

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Evaluation einer PSMA-PET-basierten, seitengetrennten Nierenfunktionsbestimmung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

vorgelegt von:

Peter David Pauly

geb. am 27.05.1996 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 13.11.2023  
Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Ezziddin  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Fliser

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>5</b>
1.1	ZUSAMMENFASSUNG	5
1.2	ABSTRACT	6
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
2.1	NIERENFUNKTION	7
2.1.1	<i>Anatomie und Grundlagen der Nieren und der ableitenden Harnwege</i>	7
2.1.2	<i>Physiologie der Harnbildung</i>	8
2.1.3	<i>Laborchemische Nierenfunktionsdiagnostik</i>	10
2.1.4	<i>Reno-ureteraler Harnstau</i>	12
2.1.5	<i>Bildgebende Nierenfunktionsdiagnostik</i>	13
2.1.6	<i><sup>99m</sup>Tc-MAG3 Nierenzintigraphie</i>	19
2.2	SEITENGETRENNTE NIERENFUNKTION	21
2.2.1	<i>Einsatzgebiete der SRF</i>	21
2.2.2	<i>Messung der SRF</i>	21
2.3	PROSTATAKARZINOM	23
2.3.1	<i>Diagnostik und Staging</i>	23
2.3.2	<i>Therapie</i>	24
2.3.3	<i>PSMA-Radioligandentherapie</i>	27
2.4	PSMA-PET/CT	29
2.4.1	<i>PSMA</i>	29
2.4.2	<i>Grundlagen der PET</i>	30
2.5	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	33
<b>3</b>	<b>METHODIK</b>	<b>34</b>
3.1	PATIENTEN	34
3.2	<sup>99m</sup> Tc-MAG3 SZINTIGRAPHIE	36
3.2.1	<i>Untersuchungsablauf</i>	36
3.2.2	<i>Technische Auswertung der SRF</i>	37
3.2.3	<i>Reno-ureterale Stauungen</i>	38
3.3	<sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT	40
3.3.1	<i>Untersuchungsablauf</i>	40
3.3.2	<i>Technische Auswertung</i>	40
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	44

<b>4</b>	<b>ERGEBNIS</b> .....	<b>46</b>
4.1	GESAMTKOLLEKTIV .....	46
4.2	PATIENTEN MIT ERHALTENER NIERENFUNKTION .....	49
4.3	PATIENTEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION .....	52
4.4	RENO-URETERALE STAUNGEN .....	55
4.5	ABSCHÄTZUNG DER TOTALEN GFR .....	57
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>58</b>
5.1	BESTIMMUNG DER SRF .....	58
5.1.1	<i>Vergleich zu etablierten Verfahren</i> .....	58
5.2	DETEKTION RENO-URETERALER STAUNGEN .....	63
5.3	ABSCHÄTZUNG DER TOTALEN GFR .....	64
5.4	BEDEUTUNG FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG .....	66
5.5	LIMITATIONEN .....	67
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN</b> .....	<b>84</b>
<b>10</b>	<b>VERZEICHNIS DER TABELLEN</b> .....	<b>85</b>
<b>11</b>	<b>PUBLIKATION</b> .....	<b>86</b>
<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>87</b>
<b>13</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>88</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Die MAG3-Szintigraphie mit Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion (SRF) ist ein Standardverfahren bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die sich einer PSMA-Radioligandentherapie (PSMA-RLT) unterziehen. Diese Patienten erhalten auch häufige PSMA-PET/CT-Untersuchungen zum Staging und zur Verlaufskontrolle. PSMA wird nicht nur in Epithelzellen der Prostata und des Prostatakarzinoms exprimiert, sondern physiologisch auch in den proximalen Tubuluszellen der Niere. Diese Arbeit untersucht den Nutzen der PSMA-gezielten Bildgebung zur Bestimmung der relativen, also seitengetrenten Nierenfunktion.

**Methodik:** N = 97 mCRPC-Patienten, die ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11-PET/CT und eine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie in engem zeitlichem Zusammenhang erhalten haben wurden in diese retrospektive Studie aufgenommen. Der PSMA-PET-basierten SRF, entsprechend dem bilateralen renalen PSMA-Gehalt (Gesamt-PSMA der Niere =  $\text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{Volumen}$ ), wurde die MAG3-basierte SRF, unter Verwendung der üblichen Standard-Integralmethode der renalen Sekretionsphase, gegenübergestellt. Die Übereinstimmung von  $\text{SRF}_{\text{PSMA}}$  und  $\text{SRF}_{\text{MAG3}}$  wurde mittels Pearson-Korrelation und Bland-Altman-Analyse statistisch geprüft.

**Ergebnisse:** Die Korrelation zwischen beiden SRF-Bewertungsmethoden war mit  $r = 0,91$  hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Bland-Altman-Analyse bestätigte die Übereinstimmung der Messungen. Eine hohe Korrelation und Übereinstimmung wurde auch in den Subgruppenanalysen von Patienten mit normaler und reduzierter Nierenfunktion beobachtet ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$  und  $r = 0,98$ ,  $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Die renale tubuläre PSMA-Expression ermöglicht die Beurteilung der seitengetrenten Nierenfunktion mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Bildgebung. Eine zusätzliche MAG3-Szintigraphie zum Zweck der Quantifizierung SRF kann in Fällen, in denen ein PSMA-PET durchgeführt wird, eingespart werden; diese Erkenntnis kann Zeit und überflüssige Untersuchungen mitsamt Strahlenbelastung einsparen.

## 1.2 Abstract

MAG3 scintigraphy with determination of split renal function (SRF) is a standard procedure in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) undergoing PSMA radioligand therapy (PSMA-RLT). These patients also receive frequent PSMA PET/CT examinations for staging and follow-up. PSMA is expressed not only in epithelial cells of the prostate and prostate carcinoma, but also physiologically in proximal tubule cells of the kidney. This work investigates the utility of PSMA-targeted imaging to determine relative, or split, renal function.

**Methods:** N = 97 mCRPC patients who had received  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11 PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 scintigraphy in close temporal relation were enrolled in this retrospective study. PSMA-PET-based SRF, corresponding to bilateral renal PSMA uptake (total renal PSMA =  $\text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{volume}$ ), was contrasted with MAG3-based SRF, using the usual standard integral method of renal secretory phase. Agreement between  $\text{SRF}_{\text{PSMA}}$  and  $\text{SRF}_{\text{MAG3}}$  was statistically tested using Pearson correlation and Bland-Altman analysis.

**Results:** The correlation between both SRF assessment methods was highly significant at  $r = 0.91$  ( $p < 0.001$ ). Bland-Altman analysis confirmed the agreement between the measurements. High correlation and agreement were also observed in subgroup analyses of patients with normal and reduced renal function ( $r = 0.81$ ,  $p < 0.001$  and  $r = 0.98$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Renal tubular PSMA expression allows assessment of split renal function by  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT imaging. Additional MAG3 scintigraphy for the purpose of quantifying SRF may not be necessary in cases where PSMA-PET is performed; this finding may save time and unnecessary examinations along with radiation exposure.

## 2 Einleitung

### 2.1 Nierenfunktion

#### 2.1.1 Anatomie und Grundlagen der Nieren und der ableitenden Harnwege

Die paarig angelegten Nieren mit einer durchschnittlichen Größe von 11,1 x 5,2 x 5,6 cm liegen im Retroperitoneum [44]. Die rechte und linke Niere unterscheiden sich dabei sowohl leicht in der Größe als auch im Gewicht, wobei die rechte Niere mit durchschnittlich 129 g etwas leichter und kleiner als die linke Niere mit 137 g ist [95]. An der konkaven medialen Seite der Niere treten die zu- und abführenden Leitungsbahnen ein und aus. Ebenfalls mündet das Nierenbecken dort in den Ureter. Makroskopisch ist die Niere von einer Bindegewebskapsel umgeben und lässt sich in die Nierenrinde (Cortex renalis), das Nierenmark (Medulla renalis) und das Nierenbeckenkelchsystem unterteilen. Das Nierenmark besteht dabei aus ca. 15 Pyramiden (Pyramides renalis), welche dabei fast vollständig von der Nierenrinde umgeben sind. Diese Aufteilung ist durch die histologischen Korrelate der Nephrone gegeben, welche die kleinste funktionelle Einheit der Niere abbilden. Hier wird der Harn sowohl gebildet als auch konzentriert. Diese beiden Funktionen sind im Aufbau des Nephrons erkennbar. In den Nierenkörperchen (Corpusculum renale) wird in einem Kapillargeflecht (Glomerulus), welche von der so genannten Bowman-Kapsel umgeben ist, der Primärharn aus dem Blut filtriert. Dieser Primärharn fließt über den Harnpol des Glomerulus in das Tubulussystem des Nephrons (Tubulus renalis). Der proximale Tubulus teilt sich dabei in eine Pars convoluta und eine Pars recta, welche den dicken Teil der Henle-Schleife bildet. Anschließend folgt der intermediäre Tubulus (dünne Teil der Henle-Schleife), sowie der distale Tubulus, ebenfalls aufgeteilt in eine Pars recta und eine Pars convoluta. In diesem Tubulussystem wird der Primärharn durch Konzentrierung auf ca. 1% des ursprünglichen Volumens zum Endharn. Dabei ändert er durch Resorption und Sekretion verschiedenster Kanäle und Transporter seine chemische Zusammensetzung. Am Ende des distalen Tubulus mündet der Harn in Sammelrohre, welche durch die Nierenpapillen (Papilla renalis) in die Nierenkelche (Calices renalis) münden. [7]

Die Nierenkelche umfassen jeweils die Nierenpapillen und sammeln den produzierten Urin. Die Gesamtheit der Nierenkelche bildet das Nierenbecken (Pelvis renalis). Von dort fließt der Harn über den Harnleiter (Ureter) in die Harnblase (Vesica

urinaria), wo er gesammelt wird. Der Transport des Harns durch den ca. 30 cm langen und 4-7 mm breiten Ureter erfolgt mit Hilfe peristaltische Kontraktionen der glatten Muskulatur [13]. Dabei müssen drei physiologische Engstellen in den Bereichen des Übergangs vom Nierenbecken in den Ureter, der Überkreuzung der A. iliaca externa und beim Eintritt in die Harnblasenwand überwunden werden. Über die Harnröhre (Urethra) wird der Harn während der Miktion aus dem Körper geleitet. Den ableitenden Harnwegen ist die Auskleidung mit Übergangsepithel (Urothel) gemeinsam [7].

Die Nieren haben eine Vielzahl von Funktionen. Neben der bereits beschriebenen Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen und der damit einhergehenden Produktion von Primär- und Endharn, unterliegen den Nieren einige Regulationsmechanismen. So wird sowohl der Säure-Base- als auch der Elektrolyt- und Wasserhaushalt durch die Niere gesteuert. Damit einhergehend haben die Nieren eine Schlüsselfunktion in der Regulierung des Kreislaufes und des Blutdruckes. Des weiteren ist die Niere an Stoffwechselprozessen beteiligt und ein Ort der Hormonproduktion (Erythropoetinsynthese, renale Hydroxilierung zu Calcitriol) [1,50].

### **2.1.2 Physiologie der Harnbildung**

Die Produktion des Primär- und Sekundärharns gehört zu den Hauptaufgaben der Nieren. Der Primärharn wird hierbei durch eine Filtration des Blutes in den Glomeruli erzeugt. Dabei werden Blutzellen und Moleküle mit einem Molekulargewicht größer als 80 kD grundsätzlich nicht filtriert. Kleinere Proteine und Moleküle landen vorerst im Primärharn. So treten bspw. Harnstoff, Kreatinin, Wasser, Zucker oder Aminosäuren ungehindert in den Primärharn über [5].

Über 99% des Primärharns wird in den proximalen Tubuli rückresorbiert, sodass von den ursprünglich ca. 180 Litern Primärharn nur ca. 1,5 Liter Endharn ausgeschieden werden.

Die Menge des Blutplasmas, welches pro Zeit durch die Nieren und damit die Glomeruli fließt, ist entscheidend für die erzeugte Menge des Primärharns und damit auch die Nierenfunktion. Bei gesunden Menschen beträgt dieser renale Plasmafluss ca. 500-800 ml/min [5]. Davon werden ca. 20 % filtriert und bilden den Primärharn. Die filtrierte Menge von ca. 90-125 ml/min wird als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet. Diese ist dabei primär vom Filtrationsdruck und vom



Filtrationskoeffizienten der Nieren abhängig und lässt sich durch folgende Formel abbilden:

$$GFR = KF \times p_{eff}$$

*GFR*, Glomeruläre Filtrationsrate; *KF*, Filtrationskoeffizient; *p<sub>eff</sub>*, effektiver Filtrationsdruck

Über den effektiven Filtrationsdruck kann physiologisch die GFR reguliert werden. Er ist abhängig von hydrostatischen und onkotischen Drücken. Die GFR ist abhängig von Alter und Geschlecht, so haben junge Männer eine GFR von 94 - 140 ml/min, junge Frauen 72 - 100 ml/min. Mit zunehmendem Alter sinkt die GFR physiologisch ab, sodass für 60-69-jährige Männer eine GFR von 54 - 98 erwartet wird, für Frauen dieses Alters eine GFR von 45 - 75. Anhand der GFR werden u.a. die Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz eingeteilt. Tabelle 1 listet die nach KDIGO 2012 eingeteilten Kategorien auf. [35]

Tabelle 1: GFR-Kategorien der chronischen Niereninsuffizienz (nach KDIGO 2012)

GFR Kategorie	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Nomenklatur
G1	> 90	normal
G2	60-89	leicht verringert
G3a	45-59	leicht bis moderat verringert
G3b	30-44	moderat bis stark verringert
G4	15-29	stark verringert
G5	< 15	Nierenversagen

### 2.1.3 Laborchemische Nierenfunktionsdiagnostik

Die Nierenfunktion kann mit Hilfe verschiedener Methoden indirekt oder direkt errechnet bzw. bestimmt werden. Die häufigsten eingesetzten Methoden zur Abschätzung der Nierenfunktion sind laborchemische Untersuchungen des Blutes. Indirekt lässt beispielsweise die Messung der sogenannten harnpflichtigen Substanzen, also die Messung der Stoffe für deren Elimination die Nieren zuständig sind, ein Rückschluss auf die Funktion der Niere zu. Harnstoff, welcher beim Abbau von Ammoniak, welches wiederum beim Abbau von Proteinen anfällt, ist eine dieser Substanzen. Die Harnstoffkonzentration im Blut ist allerdings nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch von der Proteinaufnahme und der Stoffwechsellage des Körpers abhängig und bei kataboler Stoffwechsellage erhöht.

Durch die Harnsäurekonzentration im Blut kann ebenfalls eine Abschätzung der Nierenfunktion getätigt werden. Harnsäure fällt beim Abbau von Purinbasen an, ist aber ebenfalls ernährungsabhängig.

Eine weitere harnpflichtige Substanz ist das Kreatinin. Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Kreatins, welches im Muskelstoffwechsel benötigt und verbraucht wird. Das Serumkreatinin kann also als Marker der Nierenfunktion gesehen werden. Es ist, neben der Nierenfunktion, abhängig von Proteinzufuhr, Muskelmasse und geleisteter körperlicher Arbeit. Durch Messung der Konzentration von Kreatinin im Serum und Kreatinin im 24h-Urin kann die Kreatininclearance direkt ermittelt werden und wird dadurch deutlich genauer, aber auch aufwendiger. Die alleinige Berechnung der GFR aus dem Serum-Kreatinin birgt die Gefahr, eine bereits eingetretene Nierenschwäche auf Grund des „kreatininblinden Bereiches“. Der Abfall der GFR um etwas weniger als 50% wird kann am Serumkreatinin noch nicht erkannt werden [61].

Mit Hilfe der Formel

$$Cl_{Kr} = \frac{U}{S} \times V$$

$Cl_{Kr}$ , Kreatininclearance in ml/min;  $U$ , Kreatinin im Urin in mg/100ml;  $S$ , Kreatinin im Serum in mg/100ml;  $V$ , Urinvolumen in ml/min

kann die Kreatininclearance bestimmt werden [103]. Die Kreatininclearance kann unter Berücksichtigung verschiedener Einschränkungen der GFR gleichgesetzt werden [126]. Da das direkte Bestimmen der Kreatininclearance durch die notwendige Sammlung von 24h-Urin sehr aufwendig ist, wird heute hauptsächlich die estimated

GFR (eGFR) betrachtet, welche sich durch verschiedene Formeln aus der Kreatininkonzentration im Serum berechnen lässt.

Die GFR ist der Parameter, welcher zur Einteilung von Nierenfunktionsstörungen benutzt wird. Zur Berechnung dieses Parameters aus der Kreatininkonzentration wurde lange Zeit die Cockcroft-Gault-Formel angewendet:

$$GFR \sim \frac{(140 - A)}{72} \times \frac{m}{Kr_p} \times 0,85^*$$

*GFR*, Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min; *A*, Lebensalter in Jahren; *m*, Körpermasse in kg; *Kr<sub>p</sub>*, Kreatinin im Plasma in µmol/l; \*, Multiplikation mit 0,85 bei weiblichen Patienten

Diese Formel berücksichtigt bereits Alter, Geschlecht und das Körpergewicht als Indikator für die Muskelmasse [26].

Heutzutage wird die GFR standartmäßig nach der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) berechnet. Diese Standardformel führt zur genaueren Berechnungen der GFR [87].

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

*GFR*, Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min; *Kr<sub>S</sub>*, Kreatinin im Plasma in mg/dl; *k*, 0,7 für Frauen, 0,9 für Männer;  $\alpha$ , -0,329 für Frauen, -0,411 für Männer; *A*, Alter in Lebensjahren; \*, Multiplikation mit 1,018 bei weiblichen Patienten; \*\*, Multiplikation mit 1,159 bei schwarzen Patienten

### 2.1.4 Reno-ureteraler Harnstau

Eine Vielzahl der reno-ureteralen Stauungen zeigen klinisch keine Symptome. Die Ursachen für die Obstruktion des Harnleiters sind sehr vielfältig. Die häufigste Ursache im Erwachsenenalter sind Nierensteine, welche den Ausgang des Nierenbeckens verlegen oder sich im Ureter festsetzen. Weiterhin ist eine Vielzahl der Hydronephrosen angeboren. Daneben können Trauma, postoperative Strikturen, epitheliale Polypen oder Adhäsionen und intra- oder extraureterale Neoplasien ursächlich sein [74].

Klassischerweise nutzt man zur Diagnostik einer oberen Harnstauung eine Ausscheidungsurographie. Daneben kommen Ultraschall, CT und MRT zum Einsatz. Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik besteht in der Durchführung einer Nierenzintigraphie, beispielsweise einer  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 Nierenzintigraphie [112].

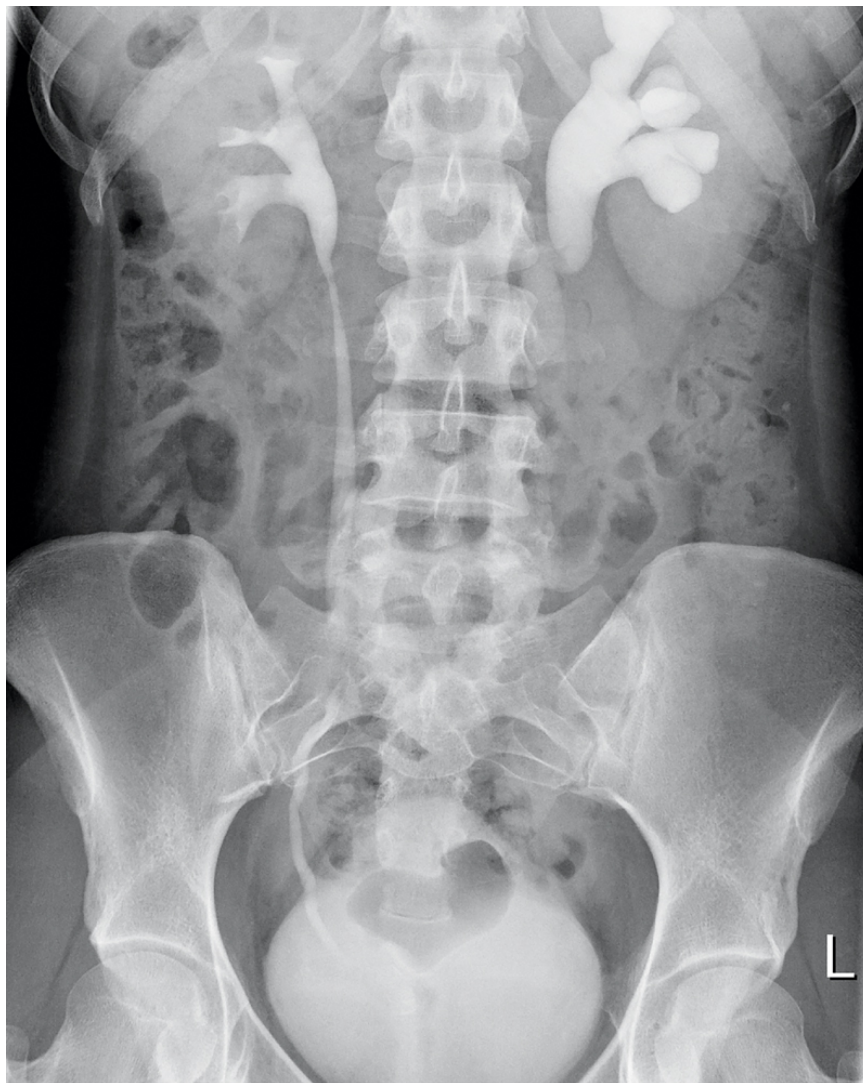


Abb. 1: Ausscheidungsurographie einer 26-jährigen Patientin. Es zeigt sich eine linksseitige Hydronephrosis  
Quelle: <https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/drei-highlights-aus-der-radiologie-neuroradiologie-und-kinderradiologie.html>

## 2.1.5 Bildgebende Nierenfunktionsdiagnostik

Eine Vielzahl bildgebender Verfahren werden regelmäßig im klinischen Alltag angewendet. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über diese Verfahren mit den zugehörigen Indikationen zur Durchführung:

*Tabelle 2: Bildgebende Nierendiagnostik (modifiziert nach Veelken et al. 2012 [140], Kuhlmann et al 2015 [77] und Zajic et al. 2004 [150])*

<b><u>Verfahren</u></b>	<b><u>Indikation</u></b>
Nierensonographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>orientierende internistisch-nephrologische Untersuchung</li> <li>Beurteilung renaler und pararenaler Raumforderung</li> <li>V. a. renovaskuläre und renoparenchymatöse Erkrankungen</li> <li>obstruktive Nephropathien</li> </ul>
farbcodierte Duplexsonographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>V. a. Nierenarterienstenosen</li> <li>Zum Ausschluss Nierenvenenthrombose</li> <li>Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation</li> <li>Beurteilung von Transplantatgefäßen und intrarenalen Gefäßen eines Transplantates</li> </ul>
Ausscheidungsurographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>obstruktive Nephropathien</li> <li>sonographisch einseitig kleine Niere</li> <li>Fehlbildungen des Harntraktes</li> </ul>
Retrograde Pyelographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refluxnephropathie</li> <li>unklare Harnleiterprozesse</li> </ul>
Nierenarteriographie/digitale Subtraktionsangiographie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nierenarterienstenose (in PTA-Bereitschaft)</li> <li>Nierentumoren (Gefäßeinbrüche, palliative Embolisationen)</li> </ul>
Computertomographie (CT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>weiterführende Diagnostik zur Abklärung sonografischer Befunde</li> <li>Abklärung Neoplasien und Traumen</li> <li>entzündlich bedingte Veränderungen</li> <li>Zysteneinblutung bei polyzystischer Nierendegeneration</li> </ul>
Magnetresonanztomographie (MRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>gewisse Vorteile gegenüber Sonografie und CT bei Differenzialdiagnose „Tumor – eingeblutete Zyste“</li> </ul>
Nierenzintigraphie	<ul style="list-style-type: none"> <li>seitengetrennte Nierenfunktionsbeurteilung</li> <li>Bestimmung der Gesamt-Clearance</li> <li>Abklärung der Teilfunktion von Doppelnieren</li> <li>Vorbereitung von Nierenlebendspenden sowie Verlaufskontrolle nach der Transplantation</li> <li>Verlaufskontrolle operativ versorgter Obstruktionen</li> <li>Ausschluss / Nachweis Urinleckage</li> <li>Notfalldiagnostik bei plötzlicher Anurie und Verdacht auf Nierentrauma zum Ausschluss einer Nierenvenenembolie</li> </ul>

### Sonographie und farbcodierte Duplexsonographie

Die Sonographie der Nieren ist seit vielen Jahren die Standarddiagnostik, um schnell und zuverlässig morphologische Veränderung des Nierenparenchyms und des Nierenbeckenkelchsystems zu erkennen. Außerdem können Lage und Größe der Organe bestimmt werden. Abb. 2 zeigt den Normalbefund einer rechten Niere in der konventionellen Sonographie.

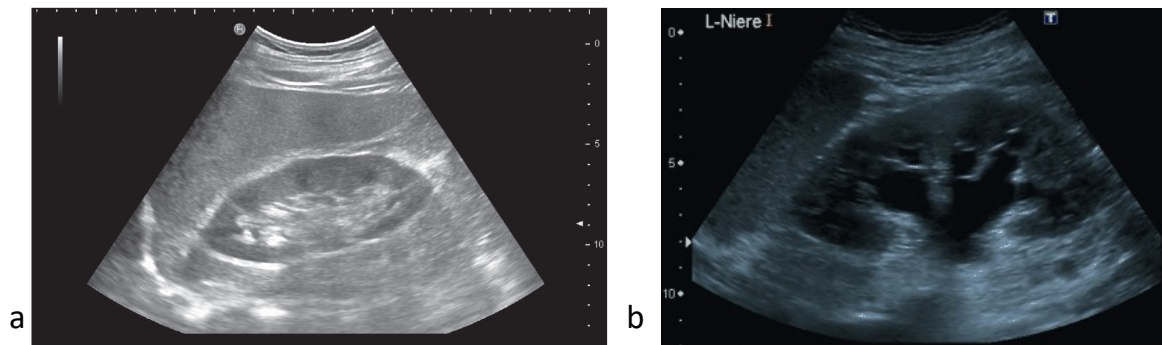


Abb. 2: Nierensonographie. a Normalbefund einer rechten Niere, b Harnstau II. Grades einer rechten Niere  
Quelle: Skrobek L., Stula A., Normalbefunde und Normvarianten der Niere, 2021 [51]; Jaspers N., Hauslaib S., Niere, ableitende Harnwege und Harnblase 2013 [65]

Durch die breite Verfügbarkeit spielt die Sonographie eine wichtige Rolle in der Erstellung von Differentialdiagnosen bei Erkrankungen der Nieren, sowie bei der Kontrolle chronischer Niereninsuffizienz. Auch der Sonographie reno-ureteraler Stauungen können mit Hilfe der Sonographie detektiert werden. Limitiert wird der Einsatz der Sonographie dadurch, dass sie keine valide Aussage über die Nierenfunktion tätigen kann. Lediglich die intakte Perfusion der Nieren in einer farbkodierten Duplexsonographie kann als Anhalt für eine intakte Niere dienen (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) [35,119].

### Röntgenologische Verfahren

Sowohl die Ausscheidungsurographie (Intravenöse Pyelographie, intravenöse Urographie) als auch die retrograde Pyelografie beruhen auf dem Prinzip der Darstellung der kontrastmittelgefüllten ableitenden Harnwege mit Hilfe eines Röntgenbildes. Beide Untersuchungen dienen primärer der Diagnostik obstruktiver Nephropathien und vesikorenalem Refluxes. Eine Bestimmung der Nierenfunktion ist nicht möglich. Jedoch kann bei länger anhaltendem Harnaufstau in das Nierenbecken von einer Schädigung der betroffenen Niere ausgegangen werden.

Bei der Ausscheidungsurographie wird ein Kontrastmittel intravenös verabreicht, welches über die Niere ausgeschieden wird. Etwa zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe kann die Röntgenaufnahme angefertigt werden. Abb. 3 zeigt den Normalbefund einer Ausscheidungsurographie.

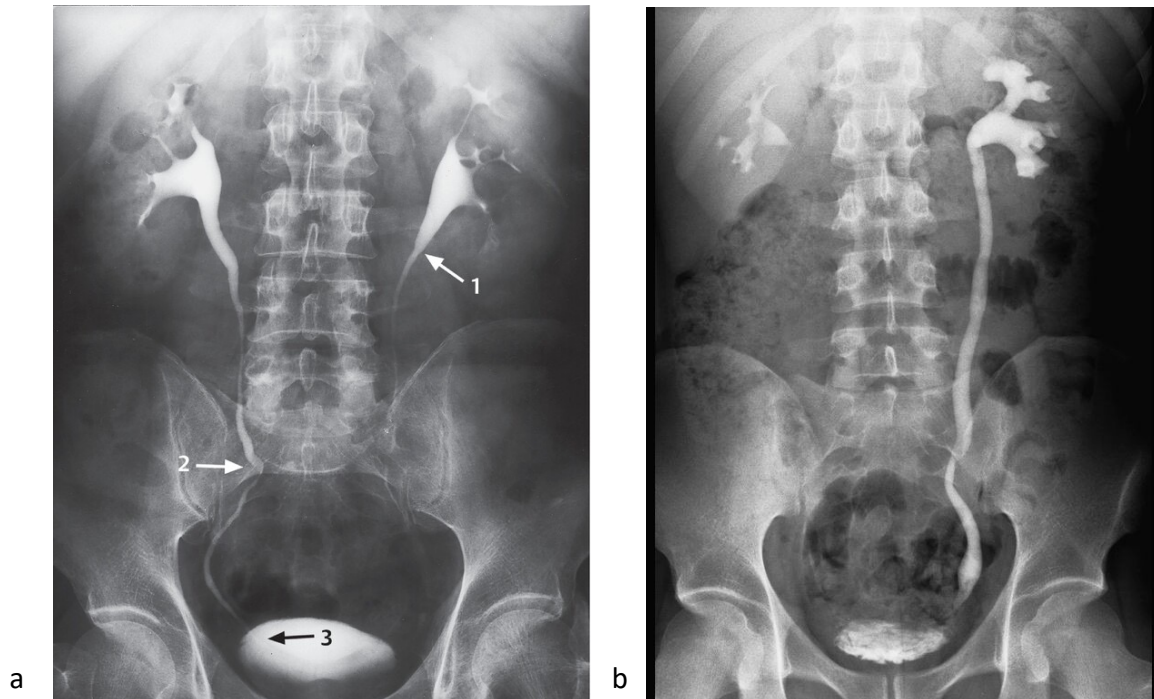


Abb. 3: Ausscheidungsurographie: a Normalbefund 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe mit 1 pyeloureteraler Übergang, 2 Kreuzung mit den Vasa iliaca communes an der Linea terminalis, 3 Einmündungsstelle in die Harnblase. b Harnstau der linken Niere auf Grund eines Konkrementes im distalen Ureter  
Quelle: Engelbrecht V., Ausscheidungsurographie, 2017 [110]; Beyersdorff D, Asbach P. Urolithiasis. In: Hamm B, Pareto-Reihe Radiologie Urogenitales System; 2007 [48]

Bei der retrograden Pyelografie wird über ein, in der Harnblase liegendes, Zystoskop unter Sicht ein Katheter in den Ureter eingeführt. Es folgt die direkte Kontrastierung des Ureters und des Nierenbeckenkelchsystems unter Durchleuchtung. Beispielhaft zeigt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** einen Normalbefund. Gegenüber der Ausscheidungsurographie bietet die retrograde Pyelografie eine bessere Kontrastierung der Harnwege [110].

### Computertomographie (CT)

Zum Nachweis eines Steinleidens beim Verdacht auf eine obstruktive Nephropathie wird heutzutage eine native Niedrigdosis-CT eingesetzt. Durch den Einsatz von Kontrastmittel kann die Aufteilung der Niere in Rinde, Mark und Sinus sichtbar gemacht werden. Außerdem können dadurch Entzündungen und Blutungen erkannt werden. Eine Kontrastmittel-Computertomographie der Niere erlaubt vor allem die Abklärung von raumfordernden Prozessen der Niere unter Mitbeurteilung des umliegenden Gewebes. Außerdem werden computertomographische Aufnahmen der Niere bei einem Verdacht auf ein Nierentrauma durchgeführt. Auch ein Harnstau kann mit Hilfe einer Computertomographie diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden [54].

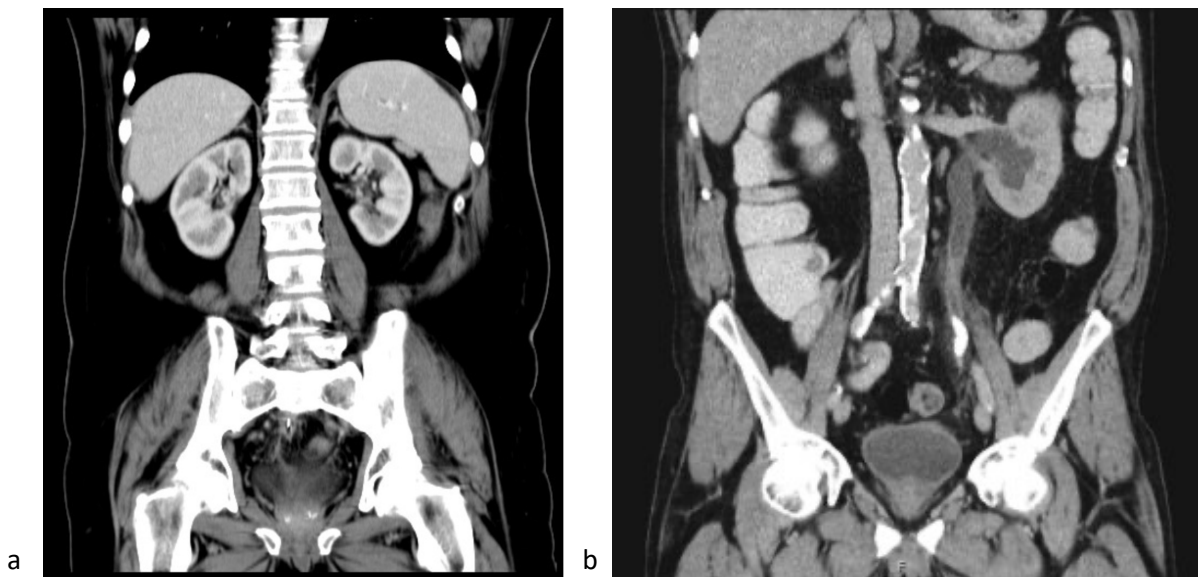


Abb. 4: CT der Nieren. a Normalbefund. b Harnstau auf Grund eines großen linksseitigen Harnleitersteines  
Quelle: [http://www.radiologischepraxis.de/ft/untersuch\\_ct\\_p.html](http://www.radiologischepraxis.de/ft/untersuch_ct_p.html); <https://www.urologielehrbuch.de/nierenkolik.html>

### Magnetresonanztomographie (MRT)

Zur genaueren Beurteilung von Raumforderungen, welche durch Sonographie und CT nicht eindeutig identifiziert werden können, ist die Durchführung einer MRT Methode der Wahl. Gerade in der differentialdiagnostischen Abwägung zwischen einer eingebluteten Zyste und einem Tumor spielt die MRT eine entscheidende Rolle. Ebenso bietet die MRT Vorteile in der Abklärung der Dignität eines Tumors. Eine MRT kann sowohl nativ als auch mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden.



## Nierenszintigrafie

Die Nierenszintigrafie als nuklearmedizinisches Diagnostikum ist seit den 1960er Jahren eine Methode zur Darstellung der Nieren, zur Bestimmung der Nierenfunktion und zur Determination der postrenalen Abflussverhältnisse. Bereits 1963 konnte man die Morphologie sowie die Funktion der Niere durch ein Nierenszintigramm einschätzen [27]. Zu dieser Zeit wurden mit  $^{131}\text{I}$ -gelabelte Substanzen wie Diodrast [42] oder Hippuran [148] verwendet. Derzeit werden Nierenszintigraphien mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  als Routinediagnostik in der Nuklearmedizin durchgeführt. Der große Vorteil der Nierenszintigraphien besteht darin, damit sowohl die Gesamtnierenfunktion als auch die seitengetrennte Nierenfunktion (siehe 2.2) bestimmen zu können. Daneben ist es durch die Detektion der Ausscheidung des Tracers auch eine einfache Diagnostik von funktionellen oder mechanischen Harnabflussstörungen möglich. Dafür ist die Gabe von Diuretika, z. B. Furosemid, während der Untersuchung verabreicht [46,99].

Indikation zur Durchführung einer Nierenszintigraphie sind nach *Blafox 2018* [20]:

- Akutes oder chronisches Nierenversagen
- einseitige/beidseitige Erkrankungen der Niere (inkl. Raumforderungen)
- Obstruktive Harnabflussstörung
- Renovaskuläre Hypertonie
- Funktionserhebung nach Nierentransplantation
- Pyelonephritiden und Parenchymnarben

Heute stehen eine Vielzahl von Radiopharmaka zur Durchführung der Szintigraphien zur Verfügung. Diese können nach ihrer Wirkung in drei Kategorien eingeteilt werden. Sie werden entweder in den Glomeruli filtriert, von den Tubuli sezerniert oder über rezeptorvermittelte Endozytose in den Tubuli zurückgehalten. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die zur Verfügung stehenden Radiopharmaka und ihren Indikationen.

Tabelle 3: Überblick gebräuchlicher Radiopharmaka der Nierenzintigraphie nach Blaufox et al. 2018

Dynamische Nierenzintigraphie	Glomeruläre Filtration	$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	Seit 1970 genutzt [49]. Am besten geeignet zur GFR-Bestimmung in Kombination mit Nierenbildgebung
		$^{51}\text{Cr}$ -EDTA	Selten genutzte Alternative zu DTPA [25]
	Tubuläre Sekretion	$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3	<i>Ausführliche Behandlung im Folgekapitel 2.1.6</i>
		$^{131}\text{I}$ -Hippuran	Klassische Pharmaka [136]. Heute auf Grund schlechter Bildqualität und hoher Strahlendosis obsolet.
		$^{123}\text{I}$ -Hippuran	
$^{99m}\text{Tc}$ -EC	1994 entwickelt [101]. Heute ohne klinische Relevanz.		
Statische Nierenzintigraphie	Anreicherung in Tubuluszellen	$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA	Standard der statischen Nierenzintigraphie, höherer Retentionsanteil als $^{99m}\text{Tc}$ -GH [142]
		$^{99m}\text{Tc}$ -GH	1974 entwickelt [89]. Heute ohne klinische Relevanz.

Die in den Glomeruli filtrierte Radiopharmaka,  $^{99m}\text{Tc}$ -Diethyltriaminpentaessigsäure ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) und  $^{51}\text{Cr}$ -Ethyldiamintetraessigsäure ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA), sowie die von den Tubuli sezernierten Radiopharmaka,  $^{131}\text{I}$ -Hippuran,  $^{123}\text{I}$ -Hippuran,  $^{99m}\text{Tc}$ -Mercaptoactyltriglycerin ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) und  $^{99m}\text{Tc}$ -Ethylenecystein ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC), werden zur Durchführung von **dynamischen Nierenzintigraphien** genutzt [20]. Mit diesen können je nach verwendetem Pharmakon genaue Aussagen über GFR, renalen Plasmafluss und die tubuläre Sekretion getroffen werden. Mithilfe von Aktivitätskurven kann das erstellte Nephrogramm in drei Phasen eingeteilt werden: Perfusionsphase mit Anflutung des Pharmakons in der Niere, Sekretionsphase mit beginnender tubulärer Sekretion bei weiterhin steigender Anreicherung und Exkretionsphase mit überwiegender Ausscheidung.

Vor Beginn der Untersuchung ist auf eine gute Hydrierung des Patienten zu achten. Der Injektion folgen, über den Zeitraum der Untersuchung, kontinuierliche Aufnahmen mit einer Gammakamera. Entsprechend der oben beschriebenen drei Phasen unterscheiden sich die gewählte Dauer der Darstellung der Summationsbilder [46]. Die Patienten können während der Untersuchung sitzen oder liegen. Bei Patientin, die beispielsweise auf Grund ossärer Metastasen in der Wirbelsäule nicht auf dem Rücken liegen könne, ist eine Aufnahme im Sitzen Methode der Wahl. Die Aufnahme mit der Gamma-Kamera sollte dabei von posterior erfolgen [20].

In der vorliegenden Arbeit wurde die seitengetrennte Nierenfunktion mit Hilfe der MAG3-Szintigraphie bestimmt, weshalb diese in Kapitel 2.1.6 genauer erläutert wird. Die Radiopharmaka, welche in den Tubuluszellen zurückgehalten werden, dienen der Durchführung einer statischen Nierenzintigraphie. Hierzu zählen  $^{99m}\text{Tc}$ -Dimercaptopersteinsäure ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA) und  $^{99m}\text{Tc}$ -Glucoheptonat ( $^{99m}\text{Tc}$ -GH). Durch die Anreicherung in den Zellen wird eine genaue Darstellung des funktionellen Nierengewebes erreicht. Größe, Lage, Form und Masse der Nieren können so bestimmt werden. Statische Nierenzintigraphien werden zur diagnostischen Abklärung angeborener oder erworbener Anomalien eingesetzt. Außerdem können Parenchymdefekte, beispielsweise Vernarbungen auf Grund vorhergehender Pyelonephritiden, dargestellt werden [20].

Bei der Durchführung einer statischen Nierenzintigraphie ist ebenfalls auf eine ausreichende Hydrierung des Patienten, sowie die intravasale Injektion des Pharmakons zu achten. Anders als bei der dynamischen Szintigraphie starten die Aufnahmen allerdings erst zwei bis vier Stunden nach der Injektion und Spätaufnahmen bis zu 20 Stunden nach Injektion können von Nutzen sein. Die Untersuchung sollte ebenfalls in Rückenlage durchgeführt werden [20].

### **2.1.6 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 Nierenzintigraphie**

Die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 Szintigraphie ist eines der Standardverfahren zur Darstellung der Nierenfunktion, der Nierendurchblutung und des Harnabflusses. Außerdem ist durch diese nuklearmedizinische Untersuchung eine Abschätzung der GFR möglich [19,43]. Diese Parameter können auch seitengetrennt bestimmt werden, sodass die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie auch Standardverfahren zur Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion ist [20].

MAG3 ist stark proteingebunden und wird von den Zellen des proximalen Nierentubulus zu 90 % sezerniert [22]. Es ist in der Nierenszintigraphie bereits seit den 1980er Jahren etabliert und ersetzte das vorher klinisch eingesetzte <sup>131</sup>I-Orthiodohippuran (OIH) [21,63].

Die Indikationen zur Durchführung einer MAG3-Szintigraphie sind vielfältig und bestehen hauptsächlich aus Abklärungen renaler Erkrankungen: So kann die gesamte und seitengetrennte Nierenfunktion bestimmt werden, um bspw. das Ausmaß einer einseitigen Nierenerkrankung zu erkennen. Auch Doppelnieren können in ihrer Funktion in Teilfunktionen aufgeteilt werden. Harnabflussstörungen, vesikouretraler Reflux und die renovaskuläre Hypertonie können mit der Szintigraphie abgeklärt werden. Außerdem wird die Untersuchung vor einer Lebendnierenspende durchgeführt und Transplantatnieren können damit in ihrer Funktion kontrolliert werden. Neben weiteren elektiven Indikationsstellungen wie die Verlaufskontrolle operativ versorgter Obstruktionen oder der Ausschluss einer Urinleckage gibt es auch Notfallindikationen zur MAG-Szintigraphie, wie zum Beispiel das Ausschließen einer Nierenembolie bei Anurie nach einem Trauma [150].

Auch der Ausschluss einer postrenalen Obstruktion bzw. einer Hydronephrose vor einer geplanten Radionuklidtherapie stellen Indikationen zur Durchführung dar. Zusätzlich kann dabei auch szintigraphisch die Nierenfunktion vor und unter Therapie bestimmt werden. Eine Nierenszintigraphie bietet ein breites Spektrum an diagnostischen Möglichkeiten und vereint die Vorteile vieler anderen bildgebenden Untersuchungen [75,150].

Der Referenzwert der verabreichten Aktivität in einer <sup>99m</sup>Tc-MAG3 Nierenszintigraphie liegt dabei bei 100 MBq [46], um eine unnötig hohe Strahlenexposition zu vermeiden [132,133]. Die genauere Methodik und Analyse der Untersuchungsergebnisse wird im *Methodik-* und *Ergebnisteil* beschrieben.

## 2.2 Seitengetrennte Nierenfunktion

Die seitengetrennte Nierenfunktion, im Englischen *split renal function (SRF)* oder *differential renal function (DRF)*, wird bereits seit den 1960er Jahren als Parameter in der Nierenfunktionsdiagnostik betrachtet [80,151].

### 2.2.1 Einsatzgebiete der SRF

Die SRF wird vielfältig in der heutigen Medizin eingesetzt. So können Nierenarterienstenosen näher betrachtet und die Effektivität deren Therapie beobachtet werden [109,116]. Außerdem spielt die Auswertung der SRF in der Kinderurologie eine große Rolle: angeborene Nierenfunktionsstörungen können so sicher diagnostiziert werden [45,100]. Daneben können Transplantatnieren auf ihre Funktion überprüft bzw. die zur Transplantation geeignete Niere eines Lebendspenders ausgewählt werden [73,86,134]. In der Nuklearmedizin spielt die SRF eine Rolle bei der Planung einer Radionuklidtherapie. Vor Beginn der Therapie kann so ein Ausgangsstatus der Nierenfunktion, sowohl funktionell als auch organisch, erhoben werden. Dabei wird auch ein ein- oder zweiseitiger Harnstau erkannt, welcher als Kontraindikation der Therapie zu sehen ist. Im Verlauf kann das Ausmaß der Nephrotoxizität der Radionuklidtherapie beobachtet werden [75].

### 2.2.2 Messung der SRF

Während in den Anfangszeiten der Bestimmung die seitengetrennte Funktion noch mittels Katheterisierung der beiden Ureteren und Bestimmung der Filtrationsrate anhand des Kreatininwertes in Plasma und Urin funktioniert hat, gewannen in der jüngeren Vergangenheit bildgebende Bestimmungsmethoden, dem gesamten Trend hin zu nicht-invasiver Diagnostik folgend, zunehmend an Bedeutung. So gibt es heute sogar Ansätze, die seitengetrennte Nierenfunktion mit Hilfe einer Computertomographie [94,127], einer Magnetresonanztomographie [82,121] oder einer Sonographie [151] abzuschätzen. Der Goldstandard zur genauen Bestimmung der SRF ist dagegen die Nierenzintigraphie, wahlweise mit  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA oder  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 als Tracer. Diese drei Verfahren bieten valide Ergebnisse, ohne klinisch-bedeutende Unterschiede. [32]

Zum Bestimmen der SRF mit Hilfe einer dynamischen Nierenzintigraphie wird eine Region of interest (ROI). Aus diesen ROIs werden Kurven (Renogramme) erstellt,

welche noch von einem Hintergrund-ROI subtrahiert werden. Zur Berechnung der SRF stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: die Steigungsmethode mit dem so genannten Patlak-Rutland-Plot [115] und die Integralmethode nach Oberhausen [45].

Ebenso kann auch mit einer statischen Nierenzintigraphie die SRF bestimmt werden. Dazu wird die prozentuale Verteilung der Counts beider Seiten im Vergleich zu den Gesamtcounts gebildet. Hierbei ist eine Hintergrundkorrektur nicht essentiell, bietet aber vor allem bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion Vorteile [38].

Neben der Größe der Niere, der Nierenfunktion und der genauen Durchführung der Untersuchung hat vor allem die Hintergrundaktivität Einfluss auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Untersuchung [23,88,91,106].

## 2.3 Prostatakarzinom

Die Prostata ist die häufigste Lokalisation einer bösartigen Neuerkrankung des Mannes. So sind 2014 in Deutschland 57.370 Männer neu an einem Prostatakarzinom erkrankt. Das entspricht 23,0% der Gesamtzahl der Tumorneuerkrankungen. Durch die Einführung von Früherkennung ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate seit 2011 in den Industrienationen rückläufig. Die standardisierte Sterberate ist seit 2007 auf einem stabil niedrigen Wert. 2014 sind 13.704 Männer an der Erkrankung verstorben [113].

Der größte Risikofaktor ist das fortschreitende Lebensalter. Das Prostatakarzinom hat meist keine Frühsymptome und wird oft erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Daraus resultiert das gesetzliche Früherkennungsprogramm für Männer in Deutschland, welches ab dem Alter von 45 Jahren jährlich einmal in Anspruch genommen werden kann [85].

Weiterhin erkranken Männer schwarzafrikanischen Ursprungs häufiger als Europäer, Nordamerikaner und Asiaten. Chronische Entzündungen und sexuell übertragbare Infektionen werden außerdem mit der Entstehung eines Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht [85].

### 2.3.1 Diagnostik und Staging

Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom sollte nach der auffälligen digital-rektalen Untersuchung eine Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt werden [104]. Die Diagnose eines Prostatakarzinoms wird durch eine Stanzbiopsie gestellt. Diese sollte transrektal-sonographisch erfolgen [137]. Dabei sollten nach Schema zehn bis zwölf Stanzzyylinder entnommen werden [34]. Zusätzlich sollten palpatorisch oder durch bildgebende Verfahren suspekt erscheinende Areale biopsiert werden [69].

Das Staging folgt der aktuellen UICC-Klassifikation [143]. Dabei werden die Stadien N1/M1 als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet. Desweiteren sind für das Risiko eines Rezidives der initiale PSA-Serumwert und der Gleason-Score wichtig [28]. Zur Bildgebung komme klassischerweise die transrektale Sonographie, CT, MRT und Knochenszintigraphie zum Einsatz. Daneben kann zur Rezidivdiagnostik eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT), mit Liganden, welche an das Prostata-spezifische Membran-Antigen

(PSMA) binden, zum Staging und zur Therapieplanung genutzt werden [118,125,138]. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer PSMA-PET/CT zum initialen Staging allerdings nur im Rahmen klinischer Studien [85]. Auf die PSMA-PET/CT Untersuchung wird in *Kapitel 2.4* detaillierter eingegangen.

### **2.3.2 Therapie**

Die Behandlung des Prostatakarzinoms bietet viele Therapieoptionen. Neben der Resektion und Bestrahlung kommen auch Verfahren der chirurgischen oder chemischen Kastration (Androgendeprivationstherapie) zum Einsatz. Die Therapie eines früh erkannten Prostatakarzinoms kann vorerst, je nach Risikoprofil und Therapiewunsch des Patienten, auch aus „Active Surveillance“, also dem Abwarten und engmaschigen Überwachen des Tumors bestehen.

Bei fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren kann außerdem mit einer eskalierenden Hormontherapie, Chemotherapie und einer Radionuklidtherapie behandelt werden.

#### Radikale Prostatektomie

Bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie Erstlinientherapie für alle Patienten. Die Operation senkt dabei signifikant die Mortalität gegenüber „wachtful waiting“, also dem kontrollierten Abwarten [18]. Desweiteren wird das Rezidivrisiko und das Risiko der Entstehung von Metastasen gesenkt [17].

#### Strahlentherapie

Neben der radikalen Prostatektomie bietet die Strahlentherapie eine weitere primäre Therapieoption der Behandlung eines Prostatakarzinoms. In der Anwendung als perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie ist sie deutlich weniger invasiv als eine Operation, hat im Outcome aber keinen signifikanten Nachteil gegenüber der Operation. Gegenüber der „Active Surveillance“ zeigen sich weniger Metastasen und weniger fortgeschrittene Krankheitsverläufe [47,79].

#### Androgendeprivationstherapie

Die hormonablative Androgendeprivationstherapie kommt beim lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom [97], adjuvant nach einer Prostatektomie [78] oder



in der Therapie eines metastasierten Prostatakarzinoms [40] zum Einsatz. Mit Hilfe der ADT werden Androgene inhibiert, welche ihrerseits ein Wachstum der Prostatazellen - und damit auch der Prostatakarzinomzellen - fördern. So kann ein Tumor- und Metastasenwachstum verlangsamt bzw. unterdrückt werden. Dieser Effekt wird mit einer Kastration, chirurgisch durch bilaterale Orchiektomie oder chemisch durch GnRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten oder mit dem Verwenden von Antiandrogenen erreicht. Ein Antiandrogen ist beispielsweise die Substanz Bicalutamid. Bicalutamid verlängert bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen das Gesamtüberleben sowie das progressions-freie Überleben der Patienten [64]. Außerdem können Inhibitoren des Androgenrezeptorsignalweges wie Abirateron oder Enzalutamid und Androgenrezeptorinhibitoren wie Apalutamid eingesetzt werden [12,40,85,123]. Dabei hat Abirateron in Kombination mit Prednisolon gegenüber einer Placebo-Gruppe eine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens gezeigt [40]. Auch mit dem Einsatz von Enzalutamid konnte gegenüber einer Placebo-Gruppe eine Verlängerung des progressions-freien Überlebens sowie Vorteile in weiteren untersuchten Punkten (Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, erstes skelett-bezogenes Ereignis, Ansprechen des Weichteilgewebes, Zeit der PSA-Progression, Rate der PSA-Reduktionen um mind. 50%) beobachtet werden [12]. Eine Behandlung mit Apalutamid verlängert ebenfalls das Metastasen-freie Überleben, sowie der Dauer der symptomatischen Krankheitsprogression [124].

### Chemotherapie und weitere Substanzen

Seit 2018 empfiehlt die Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms jedoch, dass „Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormon- sensitiven Prostatakarzinom [...] zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden“ [85] sollte. So wird eine Erstlinientherapie mit Docetaxel [129] und eine Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel [30] evidenzbasiert empfohlen. Diese Empfehlung gilt ebenfalls für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom [16,85,130].

Auch monoklonale Antikörper werden in der Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt. Beispielsweise konnte mit dem Einsatz des monoklonalen Antikörpers Denosumab in der Therapie ossärer Metastasen des Karzinoms gezeigt werden, dass metastasenassoziierte Komplikationen durchschnittlich erst drei Monate später auftreten [39].

Seit November 2020 ist mit Olaparib auch ein Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor für die Behandlung des Prostatakarzinoms mit Alterationen im DNA Reparaturen (z.B. BRCA 1/2 Mutation) zugelassen [29]. Dieser Wirkstoff ist dabei bereits seit einiger Zeit aus der Therapie des Mamma-, Ovarial- und Pankreaskarzinom bekannt und mit der *S3-Leitlinie Prostatakarzinom* von Mai 2021 auch für die Therapie des Prostatakarzinoms empfohlen [85].

### Radioligandentherapie

Als weitere Therapieoption bei Patienten mit einem kastrationsresistentem und fortgeschrittenen Prostatakarzinom zeigte die PSMA-gerichtete Radioligandentherapie in verschiedenen retrospektiven Studien vielversprechende Ergebnisse [3,9,85,93,108]. In prospektiven Phase II-Studien [55,56] und in einer kürzlich publizierten Phase III [117] Studie bestätigten sich diese Ergebnisse. Die Therapieoption mit Radioliganden wird im nachfolgenden Kapitel detaillierter beschrieben.

Zudem können Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) durch knochenstoffwechsel-aktive Radionuklide

behandelt werden. Hierfür zugelassen ist der Alpha-Strahler  $^{223}\text{Radium}$ , welcher den Calciumeinbau, vor allem in neu gebildeten Knochen, im Bereich von osteoblastischen oder sklerotischen Metastasen imitiert [53]. Studien zeigten eine Verlängerung der Überlebenszeit der Betroffenen, sowie eine Verlängerung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines skelett-bezogenen Ereignisses [102].

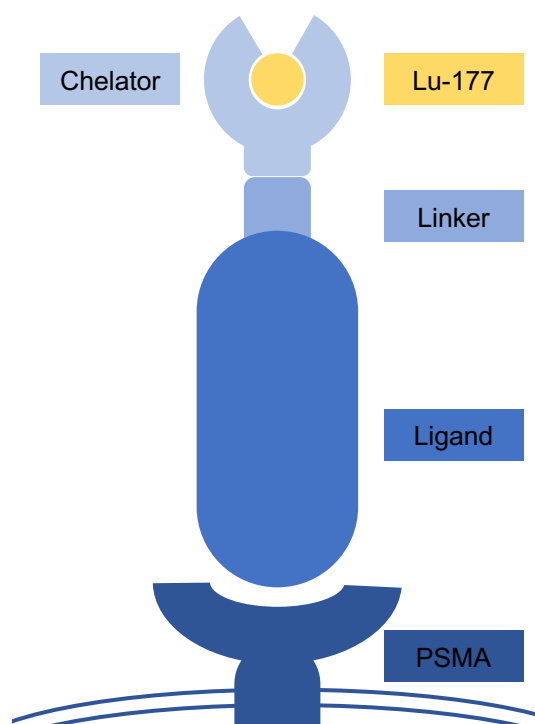


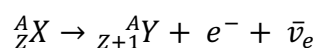
Abb. 5: Schematische Darstellung des Radioliganden (modifiziert nach Bergsma et al. *Best Practice & Res Clin Gastroenterol* 2012 [15])

### 2.3.3 PSMA-Radioligandentherapie

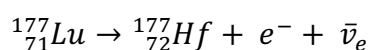
Eine Radioligandentherapie (RLT) mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden stellt eine vielversprechende Therapieoption für Patienten mit metastasiertem und progredientem Prostatakarzinom dar [147]. Diese sollte nach Ausschöpfen der sonstigen Therapieoptionen angeboten werden [85].

Dabei wird ein Ligand, ein Eiweißmolekül, welches an die Zielstruktur PSMA der Prostatakarzinomzellen bindet, mit einem Radionuklid, in der Regel einem  $\beta$ - oder seltener mit einem  $\alpha$ -Strahler, radioaktiv markiert. Mittels eines bifunktionellen Chelators wird das Radionuklid über einen Linker an den PSMA-bindenden Liganden gekoppelt. Der allgemeine Aufbau eines PSMA-Radioliganden ist in Abb. 5 dargestellt. Aufbau und Funktion des PSMA ist folgend in Kapitel 2.4.1 näher beschrieben. Der aktuell gebräuchliche Ligand der PSMA-RLT ist PSMA-617 [15].

Ein häufig eingesetzter  $\beta$ -Strahler ist das  $^{177}\text{Lu}$ , welches mittels  $\beta$ -Zerfall unter Aussendung eines Elektrons und eines Elektron-Antineutrinos zerfällt. Im Folgenden ist der Kernumwandlungsprozess für den  $\beta$ -Zerfall allgemein und spezifisch für  $^{177}\text{Lu}$  dargestellt.



$A$ , Massenzahl;  $Z$ , Ordnungszahl;  $X$ , Ausgangselement;  $Y$ , durch Zerfall entstandenes Element;  $e^-$ , Elektron;  $\bar{\nu}_e$ , Elektron-Antineutrino



$e^-$ , Elektron;  $\bar{\nu}_e$ , Elektron-Antineutrino

Die frei gewordene Energie geht dabei auf das Elektron und das Antineutrino über [66]. Die bei dem Zerfall von  $^{177}\text{Lu}$  frei gewordenen Elektronen haben eine mittlere Energie von 0,5 MeV [114]. Mit der damit verbundenen Reichweite von ca. zwei Millimetern in Gewebe [68] sind sie optimal dafür geeignet, die Zellen des Karzinoms bzw. der Metastasen zu schädigen und die Zellen des umliegenden Gewebes dabei größtenteils nur leicht zu verletzen [41]. Die Halbwertszeit des  $^{177}\text{Lu}$  beträgt 6,73 Tage [81]. Die Wirkung der Strahlen beruht dabei auf drei Phasen: In der physikalischen Phase finden Wechselwirkungen zwischen den beim Zerfall entstandenen Elektronen und den biologischen Molekülen statt. Durch mehrere Ionisation kommt es zur Bildung von veränderten Molekülen und freien Radikalen. In

der darauffolgenden chemischen Phase reagieren diese Radikale wiederum mit anderen Molekülen und verändern diese. Die physikalische und chemische Phase dauern jeweils nur einen Bruchteil einer Sekunde. Die folgende biologische Phase kann Jahre andauern. Die Zelle reagiert auf die Veränderungen mit Reparatur oder, falls nicht möglich, mit dem Zelltod [67]. Grundsätzlich handelt es sich bei den betroffenen Molekülen um Bauteile der gesamten Zelle, also beispielsweise der Membran oder der Zellorganellen. Die größte Auswirkung auf die gesamte Zelle geht allerdings auf die Schädigung der im Zellkern enthaltenen DNA zurück. Es kommt zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen die bei hoher Anzahl zum Zelltod führen [67].

Diese Zerstörung der Tumorzellen durch nuklearmedizinische Bestrahlung ist in den vergangenen Jahren und mittlerweile Jahrzehnten gängige Praxis in der Behandlung von Karzinomen, bspw. von Neuroendokrinen Tumoren [111] oder des Schilddrüsenkarzinoms [31], und so auch in der Behandlung des Prostatakarzinoms geworden [85]. Die Nutzung einer <sup>177</sup>Lutetium-PSMA-RLT hat in mulizentrischen Studien einen klaren Vorteil im progress-freien Überleben der Patienten gezeigt [117]. Daneben spielt die deutliche Reduktion der Metastasenlast für viele Patienten eine große Rolle, da sie oft mit einer gesteigerten Lebensqualität einhergeht [108,146,147]. Bei einem Großteil der Patienten kann ein relevant gesunkener PSA-Wert nach Ende der Therapie festgestellt werden, was als Ansprechen auf die Therapie zu werten ist [3,70].

## 2.4 PSMA-PET/CT

Die PSMA-PET/CT spielt seit einigen Jahren eine immer größer werdende Rolle in der Bildgebung des Prostatakarzinoms. Zudem wird sie als Schlüsseltechnologie einer individualisierten, radiotherapeutischen Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms angesehen [125]. Die PSMA-PET/CT Untersuchung wird heute primär im Rahmen der Diagnostik eines biochemischen Rezidives sowie zum Staging und der Verlaufskontrolle im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium eingesetzt [3]. Nachfolgend werden die biochemischen und technischen Grundlagen des PSMA-PET/CT erläutert.

### 2.4.1 PSMA

Das Prostata-spezifische Membran-Antigen wurde erstmals 1987 als Protein, welches vom monoklonalen Antikörper 7E11-C5 gebunden wird, beschrieben [60]. Die untersuchten Zellen stammten aus sogenannten LNCaP-Zellkulturen, welche aus menschlichen Prostatakarzinomzellen gewonnen werden und seit den 80er Jahren die Standardzellen in der Forschung des Prostatakarzinoms sind [58,59].

Israeli et al. gelang es 1993 zum ersten Mal das PSMA mit Hilfe einer PCR zu vervielfältigen. Das PSMA ist ein transmembranständiges Glycoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 100 kDa [62]. Strukturell ist es identisch zur Glutamat Carboxypeptidase II und zur Folathydrolase I [10].

Das PSMA-Gen besteht aus 19 Exons und 18 Introns. Es kodiert ein integrales Transmembranprotein

Typ II. Die transmembrane Region hat dabei eine Größe von 16 Aminosäuren. Das N-terminale Ende liegt intrazellulär. Extrazellulär liegt mit einer Molekülmasse von 87 kDa der Großteil des Proteins [98], welcher stark glykosyliert vorliegt. Die verbundenen Oligosaccharide liegen dabei in der Größenordnung von rund 25% des Gewichtes des Proteins vor [57].

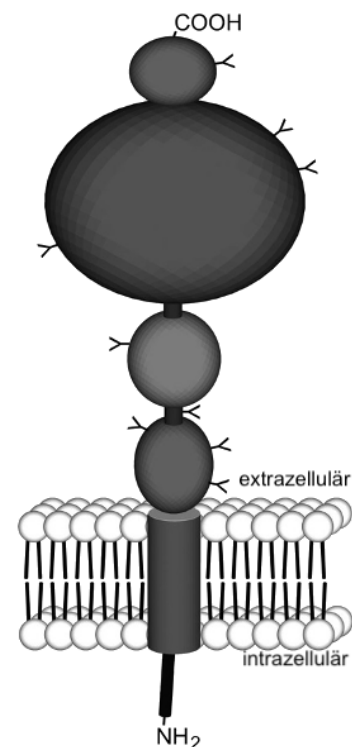
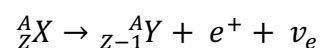


Abb. 6: Schematische Darstellung des PSMA-Moleküls nach Rajasekaran et al. 2005.

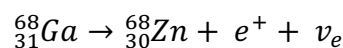
Ursprünglich wurde angenommen, dass das Protein, wie der Name sagt, spezifisch für Prostatazellen ist und dort sowohl in gesunden als auch in hyperplasierten und entarteten Prostatazellen vorkommt [144]. 1995 jedoch fanden Troyer et al. das PSMA auch in Geweben, die aus anderen Organen gewonnen wurden. So konnte sie kleine Mengen in Speicheldrüsen, im Gehirn und im Dünndarm feststellen [135]. Daneben wurde PSMA auch in den proximalen Zellen der Nierentubuli gefunden [122] und konnte dort auch in weiteren Studien in allen untersuchten Nierenproben sicher nachgewiesen werden [72]. Dabei entspricht die Expression des PSMA in Nierenzellen etwa einem Fünftel der Expression in Prostatazellen, was aber quantitativ die restlichen Körpergewebe in denen PSMA gefunden wurde, übertrifft [33].

## 2.4.2 Grundlagen der PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie als ein funktionell-bildgebendes Verfahren, welches mit dem Einsatz von radioaktiven Tracern, die an eine Zielstruktur binden, visualisiert funktionelle-biochemische und physiologische Vorgänge. Die PET nutzt die beim  $\beta^+$ -Zerfall entstehenden Positronen. Beim  $\beta^+$ -Zerfall wandelt sich ein Proton in ein Neutron um. Dies geschieht unter Aussendung eines Positrons und eines Elektroneutrinos. Der momentan gebräuchliche Radioligand zur Durchführung einer PSMA-PET ist  $^{68}\text{Ga}$ . Im Folgenden ist der Kernumwandlungsprozess für den  $\beta^+$ -Zerfall allgemein und spezifisch für  $^{68}\text{Ga}$  dargestellt.



A, Massenzahl; Z, Ordnungszahl; X, Ausgangselement; Y, durch Zerfall entstandenes Element;  $e^+$ , Positron;  $\nu_e$ , Elektron-Neutrino



$e^+$ , Positron;  $\nu_e$ , Elektron-Neutrino

Durch Stoßprozesse im umliegenden Gewebe kommt es zur Abbremsung des emittierten Positrons. Sobald dieses Positron nahezu zur Ruhe gekommen ist und auf ein in der Nähe befindliches Elektron trifft, kommt es zur Annihilation (lat. annihilatio - Zunichtemachen). Dabei kommt es in Kernnähe zur vollständigen Umwandlung der Massen beider Teilchen in Energie in Form von Strahlung, der so genannten Vernichtungsstrahlung [66]. Auf Grund von Impuls- und Energieerhaltung werden zwei

Photonen mit einer charakteristischen Energie von 511 keV erzeugt, die sich diametral in entgegengesetzter Richtung bewegen.

Die Detektoren eines Detektorringes im Tomographen registrieren die zeitgleich eintreffenden Photonen und können es so einer 180°-Achse (s.g. line of response) zuordnen (siehe *Abb. 7*). Aus Millionen solcher Ereignisse können mit Hilfe geeigneter Rekonstruktionsalgorithmen Bilder in allen drei Körperebenen errechnet werden [110].

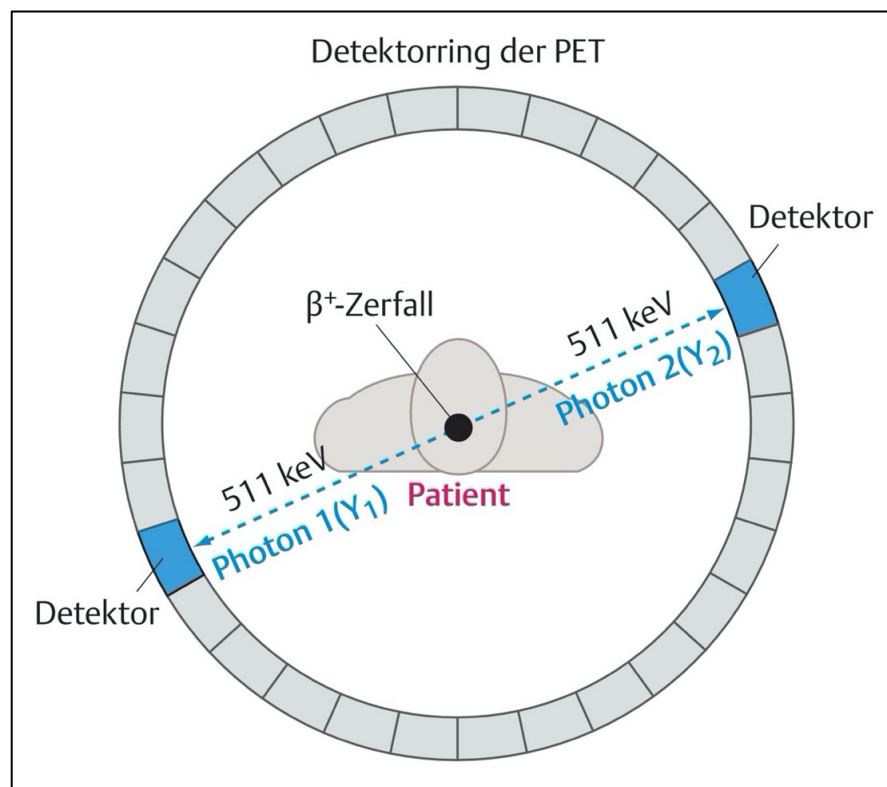


Abb. 7: Schematische Funktionsweise eines PET-Detektors.

Quelle: Bartenstein P, Haug A, Hünerbein R. PET (Positronen-Emissions-Tomografie) 2011 [11]

Der gebräuchlichste Tracer zur Durchführung einer PSMA-PET ist das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Dabei zeigt dieser Tracer auch kleine Metastasen mit hohem Kontrast und überzeugt durch sein schnelles Auswaschen aus dem Gewebe. Ein weiterer Vorteil besteht in seiner Bindung an die extrazelluläre Domäne des PSMA. [2]

Um Regionen mit gesteigertem PSMA-Tracer-Uptake zu vergleichen wird der SUV-Wert (standardized uptake value) genutzt. PET-Scanner können in vivo die Aktivitätskonzentration (Bq/ml) messen. Zum Vergleich müssen aber weitere Merkmale, wie der Zerfall des Nuklids, das Patientengewicht und die injizierte Dosis mit in Betracht gezogen werden, die in der SUV-Berechnung berücksichtigt werden.

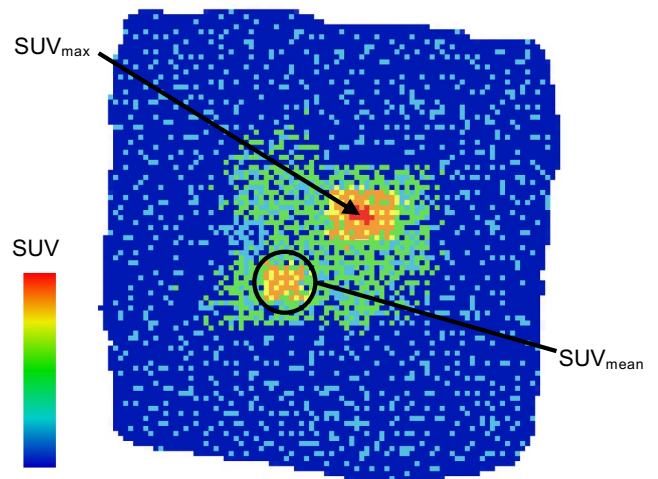
$$SUV = \frac{c \times m}{A'}$$

$c$ , Aktivitätskonzentration;  $m$ , Masse des Patienten;  $A'$ , zerfallskorrigierte injizierte Dosis

Bei einer Gleichverteilung der Radioaktivität im gesamten Körper ergebe sich bei der Betrachtung einer Ganzkörper-ROI ein SUV-Wert von 1. [71]

Dabei können je nach Auswahl der ROI ein  $SUV_{mean}$ , also der Mittelwert der SUV-Werte und ein  $SUV_{max}$ , also der maximale SUV-Wert (siehe *Abb. 8*), bestimmt werden.

Abb. 8: Schematisches Beispiel einer Auswertung des SUV  
Quelle: Eigene Darstellung nach Vanderhoek et al. 2012 [139]





## 2.5 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob aus der gezielten Auswertung des seitengetrenten Nierenuptakes in einer PSMA-PET/CT ein Zusammenhang zur seitengetrenten Nierenfunktion hergestellt werden kann. Dazu wurden retrospektiv PSMA-PET/CT Untersuchungen, welche zur Planung bzw. zur Therapieerfolgskontrolle einer PSMA-gerichteten Radioligandentherapie erfolgt sind, erneut ausgewertet. Dabei wurden die durchschnittlichen SUV der rechten und linken Niere ermittelt. Daraus wurde ein Seitenverhältnis der registrierten Aktivität gebildet.

Dieses Verhältnis wurde mit der seitengetrenten Nierenfunktion, welche für die Patienten durch eine MAG3-Nierenzintigraphie erhoben wurde, korreliert.

Außerdem sollte ermittelt werden, ob es möglich ist, eine obstruktive Harnabflussstörung, allein durch die gezielte Auswertung der PSMA-PET, zu erkennen.

Sowohl die seitengetrente Nierenfunktion als auch das mögliche Vorhandensein einer obstruktiven Nephropathie sind wichtige Faktoren in der Planung einer PSMA-gerichteten Radioligandentherapie. Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, dass diese für die Therapieplanung gewonnen Informationen auch aus der zwingend notwendigen PSMA-PET/CT gewonnen werden können. So könnten personelle und ökonomische Ressourcen gespart werden und den Patienten würde überflüssige Diagnostik erspart bleiben.

## 3 Methodik

### 3.1 Patienten

Die retrospektive Datenerhebung umfasst ein Kollektiv von  $N = 97$  männlichen Personen mit metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die allesamt Patienten der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes waren. Dieses Kollektiv erhielt zur Diagnostik und Therapieplanung jeweils eine PSMA-PET/CT-Untersuchung sowie eine MAG3-Nierenzintigraphie, welche in einem zeitlichen Abstand von maximalen vier Wochen lagen. Der Zeitraum der Untersuchungen belief sich von September 2015 bis Oktober 2018. Die Altersspanne der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung lag zwischen 46 und 89 Jahren mit einem Mittelwert von 70 Jahren. Alle Patienten wurden bereits mit Antiandrogenen und teilweise mit Chemotherapie vortherapiert. Dabei erhielten 95 der 97 Personen im Vorhinein zu unserer Untersuchung eine Androgendeprivationstherapie mit Bicalutamid ( $n = 35$ ), Abirateron ( $n = 56$ ), Enzalutamid ( $n = 60$ ).  $n = 48$  der Probanden wurden mit GnRH-Agonisten (Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin) sowie  $n = 2$  Probanden mit GnRH-Antagonisten behandelt. Desweiteren wurden Patienten mit Denosumab (XGEVA®) und Radium-223 (XOFIGO®).

Die Nierenfunktion der Patienten wurde anhand der aus Kreatinin bestimmten eGFR eGFR in zwei Kollektive eingeteilt. Dabei wurde als Grenzwert eine eGFR von 60 ml/min benutzt, um ein Kollektiv mit normaler Nierenfunktion ( $eGFR \geq 60$  ml/min) und ein Kollektiv mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR < 60$  ml/min) zu erhalten [35]. Der Kohorte mit normaler Nierenfunktion gehören  $n = 77$  Patienten an. Zur Kohorte mit eingeschränkter Nierenfunktion zählen  $n = 20$  Patienten. Die durchschnittliche Nierenfunktion der Patienten lag bei einer GFR von 78,0 ml/min.

Da nur Patienten mit einem mCRCP in die Auswertung mitaufgenommen wurden, zeigt sich dementsprechend eine hohe Metastasenlast der Patienten. Zum aktuellen Staging und der Risikoklassifizierung der Probanden wurde der PSA-Wert sowie der Metastasenstatus erhoben [85]. Die PSA-Serumwerte lagen zwischen 0,21 ng/ml und 4525 ng/ml, bei einem Mittelwert von 477 ng/ml und einem Median von 217 ng/ml. Die Metastasen wurden nach den Organen Knochen, Leber, Lunge und Lymphknoten in

Tabelle 4 aufgeschlüsselt. Metastasen im Gehirn, in Weichteilen, in den Nebennieren, den Hoden, der Blasenwand und Pleurakarzinosen sind in der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst.

Eine Übersicht über das Patientenkollektiv findet sich in *Tabelle 4*.

*Tabelle 4: Patientenkollektiv*

<b>Patientenkollektiv</b>			
<b>Patientenanzahl</b>	<b>97</b>		
<b>Alter</b>	<b>(Jahren)</b>		
Min	46		
Max	89		
Mittelwert	70		
<b>Metastasen</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>	
Knochen	90	92,8	
Lymphknoten	71	73,2	
Leber	20	20,6	
Lunge	15	15,5	
Sonstige	15	15,5	
<b>Vortherapien</b>	<b>(n)</b>		
Erstlinienchemotherapie	73	75,3	
Zweitlinienchemotherapie	28	28,9	
ADT	95	97,9	
<b>eGFR</b>	<b>(ml/min)</b>		
Min	26,8		
Max	118,9		
Durchschnitt	78,0		
≤ 60 ml/min	n=20	20,6	
> 60 ml/min	n=77	79,3	
<b>PSA</b>	<b>(ng/ml)</b>		
Min	0,21		
Max	4525		
Durchschnitt	477		
Median	217		

## 3.2 <sup>99m</sup>Tc-MAG3 Szintigraphie

Wie in Kapitel 2.1.6 beschrieben, stellt die <sup>99m</sup>Tc-MAG3 Nierenszintigraphie heute eines der Standardverfahren zur nichtinvasiven Beurteilung der seitengetrenten Nierenfunktion, Nierendurchblutung, sowie Harnabflussstörungen dar.

Die Durchführung der Nierenszintigraphie bedarf einer rechtfertigenden Indikation nach § 80 der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV), welche in diesem Patientenkollektiv die Abklärung von Nierenfunktionsstörungen vor Radionuklidtherapie mit Beurteilung der Nierenfunktion und des Harnabflusses war [46].

### 3.2.1 Untersuchungsablauf

Zur Durchführung der Untersuchung wurde dem Patienten ein intravenöser Bolus des Radiopharmakons Technetium-99m-Mercaptoacetyltriglycerin (<sup>99m</sup>Tc-MAG3) über einen Venenverweilkatheter injiziert.

Den Patienten dieser Studie wurde  $99,4 \pm 13,4$  MBq <sup>99m</sup>Tc-MAG3 verabreicht. Mit der Injektion des Radiopharmakons wurde die Aufnahme gestartet. Die Nierenszintigraphie wurde in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes mit einer Diacam Scintron (MIE medical imaging electronics, Seth, Deutschland) und einem low energy high-resolution (LEHR) Kollimator aufgenommen. Der Detektor bietet ein Gesichtsfeld von 53,5 cm x 38,7 cm und enthält 9,5 mm dicke NaI(Tl)-Kristalle. Die Energieeinstellung wurde dabei, optimal für <sup>99m</sup>Tc, auf 140 keV (+/-20%) eingestellt. Es folgten dynamische Aufnahmen von planaren Szintigrammen in 64 x 64 Bildmatrix.

Die Aufnahmen erfolgten dynamisch vom Zeitpunkt der Injektion des Radiopharmakons bis maximal 60 Minuten p.i.. In der ersten Phase zu Beginn der Aufnahmen wurden über 90 Sekunden Bilder alle 2 Sekunden erstellt. Danach wurden Bilder alle 10 Sekunden erstellt. Zwischen 10 und 25 Minuten nach Beginn der Aufnahme wurde zur Detektion einer möglichen Retention ein Schleifendiuretikum, in diesem Falle 20 mg Furosemid, gespritzt.

### 3.2.2 Technische Auswertung der SRF

Durch den oben beschriebenen Untersuchungsablauf entsteht eine planare Aufnahme. Zur Auswertung dieser Aufnahmen wurden mit Hilfe der Scintron Software (MIE medical imaging electronics, Seth, Deutschland) in den Bildern je eine ROI um die rechte und um die linke Niere eingezeichnet. Da der Nutzen einer Untergrundkorrektur dem direkten Auswerten der Nieren-ROIs ohne Korrektur überlegen ist, wurde ebenfalls eine Thorax-ROI zur Untergrundkorrektur erstellt [131]. Aus den erstellten ROI wurden Zeit- und Aktivitätskurven erstellt. Dabei werden die gezählten Counts (cts) in Abhängigkeit der vergangenen Zeit post injectionem (p. i.) aufgetragen.

Die Seitenverteilung der Nierenfunktion, welche für unsere Betrachtungen benötigt wurden, kann daraus errechnet werden. Dazu werden die Flächen, welche von der Ganzkörperkurve und dem jeweiligen Nephrogramm eingeschlossen werden, wie in der Einleitung bereits beschrieben, ins Verhältnis zueinander gesetzt. Dabei wurde der Zeitraum von 45 – 120 s post injectionem genutzt (siehe Abb. 9) [107].

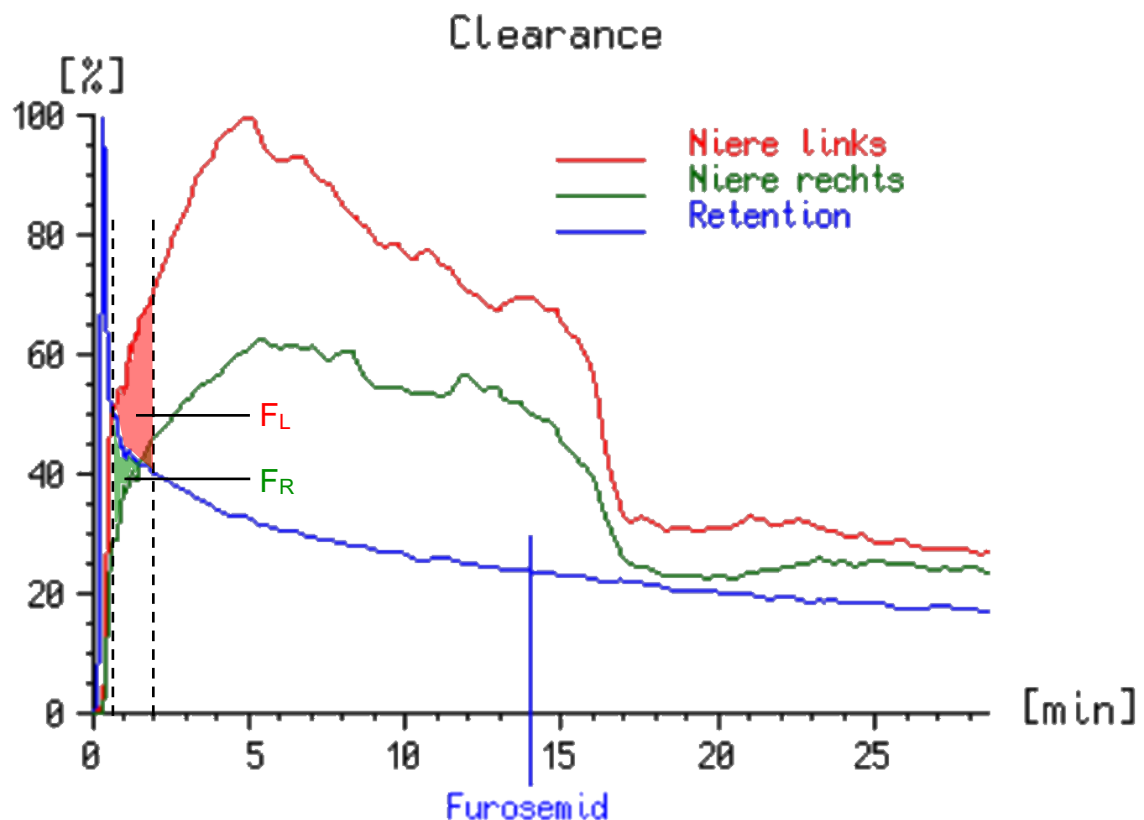


Abb. 9: Berechnung der seitengetrenten Nierenfunktion nach einer MAG3-Szintigraphie (Abbildung aus der Auswertungssoftware)

### 3.2.3 Reno-ureterale Stauungen

In der MAG3-Szintigraphie können Harnstauungen anhand der graphischen und quantitativen Auswertung der Funktionsszintigraphie detektiert werden. Ein fehlender oder zu geringer Abfluss aus dem Nierenbeckenkelchsystem deutet auf eine Obstruktion hin. So sollten 25 Minuten nach Applikation mehr als 60% der applizierten Aktivität aus dem NBKS abgeflossen sein. Weniger als 50% Abfluss deuten auf eine renale Retention oder eine postrenale Obstruktion hin. Um diese beiden Ursachen der Abflussstörung zu differenzieren wird ein Schleifendiuretikum, in den ausgewerteten Untersuchungen Furosemid 40 mg, intravenös verabreicht [46]. Das Applizieren wird, wie in Abb. 9 zu sehen, dokumentiert. Im Falle einer renalen Retention kommt es im Nachgang zum Abfluss der Aktivität. Im Falle einer Obstruktion bleibt dieser Abfluss aus. In Abb. 11 sind diese Varianten schematisch dargestellt. Abb. 10 zeigt beispielhaft ein reno-ureterale Obstruktion des linken Harnabflustraktes.

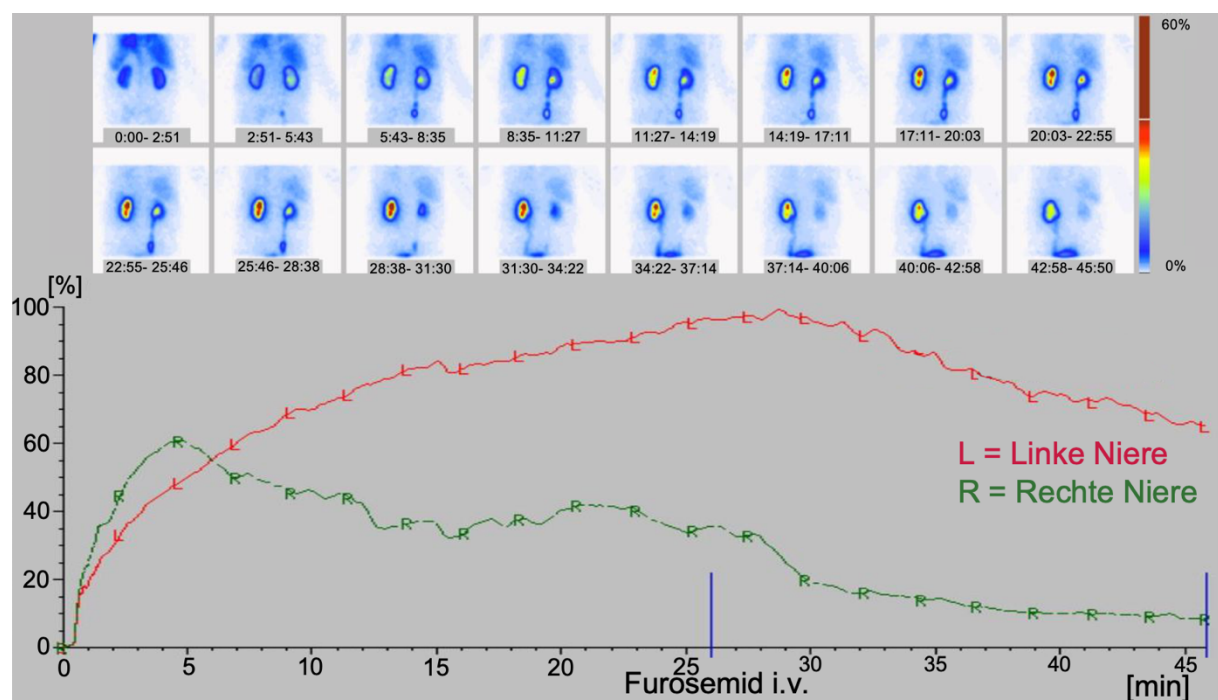


Abb. 10: Reno-ureterale Stauung in der MAG3-Szintigraphie (Abbildung aus der Auswertungssoftware)

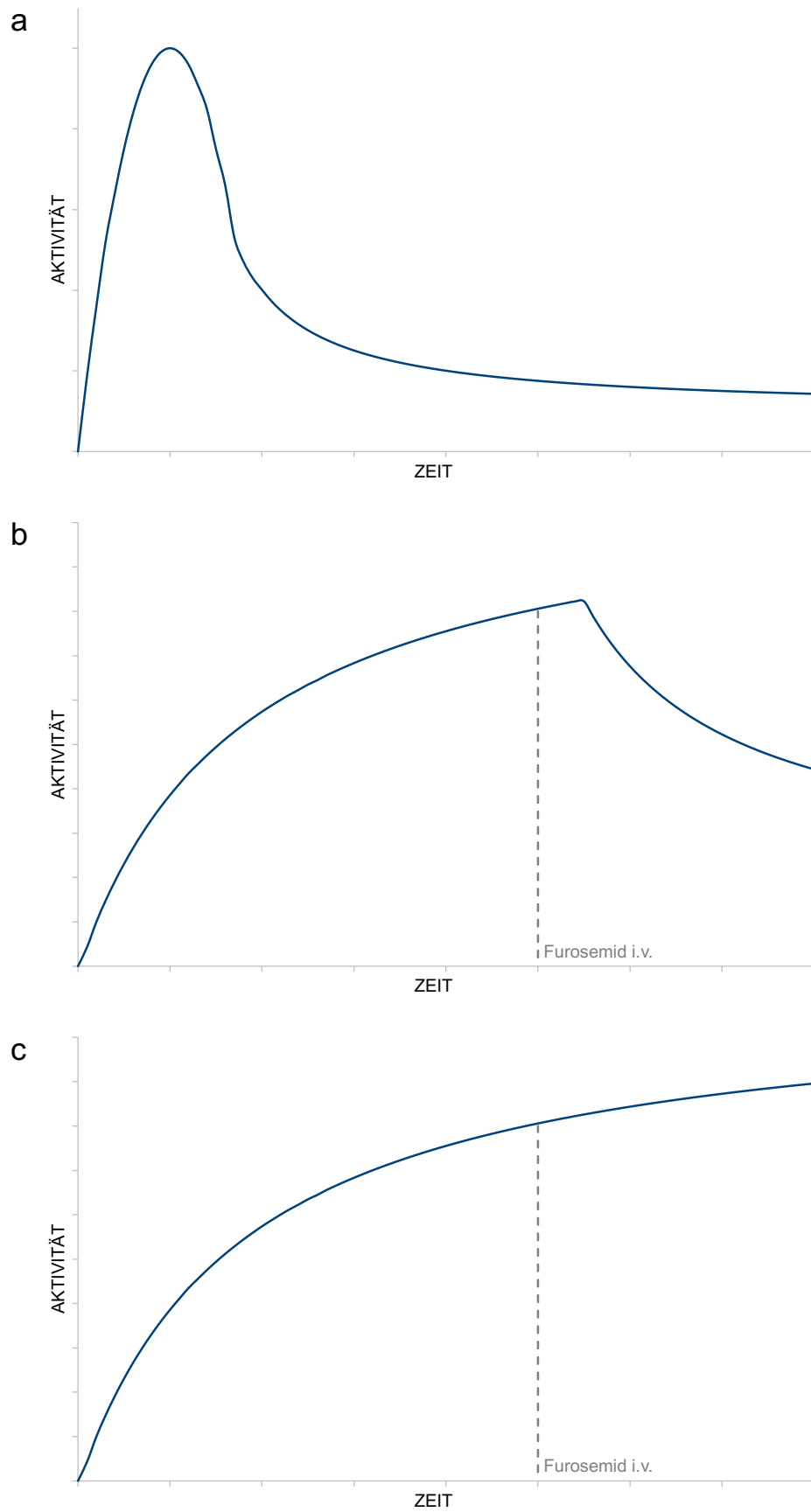


Abb. 11: Schematischer Kurvenverlauf einer MAG3-Nierenszintigraphie. a) Kurvenverlauf einer gesunden Niere ohne reno-ureterale Stauung. b) Kurvenverlauf bei renaler PSMA- bzw. Tracer-Retention. Nach Gabe eines Schleifendiuretikums intravenös beginnt der Abfluss. c) Kurvenverlauf bei reno-ureteraler Obstruktion. Auch nach Gabe eines Schleifendiuretikums beginnt kein suffizienter Abfluss. Quelle: Eigene Darstellung

### 3.3 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT

In Kapitel 2.4 wurden bereits die physikalischen und technischen Grundlagen einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Untersuchung beschrieben. Folgend ist nun der Untersuchungsablauf und die anschließende Auswertung näher erläutert.

#### 3.3.1 Untersuchungsablauf

Die ausgewerteten Daten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT Untersuchungen stammen von Patienten, die sich zur Therapieplanung eines mCRPC in der Klinik für Nuklearmedizin vorstellten. Den Patienten wurde 60 Minuten vor Beginn der Untersuchung  $121,7 \pm 15,0$  MBq  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 i.v. injiziert. Dabei wurden keine weiteren Kontrastmittel oder Diuretika verabreicht. Die PET Daten wurden mit einem Biograph 40 mCT PET/CT Scanner (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) erhoben. Dabei wurde eine Aufnahmezeit von drei Minuten pro Bettposition verwendet, wobei ein *field of view* von 21,4 cm abgebildet wurde. Aus den Rohdaten wurden mittels eines dreidimensionalen OSEM (ordered-subset expectation maximization) Algorithmus mit einem 5 mm gaußschen Filter die Bilder (Schichtdicke 5mm) rekonstruiert.

#### 3.3.2 Technische Auswertung

Ziel der Auswertung war es, für die beiden Patientennieren je eine ROI zu definieren, um die gemessene Aktivität mit der seitengetrenten Nierenfunktion zu vergleichen. Die Auswertung der PET-CT Bilder erfolgte in den meisten Fällen mit der Software *syngo.via* (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Bei gestauten Nierenbecken hingegen erfolgte die Auswertung mit der Software *Metavol* ([www.metavol.org](http://www.metavol.org), Hokkaido University, Sapporo, Japan), welche als einfacher PET-CT-Viewer genutzt werden kann, aber auch zu Analyse verschiedenen Variablen, wie in diesem Beispiel zur Durchführung einer volumetrischen Messung aktiver Tumor- bzw. aktiven Nierengewebes, geeignet ist. *Metavol* bietet die Möglichkeit, die volumetrische Messung schichtweise anzupassen. Dieses Vorgehen war bei Patienten mit einer Stauung der Harnabflusswege nötig, da es hier zu Urinanreicherungen in den Ureteren und den Nierenbecken kam. Da der verwendete Tracer mit dem Urin ausgeschieden wird, wurde der Urin fälschlicherweise als Nierengewebe erkannt, was schichtweise manuell korrigiert wurde.



Für die weitere statistische Auswertung und den Seitenvergleich der Nieren wurden das Volumen und der Durchschnitts-SUV ( $SUV_{\text{mean}}$ ) der jeweiligen ROI der Nieren erhoben und miteinander verglichen.

### Auswertung mit *syngo.via*

Alle Patientenbilder wurden zunächst mit dem Programm *syngo.via* betrachtet. Falls ein Harnstau zu erkennen war, erfolgte, wie oben beschrieben, die weitere Auswertung mit *Metavol* (siehe unten). Zunächst wurde eine ROI in Form eines ellipsoiden Volumens manuell um die beiden Nieren eingezeichnet. In diesem Volumen erzeugte die Software durch eine *auto-contouring*-Funktion eine weitere ROI. Wichtig zur Erzeugung ist die Definition eines SUV-Grenzwertes, welcher in dieser Studie auf 30% des  $SUV_{\text{max}}$  festgelegt wurde. So konnten mit der *auto-contouring*-Funktion der Software optimale Ergebnisse beim Erzeugen einer ROI, welche das intakte Nierengewebe abdeckt, erzielt werden. In den Abb. 12 a+b erkennt man sowohl das hier festgelegte sphärische ROI um die Nieren, sowie die von der Software mit Hilfe des *auto-contouring* erzeugte ROI.

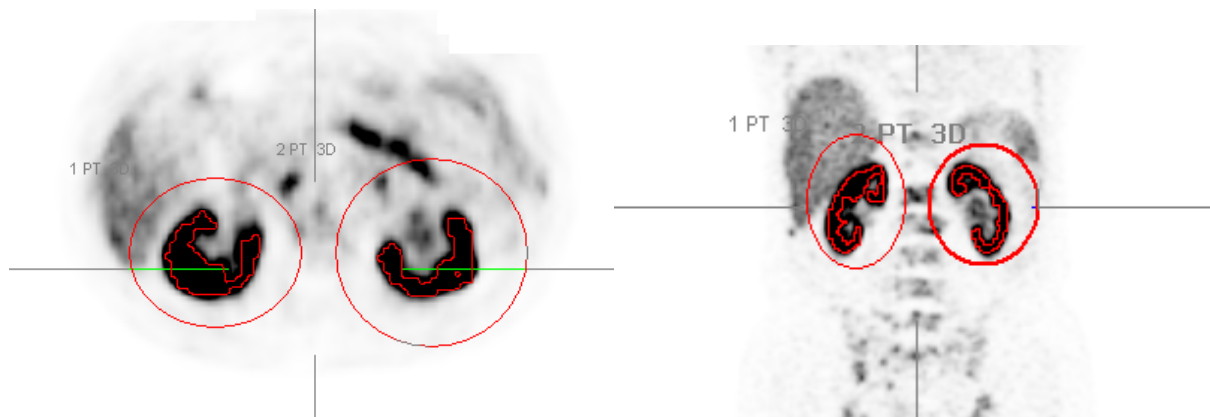


Abb. 12 a+b: Eingezeichnetes ROI + erzeugte ROI in der Software *syngo.via*

Die erzeugte ROI wurde manuell in allen Ebenen kontrolliert, damit ausgeschlossen werden konnte, dass nierenfremdes Gewebe eingeschlossen ist oder niereneigenes Gewebe ausgeschlossen ist. Die Kontrolle erfolgte sowohl an den reinen PET-, den reinen CT- sowie den fusionierten PET/CT-Bilder (s. Abb. 13).

Zur Detektion einer reno-ureterale Stauung wurden die Bilder der PSMA-PET/CT auf übermäßige Tracerretention in den Harnleitern untersucht. Die verwendete

Methode beruhte auf einem Vier-Augen-Prinzip, in dem zwei Untersucher unabhängig voneinander einen etwaigen Aufstau detektieren sollten.

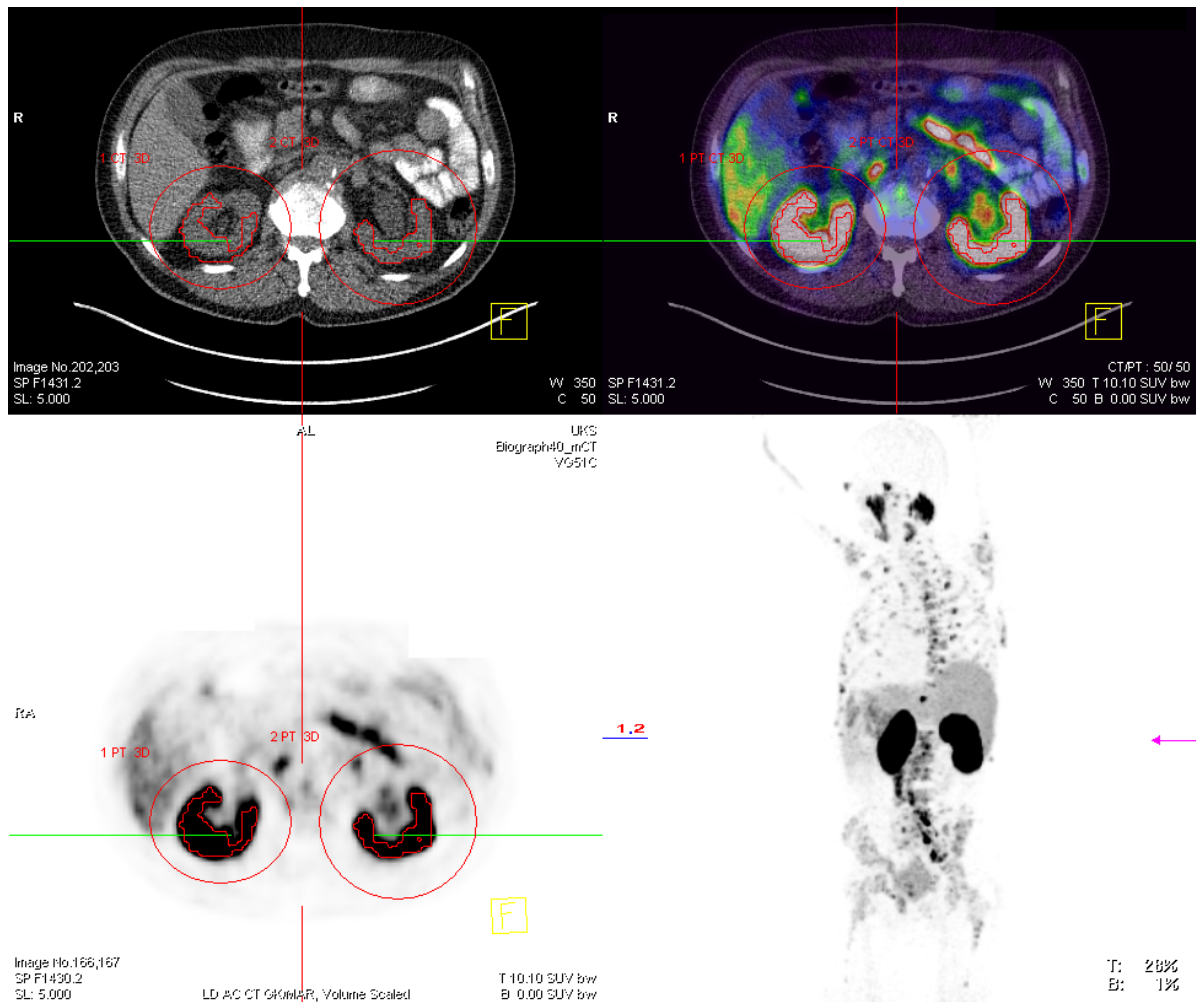


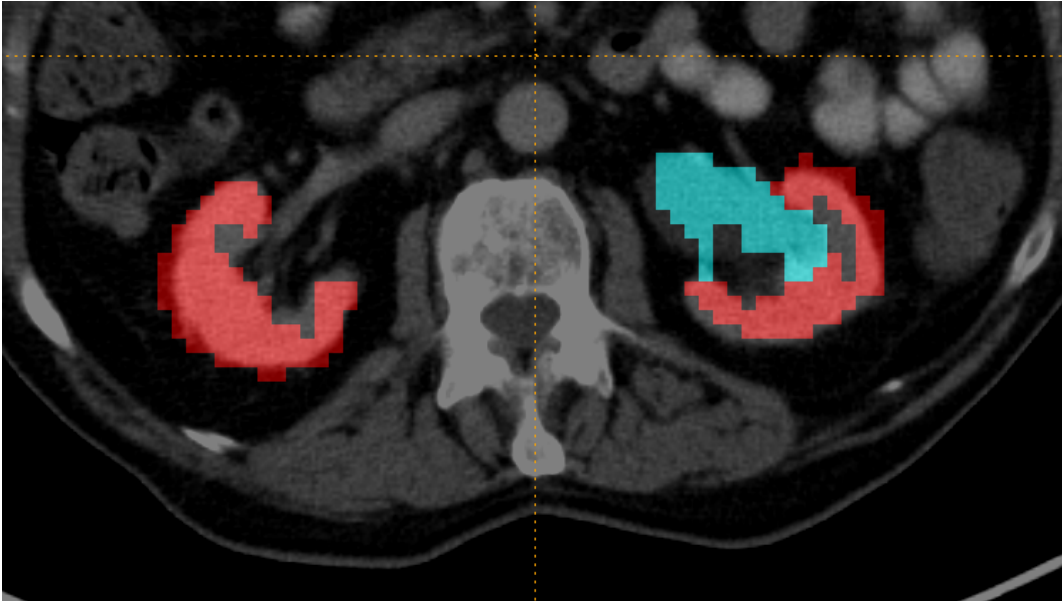
Abb. 13: Kontrolle der ROIs parallel anhand verschiedener Bildtypen in der Software snygo.via

### Auswertung mit Metavol

Um die Ergebnisse von Patienten mit gestauten Ureteren und Nierenbecken nicht zu verfälschen, musste der mit radioaktivem Tracer angereicherte Urin manuell aus der Erstellung der ROI entfernt werden. Wie oben beschrieben, wurde hierfür die Software *Metavol* (Kenji Hirata, MD, PhD; Hokkaido University, Sapporo, Japan) genutzt.

Ähnlich wie bei der vorhergehenden Methode wurde zu Beginn der Auswertungen jeweils ein ROI um die beiden Nieren eingezeichnet. Auch diese Software errechnet mit dem vorgegeben SUV-Grenzwert durch eine *auto-contouring*-Funktion für beide Nieren je eine eigene ROI. Um nun das gestaute Nierenbecken aus den

Berechnungen herauszunehmen, wurde schichtweise, Voxel für Voxel, fälschlich eingeschlossenes Gewebe aus dem ROI entfernt. Die Größe der einzelnen Voxel betrug hierbei 5 x 5 x 5 mm. In Abb. 14 ist das Beispielbild eines Patienten, bei dem das mit Tracer gefüllte Nierenbecken manuell aus der Auswertung entfernt wurde, dargestellt.



*Abb. 14: Auswertung eines Patienten mit gestautem Nierenbeckenkelchsystem in der Software Metavol*

### 3.4 Statistische Auswertung

Ziel war es, die aus den Auswertungen des PSMA-PET/CT erhaltenen Seitenverhältnisse der Nierenfunktion mit der SRF, gewonnen aus den MAG3-Szintigraphien, zu vergleichen. Die statistische Auswertung hierfür beruhte auf verschiedenen Methoden.

Für diesen Vergleich wurden die jeweilig gemessenen Werte der rechten Niere aus beiden diagnostischen Verfahren genutzt.

Basis der Analyse stelle eine deskriptive Statistik dar. Mit der Software *GraphPad* (*GraphPad Software, Inc.; Kalifornien, USA*) wurden die Mittelwerte, Spannweiten sowie Standardabweichungen der erhobenen Werte errechnet. Außerdem wurden die minimale und maximale seitengetrennte Nierenfunktion der beiden Vergleichsgruppen bestimmt.

Darauf folgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Dabei wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen [14]. Zu dieser Auswertung wurde die Software *IBM SPSS Statistics* (*IBM; New York, USA*) genutzt.

Zusätzlich zu diesen Methoden wurden Bland-Altman-Analysen durchgeführt. Die Analyse bzw. der so genannte Bland-Altman-Plot dient dem Vergleich einer neuen diagnostischen Untersuchung gegenüber einer bereits etablierten Methode. Dadurch können zwei Methoden, über den Korrelationskoeffizienten hinaus, mit Hilfe einer graphischen Analyse miteinander verglichen werden. [92]

In diesem Verfahren beurteilt man die Differenzen der Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden in Abhängigkeit von ihrem Mittelwert. Zusätzlich werden Grenzwerte der Abweichung in Höhe von zwei Standardabweichungen festgelegt. Zur Erstellung der graphischen Darstellung benötigt man also Messwert  $A$ , Messwert  $B$ , den Mittelwert der beiden Messwerte  $(\frac{A+B}{2})$ , die Differenz der beiden Messwerte  $A - B$  sowie die Standardabweichung. Abb. 15 zeigt schematisch den Aufbau eines Bland-Altman-Plots.

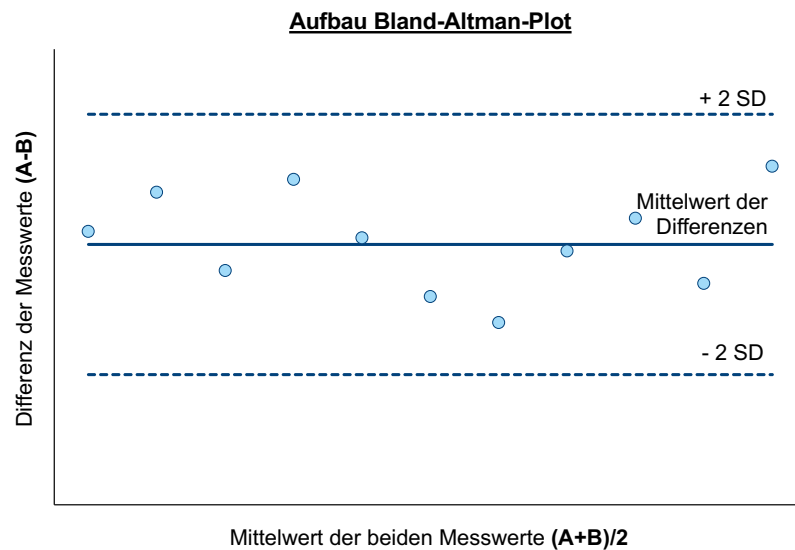


Abb. 15: Schematischer Aufbau eines Bland-Altman-Plots (eigene Darstellung) aus nach Bland, Altman [92]

Neben dem Vergleich der seitengetrenten Nierenfunktionen miteinander wurde außerdem untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem totalen PSMA-Tracer-Uptake der Nieren und der aus dem Plasma-Kreatinin errechneten eGFR zu identifizieren ist. Dabei wurden, wie auch bei der Bestimmung der SRF, Volumen und der Durchschnitts-SUV ( $SUV_{mean}$ ) der jeweiligen ROI der Nieren erhoben. Diese beiden Werte der jeweiligen Niere wurden miteinander multipliziert ( $Uptake = \text{Volumen} \times SUV_{Mean}$ ). Im Anschluss wurden die errechneten Werte für beide Nieren addiert ( $\text{Gesamtuptake} = Uptake_{links} + Uptake_{rechts}$ ). Dieser Werte wurden mit den errechneten glomerulären Filtrationsraten der Patienten durch Bildung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson verglichen.

## 4 Ergebnis

Die Ergebnisse der Untersuchung sind folgend in drei Abschnitten dargestellt. Neben dem Gesamtkollektiv mit allen N=97 Patienten wurden zwei Subgruppen gebildet. Wie in Absatz 3.1 bereits beschrieben, wurden die Patienten anhand ihrer Nierenfunktion in eine Gruppe mit erhaltener Nierenfunktion und eine Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion zugeordnet.

### 4.1 Gesamtkollektiv

In der Gesamtgruppe der N=97 untersuchten männlichen Patienten betrug die durchschnittliche SRF der rechten Niere auf Basis der MAG3-Szintigraphien 50,3 % mit einer Standardabweichung von 13,0 %-Punkten. Die Spannweite reichte von einer SRF von 11,4 % bis zu 96,8 %. Die durchschnittliche SRF der Patienten, welche durch die Auswertung der PSMA-PET Untersuchungen ermittelt wurde, beträgt 50,5 % mit einer Standardabweichung von 13,0 %-Punkten. Die Spannweite beträgt hierbei 4,5 – 99,7 %. Tabelle 5 zeigt die durchgeführte deskriptive Statistik der Daten.

*Tabelle 5: Vergleich der deskriptiven Statistiken beider Untersuchungsmethoden*

Untersuchungsmethode	Mittelwert (%)	SD (%)	Min (%)	Max (%)
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11 PET	50,5	13,2	4,5	99,7
<sup>99m</sup> Tc-MAG-3 Szintigraphie	50,3	13,0	11,4	96,8

Die mit der Software SPSS errechnete Korrelation der Datensätze war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $r = 0,91$ . Abb. 16 stellt die hohe lineare Korrelation zwischen den Wertepaaren graphisch dar.

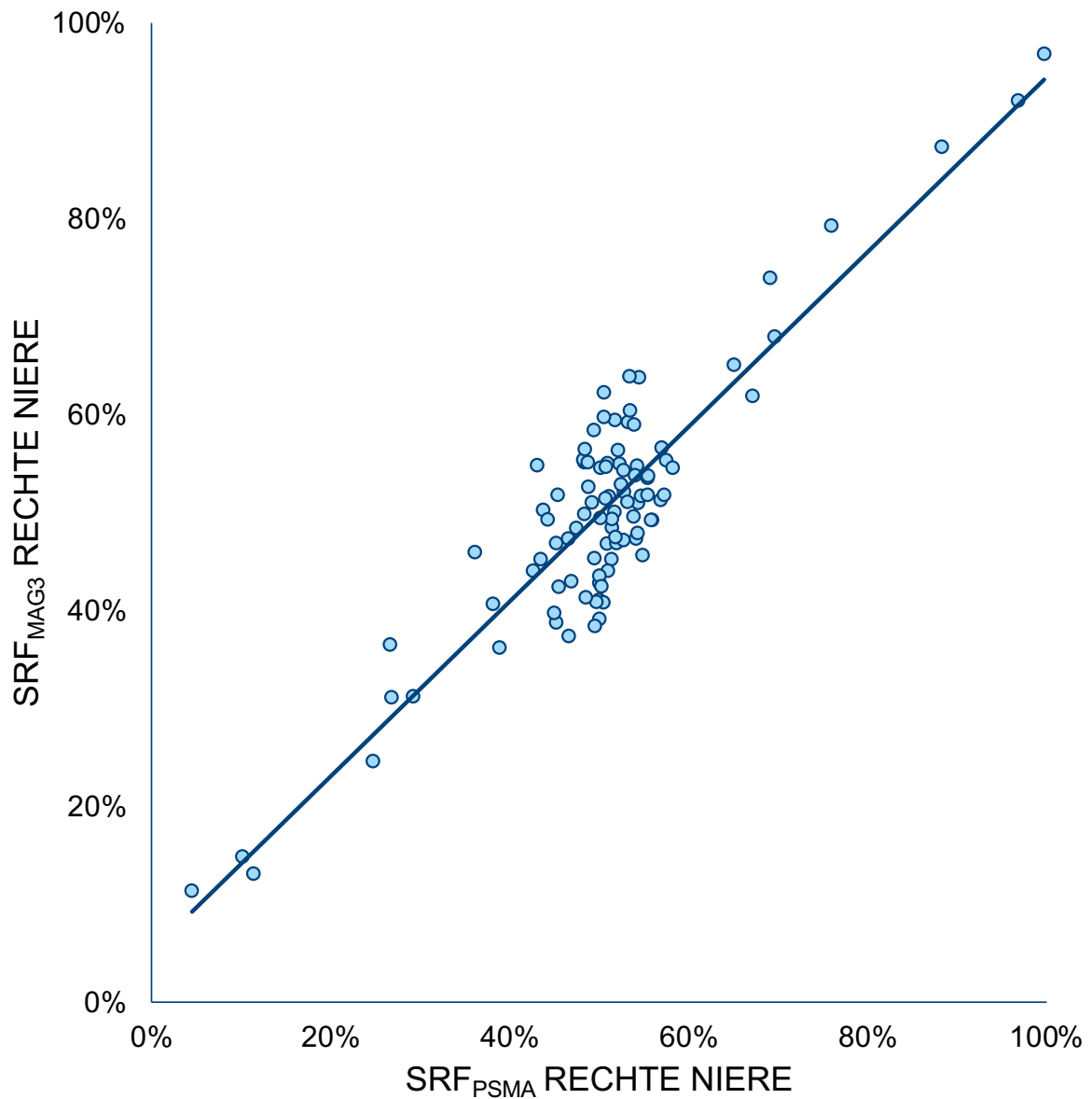


Abb. 16: Korrelation der SRF<sub>MAG3</sub> und der SRF<sub>P SMA</sub> der rechten Niere mit  $r=0,91$  ( $p<0,001$ ).

Die durchgeführte Bland-Altman-Analyse zeigte eine Übereinstimmung der beiden Methoden mit einem durchschnittlichen Abweichen von 0,2 % mit einem Konfidenzintervall -11 % bis 11,4 % zwischen den Methoden. Graphisch zeigt der daraus erstellte Bland-Altman-Plot die Übereinstimmung der was auch graphisch gut zu erkennen ist (Abb. 17).

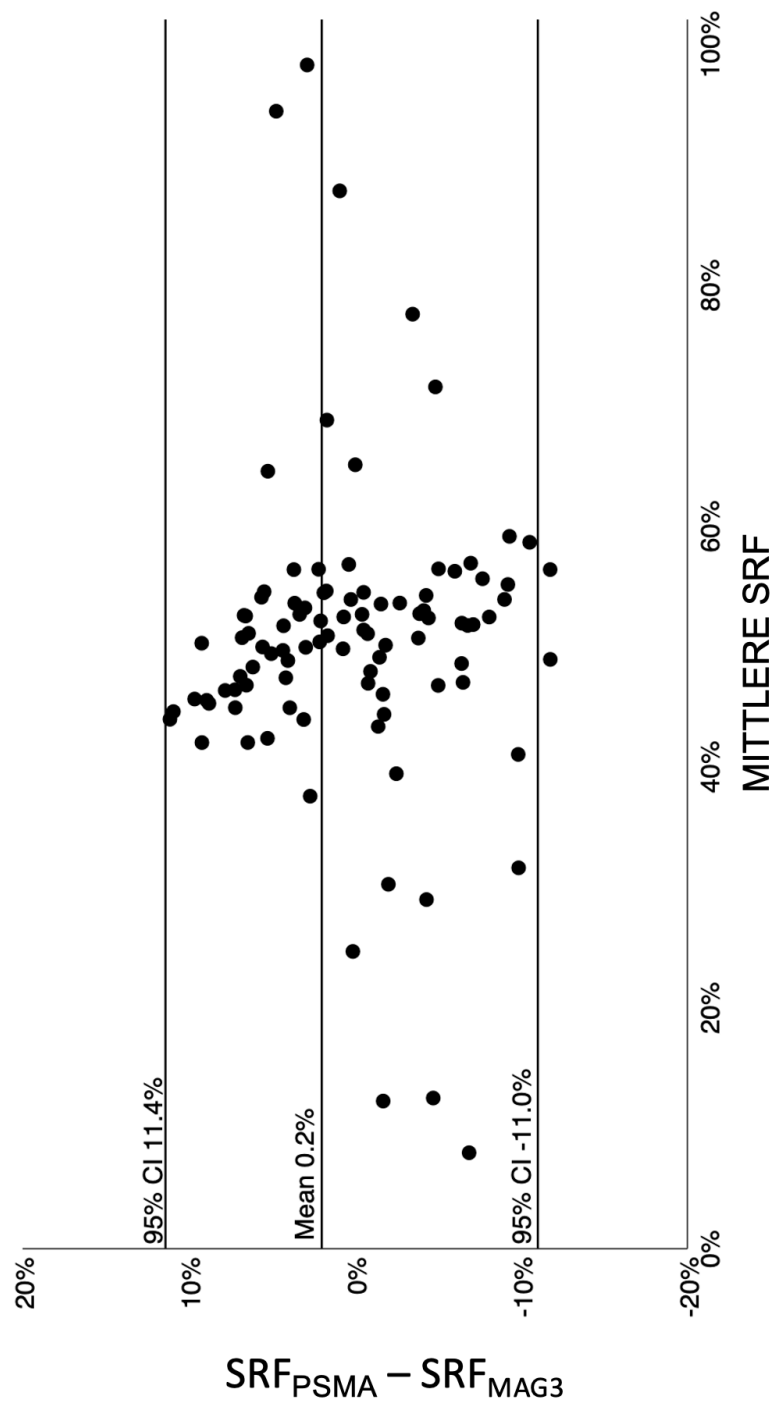


Abb. 17: Bland-Altman-Plot des gesamten Patientenkollektivs



## 4.2 Patienten mit erhaltener Nierenfunktion

Neben dem Gesamtkollektiv wurden die beiden gebildeten Subgruppen separat untersucht. Für die Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min}$ ) ist das Ergebnis der deskriptiven Statistik in Tabelle 6 zu sehen. Die durchschnittliche SRF der rechten Niere auf Basis der MAG3-Szintigraphien betrug 50,4 % mit einer Spannweite von 13,1 – 96,8 %. Dementgegen betrug die durchschnittliche SRF basierend auf der PSMA-PET Untersuchung 50,3 % mit einer Standardabweichung von 10,3 %-Punkten. Die Spannweite bei den Ergebnissen dieser Methode betrug 11,4 – 99,7 %.

*Tabelle 6: Vergleich der deskriptiven Statistiken beider Untersuchungsmethoden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Deskriptiver Vergleich der Werte der rechten Niere.*

Untersuchungsmethode	Mittelwert (%)	SD (%)	Min (%)	Max (%)
$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET	50,3	10,0	11,4	99,7
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG-3 Szintigraphie	50,4	10,3	13,1	96,8

Der berechnete Pearson-Korrelationskoeffizient in dieser Gruppe betrug  $r = 0,81$  bei einer hohen Signifikanz ( $p < 0,001$ ). In Abb. 18 ist die Korrelation zwischen den SRF der rechten Nieren aus beiden Untersuchungen graphisch dargestellt. Durch die Dichte der Punkte um den Mittelpunkt der Abbildung ist außerdem zu sehen, dass ein Großteil der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion eine ausgeglichene seitengetrennte Nierenfunktion aufweist.

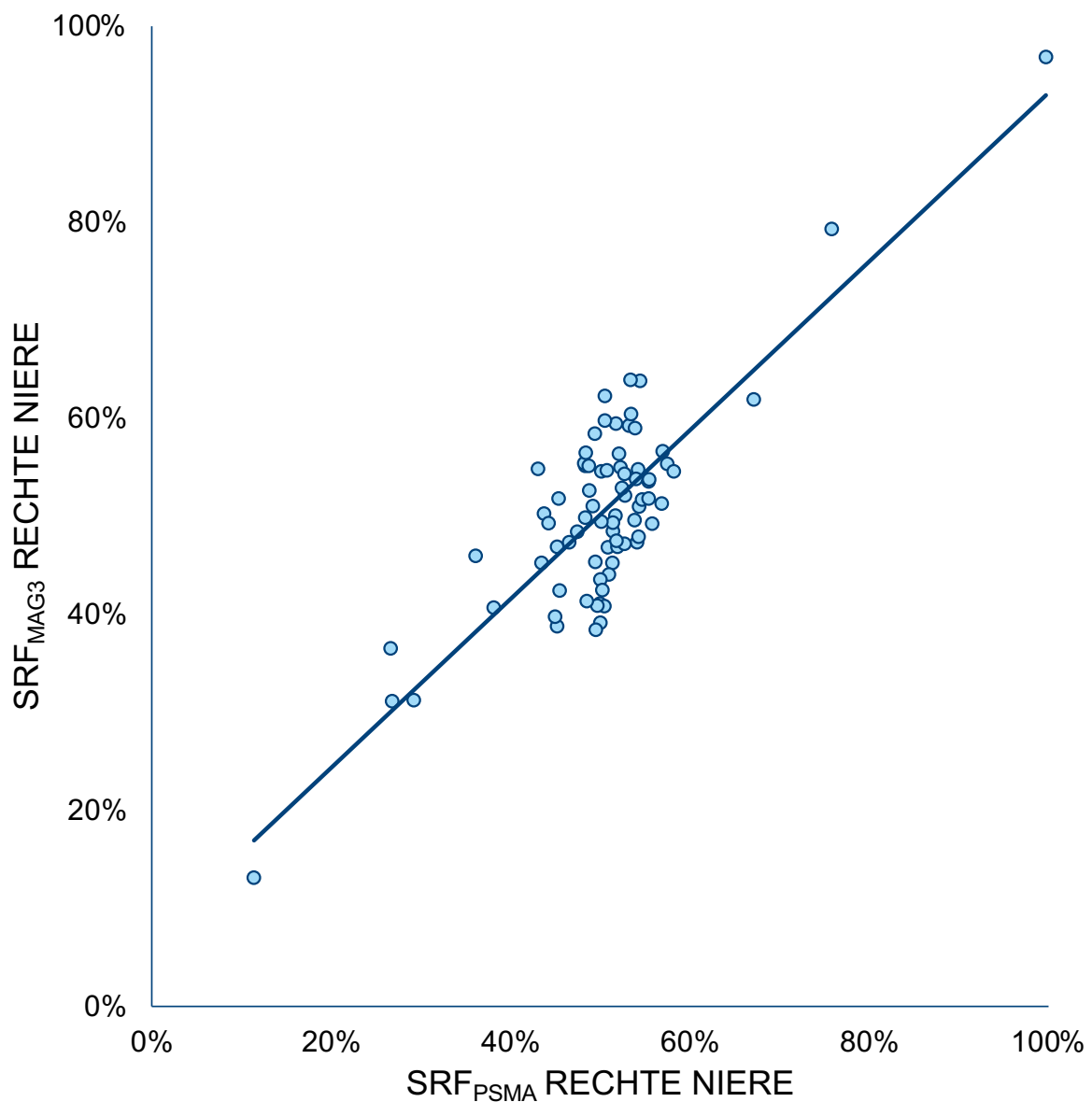


Abb. 18: Korrelation der  $SRF_{MAG3}$  und  $SRF_{PSMA}$  der rechten Niere mit  $r=0,81$  ( $p < 0,001$ ) bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion

In der durchgeführten Bland-Altman-Analyse zeigte sich eine durchschnittliche Abweichung der beiden Untersuchungen von -0,2 %-Punkten. Bis auf zwei Ausnahmen liegen alle ermittelten Abweichungen im Bereich von zwei Standardabweichungen [CI -11,8 %; 11,6 %]. Der erstellte Bland-Altman-Plot (Abb. 19) gibt diesen Zusammenhang graphisch wieder.

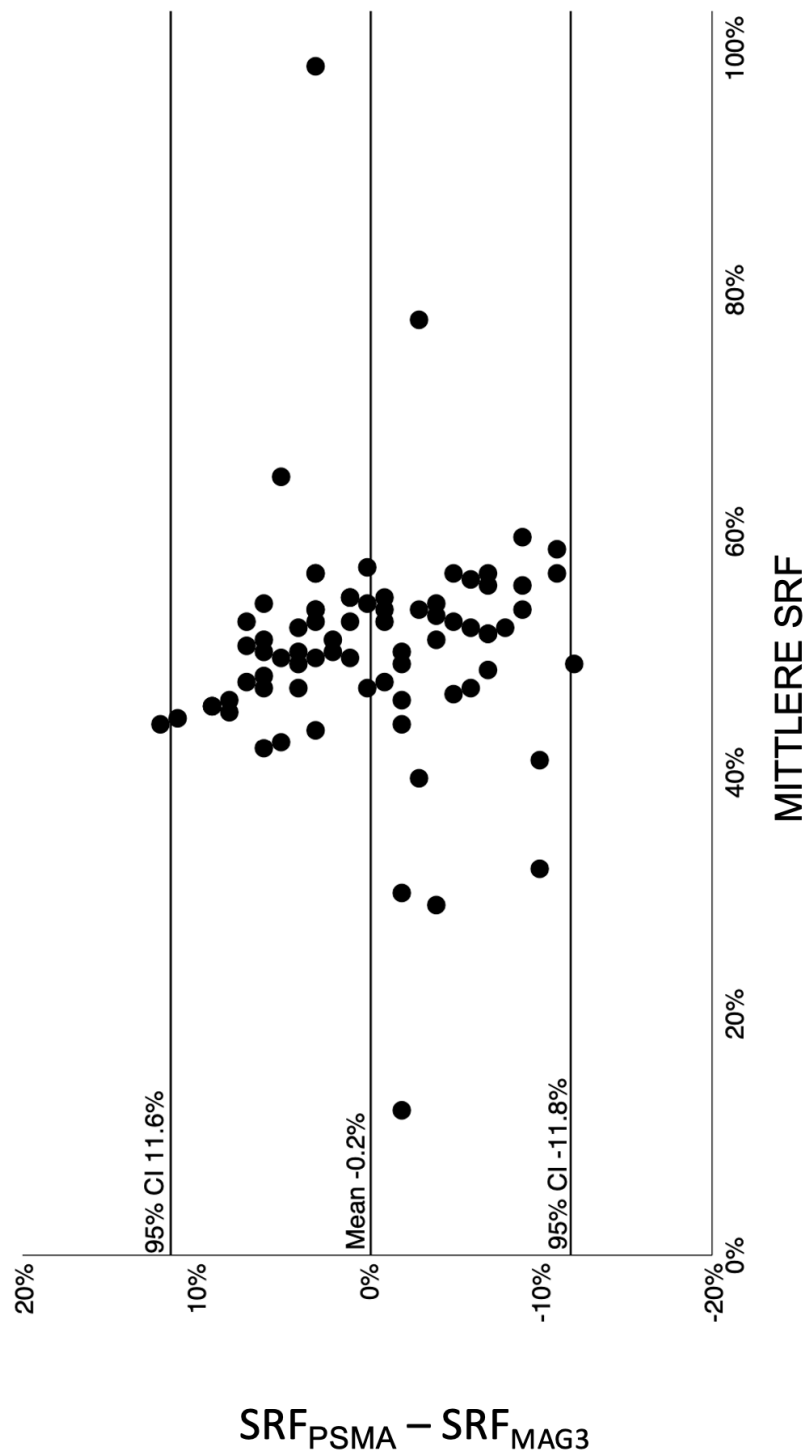


Abb. 19: Bland-Altman-Plot der Patienten mit normaler Nierenfunktion

### 4.3 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Für die Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min) wurde ebenfalls eine deskriptive Statistik, analog zum gesamt Kollektiv und der ersten Subgruppe, durchgeführt. Hierbei betrug der Mittelwert, der mit der MAG3-Szintigraphie erhobenen SRF 49,8 %. Demgegenüber betrug der Mittelwert der SRF, abgeleitet aus dem PSMA-PET 51,4 %. Die Standardabweichungen der beiden Methoden betragen hierbei 20,2 %-Punkte (MAG3-Szintigraphie) und 21,5 %-Punkte (PSMA-PET). Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 7 dargestellt.

*Tabelle 7: Vergleich der deskriptiven Statistiken beider Untersuchungsmethoden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (rechte Niere)*

Untersuchungsmethode	Mittelwert (%)	SD (%)	Min (%)	Max (%)
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11 PET	51,4	21,5	4,53	96,8
<sup>99m</sup> Tc-MAG-3 Szintigraphie	49,8	20,2	11,4	92,1

Der Pearson-Korrelationskoeffizient beträgt in dieser Subgruppe  $r = 0,98$  bei einer hohen Signifikanz ( $p < 0,001$ ). In Abb. 20. ist diese Korrelation graphisch dargestellt. Entgegen der Subgruppe der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion ist hier, in der Subgruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, eine deutlich breite Verteilung der erhobenen Werte der SRF zu sehen.

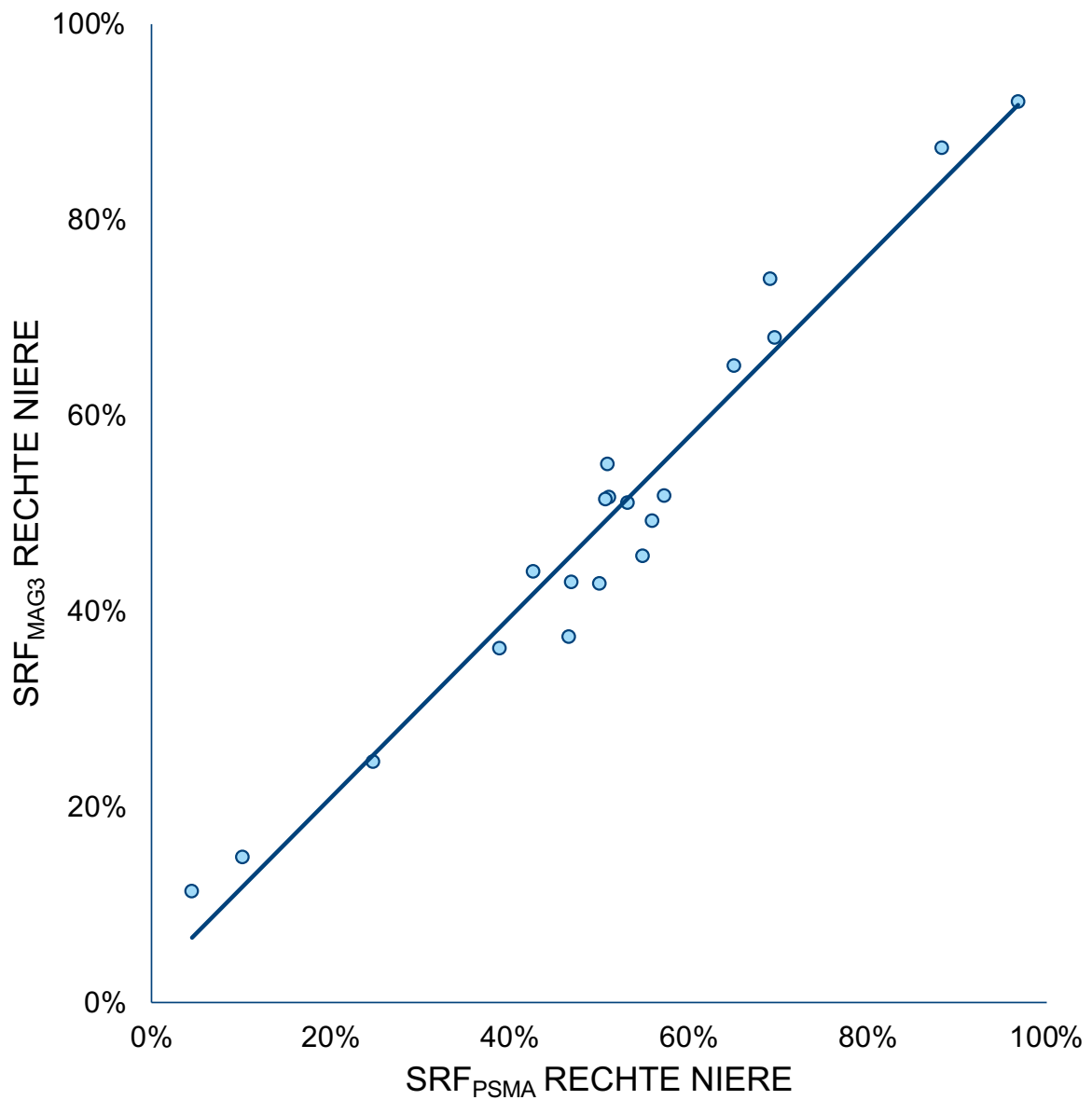


Abb. 20: Korrelation der  $SRF_{MAG3}$  und  $SRF_{PSMA}$  der rechten Niere mit  $r=0,98$  ( $p < 0,001$ ) der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

In der Bland-Altman-Analyse errechnet sich eine mittlere Differenz der beiden Untersuchungen von 1,8% bei einer Konfidenzinterball von -7,2 % bis 10,8 %. In der graphischen Darstellung, dem Bland-Altman-Plot (Abb. 21), ist zu erkennen, dass die Unterscheidungen der SRF aus den beiden Untersuchungen allesamt im Koinzidenzintervall liegen.

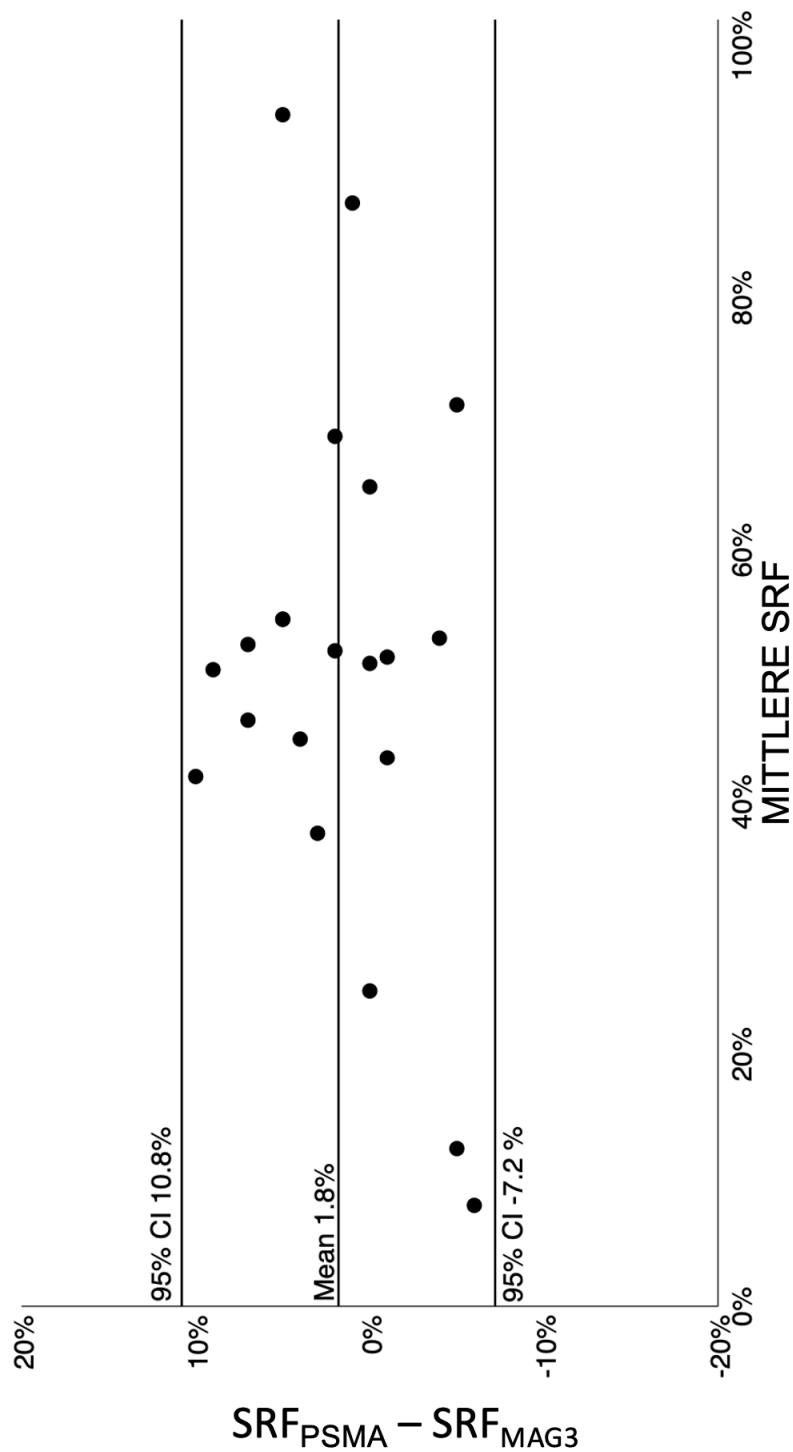


Abb. 21: Bland-Altman-Plot der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

#### 4.4 Reno-ureterale Stauungen

Bei n = 14 Patienten (14,4 % des Gesamtkollektives) ist in den MAG3-Szintigraphien eine reno-ureterale Stauung detektiert worden. Dafür wurden die in Absatz 3.2.3 definierten Kriterien für einseitige Stauungen des Ureters und Nierenbeckens herangezogen.

Untersuchungsmethode	Stauungen	Gesamtzahl der Patienten	Prozentualer Anteil
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11 PET	13	97	13,4%
<sup>99m</sup> Tc-MAG-3 Szintigraphie	14	97	14,4%

Im PSMA-PET/CT konnten 13 Stauungen mit den von uns definierten Kriterien erkannt werden, was einem Anteil am Gesamtkollektiv von 13,4 % entspricht. Dabei waren die beiden Untersucher bei allen N = 97 Patienten gleicher Meinung, ob eine reno-ureterale Stauung vorliegt oder nicht. Abb. 22 zeigt beispielhaft einen detektierten Rückstau in einer PSMA-PET.

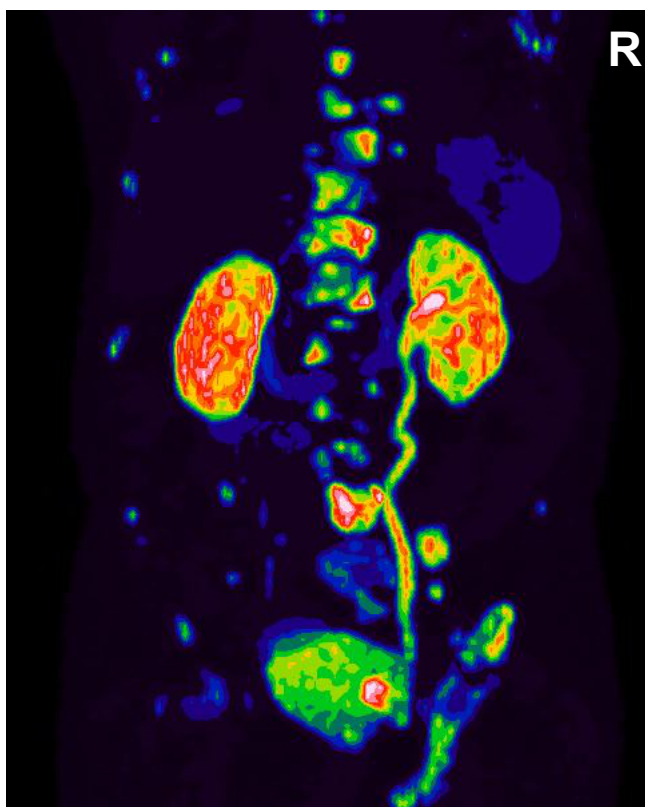


Abb. 22: Reno-ureterale Rückstau in der PSMA-PET

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Patienten, bei denen ein reno-ureterale Harnstau festgestellt wurde.

Tabelle 8: Übersicht der Patienten mit detektiertem Harnstau

ID	Alter (Jahre)	PSA	eGFR (ml/min)	Zeitlicher Abstand (Tagen)	Stauung <sub>MAG3</sub>	Stauung <sub>PSMA</sub>	
						Unter-sucher <sub>1</sub>	Unter-sucher <sub>2</sub>
2	77	1285	82,7	16	Ja	Ja	Ja
8	77	824	72,5	1	Ja	Ja	Ja
9	69	34	72,9	26	Ja	Ja	Ja
18	86	31,4	26,8	0	Ja	Ja	Ja
21	62	681	80,8	6	Ja	Ja	Ja
27	70	101	54,5	12	Ja	Ja	Ja
35	70	183	51,4	13	Ja	Ja	Ja
41	77	431	34,5	28	Ja	Nein	Nein
43	80	343	28,6	21	Ja	Ja	Ja
59	83	227	68,1	1	Ja	Ja	Ja
72	68	564	86,6	0	Ja	Ja	Ja
75	59	1149	117,1	0	Ja	Ja	Ja
85	75	471	40,3	0	Ja	Ja	Ja
88	61	1171	76,2	1	Ja	Ja	Ja



## 4.5 Abschätzung der totalen GFR

Im Vergleich des gesamten Tracer-Uptakes der Nieren und der errechneten eGFR zeigte die statistische Analyse kein signifikantes Ergebnis. Es konnte lediglich eine moderat positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,41$  zwischen den verglichenen Werten gefunden werden. Im Scatterplot Abb. 23 ist der Zusammenhang der erhobenen Werte graphisch dargestellt.

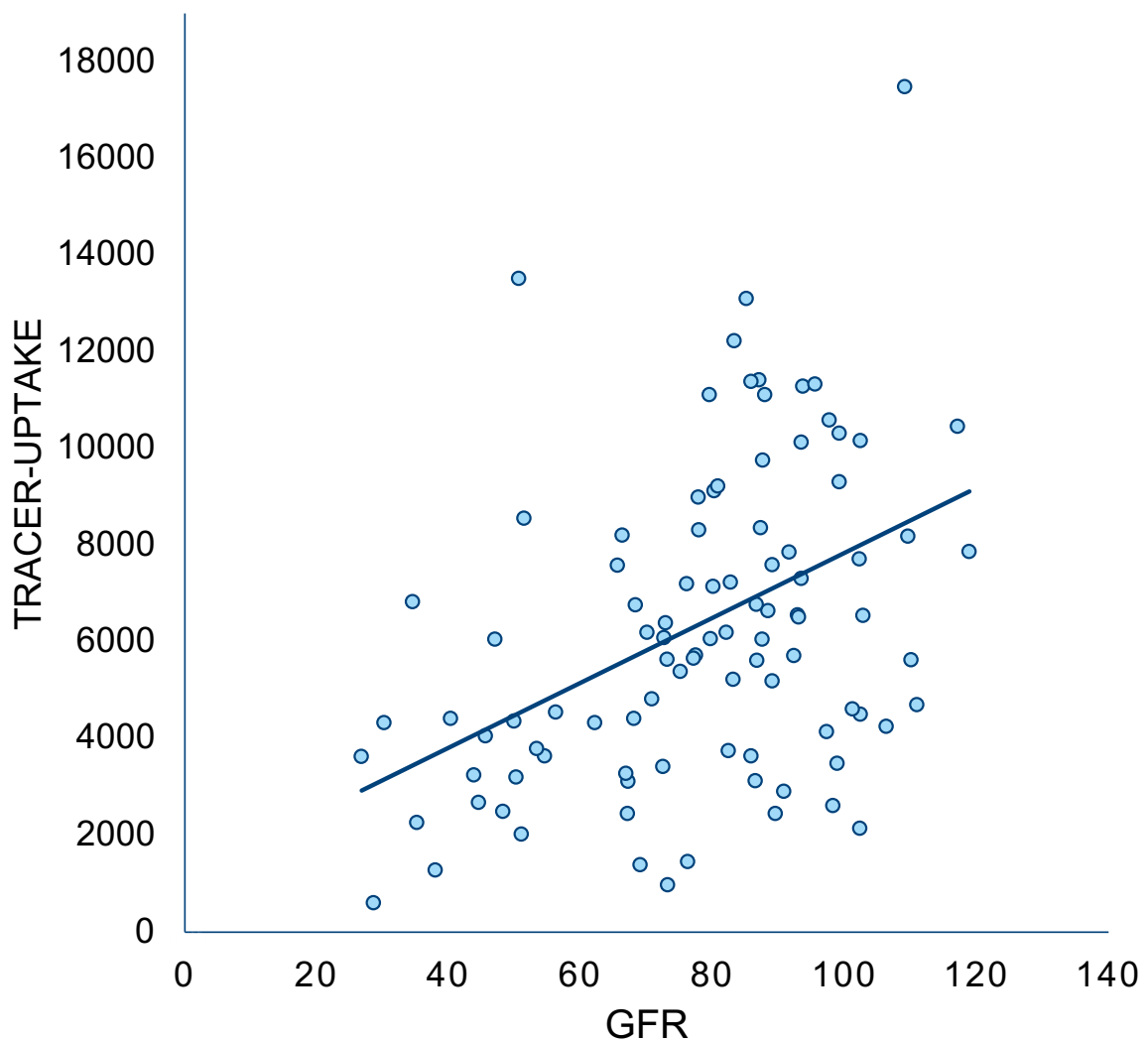


Abb. 23: Korrelation zwischen der errechneten Glomerulären Filtrationsrate und dem PSMA-Tracer-Uptake beider Nieren

## 5 Diskussion

### 5.1 Bestimmung der SRF

Als erste Arbeit, die diesen Zusammenhang untersucht, zeigt diese retrospektive Studie an N = 97 Patienten, dass die PSMA-gezielte Radioligandenbildgebung eine Beurteilung der SRF erlaubt. Dieser Zusammenhang konnte mit Hilfe einer Doppelbeurteilung der SRF durch eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET und eine Standardnierenzintigraphie mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 gezeigt werden. Es wird ein erster Beweis dafür geliefert, dass die renale PSMA-Expression in den proximalen Tubuli der Niere ein Marker für funktionelles Nierengewebe ist.

Die vorgestellten Ergebnisse dieser Studie sind von besonderem Interesse für das Management vor und nach der Behandlung von mCRPC-Patienten, bei denen die PSMA-PET/CT eine häufig durchgeführte bildgebende Methode für Staging und Restaging ist. Mit den vorgestellten neuen Erkenntnissen können diese PSMA-PET/CTs zur Berechnung der SRF zu Beginn der PSMA-RLT und zur Erkennung einseitiger Veränderungen während der Nachsorge verwendet werden, die möglicherweise durch tumorobstruktive Nephropathien oder therapieinduzierte Nephrotoxizität induziert werden. Eine zusätzliche MAG3-Szintigraphie könnte, auf Basis dieser Studienergebnisse, zur Therapieplanung einer PSMA-RLT durch eine PSMA-PET abgelöst werden und somit die Patienten vor zusätzlicher Strahlenbelastung und vor den Unannehmlichkeiten der Untersuchung selbst bewahren.

#### 5.1.1 Vergleich zu etablierten Verfahren

Als Legitimation aller bildgebenden Verfahren zur Bestimmung der SRF dient der Vergleich der jeweiligen Methode zur, mit Hilfe des Kreatinins im 24h-Sammelurin, berechneten SRF. Hierbei wurden die beiden Ureteren katheterisiert und für beide Nieren die GFR berechnet. Daraus kann die SRF abgeleitet werden. Piepsz et al. und Chanard et al. ebneten so, wenn auch nur mit geringer Patientenzahl, den Weg zur Nutzung einer neuen Standardmethode zur Bestimmung der SRF, indem sie in ihren Studien hohe Korrelationen zwischen den erhobenen SRF aus invasiver und nuklearmedizinischer Diagnostik, hier der DTPA-Szintigraphie, darstellen konnten [24,105]. Neben der Szintigraphie mit DTPA, etablierten sich weitere

nuklearmedizinische Verfahren durch die Nutzung von DMSA und MAG3. Die erhobenen SRF in den verschiedenen Untersuchungen unterscheiden sich voneinander nur in geringem Umfang, welcher für den klinischen Alltag von geringer bzw. keiner Bedeutung ist [32].

Die in dieser Studie berechnete hochsignifikante Korrelation ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,001$ ) von  $\text{SRF}_{\text{PSMA}}$  und  $\text{SRF}_{\text{MAG3}}$  reiht sich dabei in die erhobenen Korrelationen zwischen etablierten Methoden zur Beurteilung der seitengetrenten Nierenfunktion ein. Im Vergleich erreichen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA- und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphien Korrelationen im Bereich von  $r = 0,82 - 0,99$  [4,6,8,90]. Miyazaki et al. und Momin et al. erreichen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,83$  und  $r = 0,99$  [24,94,96,105]. Tabelle 9 gibt eine Übersicht miteinander korrelierter Methoden zur Bestimmung der GFR.

Dabei zeigt sie Subgruppenanalyse, dass bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion die Korrelation mit  $r = 0,81$  und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Korrelation mit  $r = 0,98$  ebenfalls im Bereich der Korrelationen zwischen bereits etablierten Verfahren liegen. Hierbei fällt auf, dass die Ergebnisse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion über dem der Patienten mit erhaltender Nierenfunktion und dem Gesamtkollektiv liegt.

An vielen Stellen in der klinischen Praxis und Forschung wird heutzutage auch das seitengetrente Nierenvolumen (SRV), also das Verhältnis der Parenchymvolumina der Nieren genutzt und der seitengetrenten Nierenfunktion gleichgestellt. In Tabelle 9 sind diese Methoden zur Messung des seitengetrenten Nierenvolumens etablierten Verfahren der Bestimmung der SRF gegenübergestellt. So konnten Yura et al. in einem Vergleich zwischen der  $\text{SRF}_{\text{DTPA}}$  und der sonographischen Bestimmung des Nierenvolumens einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,83$  bestimmen [149]. Weitz et al., die die  $\text{SRF}_{\text{MAG3}}$  mit einer sonographischen Methode verglichen, erzielten einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,98$  [141]. Vergleiche zwischen seitengetrenten Nierenfunktionen, welche mit einer DTPA- oder DMSA-Szintigraphie mit einer Computertomographie durchgeführt wurden, erreichten Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,84 - 0,87$  [84,94,120,128]. Lange et al. verglichen die  $\text{SRF}_{\text{MAG3}}$  mit dem SRVMRT und erreichen dabei einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,67$  [82].

Diese Methoden zur Abschätzung der SRF werden von den jeweiligen Autoren der Studien als, unter klinischen Gesichtspunkten, valide Alternativen zu den klassischen Bestimmungsmethoden eingeschätzt. Dabei liegen jedoch die Korrelationen niedriger und die vorhandenen Bland-Altman-Analysen zeigt höhere Abweichungen als in der hier durchgeführten Erhebung. *Siedek et al.* fasst verschiedene Untersuchungen zur Validierung des SRV zusammen [121].

Die untersuchte Methode scheint im Vergleich zu den rein auf dem Volumen basierenden Verfahren eine übergeordnete Stellung einzunehmen, sodass die Bestimmung der SRF durch die Hinzunahme des PSMA-Tracer-Uptakes als exakteres Verfahren einzustufen ist.

Tabelle 9: Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der SRF.

<b>a Vergleich zwischen invasiven und nuklearmedizinischen Methoden zur SRF-Bestimmung</b>					
Autoren	Jahr	N	Methode 1	Methode 2	r
Piepsz et al. [105]	1978	19	U. Katheter	DTPA	0,94
Chanard et al. [24]	1982	14	U. Katheter	DTPA	0,94

<b>b Vergleich zwischen zwei nuklearmedizinischen Methoden zur SRF-Bestimmung</b>					
Autoren	Jahr	N	Methode 1	Methode 2	r
Llams-Elvira et al. [90]	1989	100	MAG3	DMSA	0,97
Bair et al. [8]	1995	37	MAG3	DMSA	0,82 - 0,99
Ardela Diaz et al. [6]	2002	138	MAG3	DMSA	0,92 - 0,96
Miyazaki et al. [94]	2010	60	DMSA	DTPA	0,83
Aktas et al. [4]	2010	19	MAG3	DMSA	0,84
Momin et al. [96]	2018	50	DMSA	DTPA	0,99

<b>c Vergleich zwischen einer etablierten Methode und einer rein bildgebenden Methode zur SRF-Bestimmung</b>					
Autoren	Jahr	N	Methode 1	Methode 2	r
Yura et al. [149]	1991	21	DTPA	Sonographie	0,83
Miyazaki et al. [94]	2010	60	DMSA	CT	0,91
Weitz et al. [141]	2013	85	MAG3	Sonographie	0,98
Helck et al. [52]	2014	7	MAG3	CT-Angio	0,84
Lee et al. [84]	2017	51	DMSA	CT	0,89
Lange et al. [83]	2018	100	MAG3	MRT	0,67
Suraweck et al. [128]	2019	109	DTPA	CT	0,95 – 0,97
Shi et al. [120]	2020	62	DTPA	CT	0,84

<b>d Vorliegende Studie</b>					
	2020	97	PSMA	MAG3	0,91

*r*, Korrelationskoeffizient; *U. Katheter*, beidseitiger ureteraler Katheter; *DTPA*, 99mTc-DTPA-Szintigraphie; *MAG3*, 99mTc-MAG3-Szintigraphie; *DMSA*, 99mTc-DMSA-Szintigraphie; *CT-Angio*, Angio-Computertomographie; *PSMA*, 68Ga-PSMA-11-PET.

Auch die erstellten Bland-Altman-Analysen werden Bland-Altman-Analysen, welche bereits etablierte Verfahren miteinander vergleichen, gegenübergestellt. Die vorliegende Analyse des Gesamtkollektives, die eine mittlere Differenz von 0,2 % bei einem 95%-CI von [-11,0 %; 11,4 %] ergab, verdeutlicht, dass die aus dem PSMA-PET abgeleitete SRF in guter Übereinstimmung mit der etablierten, durch MAG3-Szintigraphien bestimmte SRF steht. Bei Patienten mit einer ausgeglichenen SRF, also einem Anteil der rechten Niere von 40-60% an der gesamten Nierenfunktion fällt in der Auswertung eine Abweichung von bis zu 11,2%-Punkten auf. Diese beobachtete Abweichung in einer Größenordnung von ungefähr 10% ist dabei innerhalb des weitgehend symmetrischen bilateralen Nierenfunktionsbereichs klinisch wenig relevant und ähnelt den Abweichungen aus Bland-Altman-Analysen anderer in Tabelle 9 genannter Autoren [94,96].

Im Bereich der asymmetrischen bilateralen Nierenfunktion ( $SRF_{\text{rechte Niere}} < 40\%$  oder  $> 60\%$ ) zeigen sich noch geringere Abweichungen. Es fällt somit eine deutliche Übereinstimmung der erhobenen SRF an den Rändern der SRF im Bland-Altman-Plot auf. Die asymmetrische Nierenfunktionsverteilung kann also mittels PSMA-Bildgebung hinreichend genau quantifiziert werden.

Darüber hinaus wird die Korrelation und Bland-Altman-Übereinstimmung von  $SRF_{\text{PSMA}}$  und  $SRF_{\text{MAG3}}$  durch die Gesamtnierenfunktion nicht beeinflusst, wie unsere Subgruppenanalyse von Patienten mit normaler und reduzierter Nierenfunktion darlegt, die ähnliche Ergebnisse zeigen. Bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion beträgt hierbei die mittlere Differenz -0,2 %-Punkte bei einem 95%-CI von 11,8 %; 11,6 % und weicht somit nur wenig vom Gesamtkollektiv ab. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die mittlere Abweichung 1,8 %-Punkte bei einem im Vergleich kleineren 95%-CI von -7,2 % bis 10,8 %. Auch graphisch ist dabei, ähnlich zu der schon beschriebenen höheren Korrelation in dieser Subgruppe, zu erkennen, dass die vorgestellte Methode bei eingeschränkter Nierenfunktion eher genauere Ergebnisse liefert als im Gesamtkollektiv.

## 5.2 Detektion reno-ureteraler Stauungen

Die vorliegende Studie wurde die Möglichkeit eine postrenale Obstruktion in der PSMA-PET/CT zu erkennen untersucht. Wie in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** aufgeführt, sind die Sonographie, Ausscheidungsurographie und die Nierenszintigraphie aktuell die Standardverfahren zur Detektion eines Harnstaus. Gerade für mCRPC Patienten unter PSMA-RLT ist es wichtig, Veränderungen und Störungen des Harntraktes zuverlässig und zeitnah zu erkennen.

Ein Harnstau konnte im überwiegenden Teil der Fälle (13/14; 92,9%) zuverlässig auch durch eine PSMA-Bildgebung detektieren werden. Dabei gab es in der Auswertung der PSMA-PET/CT Bilder keine Abweichungen zwischen den beiden Untersuchern, die die Auswertung vornahmen, was für eine hohe Interobserver-Reliabilität der Methode spricht.

Resultierend hat die Studie gezeigt, dass in der PSMA-PET/CT Bildgebung eine reno-uretrale Stauung ohne größere technische Auswertung, alleine durch die Begutachtung des Nierenbeckens und der Harnleiter erkannt werden kann.

Lediglich bei Patient Nummer 41 konnte die postrenale Obstruktion in der PSMA-PET/CT nicht erkannt werden. Bei diesem Patient betrug der zeitliche Abstand zwischen der Nierenszintigraphie und der PSMA-PET/CT 28 Tage. In dieser Zeit zwischen den Untersuchungen ist es möglich, dass ein in der Szintigraphie detektierter Harnstau, bis zur Durchführung der PSMA-PET nicht mehr vorgelegen hat.

Da die Planung einer PSMA-RLT eines Patienten mit mCRPC eine PSMA-PET/CT voraussetzt, kann diese also, neben einem aktuellen Staging der Grunderkrankung und der eigentlichen Therapieplanung, außerdem unmittelbar zur Beurteilung des Harnabflusstraktes genutzt werden.

### 5.3 Abschätzung der totalen GFR

In der vorliegenden Arbeit wurde, wie in Kapitel 3.4 beschrieben, ein Zusammenhang zwischen dem parenchymalen, renalen Tracer-Uptake und der totalen Nierenfunktion, ausgedrückt durch die eGFR, hergestellt. Wie in Kapitel 4.4 beschrieben, konnte lediglich eine moderat-positive Korrelation der Werte zueinander hergestellt werden. Sowohl der Scatterplot als auch der errechnete Korrelationskoeffizient nach Pearson deuten auf diese moderate positive Korrelation der Werte hin, was die Möglichkeit einer Berechnung der totalen GFR aus der Auswertung der PSMA-PET-Bilder erschweren könnte.

Dies hat möglicherweise verschiedene Ursachen. Zum einem stand ein Teil der eingeschlossenen Patienten vor Initiierung einer RLT mit PSMA-Liganden, der andere Teil der Patienten hatte bereits Zyklen dieser Therapie hinter sich. Vor, während und nach diesen unterschiedlich intensiven Radioligandentherapien muss von unterschiedlichen Reaktionen des Prostatagewebes und auch der extraprostatatischen PSMA-Expression ausgegangen werden. Abgesehen vom Prostatagewebe werden im Vergleich zu anderen Geweben nach einer PSMA-Radionuklidtherapie hauptsächlich die Speicheldrüsen und das Nierengewebe durch die Therapie mit Strahlung geschädigt. Auf die Nieren entfallen, durch die PSMA-Expression dieser, pro Zyklus RLT im Mittel  $0,5 \pm 0,2$  Gy/GBq absorbierte Dosis [76]. Bei unterschiedlichen Gesamtdosen der Therapiezyklen kann von einer unterschiedlichen Auswirkung auf das Gewebe ausgegangen werden. Daher kann auch hier von einer Variablen ausgegangen werden, welche die Gesamtexpression des PSMA in den Tubuluszellen interindividuell beeinflusst und damit das Bestimmen der Gesamt-GFR deutlich beeinträchtigen könnte.

Außerdem muss von einer interindividuell unterschiedlich starken PSMA-Expression in den renalen Tubuluszellen ausgegangen werden, was zuvor in der Arbeit von *Ferreira et al.* [37] beschrieben wurde. In dieser Arbeit wurden die renalen  $SUV_{Peak}$ -Werte von 34 Patienten erhoben. Bei einem Mittelwert von 59,6 betrug die Standardabweichung 14,8 und der Variationskoeffizient knapp 25%, was auf eine breite Streuung der erhobenen SUVs hindeutet [37]. Ein weiterer Grund, weshalb nur eine moderate Korrelation zwischen diesen Werten identifiziert werden konnte, könnten die unterschiedlichen Vortherapien und Komedikation darstellen, welche die



Patienten des Kollektivs erhalten haben. So hat die große Mehrheit der Patienten eine ADT oder Therapie mit Inhibitoren des Androgenrezeptorsignalweges (Enzalutamid, Abiraterone) erhalten bzw. wurde zum Zeitpunkt der Untersuchungen weiterhin mit diesen therapiert.

## 5.4 Bedeutung für den klinischen Alltag

Die beschriebenen Ergebnisse haben vor Allem klinische Bedeutung im Bereich der onkologischen Nuklearmedizin, genauer bei der Behandlung von Patienten mit einem mCRPC. Gerade wenn Patienten vor einer PSMA-RLT stehen oder bereits mit einem PSMA-Liganden therapiert werden, muss die Funktion der Nieren betrachtet und im Verlauf beobachtet werden. Standard hierzu ist zur Zeit die Durchführung einer MAG3-Nierenzintigraphie, um die prätherapeutische seitenge trennte Nierenfunktion zu erfassen, Verschlechterungen der Nierenfunktion im Verlauf festzustellen sowie postrenale Stenosen des Harnabflusstraktes zu erkennen [36,75].

Die Durchführung einer Nierenzintigraphie ist mit einigen Unannehmlichkeiten und Risiken für den Patienten vergesellschaftet. Die Dauer der Untersuchung beträgt hierbei 25-60 Minuten. Diese Untersuchungszeit muss ruhig liegend auf einer Liege bzw. direkt auf der Kollimatoroberfläche verbracht werden [46]. Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der Patienten unter Knochenmetastasen, meist in der Wirbelsäule, leiden, welche sich als sehr schmerzhaft präsentieren können. Im vorliegenden Patientenkollektiv leiden 90 von 97 Patienten unter diesen schmerzbehafteten Knochenmetastasen. Daneben geht eine Nierenzintigraphie auch mit einer Strahlenexposition einher, welche den Patienten erspart werden kann. Außerdem werden durch einen möglichen Wegfall der Nierenzintigraphie weitere allgemeine Risiken einer zusätzlichen medizinischen Untersuchung, wie beispielsweise Blutungen, Infektionen oder allergische Reaktionen minimiert werden.

Durch die Ableitung der SRF sowie der Kontrolle des Harnabflusstraktes auf postrenale Stauungen, erhoben aus einem PSMA-PET, bleiben den schwerkranken Patienten erhebliche Unannehmlichkeiten und weitere Untersuchungsrisiken erspart. Wenn sich die vorgelegten Ergebnisse in größer Studien bestätigen, kann die Bestimmung der SRF aus einer PSMA-PET/CT standartmäßig in das Management einer mCRPC implementiert werden und auch in anderen Patientenkollektiven Anwendung finden. Womöglich kann sogar auf die MAG3-Szinigraphien zur Kontrolle der Nierenfunktion verzichtet werden.

## 5.5 Limitationen

Zur vorliegenden Studie können Limitationen festgestellt werden. Der retrospektive Charakter und die Anzahl der Patienten (n=97) können die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Die Studie umfasst außerdem keinen repräsentativen Querschnitt der Normalbevölkerung, da nur Männer mit fortgeschrittenem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs untersucht wurden. Dies kann als eine weitere Einschränkung für generalisierende Schlussfolgerungen angesehen werden.

Des Weiteren sind Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe 5.3) vor, während und nach PSMA-RLT in die Studie eingeschlossen, was den Vergleich zwischen den Untersuchungsergebnissen einschränkt. Weiterhin ist auch der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der Nierenzintigraphie und der Durchführung der PSMA-PET mit einer Spannweite von 0-30 Tagen sehr variabel. Gerade bei dem Vergleich eines Harnstaus in den beiden Untersuchungen könnte ein geringerer zeitlicher Abstand validere Ergebnisse hervorbringen.

Zur Bestätigung der Ergebnisse wäre eine größere confirmatorische Studie, mit festgelegten zeitlichen Abständen zwischen den Untersuchungen sowie einer Subgruppierung der Patientin abhängig von ihren Vortherapien, in hohem Maße gerechtfertigt.

## 6 Schlussfolgerung

Die Expression des renalen tubulären PSMA erlaubt die Beurteilung der seitengetrenten Nierenfunktion (SRF) mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT-Bildgebung. Die mittels PSMA-PET/CT und MAG3-Szintigraphie abgeleitete SRF zeigt eine hohe Übereinstimmung und den beobachteten Abweichungen kann nur eine geringe klinische Relevanz zugeschrieben werden. Auf eine zusätzliche MAG3-Szintigraphie zur Quantifizierung der relativen Nierenfunktion im Rahmen der Therapieplanung einer PSMA-gerichteten Radioligandentherapie kann möglicherweise verzichtet werden. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass das Erkennen einer reno-ureteralen Harnstauung in der PSMA-PET-Bildgebung ohne weitere bildgebende Untersuchungen möglich ist.

Um definitive Aussagen über den Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion aus der PSMA-Bildgebung und der klassischen Nierenzintigraphie treffen zu können, sind größere Analysen gerechtfertigt. Außerdem wäre die Durchführung einer ähnlichen Analyse mit gesunden, bzw. nicht an einem Prostatakarzinom erkrankten, Probanden sowie mit weiblichen Probandinnen sinnvoll, um eine verallgemeinernde Schlussfolgerung der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ziehen zu können.

In Zusammenschau bereits durchgeführter Studien und bei Bestätigung der vorgelegten Ergebnisse könnten so eine Großzahl an durchgeführten Nierenzintigraphien im Rahmen der Behandlung eines Prostatakarzinoms eingespart werden, was die Patienten schont und personelle, kapazitative und finanzielle Ressourcen spart.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Acheson ED (1964) ERYTHROPOIETIN. *Br Med J* 1:1060–1061
2. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM (2013) PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga]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* 40:486–495
3. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M, Claesener M, Eppard E, Gärtner F, Rogenhofer S, Schäfers M, Essler M (2015) Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 5:114
4. Aktaş GE, Inanir S (2010) Relative renal function with MAG-3 and DMSA in children with unilateral hydronephrosis. *Ann Nucl Med* 24:691–695
5. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Löwe B (2018) *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage edition. Thieme, Stuttgart
6. Ardelá Díaz E, Miguel Martínez B, Gutiérrez Dueñas JM, Díez Pascual R, García Arcal D, Domínguez Vallejo FJ (2002) [Comparative study of differential renal function by DMSA and MAG-3 in congenital unilateral uropathies]. *Cir Pediatr* 15:118–121
7. Aumüller G, Wolff W, Herausgeber (2010) *Anatomie: 208 Tabellen*; [mit DVD zum Präp.-Kurs]. 2., überarb. Aufl edition. Thieme, Stuttgart
8. Bair HJ, Becker W, Schott G, Kühn RH, Wolf F (1995) Is there still a need for Tc-99m DMSA renal imaging? *Clin Nucl Med* 20:18–21
9. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP (2019) Clinical Outcomes of 177Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med* 60:955–962
10. Barrett AJ (1997) Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). *Enzyme Nomenclature. Recommendations 1992. Supplement 4: corrections and additions (1997)*. *Eur J Biochem* 250:1–6
11. Bartenstein P, Haug A, Hünerbein R (2011) *PET (Positronen-Emissions-Tomografie)*. Georg Thieme Verlag URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/1086472#/ebook\\_1086472\\_SL44236004](https://eref.thieme.de/ebooks/1086472#/ebook_1086472_SL44236004)
12. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P,

- Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim C-S, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin M-E, Venner PM, Tombal B, PREVAIL Investigators (2014) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433
13. Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (2012) *Physiologie*. 2., überarbeitete Auflage edition. Thieme, Stuttgart
14. Bender R, Lange S (2007) What is the p-value? *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1:e15-16
15. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Eder M (2015) Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 56:914–920
16. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF (2008) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242–245
17. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami H-O, Johansson J-E, Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (2008) Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100:1144–1154
18. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami H-O, Johansson J-E, SPCG-4 Investigators (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708–1717
19. Blafox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, Taylor A, Thomsen HS, Volterrani D (1996) Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 37:1883–1890
20. Blafox MD, De Palma D, Taylor A, Szabo Z, Prigent A, Samal M, Li Y, Santos A, Testanera G, Tulchinsky M (2018) The SNMMI and EANM practice guideline for renal scintigraphy in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:2218–2228
21. Bubeck B, Brandau W, Steinbächer M, Reinbold F, Dreikorn K, Eisenhut M, Georgi P (1988) Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: II. Clinical evaluation of

- 99mTc MAG3 (99mTc mercaptoacetylglycylglycylglycine). *Int J Rad Appl Instrum B* 15:109–118
22. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kälble T, Parekh N, Georgi P (1990) Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG3 in humans. *J Nucl Med* 31:1285–1293
23. Caglar M, Gedik GK, Karabulut E (2008) Differential renal function estimation by dynamic renal scintigraphy: influence of background definition and radiopharmaceutical. *Nuclear Medicine Communications* 29:1002–1005
24. Chanard J, Ruiz JC, Liehn JC, Lemaire P, Brunois JP, Lardennois B, Valeyre J (1982) Assessment of divided renal function by renography. Validation in patients with separate urine collections from each kidney. *Clin Nephrol* 18:291–296
25. Chantler C, Barratt TM (1972) Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. *Archives of Disease in Childhood* 47:613–617
26. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41
27. Cohen MB, Pearman RO, Mims MM, Bland W (1963) Radioisotope Photoscanning of the Kidneys in Urologic Disease. *Journal of Urology* 89:360–365
28. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969–974
29. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382:2091–2102
30. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, TROPIC Investigators (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154
31. Dietlein M, Wschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg FA, Luster M Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4) - DGN-Handlungsempfehlung. DGN - Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 23
32. Dostbil Z, Pembegül N, Küçüköner M Comparison of split renal function measured by 99mTc-DTPA, 99mTc-MAG3 and 99mTc-DMSA renal scintigraphies in paediatric age

groups. 6

33. Dumas F, Gala JL, Berteau P, Brasseur F, Eschwege P, Paradis V, Lacour B, Philippe M, Loric S Molecular expression of PSMA mRNA and protein in primary renal tumors. 5
34. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J (2006) Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 175:1605–1612
35. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K-U (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3:1–150
36. Fendler W, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum R, Schmidt M, Pfestroff A, Lützen U, Prasad V, Heinzl A, Heuschkel M, Ruf J, Bartenstein P, Krause B (2016) Therapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. *Nuklearmedizin* 55:123–128
37. Ferreira G, Irvani A, Hofman MS, Hicks RJ (2019) Intra-individual comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 and <sup>18</sup>F-DCFPyL normal-organ biodistribution. *Cancer Imaging* 19:23
38. Fine EJ, Blafox MD, on behalf of the Einstein/Cornell Collaborative Hypertension Group (1991) The Einstein/Cornell Collaborative Protocol to Assess Efficacy and Methodology in Captopril Scintirenography: Early Results in Patients With Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension* 4:716S-720S
39. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822
40. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyereabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN, LATITUDE Investigators (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 377:352–360
41. Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II), Technische Universität München Lutetium-177 für die Therapie von Prostatakrebs.
42. Fozzard HA (1964) DIODRAST (I-131) WHOLE BLOOD CLEARANCE AS AN INDEX OF RENAL BLOOD FLOW. *Am J Physiol* 206:309–312
43. Fresco GF, DiGiorgio F, Curti GL (1995) Simultaneous estimation of glomerular filtration rate and renal plasma flow. *J Nucl Med* 36:1701–1706
44. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, Petersen J (2009) Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040



asymptomatic patients. *BMC Urol* 9:19

45. Gordon I, Piepsz A, Sixt R (2011) Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1175–1188
46. Hahn K, Pfluger T, Franzius C (2013) Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen - DGN Handlungsempfehlung. *Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin* 21
47. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:1415–1424
48. Hamm B, Herausgeber (2007) *Urogenitales System*. Thieme, Stuttgart
49. Hauser W, Richards P (1970) Technetium-99m DTPA: A New Radiopharmaceutical for Brain and Kidney Scanning. *J Nucl Med* 11:94:6
50. Heberden C, Denis I, Pointillart A, Mercier T (1998) TGF- $\beta$  and calcitriol. *General Pharmacology: The Vascular System* 30:145–151
51. Hegele A, Hofmann R, Heers H, Herausgeber (2021) *Ultraschall in der Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
52. Helck A, Klotz E, Nikolaou K, Becker C (2014) Determination of Split Renal Function Using Dynamic CT-Angiography: Preliminary Results. *PLOS ONE* 9:7
53. Henriksen G, Breistøl K, Bruland ØS, Fodstad Ø, Larsen RH (2002) Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting ( $^{223}\text{Ra}$ ) demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 62:3120–3125
54. Hirsch K, Heinz M, Wullich B (2017) Diagnose und Therapiemanagement bei Nieren-, Harnleiter- und Blasenstrauma. *Aktuel Urol* 48:64–71
55. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S (2018) [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:825–833
56. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee S-T, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E,

Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID, TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2021) [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 397:797–804

57. Holmes EH, Greene TG, Tino WT, Boynton AL, Aldape HC, Misrock SL, Murphy GP (1996) Analysis of glycosylation of prostate-specific membrane antigen derived from LNCaP cells, prostatic carcinoma tumors, and serum from prostate cancer patients. *Prostate Suppl* 7:25–29

58. Horoszewicz JS, Leong SS, Chu TM, Wajsman ZL, Friedman M, Papsidero L, Kim U, Chai LS, Kakati S, Arya SK, Sandberg AA (1980) The LNCaP cell line--a new model for studies on human prostatic carcinoma. *Prog Clin Biol Res* 37:115–132

59. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP (1983) LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 43:1809–1818

60. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP (1987) Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 7:927–935

61. Huynh-Do U, Fiedler M, Vogt B (2018) [Assessment of kidney function : Creatinine is not the whole story]. *Internist (Berl)* 59:48–56

62. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD (1993) Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 53:227–230

63. Itoh K, Tsukamoto E, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Furudate M, Torizuka K (1993) Phase II study of Tc-99m MAG3 in patients with nephrourologic diseases. *Clin Nucl Med* 18:387–393

64. Iversen P, Johansson J-E, Lodding P, Kylmälä T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TLJ, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J, Scandinavian Prostate Cancer Group (2006) Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 40:441–452

65. Jaspers N, Hauslaib S (2014) Niere, ableitende Harnwege und Harnblase. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-36979-7\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-642-36979-7_18)

66. Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Herausgeber (2017) Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Springer, Berlin

67. Karger CP (2018) Klinische Strahlenbiologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin,

Heidelberg. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-54801-1\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-662-54801-1_22)

68. Kassis AI (2008) Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med* 38:358–366
69. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Cookson MS, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP, Howe RJ, Lange PH, Lilja H, Loughlin KR, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson SG, Presti JC, Stroup AM, Wake R, Wei JT (2010) NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 8:240–262
70. Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
71. Kinahan PE, Fletcher JW (2010) Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 31:496–505
72. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Wang CY, Haas GP (2006) Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues. *World J Surg* 30:628–636
73. Kok NFM, Dols LFC, Hunink MGM, Alwayn IPJ, Tran KTC, Weimar W, Ijzermans JNM (2008) Complex Vascular Anatomy in Live Kidney Donation: Imaging and Consequences for Clinical Outcome: Transplantation 85:1760–1765
74. Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, Zdrojowy R, Szydełko T (2017) Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Clin Exp Med* 26:857–864
75. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen W, Rahbar K, Schöder H, Virgolini I, Wester H-J, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K (2019) EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2536–2544
76. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen W, Rahbar K, Schöder H, Virgolini I, Wester H-J, Bodei L,

- Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K (2019) EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2536–2544
77. Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U, Herausgeber (2015) *Nephrologie: Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren*. 6. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
78. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD (2006) Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006019
79. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA (2004) Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:25–33
80. Kuze M (1963) [CLINICAL SIGNIFICANCE OF TOTAL AND SEPARATED RENAL CLEARANCE IN UROLOGICAL PRACTICE. III. TECHNIQUE OF THE SPLIT RENAL FUNCTION TESTS AND ITS APPLICATION TO THE DIAGNOSIS OF RENAL HYPERTENSION]. *Hinyokika Kyo* 9:371–387
81. Kuznetsov RA, Bobrovskaya KS, Svetukhin VV, Fomin AN, Zhukov AV (2019) Production of Lutetium-177: Process Aspects. *Radiochemistry* 61:381–395
82. Lange D, Helck A, Rominger A, Crispin A, Meiser B, Werner J, Fischereider M, Stangl M, Habicht A (2018) Renal volume assessed by magnetic resonance imaging volumetry correlates with renal function in living kidney donors pre- and postdonation: a retrospective cohort study. *Transpl Int* 31:773–780
83. Lange S, Herausgeber (1993) *Niere und ableitende Harnwege*. Thieme, Stuttgart
84. Lee CH, Park YJ, Ku JY, Ha HK (2017) Clinical application of calculated split renal volume using computed tomography-based renal volumetry after partial nephrectomy: Correlation with technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scan data. *Int J Urol* 24:433–439
85. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 20.06.2021). 371
86. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK-T, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg

AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors: Transplantation 101:S7–S105

87. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604–612

88. Lezaic L, Hodolic M, Fettich J, Grmek M, Milcinski M (2008) Reproducibility of  $^{99m}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltriglycine renography: population comparison. *Nuclear Medicine Communications* 29:695–704

89. Lin TH, Khentigan A, Winchell HS (1974) A  $^{99m}\text{Tc}$ -chelate substitute for organoradiomercurial renal agents. *J Nucl Med* 15:34–35

90. Llamas-Elvira JM, Martinez-Paredes M, Jimenez-Heffernan A, Sopena R, Requena MJ, Gonzalez FM, Torres M, Mateo A (1989)  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 for quantitation of differential renal function. *Nucl Med Commun* 10:759–764

91. Lythgoe MF, Gordon I, Khader Z, Smith T, Anderson PJ (1999) Assessment of various parameters in the estimation of differential renal function using technetium- $^{99m}$ mercaptoacetyltriglycine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 26:155–162

92. Martin Bland J, Altman DouglasG (1986) STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet* 327:307–310

93. Meyrick D, Gallyamov M, Sabarimurugan S, Falzone N, Lenzo N (2021) Real-World Data Analysis of Efficacy and Survival After Lutetium-177 Labelled PSMA Ligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Target Oncol* 16:369–380

94. Miyazaki C, Harada H, Shuke N, Okizaki A, Miura M, Hirano T (2010)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA dynamic SPECT and CT volumetry for measuring split renal function in live kidney donors. *Ann Nucl Med* 24:189–195

95. Molina DK, DiMaio VJM (2012) Normal Organ Weights in Men. *Am J Forensic Med Pathol* 33:5

96. Momin MA, Abdullah MNA, Reza MS (2018) Comparison of relative renal functions calculated with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA for kidney patients of wide age ranges. *Phys Med* 45:99–105

97. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I (2002) Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*

CD003506

98. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, Luo Y, Powell CT, Zandvliet D, Russell PJ, Molloy PL, Nowak NJ, Shows TB, Mullins C, Vonder Haar RA, Fair WR, Heston WD (1998) Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta* 1443:113–127
99. O'Reilly PH, Testa HJ, Lawson RS, Farrar DJ, Edwards EC (1978) Diuresis renography in equivocal urinary tract obstruction. *Br J Urol* 50:76–80
100. Osswald J (2016) Leitlinien Kinderurologie.
101. Ozker K Technetium-99m-N, N-Ethylenedicysteineâ€”A Comparative Study of Renal Scintigraphy with Technetium-99m-MAG3 and Iodine-131-OIH in Patients with Obstructive Renal Disease. 6
102. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O, ALSYMPCA Investigators (2013) Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223
103. Patton RB, Remp D Kidney Function Tests in Chronic Renal Disease: Serum Urea Nitrogen, Creatinine, and Creatine Clearance. 4
104. Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javlé P (2005) Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 95:969–971
105. Piepsz A, Denis R, Ham HR, Dobbeleir A, Schulman C, Erbsmann F (1978) A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of 99mTc-DTPA and the scintillation camera. *J Pediatr* 93:769–774
106. Piepsz A, Ham HR Effect of Background Correction on Separate Technetium-99m-DTPA Renal Clearance. 6
107. Piepsz A, Tondeur M, Ham H Relative 99mTc-MAGR3 enal Uptake: Reproducibility and Accuracy. *J Nucl Med* 40:972–976
108. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzl A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ (2017) German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 58:85–90

109. Reams GP, Singh A, Logan KW, Holmes RA, Bauer JH (1987) Total and split renal function in patients with renovascular hypertension: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Clin Hypertens* 3:153–163
110. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Herausgeber (2011) *Radiologie*. 3. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
111. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, et al. (2018) S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore: AWMF-Reg. 021-27. *Z Gastroenterol* 56:583–681
112. Roarke MC, Sandler CM (1998) Provocative imaging. Diuretic renography. *Urol Clin North Am* 25:227–249
113. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (2019) *Krebs in Deutschland 2015/2016*.
114. Rosar F, Krause J, Bartholomä M, Maus S, Stemler T, Hierlmeier I, Linxweiler J, Ezziddin S, Khreish F (2021) Efficacy and Safety of [225Ac]Ac-PSMA-617 Augmented [177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Highly Advanced mCRPC with Poor Prognosis. *Pharmaceutics* 13:722
115. Rutland MD (1996) Origin of the Patlak-Rutland plot. *Nucl Med Commun* 17:441
116. Saeed A, Fortuna EN-, Jensen G (2017) Split renal function in patients with unilateral atherosclerotic renal artery stenosis—effect of renal angioplasty. *Clinical Kidney Journal* 10:496–502
117. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ, VISION Investigators (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*
118. Shakespeare TP (2015) Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol* 10:233
119. Sherwood T (1975) Renal masses and ultrasound. *Br Med J* 4:682–683
120. Shi W, Liang X, Wu N, Zhang H, Yuan X, Tan Y (2020) Assessment of Split Renal Function Using a Combination of Contrast-Enhanced CT and Serum Creatinine Values for Glomerular Filtration Rate Estimation. *AJR Am J Roentgenol* 215:142–147
121. Siedek F, Haneder S, Dörner J, Morelli JN, Chon S-H, Maintz D, Houbois C (2019) Estimation of split renal function using different volumetric methods: inter- and intraindividual comparison between MRI and CT. *Abdom Radiol (NY)* 44:1481–1492
122. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C (1997) Prostate-specific

membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 3:81–85

123. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ, SPARTAN Investigators (2018) Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 378:1408–1418

124. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ, SPARTAN Investigators (2018) Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 378:1408–1418

125. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, Afshar-Oromieh A, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL (2016) (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:34–41

126. Stevens LA, Levey AS (2009) Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 20:2305–2313

127. Summerlin AL, Lockhart ME, Strang AM, Kolettis PN, Fineberg NS, Smith JK (2008) Determination of split renal function by 3D reconstruction of CT angiograms: a comparison with gamma camera renography. *AJR Am J Roentgenol* 191:1552–1558

128. Suraweck C, Sasiwimonphan K (2019) Reliability of computed tomography-based renal cortex volume to determine split renal function in preoperative living kidney donors. *BJR Open* 1:20190025

129. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong Y-N, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373:737–746

130. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Tureson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512

131. Taylor A, Corrigan PL, Galt J, Garcia EV, Folks R, Jones M, Manatunga A, Eshima D (1995) Measuring technetium-99m-MAG3 clearance with an improved camera-based method. *J Nucl Med* 36:1689–1695

132. Taylor AT, Folks RD, Rahman AKMF, Polsani A, Dubovsky EV, Halkar R, Manatunga



- A (2017) 99mTc-MAG3: Image Wisely. *Radiology* 284:200–209
133. Taylor AT, Brandon DC, de Palma D, Blaufox MD, Durand E, Erbas B, Grant SF, Hilson AJW, Morsing A (2018) SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Diuretic Renal Scintigraphy in Adults With Suspected Upper Urinary Tract Obstruction 1.0. *Semin Nucl Med* 48:377–390
134. Tonyali S, Erdem Y, Yilmaz SR, Erkan I, Aki FT (2015) Urologic Disorders in Living Renal Donors and Outcomes of Their Recipients. *Transplantation Proceedings* 47:1306–1308
135. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL (1995) Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer* 62:552–558
136. Tubis M, Posnick E, Nordyke RA (1960) Preparation and use of I 131 labeled sodium iodohippurate in kidney function tests. *Proc Soc Exp Biol Med* 103:497–498
137. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, Küllü S, Akdaş A (1995) Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol* 76:184–186
138. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L (2016) (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 117:732–739
139. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R (2012) Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. *Journal of Nuclear Medicine* 53:4–11
140. Veelken R, Ditting T (2018) *Bildgebende Verfahren*. Georg Thieme Verlag URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook\\_2263057\\_SL85322771](https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85322771)
141. Weitz M, Licht C, Müller M, Haber P (2013) Renal ultrasound volume in children with primary vesicoureteral reflux allows functional assessment. *Journal of Pediatric Urology* 9:1077–1083
142. Willis KW, Martinez DA, Hedley-Whyte ET, Davis MA, Judy PF, Treves S (1977) Renal localization of 99mTc-stannous glucophetonate and 99mTc-stannous dimercaptosuccinate in the rat by frozen section autoradiography. The efficiency and resolution of technetium-99m. *Radiat Res* 69:475–488
143. Wittekind Ch, Sobin LH, Klimpfinger M, Herausgeber (2005) *TNM-Atlas*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
144. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF (1995) Expression of prostate-

specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1:18–28

145. Wright GL, Mayer Grob B, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R (1996) Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 48:326–334

146. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, Bal C (2017) 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:81–91

147. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C (2019) Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 213:275–285

148. Yasky J, Volpe R (1963) An assessment of the „radioactive renogram“ using O-iodohippurate sodium (Hippuran) labelled with radioactive iodine. *Can Med Assoc J* 88:1055–1064

149. Yura T, Takamitsu Y, Yuasa S, Miki S, Takahashi N, Bandai H, Sumikura T, Uchida K, Tamai T, Matsuo H (1991) Total and split renal function assessed by ultrasound Doppler techniques. *Nephron* 58:37–41

150. Zajic T, Moser E (2004) *Verfahrensanweisung zur Nierenfunktionsszintigraphie.*

151. Zhang H, Xing X, Wang Z, He M (2018) Evaluation of Split Renal Function for Children with Kidney Diseases by Renal and Vascular Color Ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 44:2602–2608

## 8 Verzeichnis der Abkürzungen

<sup>51</sup> Cr-EDTA		<sup>51</sup> Cr-Ethylendiamintetraessigsäure
<sup>99m</sup> Tc-DMSA		<sup>99m</sup> Tc-Dimercaptobernsteinsäure
<sup>99m</sup> Tc-DTPA		<sup>99m</sup> Tc-Diethylentriaminpentaessigsäure
<sup>99m</sup> Tc-EC		<sup>99m</sup> Tc-Ethylenecystein
<sup>99m</sup> Tc-GH		<sup>99m</sup> Tc-glucoheptonate
<sup>99m</sup> Tc-MAG3		<sup>99m</sup> Tc-Mercaptoactyltriglycerin
ADT		Androgendeprivationstherapie
CKD-EPI		<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CT	<i>engl.</i>	Computertomographie
cts	<i>engl.</i>	Counts
DRF	<i>engl.</i>	different renal function = seitengetrennte Nierenfunktion
GFR		glomeruläre Filtrationsrate
LNCaP	<i>engl.</i>	Zellkultur aus menschlichen androgen-sensitiven Adenokarzinomzellen der Prostata
mCRCP		Metastasiertes und kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MRT		Magnetresonanztomographie
OIH		Orthiodohippuran
p. i.		post injectionem
PCR	<i>engl.</i>	polymerase chain reaction
PET		Positronen-Emission-Tomographie
PSMA	<i>engl.</i>	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA		Prostata-spezifisches Membran-Antigen
PSMA-LRT		PSMA-Radioligandentherapie
ROI	<i>engl.</i>	region of interest
VOI	<i>engl.</i>	volume of interest
SRF	<i>engl.</i>	split renal function = seitengetrennte Nierenfunktion
SUV	<i>engl.</i>	Standardized uptake value (Wert zum Vergleichen des PSMA-Uptakes in der Positronen-Emmission-Tomographie)

## 9 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Ausscheidungsurographie einer 26-jährigen Patientin .....	12
Abb. 2: Nierensonographie .....	14
Abb. 3: Ausscheidungsurographie .....	15
Abb. 4: CT der Nieren .....	16
Abb. 5: Schematische Darstellung des Radioliganden .....	26
Abb. 6: Schematische Darstellung des PSMA-Moleküls.....	29
Abb. 7: Schematische Funktionsweise eines PET-Detektors .....	31
Abb. 8: Schematisches Beispiel einer Auswertung des SUV.....	32
Abb. 9: Berechnung der seitengetrenten Nierenfunktion nach einer MAG3-Szintigraphie .....	37
Abb. 10: Reno-ureterale Stauung in der MAG3-Szintigraphie .....	38
Abb. 11: Schematischer Kurvenverlauf einer MAG3-Nierenzintigraphie.....	39
Abb. 12 Eingezeichnetes ROI + erzeugte ROI in der Software snygo.via .....	41
Abb. 13: Kontrolle der ROIs parallel anhand verschiedener Bildtypen in der Software snygo.via .....	42
Abb. 14: Auswertung eines Patienten mit gestautem Nierenbeckenkelchsystem in der Software Metavol .....	43
Abb. 15: Schematischer Aufbau eines Bland-Altman-Plots .....	45
Abb. 16: Korrelation der $SRF_{MAG3}$ und der $SRF_{PSMA}$ der rechten Niere .....	47
Abb. 17: Bland-Altman-Plot des gesamten Patientenkollektivs .....	48
Abb. 18: Korrelation der $SRF_{MAG3}$ und $SRF_{PSMA}$ der rechten Niere bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion .....	50
Abb. 19: Bland-Altman-Plot der Patienten mit normaler Nierenfunktion .....	51
Abb. 20: Korrelation der $SRF_{MAG3}$ und $SRF_{PSMA}$ der rechten Niere der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. ....	53
Abb. 21: Bland-Altman-Plot der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.....	54
Abb. 22: Reno-ureterale Rückstau in der PSMA-PET .....	55
Abb. 23: Korrelation zwischen der errechneten Glomerulären Filtrationsrate und dem PSMA-Tracer-Uptake beider Nieren .....	57

## 10 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: GFR-Kategorien der chronischen Niereninsuffizienz .....	9
Tabelle 2: Bildgebende Nierendiagnostik.....	13
Tabelle 3: Überblick gebräuchlicher Radiopharmaka der Nierenzintigraphie .....	18
Tabelle 4: Patientenkollektiv .....	35
Tabelle 5: Vergleich der deskriptiven Statistiken beider Untersuchungsmethoden ...	46
Tabelle 6: Vergleich der deskriptiven Statistiken beider Untersuchungsmethoden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Deskriptiver Vergleich der Werte der rechten Niere.....	49
Tabelle 7: Vergleich der deskriptiven Statistiken beider Untersuchungsmethoden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (rechte Niere) .....	52
Tabelle 8: Übersicht der Patienten mit detektiertem Harnstau.....	56
Tabelle 9: Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der SRF. ....	61

## 11 Publikation

Florian Rosar, **Peter Pauly**, Martin Ries, Andrea Schaefer-Schuler, Stephan Maus, Mathias Schreckenberger, Fadi Khreish, Samer Ezziddin (2020) Determination of split renal function by PSMA imaging: comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 scintigraphy. Am J Nucl Med Mol Imaging 2020;10(5):249-256

## 12 Danksagung

Mein Dank gilt Allen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben und zum Fortgang der Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst gilt mein Dank meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. Samer Ezziddin für die Überlassung dieses wissenschaftlichen Themas. Außerdem danke ich ihm für die Unterstützung während der Durchführung der Auswertungen sowie beim Erstellen der Arbeit.

Außerdem danke ich dem gesamten Team der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes. Allen voran Herr Dr. Florian Rosar für die immerwährende Unterstützung, egal zu welcher Tages- oder Nachtzeit.

Außerdem danke ich von Herzen meiner Frau Katja, welche mir, seit wir uns kennen, in jeder Lebenslage den Rücken freihält und mich in meinem Tun bestärkt. Ich danke Ihr und unserer Tochter Philine für das entgegengebrachte Vertrauen und die Geduld.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern Monika und Stefan Pauly, die mir durch ihr aufopferungsvolles Handeln mein Studium und damit auch meine Promotion in dieser Weise erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Bruder Lukas und bei meinen Freunden Tizian, Lukas, Michael und Frederik für ihre Unterstützung und unsere Freundschaft bedanken.

## **13 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.