

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der Nierenfunktion vor PSMA-Ligandentherapie
anhand der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Andreas Rudolf Albert Betz
aus Paderborn

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Mathias Schreckenberger

2. Gutachter: PD Dr. Maximilian Brandt

Tag der Promotion: 28. April 2026

Nachnutzungslizenz: CC BY NC SA

Inhaltsverzeichnis	1
Einleitung	2
Ziel der Arbeit	3
Grundlagen PET/CT	
Grundlagen Positronenemissionstomographie	4
Grundlagen Computertomographie	8
PET/CT / PSMA-PET	14
Szintigrafische Untersuchungen der Nieren	18
Material und Methoden	
Datenverwaltung und Literaturrecherche	20
Gerätetechnik und Bildakquisition	20
Untersuchungsablauf PSMA-PET/CT	22
Ergebnisse	27
Diskussion	
Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion	34
Abschätzung der (GFR) als Aussage über die Nierenfunktion	35
Bedeutung für den klinischen Alltag und den Patienten	36
Limitationen	37
Zusammenfassung	38
Abkürzungen	40
Abbildungen	41
Tabellen	42
Referenzen	43
Curriculum vitae	45

Einleitung

In der Krebsstatistik für Deutschland stellen bösartige Neubildungen der Prostata noch vor denen der Lunge beim Mann die häufigste maligne Tumorentität dar. Damit gehört das Prostatakarzinom zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen. Zwar führt statistisch nur knapp jede 5. Erkrankung zum Tode, jedoch ist das Prostatakarzinom damit noch an fünfter Stelle der geschlechterübergreifenden Todesursachen durch maligne Erkrankungen [1].

Prostata-spezifisches Membran Antigen (PSMA), auch Glutamatcarboxypeptidase II genannt, ist ein transmembranes Glykoprotein, welches in nahezu allen Adenokarzinomen der Prostata vermehrt exprimiert wird. Dabei kann der Expressionsgrad stark variieren.

Durch Kopplung von ⁶⁸Gallium (68Ga), einem schwach strahlenden diagnostischen Radionuklid an einen PSMA-Liganden kann die Expression dieses Rezeptors in einer Positronen–Emissionstomographie sichtbar gemacht und quantifiziert werden [2].

Die bildgebende Diagnostik mittels Positronenemissionstomographie (PET) bildet damit auch in ganz zunehmendem Maße einen Pfeiler in der Therapieplanung des recurrenten Prostatakarzinoms, da sie die möglichen Angriffspunkte für eine PSMA-Ligandentherapie aufzeigt.

Hierbei werden die Peptide mit einem therapeutisch wirksamen Betastrahler, z.B. ¹⁷⁷Lutetium (177Lu) gekoppelt. Diese Liganden docken dann an den PSMA-besetzten Krebszellen an und der Betastrahler wird von der Zelle aktiv internalisiert. Bei seinem radioaktiven Zerfall entfaltet er hier durch die hohe Energie auf kurzer Strecke seine destruktive Wirkung auf die Krebszellen[3]. Anders als es der Name vermuten lässt, ist das Prostataspezifische Membranantigen nicht so spezifisch und wird unter anderem auch in der Niere exprimiert, hier sind die proximalen Tubuluszellen die zelluläre Quelle der Expression. [4-6]. Als Nebenwirkung einer PSMA-Ligandentherapie lässt sich daher leider auch eine Wirkung auf die Nieren selbst erkennen, so konnte vereinzelt in der Folge einer PSMA-Ligandentherapie eine Radionephropathie mit chronischer Niereninsuffizienz als Folge von thrombembolischer Mikroangiopathie nachgewiesen werden. [7].

Ziel der Arbeit

Szintigraphische und laborchemische Nierenfunktionsuntersuchungen sind ebenso wie die PSMA-PET/CT regelmäßig durchgeführte Untersuchungen im Konzept PSMA-gerichteter Radioligandentherapie. Ziel der Arbeit ist es zu evaluieren, inwieweit Nierenfunktionsparameter aufgrund von physiologischer PSMA-Expression im proximalen Tubulus aus der PSMA-PET/CT bestimmt werden können.

Zum einen könnte die PSMA-PET Aussagen über die seitengetrennte Nierenfunktion generieren, zum anderen ist die Frage, ob durch die PSMA-PET eine Aussage über die Funktion der Nieren in Hinblick auf die Clearance zu treffen ist.

Dies könnte zu einer Reduktion der Strahlenbelastung der Patienten führen, sollte sich die Nierenfunktion aus der PSMA-PET/CT bereits ableiten lassen und somit die weiteren nuklearmedizinischen Nierenfunktionsuntersuchungen (z.B DTPA-Untersuchung, MAG3-Szintigrafie) nicht erforderlich werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der o.g. Nephropathie nach PSMA-Ligandentherapie erscheint es essentiell, jede mögliche Reduktion der Strahlenbelastung zu evaluieren.

Grundlagen der PET/CT

Positronenemissionstomographie

Bei der Positronenemissionstomographie (PET) findet eine funktionelle Informationsgewinnung aus dem Körper des Patienten statt. Sie ist ein Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung der räumlichen und zeitlichen Verteilung einer radioaktiven Substanz im menschlichen Körper anhand der emittierten Strahlung.

Für die PET werden β^+ -Strahler verwendet. Dabei findet im ersten Schritt eine Kernumwandlung statt, bei der im Atomkern ein Proton in ein Neutron umgewandelt wird. Die freiwerdende Energie und die positive Ladung werden dabei in Form eines Positrons (e^+ , auch als β^+ bezeichnet) emittiert. Es besitzt – mit Ausnahme der Ladung – die gleichen Eigenschaften wie ein Elektron und stellt sozusagen das Antimaterie-Pendant zu einem Elektron dar.

In Abhängigkeit von der Energie des Radionuklids wird das Positron im Gewebe nach einigen Millimetern abgebremst und vereinigt sich mit einem Elektron unter Aussendung von 2 γ -Quanten mit einer Energie von je 511 keV. Die Energie der Quanten entspricht nach der Masse-Energie-Äquivalenz den Ruhmassen von Positron und Elektron. Diese Reaktion wird Annihilationsprozess genannt, da Positron und Elektron hierbei vernichtet werden (Vernichtungsstrahlung). Die Aussendung der γ -Quanten geschieht dabei in entgegengesetzte Richtungen. Wenn sich die Reaktionspartner nicht in Ruhe befinden, tritt eine geringe Abweichung vom exakten 180° Winkel auf. Die Positronenemissionstomographie weist also die bei der Annihilation entstehenden γ -Quanten nach und nicht wie es der Name vermuten lässt die Positronen selbst. Diese Gammastrahlen werden schließlich von einem ringförmig umschließenden Detektorsystem erfasst, das im PET-Scanner für die Registrierung zuständig ist. Der Ort ihrer Aussendung, der auf einer geraden Linie zwischen beiden Detektorelementen liegt, kann berechnet werden. Die Detektoren des PET-Scanners sind stationär angebracht und rotieren nicht. Die Bildakquisitionszeit ist mit einigen Minuten recht lange. So werden Bilddaten in sogenannten Bettpositionen entsprechend einem Aufnahmebereich von etwa 30 cm über 2-3 Minuten acquiriert bzw. bei neueren Scannern mit einem kontinuierlichen Vorschub von z.B. 1 mm/ sec., was bei einer Ganzkörperaufnahme eines etwa 180 cm großen Patienten eine Aufnahmezeit von 20-25 min bedeutet.

Koinzidenzmessung

Da Rückschlüsse auf das Gewebe bzw. die genaue Lokalisierung der Stoffwechselprozesse bzw. der vermehrten Expression von Proteinen getroffen werden sollen, muss das System vollständige Daten (Zeit/Ort) über die Emission der γ -Quanten liefern. Die Szintillationsdetektoren für γ -Quanten sind jedoch nicht abbildende System. So ist zwar der Ort des Auftreffens des γ -Quants bekannt, nicht jedoch die Einfallsrichtung, die zur Rekonstruktion eines Abbildes aber benötigt wird.

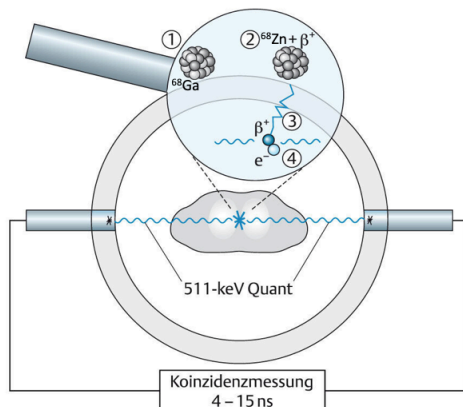
Während durch so genannte Kollimatoren (Bleiblenen) in der konventionellen Nuklearmedizin (Szintigraphie/SPECT) die Einfallsrichtung festgelegt wird, da nicht senkrecht auftreffende γ -Quanten absorbiert werden, wird die Information in der PET durch Koinzidenzdetektion erreicht.

Wie erwähnt findet bei dem Annihilationsvorgang eine Aussendung von 2 γ -Quanten in Lichtgeschwindigkeit in entgegengesetzte Richtungen statt. Somit bewegt sich jeder der beiden Quanten mit rund 299800 km / s oder legt 1 m in etwa 3,3 ns zurück. Wird also ein γ -Quant registriert und innerhalb eines kurzen (4-15 ns) Koinzidenzintervalls in einem anderen Detektor ein zweites γ -Quant registriert, ist anzunehmen, dass beide aus dem gleichen Annihilationsereignis stammen. Der angenommene Emissionsort beider γ -Quanten liegt somit auf der Verbindungslinie zwischen den beiden in den Detektoren gefunden Detektionsorten, „line of response“ genannt bzw. LOR abgekürzt. Dieses Prinzip wird auch elektronische Kollimation genannt.

Durch ein „time-of-flight“-PET (TOF-PET) genanntes Verfahren ist eine Eingrenzung des Annihilationsortes auf der LOR auf einen Teilbereich (ca. 20 cm) möglich, wenn der Zeitunterschied des Auftreffens beider γ -Quanten bestimmt wird.

Abb.1.1 β^+ -Zerfall (Lupe) und Koinzidenzdetektion

Das radioaktive Nuklid, hier ^{68}Ga ① zerfällt zu ^{68}Zn unter Aussendung eines Positrons β^+ ②. Dieses wird im Gewebe durch Streuprozesse abgebremst ③ und annihiliert beim Zusammentreffen mit einem Elektron e^- ④. Dabei werden in einem Winkel von 180° 2 γ -Quanten ausgesendet. nach[8] Abb. 1.1



β^+ -Zerfall (Lupe) und Koinzidenzdetektion

[8]

2 innerhalb eines Koinzidenzfensters registrierte, ungestreute γ -Quanten aus einem Positronenzerfall, werden als wahre Koinzidenzen („trues“, Abb. 1.2 a) bezeichnet. Dies sind die „erwünschten“ Koinzidenzen

Daneben werden aber auch verschiedene koinzidente Ereignisse mit einer korrespondierenden LOR registriert, die nicht den Ort des Positronenzerfalls charakterisieren und die Bildqualität verschlechtern:

Streukoinzidenzen: Die emittierten γ -Quanten müssen zwischen dem Ort der Emission im Körper und dem Detektor unterschiedliche Gewebeschichten durchqueren.

Die Wechselwirkung der Strahlung mit dem Gewebe ist desto stärker, je dicker die durchstrahlte Gewebeschicht oder je höher deren Dichte ist. Hierbei kann sie aus ihrer ursprünglichen Richtung abgelenkt werden und einen Teil ihrer Energie verlieren (Compton-Effekt). Wird mindestens 1 γ -Quant auf seinem Weg zum Detektor auf diese Art gestreut, werden die registrierten Ereignisse als Streukoinzidenzen („scattered trues“, Abb. 1.2 b) bezeichnet, die eine gewebeabhängige „Verschmierung“ der Abbildung verursachen.

Zufällige Koinzidenzen: Stammen in einem Koinzidenzintervall registrierte γ -Quanten aus unterschiedlichen Positronenzerfällen, werden sie als zufällige Koinzidenzen („randoms“) bezeichnet (Abb. 1.2 c). Bei höherer injizierter Aktivität steigt die Wahrscheinlichkeit für zufällige Koinzidenzen.

Schwächung: Wird mindestens 1 aus dem Annihilationsprozess stammendes γ -Quant aufgrund eines zu großen Energieverlusts oder vollständiger Absorption nicht registriert, so wird der entsprechende Annihilationsprozess nicht berücksichtigt (Abb. 12. d) Dieser Effekt wird als Schwächung („attenuation“) bezeichnet. Für oberflächennahe Annihilationsprozesse ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass beide γ -Quanten den Detektor erreichen als für tiefer im Körper gelegene. Die Wahrscheinlichkeit ist zudem von der Dichte des durchstrahlten Gewebes abhängig, wobei die Schwächung in Luft am geringsten ist, über die luftgefüllte Lunge und Wasser zunimmt und im Knochen ihr Maximum erreicht.

Bei jeder Messung werden also wahre, zufällige und gestreute Koinzidenzen aufsummiert.

Abb. 1.2.

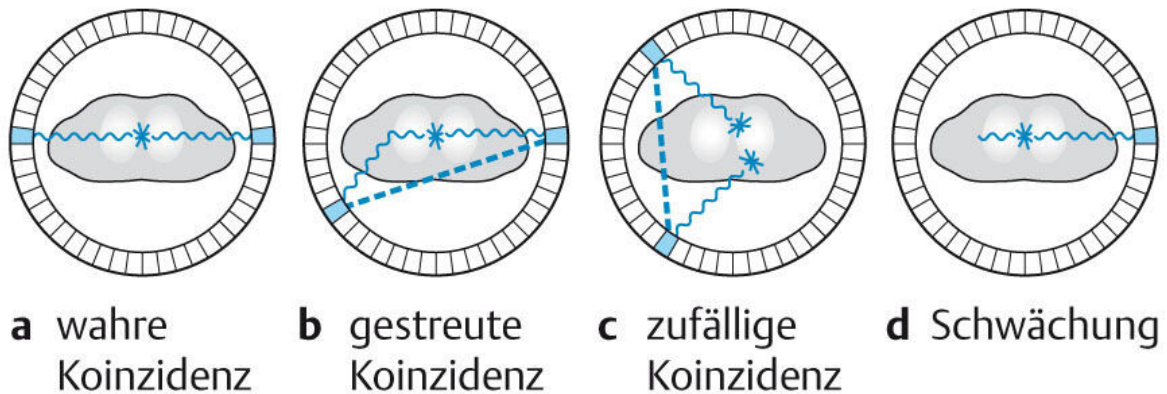


Abb. 1.2: Effekte auf die Bildqualität der PET.

a Wahre Koinzidenz („trues“): Beide γ -Quanten erreichen ohne eine weitere Wechselwirkung einen Detektor.

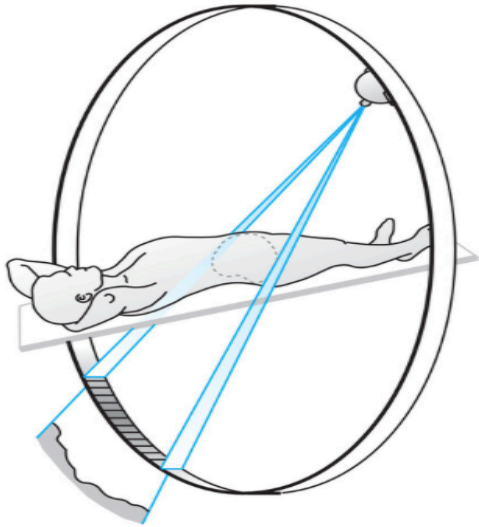
b Gestreute Koinzidenz („scattered trues“): Mindestens 1 γ -Quant wird auf seinem Weg zum Detektor gestreut.

c Zufällige Koinzidenz („randoms“): 2 γ -Quanten, die aus unterschiedlichen Annihilationsprozessen stammen, werden innerhalb des Koinzidenzfensters registriert.

d Schwächung („attenuation“): Mindestens 1 γ -Quant wird auf dem Weg zum Detektor vollständig absorbiert.

Grundlagen der Computertomographie

Die Bilderzeugung eines Computertomographen beruht auf der Transmissionsmessung von Röntgenstrahlung. In der CT-Gantry rotiert eine Röntgenröhre mit einem festen Radius um den Patienten. Die dabei emittierte Röntgenstrahlung durchdringt den Patienten und wird von einem Detektorsystem auf der Gegenseite gemessen. Im Patienten werden die Röntgenstrahlen durch Wechselwirkungsprozesse mit dem Gewebe zum Teil absorbiert bzw. geschwächt. Am Detektor wird dann der Anteil nicht-geschwächter Röntgenstrahlung als 2-dimensionale Schwächungsprofile (s. Abb. 1.3.) registriert. Da sich die Röhre und der Detektor zirkulär um den Patienten bewegen, erlaubt es die Schwächung der Strahlung im Patienten, Rückschlüsse auf die Gewebeszusammensetzung des Körpers zu ziehen. Aus diesen Informationen berechnet ein Computer anschließend virtuelle Bilder des Patientenkörpers. Während bei einer planaren, z.B. Röntgenthoraxaufnahme ein zweidimensionales Bild entsteht, wird somit als Endergebnis ein dreidimensionaler, aus Volumenelementen (Voxeln) aufgebauter Schichtdatensatz erzeugt, welcher am Bildschirm eines Computers in jeder Raumrichtung betrachtet werden kann.



Prinzip der CT-Abtastung Abb. 1.3
[9]

Jeder einzelne dieser Messwerte summiert die Einzelheiten des heterogenen Schwächungsgeschehens durch unterschiedliche Gewebearten entlang des gesamten Weges für eine Projektionsrichtung. Alle gleichzeitig in einer Projektionsrichtung erfassten Schwächungswerte bezeichnet man als Projektion. All diese Projektionen werden zu einem Rohdatensatz zusammengefügt, welcher aufgrund der sinusförmigen Bewegung der projizierten Objekte während der Drehung von Röhre und Detektor auch als Sinogramm bezeichnet wird. Jede Datensatzzeile im Sinogramm korrespondiert mit einer bestimmten Schichtposition im Patienten.

Ein Schnittbild kann man im einfachsten Fall mit einer parallelisierten zeilenweisen Rückprojektion unter der Annahme einer homogenen Verteilung der gemessenen Summenwerte auf sämtliche Bildmatrixelemente entlang der Projektionsrichtung erzeugen. So entsteht ein Streifenbild (Abb.1.4)

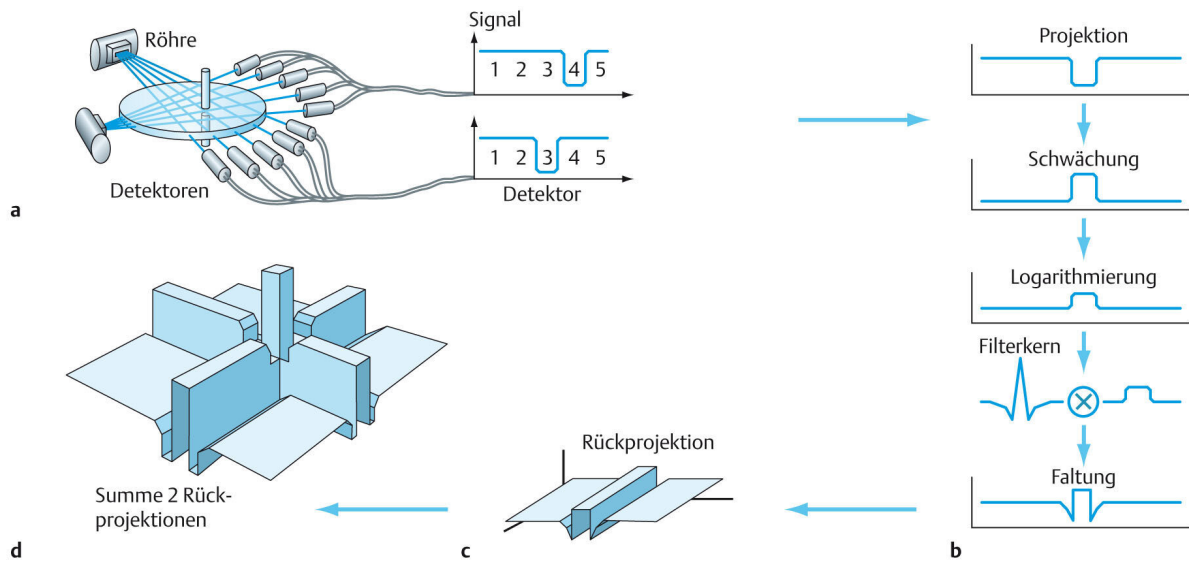


Abb.1.4 Prinzip der Bildrekonstruktion im CT

Gefaltete Rückprojektion, hier dargestellt anhand von 2 Projektionen mit jeweils 5 dünnen Strahlenbündeln und Detektoren.

a Das zylindrische Objekt schwächt in Projektionsrichtung 1 die Strahlung vor Detektor 4 und in Projektionsrichtung 2 vor dem mittleren Detektor 3. In dem jeweils angeschlossenen Diagramm sind die registrierten Messwerte dargestellt.

b Anschließend wird die Schwächung in Absorption umgerechnet und logarithmiert. Die umgerechnete Projektion wird dann als 1. Zeile im Rohdatensatz (5 Messwerte = 1 Projektion) gespeichert. Mit der mathematischen Multiplikation der einzelnen Projektionen aus dem Rohdatensatz mit einem Filterkern (Faltung) beginnt die Bildberechnung. Je nach Fragestellung, Untersuchungsregion und Hersteller variierten diese Filterkerne

c Im Folgenden wird nun entsprechend der Unkenntnis, an welchem Ort auf dem Strahlengang die Absorption stattfand, homogen über das gesamte Bild die mathematisch gefaltete Projektion verteilt. Dies ist das sogenannte Streifenbild einer einfachen Rückprojektion der gemessenen Schwächungen (bzw. Transmissionen). Durch Aufsummierung der Berechnungen aller gemessener Projektionen entsteht dann das endgültige CT-Bild.

d Im Ergebnis von lediglich 2 Projektionen ist das zylindrische Objekt bereits ansatzweise sichtbar. Streifige Summationsrückstände in Richtung der beiden Projektionen sind aber noch vorhanden. Bei einer hinreichend großen Anzahl verwendeter Projektionen (einige Tausend) verschwinden diese auf Grund der in den Filterkernen enthaltenen negativen Anteile fast vollständig.

Mit weiteren zu dieser Schichtposition gehörenden Streifenbildern ist durch Überlagerung bzw. Summation eine Rekonstruktion der Schwächungswerte im Patienten möglich. Trotz der bestehenden Plausibilität des Rechenverfahrens ist das resultierende Bild jedoch unscharf. Der mathematisch korrekte Ansatz zeigt, dass die Projektionen vor der Rückprojektion zunächst mit einer Filterfunktion multipliziert (gefaltet) werden müssen. Diese Funktion bezeichnet man als Faltungskern (engl.: kernel). Die mathematische Lösung ist aber nicht eindeutig, sondern kann durch eine ganze Schar von Funktionen erfüllt werden. Diese mathematische Vielfalt wird vorteilhaft genutzt, indem man anhand bestimmter Auswahlkriterien Funktionen verwendet, die den Bildcharakter gezielt beeinflussen. Aus einem einzigen Rohdatensatz kann so ohne erneute Strahlenexposition ein ganzes Spektrum von weichen, rauscharmen Niedrigkontrast- bzw. Weichteilaufnahmen bis hin zu kantenbetonten, jedoch vermehrt rauschbehafteten Hochkontrastaufnahmen erzeugt werden.

Ein CT zeigt die Verteilung der umgerechneten Schwächungskoeffizienten für Röntgenstrahlung (Hounsfield-Einheiten, HE) in Form eines Graustufenmusters. Die Graustufen sind dimensionslose Zahlen, die auf die Schwächung von Wasser und Luft bezogen werden. Wasser wird im kalibrierten Zustand der Wert 0 HE, Luft der Wert – 1000 HE zugeordnet (Abb. 1.4). Die Verteilung der Schwächungseigenschaften der untersuchten Gewebestrukturen ist bekannt und kann z. B. für Korrekturverfahren genutzt werden.

Abb. 1.5 Hounsfield-Skala

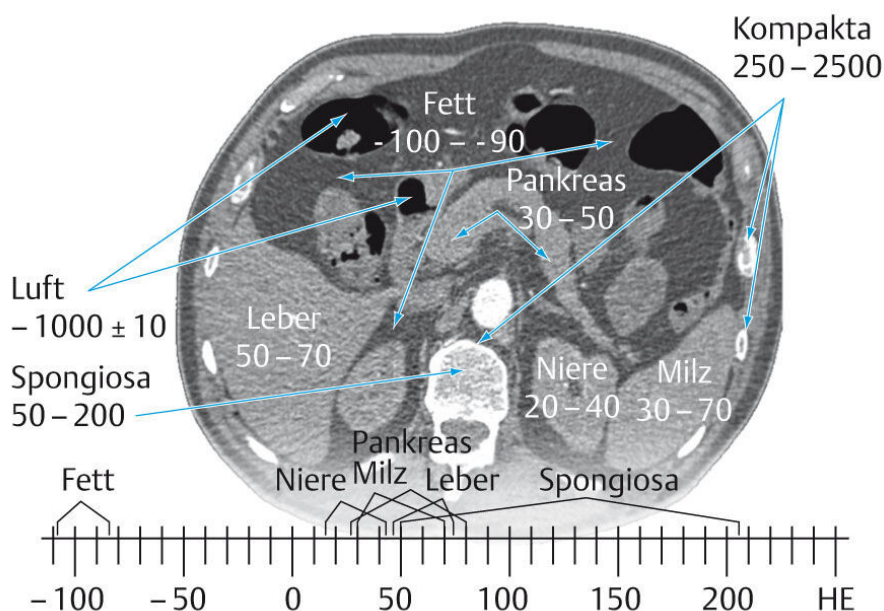


Abb. 1.5 Die Gewebeschwächungswerte werden in der CT in einer relativen Skala (Hounsfield-Einheiten, HE) angegeben, welche anhand der Schwächung durch Wasser und Luft normiert ist. Interindividuell unterliegen die Schwächungen der einzelnen Gewebearten Schwankungen, deren Schwankungsbereiche sich überlagern. Eine eindeutige Zuordnung von Gewebeart und Schwächung ist daher nur bedingt möglich. [8]

Spiral-CT

Eine schichtweise Erfassung ist sehr zeitintensiv. Daher wird abweichend von der schichtweisen Erfassung heute nahezu jedes CT in Spiral- bzw. Volumenakquisition erstellt, bei der der Patient mit einer Tischbewegung orthogonal zur Rotationsebene kontinuierlich unter dauerhafter Exposition verschoben wird.

Er wird daher sehr schnell und lückenlos abgetastet. Das Prinzip wirkt sich besonders bei der Erfassung bewegter Organe vorteilhaft aus. Bei dieser Akquisition wird allerdings nur eine einzige Projektion an genau der richtigen Stelle aufgenommen bzw. gemessen. Durch den fortwährenden Tischvorschub liegen alle anderen Projektionen entweder hinter oder vor der gewünschten Rekonstruktionsposition des Bildes. Die nicht akquirierten, „fehlenden“ Projektionen werden mathematisch durch Interpolation zwischen vorangegangenen bzw. folgenden Rotationspositionen berechnet.

Bei modernen Geräten werden zur Optimierung der Messzeit bzw. Bildqualität gleichzeitig mehrere Zeilen nebeneinander akquiriert (Mehrschicht-CT)

Je flacher die Spirale fortschreitet, also je langsamer der Patient bei konstanter Rotationsgeschwindigkeit bewegt wird, desto genauer stimmt diese Approximation mit der tatsächlichen Schwächung überein, die an der gewünschten Position gemessen worden wäre. Um die Approximation zu verbessern, nutzt man die Tatsache, dass eine um 180° versetzte Messgeometrie theoretisch dieselbe summierte Absorption aufweist. Spiegelt man nun die erhaltenen Messwerte um 180° verschoben als tatsächlich gemessene Werte vor, halbieren sich die Abstände zwischen den gemessenen Werten. Der Gewinn kann in Steigerung der Messgeschwindigkeit oder Messgenauigkeit umgesetzt werden. Zu Beginn und am Ende der Datenerfassung hat die Methode jedoch ein Problem mit der Spiegelung der Daten, das diese jeweils für eine halbe Detektordrehung vor und Beginn gänzlich fehlen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit insgesamt eine ganze Rotation über das Messvolumen hinaus Daten für den Rechenalgorithmus zu erfassen.

Tischvorschubgeschwindigkeit

Die Steigung der Spirale bzw. die Geschwindigkeit des Tischvorschubs wird begrenzt von der gewählten (detektorseitigen) Schichtdicke. Die Information zu einer bestimmten Schicht im Patienten ist nur in den Projektionen zu finden, die durch dort befindliche Organstrukturen in dieser Schicht auch eine Schwächung der Röntgenstrahlung erfahren haben. Unter den mathematischen Voraussetzungen des 180° -Algorithmus ergibt sich ein maximaler Tischvorschub von 2 Schichtdicken während einer vollständigen Detektordrehung.

Das Verhältnis von Tischvorschub zu Schichtdicke wird als „pitch“ bezeichnet. Prinzipiell ist also eine Datenerfassung in dünnen Schichten zwecks Artefaktreduktion und einem höheren Detailreichtum sowie in der Verfügbarkeit dünner Schichten für 3D-Analysen wünschenswert. Ein Nachteil liegt in der erhöhten Messzeit und dem in der Regel höheren Dosisbedarf. Bei einer großen Anzahl dünner Schichten sind außerdem die notwendigen Speichermedien sowie längere Transfer- und Berechnungszeiten zu berücksichtigen.

Rekonstruktionsindex

Durch die Spiralakquisition besteht die Möglichkeit, an beliebiger Stelle des Volumendatensatzes ein Bild zu rekonstruieren. Anhand eines Rekonstruktionsindex wird festgelegt, wo die einzelnen Bilder entstehen bzw. welche Projektionen bei der Berechnung des Bildes beteiligt sind. Der auch Inkrement bezeichnete Rekonstruktionsindex beschreibt also den Abstand zweier Bilder bzw. die Differenz der Tischpositionen zwischen zwei rekonstruierten Bildern. Er kann kleiner oder größer als die Schichtdicke gewählt werden, mit der die Projektionen akquiriert werden. Bei Inkrement gleich der Schichtdicke liegen die Bilder aneinander, bei größerem liegen Lücken zwischen den Rekonstruktionen. Wählt man einen kleineren Rekonstruktionsindex überlappen sich die Schichten, d.h. aus dem Sinogramm werden identische Projektionen in aufeinanderfolgenden Rekonstruktionen verwendet.

Mehrschicht-Spiral-CT

Bei Mehrschichtgeräten, die eine Anzahl N nebeneinanderliegender Detektorzeilen besitzen, kann neben der Wahl des Rekonstruktionsindex auch von der starren Vorgabe einer Akquisitionsschichtdicke (der Dicke der Projektionen) abgerückt werden. Es kann nachträglich aus den gesammelten Projektionen genau jene für eine Rekonstruktion zusammengestellt werden, die der gewünschten Schichtdicke entsprechen würde. Viele Messprotokolle beinhalten daher eine Akquisition der Projektionen in „dünnen“ (Detektor-) Schichten, die zu „dickeren“ Bildern zusammengesetzt werden können. Nach unten begrenzt ist man durch die Schichtdicke, mit der die Projektionen erfasst wurden.

Grundsätzlich kann man auch die Messgeschwindigkeit bzw. den Tischvorschub um den Faktor N erhöhen. Je nach Anwendung wird in der Regel der mögliche Geschwindigkeitsgewinn aber zugunsten der höheren Auflösung aufgegeben. Prinzipiell besteht außerdem die Möglichkeit, akquirierte Messwerte aus sämtlichen Detektorzeilen für die Rekonstruktion einer Schicht heranzuziehen, um – über N Zeilen gemittelt – ein rauschärmeres und somit potenziell detailreicheres CT zu erstellen.

Neben diesen Vorteilen treten beim Mehrschicht-Spiral-CT, vor allem bei Geräten mit sehr vielen Zeilen, aufgrund der Verbreiterung der Strahlengeometrie in axialer Richtung Artefakte auf („cone beam artifacts“). Für deren Korrektur ist es notwendig, die verschiedenen Projektionen mathematisch aufwendig in solche Projektionen umzurechnen, die bei einzeiligem Strahlengang entstanden wären.

Wesentlich für die Bildqualität ist das Zusammenspiel zwischen der Schichtdicke der erfassten Projektionen, der Dosis pro Volumeneinheit bzw. pro Detektoreinheit und dem Tischvorschub. Bei der Volumenerfassung eines durch die Fragestellung begrenzten Bereichs kann mit der Wahl der Schichtdicke die Erfassungsdauer optimiert werden, um beispielsweise Veratmungen zu vermeiden. Es kann jedoch auch die Ortsauflösung optimiert werden, wodurch zwar die Erfassungsdauer länger wird, aber detailliertere Rekonstruktionen möglich sind. Bei hoher Auflösung und kurzer Erfassungsdauer wird zwangsläufig das maximal untersuchbare Volumen geringer.

Strahlenbelastung

Da bei der Computertomographie Röntgenstrahlung eingesetzt wird, ist auch eine Strahlenbelastung für den Patienten gegeben. Es werden in den Scanprotokollen 2 Dosisgrößen angezeigt und in den Dosisreports ausgewiesen, um die Strahlenexposition zu beschreiben.

- Computertomografie-Dosis-Index (CTDI)
- Dosis-Längen-Produkt (DLP)

Computertomografie-Dosis-Index (CTDI)

Der CTDI wird mit Phantommessungen bestimmt. Für die Messung des CTDI werden 2 zylindrische Plexiglasphantome mit unterschiedlichem Durchmesser verwendet. Beide Phantome sind rund, haben eine Tiefe von 100 mm und enthalten fünf Lochbohrungen (eine zentrale und vier periphere Bohrungen), in denen bleistiftförmige Messkammern platziert werden können. Während das kleine CTDI-Phantom (Head) einen Durchmesser von 16 cm hat und für die Dosisanzeige bei CT-Untersuchungen des Schädels verwendet wird, hat das große CTDI-Phantom (Body) einen Durchmesser von 32 cm und wird für die Dosisanzeige bei CT-Untersuchungen des Körperstamms genutzt.

Bei der Ermittlung des CTDI werden statische Messungen (keine Spiralakquisition) durchgeführt, und die Dosis wird in der akquirierten Schicht ermittelt. Dafür werden die Dosiswerte mit Hilfe von 100 mm langen, bleistiftförmigen Messkammern in den 4 peripheren und der einen zentralen Bohrung gemessen. Die Ergebnisse der peripheren Messungen

werden zu zwei Dritteln und der zentrale Messwert zu einem Drittel gewichtet. Daher spricht man auch von einem **gewichteten CTDI-Wert (CTDI_w)**. Die Einheit des CTDI_w ist **mGy**.

Der CTDI-Wert, der bei den modernen CT-Scannern angezeigt wird, berücksichtigt zusätzlich noch den Einfluss des Pitch (Erklärung siehe Seite 10). Dieser **CTDI_{w,eff}** wird als **effektiver CTDI-** oder **Volumen-CTDI-Wert** bezeichnet.

Dosis-Längen-Produkt (DLP)

Während der CTDI_w die Höhe der Strahlendosis in einer angenommenen einzelnen Schicht quantifiziert, wird beim DLP auch die Größe des bestrahlten Volumens einbezogen. Das DLP errechnet sich durch die Multiplikation des CTDI mit der Länge des Untersuchungsvolumens. Die Einheit des DLP ist **mGy*cm**.

[10]

Lowdose CT

Im Internationalen Strahlenschutz besagt das ALARA, man solle die Strahlenbelastung für die Patienten so klein halten, wie es sinnvoll machbar ist (as low as reasonably achievable).

Gerade bei Verlaufskontrollen, PET/CT Untersuchungen, denen diagnostische Computertomographien vorrausgingen oder in Screening Untersuchungen hat sich daher eine Low dose-CT Untersuchung etabliert. Hierbei ist der Begriff der niedrigen Dosis nicht eindeutig definiert, es sollte jedoch eine deutlich niedrigere Dosis als der diagnostische Referenzwert angestrebt werden[11]. Dieser liegt bei einer Computertomographie des Körperstamms (Thorax, Abdomen und Becken) bei 12 mGy. Durch Reduktion von Röhrenspannung und -strom ist eine Senkung dieses Wertes bei neuesten Computertomographen auf etwa 1 mGy möglich. Dies ist jedoch abhängig von der Patientenphysis, da bei adipösen Personen die durch die Strahlenreduktion ohnehin verminderte Bildqualität sonst zu inakzeptablen Bildern führen kann.

PET/CT

Bei der PET/CT sind beide Techniken hintereinander in der Gantry eines gemeinsamen Gerätes verbaut. Es ermöglicht eine sequentielle Akquisition von CT- und PET-Bildern in gleicher Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch. So entstehen miteinander verknüpfte Bilddatensätze in einem gemeinsamen Koordinatensystem. Die anatomischen (CT) und metabolischen (PET) Bildinformationen lassen sich fusioniert darstellen, so dass die anatomische Zuordnung der metabolischen PET-Informationen erleichtert wird.

In der Positronen-Emissions-tomographie dient zur physiologischen Quantifizierung regionaler Radionuklidkonzentrationen ein sogenannter standardisierter Uptakewert (SUV = Standardized uptake value). Er ist dimensionslos und errechnet sich aus dem Produkt von Aktivitätskonzentration in Bq/ml und einem Normierungswert geteilt durch die applizierte Aktivität im Bq. Der Normierungswert beinhaltet neben den physikalischen Korrekturparametern des Geräts (wie u.a. Schwächungskorrektur und Totzeitkorrektur) und patientenimmanenten Parameter wie Körpergröße und -masse auch untersuchungsspezifische Informationen wie Aktivitäten der vollen und leeren Spritze, Injektions- und Untersuchungszeitpunkt sowie Zeitpunkt der Leerspritzenmessung. Der Wert kann auf die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM (kg)), die Körperoberfläche (body surface area, BSA (m²)) oder das Körpergewicht (body weight, BW(g)) normiert werden.

PSMA-PET/CT

PSMA:

PSMA wird als ein Typ II Transmembranprotein an der Oberfläche von Prostatakarzinomzellen exprimiert. In gesundem Gewebe zeigt sich eine moderate bis geringe Expression, wobei gesunde Prostatazellen die höchste background Expression aufweisen.[12]

PSMA-11 oder auch PSMA-HBED-CC mit der Sequenz [⁶⁸Ga]Ga-HBED-CC-Ahx-Lys(OH)-CO-Glu(OH) bzw. dem IUPAC Namen [⁶⁸Ga]gallium (3S,7S)-22-[3-[[[2-[[[5-(2-carboxyethyl)-2-hydroxyphenyl]-methyl](carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]-methyl]-4-hydroxyphenyl]-5,13,20-trioxo-4,6,12,19-tetraazadocosane-1,3,7-tricarboxylic acid ist eines von mehreren Radiopharmazeutika[12], die in den letzten Jahren erfunden wurden, um dem Prostatakarzinom diagnostisch und therapeutisch zu begegnen. Es erhielt als erstes 2020 eine FDA Zulassung für die Primärtumorsuche und die Rezidivsuche und ist das in unserer Patientenkohorte verwendete Radiopharmakon, welches in der Radiopharmazie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Unimedizin Mainz als erlaubnisfreie Herstellung nach

Intestinum	0,0163 ($\pm 0,0022$)
oberes Kolon	0,0540 ($\pm 0,0416$)
Nieren	0,2620 ($\pm 0,0984$)
Leber	0,0309 ($\pm 0,0042$)
Muskel	0,0105 ($\pm 0,0004$)
Rotes Knochenmark	0,0092 ($\pm 0,0003$)
Milz	0,0446 ($\pm 0,0209$)
Testes	0,0104 ($\pm 0,0006$)
Harnblase	0,1300 ($\pm 0,0341$)
Gesamtkörper	0,0124 ($\pm 0,0004$)
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0230 ($\pm 0,0036$)

Tabelle 1: Absorbierte Organdosen in ausgewählten Organen, nach[14]

Ein anderer für die Therapie favorisierter PSMA-Radioligand ist PSMA-617. Der chemisch modifizierte PSMA-Inhibitor zeigt eine hohe radiolytische Stabilität von zumindest 72 h, was ihn für eine Radiologandentherapie prädestiniert [15].

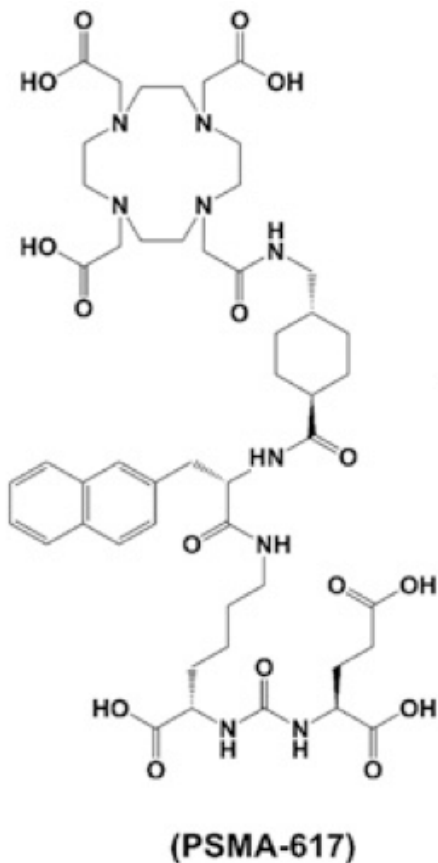


Abb. 2.2 Chemische Strukturformel von PSMA-617

Szintigrafische Untersuchungen der Nieren

Nierenszintigrafie mit Mercaptoacetyltriglycin (MAG3).

Dieses derzeit mit Abstand am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon wird überwiegend (zu etwa 90%) tubulär sezerniert. Die früher verwendete Untersuchung mit an Jod131 gekoppeltem Ortoiodhippurat (OIH) bildete den renalen Plasmafluss noch genauer ab als die die MAG₃-Szintigrafie, die Strahlenbelastung ist jedoch deutlich höher und somit wird die MAG₃-Szintigrafie präferiert. Wegen der hohen Bindung an Plasmaproteine ist die glomeruläre Filtration von MAG₃ vergleichsweise gering und liegt unter 10%.

Zu den wichtigsten quantitativen Parametern zählen bei der Nierenszintigraphie die Clearance, die Bestimmung der seitengetrennten Funktionsanteile und die residuelle kortikale Aktivität (RCA) als Parameter für den intrarenalen Transit.

Das Nephrogramm setzt sich aus 3 Funktionsphasen zusammen: Perfusion ①, Sekretion ② und Exkretion ③.

Die funktionsgetrennten Seitenanteile bestimmt man aus der Fläche zwischen der Ganzkörperretentionskurve und der Zeit-Aktivitäts-Kurve der jeweiligen Niere (rot).

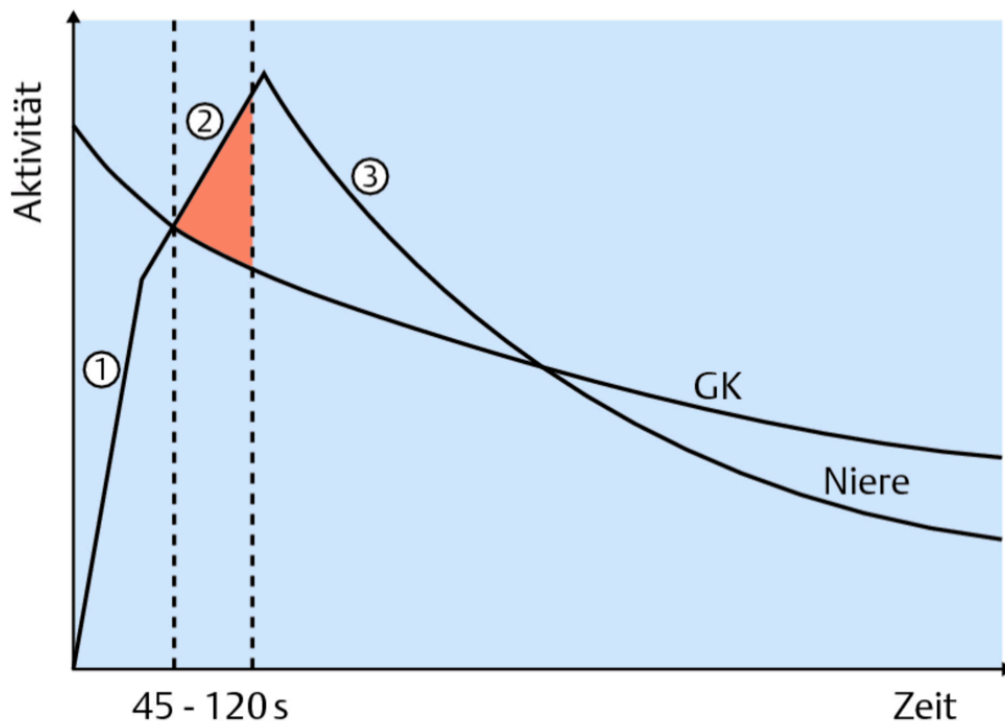


Abb. 3.

Die seitengetrennten Funktionsanteile ermittelt man zwischen der 45. und der 120. Sekunde p. i. Dazu wird die Fläche zwischen der Ganzkörperretentionskurve und der Zeitaktivitätskurve der jeweiligen Niere als Maß für den prozentualen Anteil der Einzelniere an der Gesamtfunktion bestimmt. Funktionelle Seitendifferenzen von $\pm 5\%$ sind normal (Abb. 3)

Die MAG3-Untersuchungen für die Studie erfolgten entweder an der Symbia Intevo 2 oder Symbia Evo Excel, beides Gammakameras der Firma Siemens Healthineers.

Die Nierenfunktionsparameter wurden aus Blutanalysen im klinischen Labor der Unimedizin Mainz als Serumkreatinin bestimmt. In den meisten Fällen war zusätzlich eine eGFR bereits im Labor errechnet worden. Stand dieser Wert nicht zur Verfügung, wurde mittels CKD-EPI-Formel die eGFR anhand des Serumkreatinins, des Patientengeschlechts und -alters sowie anhand von Größe und Masse des Patienten bestimmt.

Das nuklearmedizinische Messprinzip der Clearance beruht auf der Bestimmung der Plasmaaktivitätsabnahme in Form einer Zeit-Aktivitäts-Kurve nach i. v. Applikation einer nierenpflichtigen Substanz, die entweder überwiegend glomerulär filtriert oder tubulär sezerniert wird.

Es ist eine 2-malige Blutentnahme empfehlenswert, und zwar in der 20. und der 30. Minute p.i.

Die 2. Entnahme kann auch noch spätestens in der 50. Minute p. i. durchgeführt werden. Als Entnahmestelle eignet sich am besten der zur Nuklidapplikationsseite kontralaterale Arm.

Die Blutaktivitäten werden im Bohrloch gegen einen Aktivitätsstandard gemessen. Aus den Messwerten erstellt man eine Plasma-Zeit-Aktivitäts-Kurve. Aus deren exponentiellem Abfall wird die Eliminationsrate des Radiopharmakons als Maß für die Clearance bestimmt.

Die Festlegung der ROI über den Nieren und dem Ganzkörper („extrarenale Verschwindkurve“) ist manuell oder computerbasiert möglich. Üblich ist eine geschlechtsspezifische Normierung der Clearance auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche. Der absolute Clearancewert ist alters- und geschlechtsabhängig. Unter anderem wegen seiner vermehrten Plasmabindung ist die MAG_3 -Ganzkörper-Clearance im Vergleich zur OIH-Clearance, welche früher messtechnischer Standard war, um etwa $1/3$ niedriger (s.o.).

Rein rechnerische Methode

Die Clearance kann aber auch rein rechnerisch ermittelt werden, indem die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t empirisch ermittelten Clearancewerten zugeordnet wird (Methode nach Bubeck). Eine Szintigraphie ist bei dieser Methode nicht erforderlich. Allerdings können keine Seitenfunktionsanteile, sondern nur die Gesamtclearance ermittelt werden.

Steady-State-Methode

Bei der Steady-State-Methode wird der Tracer kontinuierlich infundiert, bis ein Gleichgewicht zwischen infundierter und über die Nieren ausgeschiedener Aktivitätsmenge erreicht wird. Dabei entspricht die infundierte Substanzmenge der während dieser Zeit ausgeschiedenen Menge. Diese in der heutigen Routine nicht mehr eingesetzte Methode ist sehr zeitaufwendig und erfordert eine Katheterisierung, um ein exaktes Urinvolumen messen zu können. [16]

Diethylentriaminpentaacetat (DTPA)-Untersuchung

Zur Erfassung der glomerulären Filtration eignet sich am besten das chelatbildende DTPA, welches ^{99m}Tc -markierbar und damit jederzeit und ohne logistischen Aufwand verfügbar ist. Nur ein geringer Anteil wird bei adäquater Markierungstechnik an Plasmaproteine gebunden. Die Exkretion erfolgt nahezu ausschließlich über die glomeruläre Filtration. Eine tubuläre Sekretion (oder auch Reabsorption) findet praktisch nicht statt. Die glomeruläre Filtrationsrate des DTPA ist etwas geringer als die von Inulin.

DTPA verteilt sich im Extrazellulärraum. Es dauert etwa 2 Stunden, bis ein Gleichgewicht erreicht wird. Aufgrund seiner negativen Ladung und der Hydrophilie gelangt der Tracer nicht nach intrazellulär.

Dosierung

Die Untersuchungen erfolgen nach hausinternem Protokoll nach Injektion mit einer Aktivität von 40 – 50 MBq ^{99m}Tc -DTPA über einen venösen Zugang (Referenzaktivität: 150 MBq).

Die effektive Dosis ist mit ca. 0,005 mSv/MBq (Erwachsene) niedriger als bei Verwendung von MAG_3 . [17]

Es erfolgen am kontralateralen Arm nach 90 und 180 min, Blutentnahmen. Nach genauer Dokumentation der Entnahmezeiten werden die Proben dann im Labor auf die Aktivitäten im Serum vermessen, die Messwerte mittels Übertrags zu einer Clearance berechnet.

Material und Methoden

Datenverwaltung und Literaturrecherche

Die PSMA-Avidität wurde in Nieren, Metastasen und Leber mit dem Programm PMOD 4.2 (PMOD Technologies LLC, gehört zu Bruker's Preclinical Imaging Division, Schweiz; Programm zur Verarbeitung, Analyse und Quantifizierung von PET Daten), bestimmt. Die Auswertung erfolgte elektronisch mithilfe von Microsoft Excel für Windows (Microsoft Office 365 Enterprise) und SPSS (Version 23, IBM), ebenso die Berechnungen und die grafische Darstellung. Zur Literaturrecherche wurde das Portal Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) genutzt; für die Verwaltung der verwendeten Literatur wurde EndNote 20 (Clarivate) verwendet.

Die Verschriftlichung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm Microsoft Word für Mac.

Gerätetechnik und Bildakquisition

Zur Verwendung kamen in dieser Studie koregistrierte Bilddatensätze von dem PET/CT-Kombinationsgerät aus der nuklearmedizinischen Klinik der Unimedizin Mainz (Philips Gemini TF16).

Bei dem Gemini TF 16 handelt es sich um einen Positronenemissionstomographen mit der Möglichkeit der time-of-flight Bildregistrierung. Er weist bei 4 x 4 x 22 mm großen Lutetiumyttriumoxoorthosilicat- Kristallen mit 28336 Detektorelementen eine Auflösung von 4,7 mm auf und hat eine hohe Sensitivität von > 14000 cps/MBq im TOF-Modus. Die 16 bezieht sich auf einen 16 Zeilen Computertomographen. Eine sogenannte Bohrung von 70 cm, also der Durchmesser der „Röhre“ erlaubt auch Patienten mit Klaustrophobie mehr Untersuchungskomfort.

Patientenkollektiv:

Die untersuchten Zusammenhänge wurden erhoben anhand von 89 Untersuchungsgruppen der Jahre 2017-2021, bestehend aus der zur Diagnose und Therapieentscheidung vorrangigen PSMA-PET/CT, therapievorbereitender MAG3-Szintigrafie, DTPA-Funktionsuntersuchung sowie Serumkreatinin und eGFR nach Blutentnahme aus dem Laborbefund.

Hierbei waren Patienten teils mehrfach dem Block aus Diagnostik und Therapie unterworfen, wobei es bis zu 4 solcher Blöcke pro Patienten gab. Es wurde auf einen möglichst engen

zeitlichen Zusammenhang zwischen der PSMA-PET/CT und der geplanten Therapie (Maximalintervall 5 Wochen) geachtet, so dass schließlich 67 auswertbare Untersuchungsgruppen betrachtet werden konnten.

Hierbei setzte sich das Patientenkollektiv aus Männern im Alter zwischen 42 Jahren und 86 Jahren zusammen mit einem Median von etwa 72 Jahren.

Ferner grenzten wir den Untersuchungspool auf Untersuchungen ein, bei denen die applizierte Aktivität bezogen auf die Masse des Patienten in einem engen Bereich nahe dem diagnostischen Referenzwert (DRW) zwischen 2 und 3 MBq pro kg KG lag. Dadurch erreichten wir eine höhere Homogenität der Dosis, jedoch reduzierte sich die Untersuchungszahl auf 54 Untersuchungsblöcke. Die Altersverteilung der untersuchten Patienten änderte sich hierdurch nicht.

Untersuchungsablauf PET/CT

Die PSMA-PET/CT Untersuchung folgte dem in der Klinik etablierten Protokoll nach manueller Nuklidapplikation: Injektion von 2,5 MBq/kg KG ⁶⁸Ga-PSMA i. v. gemäß der gültigen DRW des BfS[18], min. 150 MBq (aus messtechnischen Gründen), max. 250 MBq. Vormessung dokumentieren (Anamnesebogen PET/CT), im Anschluss Injektion von 20 mg Furosemid i. v. (sofern keine Kontraindikationen bestehen) sowie Infusion von 500 ml Ringer-Lactat-Lösung. Nachmessen und dokumentieren der Restaktivität in der leeren Spritze zur Berechnung der applizierten Aktivität (beides dokumentieren auf dem Anamnesebogen PET/CT). Beginn der Aufnahme nach 60 min (bis max. 90 min). Unmittelbar vorher wird der Patient gebeten, noch einmal die Harnblase zu entleeren. Anschließend Lagerung des Patienten in Rückenlage auf dem Tisch des PET/CT. Es werden Aufnahmen von der Schädelbasis bzw. Apex (bei vorbekannten Schädelmetastasen) bis zum proximalen Oberschenkel erstellt.

PSMA-PET/CT

Typische Abbildungen von Patienten in der Therapie bzw. -planung mit a) hoher (vor allem ossärer) und b) relativ niedriger (hier überwiegend lymphonodaler Metastasenlast (Abb. 4).

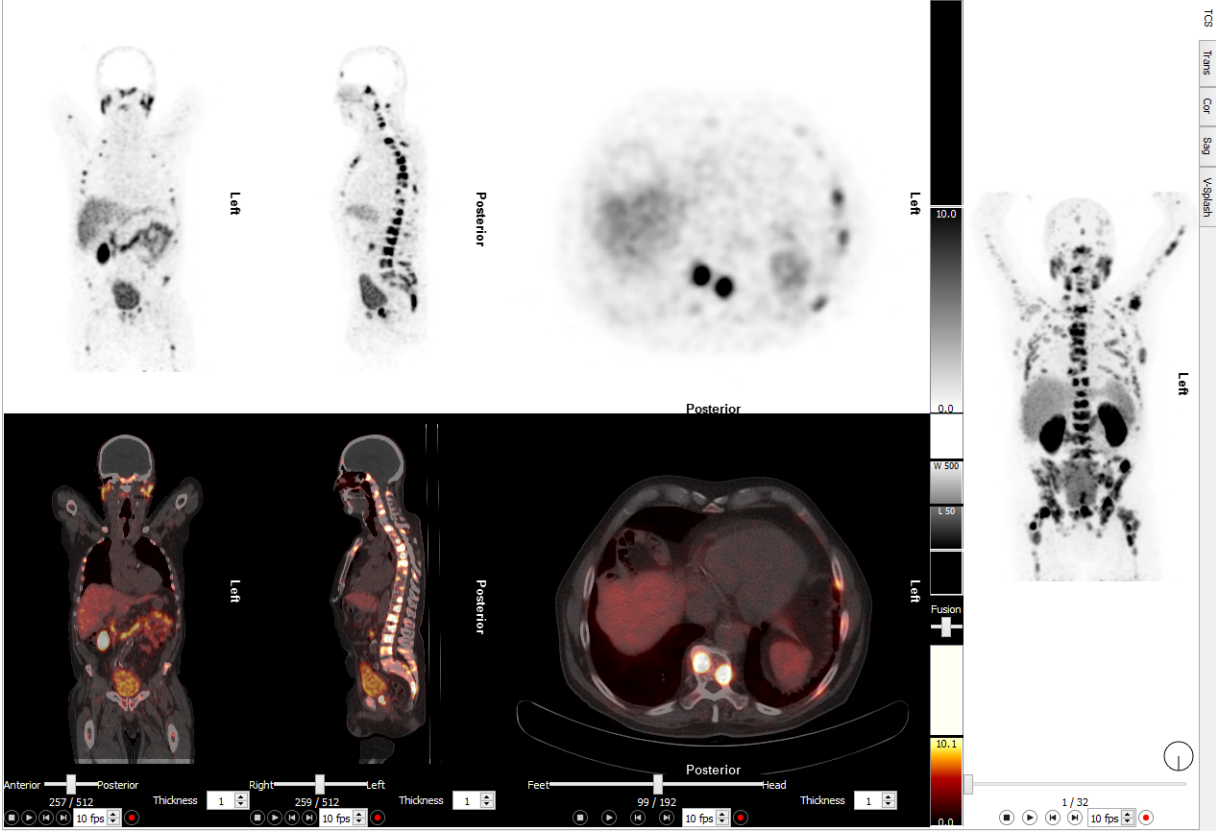


Abb. 4(a)

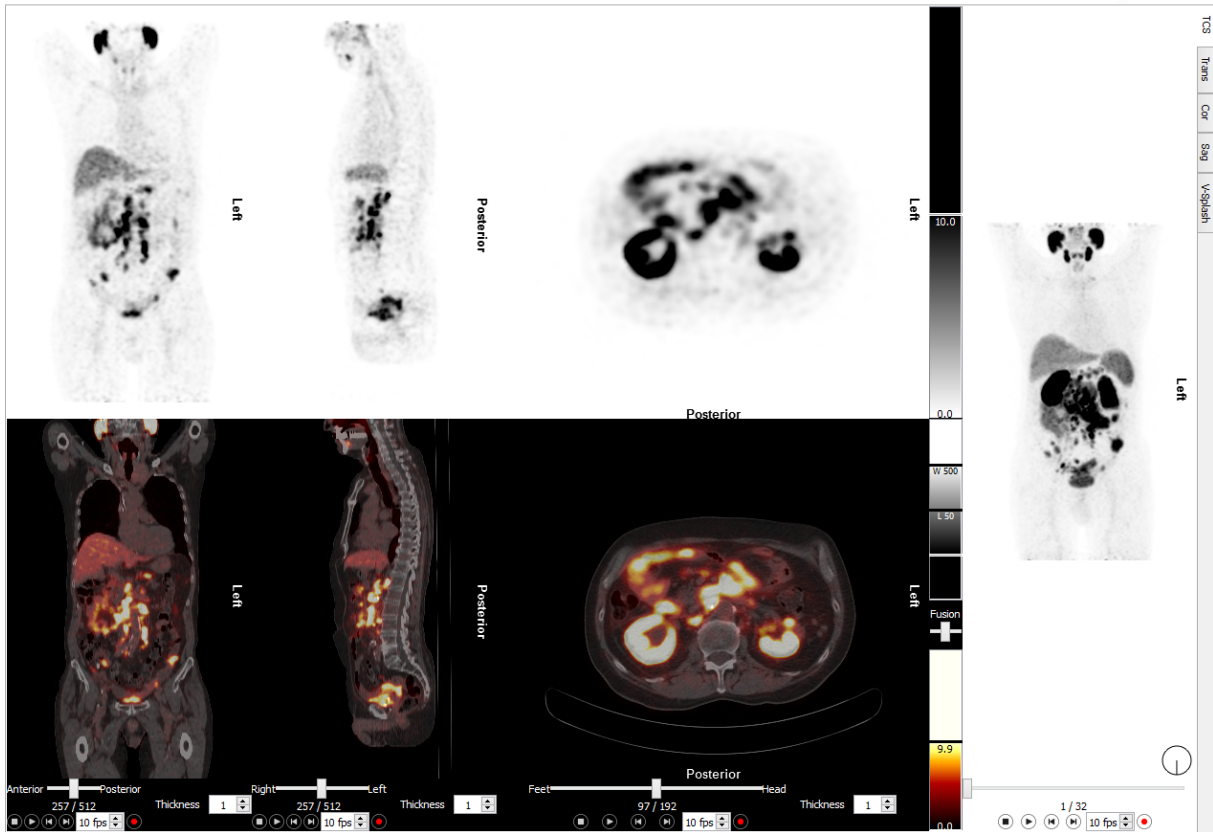


Abb. 4(b)

Obere Zeile PET-Emissionsbilder
 Untere Zeile Fusionen PET mit CT
 Rechts MIP

Für die statistische Auswertung und die Klärung der Fragestellung wurden nun die mittels MAG3-, DTPA und SMA-PET/CT-Untersuchungen erfassten Nierenparameter miteinander verglichen.

Um aus den Bilddaten Rückschlüsse auf die Größe einer in Frage stehenden Struktur ziehen zu können werden sogenannte volumes of interest (VOI) verwendet, die diese pixelbasiert dreidimensional abbilden.

Das Volumen der Niere wurde nach Voxel- und Schwellenwertbasierter Messung der beiden Nieren nach VOI-Einlage entsprechen folgender Formel berechnet $\text{Vol}(\text{li})$ und $\text{Vol}(\text{re})$ bzw. $\text{Vol}(\text{ges}) = \text{Vol}(\text{li}) + \text{Vol}(\text{re})$. (Abb. 5.a)

Hierbei wählten wir als Schwellenwert 30% des SUVmax der Untersuchung, also des maximal im Ganzkörper-Untersuchungsvolumen gemessenen SUV. Bei Patienten, die eine sehr hohe Metastasenlast aufwiesen bzw. eine geringe Speicherung in den Nieren verwendeten wir eine SUVmax Messung der Nieren und glichen den Schwellenwert auf 30% des maximalen Nierenuptakes an, um so die korrekte Form der Nieren abzubilden.

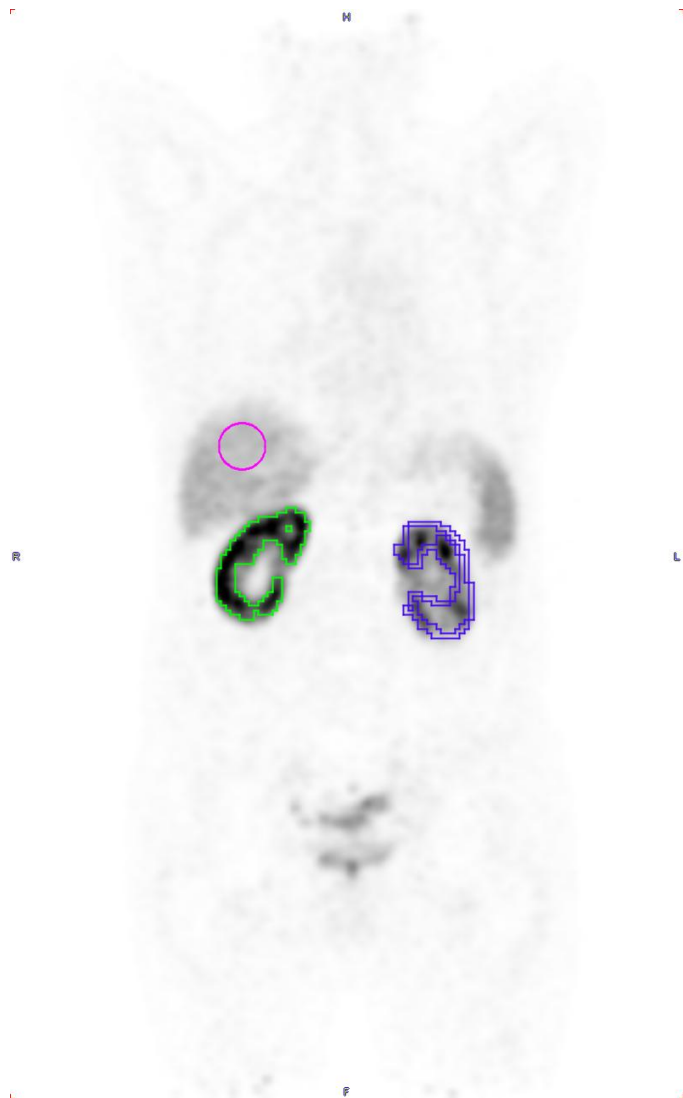


Abb. 5
Coronales Emissionsbild in PMOD mit Überlagerung von VOI a) der Nieren, grüne und violette Konturierung und b) der Leber, pinker Kreis

Die weiteren zu Grunde liegenden Werte bzw. Formeln für die Berechnungen sind:

- Der SUV der Nieren nach Bestimmung des Uptakes in beiden Nieren, auch hier nach Niere getrennt und als Summe beider: $SUV(li)$, $SUV(re)$, $SUV(ges)=SUV(li)+SUV(re)$.
- Der Gesamt (SUV*vol) als Produkt aus der volumetrisch bestimmten Nierengröße und dem SUV und als Summe der beiden Seiten: $Vol(li)*SUV(li)+Vol(re)*SUV(re)$
- Der gemittelte SUV entspricht dem Quotienten aus der Gesamt (SUV*vol) und $Vol(ges)$.

Es wurde auch der SUVmean der Leber bestimmt (SUV Leber), hierzu wurde eine sphärische VOI mit einem Durchmesser von 3 cm in ein (metastasenfreies) Volumen der Leber eingelegt. (Abb. 5. b)

Nun konnte auch ein normierter SUV (SUVnormiert) ermittelt werden, welcher dem Quotienten aus SUVgemittelt und SUV Leber entspricht.

Als Vergleichswerte wurden die Gesamtclearance aus der MAG3-Szintigrafie und die entsprechenden seitengetrennten Werte bestimmt sowie die Ergebnisse der DTPA-Clearance Berechnung herangezogen.

Ergebnisse

Statistische Auswertung

Demografische Daten sowie Angaben zur Ga68-PET/CT-Untersuchung

Das Patientenkollektiv bestand aus Personen mittleren bis höheren Alters mit untergewichtigem bis adipösen Ernährungszustand.

Patientenbiometrie / Untersuchungsparameter

Bei großer Spannweite von Alter und BMI waren diese Parameter nicht normalverteilt, die übrigen Patienten- bzw. Untersuchungsparameter wie in Tabelle 5 gezeigt hingegen schon.

	Minimum	Maximum	Median
Alter (Jahre)	43	87	71,7
Körpergröße (cm)	160	192	175
Gewicht (kg)	54	103	75,5
BMI (kg/m²)	18,2	35,6	24,7
Injizierte Aktivität (MBq)	146	252	185,5
Einwirkzeit (min)	43	96	66

Tabelle 2 (Demografische Daten sowie Angaben zur Ga68-PET/CT-Untersuchung)

Das untersuchte Patientenkollektiv wies einen heterogenen Status der Nierenfunktion auf. So zeigten die gemessenen Werte für das Serumkreatinin eine große Spannweite. Da die errechneten GFR Werte (mittels CKP-EPI-Formel) aus dem Serumkreatinin berechnet werden, zeigten sich hier Patientenwerte entsprechend einer normalen Nierenfunktion bis zu einem mittelgradigen Nierenfunktionsverlust im Stadium 3.

Die mittels DTPA-Nierenuntersuchung gemessenen Werte zeigten ebenfalls eine große Spannweite, wobei der niedrigste Wert hier sogar einem schweren Nierenschaden im Stadium 4 entspricht (siehe Tabelle 3). Der zeitliche Abstand zwischen der PSMA-PET/CT und den DTPA-Untersuchungen lag zwischen 2 und 34 Tagen.

	Minimum	Maximum	Median	ggf. Normwert
Serumkreatinin (mg/dl)	0,42	1,81	0,85	0,73 - 1,18
eGFR	43	150	95	
Gesamt-Clearance (MAG3)	100	359	217	
Clearance Niere links %	20	92	53	
Clearance Niere rechts %	8	80	47	
DTPA Clearance (ml/min)	28	127	68	

Tabelle 3 (Nierenparameter aus Labor und MAG3/DTPA-Untersuchung)

PSMA-PET/CT

Die Volumina der Nieren wiesen ebenfalls eine deutliche Spannweite auf.

So vermass sie sich gemäß Messung anhand der Konturierung in der PET wie in der Tabelle erfasst (siehe Tabelle 4)

	Minimum	Maximum	Median
SUV Leber	1,3	8,3	3,5
SUV Niere li	2,1	33,1	17,8
SUV Niere re	6	33,2	17,8
konturiertes Volumen Niere li (ml)	86	263	171
konturiertes Volumen Niere re (ml)	53	320	177
Niere Gesamtuptake SUV*Vol	1775	15509	6103
Uptake Niere li in %	20	92	53
Uptake Niere re in %	8	80	47

Tabelle 4 (Parameter, welche durch die PET-Auswertung bestimmt wurden)

Bei den inkludierten Patienten fand sich eine injizierte Aktivität pro kg KG von im Mittel 2,44 MBq Ga68 mit einer Spannweite von 2,00 bis 2,86 MBq.

Die inkludierten Patienten wiesen einen heterogenen Ernährungszustand mit einem BMI von 18,2 entsprechend einem untergewichtigen EZ und 35,6 entsprechend Adipositas Grad 2 auf.

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
Alter	0,945	54	0,015
BMI	0,945	54	0,015
inj Aktivität	0,963	54	0,095
Einwirkzeit	0,982	54	0,604
Gewicht	0,989	54	0,883
Aktivität/Gewicht	0,966	54	0,124

Tabelle 5 Patienten-/Untersuchungsparameter (Test auf Normalverteilung)

Das gebräuchlichste Verfahren, um eine Einschätzung über die Stärke der linearen Beziehung zwischen zwei kontinuierlichen Variablen zu erhalten, ist die Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten - vorausgesetzt, die Variablen sind normalverteilt. Sind Ausreißer vorhanden oder die Daten nicht normal verteilt, sie aber in eine Rangfolge gebracht werden können, ist die Spearman-Rangkorrelation die beste Option.

Es zeigte sich also eine Normalverteilung von Einwirkzeit, Patientengewicht sowie (gewichtbezogener) applizierter Aktivität.

Test auf Normalverteilung der Nierenparameter aus Blutentnahme, PET und Clearanceuntersuchungen (Tabelle 6)

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
Gesamt-Clearance	0,989	54	0,915
eGFR	0,975	54	0,323
SUV Niere links	0,981	54	0,547
SUV Niere rechts	0,968	54	0,160
% Clearance links	0,865	54	< 0,001
% Clearance rechts	0,865	54	< 0,001
DTPA-Clearance	0,974	52	0,315

Tabelle 6: Tests auf Normalverteilung

Keine Normalverteilung lag also bei der prozentualen Clearance der Nieren vor bei teils sehr heterogenen Werten (hier eine funktionelle Einzelniere)

Der Vergleich der seitengetrenten Nierenfunktionswerte (oder englisch Split renal function) aus der MAG3-Szintigrafie und der PET zeigte eine starke Korrelation in der Seitentrennung von Aktivitätsaufnahme in der einen Niere im PSMA-PET und der seitengetrenten Funktionsanteile in der MAG3-Szintigrafie, exemplarisch für links dargestellt (Abb. 6).

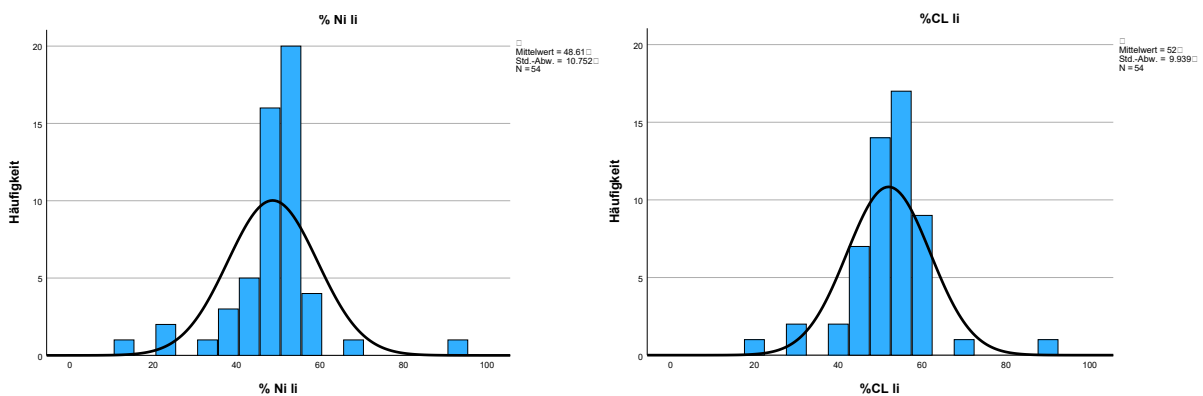


Abb. 6 Häufigkeitsverteilungen Niere li%, SUVlinks %

		% Niere links	
Sperman-Rho	% Clearance links	Korrelationskoeffizient	0,461**
		Sig. (2-seitig)	<0,001
		N	54

Tabelle 7: Korrelation Seitentrennung MAG3 – PET

Auch fand sich eine starke Korrelation zwischen der DTPA-Clearance und der errechneten GFR.

Die Gesamtclearance aus der MAG3-Szintigrafie wies jedoch keine Korrelation zu den beiden anderen Methoden auf.

Korrelationen der Nierenretentionsparameter aus Tc99m-Untersuchungen und Laborparametern.

		Gesamt Clearance (MAG3)	DTPA Clearance	eGFR
Gesamt Clearance (MAG3)	Pearson-Korrelation		-0,015	-0,019
	Sig. (2-seitig)		0,914	0,892
	N		52	54
DTPA Clearance	Pearson-Korrelation	-0,015		0,683
	Sig. (2-seitig)	0,914		< 0,001
	N	52		52
eGFR	Pearson-Korrelation	-0,019	0,683	
	Sig. (2-seitig)	0,892	< 0,001	
	N	54	52	

Tabelle 8: Pearson-Korrelationen

Spearman-Rho		Gesamt Clearance (MAG3)	DTPA Clearance	eGFR
Gesamt Clearance (MAG3)	Korrelations-Koeffizient		0,11	0,041
	Sig. (2-seitig)		0,437	0,766
	N		52	54
DTPA Clearance	Korrelations-Koeffizient	0,11		0,678**
	Sig. (2-seitig)	0,437		< 0,001
	N	52		52
eGFR	Korrelations-Koeffizient	0,041	0,678**	
	Sig. (2-seitig)	0,766	< 0,001	
	N	54	52	

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 9: Spearman-Rho-Korrelation

Im Übrigen konnten nur geringe Korrelationen nachgewiesen werden. So fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der DTPA-Clearance und dem gemessenen Nukliduptake in den Nieren (Tabelle 10).

		gesamt (SUV*Vol)
DTPA-Clearance	Pearson-Korrelation	0,122
	Sig. (2-seitig)	0,391
	N	52

Tabelle 10: Korrelation DTPA-Clearance zu Produkt aus der volumetrisch bestimmten Nierengröße und dem SUV und als Summe der beiden Seiten

Entsprechend konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen der DTPA-Clearance und dem auf das Volumen bezogenen Nukliduptake in den Nieren (Tabelle 11) gefunden werden.

		SUV gemittelt
DTPA-Clearance	Pearson-Korrelation	0,217
	Sig. (2-seitig)	0,123
	N	52

Tabelle 11: Korrelation DTPA-Clearance zu dem Quotienten aus der Gesamt (SUV*vol) und Vol(ges).

Es fand sich auch nur eine nicht signifikante und schwache Korrelation zwischen der DTPA-Clearance und dem Quotienten des auf das Volumen bezogenen Nukliduptake in den Nieren geteilt durch den Uptake in der Leber (Tabelle 12)

		SUV normiert
DTPA-Clearance	Pearson-Korrelation	0,046
	Sig. (2-seitig)	0,747
	N	52

Tabelle 12: Korrelation DTPA-Clearance zu dem Quotienten aus SUVgemittelt und SUV Leber entspricht.

Eine signifikante mäßige Korrelation fand sich zwischen der Gesamtclearance aus der MAG3-Szintigrafie und dem gemessenen Nukliduptake in den Nieren (Tabelle 13).

		gesamt (SUV*Vol)
Gesamt Clearance (MAG3)	Pearson-Korrelation	0,376**
	Sig. (2-seitig)	0,005
	N	54

** : Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 13: Korrelation Gesamtclearance (MAG3) zu gesamt (SUV*vol)

Zwischen der Gesamtclearance aus der MAG3-Szintigrafie und dem auf das Volumen bezogenen Nukliduptake in den Nieren (Tabelle 14) fand sich hingegen ebenso wie für die Gesamtclearance aus der MAG3-Szintigrafie und den Quotienten des auf das Volumen bezogenen Nukliduptake in den Nieren geteilt durch den Uptake in der Leber (Tabelle 15) keine signifikante Korrelation.

		SUV gemittelt
Gesamt Clearance (MAG3)	Pearson-Korrelation	0,196
	Sig. (2-seitig)	0,156
	N	54

Tabelle 14: Korrelation Gesamtclearance (MAG3) zu dem Quotienten aus der Gesamt (SUV*vol) und Vol(ges).

Spearman-Rho		SUV normiert
Gesamt Clearance (MAG3)	Korrelationskoeffizient	0,251
	Sig. (2-seitig)	0,067
	N	54

Tabelle 15: Korrelation Gesamtclearance (MAG3) zu dem Quotienten aus SUVgemittelt und SUV Leber.

Diskussion

Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion (auch engl. Split renal function, SRF):

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte nach Doppelbeurteilung der ^{99m}Tc -MAG 3-Szintigrafie und der PSMA-PET/CT gezeigt werden, dass die seitengetrente Nierenfunktion mittels der PSMA-PET/CT-Untersuchung bestimmt werden kann, die PSMA-PET für diese Fragestellung also gut geeignet ist. In der Therapieplanung und Kontrolle des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mittels Radiologandentherapie werden $^{68}\text{Gallium}$ -PSMA.PET/CT durchgeführt, um die Metastasenlast zu beurteilen und ein mögliches Ansprechen der Therapie nach 2-4 Zyklen zu reevaluieren[19]. Aus den Erkenntnissen dieser Arbeit kann nun für die reine Fragestellung nach seitengetrenter Nierenfunktion zur Erkennung einseitiger Veränderungen auch die PSMA-PET/CT herangezogen werden. Hierbei können sowohl präexistente Seitendifferenzen dargestellt werden, als auch durch Wachstum der Tumoren oder Metastasen bedingte obstruktive Nephropathien gezeigt werden oder eine unilaterale therapieinduzierte Nephrotoxizität.

Andere szintigrafische Verfahren sind hier lange etabliert, so wurde bereits 1978 von Piepsz et al.[20] und in weiteren Untersuchungen gezeigt [21], dass die bis dahin als Standard geltende invasive Bestimmung mittels Katheterisierung der beiden Ureteren und Bestimmung der Filtrationsrate anhand des Kreatininwertes in Plasma und Urin durch eine ^{99m}Tc -DTPA Szintigrafie abgelöst werden konnte und sich so die traumatische Erfahrung für die Patienten deutlich reduzierte. Aktuell ist der Goldstandard die Szintigrafie, wobei sowohl die im untersuchten Patientenkollektiv verwendeten Verfahren der ^{99m}Tc -Mag3-Szintigrafie, als auch mit den Tracern ^{99m}Tc -DMSA oder ^{99m}Tc -DTPA durchgeführte Szintigrafien möglich sind, ohne wesentliche Unterschiede in den Ergebnissen[22]. So konnte bereits 1989 eine hochsignifikante starke Korrelation ($r = 0,97$, $p < 0,001$) zwischen den Ergebnissen einer MAG3 Untersuchung und der DMSA-Szintigrafie gezeigt werden[23]. Auch für die Korrelation von mithilfe von ^{99m}Tc -DMSA und ^{99m}Tc -DTPA-Untersuchungen berechneter seitengetrenter Nierenfunktion konnten hochsignifikante ($r = 0,996$, $p < 0,001$) Ergebnisse gezeigt werden [24]. Demgegenüber ist die hier gezeigte Korrelation mit $r = 0,461$, $p < 0,001$ weniger stark für den Zusammenhang zwischen SRF aus ^{99m}Tc -Mag3-Szintigrafie und $^{68}\text{Gallium}$ -PSMA.PET/CT.

Abschätzung der totalen Glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Aussage über die Nierenfunktion.

Im Rahmen der prätherapeutischen Abklärung der Nierenfunktion von Kindern mit Malignomen vor Chemotherapie wurde eine teils Überschätzung des Ausmaßes der Niereninsuffizienz rein aus laborchemischen Betrachtungen gesehen, so zeigten Esmailnejad et al. 2020[25], dass die eGFR nach Schwartz-Formel die Schwelle zur Dosisanpassung der Therapie viermal so häufig überschritt (24 % vs. 6 %) wie in der ^{99m}Tc-DTPA-Messung, wodurch niedrigere Wirkdosen der Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin, and Cisplatin) resultierten. Vergleichbare Ergebnisse fanden auch Dias et. al. 2013 [26], wobei sie die CKD-EPI und MDRD Formel nutzen und zusätzlich fanden, dass die CKD-EPI Formel genauer war. Diese wurde im Übrigen auch für die Berechnung der eGFR (in ml/min) aus dem Serumkreatinin in dieser Studie verwendet, und 2009 von Levey et al. [27] gefunden, sie lautet:

$$\text{GFR} = 141 \times \left(\frac{\text{Kr}^s}{\text{K}}\right)^\alpha \times 0,993^A \times 1,018^* \times 1,159^{**}$$

Wobei Kr^s für das Kreatinin im Plasma in mg/ml steht, K ist ein dimensionsloser Multiplikator von 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer, α beträgt für Frauen -0,329 und für Männer -0,411, A gibt das Alter in Lebensjahren an, * ist ein Multiplikator von 1,018 beim weiblichen Geschlecht und ** ein Multiplikator im Falle eines schwarzen Patienten (* und ** kamen in dieser Arbeit nicht zur Anwendung)

Die Berechnung ist bei bekannten Patientendaten entweder bereits im Labor durchgeführt worden oder konnte sehr einfach durchgeführt werden.

Der bei der ^{99m}Tc -Mag3-Szintigrafie bestimmte Funktionsparameter der tubulären Extraktionsrate oder auch abgekürzt TER als Surrogat für die Nierenfunktion bezieht sich auf die tubuläre Ausscheidung des zu 90% an Plasmaproteine gekoppelten und nicht glomerulär filtrierten ^{99m}Tc -Mag3[28]. Da der proximale Tubulus auch der Ort der PSMA-Expression an der Niere ist [4-6], war zu erwarten, dass hier eine starke Korrelation zwischen renalem SUV und ^{99m}Tc -Mag3-TER besteht, diese wurde jedoch nur in geringem Maße gefunden. Hier sind weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv zur weiteren Evaluation sicher sinnvoll.

Während also die ^{99m}Tc -Mag3-Szintigrafie tendenziell gleiche Speicherung wie die PSMA-PET zeigen sollte, war bei der ^{99m}Tc-DTPA aufgrund der glomerulären Filtration des DTPA [28] keine deutliche Korrelation zwischen PSMA-PET Aufnahme und der aus der Messung gewonnenen Daten zu erwarten. Entsprechend zeigten auch die gefundenen Daten, dass keine signifikante Korrelation zwischen ^{99m}Tc-DTPA und dem Produkt aus der volumetrisch

bestimmten Nierengröße und dem SUV (SUV*vol) bestand (Tab. 10). Auch für den auf das Volumen bezogenen Nukliduptake in den Nieren (Tab. 11) konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden, ebenso wenig für die Beziehung zwischen der ^{99m}Tc -DTPA und dem auf den Leberuptake bezogenen Mittelwert des Nierenuptakes (Tab. 12). Somit bestätigt sich, dass keine signifikante Korrelation zwischen Nierenuptake bzw. Expression des PSMA und DTPA-Filtration besteht, da auch die durch den zeitlichen Abstand zwischen Applikation und Aufnahme entstehenden sowie die durch Patientenphysiologie oder applizierte Nuklidaktivität durch die Normierung auf Nierengröße bzw. Gesamtaktivitätsuptake als Störfaktoren ausscheiden.

Bedeutung für den klinischen Alltag und den Patienten.

In der vorliegenden Patientenkohorte besteht eine signifikante gute Korrelation zwischen der laborparametrisch bestimmten Nierenfunktion in Form der GFR nach der CKD-EPI Formel und der aus den ^{99m}Tc -DTPA -Untersuchung gemessenen Clearance. Daher konnten in der Folge in der Klinik für Nuklearmedizin an der Unimedizin Mainz die Protokolle dahingehend geändert werden, dass nun auf die DTPA Untersuchung verzichtet werden kann. Dies geht sowohl mit einer Reduktion der Strahlenbelastung als auch der Invasivität für den Patienten einher, da mehrere Venenpunktionen nun obsolet wurden.

2021 konnten Rosar et. al. zeigen, dass auch nach kumulativ hohen Aktivitäten bis 85,6 GBq von 22 Patienten nur bei einem Patienten eine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion von Stadium 2 zu Stadium 3 der Niereninsuffizienz eintrat, während sich insgesamt signifikant die Nierenfunktion verbesserte von einer GFR von $45 \pm 10,7$ ml/min auf $54,1 \pm 16,7$ ml/min. Somit könnte das nephrotoxische Potential der Radioligandentherapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 überschätzt worden sein [29], möglicherweise auch bei dem in dem zur primären Annahme führenden Case Report mit geringer Patientenanzahl von $n=3$ [7].

Auch lag gemäß der VISION Dosimetrie Substudy die mittlere absorbierte Dosis (\pm Standardabweichung) in den Nieren nach mehreren Zyklen ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie bei $0,43 \pm 0,16$ Gy/GBq während des ersten Zyklus und bei $0,44 \pm 0,21$ Gy/GBq in den Zyklen 2-6. Damit ergab sich für 6 Zyklen eine vorhergesagte kumulative Dosis von 19 ± 7 Gy und eine beobachtete kumulative Dosis von 15 ± 6 Gy. In der 30 Patienten umfassenden Studienpopulation kam es zu 5 Fällen von Verschlechterung der Nierenfunktion, jedoch bei keinem der Patienten zu einer Niereninsuffizienz Grad 3. [30]

Ähnlichen Daten fanden sich auch in der den EANM Guidelines zur ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie zugrundeliegenden Analyse mehrerer Studien. Hier wurde eine mittlere absorbierte Dosis von $0,5 \pm 0,2 \text{ Gy/GBq}$ für die Nieren bestimmt[31], wobei die Toleranzgrenzen für die Strahlendosis der Nieren mit $28 - 40 \text{ Gy}$ abhängig von Risikofaktoren angegeben wurden[32].

In einer kleineren Gruppe von 25 Patienten mit insgesamt guter Nierenfunktion mit einer GFR zwischen 53 und 134 konnten Schierz et al. eine positive Korrelation zwischen der GFR und der kortikalen ^{68}Ga -PSMA Aufnahme bezogen auf den SUV der Leber bzw. des Blutpools sowie entsprechend eine negative signifikante Korrelation der PSMA-Aufnahmen zum Kreatininwert.[33], die Zeiten zwischen den Untersuchungen lagen hierbei in einem sehr engen Korridor von maximal 14 Tagen. Ferner wurde für die Nieren ein unteres Limit von 10 für den SUVmax angenommen, um hierdurch das Nierenbecken auszuschließen. In dieser Arbeit waren aber mehrere Patienten mit einem Nieren-SUVmax von unter 10 inkludiert, so dass dies ein möglicher Grund für varianten Ergebnisse sein könnte.

Limitationen

Zur vorliegenden Arbeit müssen Limitationen dargestellt werden. Der retrospektive Charakter und die Anzahl der Patienten ($n=54$) können die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Durch die Auswahl der Patienten im Setting der PSMA-Therapie handelt es sich in der Studienpopulation um keinen repräsentativen Querschnitt der Normalbevölkerung, sondern um Männer in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Für andere prätherapeutischen Fragestellungen kann also weiterhin eine Notwendigkeit der Clearancebestimmung mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-Untersuchung bestehen, wie z.B. in der Abschätzung der Nierenfunktion vor Peptidradiorezeptortherapien bei neuroendokrinen Tumoren [34], speziell auch bei rein laborchemischem Verdacht auf vorbestehende Niereninsuffizienz [35].

Denkbar ist auch eine Relevanz der teils sehr unterschiedlichen Metastasenlast der Patienten (Siehe Abb. 4.1 und 4.2). Fand sich doch bei Patienten mit hoher Tumorlast eine geringere messbare Expression des PSMA in den Nieren und entsprechend musste die Schwelle zur Konturierung der Nieren verändert werden, so könnte auch dies ein Grund für die fehlende Korrelation zwischen Nukliduptake in den Nieren und den Funktionsuntersuchungen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-Untersuchung sein.

Der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der Nierenszintigraphien direkt prätherapeutisch und der zur Planung der Therapie vorangegangenen PSMA-PET war mit

einer Spannweite von 2-34 Tagen variabel. Gerade bei teils schnell fortschreitenden Erkrankungen kann dies die Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungen bei zwischenzeitlicher Aggravierung der Erkrankung einschränken. So ist insbesondere auch die andere wichtige Frage an die MAG3-Szintigrafie, ob eine (einseitige) Uroobstruktion oder ein ungestörter Harnabfluss vorliegt, deren Korrelation zur PET/CT in dieser Studie nicht untersucht wurde, eine weitere Indikation diese weiterhin direkt prätherapeutisch durchzuführen, da direkt prätherapeutisch eine PSMA-PET nur in Einzelfällen durchgeführt werden kann, ist sie doch meist der wichtige Faktor in der Indikationsstellung zur Radiologandentherapie im Rahmen eines interdisziplinären uroonkologischen Tumorboards.

Zusammenfassung:

Die A priori Hypothese, dass durch die für die Planung der PSMA-Ligandentherapie essentielle und somit ohnehin durchgeführte PSMA-PET/CT auf die MAG3- und die DTPA-Untersuchung verzichtet werden kann, konnte nicht bestätigt werden.

Allerdings konnte durch die exzellente Korrelation von gemessener DTPA-Clearance und aus dem Serumkreatinin errechneter glomerulärer Filtrationsrate für die Vorbereitung einer PSMA-Ligandentherapie auf die DTPA-Clearance-Untersuchung verzichtet werden und somit die Strahlenbelastung für den Patienten und insbesondere dessen Nieren verringert werden, was bereits auch in der Klinik für Nuklearmedizin an der Universitätsmedizin Mainz so umgesetzt wurde. Da insbesondere die Hauptinformation in der Vorbereitung für die Therapie aus der MAG3-Szintigrafie eine Beurteilung des ungestörten Harnabflusses ist, kann auf diese Untersuchung anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nicht verzichtet werden.

Abkürzungen

^{177}Lu	$^{177}\text{Lutetium}$
^{68}Ga	$^{68}\text{Gallium}$
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99\text{m}}\text{Technetium}$
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
CKP-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomografie
DRW	Diagnostischer Referenzwert
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
HE	Hounsfield-Einheit, auch engl. HU für Hounsfield-unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
km	Kilometer
LOR	Line of response
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MBq	Megabecquerel
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MDRA	Modification of Diet in Renal Disease
ml	Milliliter
ns	Nanosekunde, $1 \times 10^{-9}\text{s}$
OIH	Orthoiodohippurat, mit I131 o. I123 markiert, bei Nierenzintigrafien genutzt
PET	Positronenemissionstomografie
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
s	Sekunde
SRF	Split renal function, engl. für seitengetrennte Nierenfunktion
SUV	standardized uptake value
VOI	volume of interest

Abbildungen:

- Abb. 1.1 β^+ -Zerfall (Lupe) und Koinzidenzdetektion
- Abb. 1.2 Effekte auf die Bildqualität der PET
- Abb. 1.3 Prinzip der CT-Abtastung
- Abb. 1.4 Prinzip der Bildrekonstruktion im CT
- Abb. 1.5 Hounsfield-Skala
- Abb. 2.1 Chemische Struktur von ^{68}Ga -PSMA-11
- Abb. 2.2 Chemische Strukturformel von PSMA-617
- Abb. 3 Typische Zeitaktivitätskurve einer MAG3-Szintigrafie
- Abb. 4 Typische PET/CT Darstellung von Patienten mit a) hoher und b) relativ niedriger Metastasenlast.
- Abb. 5 Coronales Emissionsbild in PMOD
- Abb. 6 Häufigkeitsverteilungen Niere li%, SUVlinks %

Tabellen:

- 1 Absorbierte Organdosen in ausgewählten Organen bei PSMA11
- 2 Demografische Daten sowie Angaben zur Ga68-PET/CT-Untersuchung
- 3 Nierenparameter aus Labor und MAG3/DTPA-Untersuchung
- 4 Parameter, welche durch die PET-Auswertung bestimmt wurden) (SUV, Konturierungen)
- 5 Test auf Normalverteilung von Patienten/Untersuchungsparameter
- 6 Tests auf Normalverteilung
- 7 Korrelation Seitentrennung MAG3 - PET
- 8 Pearson-Korrelationen der Tc99m-Untersuchung. und Labornierenparameter
- 9 Spearman-rho-Korrelationen der Tc99m-Untersuchung. und Labornierenparameter
- 10 Korrelation DTPA-Clearance zu gesamt (SUV*vol)
- 11 Korrelation DTPA-Clearance zu dem Quotienten aus der Gesamt (SUV*vol) und Vol(ges).
- 12 Korrelation DTPA-Clearance und dem Quotienten aus SUVgemittelt und SUV Leber entspricht.
- 13 Korrelation Gesamtclearance (MAG3) zu gesamt (SUV*vol)
- 14 Korrelation Gesamtclearance (MAG3) zu dem Quotienten aus der Gesamt (SUV*vol) und Vol(ges).
- 15 Korrelation Gesamtclearance (MAG3) und dem Quotienten aus SUVgemittelt und SUV Leber entspricht

Referenzen:

1. Krebsregisterdaten, Z.f., *Krebs in Deutschland für 2017/2018*, RKI, Editor. 2021.
2. Afshar-Oromieh, A., et al., *The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(2): p. 197-209.
3. Rahbar, K., et al., *German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients*. J Nucl Med, 2017. **58**(1): p. 85-90.
4. Chevalier, R.L., *The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction*. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. **311**(1): p. F145-61.
5. Bubeck, B., et al., *Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG3 in humans*. J Nucl Med, 1990. **31**(8): p. 1285-93.
6. Silver, D.A., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. Clin Cancer Res, 1997. **3**(1): p. 81-5.
7. Schafer, H., et al., *Extensive (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy Can Lead to Radiation Nephropathy with a Renal Thrombotic Microangiopathy-like Picture*. Eur Urol, 2022.
8. Eckardt, J. and N. Meier, *Physikalische Grundlagen der PET-CT*, in *PET-CT*, O. Schober and W. Heindel, Editors. 2007, Georg Thieme Verlag KG.
9. Prokop, M., *Abtastprinzip*, in *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT*, M. Prokop, et al., Editors. 2006, Georg Thieme Verlag KG.
10. Riemer, A., *Grundlagen*, in *Computertomografie für MTRA/RT*, A. Riemer, Editor. 2022, Georg Thieme Verlag KG.
11. Strahlenschutz, B.f., *Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenanwendungen*. 2022.
12. Eder, M., et al., *68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging*. Bioconjug Chem, 2012. **23**(4): p. 688-97.
13. Afshar-Oromieh, A., et al., *PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. **40**(4): p. 486-95.
14. Afshar-Oromieh, A., et al., *Radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(9): p. 1611-20.
15. Benesova, M., et al., *Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2015. **56**(6): p. 914-20.
16. Grünwald, F. and N. Döbert, *Modelle zur Ermittlung quantitativer Parameter*, in *Nuklearmedizin*, T. Kuwert, et al., Editors. 2007, Georg Thieme Verlag KG.
17. Grünwald, F. and N. Döbert, *Szintigraphische Methodik*, in *Nuklearmedizin*, T. Kuwert, et al., Editors. 2007, Georg Thieme Verlag KG.
18. BfS, *Glutamate Carboxypeptidase II*. In: Rawlings ND, Salvesen G, eds. *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Academic Press; 2013:1620–1624. 2021.
19. Acar, E., et al., *The use of molecular volumetric parameters for the evaluation of Lu-177 PSMA I&T therapy response and survival*. Ann Nucl Med, 2019. **33**(9): p. 681-688.

20. Piepsz, A., et al., *A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of ^{99m}Tc-DTPA and the scintillation camera*. J Pediatr, 1978. **93**(5): p. 769-74.
21. Chanard, J., et al., *Assessment of divided renal function by renography. Validation in patients with separate urine collections from each kidney*. Clin Nephrol, 1982. **18**(6): p. 291-6.
22. Dostbil Z, P.I.N., Küçüköner M, *Comparison of split renal function measured by ^{99m}Tc-DTPA, ^{99m}Tc-MAG3 and ^{99m}Tc-DMSA renal scintigraphies in paediatric age*. 2011.
23. Llamas-Elvira, J.M., et al., *^{99m}Tc-MAG3 for quantitation of differential renal function*. Nucl Med Commun, 1989. **10**(10): p. 759-64.
24. Momin, M.A., M.N.A. Abdullah, and M.S. Reza, *Comparison of relative renal functions calculated with (^{99m}Tc-DTPA and (^{99m}Tc-DMSA for kidney patients of wide age ranges*. Phys Med, 2018. **45**: p. 99-105.
25. Esmaeilnejad, S.S., S. Nazari, and N. Esfandiari, *Comparison Between eGFR by Schwartz Formula with Measured GFR by Radionuclide Diethylenetriamine Pentaacetic Acid Scan (^{99m}Tc-DTPA scan), in Patients Undergoing Chemotherapy with Nephrotoxic Drugs*. Iran J Kidney Dis, 2020. **14**(6): p. 463-469.
26. Dias, A.H., et al., *Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. (^{99m}Tc-DTPA tracer clearance rates*. Scand J Clin Lab Invest, 2013. **73**(4): p. 334-8.
27. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
28. Blaufox, M.D., et al., *The SNMMI and EANM practice guideline for renal scintigraphy in adults*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(12): p. 2218-2228.
29. Rosar, F., et al., *Renal Safety of [(¹⁷⁷Lu)Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Compromised Baseline Kidney Function*. Cancers (Basel), 2021. **13**(12).
30. Herrmann, K., et al., *Renal and Multiorgan Safety of (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the VISION Dosimetry Substudy*. J Nucl Med, 2024. **65**(1): p. 71-78.
31. Kratochwil, C., et al., *EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands ((¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT)*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(12): p. 2536-2544.
32. Bodei, L., et al., *Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(10): p. 1847-56.
33. Schierz, J.H., et al., *Assessing the Correlation Between (⁶⁸Ga-PSMA-11 Renal PET Parameters and Renal Function Tests*. J Nucl Med Technol, 2022. **50**(1): p. 43-48.
34. Erbas, B. and M. Tuncel, *Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy*. Semin Nucl Med, 2016. **46**(5): p. 462-78.
35. Alsadik, S., et al., *Safety of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (¹⁷⁷Lu-DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients with Chronic Kidney Disease*. J Nucl Med, 2022. **63**(10): p. 1503-1508.

Curriculum vitae

des Andreas Rudolf Albert Betz

Geboren am 14.07.1977 in Paderborn als Sohn von Alfred Rudolf Betz und Waltraud Irmgard Betz, geb. Ranglack

- 1984-88 St. Bonifatius Grundschule Paderborn
- 1988-97 Gymnasium Theodorianum Paderborn mit Erwerb des Abiturs
- 07-12/1997 Allgemeine Wehrpflicht
- 01-10/1998 Militärische Vorausbildung nach Übernahme zum Sanitätsoffizieranwärter
- 11/98-05/05 Studium der Humanmedizin Universität Regensburg
- 05/05-10/06 Assistenzarzt Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Radiologie
- 11/06-05/07 Assistenzarzt Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Anästhesie
- 06/07-12/07 Schifffahrtmedizinisches Institut der Marine Krohnshagen, dabei Lehrgänge in Schifffahrtmedizin, Tauch- und Überdruckmedizin sowie Flugmedizin (Flugmedizinisches Institut Fürstenfeldbruck)
- 01/08-12/09 Geschwaderarzt 3. Minensuchgeschwader, währenddessen 2 Einsätze im Mittelmeer
- 01/10-02/13 Assistenzarzt Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Radiologie, dabei 6 Monate Ausbildung im Klinikum Lichtenberg, SP Mammographie
- 03/13-03/15 Facharzt Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Radiologie
- 04/15-03/17 Facharzt Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Radiologie
- 04/17-12/21 Oberarzt Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Radiologie, dabei ab 10/17 Weiterbildung in Nuklearmedizin am Bundeswehrzentral Krankenhaus und von 09/20-02/22 Vollzeit in der Klinik für Nuklearmedizin an der Unimedizin Mainz seit 03/22 Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Abteilung Nuklearmedizin

- 06/97 Allgemeine Hochschulreife
- 05/05 3. Staatsexamen Medizin und Approbation als Arzt
- 08/06 1. radiologische Fachkunde im Strahlenschutz
- 07/07 Fachkunde Rettungsdienst
- 02/13 Facharzt Radiologie
- 06/13 Fachkunde Radiologie Gesamtgebiet
- 06/20 Fachkunde bildgebende Nuklearmedizin für Radiologen
- 03/22 Fachkunde Nuklearmedizin Gesamtgebiet
- 07/22 Facharzt Nuklearmedizin