



# Abschlussbericht

---

**Zuwendungsempfänger:** Crystal Photonics GmbH (Vormals SurgicEye GmbH)

**Förderkennzeichen:** 13GW0357 A-C

**Vorhabenbezeichnung:** **BiTSPro:** Bildbasierte Therapiestratifizierung beim Prostatakarzinom  
**Teilvorhaben:** Software für personalisierte Therapiesimulation in der Radioligandentherapie

**Laufzeit:** 01.06.2021 – 31.08.2024 (mit kostenneutraler Verlängerung)



# Inhaltsangabe

Teil I – Kurzbericht.....	3
Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie wissenschaftlicher und technischer Stand.....	3
Ablauf des Vorhabens .....	4
Wesentliche Ergebnisse sowie ggf. die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen ....	4
Teil II – Eingehende Darstellung.....	7
Einleitung.....	7
Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises .....	7
Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten.....	8
Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse .....	31
Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	35
Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses.....	36
Begründung für Abweichungen.....	37
Teil III – Erfolgskontrollbericht .....	42
Wissenschaftlich-technisches Ergebnis des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen .....	42
Fortschreibung des Verwertungsplans.....	43
Angaben zu Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben .....	44
Angaben über die Einhaltung der Ausgaben- und der Zeitplanung.....	45

# Teil I – Kurzbericht

## Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie wissenschaftlicher und technischer Stand

Weltweit ist Prostatakrebs mit jährlich über 1,4 Millionen Neuerkrankungen und 397.000 Todesfällen eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen. In Deutschland ist es die häufigste Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste Ursache für krebisbedingte Todesfälle.

Obwohl bereits möglich, sind die derzeitigen Therapien (z.B. Bestrahlung, Hormontherapie, Chemotherapie) nicht für den einzelnen Patienten optimiert. Die PET/CT-Bildgebung mit prostataspezifischen Membran-Antigen (PSMA)-Liganden z.B. hat sich als hochempfindliches und spezifisches Diagnoseinstrument erwiesen, wird aber nicht für personalisierte therapeutische Anwendungen ausreichend genutzt.

Die Radioligandentherapie (RLT) mit PSMA ist vielversprechend, da sie bei etwa 50 % der Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine partielle Remission erreicht. Die standardisierte Dosierung kann jedoch zu einer Unter- oder Überdosierung führen, insbesondere bei Knochenmetastasen.

Das Fehlen einer individuellen Aktivitätsplanung für die RLT birgt Risiken, wie z. B. die Gefahr, dass Metastasen unzureichende Dosen erhalten und Nicht-Zielorgane (z. B. Nieren) einer zu hohen Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Somit bleiben die Therapieerfolge individuell als auch insgesamt gesehen unter ihren Möglichkeiten.

Das Projekt bietet eine Lösung für den Übergang von einem „Einheitsansatz“ zu einer personalisierten Therapie, bei der die Dosierung für jeden Patienten auf der Grundlage individueller Parameter optimiert wird. Durch die Integration von PBPK-Modellierung mit quantitativer PET/CT- und SPECT/CT-Bildgebung sagt die entwickelte Software die therapeutischen Ergebnisse voraus, identifiziert Patienten, die wahrscheinlich von einer RLT profitieren, und hilft, unnötige Behandlungen zu vermeiden, indem sie ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung vorhersagt. Trotz der anerkannten Bedeutung einer genauen Bestimmung der Organ- und Tumordosen sind die meisten dosimetrischen Berechnungen vereinfacht und ungenau. Die personalisierte Dosimetrie kommt nur selten zur Anwendung, da sie zeitaufwändig ist und mehrere Bildgebungssitzungen über eine Woche hinweg erfordert. Ihre benutzerunfreundliche Software setzt eine spezielle Schulung voraus und benötigt umfangreiche manuelle Eingriffe.

Die im Projekt entwickelte und hier angebotene Lösung verbessert den Arbeitsablauf der personalisierten Dosimetrie unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen, indem sie einen neuartigen Ansatz bietet, der die Ganzkörper-Segmentierung zur Tumorerkennung und anatomische Atlanten zur Segmentierung von Organen und Metastasen in 3D nutzt.

Das Projekt wurde in Kooperation zwischen SurgicEye (SE), nachfolgend Crystal Photonics (CPG), als Industriepartner sowie dem Universitätsklinikum Würzburg (UKW) und dem Universitätsklinikum Ulm (UKU) als medizinische Forschungspartner realisiert.

Das UKW hatte im Rahmen des BiTS-Pro die Aufgabe, eine standardisierte und rückführbare Quantifizierung von SPECT/CT- und PET/CT-Daten zu entwickeln. Ziel war es, eine zuverlässige Grundlage für die modellbasierte Therapiesimulation in der Radioligandentherapie (RLT) des Prostatakarzinoms zu schaffen.



Während sich herkömmliche Verfahren auf Standardaktivitäten für die Therapie verlassen, bestand ein zentraler Innovationsaspekt des Projekts darin, eine personalisierte Therapiestratifizierung zu ermöglichen. Dies wurde erreicht, indem quantitative Bildgebungsdaten mit physiologisch-basierten pharmakokinetischen (PBPK-)Modellen kombiniert wurden.

## Ablauf des Vorhabens

Das Projekt stieß auf interne und externe Herausforderungen, die sich auf Zeitplan und Durchführung auswirkten, wie die Übernahme von SurgicEye durch die Crystal Photonics GmbH. Der sich daraus ergebende Umstrukturierungsprozess innerhalb des Unternehmens brachte personelle Diskontinuitäten und die Neuausrichtung der internen Abläufe mit sich, die zu Verzögerungen in bestimmten Projektphasen führten. Personelle Veränderungen innerhalb der Projektteams während der Laufzeit verstärkten diesen Effekt zusätzlich, da Wissenstransfer und Arbeitsabläufe anzupassen waren.

Extern stellte vor allem die COVID-19-Pandemie ein erhebliches, kaum beeinflussbares Hindernis dar, das die Zusammenarbeit beeinträchtigte und die Entwicklungsbemühungen über einen beträchtlichen Zeitraum verlangsamte.

Dennoch erzielte das Projekt bedeutende wissenschaftliche Fortschritte, integrierte erfolgreich wichtige Forschungskomponenten und förderte eine produktive weiterführende Zusammenarbeit zwischen den Partnern.

Die benannten Faktoren beeinflussten auch bei den akademischen Partnern UKU und UKW den Verlauf des Projekts, insbesondere mussten einschneidende personelle Veränderungen aufgefangen werden, wie:

- den Verlust einer entscheidenden Mitarbeiterin, die kurz vor dem Start der quantitativen Datenauswertung in die Industrie wechselte
- den tragischen Todesfall eines zentralen Mitarbeiters sowie eine schwangerschaftsbedingte Auszeit einer weiteren Schlüsselperson, die zu Verzögerungen in der Modellierungsarbeit führten
- drei verschiedene Projektverantwortliche bei SE während der Laufzeit, was die Überführung wissenschaftlicher Ergebnisse in die Software erschwerte.

Trotz aller Herausforderungen konnten die zentralen wissenschaftlichen Fragestellungen erfolgreich bearbeitet werden. Die Entwicklung und Validierung der quantitativen Bildgebungsverfahren sowie deren Integration in die modellgestützte Therapiesimulation führten zu wichtigen Erkenntnissen für die personalisierte Dosimetrie. Allerdings verzögerte sich die geplante Überführung der entwickelten Methoden in eine klinisch einsetzbare Softwarelösung aufgrund der fehlenden personellen Konstanz.

## Wesentliche Ergebnisse sowie ggf. die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Die wichtigsten Resultate werden in Teil II für jedes Arbeitspaket detailliert beschrieben. Ebenso gehen daraus Umfang, Intensität und Struktur der Zusammenarbeit zwischen den Projektpartnern hervor. Zusammenfassend lässt sich folgendes Fazit ziehen: Die Crystal Photonics GmbH (vormals SurgicEye GmbH) entwickelte erfolgreich eine Softwareanwendung für die Planung der



Radioligandentherapie (RLT) mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, die die PBPK-Modellierung mit PET- und SPECT-Bildgebung integriert.

Die Software importiert Patientendaten (SPECT/CT oder PET/CT), implementiert halbautomatische Organsegmentierungswerkzeuge und deformierbare Registrierungsalgorithmen und integriert PBPK-Modellierung für personalisierte Dosimetrieberechnungen.

Somit ermöglicht die Software eine individualisierte Therapieplanung, indem sie therapeutische Ergebnisse vorhersagt und die Dosierung optimiert, wodurch das Risiko einer Unter- oder Überdosierung verringert wird. Die Zusammenarbeit mit Forschungseinrichtungen wie UKW und UKU spielte eine entscheidende Rolle bei der Validierung der Software anhand von echten Patientendaten und Phantomstudien.

Diese Partnerschaften gewährleisteten neben dem wissenschaftlich-technischen Aspekt zudem die Berücksichtigung realer organisatorischer Bedingungen, wie die Einhaltung klinischer Arbeitsabläufe und Datenschutzbestimmungen bei der Integration modernster Bildgebungs- und Modellierungstechniken. Das macht die Anwendung zu einem brauchbaren Instrument für die personalisierte Prostatakrebsbehandlung.

Obwohl die Softwareanwendung die wissenschaftlichen Errungenschaften der Projektpartner integriert, erfordert sie mehr Personenmonate, um eine akkurate Quantifizierung der Patientendaten zu gewährleisten (d. h. Volumetrie und Radioaktivitätswerte pro Organ). Dies ist entscheidend, da die Quantifizierungsergebnisse als Input für das PBPK-Modell zur personalisierten Therapieplanung dienen. Außerdem ist das PBPK-Modell in die Software integriert, die Ergebnisse werden jedoch außerhalb der Software angezeigt und visualisiert. Letztendlich werden mehr Ressourcen benötigt, um den gesamten Arbeitsablauf weiter zu validieren und die Benutzerfreundlichkeit zu verbessern.

In Abschnitt 3 werden die Arbeitspakete und die von den einzelnen Projektpartnern erzielten wissenschaftlich-technischen Ergebnisse genannt.

Nachstehend erfolgt eine kurze Zusammenfassung der Projektergebnisse insgesamt:

1. Implementierung einer eigenständigen Anwendung zur Planung und Validierung der Strahlentherapie für die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Therapie, die die Definition der jeweiligen Arbeitsabläufe umfasst und die zudem sowohl mit PET- als auch SPECT-Bildern kompatibel ist.
2. Bewertung verschiedener deformierbarer Registrierungsalgorithmen für künftige Arbeiten zur Erweiterung des Projekts auf die Verwendung von MRT-Bildern bei der Segmentierung.
3. Implementierung von Organ-/Tumorsegmentierungswerkzeugen für typische klinische PSMA-Bildtypen.
4. Implementierung der Schnittstelle zum PBPK-Modell zur Vorhersage der deponierten Organaktivität.
5. Implementierung eines PBPK-Modells, das PET- und SPECT-Messungen miteinander verbinden kann.
6. Implementierung eines PBPK-Modells, das individuelle PET-Messungen und Vorwissen (Bayes-Parameter) nutzt, um die individuelle therapeutische Biokinetik vorherzusagen und eine optimale therapeutische Aktivität und Substanzmenge vorzuschlagen.

Spezifisch erzielte das Projekt bedeutende Fortschritte in der Standardisierung und Rückführbarkeit der quantitativen Bildgebung mit SPECT/CT- und PET/CT-Systemen.



- Einführung eines Kalibrierprotokolls für SPECT/CT, validiert durch Phantom-Messungen.
- Entwicklung und Evaluierung einer Partialvolumenkorrektur, die die Genauigkeit der Aktivitätsbestimmung für Risikoorgane wie Knochenmark und Nieren verbessert.
- Erfolgreiche Validierung des am UKW entwickelten Kalibrierprotokolls am UKU, um die Vergleichbarkeit zwischen Kliniken zu gewährleisten.
- Intensive Zusammenarbeit mit UKU, um klinische Therapiedaten am UKW auszuwerten und zur Modellierung an das UKU zu übermitteln.
- Zusammenarbeit mit SE, um die entwickelte Segmentierung und Quantifizierung in der Software BiTSPRO zu verankern.

Ein weiteres Ziel war die bildbasierte Vorhersage der deponierten Organaktivität durch die Integration einer Schnittstelle zwischen dem PBPK-Modell und den Bildgebungsdaten. Hierbei wurde ein Bayes'scher Algorithmus implementiert, der individuelle PET-Messungen mit Vorwissen kombiniert, um eine optimale therapeutische Aktivität für den einzelnen Patienten vorherzusagen.

Diese Teilschritte konnten erfolgreich in die bestehende Software integriert werden, allerdings steht die vollständige Kombination aller Module aufgrund der oben beschriebenen Herausforderungen noch aus.

Die enge Kooperation zwischen klinischen und industriellen Partnern war essenziell für den Projekterfolg. Während die Zusammenarbeit nuklearmedizinischer Kliniken die Validierung der entwickelten Dosimetrie-Methoden ermöglichte, unterstützte der Industriepartner die technische Umsetzung und Integration der Softwareentwicklung in eine kliniknahe Anwendung.

Die gewonnenen Erkenntnisse bilden eine wichtige Grundlage für zukünftige klinische Studien zur individualisierten Dosimetrie und tragen dazu bei, die PSMA-Radioligandentherapie weiter zu optimieren.

## Teil II – Eingehende Darstellung

### Einleitung

Prostatakrebs ist mit über 1,2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr (Bezugsjahr 2018) eine der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen weltweit und stellt insbesondere in fortgeschrittenen Stadien eine therapeutische Herausforderung dar. Die PSMA-basierte PET/CT-Bildgebung hat sich als hochempfindliches und spezifisches Verfahren zur Diagnose etabliert, wird jedoch bislang nicht ausreichend für eine individualisierte Therapieplanung genutzt.

Die Radioligandentherapie mit PSMA-gerichteten Radiopharmaka bietet vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten, doch die derzeitige Standarddosierung kann zu einer Unter- oder Überdosierung führen – insbesondere bei Patienten mit Knochenmetastasen. Eine patientenspezifische Therapieplanung, die sowohl die Tumorlast als auch die individuellen pharmakokinetischen Parameter berücksichtigt, könnte die Therapiewirksamkeit erheblich verbessern und Nebenwirkungen reduzieren.

Das Ziel des Projekts war die Entwicklung einer modellbasierten personalisierten Therapiestratifizierung, die durch eine Kombination aus quantitativer PET/CT- und SPECT/CT-Bildgebung sowie physiologisch basierter pharmakokinetischer (PBPK) Modelle eine optimierte Aktivitätsplanung für die Radioligandentherapie ermöglicht. Um eine zuverlässige Grundlage für die patientenspezifische Dosimetrie zu schaffen, wurden innovative Verfahren zur standardisierten Quantifizierung der Bildgebung, zur Kalibrierung nach messtechnischen Standards sowie zur Integration dieser Daten in simulationsgestützte Therapieplanungstools entwickelt.

Das UKW übernahm dabei die Entwicklung und Validierung präziser quantitativer Bildgebungsverfahren für SPECT/CT und PET/CT, während die Partner UKU (PBPK-Modellierung) und SE (Softwareentwicklung) an der Einbindung dieser Methoden in eine klinische Anwendungssoftware arbeiteten. Das heißt, basierend auf den bereitgestellten quantitativen Daten des UKW entwickelte und testete das UKU ein PBPK-Modell und implementierte es als Therapieplanungs-Werkzeug.

Zudem übernahm das UKU die Entwicklung und Validierung des PBPK-Modells, während das UKW (quantitative Bildgebungsverfahren für SPECT/CT und PET/CT) und SE (Softwareentwicklung) die Einbindung dieser Methoden in eine klinische Anwendungssoftware realisierten.

Im Folgenden werden die durchgeführten Arbeiten anhand der Arbeitspakete detailliert beschrieben, einschließlich der technischen Umsetzung, der Evaluierung der quantitativen Bildgebung und der Einbindung der gewonnenen Daten in die Gesamtstrategie des Verbundprojekts.

### Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Bearbeitung der Aufgabenstellung von SE, später CPG, erfolgte während der gesamten Laufzeit durch einen eigens dafür abgestellten Mitarbeiter in Vollzeit, der je nach quantitativem bzw. spezifisch qualitativem Bedarf durch zwei Studenten unter einer Vollzeitstelle unterstützt wurde. Die exakte Aufstellung befindet sich im Anhang, ebenso die der Gesamtpersonalkosten.

Im Rahmen des Projekts wurde im UKW wie beantragt eine Postdoktorandenstelle (TVL E13) für insgesamt 36,25 Personenmonate am Universitätsklinikum Würzburg finanziert. Diese Stelle wurde im

Verlauf des Projekts auf mehrere Personen verteilt, um die Kontinuität der wissenschaftlichen Arbeiten im Bereich der quantitativen Bildgebung und Dosimetrie für die PSMA-Radioligandentherapie sicherzustellen. Durch diese flexible Personalstruktur konnten die verschiedenen Anforderungen der Arbeitspakete effizient abgedeckt werden.

Ebenso erfolgte im UKU im Rahmen des Projekts die Beantragung einer Postdoktorandenstelle (TVL E13) für insgesamt 36 Personenmonate, was die Finanzierung der Arbeiten am Universitätsklinikum Ulm ermöglichte.

Auch diese Stelle musste im Verlauf des Projekts auf mehrere Personen verteilt werden, einerseits wegen des Fachkräftemangels und andererseits wegen längerer Krankheit und Erziehungsurlaub der Mitarbeiter. Durch diese flexible Personalstruktur konnte die Kontinuität der wissenschaftlichen Arbeiten und die verschiedenen Anforderungen der Arbeitspakete effizient abgedeckt werden.

### Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Im Folgenden werden die jeweiligen Arbeitspakete anhand der geleisteten Arbeit und der Ergebnisse dargestellt.

#### AP1 Anforderungen

Arbeitspaket	AP 1.1 Ethikantrag für retrospektive Nutzung von Patient-Daten
Arbeitsumfang	<b>UKW: 0,50 PM, SE: 1.00 PM</b>
Geleistete Arbeit	Ein Ethikantrag für die retrospektive Nutzung von Patientendaten wurde gestellt. Im Zuge dessen wurde festgestellt, dass die Weitergabe anonymisierter Bilddaten ohne prospektive Zustimmung der Patienten, insbesondere an Industriepartner, rechtlich problematisch ist. Daher wurde entschieden, ausschließlich anonymisierte und lokal ausgewertete Daten mit den Partnern zu teilen. Ein entsprechend angepasster Ethikantrag wurde am 14.02.2022 genehmigt.  Um dennoch die Möglichkeit zu haben, die Software mit klinischen Daten zu testen, wurde festgelegt, dass die Firma SE den beiden klinischen Projektpartnern zu einem späteren Zeitpunkt Laptops mit dem installierten Prototyp der Software zur Verfügung stellt, um dort die klinischen Daten lokal auswerten zu können.
Ergebnisse	Die rechtliche Grundlage für die retrospektive Nutzung von Patientendaten wurde durch die Genehmigung des Ethikantrags geschaffen. Auch eine Lösung für den Test der Software wurde gefunden. Somit konnte die Datenweitergabe im Einklang mit den geltenden Datenschutzrichtlinien erfolgen.

Arbeitspaket	AP 1.2 Identifikation und datenschutzgerechte Aufbereitung erster Patient-Datensätze als Testfälle
Arbeitsumfang	<b>UKW: 1,00 PM, SE: 1.00 PM</b>
Geleistete Arbeit	Eine Liste geeigneter Patientendatensätze wurde zusammengestellt, die als Testfälle für das Projekt dienen:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Datensätze mit mehreren zeitaufgelösten diagnostischen Ga-68 PET/CT-Aufnahmen.</li> <li>• Ca. 20 Datensätze mit mehreren peritherapeutischen SPECT/CT-Aufnahmen sowie einer prätherapeutischen PET/CT-Aufnahme.</li> <li>• Ca. 15 Datensätze mit einer peritherapeutischen SPECT/CT-Aufnahme, mehreren peritherapeutischen planaren Ganzkörperaufnahmen und einer prätherapeutischen PET/CT-Aufnahme.</li> </ul>
Ergebnisse	Dieses Arbeitspaket lieferte eine umfassende und gut dokumentierte Auswahl an Patientendatensätzen zur Verfügung, die für die weitere Analyse und Integration in das Projekt verwendet werden konnten.

Arbeitspaket	AP 1.3 Anforderungsanalyse und –spezifikation
Arbeitsumfang	<b>UKW: 1,0 PM</b> , UKU: 1,0 PM, SE: 1,0 PM
Geleistete Arbeit	Mehrere virtuelle Projekttreffen wurden durchgeführt (aufgrund der Pandemie), um die Anforderungen und Spezifikationen für die zu entwickelnde Software festzulegen. Dabei lag der Fokus auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition des benötigten Dateninputs und -outputs</li> <li>• Festlegung der zu erzielenden Endpunkte</li> </ul>
Ergebnisse	Die Spezifikationen für die Softwareentwicklung wurden klar formuliert. Dies ermöglicht eine zielgerichtete Umsetzung der Anforderungen und schafft eine belastbare Grundlage für die weiteren Arbeitspakete.

Arbeitspaket	AP 1.4 Klinische Use Case Analyse
Arbeitsumfang	<b>UKW: 1,25 PM</b> , UKU: 1,00 PM
Geleistete Arbeit	Die in AP1.2 identifizierten klinischen Daten (Diagnostik und Therapie) wurden in einem persönlichen Projekttreffen mit dem Partner UKU am 14.09.2021 analysiert. Ziel war die Entwicklung eines klinischen Workflows, der <ul style="list-style-type: none"> <li>• PET-Diagnostik und</li> <li>• peritherapeutische Dosisverifikation integriert.</li> </ul>
Ergebnisse	Die Grundlagen für einen klinischen Workflow wurden erarbeitet, der die Kombination von diagnostischer PET und peritherapeutischer Dosisverifikation abbildet. Dieses Konzept bildet die Grundlage für die Umsetzung des Workflows in der Software.

Arbeitspaket	AP 1.5 Analyse zur EU-Datenschutz-Grundverordnung
Arbeitsumfang	<b>SE: 1,50 PM</b> , UKW: 0,25 PM, UKU: 0,50 PM
Geleistete Arbeit	Die Anforderungen der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) hinsichtlich der Erhebung, Anonymisierung, Verarbeitung, Speicherung und Weitergabe von Patientendaten wurden analysiert. Dabei wurde Folgendes festgestellt:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientendaten dürfen die lokale klinische Umgebung nicht verlassen.</li> <li>• Der Fokus wurde auf die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen gelegt, ohne die Datenintegrität für dosimetrische Berechnungen zu beeinträchtigen.</li> <li>• Lokale Anforderungen der klinischen Partner wurden ebenfalls evaluiert.</li> </ul> <p>Die neue EU-Datenschutzgrundverordnung regelt die Anforderungen an die Erhebung, Anonymisierung, Verarbeitung, den Export und die Speicherung von Patientendaten. Das AP 1.5 beleuchtet insbesondere die Bedeutung des AP 4.1, um die Datenschutzerfordernisse zu gewährleisten, ohne die Datenintegrität für Dosimetrieberechnungen zu gefährden. Die Schlussfolgerung lautet, dass die klinischen Partner die lokalen Datenschutzerfordernisse evaluieren, um die EU-Datenschutzgrundverordnung einzuhalten. Wie im Jahresbericht 2022 angesprochen, werden die Patientendaten die lokale klinische Umgebung nicht verlassen. Diese Entscheidung gilt sowohl für die Entwicklungsphase, sowie für die kommerzielle Software.</p> <p>Um dennoch die Möglichkeit zu haben, die Software mit klinischen Daten zu testen, wurde festgelegt, dass die Firma SE den beiden klinischen Projektpartnern zu einem späteren Zeitpunkt Laptops mit dem installierten Prototyp der Software zur Verfügung stellt (siehe AP1.1)</p>
Ergebnisse	<p>Es wurden allgemeine Anforderungen an die Software hinsichtlich der Handhabung der Ein- und Ausgabe von Patientendaten abgeleitet. Dem Unternehmen wurde kritisches Fachwissen über die Verwaltung von Patientendaten für den Übergang zu einem kommerziellen Softwareprodukt vermittelt.</p>

Arbeitspaket	AP 1.6 Verarbeitung der Patientendaten zur Weitergabe an die Partner
Arbeitsumfang	<b>UKW: 0,25 PM, UKU: 0,50 PM, SE: 0,50 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Ein Tool zur Deidentifizierung von DICOM-Daten wurde mithilfe der Software MATLAB entwickelt und für die Anforderungen des Projekts angepasst. Da die Datenweitergabe an die Partner aufgrund der in AP1.1 beschriebenen Einschränkungen lokal erfolgt, wurde dabei auf eine vollständige Anonymisierung der DICOM-Daten verzichtet und diese stattdessen pseudonymisiert (die Daten werden so verändert, dass sie ohne zusätzliche Informationen nicht mehr einer bestimmten Person zugeordnet werden können; diese zusätzlichen Informationen werden getrennt aufbewahrt und durch technische und organisatorische Maßnahmen geschützt).</p> <p>Die ausgewerteten und pseudonymisierten Daten in Form von Excel-Tabellen an die Partner übermittelt.</p>
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein funktionales Anonymisierungstool steht zur Verfügung, das bei Bedarf eingesetzt werden kann.</li> <li>• Die Datenweitergabe wurde sichergestellt, indem die anonymisierten Ergebnisse in Excel-Tabellen für die Partner bereitgestellt wurden.</li> </ul>

**AP2 Quantitative Bildgebung**

Arbeitspaket	AP 2.1 Kalibrierung der SPECT/CT für Tc-99m bzw. Lu-177
Arbeitsumfang	<b>UKW: 1,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Im Rahmen von AP2.1 wurde ein standardisiertes Protokoll zur Kalibrierung von SPECT/CT-Systemen entwickelt und an die spezifischen Anforderungen des Projekts angepasst. Als Grundlage diente ein Protokoll aus dem EU-Projekt MRTDosimetry (Tran-Gia J et al. EJNMMI Phys 8, 55 (2021)), an dem das UKW beteiligt war.</p> <p>Das Kalibrierungsverfahren umfasst die folgenden Schritte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Befüllung eines großen Zylinderphantoms (z. B. Jaszczak-Zylinder) mit einer radioaktiven Lösung des gewünschten Radioisotops (hier: <sup>177</sup>Lu).</li> <li>• Durchführung einer SPECT/CT-Aufnahme dieses Phantoms, um einen Kalibrierfaktor zu bestimmen.</li> <li>• Daraus wird ein bildbasierter Kalibrierfaktor bestimmt, der in Impulse-pro-Sekunde-pro-Megabecquerel angegeben wird und der eine Umrechnung der registrierten Impulse in Aktivität ermöglicht.</li> </ul> <p>Anschließend wurde das Protokoll auf die vorhandenen Bilddaten angewendet und die Genauigkeit mithilfe von Phantommessungen überprüft (Genauigkeit der Quantifizierung &lt; 5%).</p>
Ergebnisse	Wird das gleiche Messprotokoll für die Phantommessung verwendet, welches in der ursprünglichen Patientenaufnahme verwendet wurde, so ermöglicht die implementierte Kalibrierungsmethode auch eine retrospektive quantitative Auswertung zuvor erhobener SPECT/CT-Daten. Der Kalibrierfaktor gewährleistet dabei eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Aktivitätsverteilung im Patienten nach der therapeutischen Injektion, was die Grundlage für die nachfolgenden Arbeitspakete bildet.

Arbeitspaket	AP 2.2 Überprüfung der Quantifizierung beim PET sowie beim SPECT/CT mittels Messungen an patientenrealistischen Phantomen
Arbeitsumfang	<b>UKW: 2,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Das in AP2.1 entwickelte Kalibrierprotokoll wurde im Rahmen von AP2.2 validiert. Zur Validierung wurde ein IEC NEMA PET Body Phantom mit einem Einsatz aus 7 Kugeln unterschiedlicher Größe (Durchmesser: 10–60 mm) verwendet.</p> <p>Die Validierung umfasste die folgenden Schritte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung der tatsächlichen Aktivität während der Phantomvorbereitung mithilfe eines Aktivimeters sowie eines HPGe-Detektors (High Purity Germanium) zur unabhängigen Kontrolle. Dieser wurde zuvor anhand metrologischer Standards rückführbar kalibriert.</li> <li>• Bestimmung der Aktivität mittels des kalibrierten SPECT/CT-Systems und Vergleich mit der tatsächlichen (HPGe-Detektor) Aktivität.</li> <li>• Korrektur des Partialvolumeneffekts durch vergrößerte SPECT-Konturen (Durchmesser gezeichnete Kontur &gt;&gt; tatsächlicher Durchmesser Kugel),</li> </ul>



	<p>um Impulsverluste durch die begrenzte räumliche Auflösung zu minimieren.</p> <p>Zum Vergleich wurden zusätzlich Messungen mit einem vorkalibrierten PET/CT-System (F-18) durchgeführt.</p>
Ergebnisse	<p>Die Validierung des Kalibrierprotokolls zeigte eine zuverlässige Übereinstimmung zwischen der tatsächlichen und der mittels SPECT/CT ermittelten Aktivität. Die gesamte Messunsicherheit lag unter 10%. Die parallele Durchführung mit F-18 PET/CT und Lu-177 SPECT/CT bestätigte die Genauigkeit der Methode für unterschiedliche Radioisotope und lieferte eine belastbare Grundlage für die weiterführende Arbeit in AP2.3.</p>

Arbeitspaket	AP 2.3 Entwicklung von Methoden zur verbesserten Partialvolumenkorrektur bei PET und SPECT
Arbeitsumfang	<b>UKW: 4,5 PM, SE: 3,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Ziel von AP2.3 war die Entwicklung einer Methode zur Partialvolumenkorrektur (PVC), um den Verlust von Impulsen durch die eingeschränkte räumliche Auflösung der SPECT/CT-Bildgebung zu kompensieren.</p> <p>Die folgenden Schritte wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahl geeigneter Literaturmethoden zur Partialvolumenkorrektur, z. B. Recovery-Kurven-basierte Ansätze (Erlandsson K et al. Phys Med Biol 57, 21 (2012)).</li> <li>• Bestimmung einer Recovery-Kurve mithilfe des IEC NEMA PET Body Phantoms mit Kugeleinsatz aus AP2.2. Die Kugel mit dem kleinsten Durchmesser (10 mm) wurde durch eine Kugel mit Durchmesser 60 mm ersetzt, um der Auflösung der Lu-177 SPECT/CT im Zentimeterbereich (typische Halbwertsbreite von 1-2 cm) gerecht zu werden.</li> <li>• Anwendung eines 2-Parameter-Fits auf die gemessenen Daten zur Erstellung einer volumenabhängigen Recovery-Funktion.</li> <li>• Implementierung der Funktion zur Korrektur der Aktivitätsverluste basierend auf dem Volumen der Zielregionen.</li> <li>• Validierung anhand eines gedruckten Nierenphantoms (bei der Befüllung gemessene Aktivität gegen aus der SPECT/CT bestimmte Aktivität).</li> </ul>
Ergebnisse	<p>Die Partialvolumenkorrektur wurde erfolgreich implementiert und anhand der Phantommessungen validiert. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung der Übereinstimmung zwischen der tatsächlichen Aktivität (basierend auf der während der Vorbereitung des Phantoms gemessenen Aktivität) und den korrigierten SPECT/CT-Daten (basierend auf der SPECT/CT-basierten Aktivität in Kombination unter Anwendung des Korrekturfaktors). Aufgrund der Volumina der Nieren als eines der häufigsten Risikoorgane bei Radioligandentherapien (im Bereich einiger Hundert Milliliter) lagen die volumenabhängigen Verbesserungsfaktoren größtenteils im Bereich von &lt; 5 %. In diesen Fällen könnte daher alternativ auch die Segmentierung der Zielregion vergrößert werden, vorausgesetzt es befinden sich keine anderen Strukturen mit nennenswerter Aufnahme des Radiopharmakons in der unmittelbaren Umgebung der Nieren, sodass es zu</p>

	<p>Überlappungen der rekonstruierten Aktivitätsverteilung kommen könnte. In diesem Fall sowie bei kleineren Volumina wäre jedoch die implementierte Methode zu bevorzugen.</p>
<p>Arbeitspaket</p>	<p>AP 2.4 Entwicklung von Methoden zur Einbeziehung der quantitativen MR-Bildgebung für Knochenmarksdosimetrie</p>
<p>Arbeitsumfang</p>	<p><b>UKW: 4,0 PM, UKU: 0,5 PM, SE: 2,0 PM</b></p>
<p>Geleistete Arbeit</p>	<p>In AP2.4 wurde eine patientenspezifische Methode zur Bestimmung des Anteils des blutbildenden Gewebes im Knochenmark etabliert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verwendung der <u>Fett-Wasser-Trennung</u> mithilfe einer hochbeschleunigten Zwei-Punkt-Dixon-MRT-Sequenz im 3T-MRT-System. Dabei wird zunächst der Knochenanteil im Knochenmark ignoriert und nur die Verteilung des roten und gelben Knochenmarks untersucht. Mit Hilfe der MRT-Sequenz wurde durch geeignete Anregung ein Bild der Wasserprotonen auf sowie ein Bild der Fettprotonen generiert, und daraus das Verhältnis beider Komponenten errechnet. Der Vorteil ist, dass diese Sequenz bei einigen Routine-MRT-Untersuchungen mit gemessen wird. Um sicherzustellen, dass die Quantifizierung genaue Werte liefert, wurde die Methode gegenüber der Referenzmethode der Magnetresonanzspektroskopie validiert.</li> <li>2. Die Dual-Energy-CT (DECT) ist die Referenzmethode zur Bestimmung des <u>Anteils des Trabekelknochen</u> an der Spongiosa. Daraus kann man in Kombination mit dem Fett/Wasser Anteil aus Punkt 1 die Zusammensetzung des gesamten Knochenmarks bestimmen. Auch hier wurde zunächst die DECT-Technik aufgesetzt und durch zusätzliche Phantommessungen validiert. Hier wurde ein Knochendichte-Phantom (wie in der externen Strahlentherapie zur Qualitätskontrolle üblich) verwendet.</li> <li>3. Zusätzlich wurde eine UTE-MR-Sequenz implementiert, mit der man – alternativ zur DECT – das Knochensignal gesondert darstellen kann. Derartige Sequenzen sind jedoch derzeit noch nicht Teil der Routine-Sequenzen, weshalb dieser Teil des Projekts eher von explorativer Natur war.</li> </ol>
<p>Ergebnisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Anteil des roten Knochenmarks wurde anhand von vorhandenen Patientendaten untersucht. Diese wurden im Rahmen der klinischen Routine mittels MRT-Untersuchungen der Wirbelsäule erhalten. So wurden alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede analysiert und zeigte eine altersabhängige Abnahme sowie geschlechtsspezifische Unterschiede. Zudem wurde aber auch eine hohe Variabilität innerhalb der einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen gefunden, was eine patientenspezifische Bestimmung sinnvoll erscheinen lässt.</li> <li>• Die UTE-MR-Sequenz lieferte vielversprechende Ergebnisse zur Visualisierung des Trabekelknochens ohne ionisierende Strahlung. Derzeit fehlt für eine klinische Anwendung jedoch noch die quantitative Bestimmung des Trabekelanteils, welche derzeit im Rahmen eines anderen Projektes untersucht wird.</li> </ul>

Arbeitspaket	AP 2.5 Anwendung dieser Methoden an Patientenuntersuchungen im Rahmen der Krankenversorgung
Arbeitsumfang	<b>UKW: 5,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Der geplante Vergleich der entwickelten Methoden verzögerte sich aufgrund des Weggangs einer Projektperson (siehe auch Abschnitt 5). Derzeit befindet sich der prospektive Einsatz der entwickelten Methoden daher noch in der Vorbereitungsphase:</p> <p>In Vorbereitung auf die geplante Implementierung der Methoden in die klinische Routine wurde zunächst retrospektiv auf bereits vorhandene archivierte Patientendaten zurückgegriffen. Dabei wurden quantitative Auswertungen mit den im Projekt entwickelten neuen Methoden durchgeführt, insbesondere unter Verwendung des in AP 2.1 optimierten und in AP 2.2 validierten bildbasierten Kalibrierfaktors. Ziel dieser retrospektiven Analysen war es, die klinische Anwendbarkeit der entwickelten Verfahren zu evaluieren und die gewonnenen Erkenntnisse für die Erstellung eines klinischen Protokolls zu nutzen.</p> <p>Zusätzlich ist eine Studie in Vorbereitung, in der Patienten vor dem ersten und nach dem letzten Zyklus einer PSMA-gerichteten Radioligandentherapie mittels MRT untersucht werden. Ziel dieser Studie ist die Beobachtung von Veränderungen in der Zusammensetzung der Spongiosa während der Therapie, um die Auswirkungen der Radioligandentherapie auf das Knochenmark besser zu verstehen.</p>
Ergebnisse	<p>Die retrospektive Analyse der archivierten Daten lieferte erste vielversprechende Ergebnisse, die die Robustheit und den klinischen Mehrwert der neuen Methodiken bestätigen. Die gewonnenen Erkenntnisse dienen als Grundlage für die Erstellung eines standardisierten klinischen Protokolls, das die Integration der Methoden in die Patientenversorgung erleichtern soll.</p> <p>Darüber hinaus soll die vorbereitete prospektive Studie wertvolle Einblicke in die Auswirkungen der Radioligandentherapie auf das Knochenmark liefern. Derzeit erfolgt die Organisation der logistischen Umsetzung dieser Studie. Dazu gehört unter anderem die Organisation des Patiententransports zwischen der Radiologie (für MRT-Untersuchungen) und der Nuklearmedizin (für Therapie sowie SPECT/CT-Bildgebung), um einen reibungslosen Ablauf zu gewährleisten.</p>

**AP3 PBPK-Modellierung zur Prädiktion der Therapie**

Arbeitspaket	AP 3.1 Übertragung/Implementierung des physiologischen und anatomischen Vorwissens in ein mathematisches Modell (in SAAM II Software)
Arbeitsumfang	<b>UKU: 7,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	Ein globales Modell für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von 3 unterschiedlichen an PSMA bindenden Pharmazeutika im Ganzkörper in SAAM2/MATLAB wurde aufgestellt und implementiert. Die 3 Pharmazeutika sind die radiomarkierten Substanzen [ <sup>68</sup> Ga]Ga-PSMA-617 (für die PET-Messung) und [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 (für die Therapie) sowie die unmarkierte Substanz, die den radiomarkierten Substanzen aus radiochemischen Gründen immer beige-mischt ist. Zwei Injektionszeitpunkte mit jeweils 2 Substanzen (radiomarkiert

	<p>und unmarkiert) sind integriert.          Dieses globale Modell enthält das Vorwissen über Anatomie und Physiologie sowie die Wechselwirkung des Radiopharmazeutikums mit dem menschlichen Körper.          Die physiologischen Parameter des globalen Modells wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt und entweder für jedes Organ ein unterschiedlicher Wert erlaubt, oder angenommen, dass dieser Wert für alle Organe gleich ist (verschiedene Parametrisierungen).</p>
Ergebnisse	<p>Das Modell ist implementiert (Abbildung UKU.1) und kann die Pharmakokinetik in allen Kompartimenten für einen gegebenen Parametersatz und gegebene Mengen an injizierten (Radio)Pharmazeutika simulieren.</p>

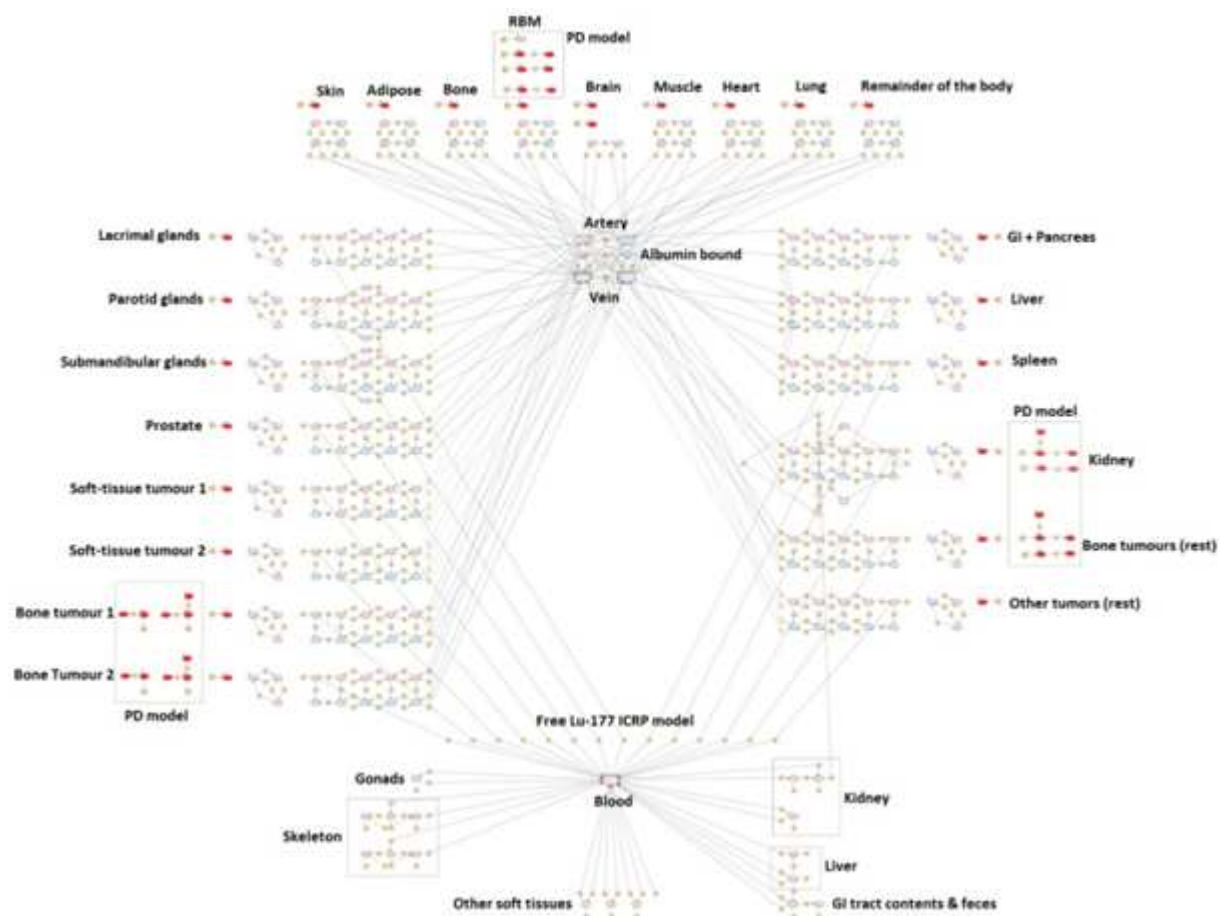


Abbildung UKU.1: Übersichtsdarstellung des physiologisch basierten pharmakokinetischen Modells. Die einzelnen Organe und Tumoren werden durch jeweils mehrere Kompartimente dargestellt. Die doppelte Struktur rührt daher, dass zu jedem Kompartiment mit der radioaktiven Substanz  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  auch ein entsprechendes Kompartiment der nicht-radioaktiven Substanz gehört. Wenn das radioaktive Atom der radioaktiven Substanz zerfällt, wechselt das PSMA-617-Molekül dann in das nicht-radioaktive Kompartiment. Beide Modelle sind durch die Konkurrenz für die Bindung an den PSMA-Rezeptoren in Tumoren und anderen Organen mit solchen Rezeptoren nichtlinear verbunden. Mit dem Modell kann die Pharmakokinetik in allen Kompartimenten für einen gegebenen Parametersatz und gegebene Mengen an injizierten (Radio)Pharmazeutika simuliert werden. Diese Kinetik kann nur numerisch simuliert werden, weil wegen der nichtlinearen Konkurrenz in den verschiedenen Organen und Tumoren keine analytische Lösung existiert.

Arbeitspaket	AP 3.2 Übergabe und -nahme der Patientendaten und Eingabe in das Modell
Arbeitsumfang	<b>UKU: 2,00 PM</b> , SE: 2,00 PM, UKW: 0,75 PM
UKW: 0,75 PM, Geleistete Arbeit	Die Schnittstelle zwischen Daten und Modell wurde festgelegt. Dabei wurde jeder Messwert (Zeitaktivitätsdaten) zu einer Kombination (Summe) von Kompartimenten des PBPK-Modells zugeordnet und die korrekten Einheiten der Daten festgelegt. Die korrekte Übernahme/Übertragung und Einbindung der Daten in das Modell wurde getestet und überprüft.
Ergebnisse	Die Patientendaten wurden übernommen und sind für 10 Patienten korrekt in das Modell eingebunden.

Arbeitspaket	AP 3.3 Modellselektion (Aufstellung verschieden komplexer Submodelle und Untersuchung ihrer Vorhersagegenauigkeit der Therapiedosen in den relevanten Organen)
Arbeitsumfang	<b>UKU: 8,5 PM</b>
Geleistete Arbeit	Verschiedene Kostenfunktionen für die Parameter-Anpassung wurden erzeugt und untersucht (mit/ohne Bayes-Information; verschiedene Annahmen über die Parameter-Verteilungen: Normalverteilung => Lognormalverteilung). Verschiedene Fehlermodelle (konstant, proportional, kombiniert) wurden berücksichtigt. Dabei wurden auch für SPECT und PET verschiedene Fehlergrößen zugelassen und diese auch aus den Messdaten berechnet.  Die Berechnung des korrigierten Akaike-Informationskriteriums (AIC) wurde implementiert, um verschiedene Modelle damit vergleichend zu bewerten. Untermodelle mit verschiedener Anzahl von Fit-Parametern (verschiedene Parametrisierungen) wurden generiert und untersucht. Fits wurden durchgeführt und Methoden zur Berechnung der Parameter-Unsicherheit und zur Bewertung der Fitgüte („Goodness of fit“) implementiert. Die Modell-Selektion wurde durchgeführt, indem für jedes Modell mit akzeptabler Fit-Güte die Wahrscheinlichkeit (“Akaike weights“) dafür berechnet wurde, das am meisten von den Daten unterstützte Modell zu sein. Iterative Verfahren zur Berechnung datengetriebener Bayes-Information (Populationsparameter) zu den Fit-Parametern wurden entwickelt und implementiert. Die Jackknife-Methode wurde für die Validierung der Vorhersagegenauigkeit verwendet.
Ergebnisse	Verschiedene Modelle wurden betrachtet und ein bestes Modell wurde datengetrieben (mittels AICc) ausgewählt. Die individuelle Pharmakokinetik im Patienten nach dem Fit an dessen Messdaten liegt vor (Abbildung UKU.2).

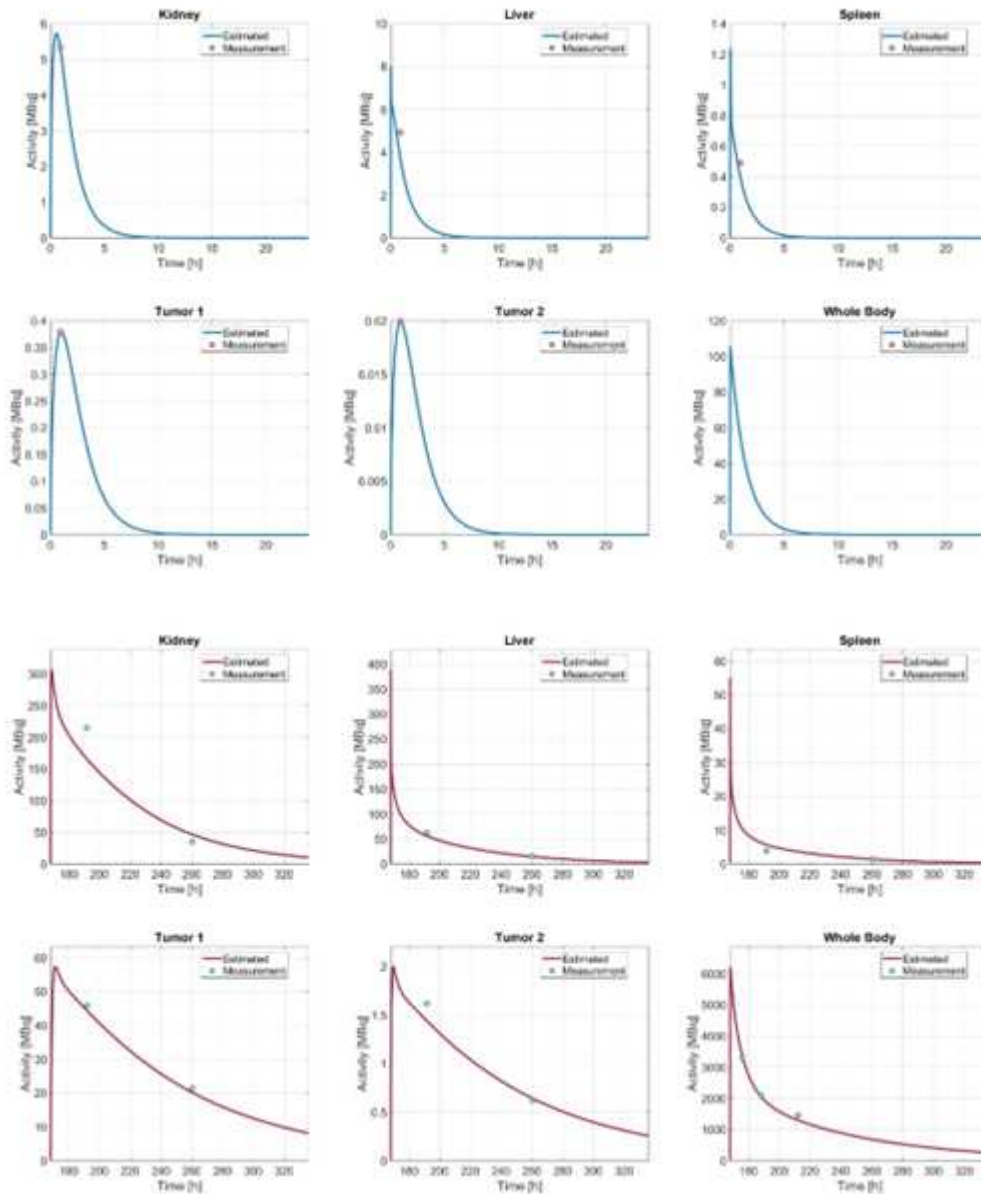


Abbildung 2 (AP 3.3): Beispiel eines Fits der Modell-Parameter an die Messdaten ( $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA I\&T PET/CT}$  und  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617-SPECT/CT}$ ) eines Patienten. Die beiden oberen Reihen zeigen den Fit an die  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA I\&T PET/CT}$ -Daten und die unteren beiden Reihen den Fit an die  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617 SPECT/CT}$ -Daten. Da die Patienten nur zwei SPECT/CT-Aufnahmen mit einer Bettposition haben, bekommen die Ganzkörpermessungen über Sondenmessungen während des Krankenhausaufenthalts auf der Therapiestation.

Arbeitspaket	AP 3.4 Identifikation des optimalen Zeitpunktes für die individuelle PET/CT-Messung oder Modellbasierte Optimierung des PET/CT-Messprotokolls
Arbeitsumfang	<b>UKU: 2,0 PM</b> , UKW: 0,5 PM
Geleistete Arbeit	Die Vorhersagegenauigkeit der entwickelten Modelle hängt über die Messunsicherheit auch von Zeitpunkt bzw. Messprotokoll der PET/CT-Messung ab. Deshalb wurden entsprechende Simulationen für alle Patienten und klinisch mögliche Messzeitpunkte durchgeführt, um diese Unsicherheit durch eine optimale Wahl des PET/CT-Messprotokolls zu minimieren.

Ergebnisse	Insgesamt zeigte sich keine starke Abhängigkeit von der Wahl des Messzeitpunktes, jedoch sind frühe Messzeitpunkte vorzuziehen (Abbildung UKU.3). Dies kommt auch klinischen Abläufen entgegen, da lange Wartezeiten zwischen Applikation und Messung logistisch aufwendig sind.
------------	--

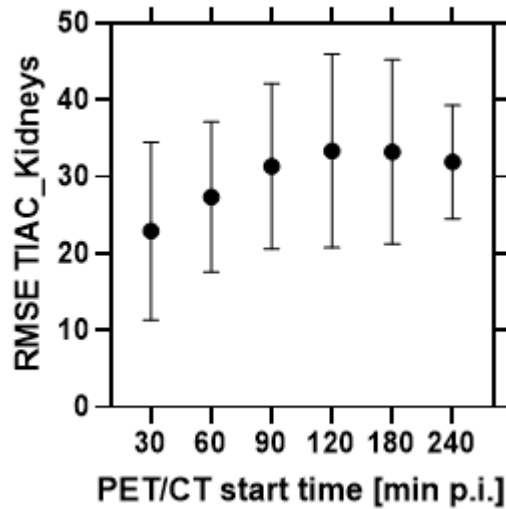


Abbildung UKU.3: Darstellung der Abweichungen (Mittelwert und Standardabweichungen von 10 Patienten) zwischen aus den  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA I\&T}$  PET/CT-Daten vorhergesagten und den tatsächlichen zeitintegrierten Aktivitäts-Koeffizienten (TIAC) für die Nieren während der Therapie für verschiedene PET/CT-Messzeitpunkte nach Injektion. Diese TIAC sind direkt proportional zu den Energiedosen. Ein Wert von Null für den „TIAC Root-Mean-Square Error“ würde einer exakten Vorhersage der Therapiekinetik aus den PET/CT-Daten entsprechen. Insgesamt zeigte sich ein klarer Vorteil für eine frühe Messung, wobei dies nicht für jeden Patienten gleichermaßen zutrifft.

#### AP4 Implementierung

Arbeitspaket	AP 4.1 Import von Bild- und Datenformaten
Arbeitsumfang	<b>SE: 6,0 PM</b> , UKW: 1.75 PM
Geleistete Arbeit	<p>Die Datenimportfunktionalitäten wurden erfolgreich in die eigenständige BitSPro-Anwendung integriert. Die Validierung wurde mit Bildern von PET- und SPECT/CT-Modalitäten verschiedener Scanner durchgeführt. Der Validierungsdatensatz umfasste sowohl Phantomdaten als auch anonymisierte Patientendaten, was eine robuste Leistung gewährleistet. Siehe Abb. 4.1.1.</p> <p>Um die Anforderungen des Datenschutzes zu erfüllen und im Einklang mit AP1.6, wurde ein umfassender Arbeitsablauf implementiert, der eine Funktion zum Export anonymisierter Berichte enthält. In diesen Berichten werden sowohl die Bild- als auch die Textdateien verarbeitet, um alle Patienteninformationen zu entfernen und die Einhaltung der Datenschutzstandards zu gewährleisten. Siehe Abbildung 4.1.2.</p>
Ergebnisse	Sowohl der Datenimport als auch die Anonymisierungskomponenten sind funktionsfähig.

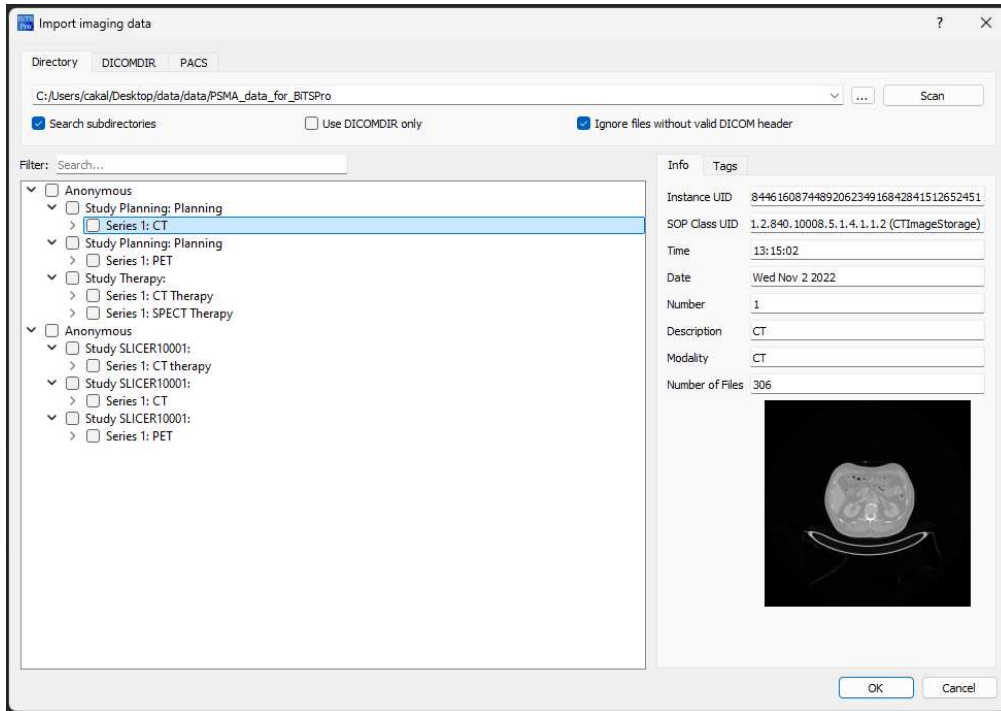


Abbildung 4.1.1. Beispiel für den Datenimport mit anonymisierten PSMA-Lu-177-Studien (vor und nach der Therapie)

**BiTSPPro Report**  
Generated on 2022.11.28

**Patient information**  
Extracted data from diagnostic volume:

- Name: Anonym\_P01
- Date of birth:

**Volumes**

- Kidney CT: 2019.10.01, ,
- Kidney NM: 2022.11.28, ,

**Segmentations**

Name	Volume
Kidney	181.0 mL
Corr. Kidney	180.8 mL

**Partial volume correction results**

Name	Corr. Factor	Sum of voxels (Adj.)	Sum of voxels	Voxel count	Voxel average
Kidney	0.981	14079174	14348629	1651	8527.0
Corr. Kidney	0.981	14679595	14960814	1654	8875.0

Responsible MD

---

BiTSP-Pro 0.1  
 Bildbasierte Therapiestratifizierung beim Prostatakarzinom (BiTSPPro)  
 Förderung 13GW0357 A-C  
 SurgicEye GmbH | Friedenstr. 18a, 81671 Munich  
 Universitätsklinikum Würzburg | CONTACT  
 Universitätsklinikum Ulm | CONTACT

Abbildung 4.1.2. Beispiel für einen anonymisierten Bericht

Arbeitspaket	AP 4.2 Rigide und deformierbare Registrierungsalgorithmen für CT- und MR-Bilder
Arbeitsumfang	<b>SE: 6,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	Ursprünglich war geplant, einen deformierbaren Registrierungsalgorithmus für CT und MR zu implementieren, der dann aber als unnötig angesehen wurde, da die CT-Scandaten bereits mit dem CT-Gerät registriert werden, wie im Bericht von 2022 angesprochen. Nichtsdestotrotz wird für zukünftige Studien eine Analyse deformierbarer Registrierungsalgorithmen durchgeführt, wobei verschiedene Datensatzkombinationen von verschiedenen Patienten und Therapiesitzungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten verwendet werden. Abbildung 4.2.1. zeigt die Leistung der verschiedenen Registrierungsalgorithmen.
Ergebnisse	Der Registrierungsalgorithmus FFD (Free Form Deformations) schnitt in Bezug auf die quantitative Metrik (DICE Score für die Segmentierungsmasken) am besten ab.

1. Analyse der deformierbaren Registrierung

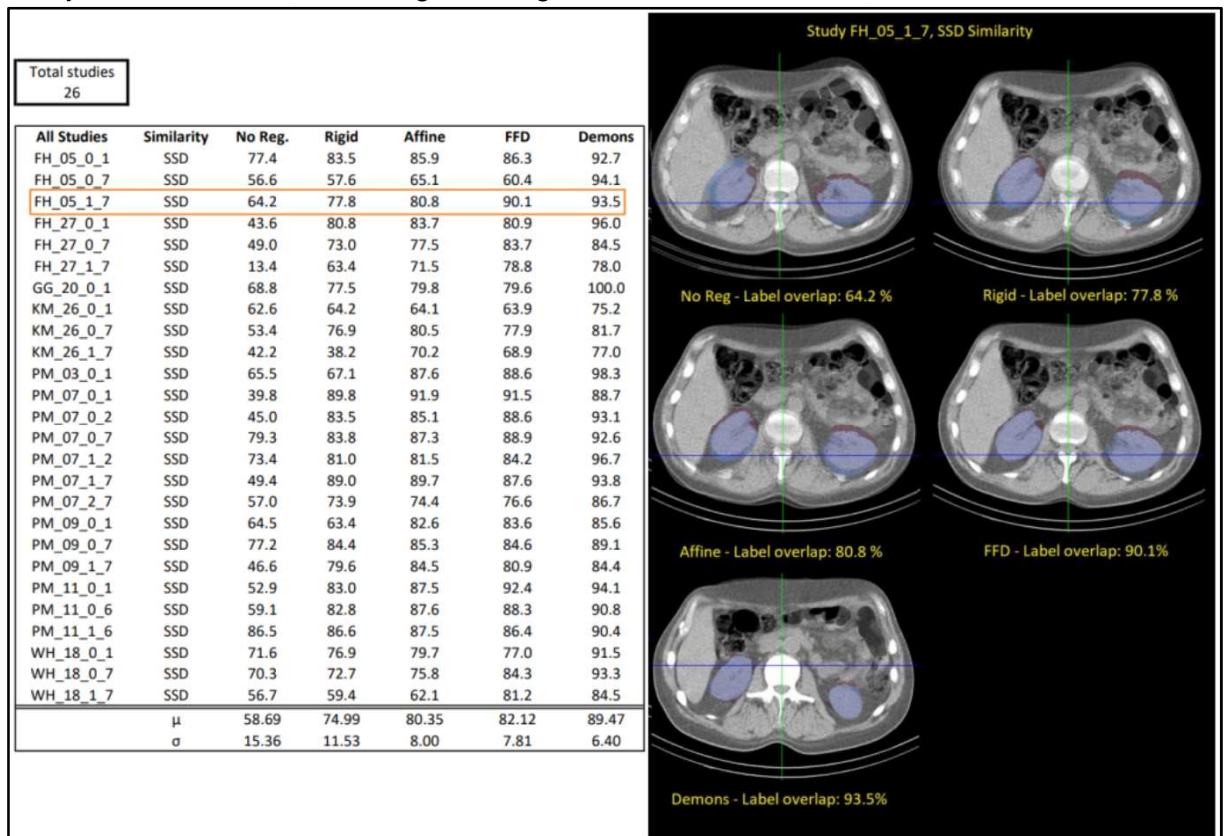


Abbildung 4.2.1. Vergleich verschiedener Registrierungsalgorithmen

Arbeitspaket	AP 4.3 Automatische Segmentierung der relevanten Strukturen
Arbeitsumfang	<b>SE: 6,0 PM, UKW: 1,0 PM, UKU: 1,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	Ein halbautomatischer Segmentierungsalgorithmus ist für die präzise Beschriftung verschiedener Organstrukturen implementiert. Abbildung 4.3.1. (links) zeigt die Benutzeroberfläche zur Durchführung der halbautomatischen Segmen-

	<p>tierung. Diese Implementierung erfüllt auch die spezifischen Schnittstellenanforderungen des UKU-PBPK-Modells (z. B. können die quantitative Aktivität und die volumetrischen Messungen von der Software berechnet oder manuell aus externen Berechnungen übernommen werden).</p> <p>Der Benutzer kann den Vorder- und Hintergrund manuell eingeben, um die Genauigkeit der Segmentierung zu verbessern. Außerdem ist die SPECT-basierte Segmentierungskorrektur implementiert, siehe Abbildung 4.3.1. (rechts).</p> <p>Wie im Zwischenbericht 2023 angesprochen, wurde die vollautomatische Segmentierung aufgrund des hohen Rechenaufwands für die Segmentierung mehrerer Organe und des Mangels an öffentlich verfügbaren Modellen nicht umgesetzt. Es wird der Schluss gezogen, dass der umgesetzte halbautomatische Ansatz hinreichend wirksam ist und das gleiche Maß an Benutzeraufsicht erfordert.</p>
Ergebnisse	Implementierung eines funktionellen halbautomatischen Organ-/Tumorsegmentierungswerkzeugs für typische klinische PSMA-Bildtypen.

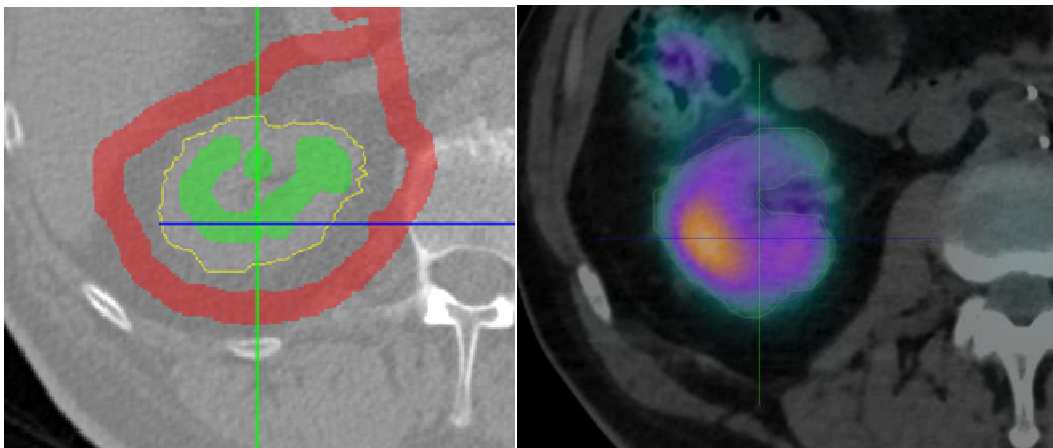


Abbildung 4.3.1. Halbautomatische Segmentierung von Organstrukturen, bei der der Benutzer die Vorder- und Hintergrundeingabe beschriften kann (links). SPECT-Bilder werden für die Segmentierungskorrektur verwendet (rechts), wobei das ursprüngliche Volumen (grün) einen Versatz zur SPECT-Position aufweist, der im neuen Volumen (lila) korrigiert wird.

Arbeitspaket	AP 4.4 Implementierung der Dosimetrie-Berechnungen
Arbeitsumfang	<b>SE: 6,0 PM, UKW: 1,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Eine der wichtigsten Komponenten der Anwendung ist die Entwicklung und Integration von Softwaretools, die in der Lage sind, die zeitintegrierten Aktivitäten für verschiedene Organe und Tumorregionen zu berechnen. Um dies zu erreichen, bietet die Anwendung einen Workflow zur Integration der patientenspezifischen Parameter (z. B. Alter, Größe, Gewicht, Hämatokrit, GFR, Organvolumina usw.) zusammen mit PET/CT, siehe Abbildung 4.4.1..</p> <p>Ein organbasierter Kernel-Ansatz wird evaluiert und implementiert, um die akkumulierten Radioaktivitäten in einem Organ zu schätzen. Dieser stützt sich auf</p>

	AP4.3 für Organsegmentierungen. Die genauen Beschreibungen der erforderlichen Daten für die Dosimetrieberechnungen werden in Absprache mit UKW auf der Grundlage realistischer klinischer Arbeitsabläufe festgelegt.
Ergebnisse	Die Anwendung bietet eine organbasierte, zeitintegrierte Aktivitätsquantifizierung auf der Grundlage von patientenspezifischen Daten.

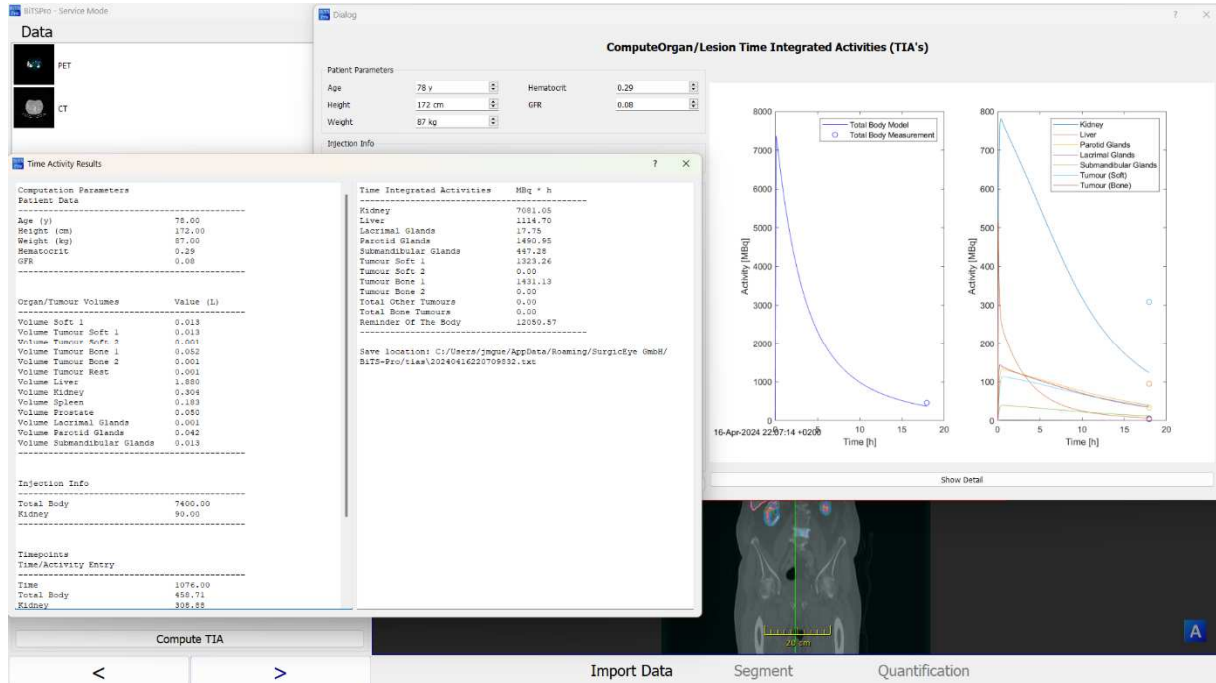


Abbildung 4.4.1. Darstellung der Absorptionskurven pro Organ des UKU-Modells und der berechneten zeitintegrierten Aktivitäten auf der Grundlage der verwendeten Parameter.

Arbeitspaket	AP 4.5 Implementierung der PBPK-Modell-Berechnungen
Arbeitsumfang	SE: 5,5 PM, UKU: 1,0 PM
Geleistete Arbeit	<p>Das physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Modell ist nahtlos in die Anwendung integriert. Die Anwendung bietet einen reibungslosen und nutzerzentrierten Arbeitsablauf, der es den Nutzern ermöglicht, Parameter und Berechnungen sowohl aus der App als auch aus externen Quellen zu verwenden. So können Kliniker und Forscher patientenspezifische Parameter (z. B. Alter, Größe, Gewicht, Organvolumen usw.) bequem aus einer bestehenden Datenbank oder über manuelle Eingaben zu Test- und Validierungszwecken importieren.</p> <p>Darüber hinaus ermöglicht eine spezielle modulare und flexible Software-schnittstelle unabhängige Erweiterungen des Modells für künftige Arbeiten, so dass die Teams die Modellparameter feinabstimmen können, ohne die anderen Teile der Anwendung zu beeinträchtigen. Dies ist besonders wichtig, da AP4.5 mit dem Entwurf des PBPK-Modells in AP3 einhergeht.</p> <p>Dank des architektonischen Designs, das Flexibilität, Modularität und langfristige Wartbarkeit unterstützt, ist eine solche Trennung des Modells vom Kerngerüst der Anwendung entscheidend für Crystal Photonics, um sich während der</p>

	Kommerzialisierungsphase schnell an die sich entwickelnden wissenschaftlichen Erkenntnisse und klinischen Anforderungen anzupassen.
Ergebnisse	Das PBPK-Modell ist über eine maßgeschneiderte Software-Schnittstelle in die Anwendung integriert.

Arbeitspaket	AP 4.6 Einfluss der Partialvolumenkorrektur auf die Segmentierung
Arbeitsumfang	<b>SE: 4,0 PM</b> , UKW: 1,5 PM
Geleistete Arbeit	In Anlehnung an die Arbeit in AP2.3 basierte die implementierte Partialvolumenkorrektur auf kugelförmigen Recovery-Koeffizienten im Bereich von 13–60 mm, entsprechend einem Volumen von 1,2–113,1 ml. Während sich Partialvolumeneffekte für kleine Organe im niedrigen-ml- Bereich erheblich auf die in einer an der Morphologie (CT-basiertes Volumen) angepassten VOI bestimmte Aktivität auswirken können – teils mit Korrekturfaktoren von über 50 % –, liegen die Nieren als Haupt-Risikorgane bei PSMA-basierten Radioligandentherapien mit ihrem Volumen von 100-200 ml (einzeln) am oberen Rand dieses Bereichs. Dementsprechend war der Einfluss der Partialvolumeneffekte in diesem Fall geringer, und für die Nieren wurden mit dem implementierten Ansatz Korrekturfaktoren von unter 5 % ermittelt. Während eine Korrektur prinzipiell durch eine Expansion der exakten morphologischen VOI bei der Aktivitätsbestimmung erfolgen könnte, ist die entwickelte Methode insbesondere dann von Bedeutung, wenn benachbarte Organe mit relevanter Aktivitätsaufnahme vorhanden sind. In diesen Fällen ist eine einfache VOI-Erweiterung nicht praktikabel, wodurch die Partialvolumenkorrektur eine wesentliche Verbesserung darstellt.
Ergebnisse	Eine Methode für die Partialvolumenkorrektur anhand von Kalibrierungsfaktoren wurde in der BiTSPRO-App eingebettet und validiert. Obwohl die Methode nicht für Fälle, wo benachbarten Organen mit relevanter Aktivitätsaufnahme vorhanden sind funktioniert, ermöglicht die manuelle Korrektur der Segmentierungsmasken Ihre Anwendung in den meisten Fällen.

Arbeitspaket	AP 4.7 Phantomversuche / Validierung der Protokolle mittels der Software
Arbeitsumfang	<b>SE: 3,0 PM</b> , UKW: 1,0 PM, UKU: 1,0 PM
Geleistete Arbeit	<p>In diesen Sub-Paket wurden Phantommessungen am UKW durchgeführt und ihre Auswertung mittels des Software-Demonstrators gemacht. Aus dem Vergleich mit den Ergebnissen des Partners UKW wird die Validität der Software v.a. im Rahmen der AP4.4 und AP4.6 validiert.</p> <p>Es wurden dabei realistische Phantome eingesetzt, die typischerweise bei der Qualitätskontrolle mit Aktivitätsmengen verwendet werden, die im Rahmen der Standard-Patientenversorgung üblich sind.</p> <p>Als Phantome wurden realistische, in der Qualitätskontrolle etablierte Phantome eingesetzt, die mit Aktivitätsmengen befüllt wurden, die im Bereich der klinischen Routine liegen. Konkret kamen ein Jaszczak-Zylinder ohne Einsätze sowie ein IEC NEMA Body Phantom mit Kugeleinsätzen zum Einsatz. Während der Jaszczak-Zylinder primär für Systemkalibrierungen und Homogenitätsprüfungen genutzt wird, ermöglicht das NEMA-Phantom die Bewertung von Auflö-</p>

	<p>sung und Partialvolumeneffekten. Die üblichen Kugeldurchmesser des NEMA-Phantoms (10–37 mm) wurden auf 13–60 mm erweitert, um den spezifischen Anforderungen der SPECT-Bildgebung besser gerecht zu werden. Die Gesamtktivität im Jaszczak-Phantom betrug 400 MBq, was dem Standardwert für die Kalibrierung entspricht. Im NEMA-Phantom wurde eine Aktivitätskonzentration von 2 MBq/ml verwendet, die sich im oberen Bereich der klinisch beobachteten Werte bewegt. Diese Phantommessungen erlaubten eine praxisnahe Bewertung der Bildrekonstruktionsmethoden und der implementierten Partialvolumenkorrektur unter realitätsnahen Bedingungen.</p>
Ergebnisse	<p>In diesem AP wurden praxisnahe Phantommessungen am UKW mit realistischen, klinisch etablierten Phantomen durchgeführt und mithilfe des Software-Demonstrators ausgewertet, um sowohl Kalibrierung als auch Auflösung und Partialvolumeneffekte realitätsnah zu überprüfen. Der Vergleich mit den Ergebnissen des Partners UKW bestätigte die Validität der Software insbesondere im Hinblick auf AP4.4 und AP4.6.</p>

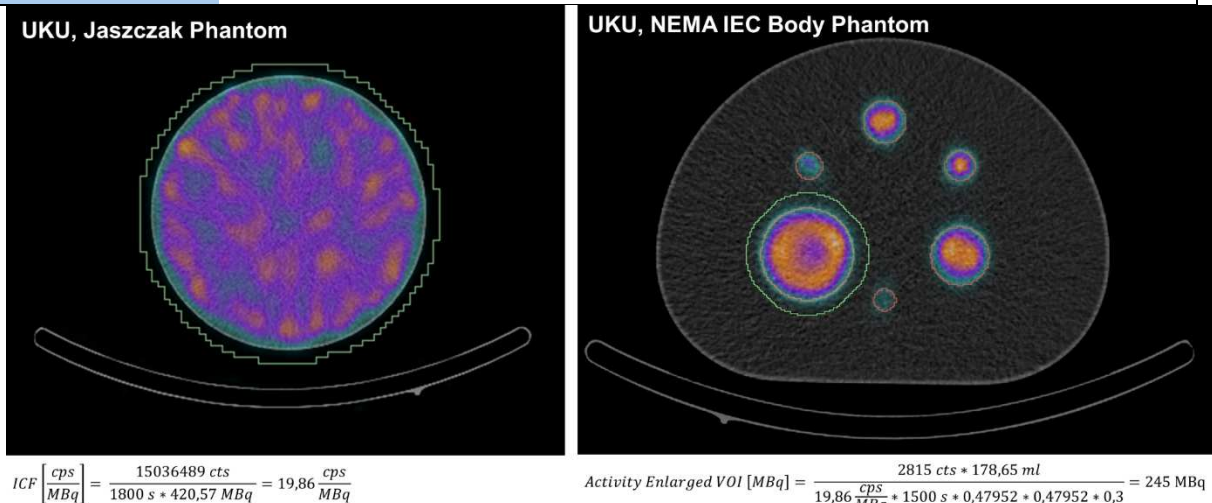
Arbeitspaket	AP 4.8 Implementierung von Maßnahmen zum Datenschutz
Arbeitsumfang	<b>SE/ CPG: 2,5/2,5 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Auf der Grundlage der Ergebnisse von AP 1.5 legten die Projektpartner die Anforderungen für die Verwaltung von Patientendaten in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Standards fest. Die Umsetzung von Datenschutzmaßnahmen begann bereits in der Frühphase des Projekts (AP 1.2), als Datensätze für Entwicklungs- und Validierungszwecke erzeugt wurden. Durch die Einbeziehung von Datenschutzüberlegungen von Anfang an wurde sichergestellt, dass diese Datensätze den rechtlichen und ethischen Standards entsprechen (AP 1.1).</p> <p>Die Verwaltung der Patientendaten umfasst auch den Prozess des Imports/Exports des Patienten in die/aus der Anwendung. In der Praxis war eine entscheidende Datenschutzmaßnahme für die Anwendung die Anonymisierung der Patientendaten bei den Import-/Exportfunktionen der Software, die mit AP4.1 implementiert wurde. Dieser Schritt war entscheidend für die Wahrung der Vertraulichkeit von Patientendaten und ermöglichte es Forschern und Entwicklern, relevante Daten für Tests und Validierungen zu verwenden.</p> <p>Was die sonstigen Bemühungen um den Datenschutz betrifft, wurde entschieden, dass die Patientendaten in der lokalen klinischen Umgebung gespeichert werden sollten.</p> <p>Gemäß der Teilvorhabenbeschreibung ist dieses Arbeitspaket mit vielen PM geplant, da es in der Planungsphase des Projekts recht schwierig war, abzuschätzen, wie viel Aufwand tatsächlich erforderlich sein würde. Basierend auf den Erkenntnissen aus AP1.5 ermöglichte dieser Plan eine ausgewogene Verteilung der PM auf die anderen Teilpakete in AP4, um die Leistungsfähigkeit der Software weiter zu verbessern.</p>
Ergebnisse	<p>Die Datenschutzmaßnahmen wurden auf der Grundlage der Analyse von AP1.5 umgesetzt.</p>

### AP5 Verifizierung und Tests

Arbeitspaket	AP 5.1 Implementierung von Software-Tests zur Qualitätssicherung
Arbeitsumfang	<b>SE: 5,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Ursprünglich war geplant, im Rahmen von AP5.1 eine Reihe von automatisierten Softwaretests einzurichten, einschließlich Einheitstests und Subsystemprüfungen. Diese Tests sollten regelmäßig auf einem Build-Server ablaufen und das Entwicklungsteam über etwaige Fehler informieren. Während der Projektentwicklungsphase wurde jedoch beschlossen, diesen detaillierten Testansatz nicht weiter zu verfolgen.</p> <p>Stattdessen wurde beschlossen, die Software im Rahmen eines umfassenderen Qualitätsmanagementsystems zu entwickeln, das später bei der Markteinführung des Produkts helfen sollte. Dieses System würde die Prozesse, die Versionskontrolle und die Einhaltung der Vorschriften für Medizinprodukte (MDR) überwachen. Diese strategische Neuausrichtung erleichtert die Zertifizierung und die zukünftige Vermarktung in größerem Umfang.</p> <p>Schließlich wurden im Rahmen dieses AP 5.1 erste Anstrengungen zur Einhaltung der MDR unternommen. Dazu gehören die Definition von Benutzeranforderungen auf hoher Ebene (UR), Software-Anforderungsspezifikationen (SRS), eine Risikoanalyse, die Definition von Tests mit ihren Akzeptanzkriterien, die Festlegung der Rückverfolgbarkeit und die Anwendung des Konfigurationsmanagements.</p> <p>Jira, ein weit verbreitetes Projektmanagement-Tool, wurde verwendet, um Benutzeranforderungen (UR) auf hohem Niveau und die entsprechenden Software-Anforderungsspezifikationen (SRS) zu definieren. Für die SRS's wurden Testverfahren mit Akzeptanzkriterien definiert. Zur Verfolgung von Softwareänderungen und zur Versionskontrolle wurde das Tool Git im Bitbucket-Server verwendet. Jede SRS wurde als separater Git-Zweig implementiert und dann nach Durchführung der entsprechenden Systemtests mit der Anwendung zusammengeführt. Eine anfängliche Risikoanalyse half bei der proaktiven Ermittlung potenzieller Probleme bei der Einhaltung der Vorschriften.</p> <p>Die Rückverfolgbarkeit wurde von den Benutzeranforderungen bis zu den Tests und ihrer Risikoanalyse hergestellt. Auch wenn dieser Arbeitsablauf allein nicht ausreicht, um die MDR vollständig zu erfüllen, wird die daraus resultierende Dokumentation dem Unternehmen helfen, das Projekt mit seinem Qualitätsmanagementsystem abzustimmen und einen reibungslosen Übergang zur Vermarktung zu unterstützen. Die Arbeiten im Rahmen von AP5.1 wurde direkt durch die rojektmitarbeiter durchgeführt, so dass keine Beratung durch Qualitätsmanagement-Experten erforderlich war was in Zukunft erhebliche Kosten und Zeit einsparen wird.</p>
Ergebnisse	Anstelle einer detaillierten automatisierten Testinfrastruktur wurde eine dem Qualitätsmanagement entsprechende Dokumentation erstellt, um die Einhaltung der MDR in der Übergangsphase zur Vermarktung zu gewährleisten.

Arbeitspaket	AP 5.2 Test der Quantifizierungsverfahren (AP2) durch die Partner
--------------	---

Arbeitsumfang	<b>UKW: 2,75 PM, UKU: 1,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	<p>Im Rahmen des Arbeitspaketes AP5.2 wurde das in AP2 entwickelte und validierte Verfahren zur Quantifizierung von <sup>177</sup>Lu SPECT/CT-Daten am UKU erfolgreich getestet. Die Validierung erfolgte schrittweise anhand von Phantommessungen unter Anwendung der standardisierten Protokolle aus AP2.1 und AP2.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Messungen mit einer großen Zylinder-Quelle durchgeführt, die mit einer bekannten Aktivitätskonzentration des gewünschten Radioisotops befüllt wurde, um den Kalibrierfaktor für die Umrechnung von Impulsen in Aktivität sicherzustellen (Abb. 5.2 links).</li> <li>• Zusätzlich wurde ein IEC NEMA PET whole-body Phantom gemessen, das vergleichbare geometrische und volumenabhängige Partialvolumeneffekte wie klinische Patientenaufnahmen erzeugt (Abb. 5.2 rechts).</li> <li>• Anschließend wurde im Auflösungsphantom die Aktivität in der größten Kugel mittels SPECT/CT bestimmt und mit der während der Phantomvorbereitung im Aktivimeter gemessenen Aktivität verglichen, um die Genauigkeit der Aktivitätsbestimmung zu überprüfen.</li> <li>• Da sich die am UKU und am UKW verwendeten Systeme in der Auflösung unterscheiden, wurde zur Partialvolumenkorrektur das untersuchte Volumen vergrößert, um auflösungsbedingte Impulsverluste zu kompensieren.</li> </ul>
Ergebnisse	<p>Anhand der Jaszczak-Messung (Abb. 5.2 links) wurde ein bildbasierter Kalibrierfaktor (ICF) von 19,86 cps/MBq (Counts-pro-Sekunde-pro-Megabecquerel) bestimmt. Damit wurde in einer separaten Messung die Aktivität von 237 MBq (Bestimmung im Aktivimeter während der Befüllung des Phantoms) in der größten Kugel des Auflösungsphantoms überprüft. Dies lieferte eine Aktivität von 245 MBq, was einer Abweichung von 3,3% entspricht. Dadurch konnte auch am UKU für SPECT/CT-Messungen in patientenähnlichen Geometrien eine hohe Genauigkeit der Aktivitätsbestimmung gezeigt und damit eine zuverlässige Aktivitätsbestimmung sichergestellt werden.</p>



**Abbildung 5.2 Validierung des Kalibrierungsprotokolls am UKU. Links ist das Kalibrierphantom (Jaszczak-Phantom) zu sehen, anhand dessen ein bildbasierter Kalibrierfaktor (ICF) von 19,86 cps/MBq bestimmt wurde. Auf der rechten Seite sieht man ein Auflösungsphantom, in dem die Aktivität zur Überprüfung anhand**

des ICF bestimmt wurde (245 MBq). Im Vergleich zur tatsächlich bei der Befüllung gemessenen Aktivität (237 MBq) bedeutet das eine Abweichung von 3,3%, was im akzeptablen Bereich liegt.

Arbeitspaket	AP 5.3 PBPK-Modell-Validierung & Sensitivitätsanalyse für das optimale PBPK-Modell
Arbeitsumfang	<b>UKU: 6,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	Der Vergleich der Ergebnisse der von SE entwickelten Software mit der am UKU vorliegenden Implementierung der Patienten-Modelle wurde durchgeführt. Bei gleichen Input-Daten wurden dieselben Output-Daten erhalten, was die korrekte Implementierung bestätigt und somit die Funktion der Software gewährleistet. Zudem wurde eine globale Sensitivitätsanalyse (GSA) durchgeführt anhand welcher die Relevanz der Parameter für die Energiedosen in den Risiko-Organen und Tumoren sichtbar wird (Abbildung UKU.4). Basierend auf diesem Ergebnis können zukünftig weitere Modelloptimierungen durchgeführt werden.
Ergebnisse	Die Modell-Implementierung ist erfolgt und die globale Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt.

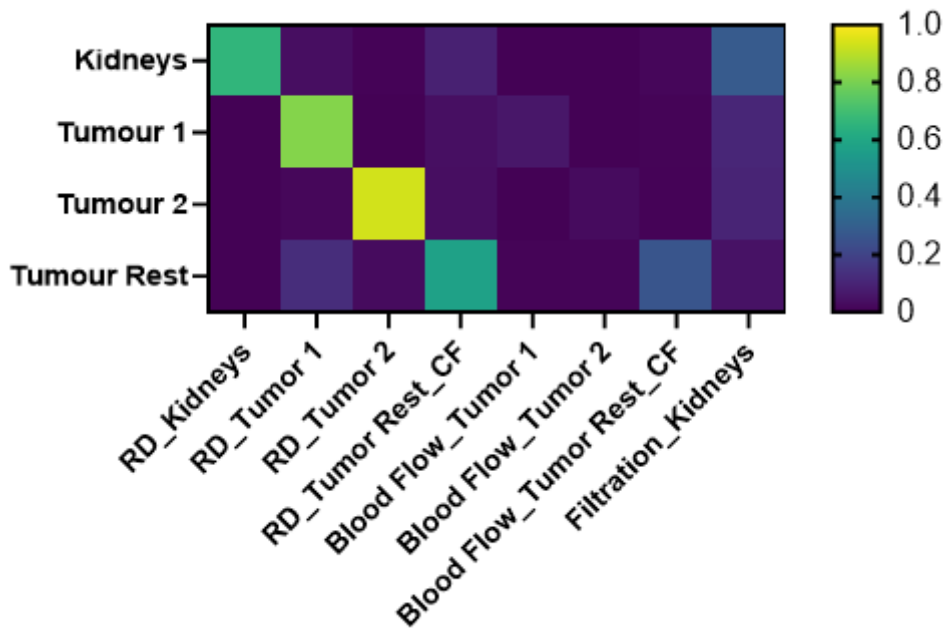


Abbildung UKU.4: Mittelwerte des Gesamt-Effektes („total effect“) der globalen Sensitivitätsanalyse (GSA) bezüglich der Zeit-integrierten Aktivitätskoeffizienten (TIAC) für die 10 untersuchten Patienten. Die Stärke des Einflusses von 8 Parametern auf die Nieren, zwei untersuchte Tumor-Läsionen, sowie den zusammengefassten Rest aller Tumor-Läsionen kann Werte zwischen 0 (kein Einfluss) und 1 (maximaler Einfluss) annehmen. Die Rezeptordichten RD des jeweiligen Organs bzw. Tumors sind besonders relevant. Die jeweiligen Blutflüsse sind auch etwas mehr relevant und für die Nieren ist auch die Filtrationsleistung der Niere relevant.

Arbeitspaket	AP 5.4 Identifizierung von Ausreißern in den Daten und gemeinsame Überprüfung der Ursache durch die Partner
Arbeitsumfang	<b>UKU: 1,0 PM, UKW: 1,5 PM, SE: 1,0 PM</b>
Geleistete Arbeit	Die Patienten-Daten wurden auf „offensichtliche“ Ausreißer bzw. Fehler über-

	<p>prüft.</p> <p>Des Weiteren konnten auch keine Ausreißer anhand der Größe der Abweichungen zwischen Messdaten und Fit-Kurven identifiziert werden. Dies liegt daran, dass bei den Gesetz-getriebenen (“law-driven”) Modellen mit relativ wenigen Messdaten im Vergleich zu der Zahl der Parameter der Modelle größere Abweichungen zwischen Fit-Kurve und Datenpunkten häufiger auftreten können, weshalb auch durch diesen Vergleich keine Mess-Punkte als sichere Ausreißer identifiziert werden konnten. So gibt es z.B. bei den Tumoren größere Abweichungen, die jedoch wegen der erhöhten Messungengenauigkeit für kleine Strukturen nicht als Ausreißer identifiziert werden können.</p> <p>Ein weiteres Kriterium für mögliche Ausreißer ist die Abhängigkeit des Fit-Ergebnisses von der Wahl der Startwerte für die Fit-Parameter. Deshalb wurden für alle Patienten „optimale Fits“ bestimmt, indem von Hand verschiedene Startwerte ausprobiert wurden und die besten Fits bestimmt wurden. Diese wurden anschließend verglichen mit den Fit-Ergebnissen, die erzielt wurden, wenn die Bayes-Parameter (also die Mittelwerte der Fit-Parameter) als Standard-Fit-Startwerte für alle Patienten verwendet wurden. Dabei zeigte sich, dass die Standard-Fit-Startwerte für alle Patienten auf die optimalen Ergebnisse führten. Somit wurden auch anhand dieses Kriteriums keine Ausreißer identifiziert.</p> <p>Als letztes Kriterium für die Identifizierung außergewöhnlicher Patienten(daten) wurde die Vorhersage der optimalen Therapie-Aktivität für die Patienten verwendet. Dabei fiel ein Patient auf, für den eine außergewöhnlich hohe Therapie-Aktivität von 37.7 GBq berechnet wurde. Übliche Aktivitäten sind in der Größenordnung von 7.4 GBq. Die Ursache dafür konnte allerdings nicht auf die Messdaten des Patienten zurückgeführt werden, vermutlich aufgrund der inhärenten Nichtlinearitäten im Modell.</p>
Ergebnisse	<p>Es wurden keine Ausreißer identifiziert, was positiv für die Implementierung spricht. Jedoch, inwieweit die außergewöhnlich hohe Vorhersage der optimalen Therapie-Aktivität für einen Patienten klinisch relevant werden könnte, kann nur im Rahmen von klinischen Studien mit mehr Patienten eruiert werden.</p>

Arbeitspaket	AP 5.5 Vergleich der Software mit konventionellen Methoden
Arbeitsumfang	<b>UKW: 2,5 PM</b> , UKU: 1,0 PM, SE: 1,0 PM
Geleistete Arbeit	In diesem Unterpaket wurde die im Rahmen des Projekts entwickelte Segmentierungs- und Quantifizierungs-Software mit der bereits vorhandenen Softwarelösung 3D Slicer ( <a href="https://www.slicer.org/">https://www.slicer.org/</a> ) verglichen. Der Fokus lag hier auf den Bilddaten, die für die Weiterverarbeitung der Zeit-Aktivitätsdaten von entscheidender Bedeutung sind. Zunächst wurde in BITSPRO eine Segmentierung anhand des CT durchgeführt und dieser mit einer eigens entwickelten Routine um einige Voxel erweitert, um die maximale Aktivität in dieser vergrößerten Segmentierung zu finden, die dem exakten CT-Volumen entspricht (Abb. 5.5.1). Auf

	<p>diese Weise können Artefakte wie beispielsweise durch Bewegung ausgeglichen werden. Mit dem bildbasierten Kalibrierfaktor wurden anschließend die Impulse in Aktivität umgerechnet.</p> <p>Für einen Vergleich mit einer Referenz wurde die am UKW standardmäßig verwendete Software Syngo.via der Firma Siemens Healthineers verwendet. Hier erfolgte eine Threshold-basierte Segmentierung basierend auf dem CT-Volumen, für welche anhand des lokalen bildbasierten Kalibrierfaktors ebenfalls die Aktivität bestimmt wurde (Abb. 5.5.2).</p> <p>Die Ergebnisse von Syngo.via sollen nicht als Ground Truth angenommen werden, aber helfen, um die Ergebnisse von BITSPRO zu plausibilisieren.</p>
<p>Ergebnisse</p>	<p>Bei der Verifizierung der BITSPRO Software (Abb. 5.5.2) ergaben sich für Syngo.via Aktivitäten von 66 MBq, 60 MBq und 35 MBq, während sich in BITSPRO 64 MBq, 58 MBq und 33 MBq ergaben, was einer mittleren Abweichung von 4.0% entspricht. Dies ist im Bereich der Akzeptanz, die üblicherweise bei <math>\pm 5\%</math> oder sogar <math>\pm 10\%</math> liegt. Damit ist sichergestellt, dass die Software vergleichbare Ergebnisse wie andere, bereits existierende Software, liefert – vorausgesetzt, eine Kalibrierung wie in AP 5.2 wurde durchgeführt.</p>

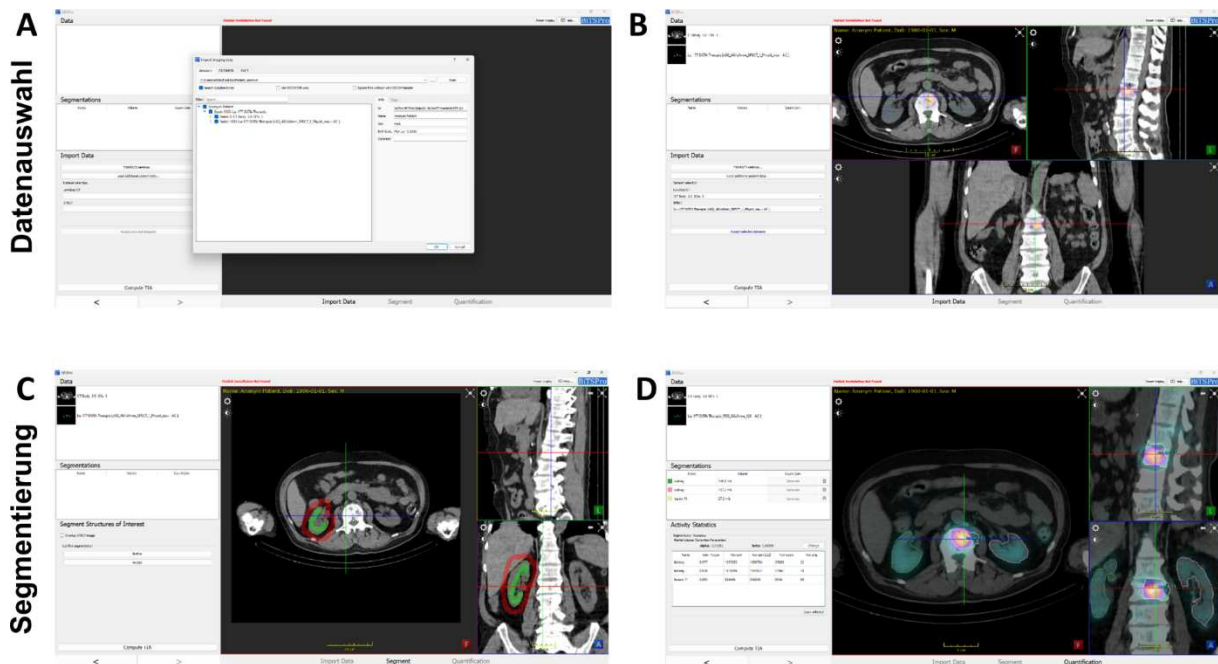
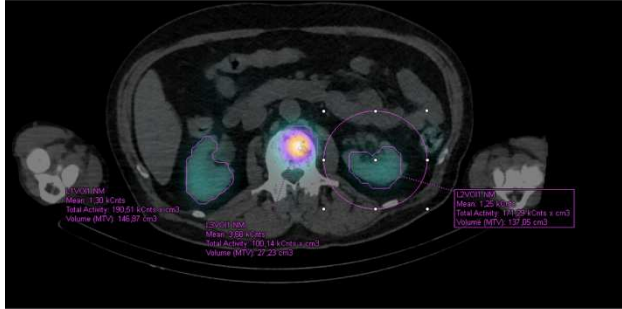


Abbildung 5.5.1 Beispiel für das Laden und Segmentieren von Patientendaten am Beispiel einer rechten Niere. A: Laden der SPECT- und CT-Daten. B: Darstellung der Daten in der Bitspro-Oberfläche. C: Segmentierung der rechten Niere (Rot: Hintergrund, Grün: Vordergrund, Gelb: Segmentierung). D: Anwendung der Partialvolumenkorrektur mit vergrößerter VOI.

**A Syngo.via**



$$\begin{aligned} \text{Activity Right Kidney [MBq]} &= \frac{1300 \text{ cts} * 146,87 \text{ ml}}{21,75 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}} * 1200 \text{ s} * (0,47952\text{cm})^3} = 66 \text{ MBq} \\ \text{Activity Left Kidney [MBq]} &= \frac{1250 \text{ cts} * 137,05 \text{ ml}}{21,75 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}} * 1200 \text{ s} * (0,47952\text{cm})^3} = 60 \text{ MBq} \\ \text{Activity Tumor [MBq]} &= \frac{3680 \text{ cts} * 27,23 \text{ ml}}{21,75 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}} * 1200 \text{ s} * (0,47952\text{cm})^3} = 35 \text{ MBq} \end{aligned}$$

**B Bitspro**



$$\begin{aligned} \text{Activity Right Kidney [MBq]} &= \frac{1657683 \text{ cts}}{21,75 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}} * 1200 \text{ s}} = 64 \text{ MBq} \\ \text{Activity Left Kidney [MBq]} &= \frac{1514822 \text{ cts}}{21,75 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}} * 1200 \text{ s}} = 58 \text{ MBq} \\ \text{Activity Tumor [MBq]} &= \frac{854446 \text{ cts}}{21,75 \frac{\text{cps}}{\text{MBq}} * 1200 \text{ s}} = 33 \text{ MBq} \end{aligned}$$

**Abbildung 5.5.2** Aktivitätsquantifizierung zweier Nieren und eines Tumors eines Beispielpatienten zur Verifizierung der BitSPro Software (A: Siemens Syngo.via, B: BitSPro). Während bei Syngo.via Aktivitäten von 66 MBq, 60 MBq und 35 MBq bestimmt werden, ergeben sich in BitSPro 64 MBq, 58 MBq und 33 MBq, was einer mittleren Abweichung von 4.0% entspricht.

<b>Arbeitspaket</b>	AP 5.6 Auswertung der Patientendaten mittels der Software
<b>Arbeitsumfang</b>	<b>UKU: 1,0 PM, UKW: 1,0 PM, SE: 1,0 PM</b>
<b>Geleistete Arbeit</b>	<p>In diesem AP sollten weitere Patientendaten durch die Projektpartner anhand der Software ausgewertet und mit dem Standard-Verfahren verglichen werden. Obwohl die einzelnen Komponenten des Software-Demonstrators erfolgreich getestet werden konnten, traten am Ende noch Fehler bei der Zusammenführung aller Komponenten auf, was leider innerhalb der Projektlaufzeit (auch aufgrund der weiter oben/unten beschriebenen Personalwechsel) nicht vollständig behoben werden konnte. So konnten beispielsweise die DICOM-Daten unterschiedlicher Kamerahersteller aufgrund privater DICOM-Tags, die je nach Hersteller variieren und außerhalb der gängigen Konventionen genutzt werden, nicht automatisch bei der Übergabe der Daten zwischen den Modulen berücksichtigt werden.</p> <p>Das im Antrag beschriebene Risiko, dass das abschließende AP nicht vollständig abgeschlossen werden könnte, trat tatsächlich ein. Jedoch wurden als Alternativlösung die einzelnen Module der Software jeweils getrennt evaluiert, sodass für eine voll funktionsfähige Software nur noch die aufgetretenen Probleme an den Schnittstellen der einzelnen Module (vorwiegend Datenübergabe und -übernahme) gelöst werden müssen.</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p>Die Software liegt in evaluierten funktionsfähigen Modulen vor.</p> <p>Ein Problem der Datenübergabe und -übernahme muss noch gelöst werden.</p>

## Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

### *Wirtschaftliche Verwertung*

Eine wirtschaftliche Verwertung durch die beteiligten Universitätskliniken ist nicht vorgesehen. Eine potenzielle indirekte wirtschaftliche Nutzung kann langfristig über die Vergabe von Schutzrechten oder die Lizenzierung spezifischer Technologien an CPG erfolgen.

Nach der Integration der SE in die CPG wird derzeit eine strategische Neuausrichtung innerhalb des Unternehmensverbunds vorgenommen. Diese Umstrukturierung hat zu einer temporären Verzögerung des ursprünglich skizzierten Verwertungsplans geführt, ohne jedoch dessen grundsätzliche Inhalte oder Zielsetzungen zu verändern.

Der im Rahmen des Projekts BiTS-Pro entwickelte Software-Demonstrator stellt einen essenziellen technologischen Grundbaustein für die Weiterentwicklung hin zu einem marktfähigen Medizinprodukt dar. Die Projektpartner insbesondere CPG – planen ab Mitte 2025 den Übergang in eine intensive Produktentwicklungsphase mit dem Ziel, aus dem Demonstrator eine robuste, kliniktaugliche Softwarelösung zu entwickeln, die auch unter Alltagsbedingungen zuverlässig eingesetzt werden kann. In dieser Phase wird besonderes Augenmerk auf die klinische Usability, Interoperabilität mit bestehenden IT-Systemen (PACS, RIS, DICOM-Standards), sowie auf die Stabilität bzw. Robustheit der Algorithmen bei heterogenen Patientendatensätzen gelegt. Die Produktentwicklung orientiert sich u. a. an bestehenden kommerziellen Lösungen (z. B. MIM Software) und setzt bewusst Differenzierungsmerkmale wie automatisierte Ganzkörper-Segmentierung, Integration physiologisch basierter Pharmakokinetik-Modelle (PBPK) und WebAssembly-basierte Bereitstellung zur Reduktion von Hardware-Anforderungen.

Die Produktentwicklungsphase ist aktuell bis Ende 2026 angesetzt. Im Anschluss ist eine CE-Zertifizierung der Software als Medizinprodukt gemäß MDR (Medical Device Regulation) und EU AI Act (aufgrund der KI-Komponenten der Software) vorgesehen, mit geplanter Einreichung im Verlauf des Jahres 2027. Die regulatorischen Anforderungen (inkl. ISO 13485, IEC 62304, klinische Evaluation gemäß MEDDEV 2.7.1) werden bereits ab Beginn der Produktentwicklungsphase systematisch berücksichtigt. Parallel zur technischen und regulatorischen Entwicklung wird eine umfassende Markteintrittsstrategie vorbereitet. Hierzu zählen unter anderem die Auswahl geeigneter Pilotzentren, der Aufbau eines Kundenfeedback-Systems, sowie die Etablierung erster Vertriebskooperationen.

Bestehende Nutzer und Partner der SE-Software DosePlan sollen als “Early Adopters” eine zentrale Rolle im Rahmen der Pilotanwendungen übernehmen. Diese Einrichtungen verfügen bereits über Erfahrung mit SE-Technologien, kennen die Bedienlogik und Arbeitsweise der Software und können daher zielgerichtetes Feedback zur Weiterentwicklung geben. Das Feedback wird im Rahmen eines strukturierten “Clinical Partner Programms” erhoben, das die Anforderungen aus dem klinischen Alltag systematisch in die finale Produktversion überführt.

Mittelfristig ist eine Integration der Lösung in die klinischen Workflows nuklearmedizinischer Einrichtungen geplant – zunächst mit Fokus auf die PSMA-basierte Radioligandentherapie bei Prostatakarzinom. Anschließend ist eine Erweiterung auf weitere Indikationen vorgesehen, insbesondere auf Lu-177-basierte Therapien wie DOTATATE und DOTANOC bei neuroendokrinen Tumoren sowie auf I-131-Therapien im Bereich Schilddrüse. Darüber hinaus wird die Softwarearchitektur vorausschauend so gestaltet, dass neue, sich aktuell entwickelnde Theranostik-Ansätze – insbesondere mit FAPI-Tracern und ähnlichen Zielstrukturen – kurzfristig integriert werden können. Ziel ist es, auf neue klini-



sche Entwicklungen flexibel reagieren zu können und frühzeitig Marktanteile in neu entstehenden Therapiemärkten zu sichern.

Die modulare Softwarearchitektur, kombiniert mit der WebAssembly-basierten Implementierung, erlaubt eine effiziente und kostengünstige Nutzung auch in kleineren Kliniken ohne dedizierte IT-Abteilungen. Die Software kann über zentrale Server betrieben und über Standard-Browser verwendet werden, wodurch Installationsaufwand und Infrastrukturhürden signifikant reduziert werden. Darüber hinaus sind auch SaaS-Modelle (Software as a Service) in Prüfung, um die Hürden für den Markteintritt weiter zu senken und eine flexible Lizenzierung anzubieten.

Insgesamt ergeben sich für CPG aussichtsreiche Verwertungsperspektiven im stark wachsenden Segment der personalisierten Radioligandentherapie. Der adressierbare Markt für Therapiesimulation und Qualitätssicherung wird derzeit auf ein jährliches Volumen von ca. 300 Mio. EUR weltweit geschätzt, was etwa 5% vom Markt für Theranostik ausmacht. Langfristig ist zudem eine Internationalisierung vorgesehen, insbesondere in Märkten mit wachsender Zahl an PSMA- und DOTATATE-Therapien (z. B. USA, Indien, Südkorea). Das Know-how aus BiTS-Pro stellt dabei eine solide technologische Grundlage dar, um sich in diesem dynamischen Umfeld erfolgreich zu positionieren.

### *Wissenschaftliche Verwertung*

Die in BiTS-Pro entwickelten Methoden der PBPK-Modellierung individueller Patienten sind ein Beispiel für das aktuelle Konzept der personalisierten Präzisionsmedizin mittels digitaler Zwillinge der Patienten. Von diesem Ansatz werden deutliche klinische Vorteile für die Patienten erwartet.

Damit stellen die entwickelten Modelle und Methoden der Modellierung einen deutlichen wissenschaftlichen Vorsprung für das UKU und das UKW gegenüber anderen akademischen Arbeitsgruppen dar, was durch Publikationen in Fachzeitschriften verwertet werden wird. Basierend auf diesen hier entwickelten Modellen und mathematischen Werkzeugen sowie durch das im Projekt in der Arbeitsgruppe angehäufte Wissen können weitere Modelle zu sicher deutlich geringeren Kosten entwickelt und implementiert werden. Die (aufgrund der gewonnenen Erfahrung) erhöhte Qualität dieser Modelle wird zudem den technischen Erfolg entsprechender Software zur bildgeführten Diagnostik und Therapie entscheidend unterstützen. Alle diese Punkte tragen dazu bei, dass beide Universitätskliniken in Zukunft erfolgreiche Kooperationen mit Industriepartnern eingehen können wird.

Die Ergebnisse für die hier adressierten Therapien sind auf weitere Radio-liganden-Therapien in der Nuklearmedizin übertragbar und zusätzlich zumindest teilweise auch auf Chemotherapien mit Substanzen, die leicht radiomarkiert werden können.

Ergänzend zu den wissenschaftlichen Ergebnissen der universitären Partner hat auch SE bzw. CPG im Rahmen des Teilvorhabens substanzielle Beiträge zur wissenschaftlichen Verwertung geleistet. Durch die Entwicklung eines prototypischen Software-Demonstrators für die modellbasierte Therapiesimulation in der Radioligandentherapie konnte ein praxisnahes Bindeglied zwischen theoretischer PBPK-Modellierung und klinischer Anwendung geschaffen werden. Diese praxisorientierte Umsetzung von Modellierungsansätzen eröffnet neue Forschungsfelder an der Schnittstelle von Medizininformatik, bildgeführter Diagnostik und systembiologischer Modellierung.

Ein besonderer wissenschaftlicher Mehrwert liegt in der Integration mehrerer innovativer Technologien in einer kohärenten Softwarelösung, darunter automatische Ganzkörpersegmentierung, multimodale Bildregistrierung, Partialvolumenkorrektur sowie WebAssembly-basierte Bereitstellung medizinischer Anwendungen. Diese Themenfelder sind nicht nur für die industrielle Verwertung, son-



dern auch für wissenschaftliche Konferenzen und Journals im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung, digitalen Medizinprodukte und Theranostik hochrelevant. Eine gezielte Publikationsstrategie ist vorgesehen, um die Ergebnisse – insbesondere zur Performance der Segmentierungs- und Dosimetrie-Algorithmen sowie zur Nutzerakzeptanz der entwickelten Benutzeroberfläche – in einschlägigen Fachjournals (z. B. EJNMMI Physics, Medical Physics, Journal of Nuclear Medicine) zu verwerthen.

Darüber hinaus wird die Erfahrung aus BiTS-Pro die wissenschaftliche Weiterentwicklung bestehender CPG-Produkte, insbesondere der Softwareplattform DosePlan, nachhaltig prägen. Die dabei gewonnene Expertise in datenschutzgerechter Bildanonymisierung, Integration klinischer Workflows und Usability-orientierter Entwicklung medizinischer Software liefert eine solide Grundlage für zukünftige Kooperationsprojekte im Bereich translationaler Forschung und kann direkt in neue wissenschaftliche Fragestellungen eingebracht werden – etwa im Rahmen klinischer Studien oder technologiegetriebener Machbarkeitsanalysen.

Ein weiteres wissenschaftliches Ziel besteht in der Weiterentwicklung generischer Softwaremodule (z. B. PBPK-Modellintegration, Dosisberechnung), die in zukünftigen Forschungs- und Entwicklungsprojekten wiederverwendet werden können. Damit ist CPG nicht nur industrieller Verwerter, sondern auch aktiver Partner für wissenschaftlich ausgerichtete Kooperationen mit Universitäten, Kliniken oder anderen KMU. Die gewonnenen Datenstrukturen, Bildverarbeitungsmodule und Evaluierungskonzepte bilden eine belastbare Grundlage für neue Forschungsprojekte – beispielsweise im Bereich KI-gestützter Therapiesimulation, patientenspezifischer Therapieoptimierung oder Radiomics-basierter Vorhersagemodelle.

Schließlich ist das entwickelte Know-how unmittelbar auf weitere Indikationen in der Nuklearmedizin und darüber hinaus übertragbar. Besonders im Bereich der datengetriebenen personalisierten Medizin eröffnet die Kombination aus PBPK-Modellen und intuitiver, datensicherer Software eine Vielzahl an Anschlussprojekten. Auch im Kontext von FAPI-Theranostik, neuroendokrinen Tumoren oder der KI-gestützten Therapieentscheidung ist CPG damit in der Lage, als technologischer Enabler zukünftiger wissenschaftlicher Innovationen zu fungieren.

### ***Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit / Verwertung der Ergebnisse nach Projektende***

Die entwickelte Software wird in der klinischen Forschung eingesetzt werden, damit diese anhand größerer Fallzahlen und evtl. auch prospektiv extern validiert wird. Somit eröffnen sich interessante Anschlussmöglichkeiten im Bereich Forschung für das UKU und das UKW.

Sofern dieser Einsatz positive Ergebnisse liefert, ist die Überführung in ein kommerzielles Softwarewerkzeug zur Therapiesimulation und Planung sehr wahrscheinlich.

Die in diesem Projekt erhaltenen umfangreichen wissenschaftlichen Erkenntnisse und Ergebnisse werden – je nach Art der Ergebnisse – in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert, oder gegebenenfalls zusammen mit der erstellten Software des industriellen Partners SE patentiert. Die Publikationen sind innerhalb eines Jahres nach Abschluss des Projektes geplant. Dieser Zeitraum verlängert sich ggf. bei Patent-Anmeldungen.

Die Universität Ulm (Partner UKU) wird die Anmeldung von Schutzrechten ebenso wie die ArbNErfG-konforme Übertragung an den Firmenpartner SE bzw. CPG gewährleisten. Zusätzlich wird durch den abgeschlossenen Kooperationsvertrag sichergestellt, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse zeitnah durch die beteiligten Forscher in internationalen Fachzeitschriften und auf Kongressen publiziert



und damit der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden können, ohne dadurch die Rechte des industriellen Partners zu beschädigen.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse des Vorhabens werden mittelfristig (innerhalb von etwa 5 Jahren) auch als Basis für zukünftige Kooperationen mit Industriepartnern genutzt werden (z.B. für weitere Radioliganden mit hohem Individualisierungspotential), wobei insbesondere die bereits bestehende Kooperation mit dem im Projekt vertretenen Industriepartner SE synergistisch genutzt werden kann. Prinzipiell erwarten wir aufgrund von solchen Folgeprojekten (und den in diesen Projekten erworbenen weiteren Erfahrungen) eine deutlich über den 5-Jahres-Horizont hinausgehende Verwertung der Ergebnisse dieses Projektes.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse werden außerdem – sobald verfügbar und validiert – von den universitären Partnern UKW und UKU direkt in die Lehre in den jeweiligen Fakultäten (Masterstudiengänge, Humanmedizin, auch medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten und Masterarbeiten) einfließen.

Für CPG ermöglicht die entstandene Plattform erstmals die Integration von PBPK-Modellen, automatischer Ganzkörpersegmentierung, bildbasierter Dosisberechnung und benutzerfreundlicher Bedienung in einer kohärenten und flexiblen Softwarelösung. Diese neuartige Kombination bietet nicht nur unmittelbares Potenzial für eine CE-zertifizierte Produktentwicklung, sondern auch für weiterführende Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten im Bereich der digitalen Präzisionsmedizin, welches z.T. auch mit europäischen Geldern gefördert werden könnte, oder sogar mit Equity von Investoren finanziert werden könnte.

Aus wissenschaftlicher Sicht wird die entwickelte Software im Rahmen klinischer Forschungsoperationen eingesetzt, um anhand größerer Fallzahlen – auch prospektiv – die Validität der implementierten Modelle zu überprüfen und zu optimieren. CPG plant, sich aktiv an diesen Studien zu beteiligen, sowohl mit technischer Unterstützung als auch durch wissenschaftliche Koautorenschaft. Die dabei entstehenden Erkenntnisse, z. B. zur Modellgüte, Benutzerakzeptanz und Dosisprognose, bilden die Grundlage für wissenschaftliche Veröffentlichungen in hochrangigen Fachjournalen. Publikationen in enger Abstimmung mit den Partnern UKW und UKU sind innerhalb des ersten Jahres nach Projektende geplant. Im Falle potenzieller Schutzrechte wird CPG – in Koordination mit der Universität Ulm und unter Berücksichtigung des ArbNErfG – mögliche Patentanmeldungen prüfen und vornehmen. Die strategische Zusammenarbeit mit der CPG-Gruppe sichert dabei sowohl die wirtschaftliche Verwertung als auch eine klare juristische Grundlage für den Technologietransfer.

Die Anschlussfähigkeit der Projektergebnisse wird von CPG zudem gezielt durch den Aufbau weiterer Kooperationen mit Forschungseinrichtungen, Kliniken und Industriepartnern gefördert. Insbesondere die Übertragbarkeit der Softwareplattform auf andere Indikationen wie DOTATATE- oder FAPI-basierte Therapien sowie I-131-gestützte Schilddrüsen-therapien bietet ein hohes wissenschaftliches und kommerzielles Potenzial. Erste Gespräche mit Partnern zur Erprobung dieser Einsatzbereiche sind bereits initiiert. Durch die modulare Architektur und den Einsatz von WebAssembly zur hardwareunabhängigen Nutzung ist die Plattform hervorragend skalierbar und prädestiniert für zukünftige Erweiterungen – auch im Rahmen öffentlich geförderter Forschungsprojekte.

Wirtschaftlich verfolgt CPG das Ziel, aus dem Demonstrator ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt zu entwickeln, das ab 2027 kommerziell vertrieben werden soll. Dazu wird die existierende Produktlinie DosePlan als technologische und marktorientierte Basis dienen. Der Markteintritt erfolgt zunächst über ein Clinical Partner Program mit Pilotanwendern aus dem bestehenden Netzwerk, darunter mehrere DosePlan-Kunden. Im Anschluss ist die schrittweise Expansion in den europäischen und

nordamerikanischen Markt geplant. Ergänzend wird ein hybrides Geschäftsmodell geprüft, das sowohl klassische Lizenzierung als auch cloud-basierte SaaS-Angebote umfasst.

Langfristig wird die in BiTS-Pro entstandene technologische Basis sowohl für SE als auch für die gesamte CPG-Gruppe eine strategische Rolle spielen – als Grundlage für Folgeprodukte, Forschungsoperationen und internationale Partnerschaften. SE plant, auf Grundlage der im Projekt entstandenen Daten und Methoden aktiv neue BMBF-, EU- und Horizon-Europe-Anträge mitzugestalten, um die Integration digitaler Zwillinge, KI-basierter Dosimetrie und patientenspezifischer Therapieplanung weiter voranzutreiben. Damit ist eine über den Projektzeitraum hinausgehende, nachhaltige Verwertung sowohl im wissenschaftlichen als auch im industriellen Umfeld sichergestellt.

## **Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

In den vergangenen Jahren gab es signifikante technische und kommerzielle Fortschritte auf dem Gebiet der personalisierten Radioligandentherapie und der bildgeführten Diagnostik, die auch für das von SE/CPG im Rahmen von BiTS-Pro entwickelte Vorhaben relevant sind. Insbesondere im Bereich der PSMA-gerichteten Therapien wurden durch die Zulassung und klinische Anwendung von <sup>177</sup>Lu-basierten Radioliganden neue Standards gesetzt. Die Therapie zeigt vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und etabliert sich zunehmend im klinischen Alltag. Darüber hinaus wird intensiv an der Ausweitung der Indikationen sowie an der Kombination mit immunonkologischen Therapien geforscht. Diese Entwicklungen unterstreichen die klinische Relevanz und Dringlichkeit, patientenspezifische Therapieentscheidungen softwaregestützt zu optimieren – ein zentrales Ziel der im Projekt BiTS-Pro entwickelten Lösung.

Auch in der bildgeführten Diagnostik verzeichnet das Feld rasante Fortschritte. Die multimodale Bildgebung, insbesondere durch die Kombination von PSMA-PET mit MRT, erlaubt eine hochpräzise Lokalisierung und Charakterisierung von Tumormanifestationen. In diesem Umfeld wird zunehmend an automatisierten Verfahren zur Auswertung der Bilddaten gearbeitet – ein Bereich, in dem das BiTS-Pro-Teilvorhaben von SE mit der Entwicklung innovativer Methoden zur automatisierten Organ- und Tumorsegmentierung direkt ansetzt. Durch Deep-Learning-gestützte Ansätze und die Integration physiologischer a-priori-Informationen konnte im Projekt ein bedeutender Beitrag zur robusten Segmentierung auch bei atypischen oder stark metastasierten Patienten geleistet werden. Solche Lösungen bieten nicht nur neue Möglichkeiten in der Dosimetrie und Therapieplanung, sondern schaffen auch wertvolle Grundlagen für weiterführende Anwendungen wie Radiomics und bildbasierte Risikostratifizierung.

Kommerziell betrachtet ist der Markt in starker Bewegung. Neben global agierenden Anbietern wie MIM Software, Hermes Medical Solutions oder Mirada Medical, die zunehmend Produkte mit integrierter Segmentierung, Dosimetrie und auch Radiomics-Analyse anbieten, ist eine zunehmende Kommerzialisierung datengetriebener Therapiemodellierung erkennbar. Dennoch bleiben diese Lösungen häufig fragmentiert oder fokussieren sich auf einzelne Teilaspekte der Therapieplanung. Der von SE/CPG verfolgte holistische Ansatz – die Kombination von PBPK-Modellierung, automatisierter Segmentierung, Bildfusion, Dosimetrie und benutzerzentriertem Design – hebt sich durch seine wissenschaftliche Fundierung und Integrationstiefe deutlich vom Wettbewerb ab. Während viele kommerzielle Anbieter auf generische Tools setzen, legt SE gezielt den Fokus auf Präzision, klinische Relevanz und die konkrete Einbettung in den Workflow der Radioligandentherapie.

Hinzu kommen neue regulatorische Rahmenbedingungen, insbesondere durch den EU AI Act, der für KI-gestützte medizinische Software strengere Anforderungen an Transparenz, Nachvollziehbarkeit

und Validierung vorsieht. Diese rechtlichen Entwicklungen unterstreichen die Notwendigkeit, von Beginn an mit einem klaren Fokus auf regulatorische Konformität und Dokumentation zu entwickeln – ein Aspekt, der im BiTS-Projekt explizit berücksichtigt wurde und CPG einen strukturellen Vorsprung gegenüber weniger vorbereiteten Marktakteuren verschafft.

Seitens der universitären Partner sind für die Radioligandentherapie des Prostata-Karzinoms keine fremden Ergebnisse mit einem ähnlichen PBPK-Modellierungs-Ansatz bekannt. Jedoch gibt es eine Publikation einer niederländischen Arbeitsgruppe, welche für neuroendokrine Tumoren einen ähnlichen Ansatz verfolgt, bei dem aus einer PET-Messung die Therapie-Dosis der Standard-Therapie vorhergesagt wird, nicht jedoch die optimale Therapie für die individuellen Patienten wie in diesem Projekt. Diese Gruppe setzt ein sehr einfaches PBPK-Modell mit nur 6 Kompartimenten ein. Insofern handelt sich nicht um ein Konkurrenzverfahren.

Siebinga, H., et al. (2023). "Predicting [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-HA-DOTATATE kidney and tumor accumulation based on [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-HA-DOTATATE diagnostic imaging using semi-physiological population pharmacokinetic modeling." *EJNMMI Physics* **10**(1): 48.

## Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Seitens CPG sind aktuell keine eigenständigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen geplant. Dies ist eine bewusste strategische Entscheidung: Viele der im Projekt entwickelten Technologien und methodischen Lösungen – insbesondere im Bereich der automatisierten Segmentierung, Bildregistrierung, Softwarearchitektur und interaktiven Dosimetrie – beinhalten unternehmensspezifisches Know-how und stellen potenziell schützenswerte Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse dar. Eine Veröffentlichung würde in diesen Fällen nicht nur das geistige Eigentum offenlegen, sondern auch der Konkurrenz gezielt Zugang zu technologischen Differenzierungsmerkmalen verschaffen.

Darüber hinaus kommt eine schutzrechtliche Absicherung durch Patente in diesem Kontext nur sehr eingeschränkt in Betracht. Die Patentierung von Software – insbesondere, wenn es sich um Algorithmen, Workflows oder systemische Architekturen handelt – ist generell mit erheblichen rechtlichen Hürden verbunden. Im Bereich medizinischer Softwareprodukte ist die Patentfähigkeit in Europa zusätzlich erschwert, da hier insbesondere der Nachweis einer technischen Wirkung über rein datenverarbeitende Prozesse hinaus erforderlich ist. Vor diesem Hintergrund verfolgt CPG eine Strategie des „Trade Secret Management“: Know-how wird gezielt intern geschützt, dokumentiert und nur im Rahmen von Kooperationen oder regulatorisch erforderlichen Verfahren offengelegt.

CPG begrüßt und unterstützt die wissenschaftlichen Publikationen der universitären Partner UKU und UKW, beteiligt sich ggf. auch im Rahmen zukünftiger gemeinsamer Beiträge mit nicht-kritischen Inhalten, behält sich jedoch vor, zentrale Innovationskomponenten vertraulich zu behandeln, um den eigenen technologischen Vorsprung langfristig abzusichern.

Bisher sind 4 entsprechende Fachbeiträge des UKU in Tagungsbänden erschienen:

1. Yousefzadeh-Nowshahr E et al. (2025). "Predicting kidney and tumor absorbed doses in  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Targeted therapy using a population PBPK model with [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-I&T PET/CT." Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 63 (P261)

2. Orlov C et al. (2024). "Streamlining Parameter Dimensionality in a PBPK Model for [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA I&T Radioligand Therapy using Bayesian Parameter Estimation." Eur J Nucl Med Mol Imaging 51 (Suppl 1: EPS-139).
3. Orlov C et al. (2022). "Time-integrated activity coefficients calculated using a physiologically based pharmacokinetic model and sampling schedules for [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy." Eur J Nucl Med Mol Imaging 49 (SUPPL 1 - EP-494): S1-S751.
4. Orlov C et al. (2022). "Time-integrated activity coefficients calculated using a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model and sampling schedules for [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA radioligand therapy." Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik 53 (P058).

In Planung befinden sich zwei weitere Artikel für wissenschaftliche Zeitschriften mit Begutachtungssystem zu folgenden Arbeitstiteln:

1. A PBPK model for combined [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA I&T PET/CT and [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy description + Sensitivity Analysis
2. Predicting [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 tumour and organ absorbed doses from a single-time-point [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA I&T PET/CT measurement

## Begründung für Abweichungen

### *Arbeitspaket AP 1.1 – Ethikantrag für retrospektive Nutzung von Patientendaten*

Der Ethikantrag wurde wie geplant gestellt und am 14.02.2022 genehmigt. Im Verlauf stellte sich jedoch heraus, dass die direkte Weitergabe anonymisierter Bilddaten an Industriepartner rechtlich nicht zulässig ist. Daher wurde der Ansatz angepasst: SE stellte Laptops mit der Software bereit, auf denen die klinischen Partner die Auswertung lokal durchführen konnten. Diese Abweichung war notwendig, um den Datenschutzanforderungen gerecht zu werden, ohne die Validierung der Software mit klinischen Daten zu gefährden.

### *Arbeitspaket AP 1.5 – Analyse zur EU-Datenschutz-Grundverordnung*

Das Arbeitspaket wurde in vollem Umfang durchgeführt. Die Analyse der Anforderungen der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) ergab, dass Patientendaten die lokale klinische Umgebung nicht verlassen dürfen – weder in der Projektlaufzeit noch in der späteren kommerziellen Nutzung. Um die Einhaltung der Datenschutzvorgaben sicherzustellen, ohne die Integrität der Bilddaten für die Dosimetrie zu beeinträchtigen, wurde entschieden, dass alle Auswertungen lokal an den klinischen Standorten erfolgen. CPG stellte hierfür entsprechend ausgestattete Laptops zur Verfügung (vgl. AP1.1).

Diese Entscheidung hat grundlegenden Einfluss auf die Gestaltung der Softwarearchitektur und wurde im Arbeitspaket in konkrete Anforderungen für Ein- und Ausgabestrukturen der Software übersetzt. Darüber hinaus ermöglichte das AP CPG den Aufbau fundierten Know-hows zur datenschutzkonformen Handhabung medizinischer Daten – ein wesentlicher Aspekt für die spätere Produktzulassung. Es gab keine Abweichungen, lediglich eine durch rechtliche Rahmenbedingungen bedingte Konkretisierung.

### *Arbeitspaket AP 1.6 – Verarbeitung der Patientendaten zur Weitergabe an die Partner*

Das Arbeitspaket wurde in angepasster Form erfolgreich umgesetzt. Statt einer vollständigen Anonymisierung der DICOM-Daten, wie ursprünglich vorgesehen, wurde aufgrund der in AP1.1 ermittelten Datenschutzvorgaben ein Pseudonymisierungsansatz gewählt. Ein entsprechendes Tool wurde in

MATLAB entwickelt und projektspezifisch angepasst. Da die Bilddaten die klinische Umgebung nicht verlassen dürfen, erfolgte die Weitergabe ausschließlich in Form pseudonymisierter, ausgewerteter Ergebnisdaten (z. B. in Excel-Tabellen).

Diese Anpassung stellt eine inhaltliche Abweichung vom ursprünglichen Plan dar, war jedoch notwendig, um den rechtlichen Rahmenbedingungen zu entsprechen. Gleichzeitig konnte so eine sichere und praktikable Form der Datenweitergabe innerhalb des Konsortiums gewährleistet werden.

#### ***Arbeitspaket AP 2.4 – Entwicklung von Methoden zur Einbeziehung der quantitativen MR-Bildgebung für Knochenmarksdosimetrie***

Das Arbeitspaket wurde weitgehend wie geplant umgesetzt, wobei der Schwerpunkt auf der Entwicklung und Validierung patientenspezifischer Methoden zur Bestimmung des blutbildenden Anteils im Knochenmark lag. Die geplante Nutzung von Fett-Wasser-getrennten MR-Bildern (Zwei-Punkt-Dixon-Sequenz) wurde erfolgreich umgesetzt und gegen die Magnetresonanztomographie validiert. Auch die Referenzmethode DECT zur Bestimmung des Knochenanteils wurde aufgesetzt und mit einem Phantom getestet. Darüber hinaus wurde explorativ eine UTE-MR-Sequenz zur Darstellung des Trabekelknochens evaluiert, deren klinischer Einsatz derzeit jedoch noch begrenzt ist.

Eine kleinere Abweichung besteht insofern, als die UTE-Sequenz nicht vollständig quantifizierbar war und daher aktuell nicht in der klinischen Routine anwendbar ist. Dieser explorative Ansatz wurde jedoch bewusst als zusätzlicher Entwicklungspfad verfolgt und ist nicht als Abweichung vom eigentlichen Ziel, sondern als forschungsorientierte Ergänzung zu bewerten. Die Hauptziele des Arbeitspakets – die Etablierung eines MR-basierten Ansatzes zur patientenspezifischen Knochenmarksanalyse – wurden vollständig erreicht.

#### ***Arbeitspaket AP 2.5 – Anwendung dieser Methoden an Patientenuntersuchungen im Rahmen der Krankenversorgung***

Das Arbeitspaket konnte nur teilweise wie geplant umgesetzt werden. Aufgrund des Weggangs einer am Projekt beteiligten Person auf Seiten des UKW kam es zu Verzögerungen im Vergleich der entwickelten Messmethoden und in der Vorbereitung der Patientendaten für nachgelagerte Arbeitspakete (insbesondere AP3.3). Der ursprünglich vorgesehene prospektive Einsatz der Methoden in der klinischen Versorgung befindet sich daher noch in der Vorbereitungsphase.

Stattdessen wurden die entwickelten Verfahren zunächst retrospektiv an archivierten Patientendaten erprobt. Dabei kamen insbesondere die in AP 2.1 optimierten und in AP 2.2 validierten bildbasierten Kalibrierfaktoren zum Einsatz. Diese Auswertungen zeigten bereits eine gute Anwendbarkeit und klinische Relevanz, sodass sie als Grundlage für ein standardisiertes klinisches Protokoll dienen.

Zudem ist eine prospektive MRT-basierte Studie in Vorbereitung, mit dem Ziel, Veränderungen im Knochenmark während einer PSMA-gerichteten Radioligandentherapie zu erfassen. Die organisatorischen Rahmenbedingungen für diese Studie werden derzeit geschaffen. Trotz der Verzögerung wurde somit die wissenschaftliche Anschlussfähigkeit gewahrt und eine solide Basis für den zukünftigen klinischen Einsatz gelegt.

#### ***Arbeitspaket AP 3.3 – Modellselektion (Aufstellung verschieden komplexer Submodelle und Untersuchung ihrer Vorhersagegenauigkeit der Therapiedosen in den relevanten Organen)***

Das Arbeitspaket wurde inhaltlich weitgehend umgesetzt, allerdings kam es aufgrund personeller Veränderungen bei UKW zu Verzögerungen in der Bereitstellung der Patientendaten. Dadurch konn-

te die Berechnung der finalen Populationsparameter nicht wie ursprünglich geplant innerhalb der Projektlaufzeit abgeschlossen werden und wurde auf 2024 verschoben.

#### ***Arbeitspaket AP 3.4 – Identifikation des optimalen Zeitpunktes für die individuelle PET/CT-Messung bzw. modellbasierte Optimierung des PET/CT-Messprotokolls***

Das Arbeitspaket wurde mit Verzögerung, aber inhaltlich vollständig umgesetzt. Aufgrund von Verzögerungen in AP 3.3 – insbesondere der verspäteten Bereitstellung und Verarbeitung der Patientendaten – konnte AP 3.4 erst zu einem späteren Zeitpunkt bearbeitet werden.

#### ***Arbeitspaket AP 4.2 – Rigide und deformierbare Registrierungsalgorithmen für CT- und MR-Bilder***

Im Arbeitspaket AP 4.2 war ursprünglich die Implementierung rigider und deformierbarer Registrierungsalgorithmen für CT- und MR-Bilddaten vorgesehen. Während die Entwicklung eines rigiden Registrierungsverfahrens wie geplant erfolgte, wurde der Bedarf an deformierbarer Registrierung im Rahmen der praktischen Anwendung als geringer eingeschätzt. Dies begründet sich damit, dass CT-Daten in der klinischen Routine bereits geräteintern registriert vorliegen, sodass eine zusätzliche, komplexe Deformierbarkeit für viele Anwendungsszenarien nicht erforderlich ist – wie bereits im Zwischenbericht 2022 erläutert.

Trotzdem wurde im weiteren Projektverlauf eine explorative Analyse verschiedener deformierbarer Registrierungsverfahren durchgeführt, um eine fundierte Entscheidungsgrundlage für künftige Anwendungen zu schaffen. Hierzu wurden Datensätze aus unterschiedlichen Therapiesitzungen und Zeitpunkten herangezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Algorithmus auf Basis von Free Form Deformations (FFD) hinsichtlich der Überlappung segmentierter Strukturen (gemessen am DICE-Score) die besten Resultate lieferte. Insgesamt wurde das Arbeitspaket mit leicht modifiziertem Fokus abgeschlossen: Statt einer vollständigen Integration deformierbarer Verfahren wurde eine umfassende algorithmische Evaluation durchgeführt, die die Grundlage für eine spätere Integration in zukünftige Studien oder Produktversionen bildet.

#### ***Arbeitspaket AP 4.3 – Automatische Segmentierung der relevanten Strukturen***

In der Umsetzung wurde statt einer vollautomatischen eine halbautomatische Segmentierung implementiert. Der entwickelte Algorithmus erlaubt dem Nutzer, Vorder- und Hintergrund manuell zu definieren, um die Segmentierungsgenauigkeit zu steigern. Zusätzlich wurde eine SPECT-basierte Segmentierungskorrektur integriert. Die automatische Übernahme bzw. Übergabe quantitativer und volumetrischer Informationen zur Anbindung an das PBPk-Modell wurde wie geplant realisiert.

Die Abweichung hin zu einer halbautomatischen Lösung wurde im Zwischenbericht 2023 begründet: Der Rechenaufwand für eine vollautomatische Segmentierung mehrerer Organe in hoher Auflösung erwies sich als zu hoch für eine praktikable Anwendung im Rahmen der Projektlaufzeit. Zudem fehlten ausreichend öffentlich verfügbare, qualitativ hochwertige Modelle für eine robuste Deep-Learning-gestützte Segmentierung speziell für PSMA-basierte Bildgebung. Unter diesen Rahmenbedingungen wurde die halbautomatische Methode als praktikabler und klinisch ausreichend bewertet, zumal sie weiterhin ein hohes Maß an Präzision bei gleichzeitig kontrollierbarem Aufwand ermöglicht.

### ***Arbeitspaket AP 4.4 – Implementierung der Dosimetrie-Berechnungen***

Die Umsetzung entspricht weitgehend dem geplanten Umfang. Eine kleinere methodische Abweichung liegt in der Tatsache, dass ein organbasierter Kernel-Ansatz zur Abschätzung der zeitintegrierten Aktivität implementiert wurde, anstatt komplexerer, voxelbasierter Dosimetrieansätze. Voxelbasierte Methoden wurden ursprünglich nicht explizit gefordert, aber in der Konkurrenz häufig verwendet. Der Fokus auf organbasierte Ansätze stellt eine vereinfachende, aber praxisorientierte Umsetzung dar.

Die Wahl eines organbasierten Ansatzes lässt sich nachvollziehbar begründen: In klinischen Routinen sind vollständige voxelbasierte Dosisverteilungen häufig nicht verfügbar oder zu aufwendig zu berechnen. Die organbasierte Methode bietet eine robuste, rechenökonomische und gut integrierbare Lösung, die auf den in AP 4.3 segmentierten Organen aufsetzt und durch patientenspezifische Parameter ergänzt wird. Sie erlaubt die zeitintegrierte Quantifizierung auf einem praktikablen Niveau, das für die Zielsetzung – eine klinisch einsetzbare Planungssoftware – angemessen ist. Die genaue Spezifikation der Daten erfolgte praxisnah in Abstimmung mit UKW.

### ***Arbeitspaket AP 4.6 – Einfluss der Partialvolumenkorrektur auf die Segmentierung***

Inhaltlich wurde das Arbeitspaket wie geplant durchgeführt. Die PVE-Korrektur basiert auf kugelförmigen Recovery-Koeffizienten, die aus AP 2.3 übernommen und angepasst wurden. Die Methode wurde in die BiTSPRO-Anwendung integriert und erfolgreich validiert. Eine leichte Einschränkung ergibt sich jedoch in der praktischen Anwendbarkeit: Bei großen Organen wie den Nieren zeigte sich erwartungsgemäß ein geringer Einfluss der Korrektur (<5 %), während bei kleineren Strukturen deutlich höhere Korrekturfaktoren erforderlich waren. In Fällen mit benachbarten Organen mit signifikanter Aktivitätsaufnahme stößt eine einfache Erweiterung der VOI an ihre Grenzen, was den Einsatz der modellbasierten Korrektur erforderlich macht.

Die realisierte Methode erfüllt die Projektziele, allerdings konnte keine allgemeingültige Automatisierung der Korrektur für alle klinischen Fälle entwickelt werden. Dies ist methodisch nachvollziehbar, da PVE stark von der Bildauflösung, Organform und benachbarter Aktivitätsverteilung abhängig sind. Deshalb wurde die Möglichkeit zur manuellen Anpassung von Segmentierungsmasken in die Anwendung integriert, um eine flexible und praxisnahe Nutzung zu ermöglichen.

### ***Arbeitspaket AP 5.1 – Implementierung von Software-Tests zur Qualitätssicherung***

Die geplante Implementierung einer automatisierten Testinfrastruktur wurde im Verlauf des Projekts zugunsten eines alternativen Vorgehens verworfen. Stattdessen entschied sich SE, AP 5.1 strategisch in Richtung eines Qualitätsmanagement-orientierten Entwicklungsansatzes umzugestalten. Dabei wurden dokumentierte Verfahren eingeführt, die stärker auf die zukünftige CE-Zertifizierung und MDR-Konformität abzielen – wie etwa die Definition von Benutzeranforderungen (UR), Spezifikationen (SRS), Risikoanalysen, Testplänen mit Akzeptanzkriterien, Rückverfolgbarkeit sowie Konfigurationsmanagement. Die technische Umsetzung erfolgte mit Standard-Tools wie Jira und Git, wodurch der Entwicklungsprozess strukturiert, aber nicht vollautomatisiert begleitet wurde.

Die Entscheidung, von einer automatisierten Testinfrastruktur auf einen MDR-konformen Dokumentations- und Entwicklungsprozess umzuschwenken, wurde bewusst getroffen und im Hinblick auf die langfristige Kommerzialisierung des Produkts als strategisch sinnvoll bewertet. Die gewählte Vorgehensweise erleichtert die spätere CE-Zertifizierung erheblich, da die regulatorisch geforderte Rückverfolgbarkeit, Risikobewertung und Versionskontrolle bereits in das Projekt integriert wurden. Auch konnte der Aufwand für externe Beratung eingespart werden, da diese Grundlagen intern aufgebaut



wurden. Damit verschiebt sich der Fokus von rein technischer Qualitätssicherung hin zu regulatorisch integrierter Produktentwicklung.

### ***Arbeitspaket AP 5.3 – PBPK-Modell-Validierung & Sensitivitätsanalyse für das optimale PBPK-Modell***

Eine Abweichung gab es hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs: Aufgrund personeller Veränderungen am UKU – insbesondere dem krankheitsbedingten Ausfall und anschließenden Erziehungsurlaub einer zentralen wissenschaftlichen Mitarbeiterin – kam es zu Verzögerungen. In der Folge wurde eine kostenneutrale Verlängerung der Projektlaufzeit notwendig, um die Arbeiten mit neu eingearbeiteten Personen erfolgreich abzuschließen.

### ***Arbeitspaket AP 5.4 – Identifizierung von Ausreißern in den Daten und gemeinsame Überprüfung der Ursache durch die Partner***

Bedingt der Gründe, welche in AP 5.3. erläutert wurden, kam es in diesem AP auch zu Verzögerungen.

### ***Arbeitspaket AP 5.6 – Auswertung der Patientendaten mittels der Software***

Das übergeordnete Ziel – die Anwendung der vollständigen Software auf reale Patientendaten – konnte nicht vollständig erreicht werden. Zwar wurden alle Einzelkomponenten der Software erfolgreich entwickelt und getestet, jedoch traten am Ende der Projektlaufzeit Probleme bei der Integration der Module auf. Insbesondere technische Schwierigkeiten bei der Datenübergabe zwischen Modulen – verursacht unter anderem durch herstellereigenspezifische, nicht standardisierte DICOM-Tags – verhinderten eine durchgängige Verarbeitung der Daten in einem konsistenten Workflow.

Diese Einschränkung wurde zusätzlich durch zuvor beschriebene personelle Engpässe und notwendige Umstrukturierungen erschwert. Wie im ursprünglichen Antrag angemerkt, war das Risiko, dass dieses abschließende Arbeitspaket unter Umständen nicht vollständig abgeschlossen werden könnte, bereits antizipiert worden.

Die Hauptursache für die Verzögerung liegt in der technischen Komplexität der DICOM-Datenintegration, insbesondere im Zusammenspiel unterschiedlicher Gerätehersteller, deren proprietäre Erweiterungen über die Standardkonventionen hinausgehen. Solche Herausforderungen sind in der Entwicklung kliniknaher Softwarelösungen bekannt und treten häufig erst bei der praktischen Zusammenführung aller Komponenten auf. Die Problematik liegt nicht im Design der Module selbst, sondern in der zuverlässigen Datenübergabe zwischen diesen – ein Problem, das durch gezielte Nacharbeiten lösbar ist.

## Teil III – Erfolgskontrollbericht

### Wissenschaftlich-technisches Ergebnis des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen

Im Rahmen des Projekts BiTS-Pro konnte SE/CPG wesentliche wissenschaftlich-technische Fortschritte bei der Entwicklung eines Software-Demonstrators zur modellbasierten Therapiesimulation in der Radioligandentherapie erzielen. Herzstück der Anwendung ist die Verknüpfung patientenspezifischer Parameter mit quantitativen Bilddaten aus PET/CT und SPECT/CT, um eine präzise Dosimetrie und modellgestützte Therapieplanung zu ermöglichen. Eine robuste und validierte Dosimetrie-Komponente wurde erfolgreich integriert. Diese verwendet einen organbasierten Kernel-Ansatz zur Berechnung der zeitintegrierten Aktivität in Risikoorganen und Tumoren. Die Ergebnisse der Software wurden mit etablierten klinischen Tools (z. B. Syngo.via) verglichen und zeigten mit einer durchschnittlichen Abweichung von nur 4 % eine sehr gute Übereinstimmung.

Das physiologisch basierte pharmakokinetische Modell (PBPK) wurde modular in die Software eingebunden. Die Architektur erlaubt es, künftige Modellanpassungen vorzunehmen, ohne das Kerngerüst der Anwendung zu verändern – ein entscheidender Vorteil für die langfristige Weiterentwicklung und regulatorische Pflege. Zur Segmentierung der Organstrukturen wurde ein halbautomatischer Ansatz realisiert, der eine benutzergeführte Interaktion erlaubt und durch eine SPECT-basierte Korrektur ergänzt wurde. Diese Lösung erwies sich als praktikabler als ursprünglich geplante vollautomatische Methoden, da letztere entweder zu rechenintensiv oder mangels verfügbarer Modelle nicht zuverlässig umsetzbar waren.

Zur Absicherung der Softwarefunktionalität wurden realitätsnahe Phantomdaten eingesetzt. Validierungen mit klinisch etablierten Phantomen bestätigten die Zuverlässigkeit der Kalibrierung, Auflösung und Partialvolumenkorrektur. Parallel dazu wurde großer Wert auf die datenschutzkonforme Gestaltung der Software gelegt: Import- und Exportfunktionen wurden mit integrierten Anonymisierungsmechanismen ausgestattet, und die lokale Datenverarbeitung ohne Übertragung sensibler Patientendaten wurde konsequent umgesetzt.

Neben diesen Kernfunktionen entstanden im Projekt auch wichtige Nebenergebnisse. Im Bereich der Softwareentwicklung wurde frühzeitig ein MDR-konformer Qualitätsmanagementprozess eingeführt. Dieser umfasst die Definition von Benutzer- und Softwarespezifikationen, Risikoanalysen, Testplänen und Rückverfolgbarkeit und bildet eine solide Grundlage für die spätere CE-Zertifizierung. Die durchgeführte globale Sensitivitätsanalyse erlaubte Rückschlüsse auf die Einflussstärke einzelner Modellparameter und bestätigte die Validität des PBPK-Modells im Vergleich zur UKU-internen Referenzimplementierung.

Technisch herausfordernd war die Integration herstellersistem-spezifischer DICOM-Datenstrukturen. Diese erschwerte im letzten Arbeitspaket die vollständige Verbindung aller Softwaremodule zu einem durchgängigen Workflow. Während alle Module funktional vorliegen und einzeln evaluiert wurden, steht die finale Schnittstellenintegration noch aus. Diese Herausforderung ist lösbar, wurde aber aufgrund technischer Komplexität und personeller Engpässe – insbesondere eines krankheits- und elternzeitbedingten Ausfalls am UKU – nicht mehr innerhalb der ursprünglichen Projektlaufzeit abge-

geschlossen. Eine kostenneutrale Verlängerung war notwendig, um zentrale wissenschaftliche Inhalte dennoch in hoher Qualität fertigzustellen.

Zu den wichtigsten Erfahrungen zählt die Erkenntnis, dass datenschutzrechtliche Anforderungen von Anfang an in die Architektur integriert werden müssen. Ebenso zeigte sich, dass in einem klinischen Umfeld modulare Softwarearchitekturen vorteilhaft sind, um mit unterschiedlich strukturierten Daten, Bildformaten und Abläufen umgehen zu können. Die gewählte Kombination aus wissenschaftlicher Validierung, regulatorischer Vorbereitung und praxisnaher Implementierung legt den Grundstein für eine erfolgreiche Weiterentwicklung der Lösung hin zu einem CE-zertifizierten Medizinprodukt.

## **Fortschreibung des Verwertungsplans**

### *Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte*

Vgl. Teil II, Abschnitt „Erfolge oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses“.

### *Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende*

Die wirtschaftlichen Erfolgsaussichten des Industriepartners nach Projektende entsprechen im Wesentlichen den in der ursprünglichen Planung skizzierten Erwartungen, wurden jedoch in einigen Aspekten konkreter und strategisch geschärft. Während im Antrag die Kommerzialisierung einer modellgestützten Softwarelösung für die Therapiesimulation in der Radioligandentherapie grundsätzlich vorgesehen war, konnte im Projektverlauf ein klarer Fahrplan hin zur Produktreife und CE-Zertifizierung entwickelt werden.

Die im Projekt entwickelten Module wurden weitgehend erfolgreich implementiert und validiert, was die technische Basis für die Produktentwicklung ab 2025 schafft. Die angestrebte Markteinführung bis 2027 erscheint realistisch, insbesondere durch die bereits begonnene Integration in das Qualitätsmanagementsystem und die MDR-konforme Dokumentation. Im Vergleich zur anfänglichen Planung ist der wirtschaftliche Verwertungsansatz heute strukturierter, regulatorisch vorbereitet und an aktuellen Markt- und Wettbewerbssituationen (z. B. FAPI-Tracer, PSMA-Therapien, KI-Trends) orientiert. Auch die strategische Einbettung von SE in die CPG-Gruppe eröffnet neue Vermarktungspotenziale.

### Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende

Die wissenschaftlichen und technischen Erfolgsaussichten für CPG sind nach Abschluss des Projekts als sehr positiv einzuschätzen. Im Projektverlauf wurden zentrale Komponenten – wie ein modular integriertes PBPK-Modell, ein validierter Dosimetrie-Workflow, eine flexible Segmentierungslösung sowie Schnittstellen zur klinischen Bildverarbeitung – erfolgreich umgesetzt und getestet. Diese Bausteine bilden eine solide technische Plattform, auf der zukünftige Produktentwicklungen aufsetzen können.

Wissenschaftlich positioniert sich CPG/ SE mit der entwickelten Softwarelösung an der Schnittstelle von personalisierter Medizin, bildgestützter Therapieplanung und modellbasierter Simulation. Durch die enge Zusammenarbeit mit den universitären Partnern konnten wissenschaftlich relevante Verfahren, z. B. zur Partialvolumenkorrektur, Sensitivitätsanalyse und datengetriebenen Modellselektion, in anwendungsreife Softwaremodule überführt werden. Dies erlaubt nicht nur die Teilnahme an zukünftigen Forschungsoperationen, sondern auch die Publikation oder Einbindung der Ergebnisse in Drittmittelprojekte (z. B. EU, BMBF).



Technisch ist die Software durch ihre modulare Architektur und datenschutzkonforme Gestaltung anschlussfähig an aktuelle Entwicklungen im Bereich KI-gestützter Auswertung, Theranostik und neuer Radiotracer (wie FAPI). Die entwickelten Methoden sind skalierbar, erweiterbar und können in künftige CE-zertifizierte Produkte überführt werden. Insbesondere die klare Trennung zwischen Modelllogik, Segmentierung und klinischem Frontend ermöglicht es der CPG-Gruppe, gezielt auf regulatorische, wissenschaftliche oder marktgetriebene Anforderungen zu reagieren.

Die im Projekt durchgeführten Untersuchungen der universitären Partner werden auf wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt und in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert.

### *Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit*

Die im Projekt BiTS-Pro entwickelten Technologien bieten für CPG eine hohe Anschlussfähigkeit sowohl im wissenschaftlichen als auch im wirtschaftlichen Kontext.

Wissenschaftlich ist die Lösung anschlussfähig an aktuelle Forschungsfelder wie personalisierte Radioligandentherapie, dosimetriegestützte Therapieplanung, Theranostik und digitaler Zwilling. Durch die enge Verzahnung mit universitären Partnern konnten methodische Ansätze (z. B. PBPK-Modellierung, Partialvolumenkorrektur, Sensitivitätsanalysen) in eine praxisnahe Software überführt werden, die auch in künftigen Studien oder Forschungsprojekten (z. B. zur Evaluation neuer Radiotracer wie FAPI oder DOTATATE) eingesetzt werden kann. Die modulare Architektur erlaubt die Weiterentwicklung einzelner Komponenten (z. B. Modellvarianten, Segmentierungsansätze) ohne Eingriff in die Gesamtlösung, was eine gezielte wissenschaftliche Vertiefung ermöglicht. Auch die im Projekt implementierten Qualitätsmanagementprozesse schaffen eine Brücke zwischen Forschung und regulatorischer Umsetzung – insbesondere im Hinblick auf MDR-konforme Produktentwicklung.

Wirtschaftlich profitiert CPG von der hohen klinischen Relevanz der Lösung. Der wachsende Markt für personalisierte Therapien – insbesondere in der PSMA-gerichteten Behandlung von Prostatakarzinomen – bietet ein konkretes Anwendungsfeld mit hohem Bedarf an präziser, modellgestützter Therapieplanung. Die entwickelte Software ist unmittelbar in eine CE-Zertifizierungsstrategie überführbar. Mit Blick auf die geplante Produktreife ab 2026/27 ist die Positionierung im Markt klar umrissen: Als spezialisiertes, modulares Planungstool für Nuklearmedizin mit starker Integration in klinische Workflows und datenschutzkonformer Architektur. Die strategische Einbettung in CPG eröffnet zudem Synergien in der Vermarktung und beim Zugang zu klinischen Pilotanwendern.

### **Angaben zu Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben**

Das Arbeitspaket 5.6 verfolgte das Ziel, die von SE/CPG entwickelten Softwaremodule für Segmentierung, Dosimetrie und Modellintegration mit den Bilddaten (UKW) und Modellkomponenten (UKU) in einem durchgängigen klinischen Workflow zu vereinen. Während alle Einzelkomponenten seitens SE/CPG erfolgreich implementiert, evaluiert und validiert wurden, konnte die vollständige Integration der Module innerhalb der Projektlaufzeit nicht abgeschlossen werden. Ausschlaggebend waren hierbei technische Herausforderungen bei der Datenübergabe – insbesondere durch herstellerspezifische Abweichungen in DICOM-Datenstrukturen – sowie die Komplexität der Verknüpfung unterschiedlich entwickelter Teilmodule. Hinzu kamen zeitliche Verzögerungen durch personelle Wechsel im Konsortium.



Aus Sicht von CPG/SE stellt die vorliegende modulare Softwarearchitektur jedoch eine tragfähige Grundlage für die spätere Komplettintegration dar. Die bestehenden Schnittstellen sind technisch dokumentiert und konzeptionell vorbereitet, sodass der verbleibende Integrationsaufwand klar identifizierbar und lösbar ist. Damit ist die Basis geschaffen, um die finale Systemintegration im Rahmen der geplanten Produktentwicklung und CE-Zertifizierung fortzuführen.

Das Arbeitspaket 5.6 hatte zum Ziel, die Ergebnisse der quantitativen Bildgebung (UKW) und der Modellierung (UKU) in einer gemeinsamen Softwarelösung zusammenzuführen. Während die einzelnen Teilmodule erfolgreich entwickelt und getestet wurden, konnte die finale Integration innerhalb der Projektlaufzeit nicht abgeschlossen werden. Die Zusammenführung scheiterte insbesondere an technischen Herausforderungen bei der Datenübergabe zwischen den Modulen sowie an unerwarteten Verzögerungen, die unter anderem durch personelle Wechsel und externe Abhängigkeiten entstanden. Trotz dieser Einschränkungen bilden die entwickelten Module eine solide Basis für eine spätere Implementierung der vollständigen Softwarelösung.

### **Angaben über die Einhaltung der Ausgaben- und der Zeitplanung**

Der für das Projekt vorgesehene Kostenrahmen wurde von allen Projektpartnern eingehalten. In der Zeitplanung kam es zu Verzögerungen aus den in Teil I, Abschnitt „Ablauf des Vorhabens“ dargestellten Gründen, die durch den teilweisen Einsatz eigener Mittel seitens UKU und CPG sowie die Verlängerung der Projektlaufzeit kompensiert wurden.

Nicht zuletzt einte alle Projektpartner der hohe wissenschaftliche Anspruch sowie das besondere Interesse an der Nutzbarmachung der erkannten Möglichkeiten zur Erzielung eines deutlichen Therapiefortschritts für die Patienten.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Projektpartner endet erfolgreich, das Team schließt das gemeinsame Projekt mit der Erreichung aller wesentlichen Projektziele, der Schaffung einer im klinischen Umfeld einsetzbaren Lösung wie geplant ab.