

Nuklearmedizin

Dabasi Gabriella

Semmelweis Univ.

Institut für NuklearMedizin

20.02.2014.

Die Definition der Nuklearmedizin

Diagnostische und therapeutische Anwendung
der offenen radioaktiven Isotopen.

Funktionelle Bildgebung

Wir können nur sehen , was funktioniert

Wo befindet sich, was funktioniert

Organen

Gewebe

Zellen

Subzellulären Strukturen:

Welche Rezeptoren , Enzymen, Transmittern, und andere Biomolekule funktionieren

Wir können auch Hypoxia, Apoptosis ,Angiogenesis
Multidrug Resistanz (MRD) beurteilen

Genetische Prozesse sind auch messbar

Nuklearmedizinische Methoden beruhen auf den folgenden Prinzipien:

Bei Stoffwechselfvorgängen kann der Organismus die Isotope
Eines Elements nicht voreinander unterscheiden
Gleiche Ordnungszahl im Periodensystem,
Unterschiedlich Massenzahl !

Die radioaktiven Isotopen , können in so geringen
Menge angewandt werden , dass Stoffwechselfvorgängen
nicht beeinflusst sind.

In vivo NM

Organ }
Gewebe } spezifischer Stoff + radioaktives Isotop = Radiopharmakon
Funktion }

von außen detektierbar

gezielte lieferung

Tracerprinzip

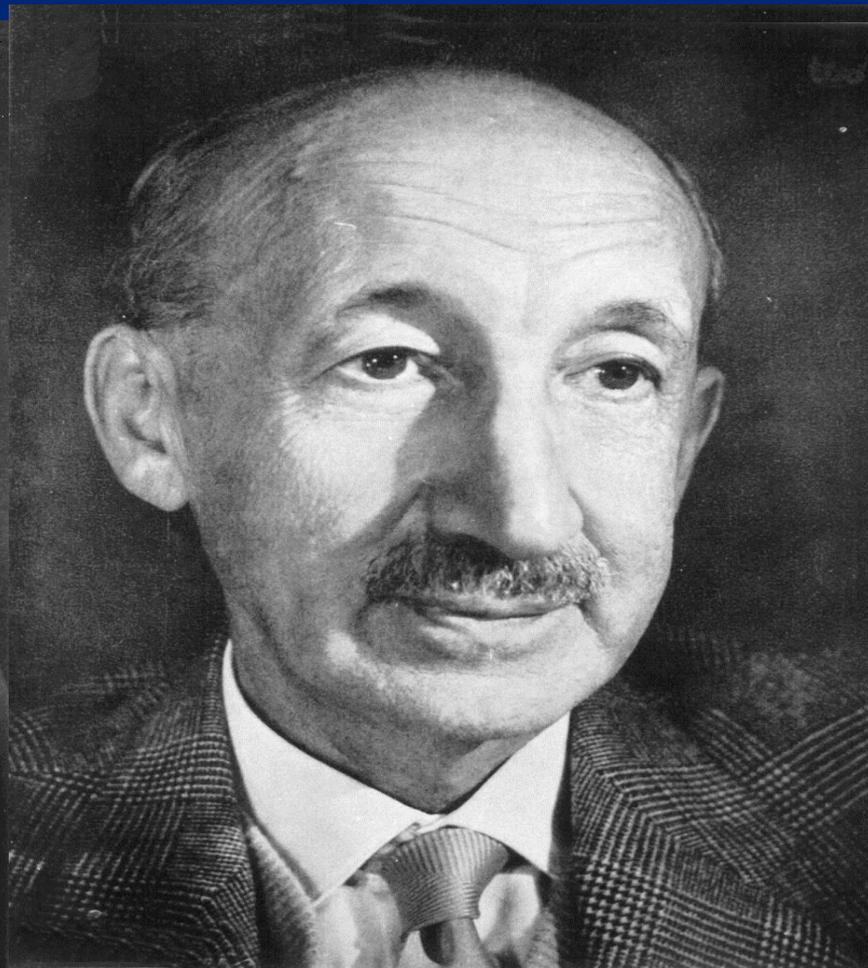
György von Hevesy

1885-1966

Nobel Preis: 1943



HEVESY GYÖRGY



Georgedes Hevesy

Hevesy der lustig wissenschaftler

Hevesy hat in Manchester mit Rutherford zusammen gearbeitet.

Hevesy und noch andere jungen Wissenschaftlern haben eine Wohnung gemietet, eine Hausfrau hat gekocht.

Das Essen hat nicht geschmackt.

Lustiger Tracer Prinzip

Hevesy bezeichnete (markierte) das sonntägigen Mittagessen mit Radioaktiv Material und an der nächste Woche in der Suppe, im Gulasch, im Boulette demonstrierte das alten Fleisch mit einer GM Rohr

Das Putzfrau war einshockt und nicht mehr gekommen!

NM

Diagnostische
Anwendung

Therapeutische
Anwendung

In vivo

In vitro

Single photon Methoden

PET Methode



Isotopen :

- Die gleiche Ordnungszahl im Periodensystem,
- Unterschiedlich Massenzahl !

Radioaktive Isotope

■ Neutronreich
+gamma)



Beta Strahlung (beta Teilchen

■ Protonreich



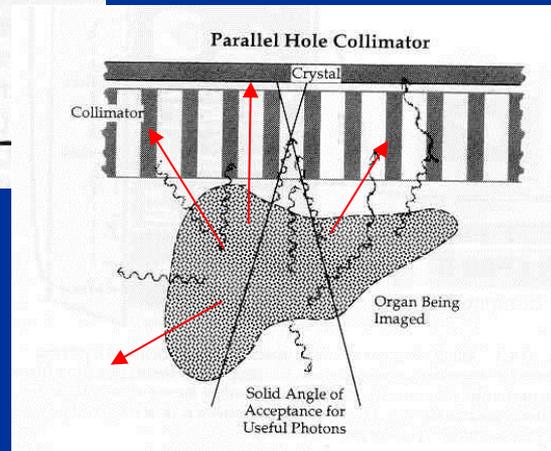
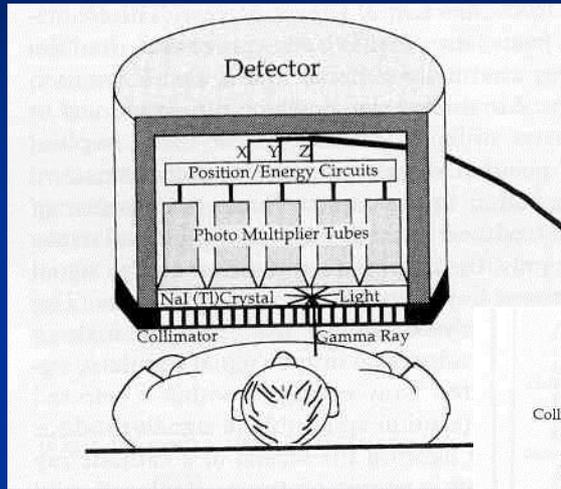
Positronen Strahlung (2 gamma)



Elektronen Einfang (charakteristische
Röntgen Strahlung)

Bildgebende Geräte

■ Gammakamera (Anger Kamera, Szintigraphische Kamera)



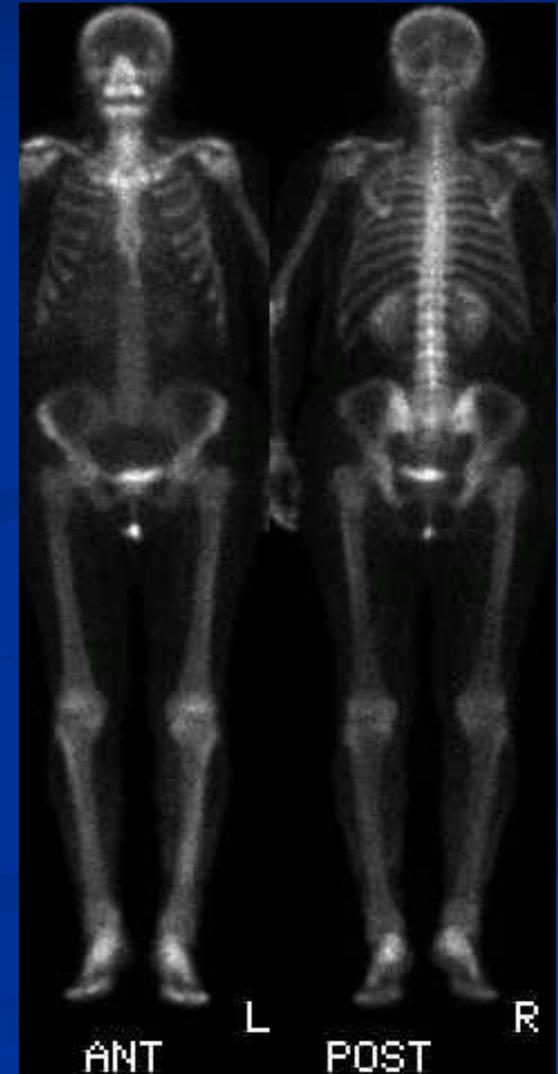
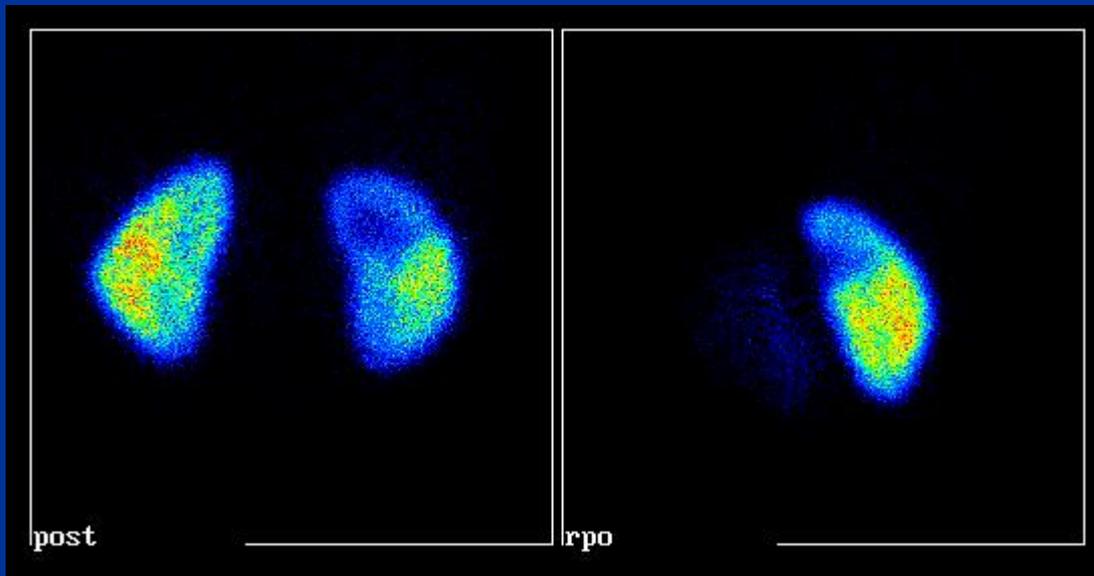
- Der Detektor besteht aus einem einzigen großen NaI- Szintillationskristall. An der Rückseite ist eine Vielzahl von Photomultipliern angebracht. Die Strahlung löst im Szintillationskristall Lichtblitze aus. Diese werden mittels eines Photomultipliers verstärkt und - je nach seiner Intensität- in elektrische Signale umwandelt. Aus der Verteilung der Signalhöhen kann der Ort der Szintillation im Kristall genau bestimmt werden. Vor dem Kristall sind Kollimatoren (Bleilamellen), die nur die senkrecht zulaufende Photonen zur Detektorenfläche lassen, die schräg zulaufende werden absorbiert.

Scintigramm

- Die bildliche Darstellung der im Körper gemessenen Aktivitätsverteilung
 - Statische Szintigraphie: die Verteilung des Radiopharmakons in einem einzigen Zeitpunkt
 - Sequenzszintigraphie: die Verteilung des Radiopharmakons in mehreren Zeitpunkten (dynamische Untersuchungen, Merphasenszintigraphie)

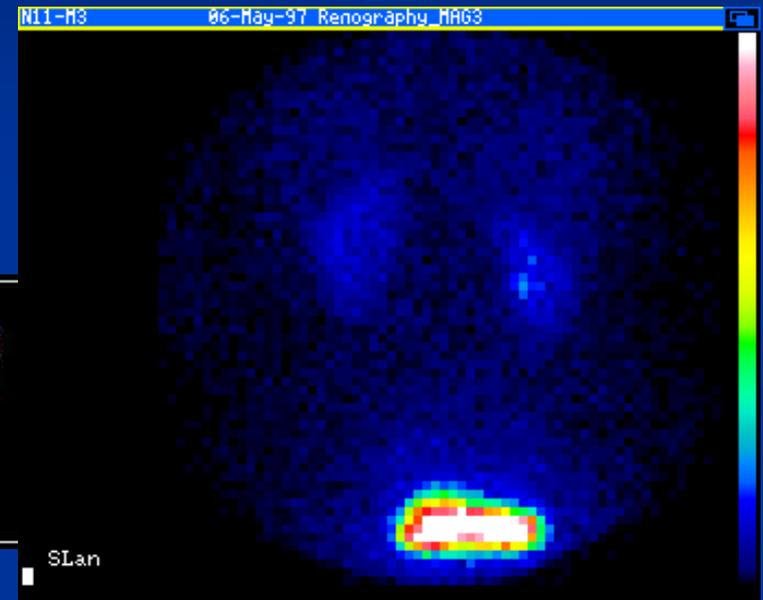
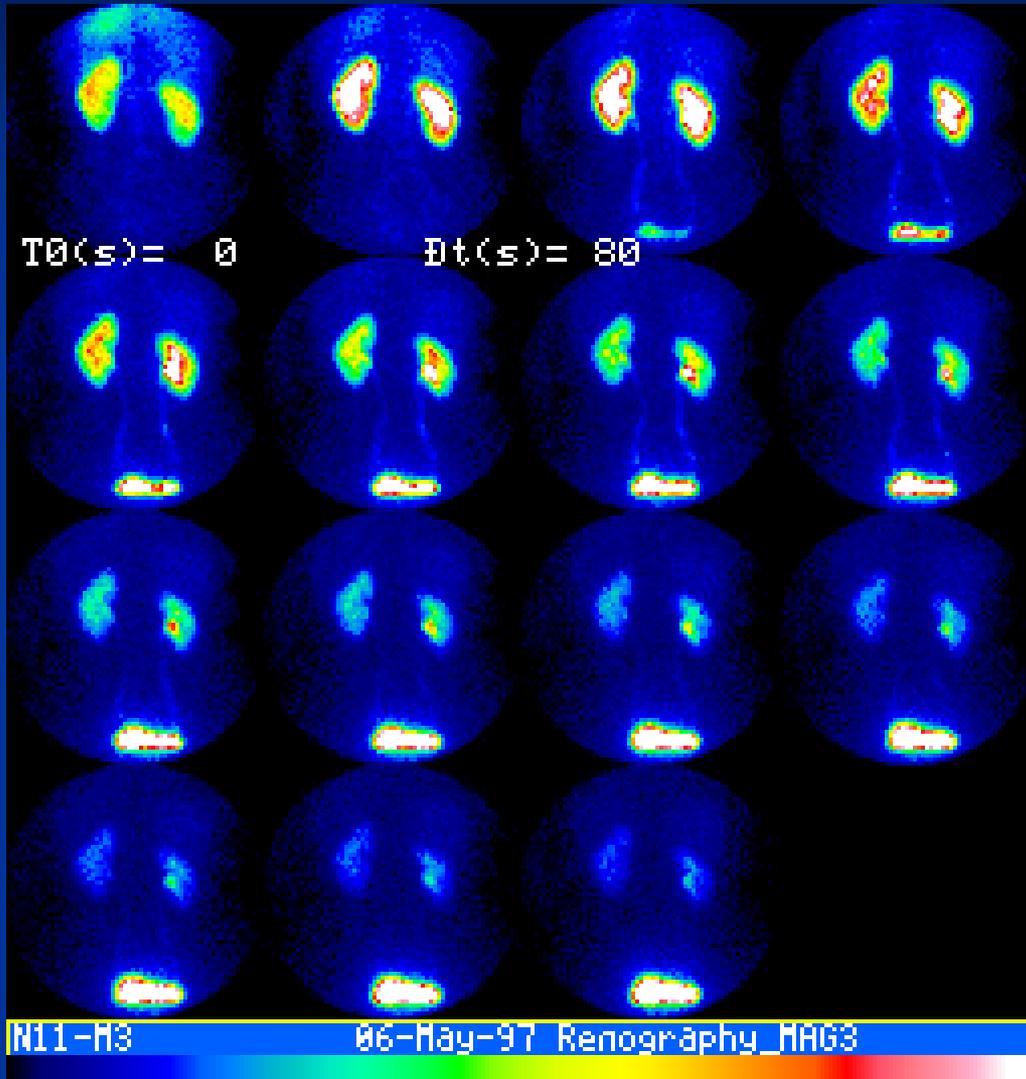
Planare Untersuchungen

1. Statische Untersuchungen

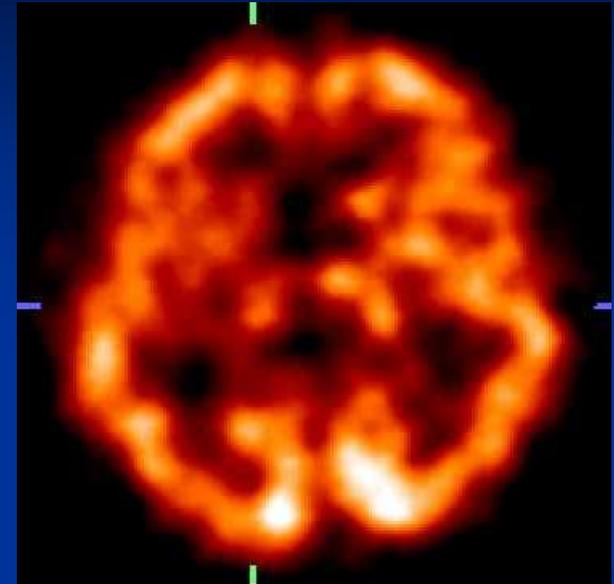
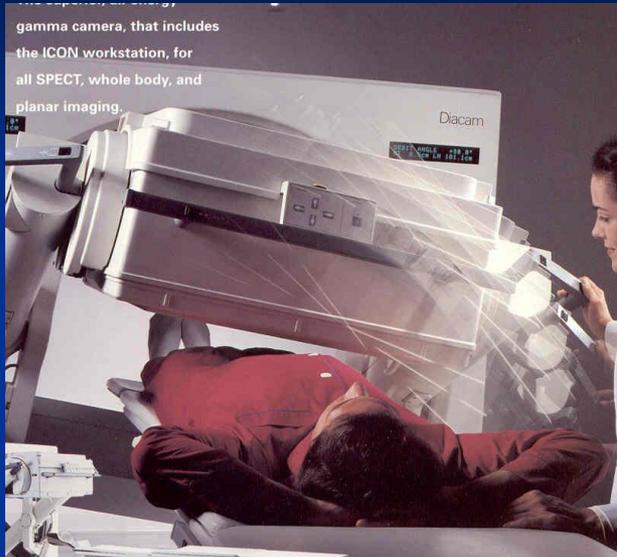


Planare Untersuchungen

2. Sequenz-/Funktions-Szintigraphie



Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

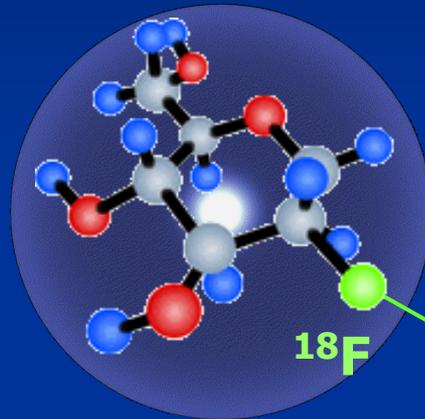


Eine oder mehrere Gammakameras rotieren um den Körper und nehmen Messwerte aus verschiedene Projektionen auf, aus denen Schnittbilder in 3 Ebenen rekonstruiert werden.

β^+ Zerfall

Positronen strahlendes Molekül

(e.g.: ^{18}F -FDG)

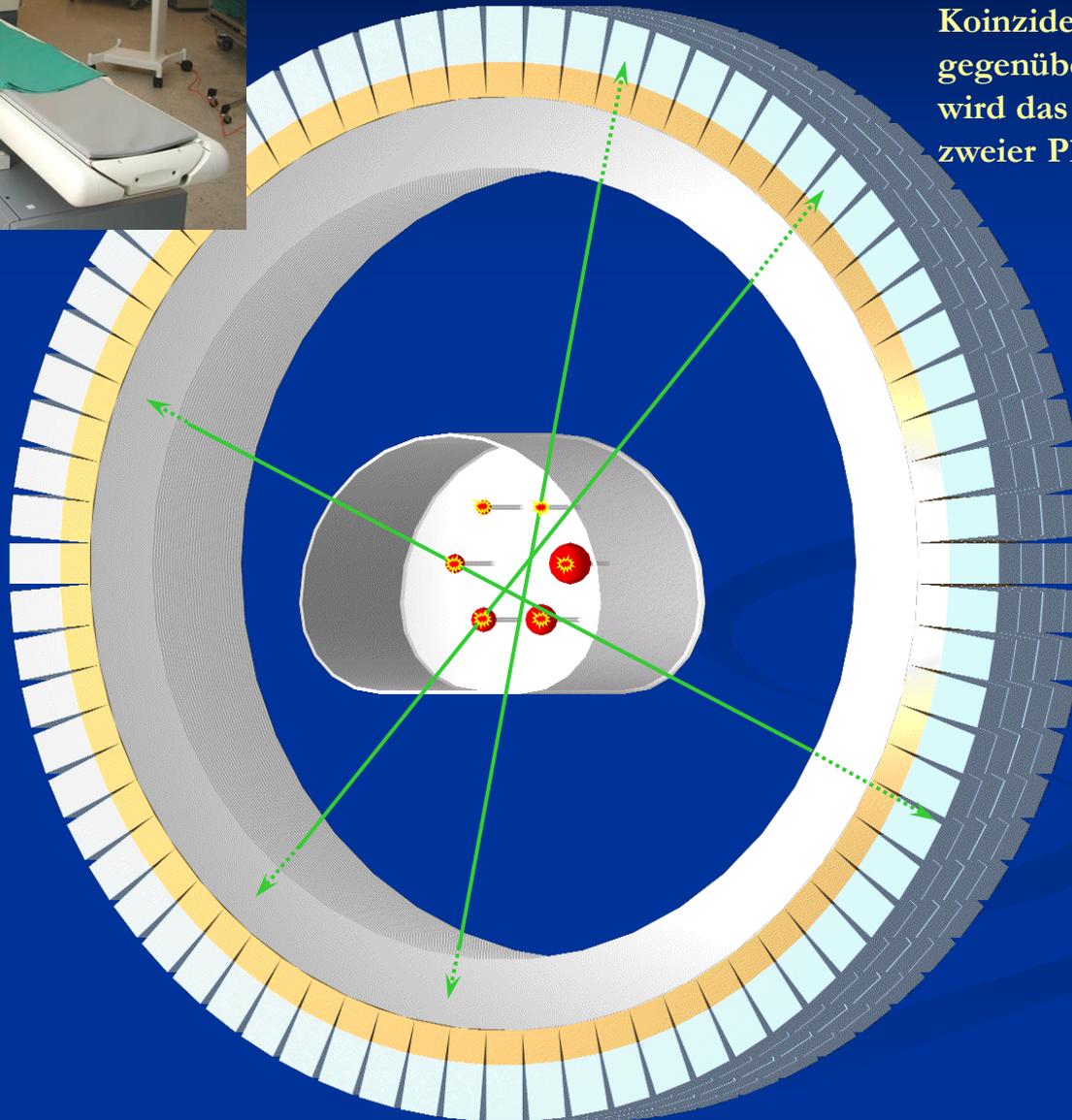


PET basiert auf der Entstehung von Vernichtungsstrahlung beim $+\beta$ Zerfall: das bei der Kernumwandlung ausgesendete Positron annihiliert sich innerhalb unmeßbar kleiner Zeit mit einem Elektron zu zwei Photonen mit einer Energie von je 511 keV, die sich in diametral entgegengesetzter Richtung bewegen.





Im Tomographiegerät befindet sich ein Detektorring. Die Detektoren sind in einer Koinzidenzschaltung miteinander verbunden. Durch die Koinzidenzschaltung der gegenüberliegende Detektoren wird das zeitgleiche Auftreffen zweier Photonen registriert.



- Die wichtigsten Positronen emittierenden Radionuklide und ihre Halbwertszeit:

^{11}C 20,4 min

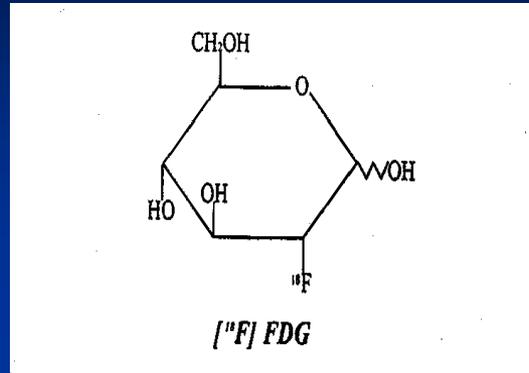
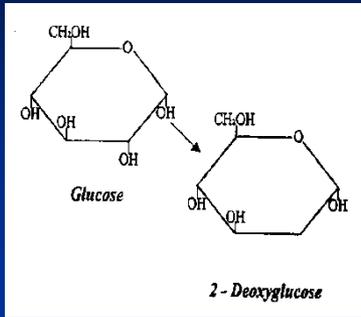
^{13}N 9,96 min

^{15}O 2,07 min

^{18}F 109,7 min

Hauptisotop für PET:

^{18}F -Fluoro Deoxy Glucose (FDG)

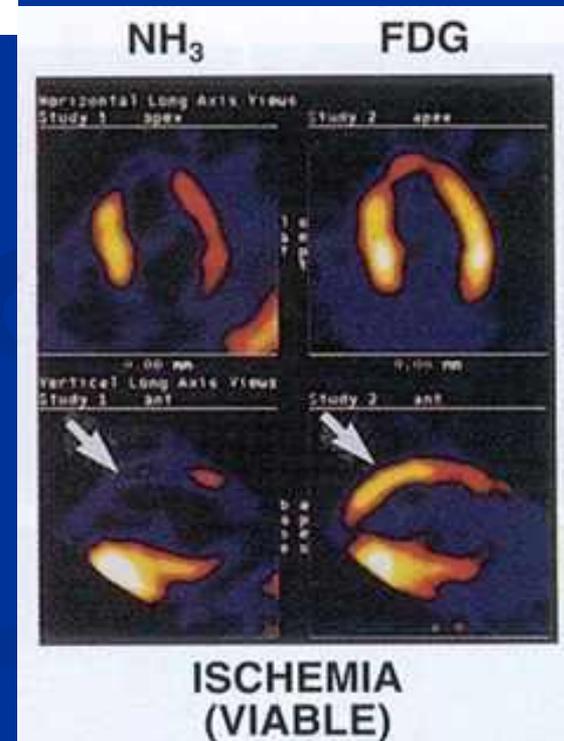
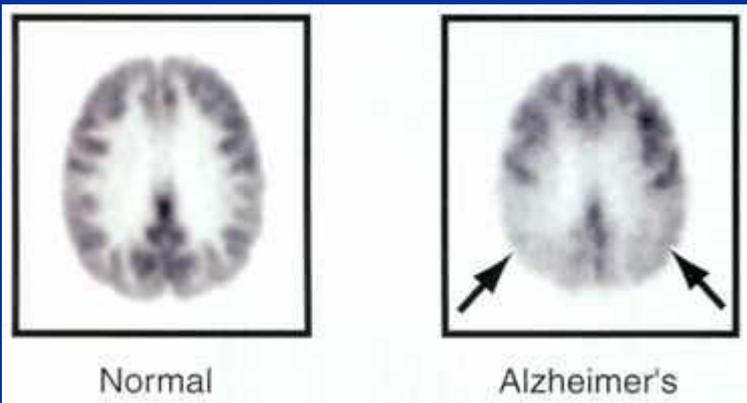


Anwendungen:

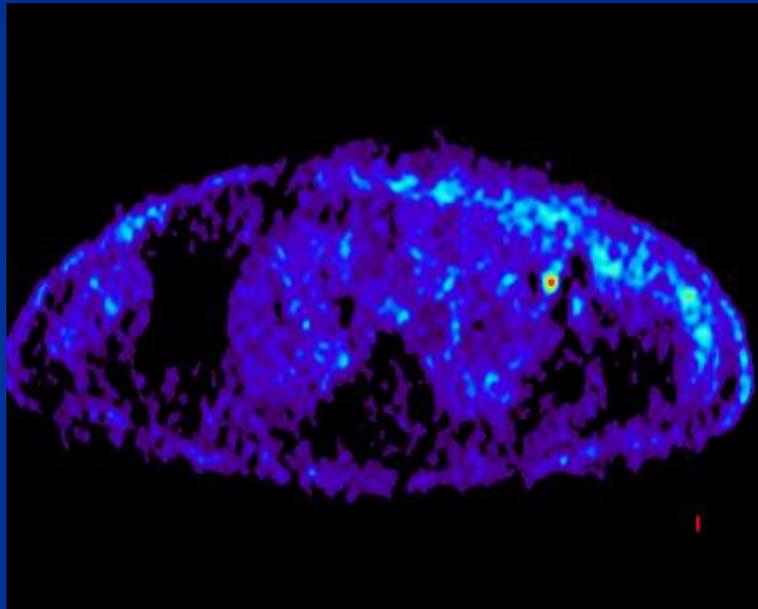
Onkologie (~85 %)

Neurologie (~10%)

Kardiologie (~5 %)



Positron Emission Tomography (PET)



PET vs. SPECT

double-photon single-photon

1. Mehr sensitiv (kein kollimator!)
2. Bessere Auflösung
SPECT:10 mm, PET: 4-5 mm
3. Kvantitative
absolut is (pl. mL/min/g, mol/min/g)
4. Biomoleküle :
C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68....

SLICE OF LIFE

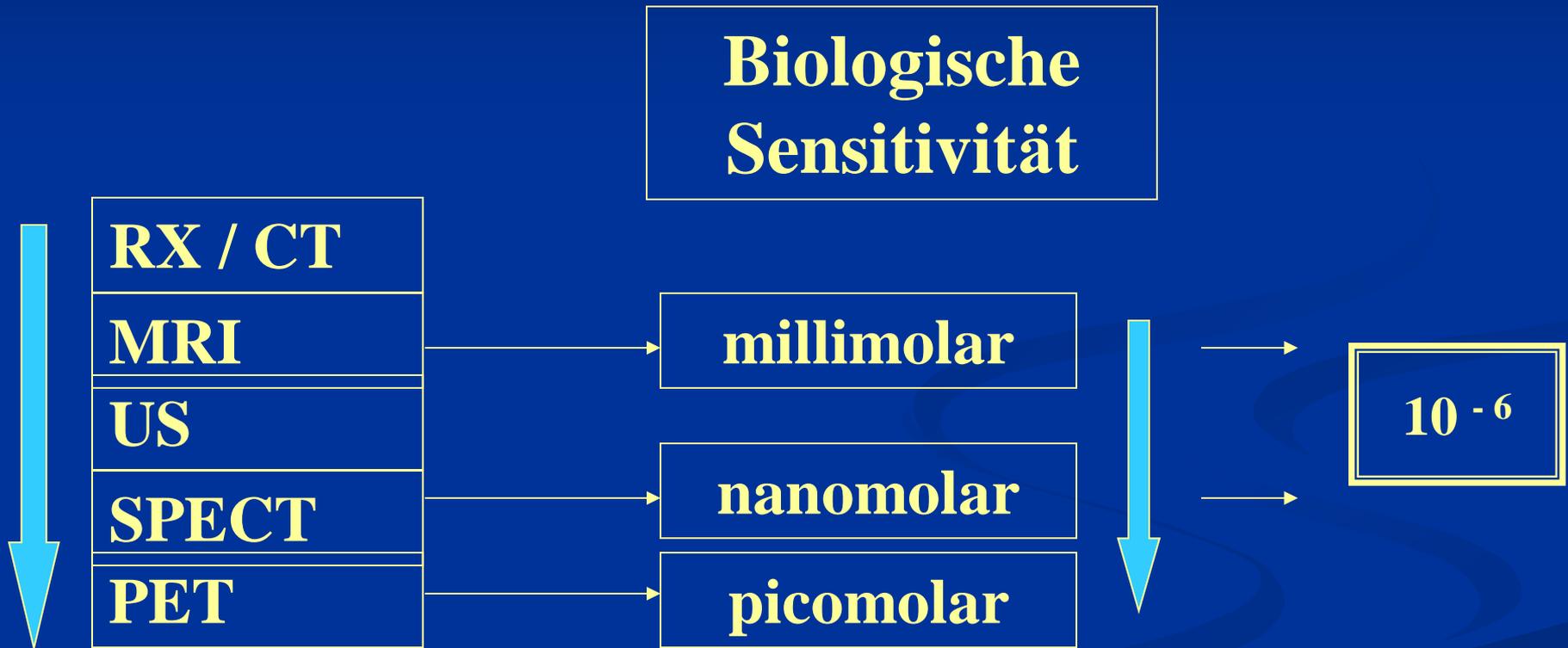
Nuklearmedizin im allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität
- Non-invasive
- (Semi)-Quantitative Untersuchungen
- „niedrige“ räumliche Auflösung
- Strahlen Exposition

Nuklearmedizin im allgemeinen

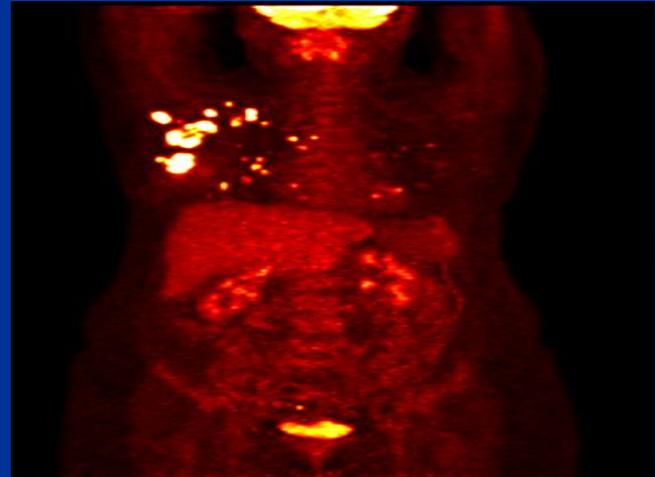
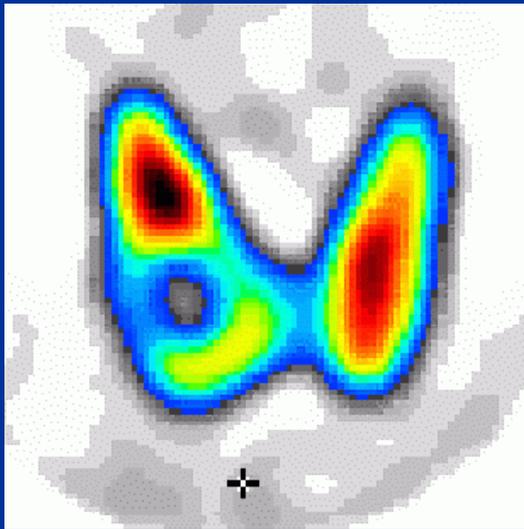
- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität
- Non-invasive
- (Semi)-Quantitative Untersuchungen
- „niedrige“ räumliche Auflösung
- Strahlen Exposition

Sensitivität der bildgebenden Verfahren



Nuklearmedizin im allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität



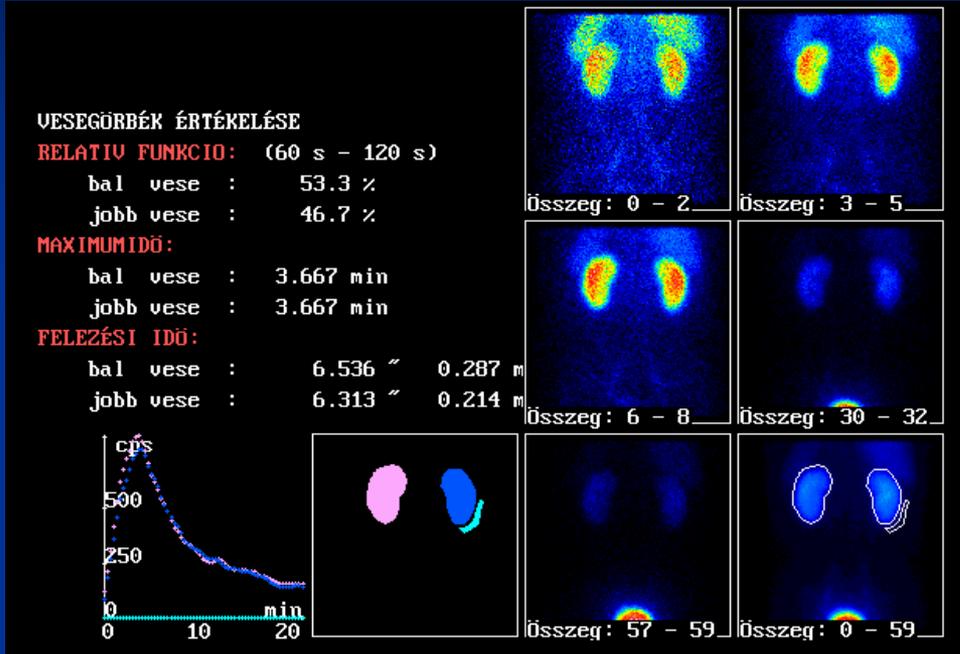
Nuklearmedizin im allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität
- Non-invasiv
- (Semi)-Quantitative Untersuchungen
- „niedrige“ räumliche Auflösung
- Strahlen Exposition

Nuklearmedizin im allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität
- Non-invasive
- (Semi)-Quantitative Untersuchungen
- „niedrige“ räumliche Auflösung
- Strahlen Exposition

(Semi)-Quantitativ



Quantitative PET

- Semiquantitative: Standard uptake value (SUV)

$$SUV = Q \times W / Q_{inj}$$
- Quantitative: Glucose Metabolic Rate (Mr_{glu})

$$Mr_{glu} = (C_P / LC) \times \{K_1 \times k_3 / (k_2 + k_3)\} = (C_P / LC) \times K_i$$

(μ moles/min/ml)

Standardized Uptake Value (SUV)

$$\text{SUV} = \frac{\text{tracer concentration (Bq/ml)}}{\text{injected dose (Bq) / body volume (ml)}}$$

Nuklearmedizin im allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität
- Non-invasive
- (Semi)-Quantitative Untersuchungen
- „niedrige“ räumliche Auflösung
- Strahlen Exposition

Simmultane Auswertung der Nuklearmedizinische Untersuchungen und CT Untersuchungen

Die gute räumliche Auflösung der CT
Hilft in der Beurteilung der Funktion
kleinen Läsionen

Bildfusion



Anatomy (CT)



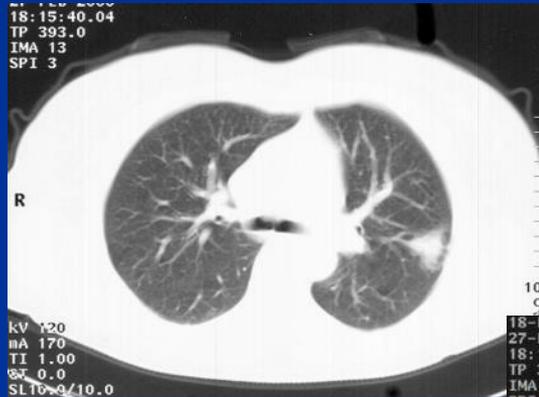
Function (PET)



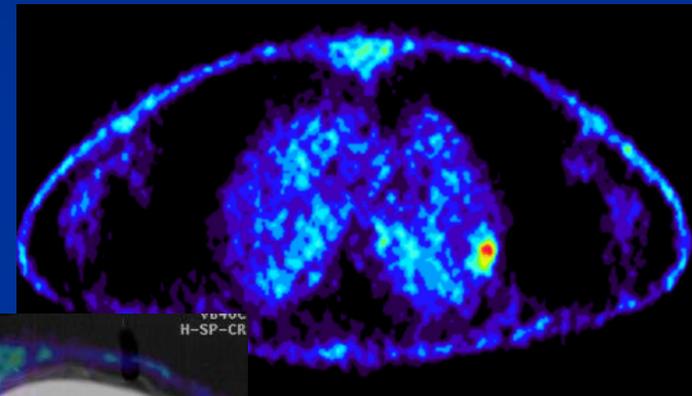
Fused image

Radiologie und Nuklearmedizin

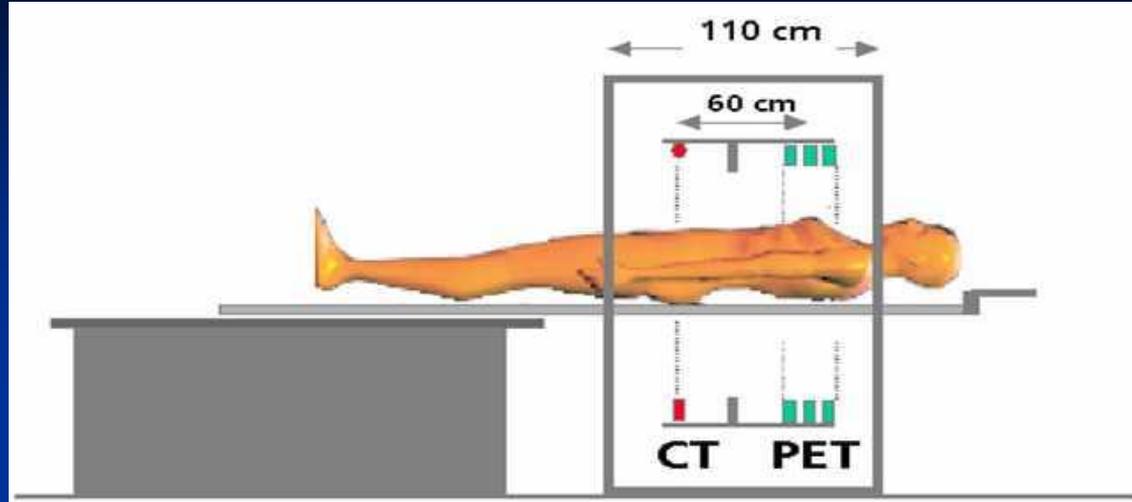
Morphologie
Radiologie



Funktion
Nuklearmedizin



Integrierte bilgebende Geräte, PET/CT, SPECT/CT



Simultane Aufnahme von nuklearmedizinischen und CT Daten - optimale Zusammenführung von funktioneller und anatomischer Bildgebung.

Hybrid-Geräte

SPECT/CT PET/CT

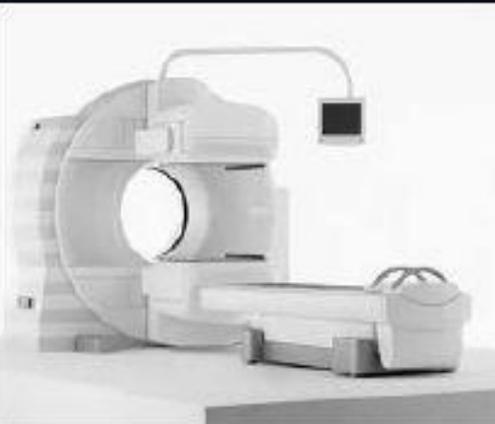
Charakterisieren die CT
Läsionen

Lokalisieren die Funktionen

$$1 + 1 = 3$$

schnelle und genaue Diagnose

Die Patienten liegen an den selben Gantry ,SPECT Untersuchung und CT folgen schnell aufeinander



Siemens
Symbia



Philips
Precedence

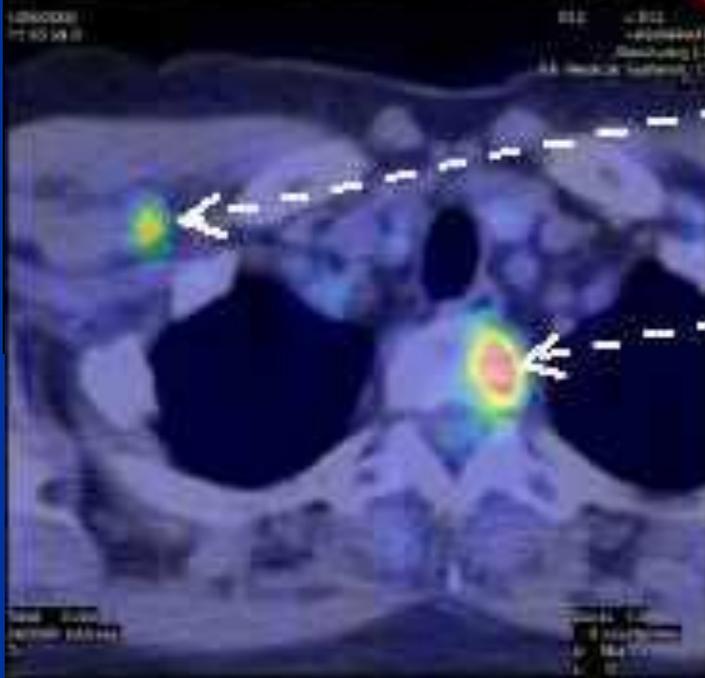
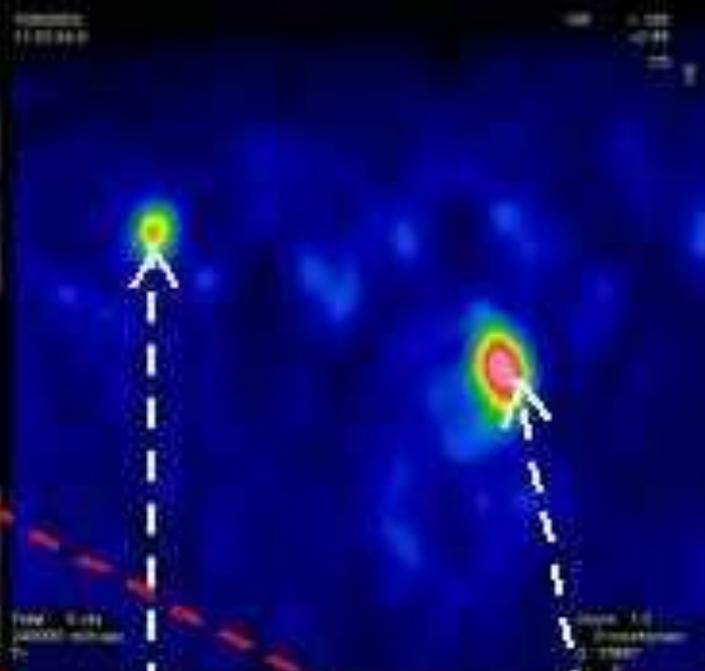


GE Discovery
NM/CT 670



Mediso
AnyScan SC

SPECT/CT - k



Lymph node metastasis Bone metastasis

Nuklearmedizin im allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität
- Non-invasive
- (Semi)-Quantitative Untersuchungen
- „niedrige“ räumliche Auflösung
- Strahlen Exposition

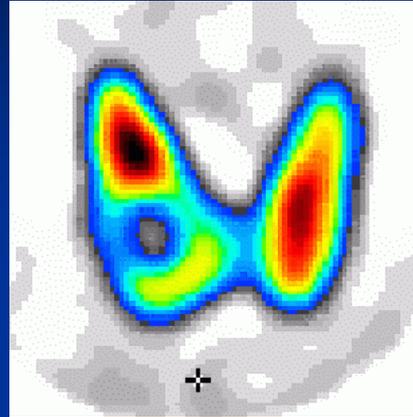


Einige Beispiele für NM Untersuchungen:

- Ohne Anspruch auf Vollständigkeit,

Schilddrüse

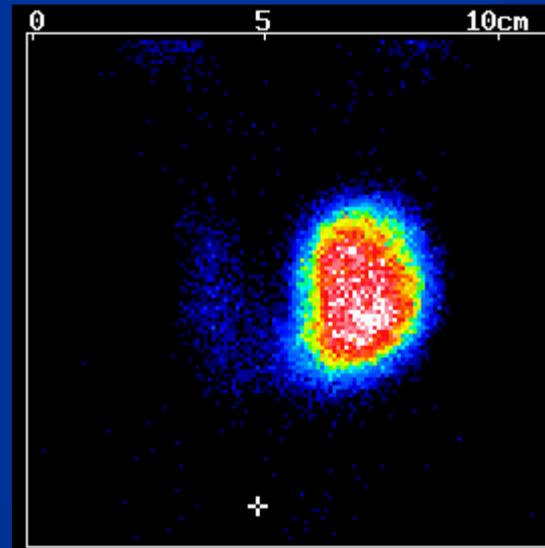
- Knoten



Radiopharmaka: Tc-99m

- Differenzialdiagnose von Hyperthyreose

- Ectopische Schilddrüse
(I-123, I-131)



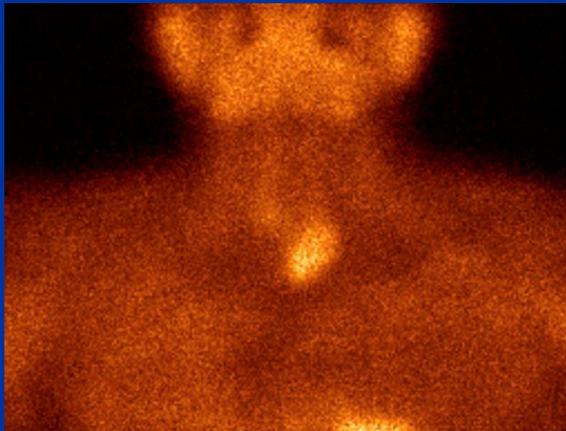
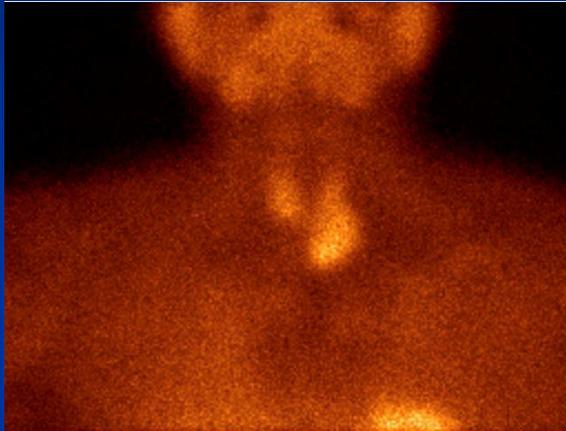
NEBENSCHILDDRÜSEN SZCINTIGRAPHIE :

Tc99m-MIBI Auswaschungs Technik

- A MIBI anreicht im gut perfundierten und cellreichen Foramenl , Intracellular verbindet sich zum Mitochondria. In Nebenschilddrüsen Adenom sind viele Mitochondria. Aus Diesen Zellen MIBI langsamer verschwindet die Radiopharmaka MIBI , Differenzial- wash- out szcintigraphische Methode.

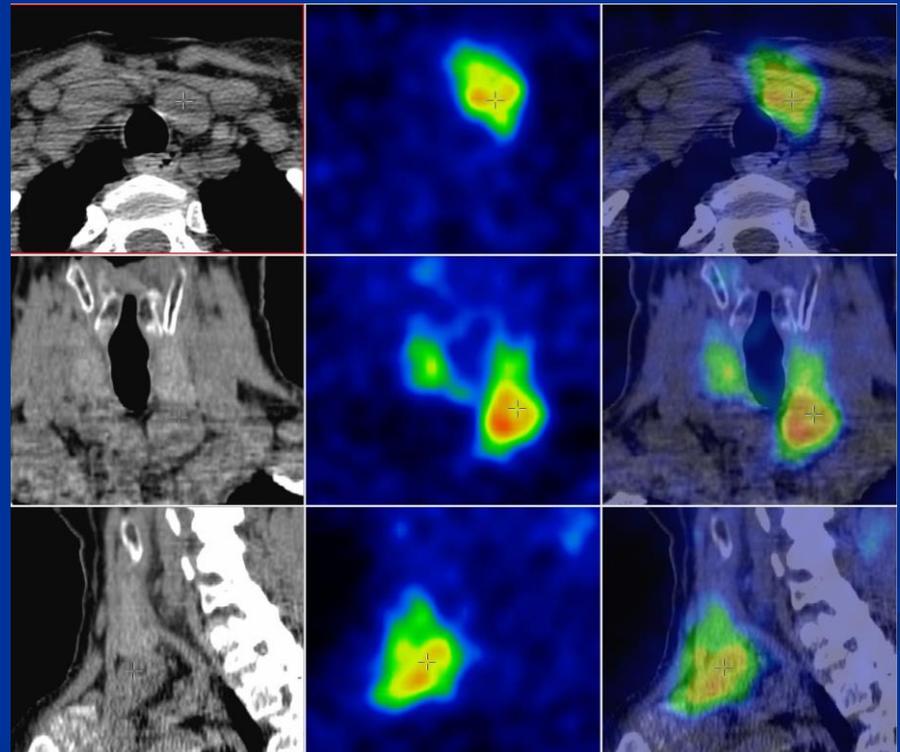
Adenom der Nebenschilddrüse links, in unterer Position

Planare Bilder

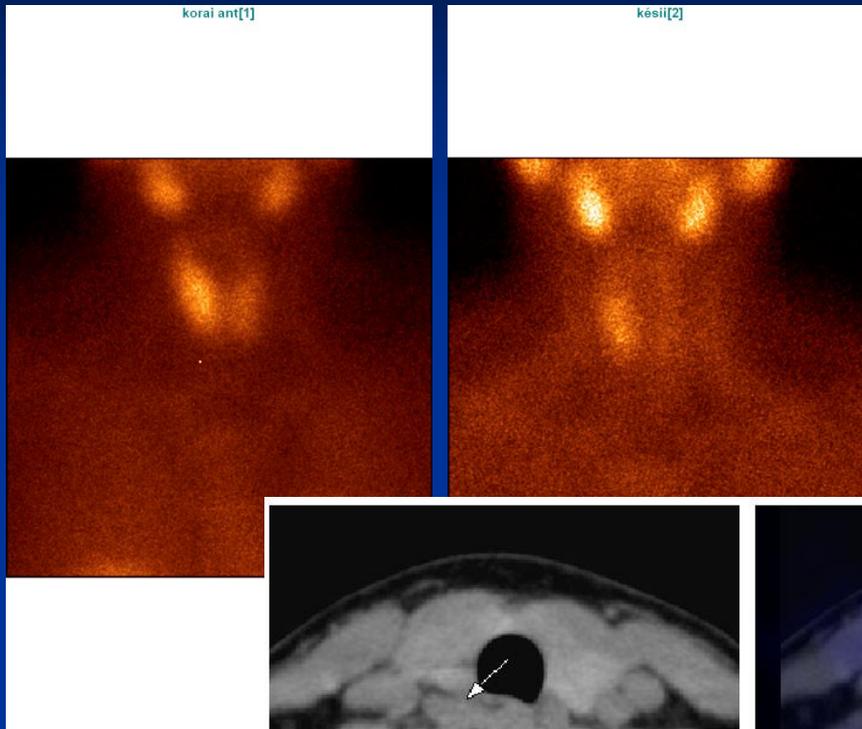


CT
SPECT-CT

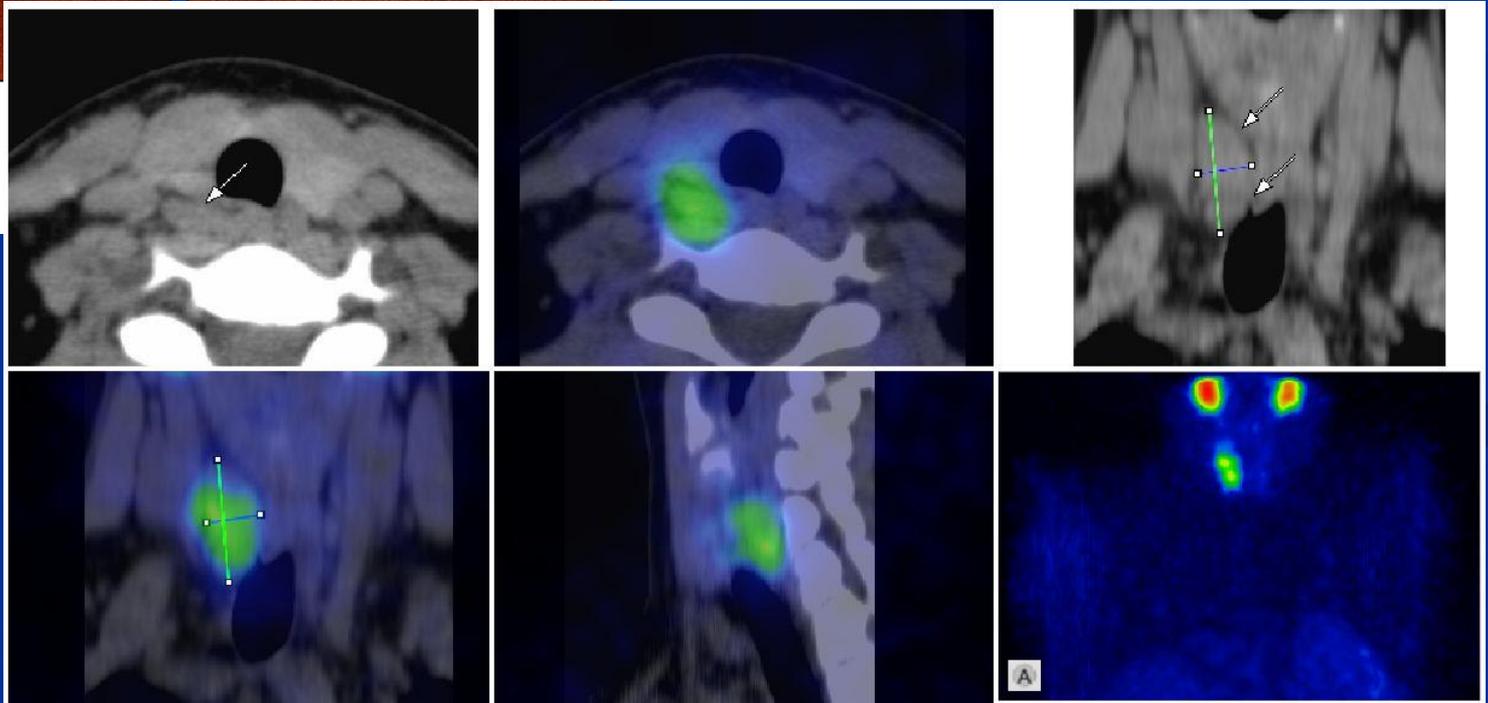
SPECT



Nebenschilddrüsen Adenom rechst,hinter der Schilddrüse



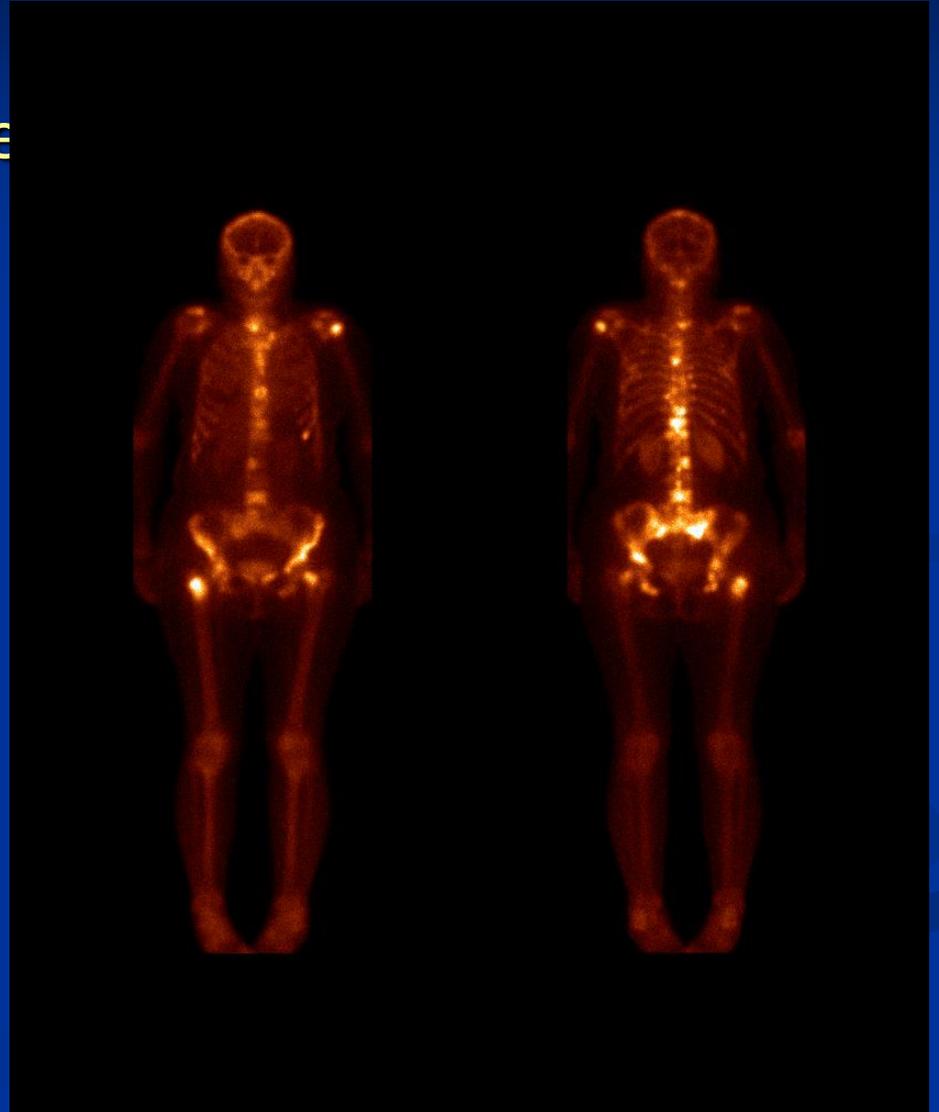
SPECT-CT





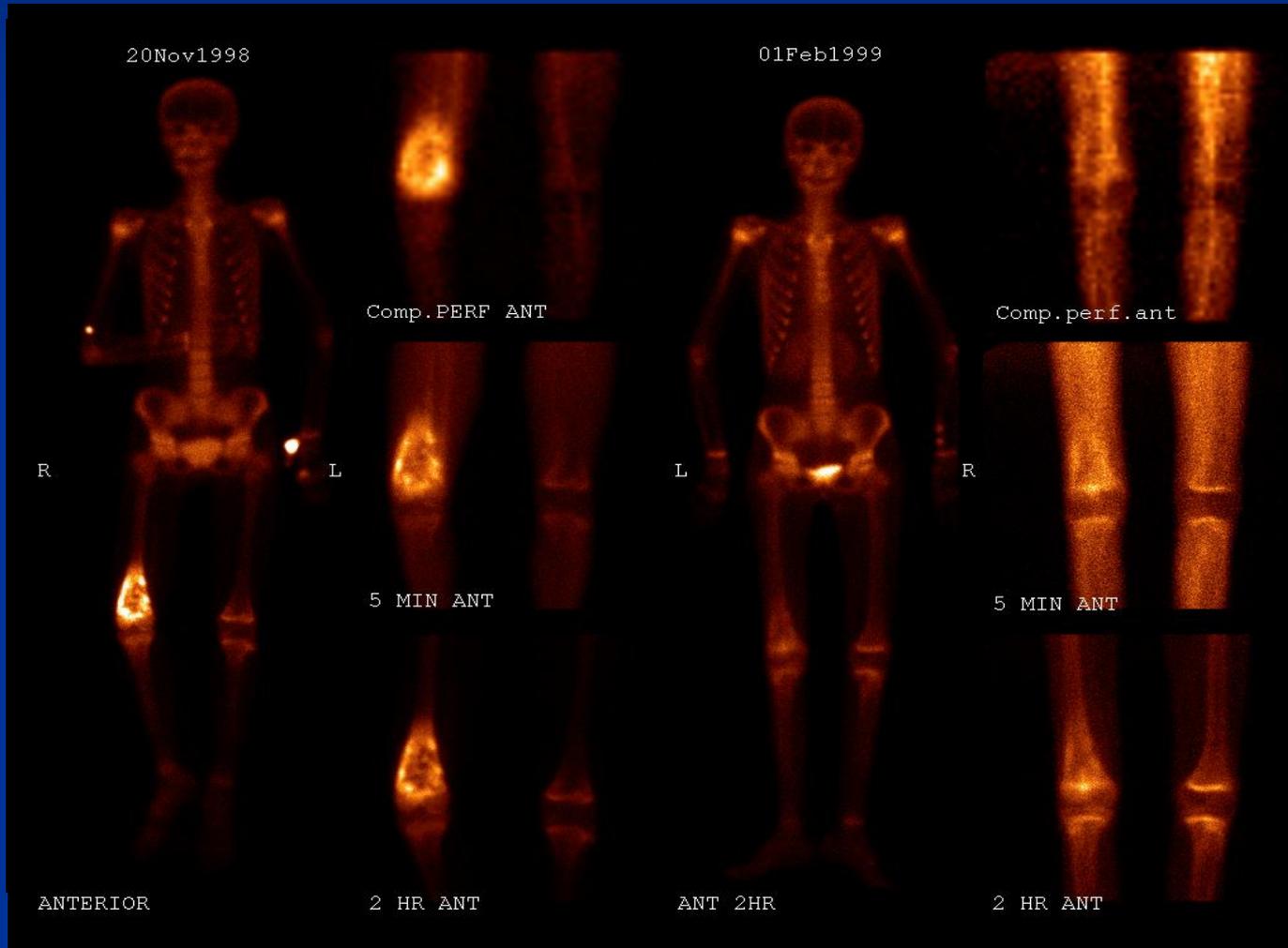
Knochen-Szintigraphie (Skelett-Sz.)

- Tc-99m diphosphonate
- Knochenmetastasen



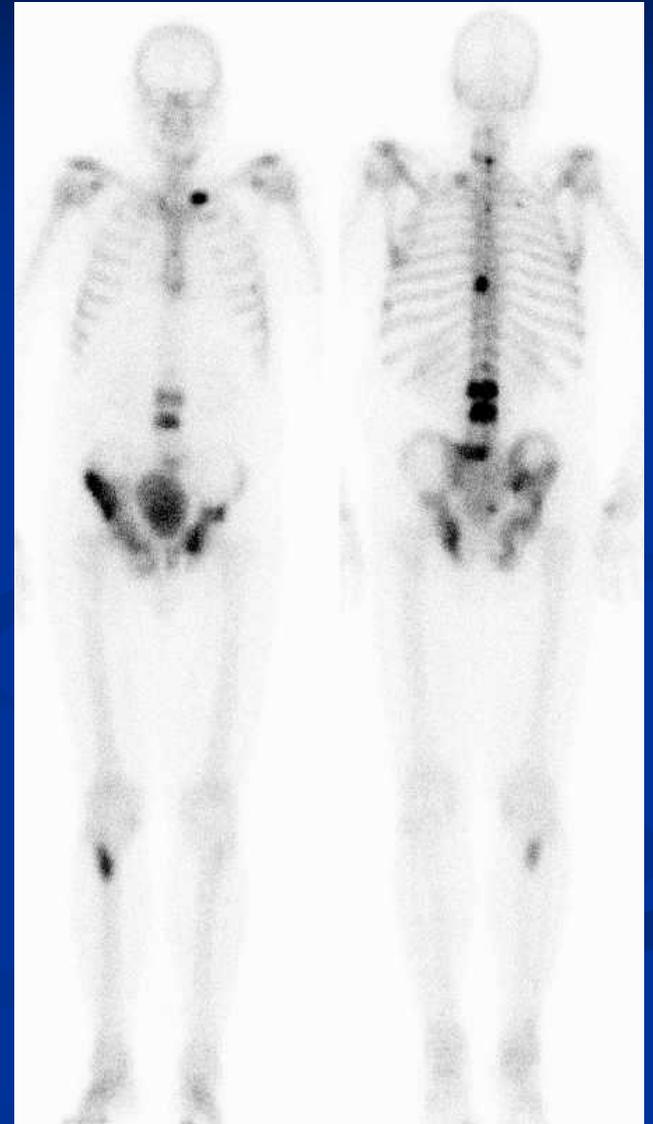
Dreiphasen Knochen-Szintigraphie

Primäre Knochen Tumoren



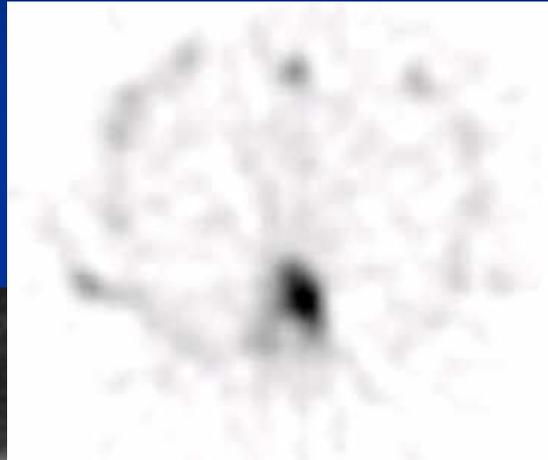
Onkologie : Knochen-Szintigraphie

- Ossealen Metastasen
 - Multipl. Aktivitätsanreicherung
 - In der Wirbelsaule, im Becken,
 - Schlüsselbein
-
- Alleine die Ganzkörperszinti-
 - graphie gibt genaue Diagnose



Knochen-Szintigraphie

■ Knochenmetastase

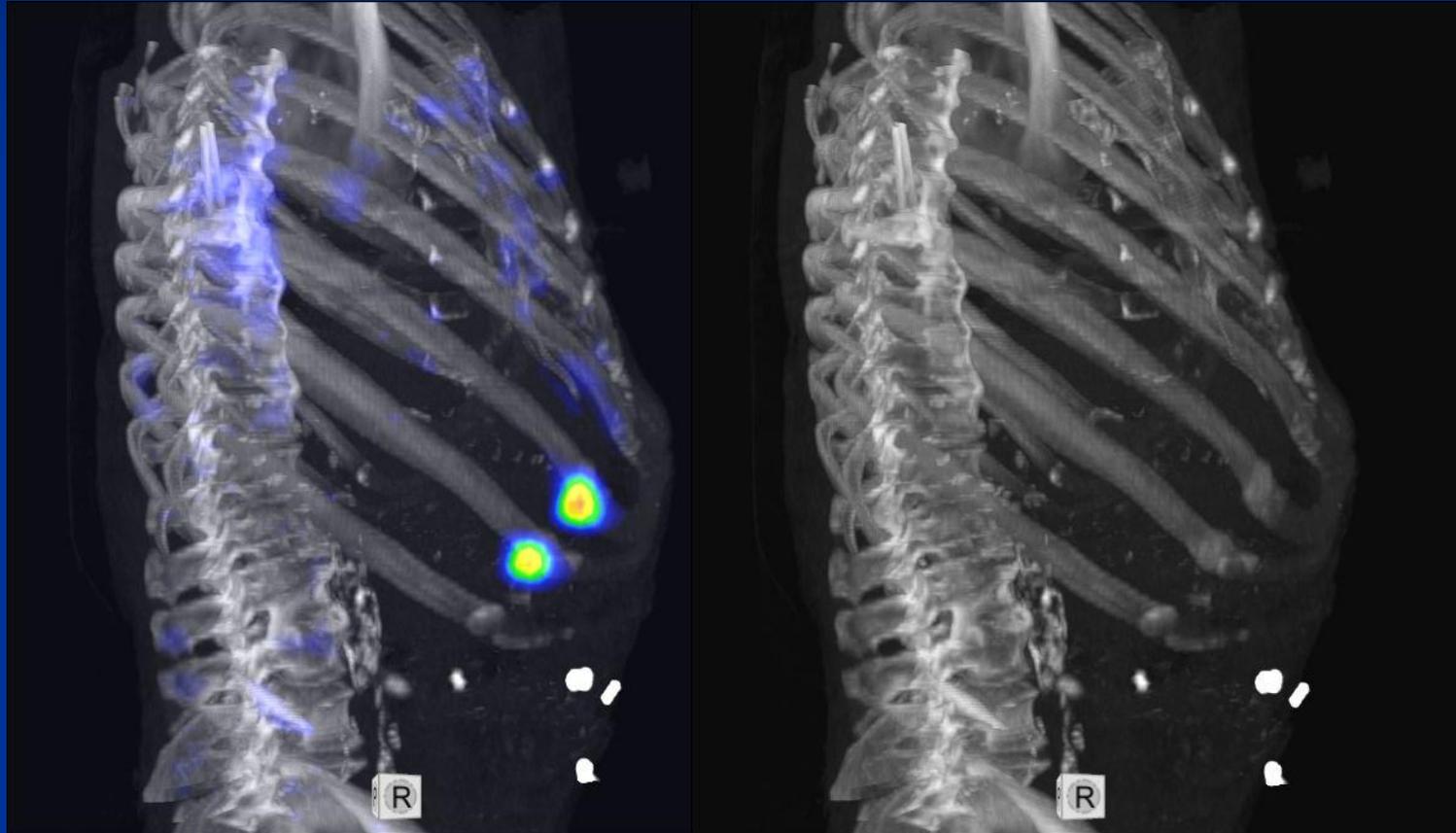


Verdacht auf Knochenmetastase mit Planare Ganzkörper Szintigraphie und SPECT Untersuchung.

Rippenfractur mit Callusbildung

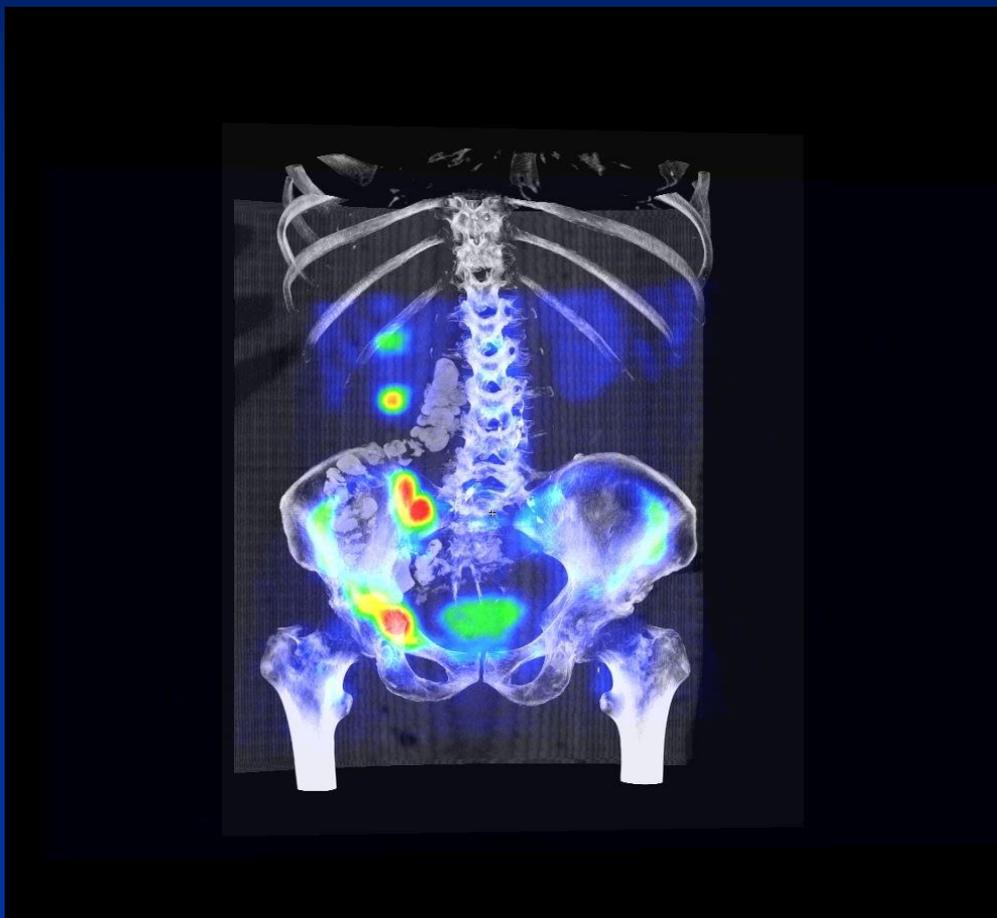


Aktivitätsanreicherung



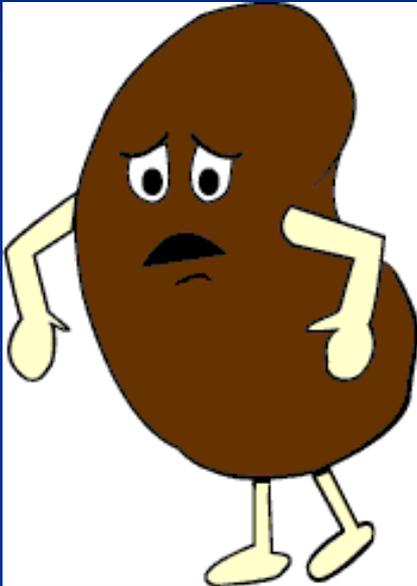
CT Untersuchung beweist
Rippenfractur SPECT-CT

CSONT SPECT-CT MIP



Dr. Bálint Botond

Nierenuntersuchungen in Nuklear Medizin



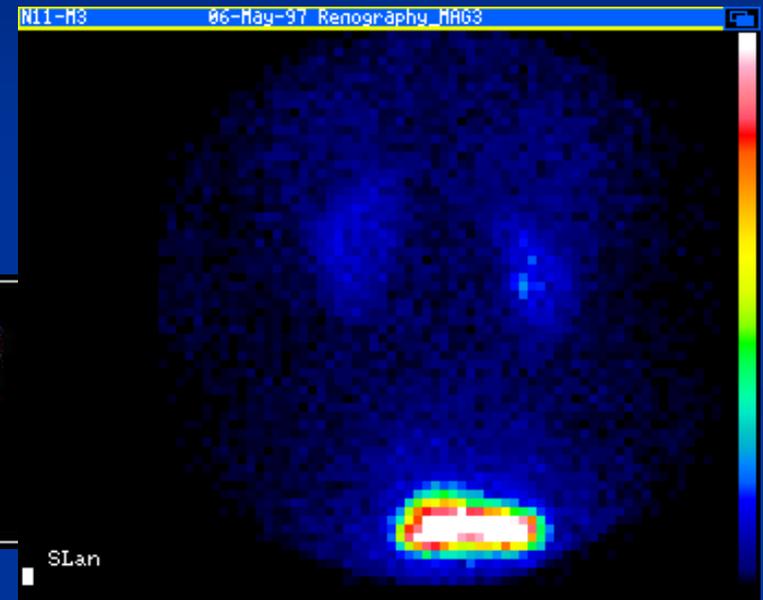
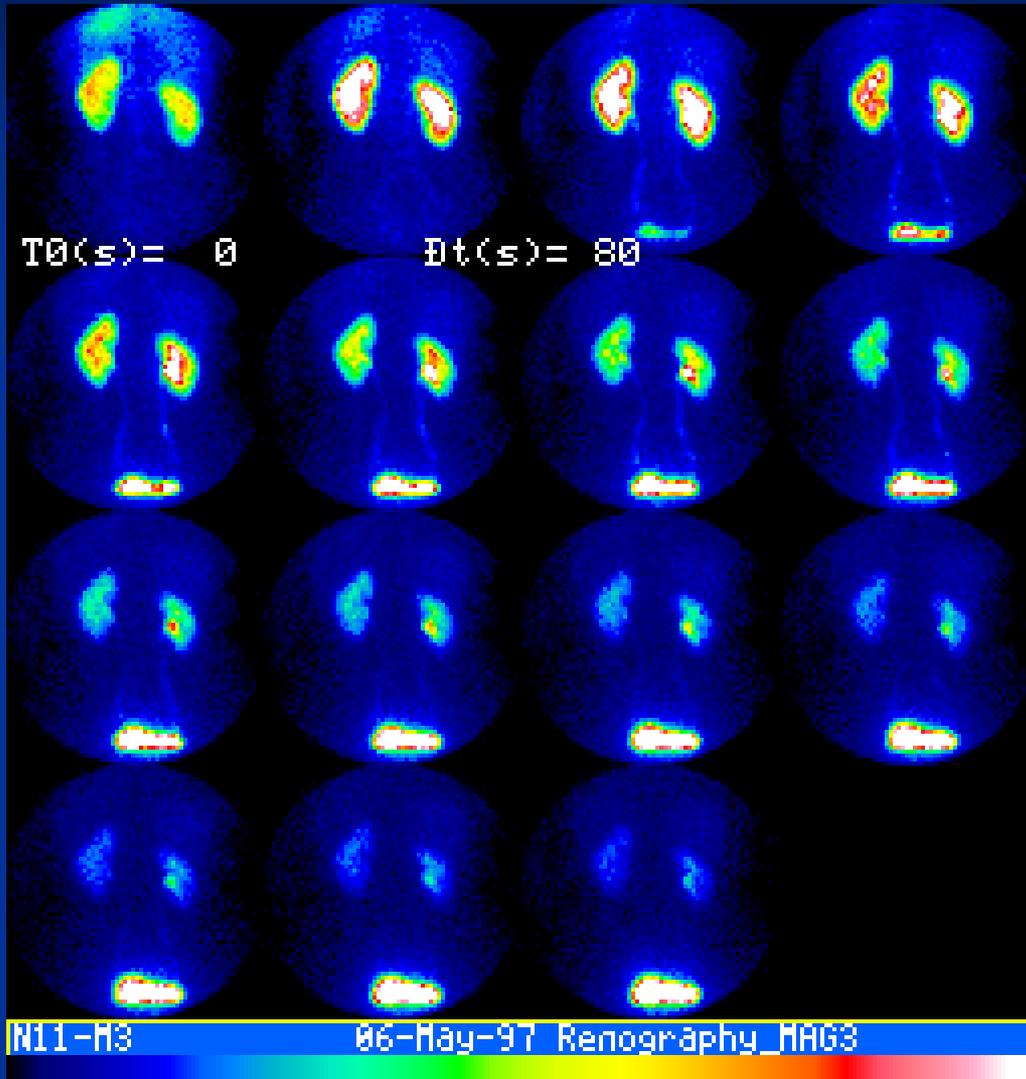
Wo befindet sich ,was funktioniert?
Wie funktioniert ?

STATISCHE UNTERSUCHUNG,

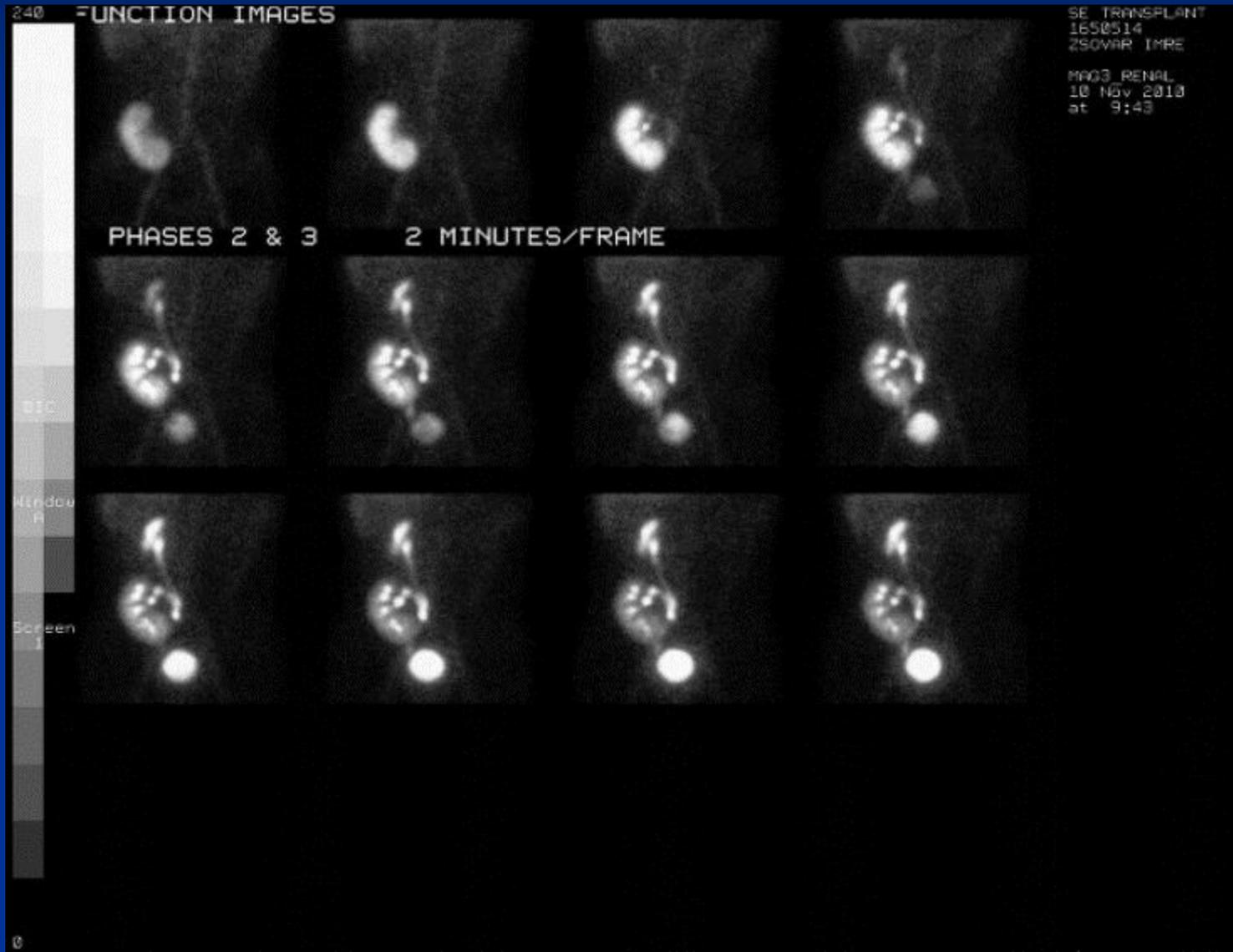
DINAMISCHE NIERENSZINTIGRAPHIE

Planare Untersuchungen

2. Sequenz-/Funktions-Szintigraphie



Transplantierte Niere , Reflux und Retention in den rechten eigenen , nicht funktionierende Niere:

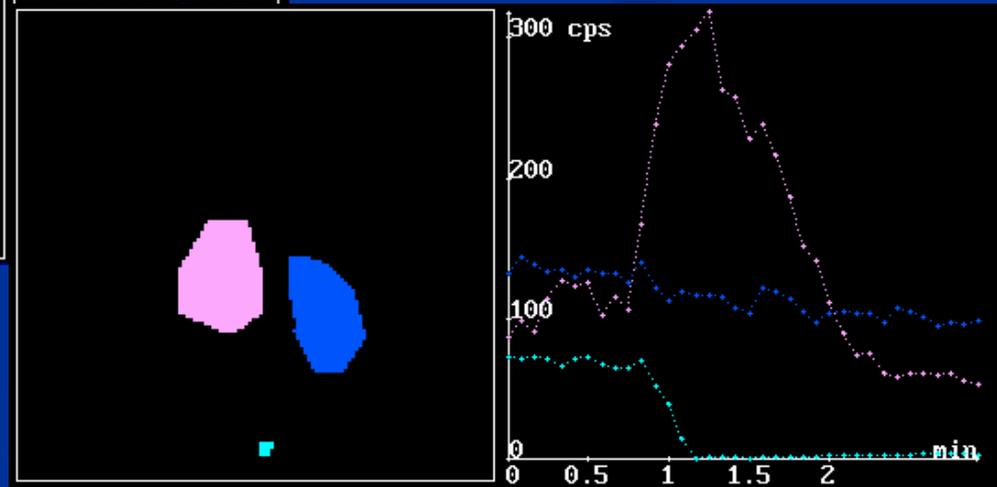
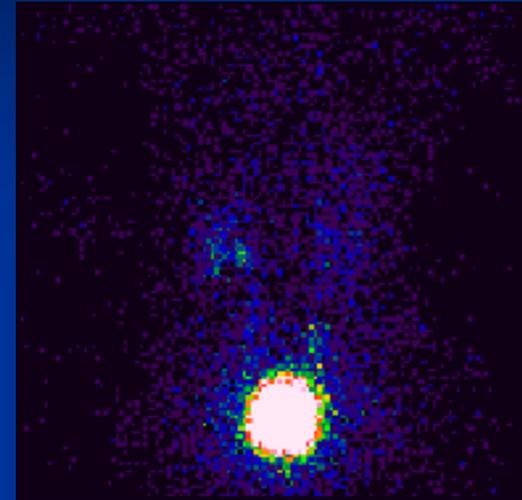
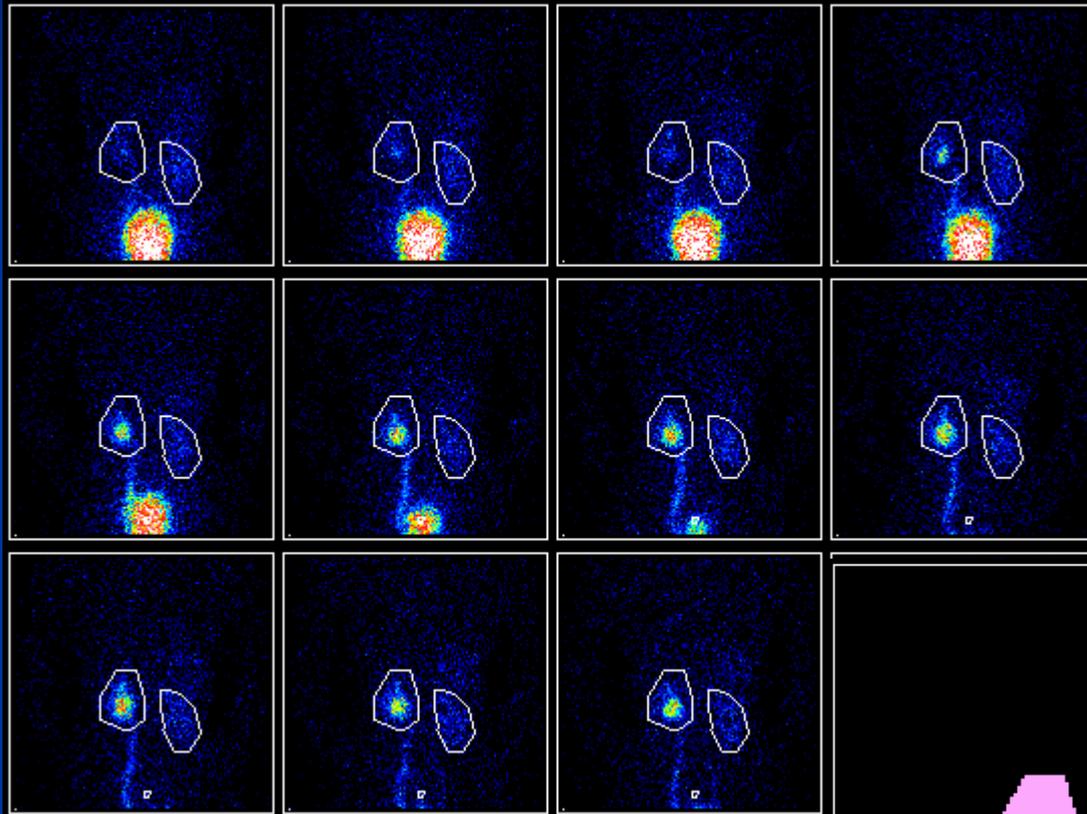


VUR – Indirekte Radionuklid Zystographie

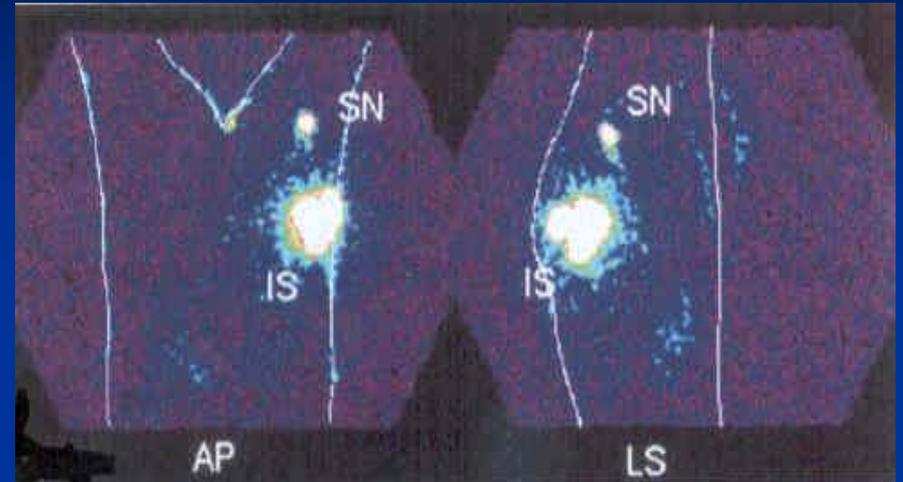
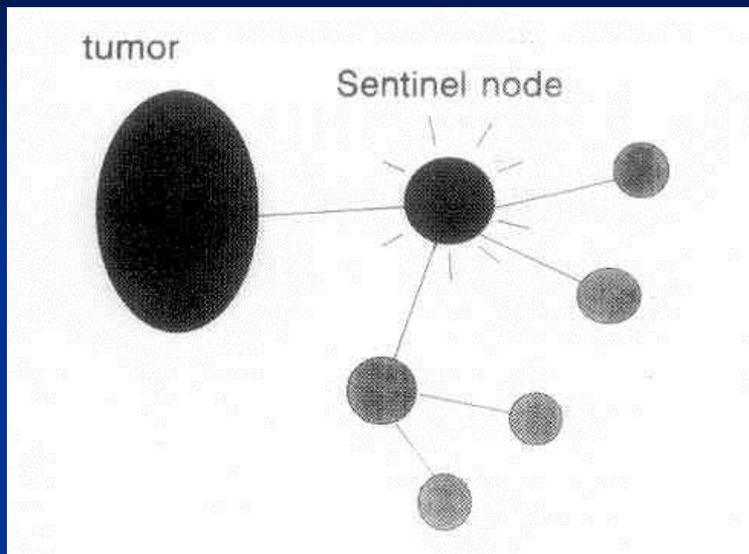
- Nichtinvasiv
- Physiologisch
- Niedrige Strahlenbelastung



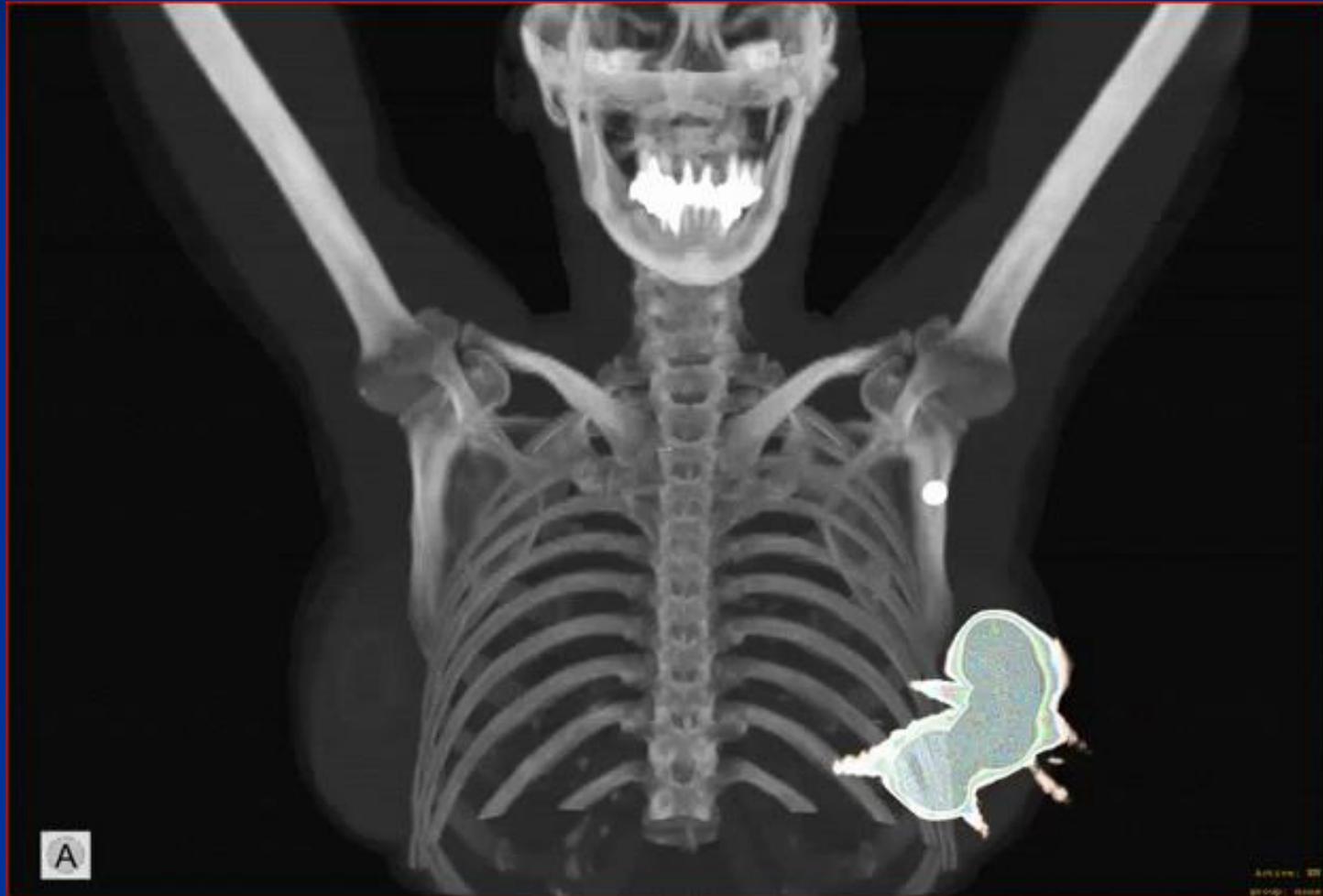
VUR – Indirekte Radionuklid Zystographie



Sentinel lymph node



Mamma Sentinel Lymphknoten Untersuchung



Dr. Jóba Róbert

Peptide Receptor Szintigraphie

Die Neuroendokrine Tumoren produzieren viele Peptide Rezeptoren, zb. Somatostatin Rezeptoren..

Diese Rezeptoren sind targetspezifisch und binden die Molekulare Basis der Rezeptor Szintigraphie und Radionuklid Therapie

Theranosticum

Therapie und Diagnostik mit den selben
Radiopharmaka

Diagnose und Therapie mit denselben Substanzen

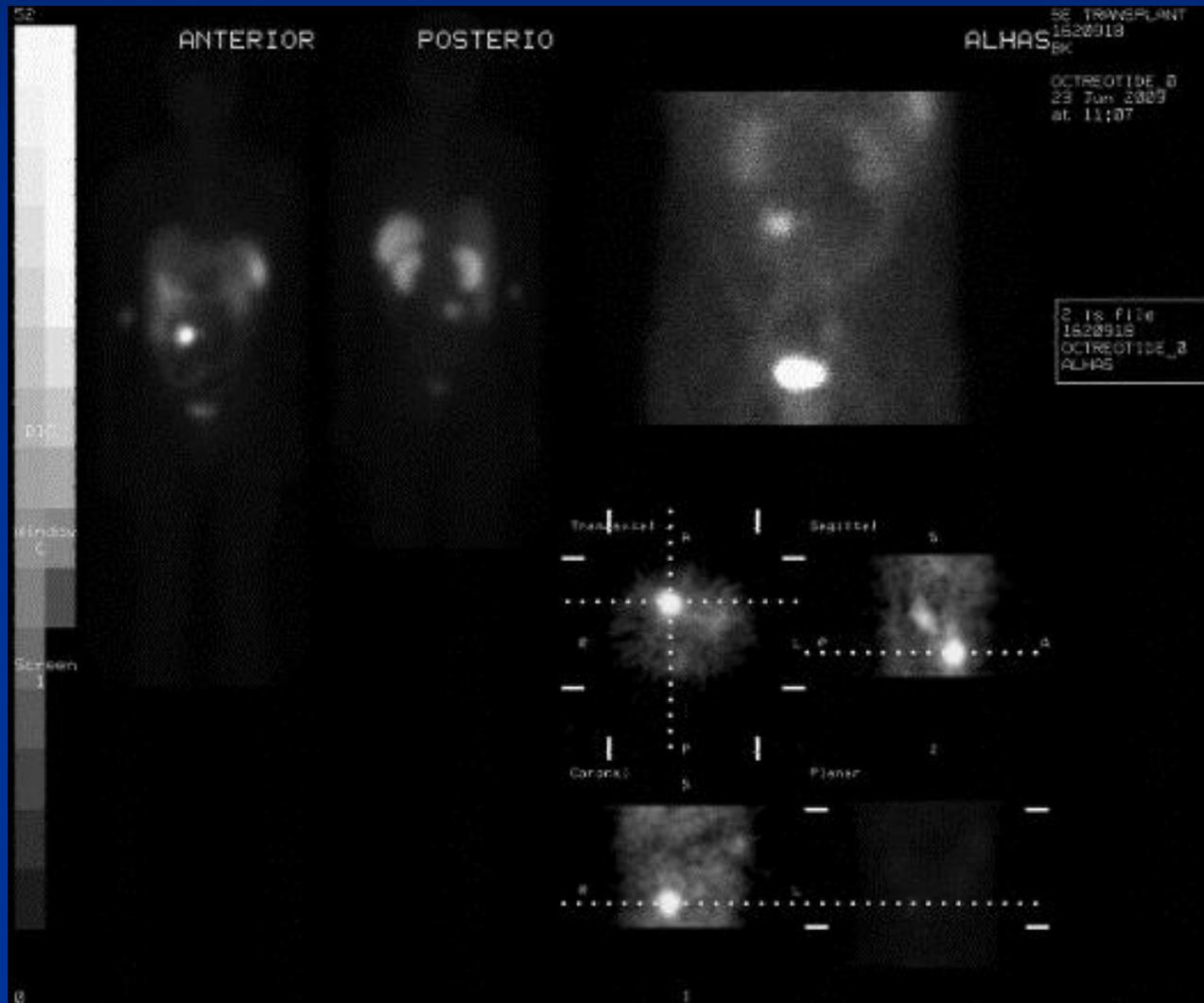
Gezielte Lieferung mit der gleichen oder ähnliche,
markierte, targetspezifischen Molekülen,

Nur die kranke Zellen sind zu sichtbar auf den
Szintigraphischen Bild und nur die kranke Zellen sind
zerstört

während der Behandlung

DIE GESUNDE ZELLEN WERDEN NICHT ZERSTÖRT

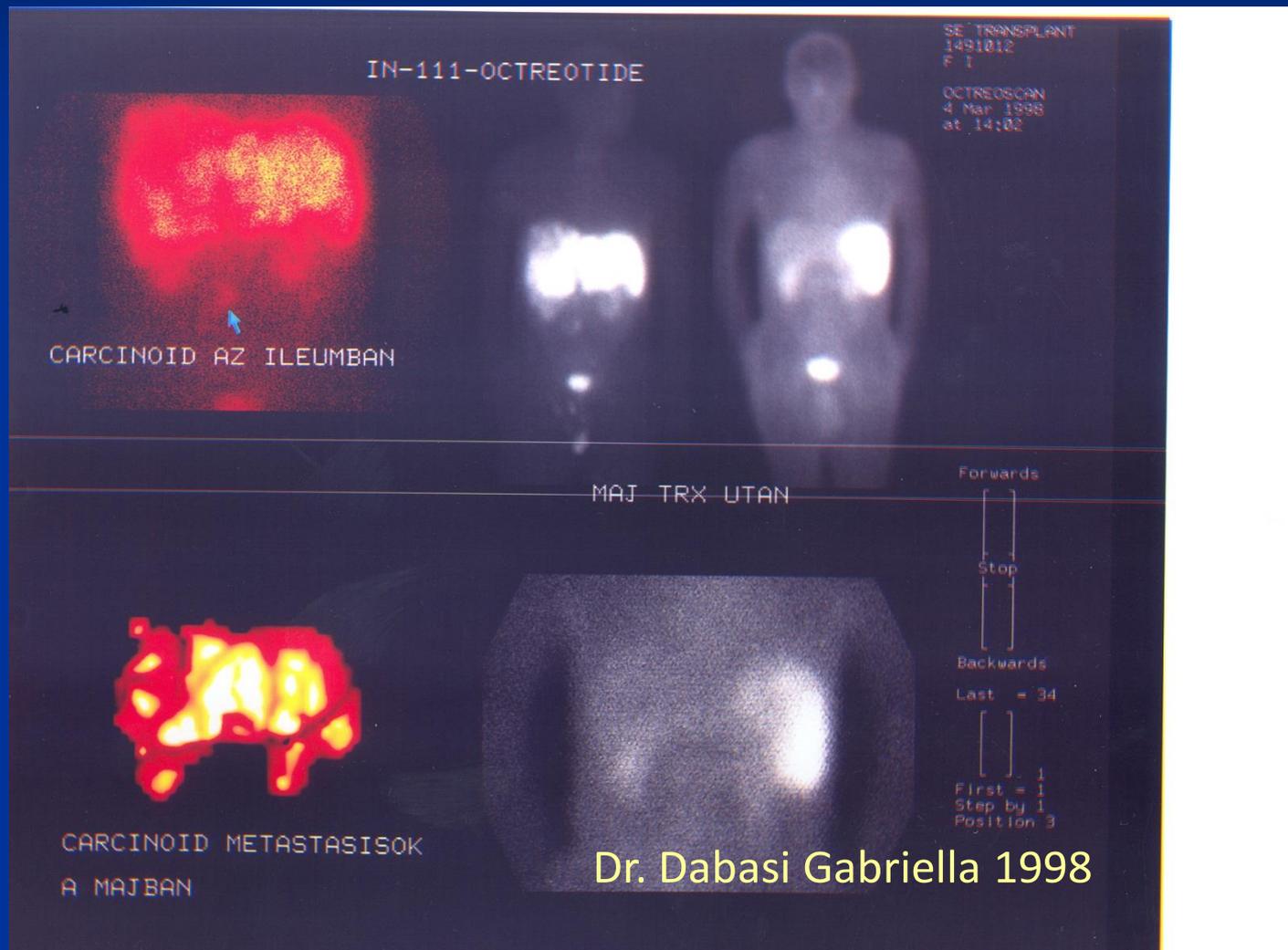
PRIMER KARZINOID IN DEM DÜNNDARM SOMATOSTATIN RECEPTOR UNTERSUCHUNG



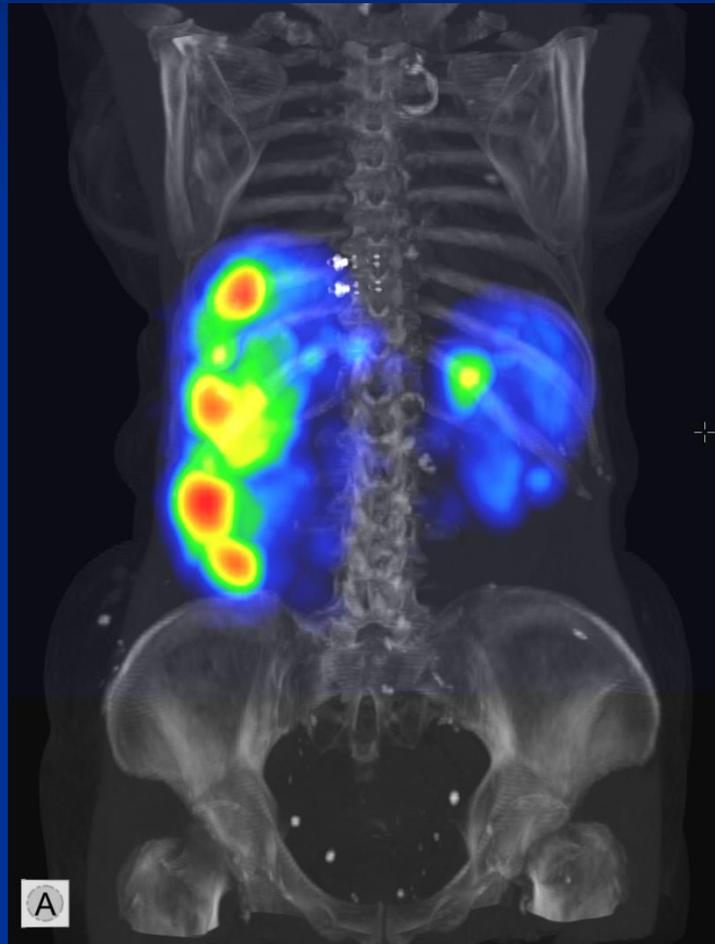
LEBERMETASTASEN VON KARZINOID EXCESSZIVE SOMATOSTATIN RECEPTOR PRODUZIERUNG



KARZINOID METASTASEN IN DER LEBER VOR DER LEBERTRANSPLANTAZION, UND NACH DEM OP NORMALER BEFUND

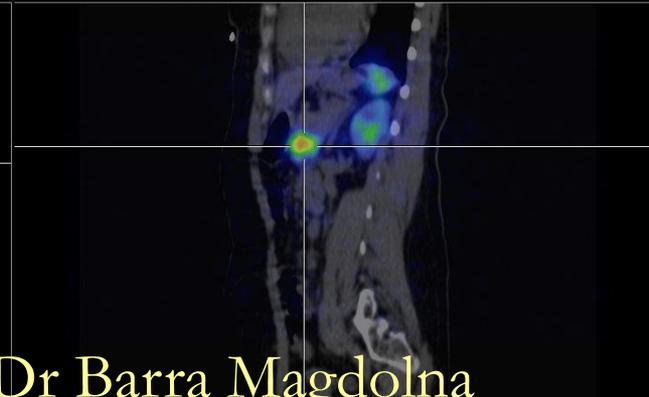
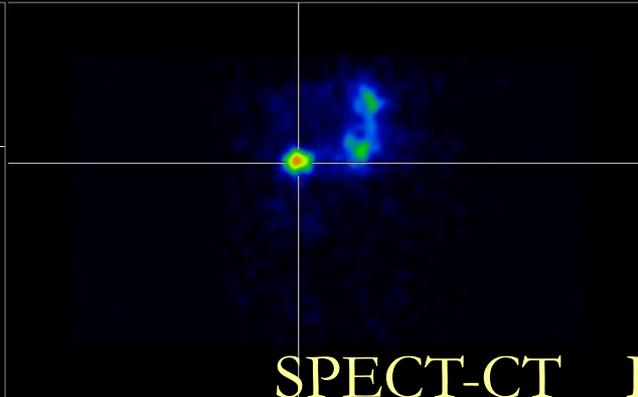
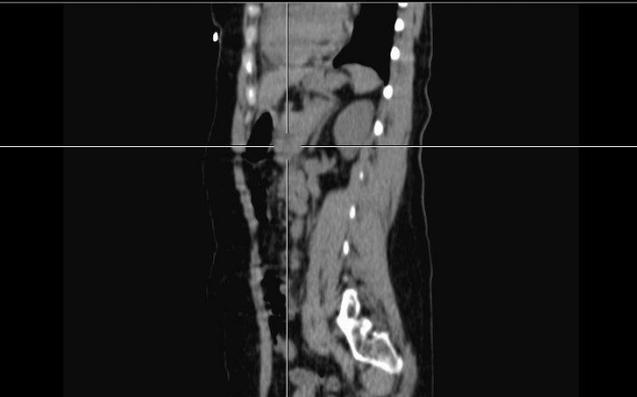
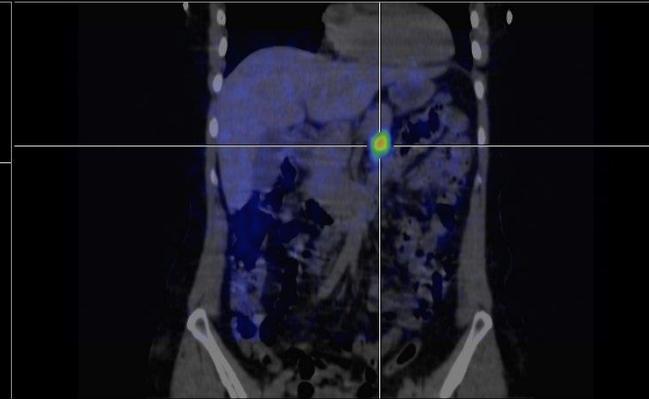
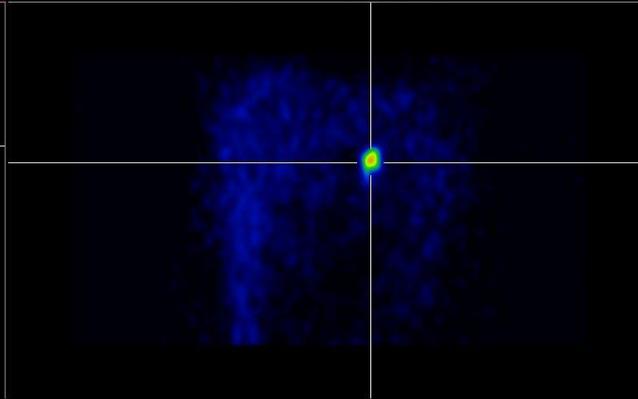
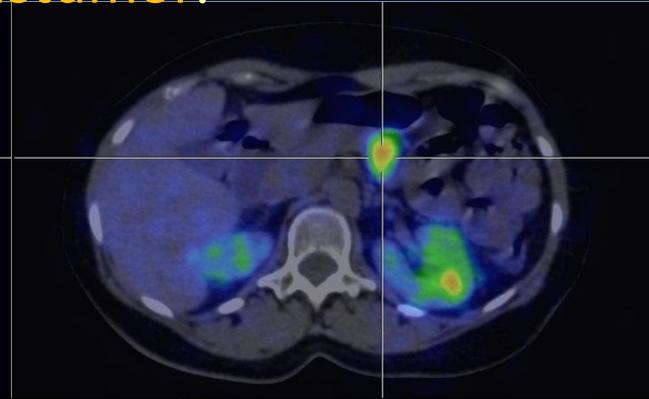
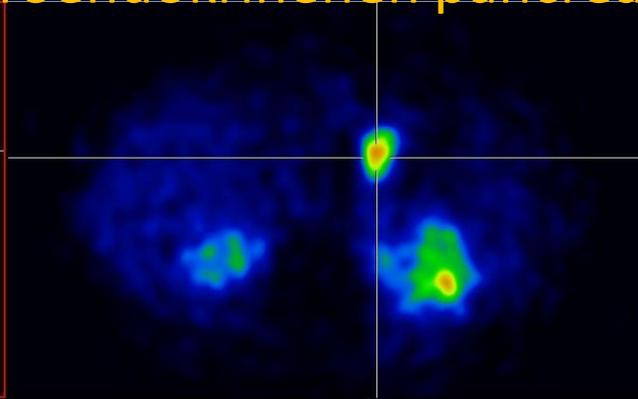


**Lebermetastasen akkumulieren Somatostatin analoge
Verbindungen –
Nur die kranke Zellen sind zu sichtbar auf den
Szintigraphischen Bild !**



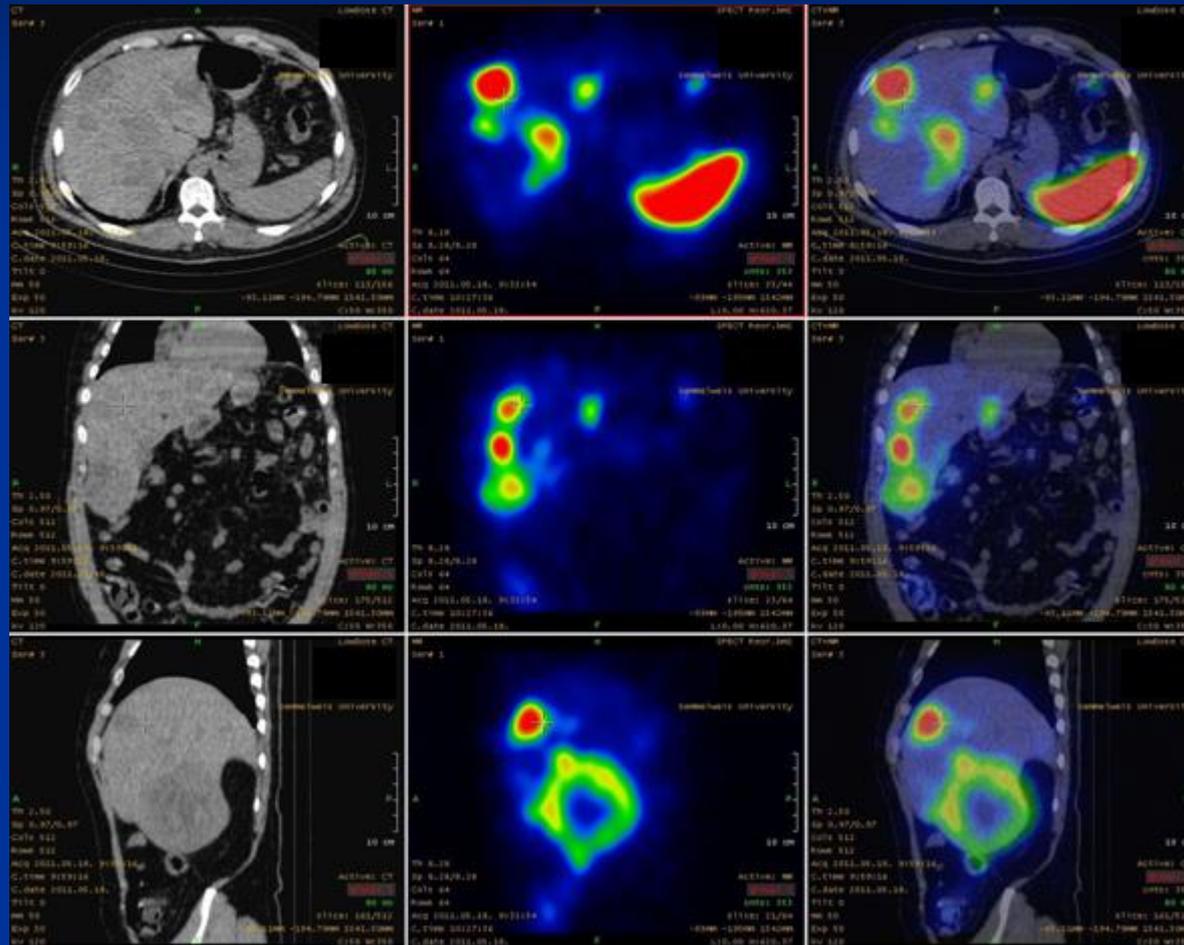
2011 SPECT/CT

Kleine neuroendokrinenen pancreastumor.

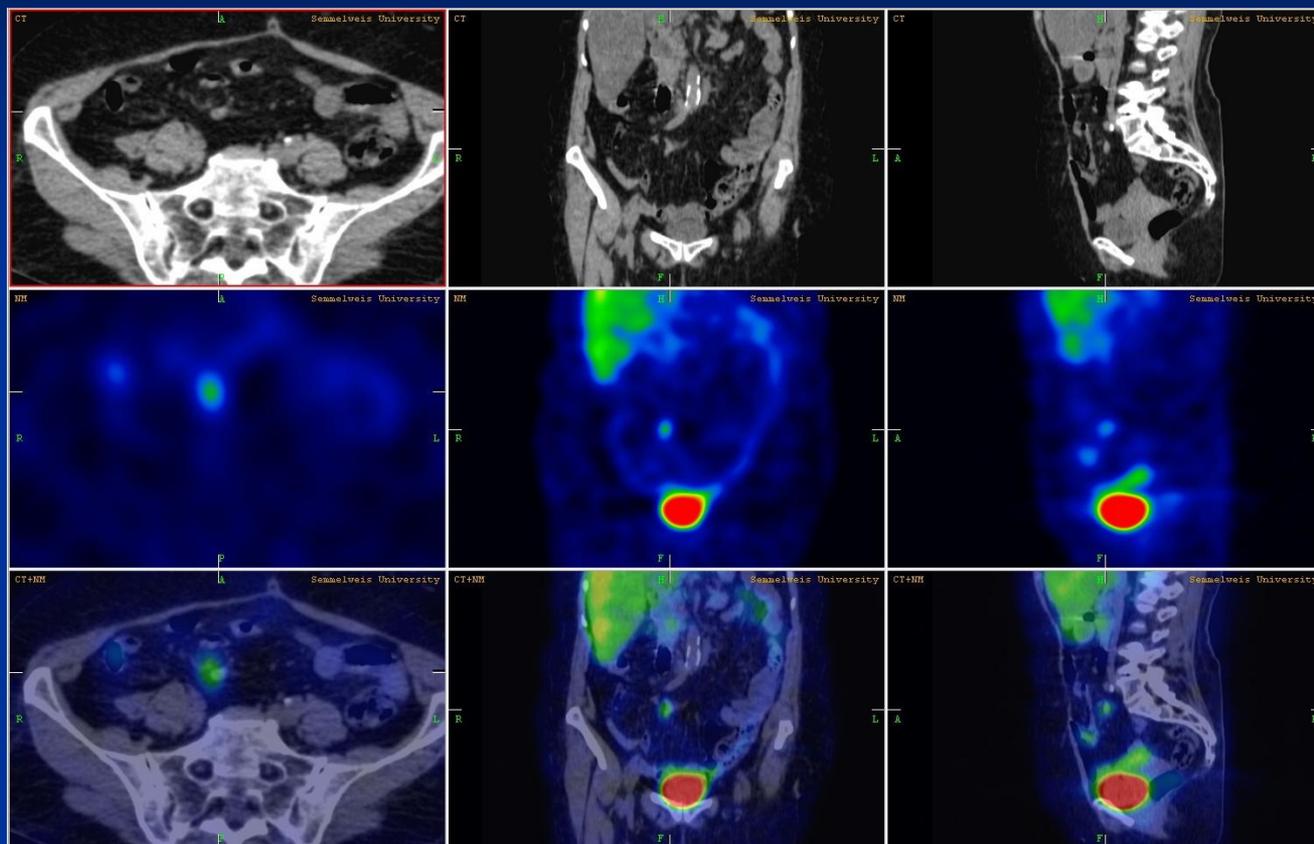


SPECT-CT Dr Barra Magdolna

Neuroendokrin Tumoren in Leber nach Peptide Receptor Radionuklide Therapie (Necrosis ist zu beobachten)



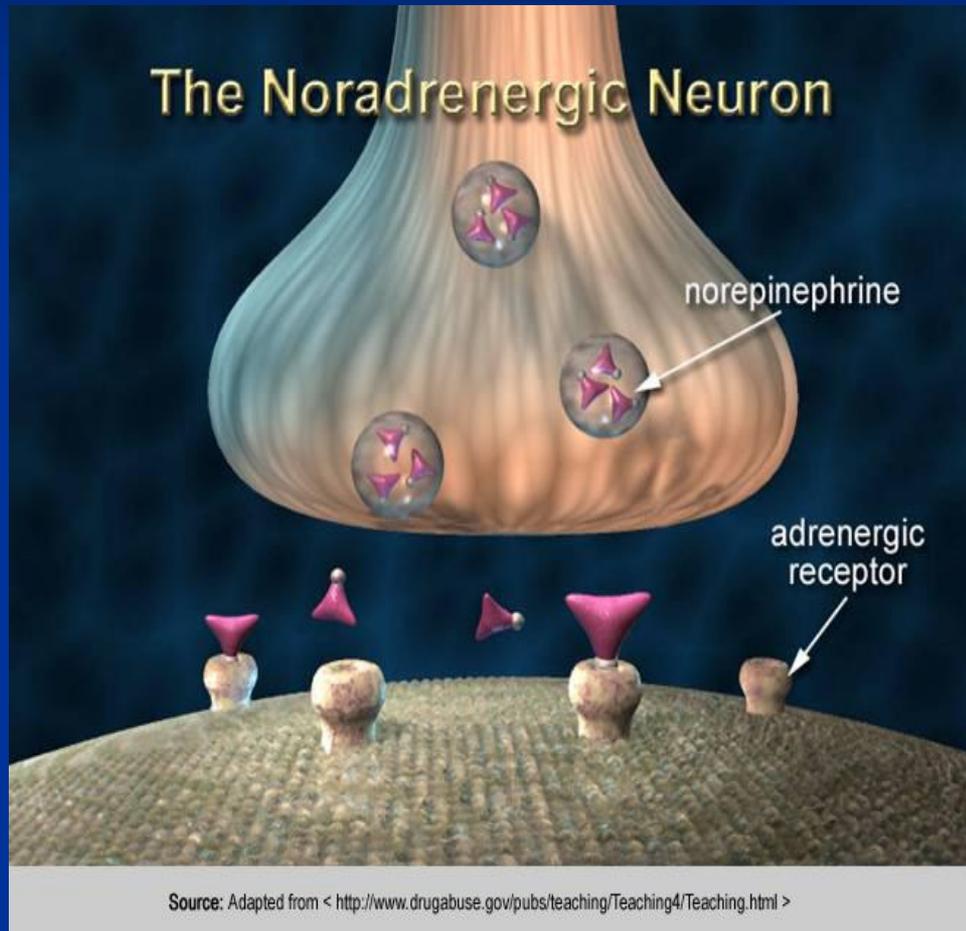
SPECT/CT mit Somatostatin Analog



- Pathologische Anreicherung im Mesenterium rechts, Lymphknoten Metastasen.

Dr. Bús Katalin

MIBG REICHERT SICH I DEN PRESYNAPTISCHEN VESICULEN



PHEOCHROMOCYTOMA (PARAGANGLIOMA)

SPECT-CT : MIBG

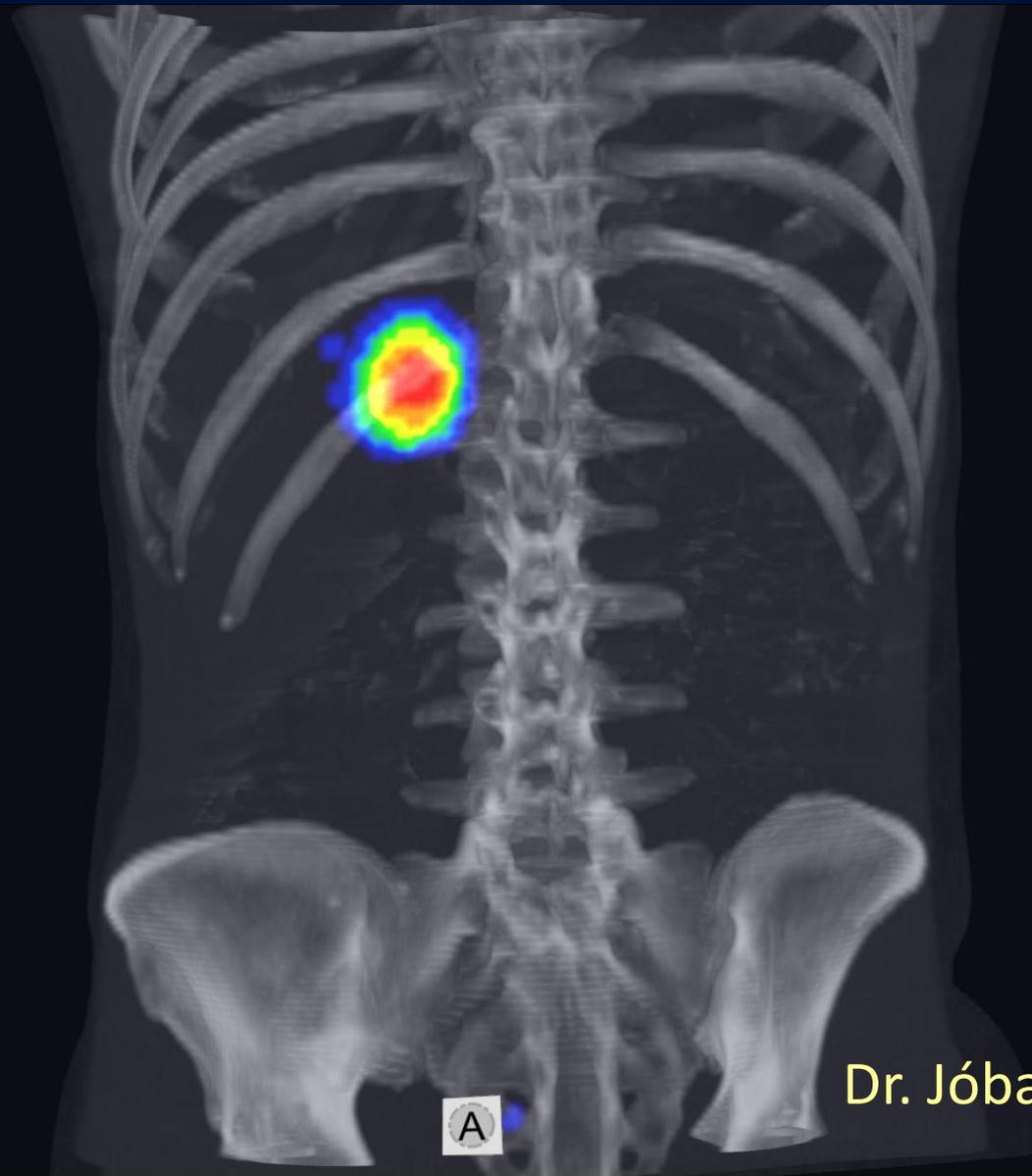
MIBG I- 123 Diagnose

I- 131 Diagnose Therapie

THERANOSTICUM:

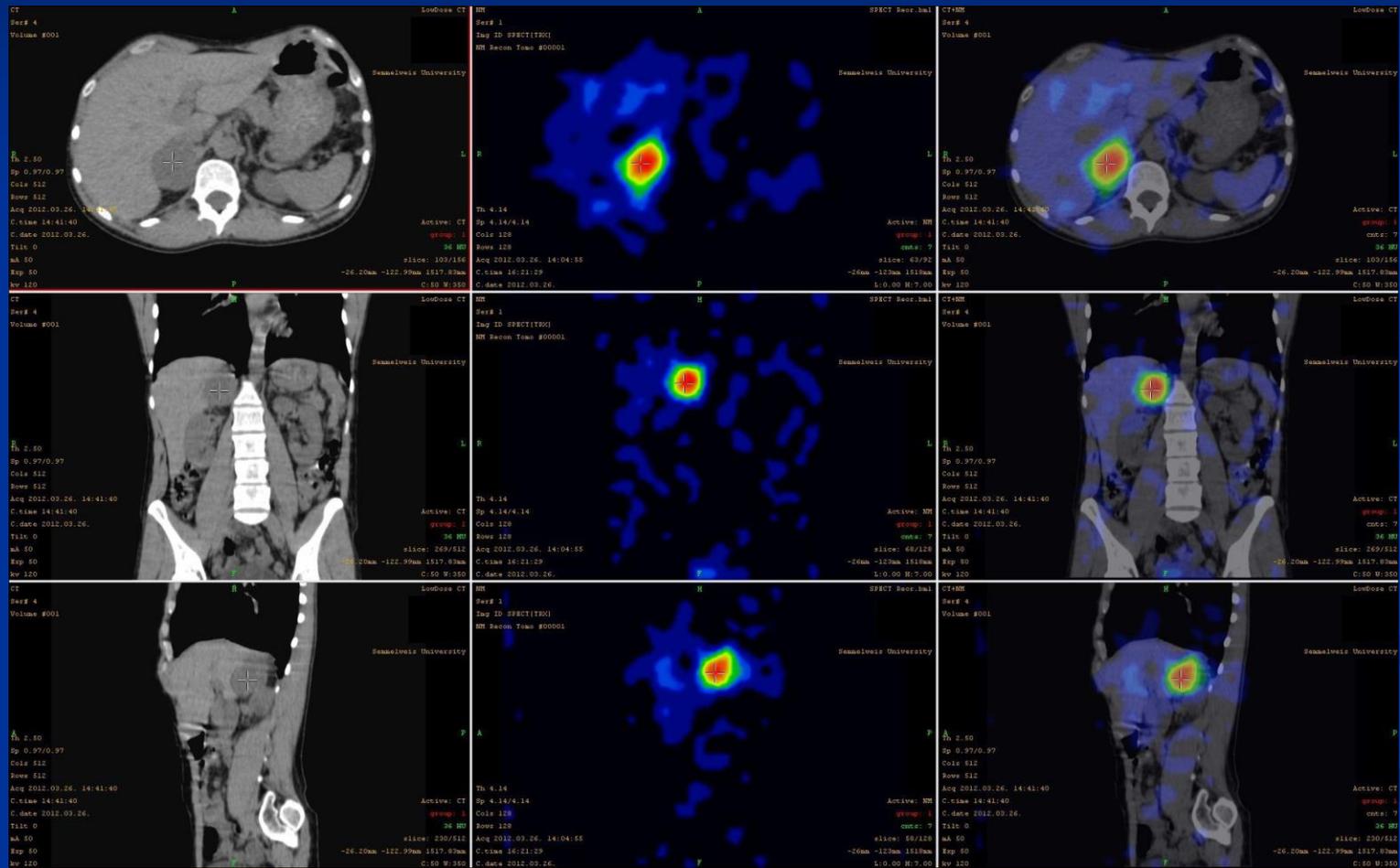
Target - Spezifität!

Diagnose und Therapie mit denselben Substanzen



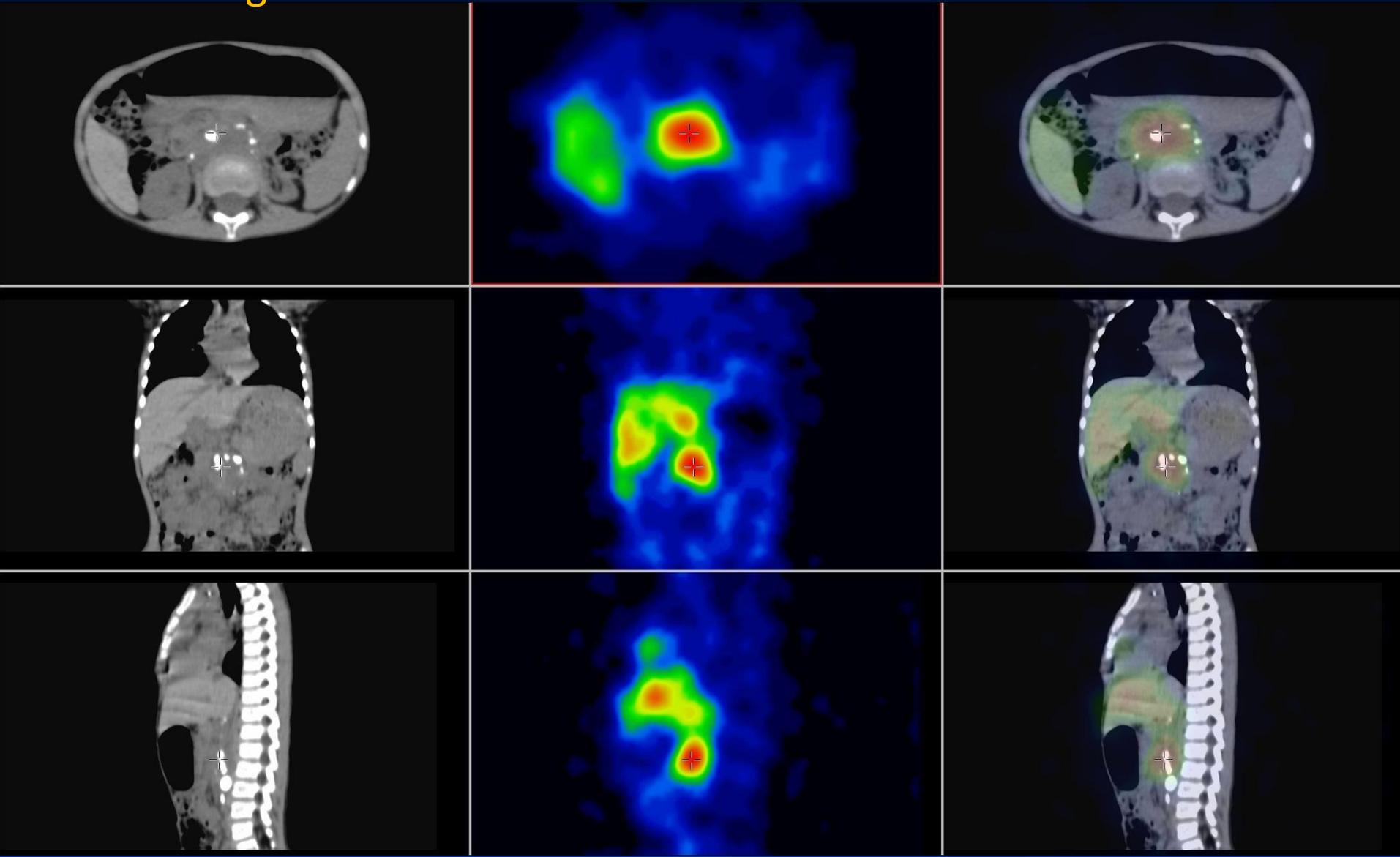
Dr. J3ba R3bert

Hohe MIBG Aufnahme in der rechten Nebenniere- PHAEOCHROMOCYTOMA (PARAGAGLIOMA)

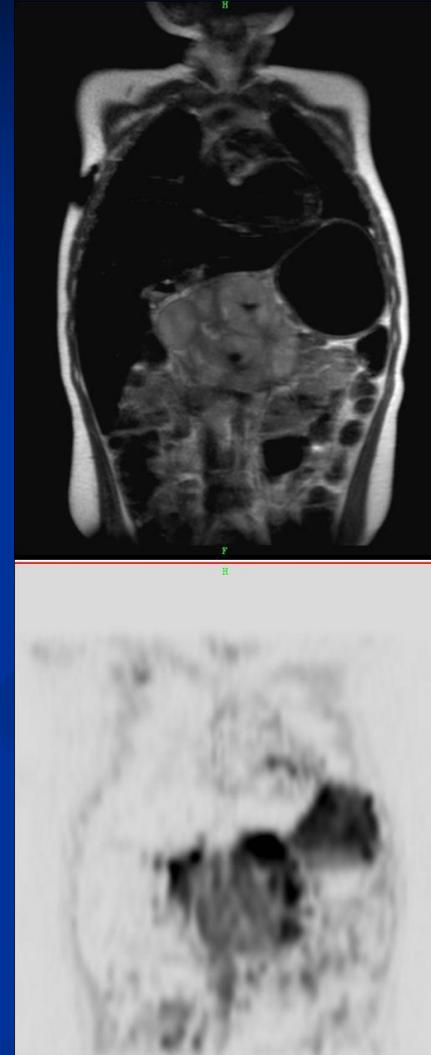
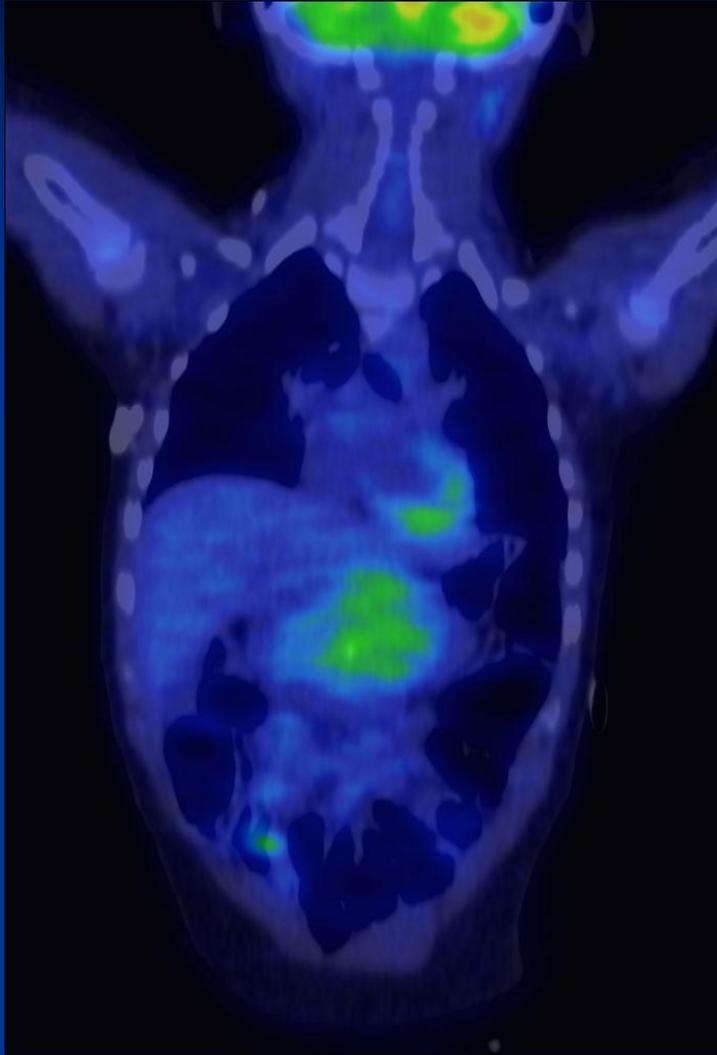


Reziduale MIBG Aufnahme in den nekrotischen Tumor (Neuroblastoma)

Bedeutet- es gibt noch viable Tumorzellen in der rezidualen Tumormasse

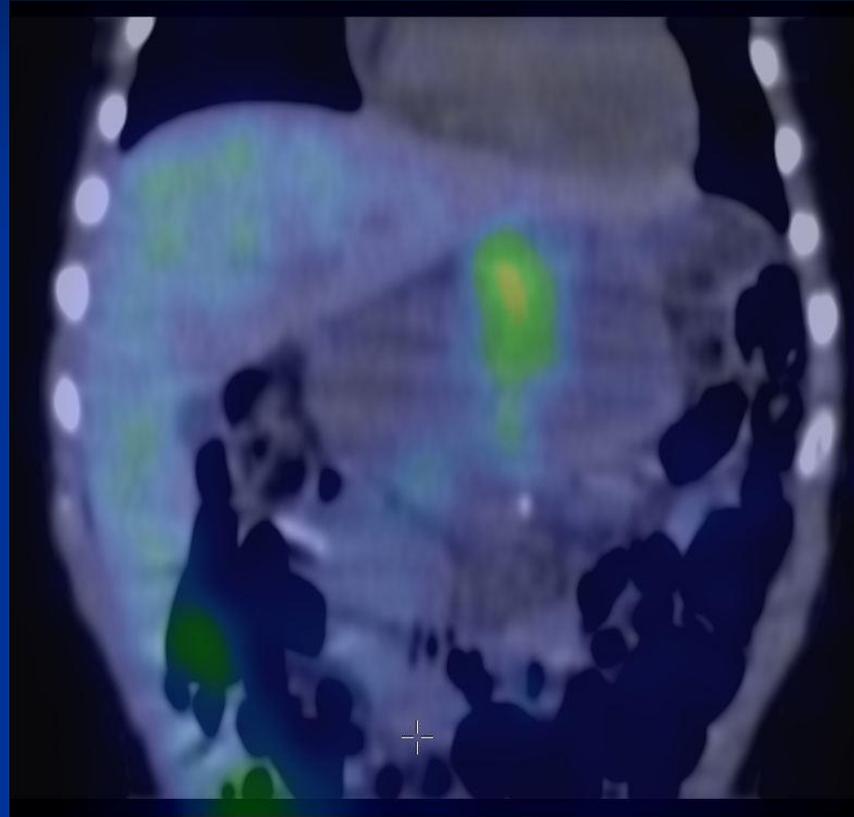
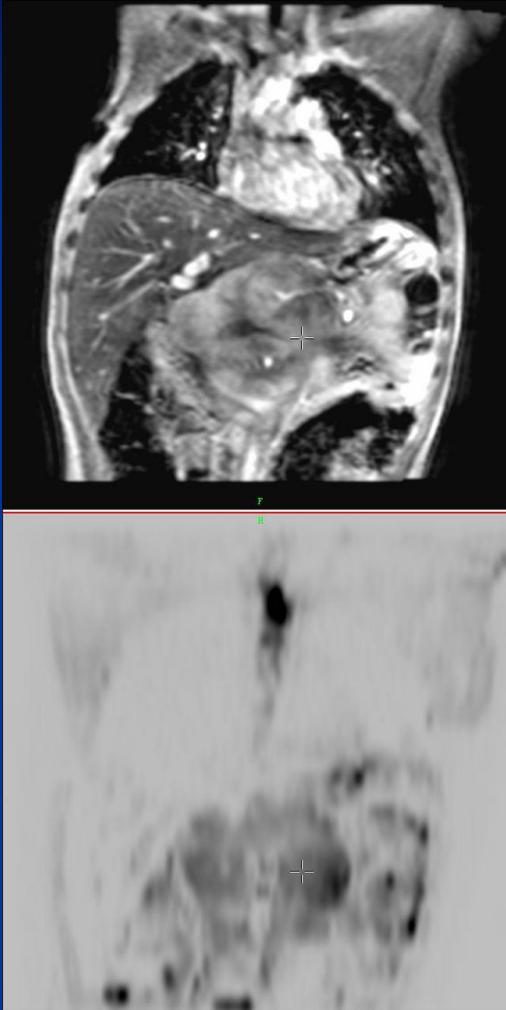


Viable Tumorzellen in den rezidualen Tumorgewebe FDG-PET/CT und MRI Untersuchungen



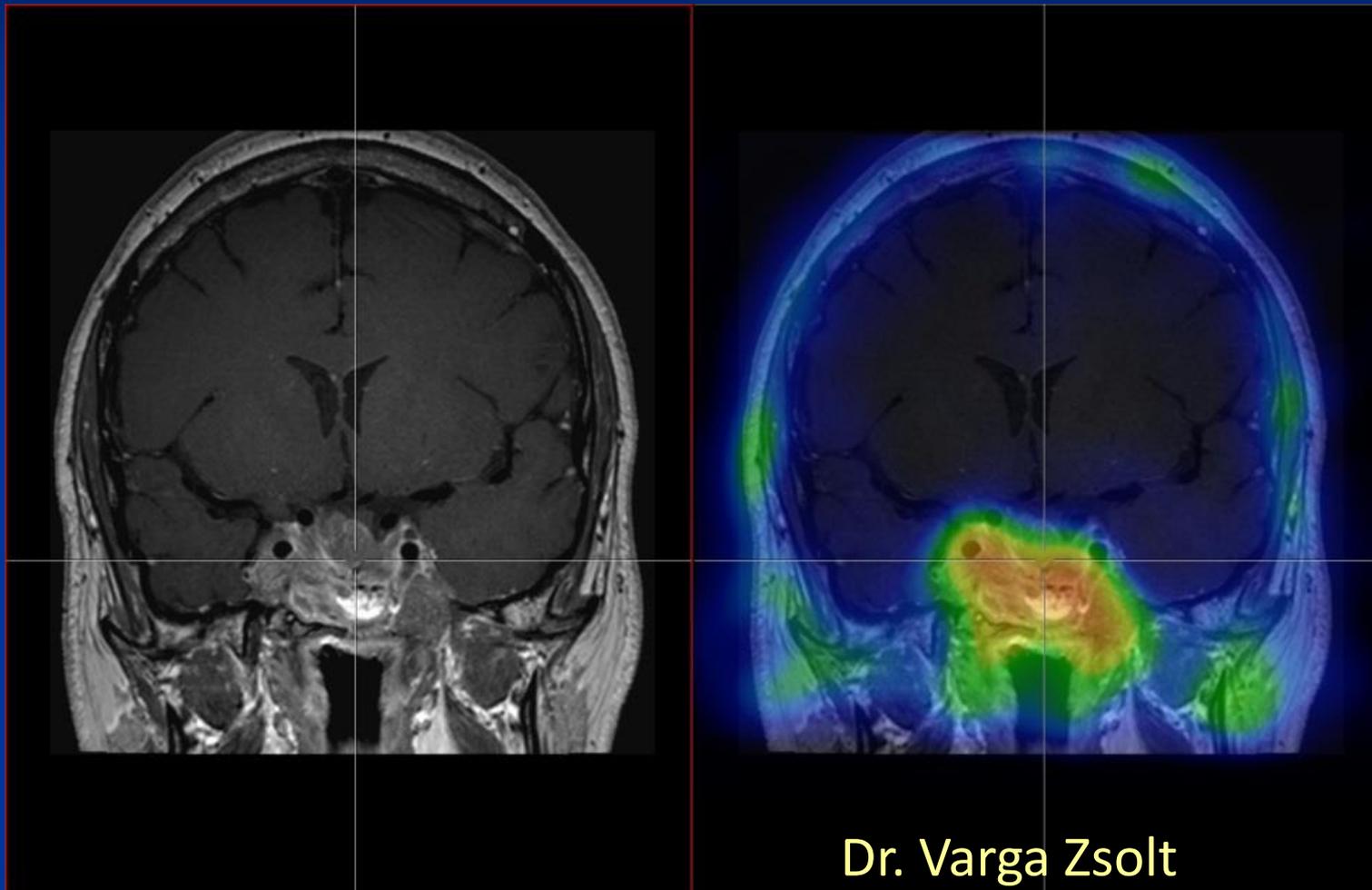
Dr Barra Magdolna

MRI und (^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC-) SPECT/CT mit Somatostatin Analogen Verbindungen



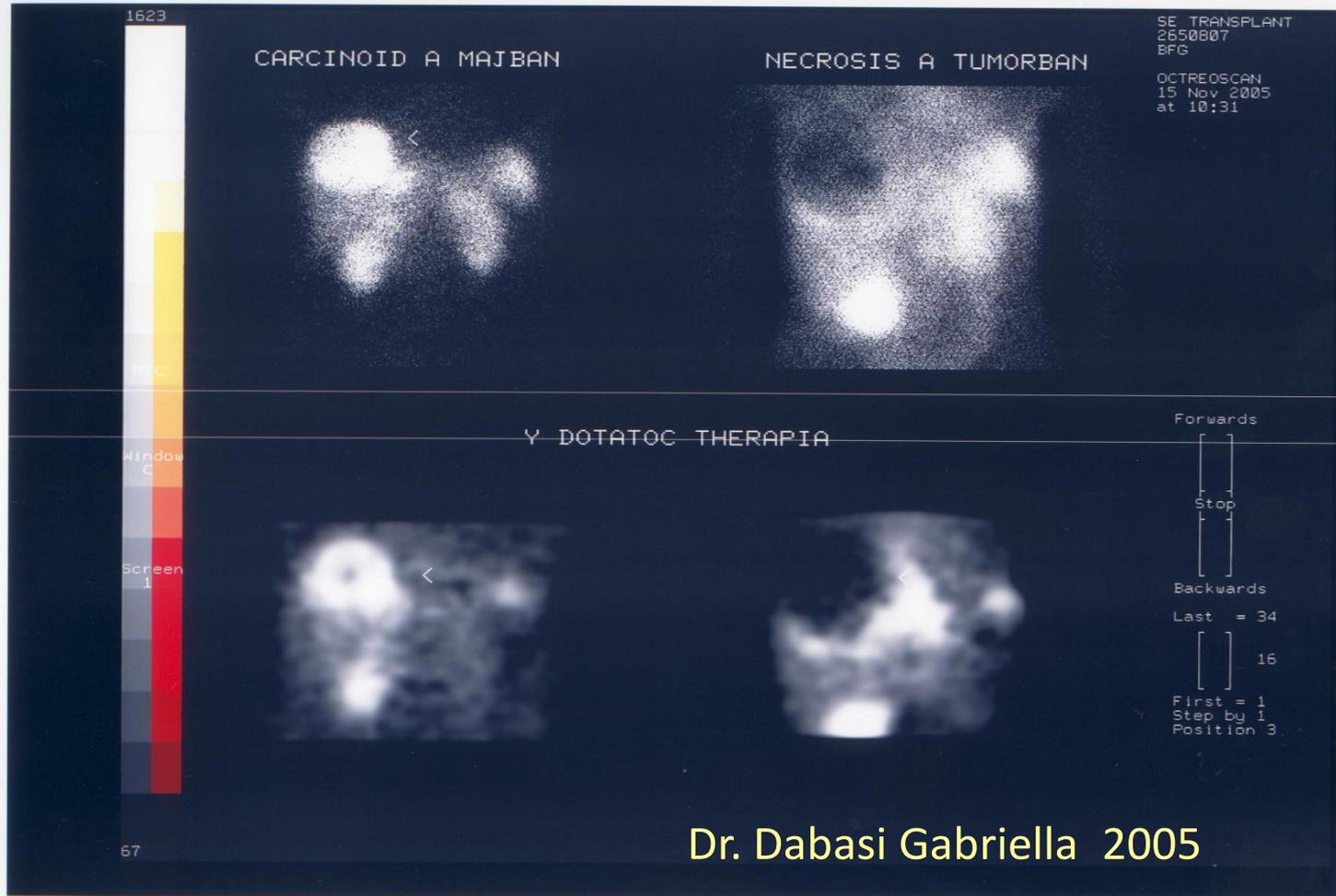
Dr Barra Magdolna

**Somatostatin Analog Aufnahme im rezidualen
Hypophysistumor- viable Tumorzellen
MR Fusion mit SPECT- CT**



Y-90-DOTATOC SOMATOSTATIN REZEPTOR RADIONUKLIDE THERAPIE

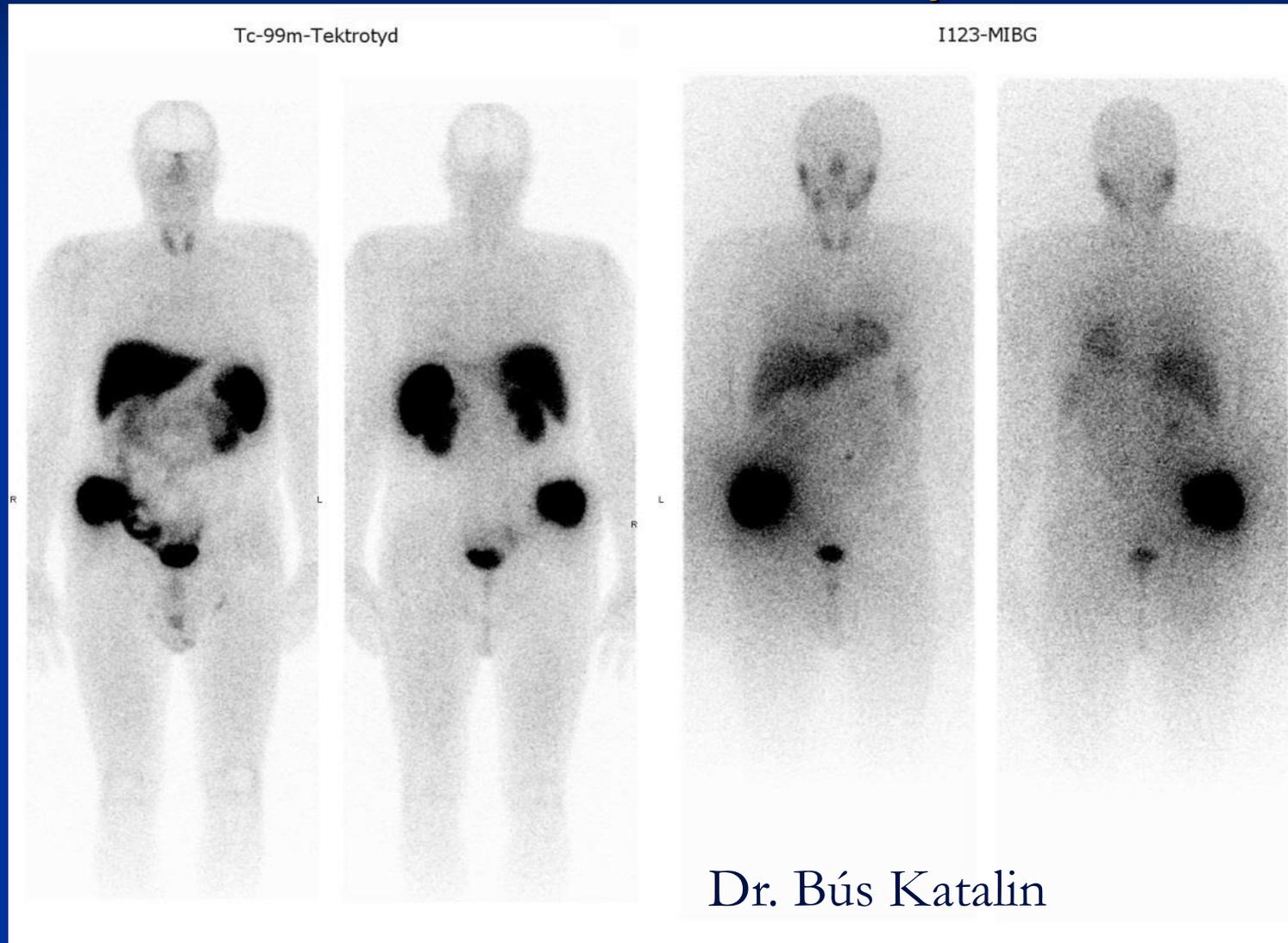
VOR UND NACH



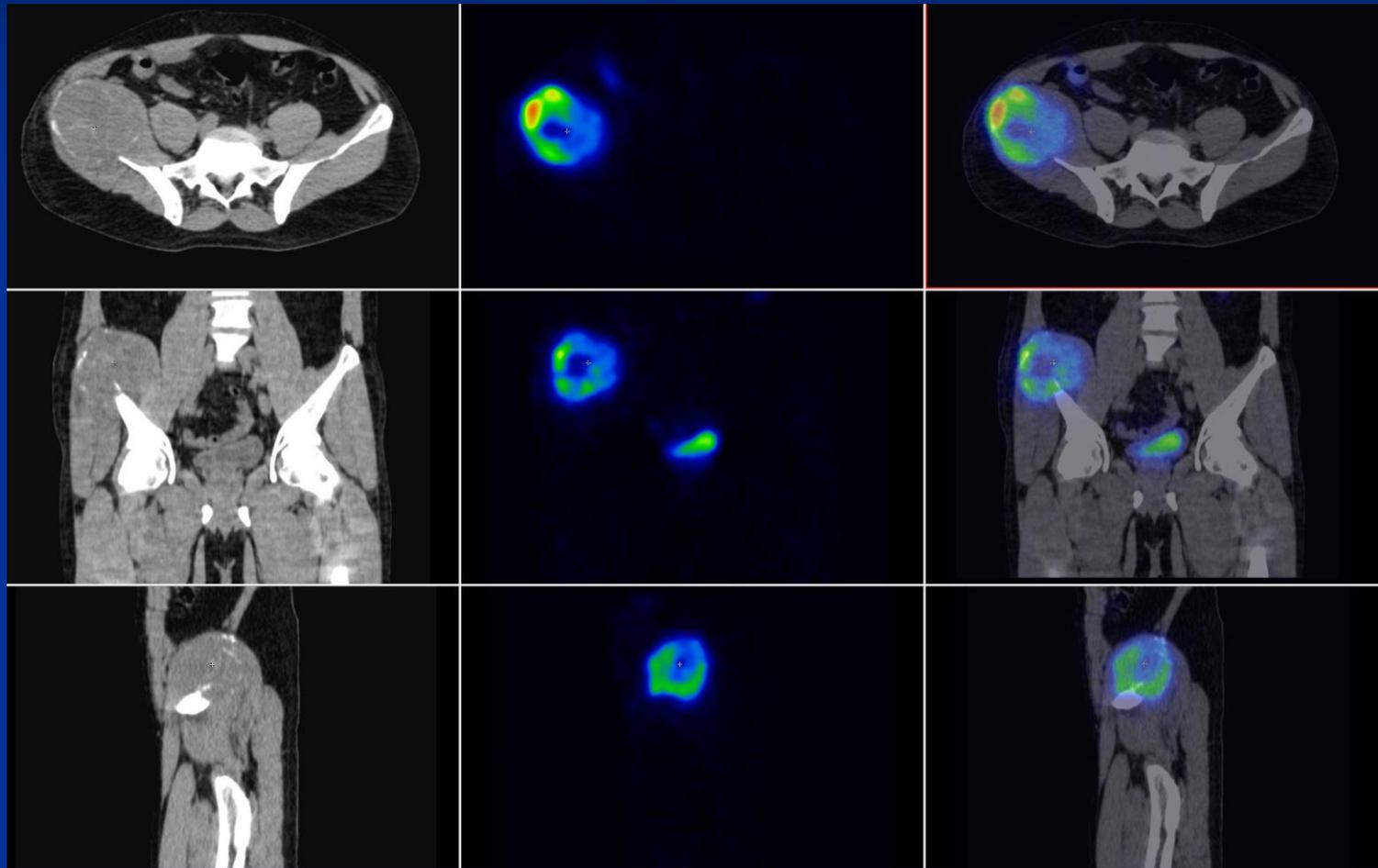
Dr. Dabasi Gabriella 2005

MIBG und Somatostatin Analogen Aufnahme vor der Operation und Peptide Radionuklide RadioTherapie

I-131 MIBG- Endoradiotherapie



Paraganglioma rechten Seite des Beckens, mit Somatostatin analoge Verbindung, THERANOSTICUM



Radiopharmaka für RADIONUKLIDE THERAPIE

MARKIERTE SYNTETISCHE ANALOGEN:, DOTA-konjugierte Peptide

DOTA-Tyr3-Octreotide: **DOTATOC**

DOTA-Tyr3-Octreotate: **DOTATATE** (ssr2!)

RADIOAKTIVE ISOTOPEN:

In-111: Auger Elektronen

Y-90: RELATIVE STARKE BETA STRAHLUNG, REICHWEITE GRÖßER, MEHRERE ZELLEN WERDEN ZERSTÖRT „CROSS FIRE „EFFEKT

Y-90-DOTATOC

Lu-177: WEICHE BETA STRAHLUNG, REICHWEITE KURZ -NUR DIE TUMORZELLEN WEREDEN ZERSTÖRT

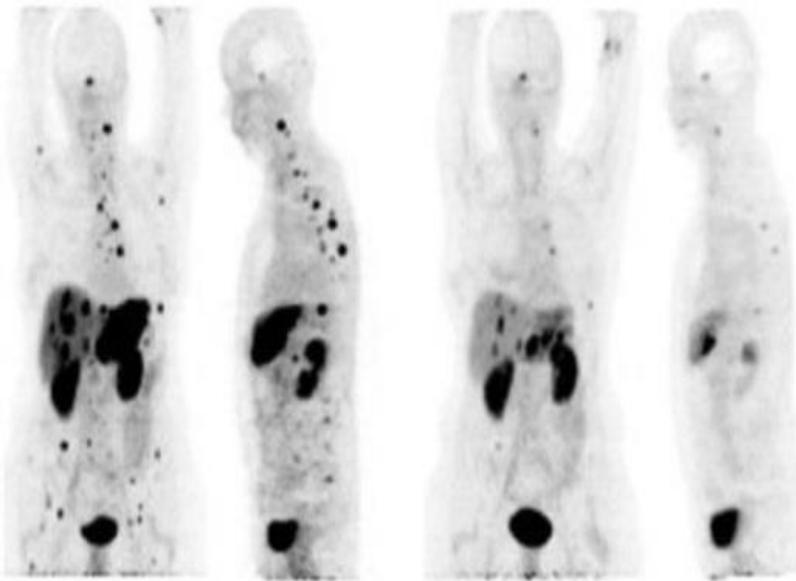
Lu-177-DOTATATE

Ho-161: Auger Elektronen, intracavital

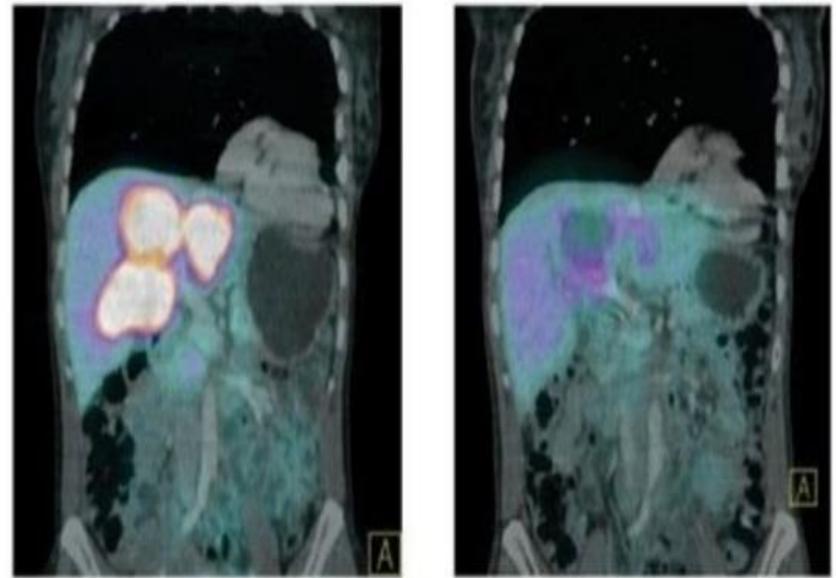
Das Bild des Jahre 2012 :

- Therapie mit Alpha Strahlenden Isotopen
- Die Reichweite ist sehr kurz, Energie Transfer ist sehr gross !
- Gezunde Zellen sind nicht zerstört
,Tumorzellen abgetötet

Remarkable responses to Bi-213-DOTATOC observed in tumors resistant to previous therapy with Y-90/Lu-177-DOTATOC



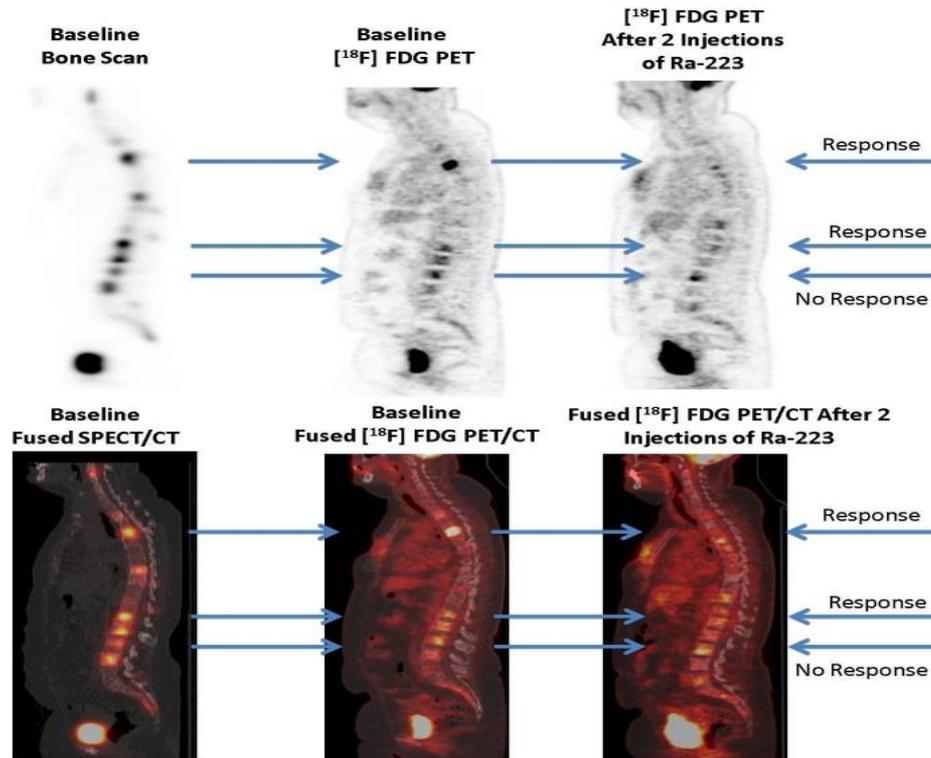
Case I: Shrinkage of liver lesions and bone metastases
after i.a. therapy with 11 GBq Bi-213-DOTATOC



Case II: Response of multiple liver lesions after i.a.
therapy with 14 GBq Bi-213-DOTATOC

Endoradiotherapie der Knochenmetastasen mit Alfa Strahler Isotop: Ra-223

[¹⁸F] FDG PET/CT at Baseline and After 2 Injections of Ra-223



Images obtained after 2 injections of Ra-223 showed a significant decrease ($\geq 25\%$ decrease of SUV_{max} from baseline) in [¹⁸F] FDG uptake intensity in multiple bone mets located in the thoracic and lumbar spine, indicating a partial metabolic treatment response at the level of the tumor cells early during Ra-223 therapy.

Glucosestoffwechsel in Malignen Tumoren:

18 FDG

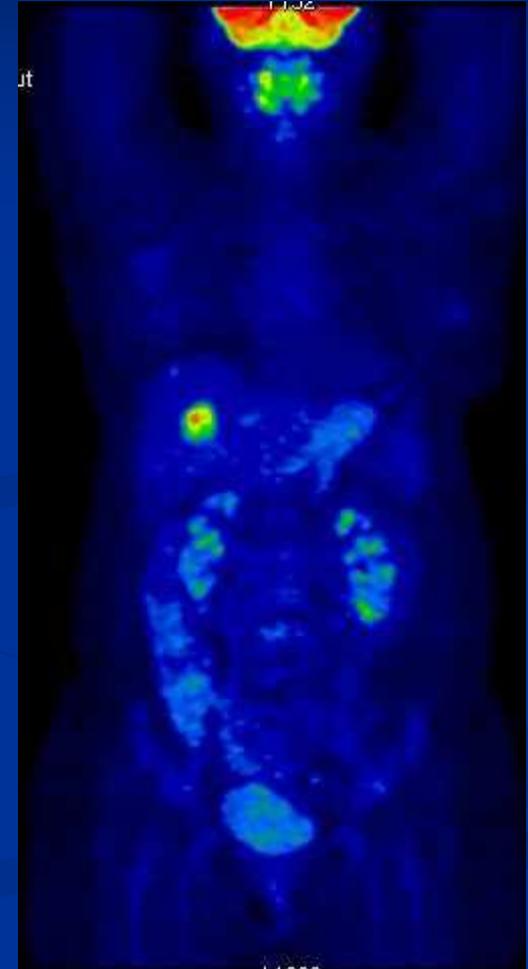
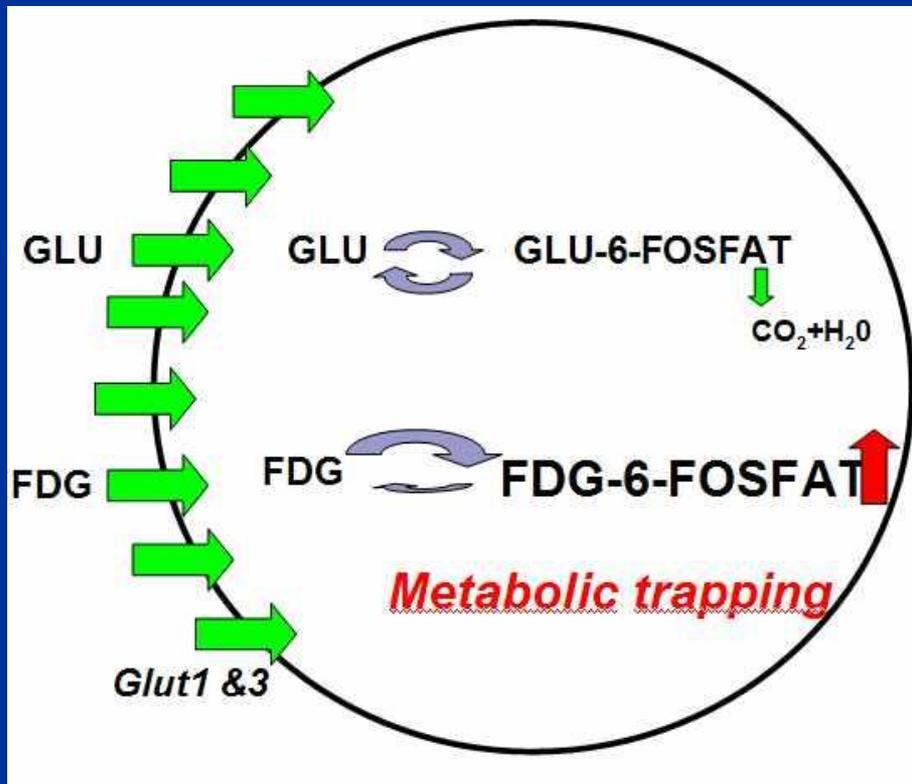
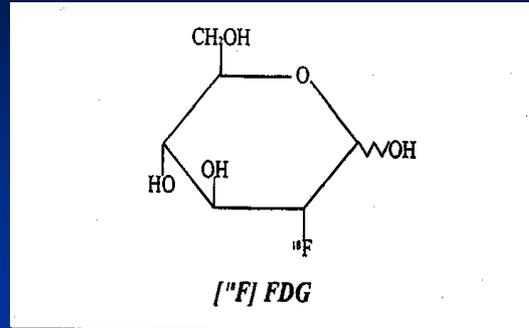
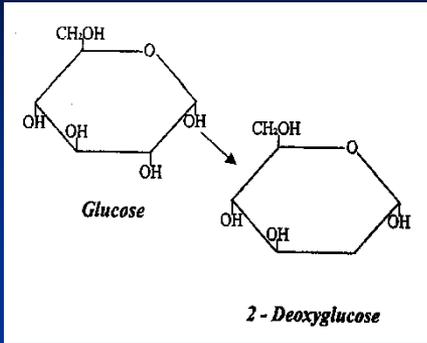
Sehr erfolgreichen Radiopharmakon

!

Glukosetransporter

■ Maligne Tumoren sind Gewebe, die Glukose in hohem Prozentsatz zu Lactat verarbeiten. Die gesteigerte glykolytische Aktivität korreliert mit einem hohen Anteil an mitochondrial gebundener Hexokinase in den Tumorzellen. In schnell wachsenden Tumorzellen die Hexokinase Aktivität stark erhöht. Besonders das für den Glucosetransporter Typ 1 (GLUT1) kodierende Gen wird sehr früh nach Transformation von Zellen mit Onkogenen aktiviert.

¹⁸F-Fluoro Deoxy Glucose (FDG) in Onkologie

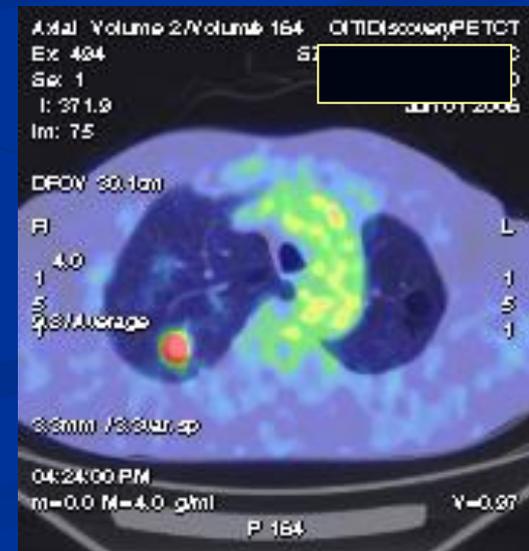
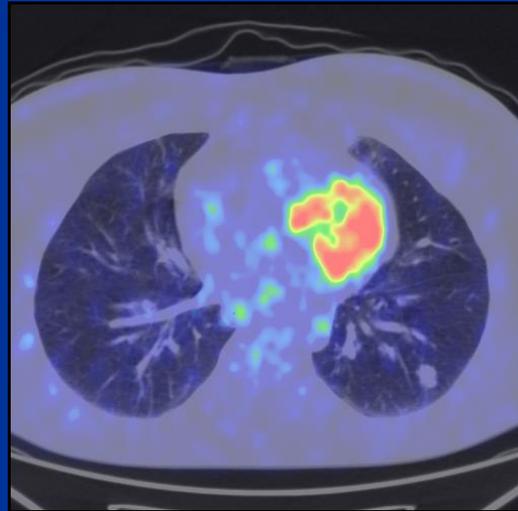


FDG-PET in der Onkologie

- Diagnose
 - Staging, restaging
 - Therapie Kontrolle
-
- Zuckeraufnahme den Malignen Tumoren ist gross
 - (aber nicht im jeden Fall)

FDG-PET in der Onkologie

■ Diagnose

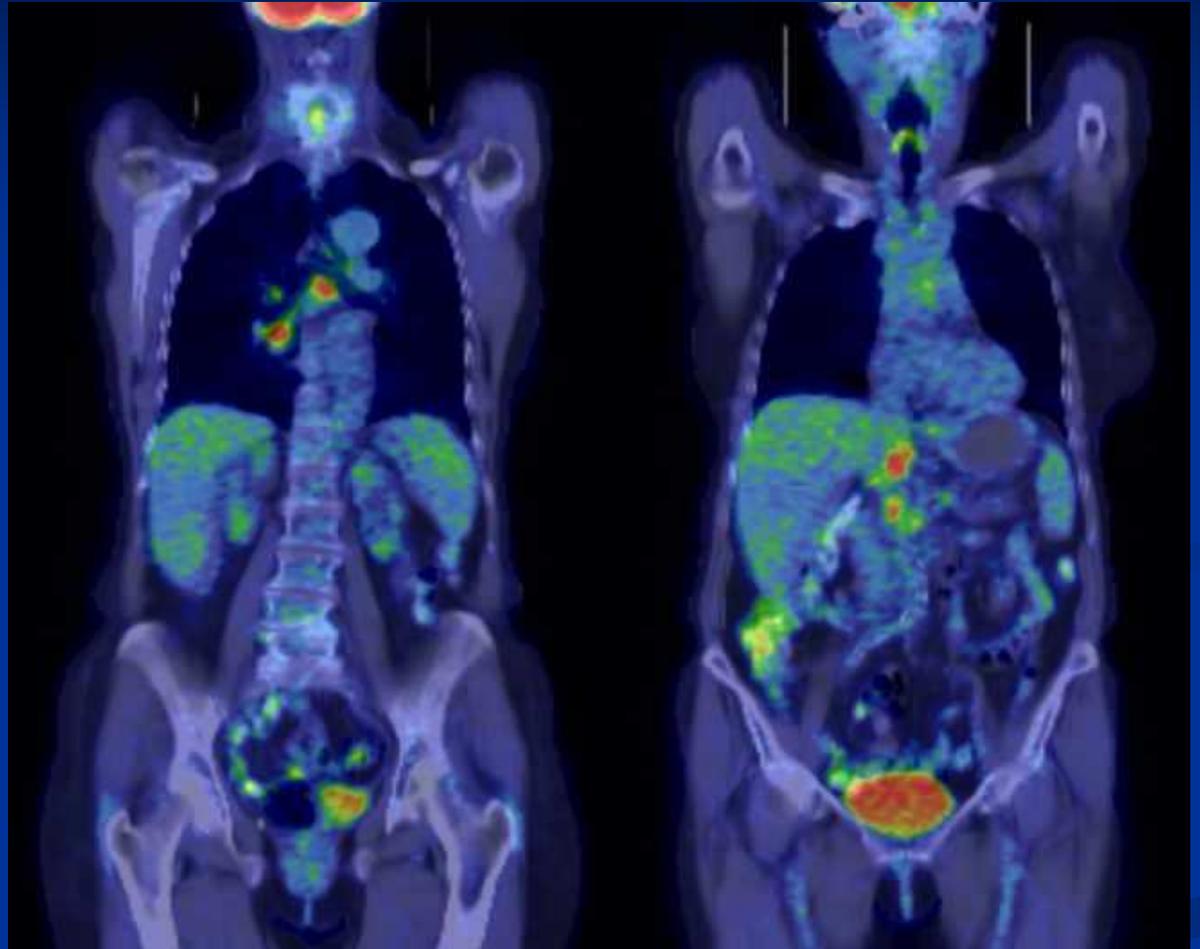


■ Staging

■ Therapiekontrolle

FDG-PET in der Onkologie

- Diagnose
- Staging

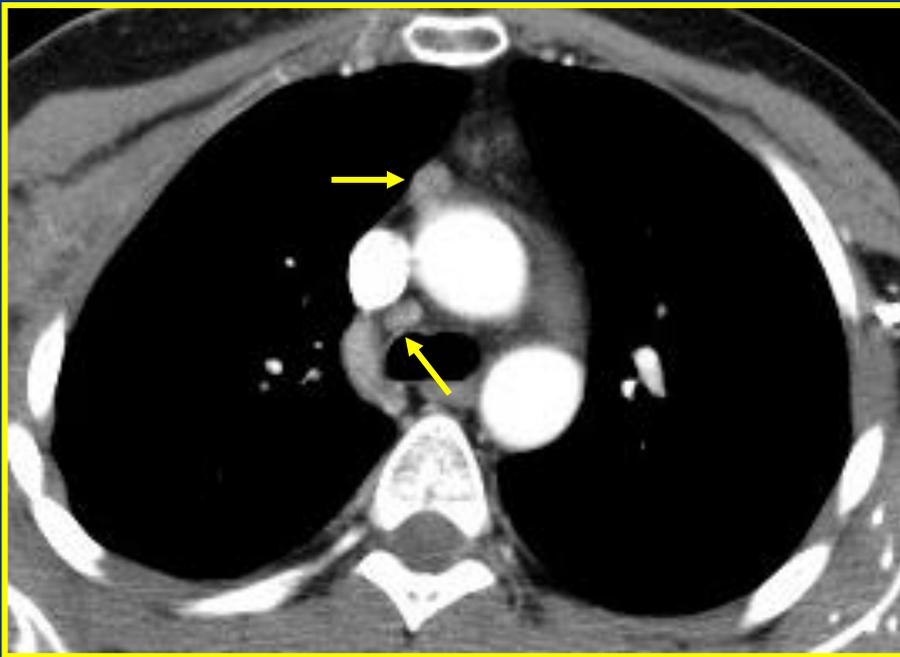


- Therapie Kontrolle

FDG-PET in Onkologie

■ Staging

- Lymphknoten
Metastase

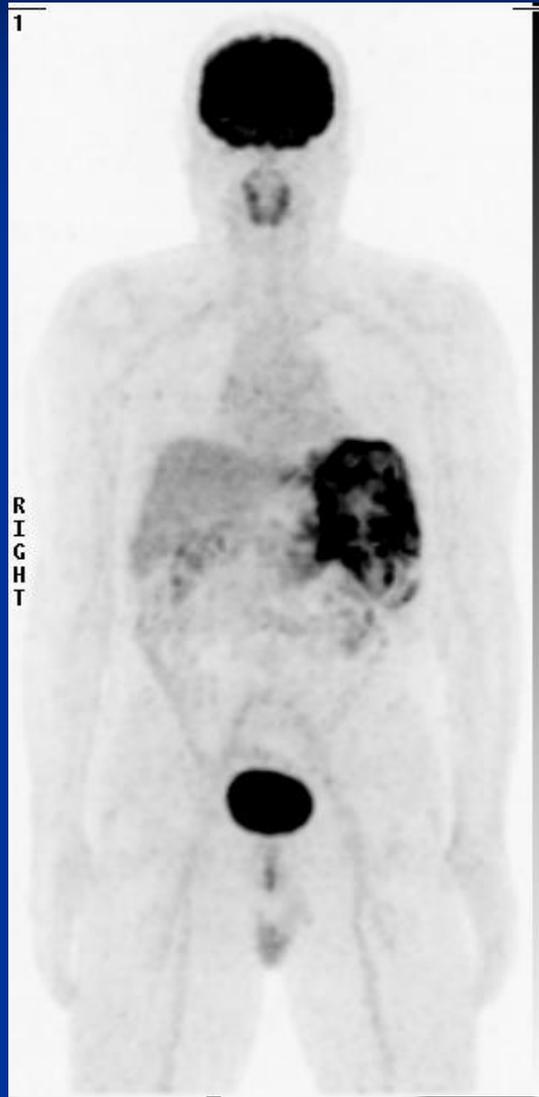


FDG-PET in der Onkologie

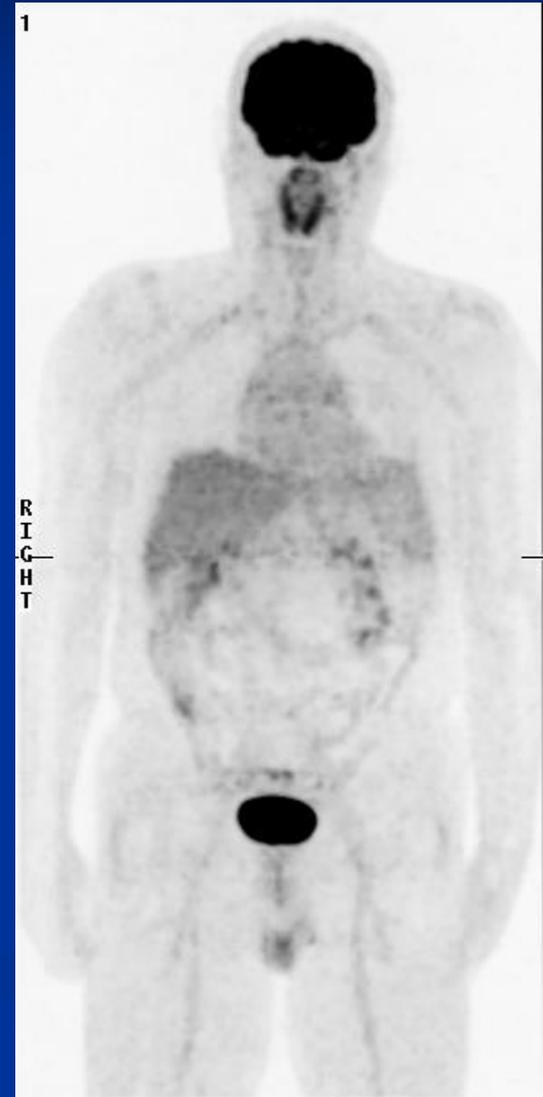
- Diagnose
- Staging
- **Therapiekontrolle und Behandlungs-Management**
 - Detektion des Therapie Effekts nach dem Therapieabschluss
 - Frühe Detektion des Therapie Effekts während der Therapie

Detektion des Therapie Effekts nach dem Therapieabschluss

GIST

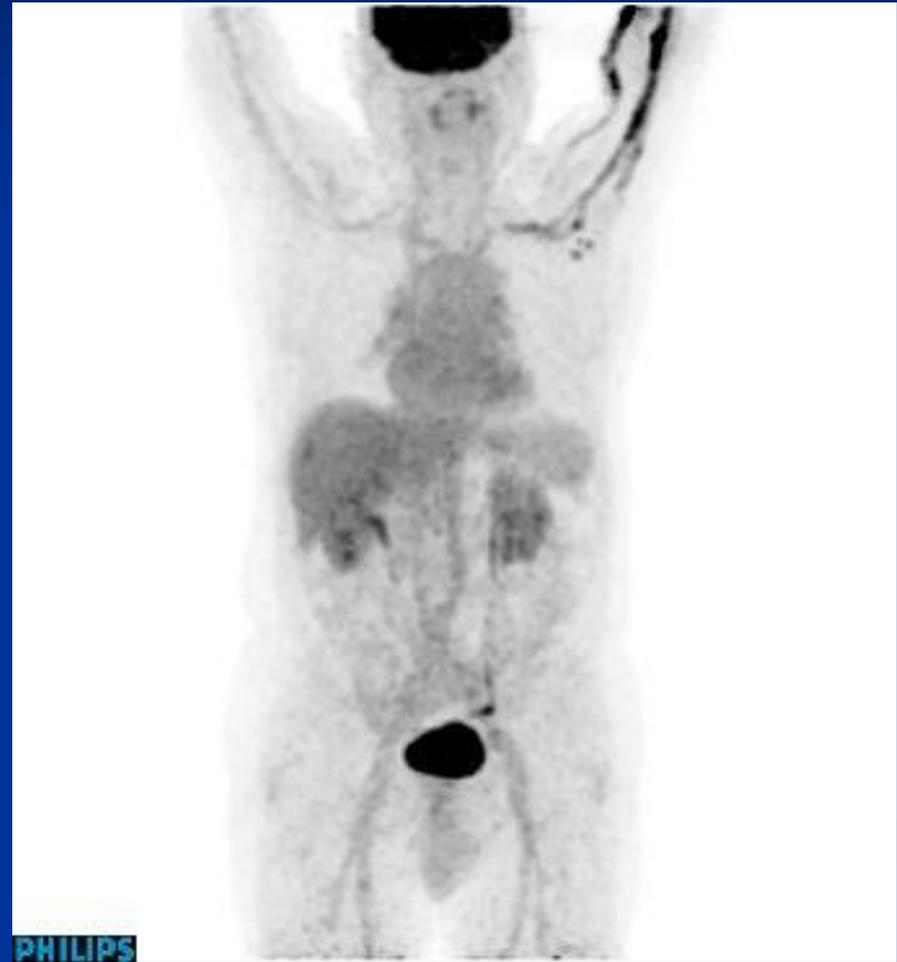
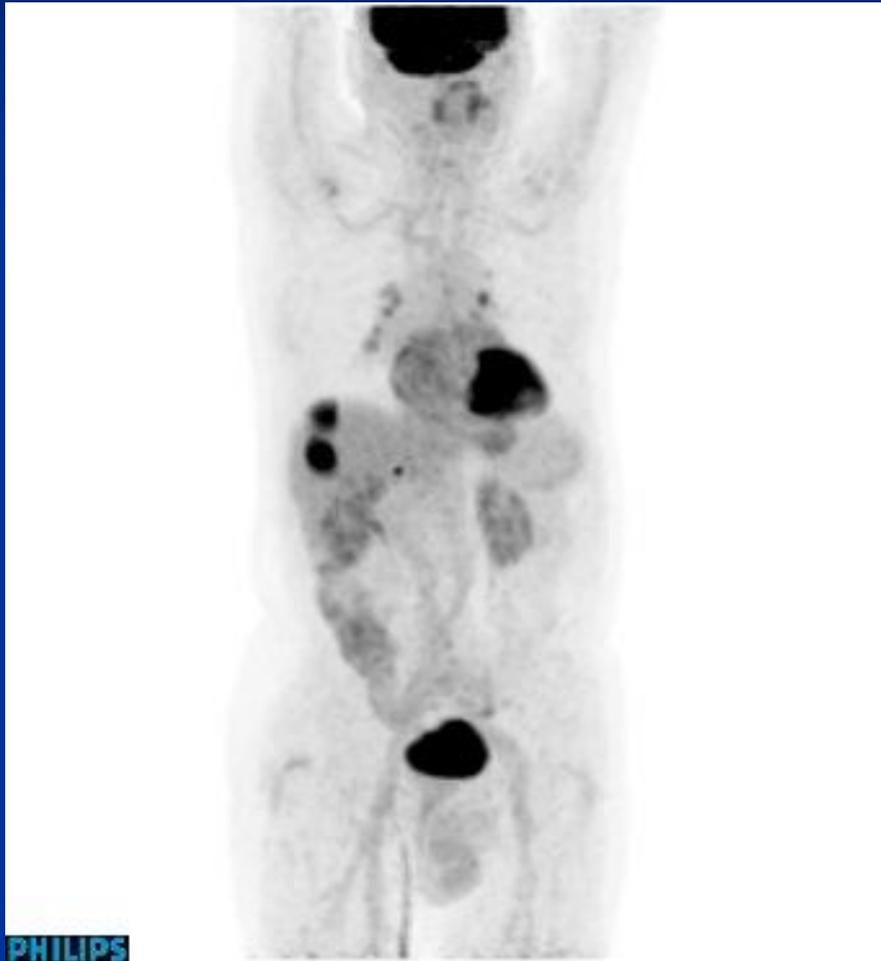


Vor d.
Therapie



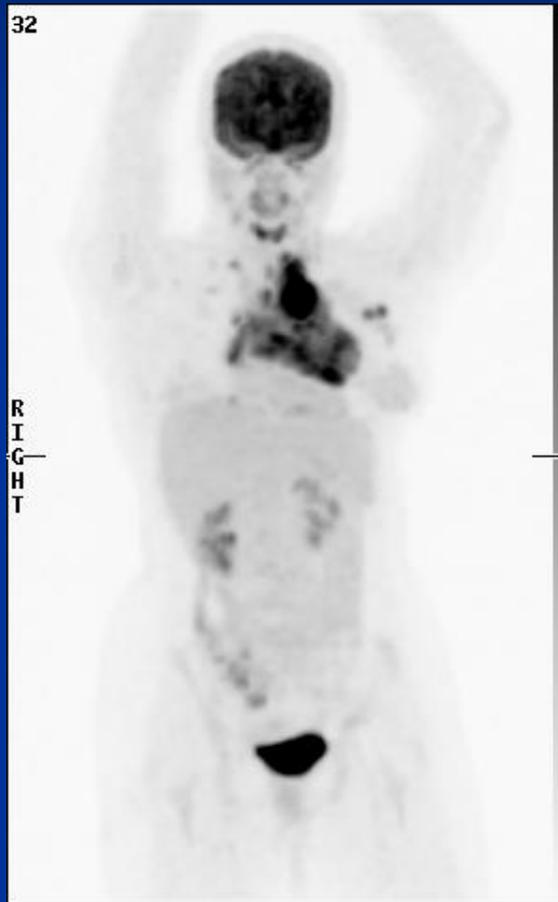
Nach d.
Therapie

Detektion des Therapie Effekts nach dem Therapieabschluss



Kolorektales Karzinom - Metastasen

Frühe Detektion des Therapie Effekts während der Therapie



Hodgkin Krankh.
Vor der Therapie



Nach zwei Zyklen

Grenzen der FDG-PET

- Spezifität für Tumore ist begrenzt
- Falsch positive Befunden
 - Entzündung
 - Aktivität des braunen Fettgewebes
 - Harnaktivität
 - Aspezifische Darmaktivität

Tumore und ihre FDG Aufnahme

Melanom

Agressives Lymphom

Hodgkin Krankheit

Kolorektales Karzinom

NSCLC

Oesophagus Karzinom

Kopf/Hals Karzinom

Inv. ductales Karzinom

Schilddrüsen Karzinom

Hodentumor

Pankreas Karzinom

Eierstock Karzinom

indolentes NHL

Bronchoalveolares Karz.

Nierenzell Karzinom

Lobulares Karzinom

Mucinoses Karzinom

Prostata Karzinom

Hepatocellulares

Karz.

Die Zukunft:

- Die Tumorzellen haben viele molekuläre Eigenschaften, die verändern sich Laufe der Zeit durch Behandlung oder spontan. Nuklearmedizin zeigt früher die pathologischen Veränderungen in Zellen, wie die andere Bildgebene Verfahren, manchmal auch schon in Präklinische Stadien. Wir haben viele radioaktive Moleküle im Forschung, nicht nur FDG !!!

PET Radiopharmaka in der Onkologie

NON FDG PET

Tracer	PET/SPECT	Process targeted	Used for
[¹⁸ F]FDG	PET	Glycolytic activity	Several cancers
[¹¹ C]Choline	PET	Membrane synthesis	Prostatic cancer
[¹⁸ F]FLT	PET	DNA synthesis/cell proliferation	Therapeutic response
[¹¹ C]methionine	PET	Amino acid transport	Certain cancers
[¹⁸ F]FMISO	PET	Hypoxia	Tumor hypoxia: radiation sensitivity
[⁶⁴ Cu]ATSM	PET	Hypoxia	Tumor hypoxia: radiation sensitivity

FDG: Fluoro-deoxyglucose, FLT: Fluoro-deoxythymidine; FMISO: Fluoromisonidazol; ATSM: Diacetylmethylthiosemicarbazone

Viele F-18 RADIOFARMAKA

F-18-NaF

F-18-cholin

F-18-DOPA

F-18-FET

F-18-FLT

F-18-MISO

und

Was ist Nuklearmedizin ?

Molekulare Bildgebung

Personalisierte Medizin von der

Diagnose zur Therapie

In-vivo-Characterisierung und Messen

biologischer Prozesse auf Zellularer und

Molekularer Ebene.

Änderungen der biologischen Phänotyp in

Tumorzellen folgen !