

### **Frankreich**

In Frankreich befinden sich derzeit (Stand Oktober 2000) vier PET-Zentren, jeweils ausgestattet mit Tomograph, Zyklotron und Radiochemielabor, in Betrieb. Die Zentren sind in Orsay, Lyon, Caen und Toulouse angesiedelt. Ein weiteres Zyklotron soll in Rennes errichtet werden, in dessen Umfeld auch zwei weitere PET vorgesehen sind. Die Finanzierung der bestehenden PET-Zentren ist unterschiedlich. So wird die Einrichtung in Orsay vollständig vom Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) getragen, das sich als nationale Forschungseinrichtung auch an der Finanzierung des Zentrums in Caen beteiligt. Die übrigen Zentren finanzieren sich aus den Regionalbudgets des Ministeriums für Forschung (Ministère de la Recherche) und weiteren, nationalen Einrichtungen der Forschungsförderung (CNRS, Centre National de la Recherche Scientifique und INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). An die Zentren angeschlossen sind die Universitätskrankenhäuser der jeweiligen Standorte sowie teilweise weitere öffentliche Krankenhäuser. Darüber hinaus verfügen einige weitere Krankenhäuser und radiologische Praxen über PET, die FDG von Orsay und Lyon aus beziehen. Eine Abrechnung von Patientenuntersuchungen mit den Krankenkassen ist bislang jedoch nicht möglich. Dementsprechend sind auch die PET-Zentren überwiegend forschungsorientiert, und der Anteil an diagnostischer Aktivität wird auf etwa 30% beziffert.

## **Großbritannien**

Mit Stand Frühjahr 2000 befanden sich in Großbritannien 14 PET-Einrichtungen an 12 Standorten für die humanmedizinische Anwendungen sowie weitere drei Scanner für Tiere in Betrieb. Darüber hinaus gibt es weitere PET-Einrichtungen an physikalischen Forschungseinrichtungen und in der Industrie. Von den oben genannten 12 Standorten verfügen fünf über ein eigenes Zyklotron, weitere drei Zyklotrons befinden sich in Planung. Die übrigen vier Standorte werden mit Radionukliden aus externer Quelle versorgt. Die Finanzierung der PET-Zentren gestaltet sich uneinheitlich, so wird beispielsweise die Einrichtung in Cambridge von einer Reihe von gemeinnützigen, staatlichen und industriellen Geldgebern finanziert. Eine PET-Einrichtung befindet sich in privater Trägerschaft. Nach groben Schätzungen sind etwa 50 % der Tomographen als reine Forschungseinrichtung zu betrachten, während die andere Hälfte klinischen Anwendungen dient. Die Finanzierung der Forschung erfolgt aus Mitteln des Wellcome Trust, des Medical Research Councils (MRC) und aus sozialen Fonds. Daneben beteiligt sich die Industrie, allen voran die Pharmaindustrie, am Ausbau und der Verstärkung der Strukturen. Neben den oben beschriebenen konventionellen PET-Einrichtungen befinden sich an über 20 weiteren Standorten PET-Systeme, die mit den preiswerteren, modifizierten Gamma-Kameras (GC-PET) ausgestattet sind, radioaktive Tracer (FDG) aus externer Quelle beziehen und überwiegend oder ausschließlich der Diagnostik und klinischen Untersuchungen dienen. PET-Untersuchungen werden zunehmend vom National Health-System finanziert.

## **Niederlande**

Die Niederlande verfügen über zwei PET-Zentren (mit Tomograph, Zyklotron und Radiochemielabor) in Groningen und in Amsterdam, an die auch die jeweiligen Universitäten und deren akademische Krankenhäuser angeschlossen sind. Darüber hinaus gibt es einen weiteren Tomographen in Nijmegen. Außerhalb der akademischen Klinika, von denen es insgesamt acht in den Niederlanden gibt, existieren keine PET-Einrichtungen, weder in Praxen niedergelassener Ärzte, noch in privaten Krankenhäusern. Die Finanzierung der PET-Zentren erfolgte bislang zu etwa gleichen Teilen aus Eigenmitteln der Universitäten und aus Mitteln der Niederländischen Organisation für Wissenschaftliche Untersuchung (Nederlandse Organisatie voor Wetenschap-

pelijk Onderzoek, NWO). Eine Abrechnung von Patientenuntersuchungen mit den Krankenkassen ist bislang nicht möglich, so daß derzeit diese Kosten aus dem Gesamtbudget der Universitätsklinik beglichen werden. Der forschungsbezogene Anteil der PET-Nutzung liegt derzeit bei schätzungsweise 70 %.

## **Schweiz**

In der Schweiz existieren derzeit sieben PET, von denen drei noch nicht in Betrieb sind. Insgesamt vier Tomographen sind an - oder in Kooperation mit - Universitäts- spitälern (Basel, Genf und Zürich) angesiedelt, wobei nur Genf und Zürich auch über eigene Zyklotrons verfügen. Die dort produzierten Tracer (insbesondere FDG) werden in der gesamten Schweiz, aber auch über die Landesgrenzen hinaus verkauft. Die Finanzierung der PET-Zentren gestaltet sich uneinheitlich, so wurde beispielsweise das PET-Zentrum Zürich mit über 14 Mio. CHF Schenkungsgeldern, Stiftungsgeldern und Mitteln der ETH (600'000 CHF) finanziert, so daß für die "Gesundheitsdirektion" wenig Investitionskosten entstanden sind. Personal und Unterhalt werden aus staatlichen Quellen der Gesundheitsversorgung und zu einem kleineren Teil aus Mitteln der Universität getragen. Der Tomograph in Basel gehört einem privaten Krankenhausträger, die Universität ist hier in Form eines Joint Venture beteiligt. Die klinische Tätigkeit der PET-Einrichtungen steht in der Schweiz im Vordergrund. Die Kameras werden seit 2001 weitgehend durch die Krankenversicherung finanziert, da das Bundesamt für Sozialversicherung (BSV) mit Leistungserbringern und Kostenträgern ausgehandelt hat, daß unter strikter Einhaltung von Qualitätsvorgaben bei einer beschränkten Zahl von Indikationen PET als Pflichtleistung (in Evaluation) bezahlt werden muß. Entsprechend werden jetzt klinische Geräte breiter gestreut. Die Liste der zugelassenen Leistungen wird kontinuierlich ausgeweitet. Die Kosten einer PET-Untersuchung betragen inkl. FDG etwa 1.500 CHF; wobei eine Erhöhung auf 2000 CHF derzeit absehbar ist. Der Anteil der Forschung ist uneinheitlich und schwer zu quantifizieren. In Genf beträgt der Forschungsanteil schätzungsweise 50%. In Zürich wurde der Forschungsanteil (Grundlagenforschung) bei der Beschaffung des zweiten Scanners vertraglich auf mindestens 25% festgelegt.



## USA

In den USA ist der privatwirtschaftliche Sektor wesentlich stärker am Ausbau der PET-Infrastruktur beteiligt als in Europa. Derzeit (Stand Januar 2001) gibt es 262 Tomographen, von denen ca. 95 % installiert sind. Sie verteilen sich auf rund 240 Institute und Praxen. Die Dynamik des erfolgten Ausbaus kommt durch die Tatsache zum Ausdruck, daß 104 der 262 Geräte erst im vergangenen Jahr installiert oder bestellt wurden (davon jedoch lediglich 8% für Forschungsinstitute). Bestimmend für diese Entwicklung war die zunehmende Bedeutung von PET in der Krankenversorgung, die mit einer Vergütung von PET-Untersuchungen durch private und neuerdings auch staatliche Versicherungen wie zum Beispiel die Health Care Financing Administration (HCFA) als Träger der staatlichen Altersversorgung Medicare einherging. Etwa 66 Tomographen befinden sich an Forschungsinstituten (Universitäten, National Institutes of Health - NIH - und US Department of Energy - DOE - National Laboratories). Insgesamt sind in den USA etwa 40 PET-Zentren in Betrieb, davon beispielsweise sechs in Kalifornien sowie weitere fünf im Bundesstaat New York. Die Mehrzahl dieser Zentren ist an Universitäten angesiedelt. Verantwortlich für Errichtung und Finanzierung von PET-Zentren sind die jeweiligen Universitäten und Forschungsinstitute, die jedoch forschungsgebundene Zuschüsse aus Bundesmitteln wie zum Beispiel dem NIH und dem DOE erhalten. Für Unterhalt, Betrieb und Personalkosten sind die Forschungseinrichtungen selber verantwortlich, wobei forschungsgebundene Drittmittel bei vorwiegend bundesstaatlichen Einrichtungen wie dem NIH und DOE, aber auch bei privaten Stiftungen eingeworben werden. Absichten, die Anzahl von PET-Zentren zu beschränken oder zu reduzieren, sind nicht bekannt. Statt dessen bestehen langfristige Planungen für eine verstärkte finanzielle Förderung medizinischer bildgebender Verfahren durch das DOE und, vor allem, durch das NIH. Im April 2001 hat der amerikanische Kongreß im NIH ein spezielles Institut für bildgebende Verfahren (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, NIBIB) mit einem anfänglichen Jahresetat von etwa 40 Millionen US-Dollar eingerichtet.

## **B. Stellungnahme**

### **B.I. Allgemeine Gesichtspunkte**

Als sich Anfang der neunziger Jahre die Anträge auf den Erwerb von Tomographen und die Einrichtung von PET-Zentren häuften, hat der Wissenschaftsrat eine Anhörung mit Sachverständigen durchgeführt, die 1994 in einen Bericht mit Empfehlungscharakter mündete. Es war zu diesem Zeitpunkt deutlich geworden, daß es sich bei dieser Methode um ein interessantes Forschungsinstrument handelte, dessen Stellenwert für die Krankenversorgung jedoch eher gering eingeschätzt wurde, zumal kaum Untersuchungsserien vorlagen, in denen die PET mit anderen bildgebenden Verfahren verglichen wurde. Ein Fazit des Berichtes von 1994 war auch, daß - im Gegensatz zu der Einführung der Kernmagnetischen Resonanztechnik (NMR) – eine Verzögerung des Ausbaus der PET nicht zu einer Benachteiligung der Universitätsklinika führen würde. Es wurde deshalb beschlossen, nur solche PET-Zentren zu befürworten, von denen nicht nur ein adäquates Forschungsprogramm vorgelegt wurde, sondern bei denen die Fakultäten auch die notwendigen hohen Personalmittel bereitstellen wollten und zudem die interdisziplinäre Einbettung am Standort gewährleisten konnten.

In den seitdem vergangenen Jahren hat es eine erneute Gründungswelle von PET-Einrichtungen gegeben, insbesondere im Zeitraum von 1997 bis 1999, weitere Anträge auf Einrichtungen werden in unmittelbarer Zukunft noch zu erwarten sein. Die klinische Anwendung hat im Vergleich zu 1994 stark zugenommen, die PET hat sich in einigen Bereichen zu einem wichtigen diagnostischen Instrument entwickelt. Offensichtlich ist es bisher aber nicht gelungen, die hohe instrumentelle Ausstattung, die Deutschland im Vergleich mit anderen Ländern (vgl. Kap. A.V.) vorzuweisen hat, für eine ähnlich erfolgreiche, vom Wissenschaftsrat 1994 eingeforderte wissenschaftliche Entwicklung dieser PET-Einrichtungen zu nutzen. Dies liegt sicherlich unter anderem darin begründet, daß nicht genügend Personalstellen zur Verfügung gestellt wurden, um den effektiven Einsatz des Verfahrens auch zu Forschungszwecken zu gewährleisten. Angesichts dieser offensichtlichen Fehlentwicklung, die die Wissenschaftshaushalte des Bundes und der Länder belastet und erhebliche Gelder bindet,

ist es erforderlich, die Bewilligungsmodi erneut kritisch zu thematisieren und Perspektiven für die künftige Anwendung und Nutzung der Methode, insbesondere in der Forschung, aufzuzeigen. Dabei kann der Wissenschaftsrat in einigen Punkten auf bereits 1994 ausgesprochene Empfehlungen, die ihre Gültigkeit behalten haben, zurückgreifen. Gleichzeitig muß dem neuen Entwicklungsstand durch Vorgabe neuer adäquater Leitlinien Rechnung getragen werden. Um die vorhandenen Ressourcen optimal zu nutzen, wird es in erster Linie erforderlich sein, themenbezogene Schwerpunkte aufzubauen und zugleich Verfahren einer objektiven Qualitätskontrolle zu entwickeln. Ohne einen Abgleich zwischen Forschungsinteressen einerseits und Anforderungen der Krankenversorgung andererseits wird dies nicht zu erreichen sein. Im folgenden werden wissenschaftliche, klinische und vor allem strukturelle Voraussetzungen und Standards beschrieben, an denen sich bestehende wie neu zu gründende PET-Einrichtungen künftig zu messen haben werden.

## **B.II. PET in Forschung und Krankenversorgung**

### **II.1. Grundlagenforschung und klinische Forschung**

Die jüngste Umfrage zu Bestand und Nutzung der PET in Deutschland hat deutliche Defizite im Bereich der Forschung zu Tage gefördert. Verglichen mit der hohen Dichte an PET-Einrichtungen wird ein eher geringes Ergebnis an hochrangigen Publikationen erreicht, die Möglichkeiten für eine gezielte Forschung werden nur im Ansatz genutzt. Vielerorts mangelt es an der notwendigen thematischen Fokussierung. Mangelnde Bereitschaft, Kooperationen am eigenen Standort und überregional einzugehen und die dadurch fehlende effektive Bündelung von Ressourcen, Kapazitäten und Kompetenzen wirken sich zudem nachteilig aus. Auch in der Ansiedlung von Einrichtungen kann bereits eine strukturelle Problematik begründet liegen. So ist festzustellen, daß sich die Einbindung eines PET-Zentrums in eine einzelne universitäre Abteilung dann nachteilig für die Forschung in diesem Bereich auswirken kann, wenn die PET-Einrichtung überwiegend dort genutzt und nicht als ein der gesamten Fakultät zur Verfügung stehendes Forschungsinstrument verstanden wird. Deutlich wurde anhand der Umfrageergebnisse auch, daß Effektivität und Leistungsfähigkeit

einer Einrichtung in der Forschung keineswegs in direktem Zusammenhang mit ihrer jeweiligen Größe und Ausstattung stehen müssen. Erst das intensive Zusammenspiel verschiedener Faktoren, die in den folgenden Abschnitten näher charakterisiert werden, macht erfolgreiche PET-Forschung möglich.

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren erfordert die PET-Forschung vor allem ein breites interdisziplinäres Umfeld, da nur durch das Zusammenwirken nuklearmedizinischen, radiopharmazeutischen, natur- und ingenieurwissenschaftlichen, mathematischen wie klinischen Sachverständes eine entsprechende Entwicklung von tragfähigen Forschungskonzepten möglich ist. Der Wissenschaftsrat empfiehlt daher allen Einrichtungen, die PET vorrangig zu Forschungszwecken betreiben wollen, eine enge und regelmäßige Kooperation zwischen Nuklearmedizin, Radiologie und klinischen Disziplinen sowie Biochemie, Molekularbiologie, Pharmakologie, Physik und Ingenieurwissenschaften zu pflegen, bewußt die Disziplinengrenzen zu überschreiten und komplementäre Methoden einzubeziehen. Er hält die zentrale Integration eines PET-Zentrums in die gesamte Medizinische Fakultät für den erfolgversprechendsten Weg, dieses Ziel einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit zu erreichen und gleichzeitig die PET-Technologie als ein allen Instituten grundsätzlich offenes Forschungsinstrument zu verankern. Die Allokation von Ressourcen eines PET-Zentrums sollte deshalb nicht an einzelnen Instituten oder Kliniken erfolgen, sondern an ein übergeordnetes Zentrum, in dem mehrere klinische und theoretische Einrichtungen unter Beteiligung der Nuklearmedizin und ggf. zusammen mit Einrichtungen der Grundlagenforschung auf der Basis einer in den Fakultätsorgane abgestimmten Nutzerordnung kooperieren. Dabei muß erwartet werden, daß sich die beteiligten Einrichtungen auch an der Grundausstattung durch das Einbringen eigener Ressourcen angemessen beteiligen. Der Wissenschaftsrat hält es für grundlegend, daß die Entscheidung, PET-Forschung zu betreiben, von den Fakultäten in dieser Form bewußt mit getragen und unterstützt wird.

Folgende inhaltliche wie formale Voraussetzungen müssen nach Auffassung des Wissenschaftsrates sowohl bei der Fortführung der Forschungsförderung eines bestehenden PET-Zentrums (siehe hierzu auch Kapitel B.III) als auch vor allem bei der

Gründung eines PET-Forschungszentrums neuer Definition darüber hinaus gegeben sein:

- ein interdisziplinäres Forschungskonzept in Kombination mit einer medizinischen Schwerpunktbildung,
- ein entsprechendes, interdisziplinär zusammengesetztes Lenkungs- resp. Leitungsgremium, dessen Auftrag zeitlich befristet sein sollte,
- eine ausgearbeitete Satzung, die das Zusammenwirken und die Interessen der Beteiligten regelt und sichert,
- die Etablierung eines externen wissenschaftlichen Beirats, zu dessen Aufgaben neben der externen Evaluation die Partizipation bei der Entwicklung eines Forschungskonzeptes gehört,
- ein schlüssiges, zwischen Fakultät und Klinikum abgestimmtes Finanzierungskonzept (Personalkosten, Verbrauchs- und Sachmittel).

Die Neu-Etablierung eines PET-Forschungszentrums, aber auch die Evaluierung eines bereits etablierten Zentrums sind an diesen Kriterien (vgl. auch S.35) auszurichten. Es muß dadurch auch die Bereitschaft der Fakultät, des Klinikums bzw. der außeruniversitären Forschungseinrichtung zur Schwerpunktsetzung auf diesem Gebiet zum Ausdruck kommen.

Leistungsstarke PET-Forschung braucht einen direkten, engen Bezug zur Krankenversorgung. Spitzenforschung auf diesem Gebiet, das ist aber auch deutlich geworden, ist unter Bedingungen der vorrangigen klinischen Anwendung nicht leistbar, sondern setzt ein genau austariertes Balanceverhältnis zwischen den Anforderungen beider Bereiche voraus. Der Austausch zwischen den bisherigen sog. PET-Zentren und den Klinikern, auf deren spezifische Fragestellungen die Forschung angewiesen ist, funktioniert vielfach nicht zufriedenstellend, unter anderem deshalb, weil die klinischen Disziplinen nicht ausreichend über das Potential der PET informiert sind. Eine Möglichkeit der produktiven Verknüpfung von PET-Forschung und Krankenversor-

gung wird in der Förderung einer starken klinischen Forschung<sup>4</sup> gesehen, die projektorientierte Arbeiten unter "Tandem-Leitung" (je ein klinisch orientierter und ein Methoden-orientierter Wissenschaftler) forcieren und auf eine rasche Umsetzung ihrer teilweise dringend benötigten Ergebnisse hin wirken sollte. Ausschreibungen, die von vornherein auf Kooperationen ausgerichtet sind, erscheinen in diesem Zusammenhang als vielversprechende Möglichkeit, eine stärkere Vernetzung zu erreichen.

Ein hoher Bedarf wird nach wie vor an kontrollierten klinischen Studien gesehen, die die Validität der PET bei den in Frage kommenden Indikationen klären. Ein möglicher limitierender Faktor klinischer Studien ist die Zahl der in einer Einrichtung verfügbaren Patienten. Größere Patientenzahlen können erreicht werden, wenn sich mehrere PET-Zentren zu klinischen Validierungsstudien zusammenschließen. Dieses multizentrische Konzept hat sich bereits bei einer Reihe klinischer Studien als vorteilhaft erwiesen, auch weil über die Zusammenarbeit gemeinsame Qualitätsstandards entstehen, und sollte weitere Nachfolgeprojekte finden. Bei der Finanzierung solcher Studien fällt der Deutschen Forschungsgemeinschaft, neben anderen Drittmittelgebern, eine tragende Rolle zu, die sie bewußt angehen sollte. Da die klinische Anwendung zu einem erheblichen Teil auf dem Gebiet der Onkologie stattfindet, sollte zudem die Unterstützung der in diesem Bereich tätigen Förderorganisationen (Deutsche Krebshilfe, Wilhelm Sander-Stiftung etc.) stärker als bisher gesucht werden.

Im Bereich der Grundlagenforschung bietet die PET als biochemische in-vivo Analysen-Methode große Potentiale, die nach Auffassung des Wissenschaftsrates noch nicht ausreichend ausgeschöpft werden. Das gilt insbesondere mit Blick auf das zunehmende molekulare und zelluläre Verständnis normaler und pathologischer Pro-

---

<sup>4</sup> Vgl. hierzu die Definition des Wissenschaftsrates, nach der klinische Forschung in einem weiteren Sinne alle Formen der Erforschung von Ursachen, Entstehung und Verlauf von Krankheiten sowie die wissenschaftliche Beschäftigung mit ihrer Erkennung und Behandlung umfaßt (Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur klinischen Forschung in den Hochschulen, Köln 1986). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterscheidet drei unterschiedliche, aber voneinander untrennbare Aspekte der klinischen Forschung, nämlich grundlagenorientierte Forschung, krankheitsorientierte Forschung und patientenorientierte Forschung (Deutsche Forschungsgemeinschaft: Klinische Forschung, Denkschrift, Weinheim, New York u.a. 1999).

zesse im Körper und die gleichzeitige Eignung der Methode, molekulare Veränderungen beispielsweise bei der Expression von Genen darzustellen. Um der deutschen Forschung einen Anschluß im Bereich des Molecular Imaging zu ermöglichen, wird es darauf ankommen, verstärkt interdisziplinäre Forschungsvorhaben zu fördern, bei denen die Grundlagen für neue PET-Untersuchungen gelegt und neuartige Nachweisverfahren etabliert werden. Da die Möglichkeiten des Molecular Imaging nicht allein mit Hilfe der PET-Technologie ausgeschöpft werden können, wird es erforderlich sein, künftig an den Standorten, die sich in der Vergangenheit als besonders forschungsintensiv und leistungsstark erwiesen haben, Exzellenzzentren für das Molecular Imaging aufzubauen, in denen neben PET auch CT, NMR und andere Bildgebungsverfahren weiterentwickelt werden. Das Zusammenwachsen unterschiedlicher bildgebender Verfahren auf Geräteebe (hier ist u.a. die neue Generation von kombinierten PET/CT-Geräten zur direkten fusionierten Bildgebung zu erwähnen) kann in der Konsequenz zur Einrichtung von "Imaging Centers" führen, in denen alle bildgebende Verfahren - einschließlich der PET - im Sinne innovations-trächtiger Forschungsimpulse und neuer Nutzungsaspekte in klinischer Diagnostik und Therapie unter einem Dach vernetzt sind.

Auch in der Evaluierung pharmakologischer Anwendungen sieht der Wissenschaftsrat Desiderate. Die Möglichkeit, mit Hilfe der PET potentielle Pharmaka an ihrem molekularen Wirkungsort zu visualisieren und zu charakterisieren, eröffnet neue - mit deutlichen Kosten- und Zeitvorteilen verbundene - Dimensionen des Screenings nach künftigen Medikamenten und deren Evaluation. Sie bietet zudem Anreiz für und gleichzeitig Zugang zu Gemeinschaftsprojekten mit der pharmazeutischen Industrie, mit der stärker als bisher kooperiert werden sollte.

Mit einer speziellen Problematik sind die Arbeiten im Bereich der Radiochemie/Radiopharmazie konfrontiert. Die geltenden arzneimittelrechtlichen Regularien auf deutscher wie europäischer Ebene fordern, daß alle für die Visualisierung zur PET verwendeten Substanzen als Arzneimittel ein Zulassungsverfahren durchlaufen. Diese Forderung findet gleichermaßen Anwendung in der industriellen Fertigung von Arzneimitteln wie in der radiopharmazeutischen Forschung, die einen großen Teil ihrer Kapazitäten deshalb für analytische Kontrollmessungen u.ä. einsetzen muß, so

daß die zu reinen Forschungszwecken zur Verfügung stehenden Ressourcen eine Einschränkung erfahren. Der Wissenschaftsrat appelliert an den Gesetzgeber, in diesem Zusammenhang eine juristische Lösung anzustreben, die nicht nur dem berechtigten Bedürfnis nach umfassender Kontrolle auf diesem Gebiet entspricht, sondern auch den speziellen Rahmenbedingungen radiopharmazeutischer Forschung gerecht wird.

Für die Zukunft der PET-Forschung werden zwei Arbeitsrichtungen von besonderer Bedeutung sein: zum einen die Methoden- und Tracer-Entwicklung generell, zum anderen die Anwendung des Verfahrens zur klinischen Forschung. Strukturelle Voraussetzung bei beiden Zielsetzungen ist das bereits charakterisierte Arbeiten im interdisziplinären Team, das neben den naturwissenschaftlichen Grundlagen die klinische Wissenschaft und den Bereich der PET-Technologie abdecken muß. Dieser notwendige wechselseitige Prozeß wird sich nicht automatisch einstellen, sondern bedarf aufgrund bestehender Abgrenzungen zwischen den verschiedenen Disziplinen der gezielten Initiierung und Stärkung von außen.

## **II.2. Zum Einsatz der PET in der Krankenversorgung**

Bereits 1994 wurde die PET als ein Verfahren mit diagnostischem Potential eingestuft, das zum damaligen Zeitpunkt vor allem in der Neurologie Anwendung fand. Seitdem hat die Zahl der klinischen Anwendungen der PET kontinuierlich zugenommen. Sie findet heute ganz eindeutig ihren Haupteinsatz bei onkologischen Fragestellungen. Die Frage, ob PET additiv oder alternativ zu anderen (bildgebenden) Verfahren einzusetzen ist, ist für einige klinische Indikationen unter Forschungsgesichtspunkten mittlerweile geklärt. Der Wissenschaftsrat sieht in den Ergebnissen der Konsensus-Konferenzen, deren Einrichtung er 1994 empfohlen hatte, einen wichtigen Schritt in diese Richtung. Darüber hinaus ist aber in vielen anderen Fällen noch nicht abschließend geklärt, welchen Stellenwert die PET innerhalb der diagnostischen Stufenleiter einnimmt. Das gilt vor allem für die Abgrenzung zu CT, MR und SPECT. Systematische und belastbare Kosten/Nutzen-Studien zum Vergleich der verschiedenen Verfahren haben ihre Notwendigkeit behalten und sollten darauf ab-



zielen, die Synergien der unterschiedlichen Verfahren ausreichend und sinnvoll zu nutzen. Der Wissenschaftsrat bittet die für das Gesundheitswesen verantwortlichen Politiker, die Möglichkeit zu prüfen, einen Modellversuch (gemäß § 63 SGB V) zu initiieren, der neue diagnostische Verfahren wie die PET evaluiert. Die Verwirklichung eines solchen Modellversuches setzt jedoch die entsprechende Unterstützung der Versicherungsträger voraus. In enger Zusammenarbeit mit den Krankenkassen stattfindende Modellversuche, wie sie auch ähnlich in der Schweiz stattfinden bzw. stattfanden, stellen ein vielversprechendes und effektives Werkzeug im Kontext einer klinischen Evaluation der PET dar.

Nicht zuletzt die seit 1994 angestiegene Zahl von Indikationen, die heutzutage den Einsatz von PET legitimieren, hat zu einem Anwachsen der Zahl der PET-Einrichtungen geführt, die sich hauptsächlich auf die Krankenversorgung konzentrieren. Zugenommen hat entsprechend auch die Zahl der getroffenen Vergütungsvereinbarungen. Verglichen mit anderen Staaten, wie z. B. den USA, Belgien oder der Schweiz, die dazu übergegangen sind, zahlreiche Indikationen zu übernehmen, sind die Krankenkassen in der Bundesrepublik noch zurückhaltend. Durch die Einführung einer umfassenden pauschalierenden Vergütung auf der Basis eines etablierten DRG-Klassifikationssystems<sup>5</sup> wird sich diese Problematik aller Voraussicht nach noch verschärfen. Der Wissenschaftsrat appelliert deshalb an die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren. Er hält es zudem für sinnvoll, Untersuchungen, die im Rahmen wissenschaftlicher Vorhaben zur Validierung der Methode erfolgen, über die Krankenversorgung zu finanzieren.

---

<sup>5</sup> DRG-Systeme ("Diagnosis Related Groups") sind Systeme zur Klassifikation von stationären Behandlungsfällen in Akutkrankenhäusern. Sie berücksichtigen vorrangig ökonomische Aspekte. Ende der 70er Jahre ursprünglich in den USA entwickelt, haben sie sich zunehmend auch in Europa verbreitet. Siehe Michael Arnold, Martin Litsch, Henner Schellschmidt (Hrsg.): Krankenhaus-Report 2000. Schwerpunkt: Vergütungsreform mit DRGs, Stuttgart 2001.

### **B.III. Strukturelle Überlegungen**

Die jüngste PET-Bestandsaufnahme des Wissenschaftsrates im Jahr 2000 hat deutlich gemacht, daß die Infrastruktur mit PET-Zentren und PET-Satelliten einen Stand erreicht hat, dessen undefinierter, überwiegend auf Partikularinteressen basierender Ausbau nicht mehr sinnvoll erscheint. Es hat sich auch gezeigt, daß die klassische, am Vorhandensein resp. Nichtvorhandensein eines Zyklotrons ausgerichtete Aufteilung in PET-Zentren einerseits und PET-Satelliten andererseits heutzutage nicht mehr dem tatsächlichen Erscheinungsbild der PET-Einrichtungen in Deutschland entspricht. Hier hat sich in den letzten Jahren eine "Mischkultur" entwickelt, die neben den durch öffentliche Mittel finanzierten Einrichtungen immer mehr mischfinanzierte oder aber rein privat finanzierte Einrichtungen aufweist, die in Kooperation betrieben werden und für die beteiligten Kooperationspartner mit nennenswerten Vorteilen verbunden sein können. Die Ausstattung mit einem Zyklotron, ursprünglich die Voraussetzung für das Betreiben von PET-Forschung, gehört mittlerweile auch in solchen Einrichtungen zum Standard, die keinen PET-Forschungsschwerpunkt besitzen, sondern das Zyklotron lediglich zur Selbstversorgung (FDG-Produktion) nutzen und hauptsächlich in der Krankenversorgung tätig sind.

Das Vorhandensein eines Zyklotrons allein rechtfertigt nach heutigen Maßstäben also noch nicht die Anerkennung als PET-Zentrum im eigentlichen Sinne. Gleichzeitig hat sich gezeigt, daß auch an PET-Satelliten erfolgreiche Forschung betrieben werden kann. All dem gilt es Rechnung zu tragen, ebenso wie der Tatsache, daß sich die PET bei bestimmten Indikationen zu einem Routineinstrument der Diagnostik entwickelt hat und mittlerweile auch in zahlreichen freien Praxen betrieben wird. Der Wissenschaftsrat hält unter diesen Prämissen die beschriebene neue Definition dessen, was unter einem primär forschungsorientierten PET-Zentrum zu verstehen ist, für unbedingt notwendig (siehe hierzu Kap. B.II.1.). Dabei müssen die Belange von Forschung und Lehre im Vordergrund stehen. Dem Faktum, daß der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zunehmend zum Standard in der Patientenversorgung gehört, ist insofern Anerkennung zu zollen, als die PET in Form eines Satelliten künftig als Bestandteil der klinischen Maximalversorgung einzustufen sein wird.

Nach Auffassung des Wissenschaftsrats sollte sich der PET-Einsatz zu Forschungszwecken in Zukunft auf optimal ausgestattete PET-Zentren konzentrieren, die stärker als bisher die existierende klinische Kompetenz mit verteilten Aufgabenzuweisungen nutzen und koordinieren sollten. Diese Zentren sollten an Standorten angesiedelt sein, an denen die Medizinischen Fakultäten eine entsprechende Schwerpunktsetzung durch Zuweisung von Personal und Investitionen sowie entsprechende Vorarbeiten nachweisen können.

Für die öffentliche Förderung einer solchen Forschungsausrichtung wird künftig stärker als bisher die Einhaltung von strukturellen Voraussetzungen notwendig sein.

Hierzu gehören

- das Vorhandensein einer inhaltlichen Expertise in Form eines interdisziplinären Forschungsprogramms (Inhalt und Qualität der Forschung),
- das Ineinanderwirken von Grundlagenforschung und klinischer Forschung,
- die Integration der Nuklearchemie/Radiopharmazie in die wissenschaftliche Konzeption,
- ein methodenübergreifender Ansatz und der Einbezug komplementärer Verfahren,
- die Einhaltung von Mindestanforderungen an die Personalausstattung mit ständigem wissenschaftlichem und technischem Personal,
- eine gezielte Nachwuchsförderung (klinisches wie wissenschaftliches Lehrkonzept),
- die verbindlichen Zusagen der Fakultäten, die Forschungsschwerpunkte zu fördern und zu unterstützen,
- die überregionale Vernetzung verschiedener PET-Einrichtungen über geeignete Querschnittsprojekte mit dem Ziel des Methodenabgleichs und der Standardisierung (Kompetenzzentren zur Entwicklung der Methoden),
- das Vorhandensein nationaler und internationaler Kooperationen,
- die Drittmittelaktivitäten (insbesondere im peer-review-Verfahren eingeworbene Drittmittel).

Um einen hohen wissenschaftlichen Standard zu gewährleisten, hält es der Wissenschaftsrat gleichzeitig für erforderlich, daß sich die in erster Linie forschungsorientierten PET-Zentren einer regelmäßigen, internen wie externen Qualitätskontrolle (durch einen internationalen wissenschaftlichen Beirat) unterziehen. Die Evaluation zum einen der geleisteten und darüber hinaus die kritische Begutachtung neuer Projekte dienen gleichermaßen der Qualitätssicherung. Investive Förderung sollte die Bereitschaft der Einrichtungen, sich einer solchen Qualitätskontrolle zu stellen, zur notwendigen Voraussetzung machen. So muß die Qualitätskontrolle beispielsweise in einem direkten Zusammenhang mit der fakultätsinternen Mittelvergabe stehen, um Anreiz zu bieten, in einen konstruktiven Wettbewerb und Qualitätsvergleich mit anderen Einrichtungen zu treten, sowohl in der eigenen Fakultät, als auch über die Universitätsgrenzen hinaus. Die Aufnahme in den Rahmenplan respektive die Bewilligung eines Finanzierungsantrages, sei es für Neu- oder Ersatzgeräte, aber auch in den Bereichen der projektgesteuerten Förderung und der Sachmittelförderung, muß künftig noch stärker als bisher mit Auflagen verbunden sein, deren Nicht-Erfüllen Konsequenzen nach sich zieht. So sollte die Finanzierung eines Ersatzgerätes versagt werden, wenn sich herausstellt, daß das Erstgerät nicht antragsgemäß eingesetzt worden ist. Im Sinne einer als Orientierungshilfe vermittelnden "Richtschnur" sollte der beschriebene Kriterienkatalog fungieren, der eine erste qualitative Einordnung und Bewertung der Einrichtungen und ihrer Leistungsstärke möglich macht. Dabei müssen die Besonderheiten der PET-Forschung, die teilweise sehr zeitaufwendig ist und größtenteils in Gruppen abläuft, in der Weise Berücksichtigung finden, daß die Leistungen aller Beteiligten in adäquater Weise angerechnet werden. Unabhängig von den Organisationsstrukturen stellt sicherlich eine zeitlich befristete, in direktem Zusammenhang mit regelmäßigen Qualitätskontrollen stehende finanzielle Unterstützung ein wichtiges Regulanz in der Initiierung und Förderung wissenschaftlicher Produktivität dar.

Die Zukunft der PET-Forschung, aber auch ihres Einsatzes in der Krankenversorgung wird in nicht unerheblichem Maße davon abhängen, ob es gelingen wird, genügend qualifizierte und entsprechend spezialisierte Fachleute auszubilden. In einigen Feldern ist schon jetzt ein Nachwuchsmangel festzustellen, insbesondere in der Radiochemie und der Physik. Dies muß in der Nachwuchsförderung mit dem Ziel einer

Ausdehnung von Ausbildungskapazitäten bedacht werden. Hier gilt es, Strukturen zu schaffen, die es jungen Nachwuchskräften ermöglichen, sich nicht nur in der PET-Forschung zu qualifizieren, sondern die ihnen darüber hinaus auch berufliche (Karriere) Perspektiven, sei es in diesem oder anderen Bereichen, bieten. Die teilweise nicht ausreichend vorhandene Bereitschaft, in einem PET-Zentrum zu arbeiten, hängt nicht selten mit der Furcht vor mangelnder Akzeptanz dieser Spezialisierung in anderen, wissenschaftlichen oder klinischen, Bereichen zusammen. Die Einrichtung von themenbezogenen Rotationsstellen wäre eine Möglichkeit der Fakultäten, hier gezielt auch im Sinne einer größeren Akzeptanz des Verfahrens anzusetzen und Nachwuchswissenschaftler mit Aufgaben in der Krankenversorgung für ihre Tätigkeit in der PET-Forschung freizustellen. Darüber hinaus regt der Wissenschaftsrat an, im Rahmen der Curricula für Mediziner und Naturwissenschaftler Grundlagen für ein intensiveres Kennenlernen der PET-Methode festzulegen.

### **C. Zusammenfassung**

Die jüngste PET-Bestandsaufnahme des Wissenschaftsrates im Jahr 2000 hat deutlich gemacht, daß die Infrastruktur mit siebzehn PET-Zentren (dreizehn Zentren an Universitäten, vier Zentren in außeruniversitären Forschungseinrichtungen) und fünfzehn PET-Satelliten einen Stand erreicht hat, dessen weiterer undefinierter, überwiegend auf Partikularinteressen basierender Ausbau nicht mehr sinnvoll erscheint. Die klinische Anwendung hat im Vergleich zu 1994, insbesondere in der Onkologie, stark zugenommen und in einigen Bereichen hat sich die PET in der Zwischenzeit zu einem wichtigen diagnostischen Routineinstrument entwickelt. Es ist jedoch nicht gelungen, die hohe instrumentelle Ausstattung, die Deutschland auch im Vergleich mit anderen Ländern aufzuweisen hat, für eine ähnlich erfolgreiche wissenschaftliche Entwicklung der PET-Einrichtungen zu nutzen. Abgesehen von einer kleinen Spitzengruppe, deren Publikationen internationalen Rang aufweisen, werden die Potentiale, die PET als biochemische in-vivo Analysen-Methode bietet, nur im Ansatz genutzt. Das gilt gleichermaßen für die Grundlagenforschung wie für die klinisch orientierte Forschung.

Mit dem Ziel einer optimalen wissenschaftlichen Nutzung der vorhandenen Ressourcen müssen sich nach Auffassung des Wissenschaftsrates bestehende wie neu zu gründende PET-Einrichtungen künftig an einer Reihe von wissenschaftlichen, klinischen und strukturellen Voraussetzungen orientieren und vor allem auch messen lassen. Er geht dabei davon aus, daß der klinische Einsatz der PET (insbesondere FDG-PET) in Krankenhäusern der Maximalversorgung künftig zum Standard in der Patientenversorgung gehören und PET in Form eines Satelliten als Bestandteil der klinischen Maximalversorgung einzustufen sein wird. Der Wissenschaftsrat appelliert in diesem Kontext auch an die verantwortlichen Institutionen im Gesundheitswesen, für die wissenschaftlich gesicherten Indikationen eine Aufnahme der PET in das Finanzierungssystem zu forcieren. Er hält es zudem für sinnvoll, Untersuchungen, die im Rahmen wissenschaftlicher Vorhaben zur Validierung der Methode erfolgen, über die Krankenversorgung zu finanzieren.

Der schwerpunktmäßige PET-Einsatz zu Forschungszwecken sollte sich nach Auffassung des Wissenschaftsrates in Zukunft auf optimal ausgestattete PET-Zentren konzentrieren, die stärker als bisher die existierende klinische Kompetenz mit verteilten Aufgabenzuweisungen nutzen und koordinieren müssen. Die Allokation von Ressourcen eines PET-Zentrums sollte nicht an einzelnen Instituten oder Kliniken erfolgen, sondern an ein übergeordnetes Zentrum, in dem mehrere klinische und theoretische Einrichtungen unter Beteiligung der Nuklearmedizin und ggf. zusammen mit Einrichtungen der Grundlagenforschung auf der Basis einer in den Fakultäten abgestimmten Nutzerordnung kooperieren. Diese Zentren sind an Standorten anzusiedeln, an denen die Medizinischen Fakultäten eine entsprechende Schwerpunktsetzung durch Zuweisung von Personal und Investitionen sowie entsprechende Vorarbeiten nachweisen können. Es muß zudem erwartet werden, daß sich die beteiligten Einrichtungen an der Grundausstattung durch das Einbringen eigener Ressourcen angemessen beteiligen.

Zu den strukturellen Voraussetzungen eines PET-Forschungszentrums zählen weiterhin:

- das Vorhandensein einer inhaltlichen Expertise in Form eines interdisziplinären Forschungsprogramms (Inhalt und Qualität der Forschung),
- das Ineinandewirken von Grundlagenforschung und klinischer Forschung,
- die Integration der Nuklearchemie/Radiopharmazie in die wissenschaftliche Konzeption,
- ein methodenübergreifender Ansatz und der Einbezug komplementärer Verfahren,
- ein interdisziplinär zusammengesetztes Leitungsgremium,
- ein externer wissenschaftlicher Beirat, zu dessen Aufgaben u.a. die externe Evaluation gehören muß,
- ein schlüssiges, zwischen Fakultät und Klinikum abgestimmtes Finanzierungskonzept, das die Einhaltung von Mindestanforderungen an die Personalausstattung mit ständigem wissenschaftlichem und technischem Personal sowie die generelle Unterstützung dieses Forschungsschwerpunktes garantiert,
- eine gezielte Nachwuchsförderung (klinisches wie wissenschaftliches Lehrkonzept),
- die überregionale Vernetzung verschiedener PET- Einrichtungen über geeignete Querschnittsprojekte mit dem Ziel des Methodenabgleichs und der Standardisierung (Kompetenzzentren zur Entwicklung der Methoden)
- nationale und internationale Kooperationen der beteiligten Einrichtungen,
- Drittmittelaktivitäten (insbesondere im peer-review-Verfahren eingeworbene Drittmittel) der beteiligten Einrichtungen.

Investive Förderung sollte die Bereitschaft zur Erfüllung dieser Anforderungen zur notwendigen Voraussetzung haben. Um einen hohen wissenschaftlichen Standard zu gewährleisten, hält es der Wissenschaftsrat für erforderlich, gleichzeitig Verfahren einer objektiven Qualitätskontrolle zu entwickeln. Die Evaluation der geleisteten und darüber hinaus die kritische Begutachtung neuer Projekte dienen gleichermaßen der Qualitätssicherung. Interne wie externe Qualitätskontrolle müssen in einem direkten Zusammenhang mit der Mittelvergabe stehen. Adressaten dieser Forderung sind neben den Fakultäten und externen Beiräten sämtliche Drittmittelgeber, die ihre Förderung von einer qualitativen Einordnung und Bewertung der Einrichtungen und ihrer Leistungsstärke abhängig machen sollten. Im Sinne einer Initiierung und Förderung

wissenschaftlicher Produktivität sollte auch die zeitliche Limitierung finanzieller Unterstützung in Betracht gezogen werden.



## Anhang