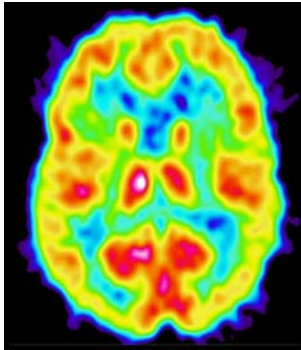


Grundlagen der Nuklearmedizin



Biophysik für Pharmazeuten II

2017/18

Vorlesung 4

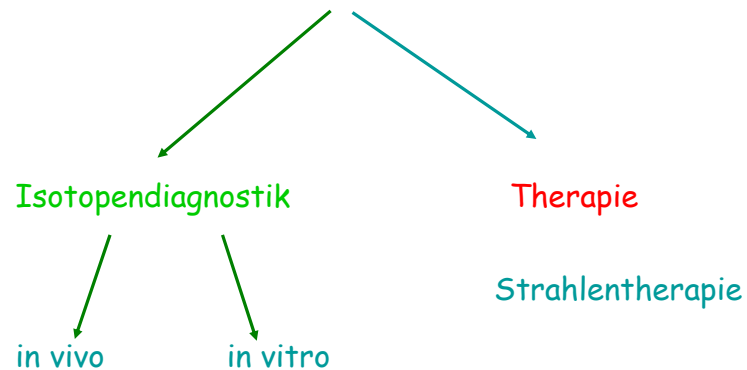
Nuklearmedizin

Als **Nuklearmedizin** bezeichnet man die Anwendung von offenen radioaktiven Stoffen in medizinischer Diagnostik, Therapie und Wissenschaft.



2

Nuklearmedizin



3

George de Hevesy (Hevesy György)

(* 1. August 1885 in Budapest;
† 5. Juli 1966 in Freiburg im Breisgau),
war ein ungarischer Chemiker.



Hevesy studierte Chemie, Mathematik und Physik in Budapest, Berlin und Freiburg. Anschließend arbeitete er unter anderem bei Ernest Rutherford und Friedrich Adolf Paneth. In Kopenhagen entdeckte 1922 er gemeinsam mit Dirk Coster 1922 das Element Hafnium. Er ist einer der **Begründer der Radiochemie und Erfinder der Tracermethode**, mit der chemische Elemente durch die Beimischung ihrer radioaktiven Isotope analytisch gekennzeichnet werden. Er hat auch die Neutronenaktivierungsanalyse als analytisches Verfahren eingeführt. Von 1926 bis 1934 war er Professor an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Nach der Machtübernahme durch die Nationalsozialisten floh er nach Kopenhagen und 1943 weiter nach Stockholm. Im gleichen Jahr wurde ihm der **Nobelpreis für Chemie** verliehen. Bis 1961 arbeitete er in Stockholm und wandte sich physiologischen und klinischen Fragestellungen auf dem Gebiet der Radiobiologie zu.

4

Wichtige Charakteristiken der nuklearmedizinischen Methoden

- ✓ die nuklearmedizinischen Methoden sind **Funktionsorientiert** (im ggf. z.B. zur Rtg.-CT, Sonographie, Kernspintomographie); z.B.: Durchblutung, Stoffwechsel und Vitalität der Organen/Tumoren;
- ✓ **Anreicherung und Verteilung** der Radiopharmaka im Zielorgan;
- ✓ **Zeitliche/r Aufnahme/Abbau** des dem Organismetabolismus entsprechenden Radiopharmakon;
- ✓ **Vergleich** der Funktion der paarigen **Organe**



5

Physikalische Aspekte bei der Auswahl von in vivo applizierten Isotopen

! Schutz des Patienten vor den Strahlungsschädigungen !

- Überlegungen hauptsächlich in der Diagnostik
- In der Strahlentherapie:
Schutz der übrigen Körperteile

6

Strahlenschutz in der Isotopendiagnostik

- ✓ **Zielsetzung: Heilen!**
- ✓ Information!
- ✓ Die durch die Isotopendiagnostik verursachten Strahlungsschädigungen sind zu minimalisieren.
- ✓ Bedingung der Anwendung:

Schaden der Isotopdiagnostischen Verfahren



Vorhersehbare Schaden ohne Durchführung der isotopdiagnostischen Untersuchung

7

Physikalische Aspekte bei der Auswahl von in vivo applizierten Isotopen

1. Typ des Elementes

Das Isotop soll in dem Zielorgan aufgenommen werden (z.B I in Schilddrüse, Fe in Erythrozyten)

Problem: bei vielen Organe gibt es kein solches Isotop, was spezifisch in dem Organ ausgeschieden wird.

➡ Lösung: markierte Moleküle (Radiopharmaka)

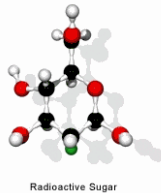
8

Radiopharmaka

Radiopharmaka sind pharmakologisch wirksame Substanzen, die mit einem radioaktiven Isotopes markiert sind.

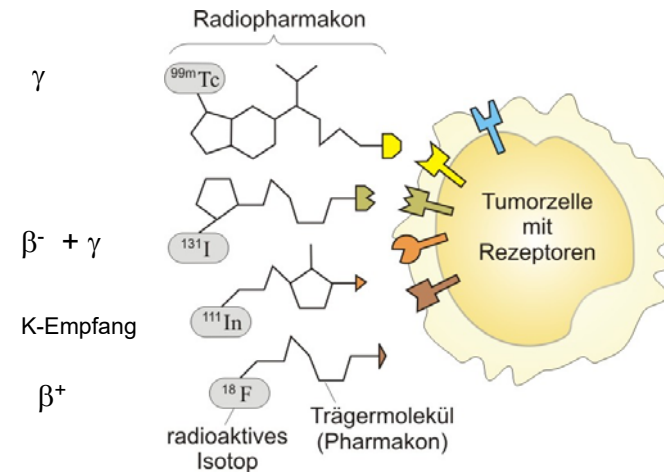
Sie folgen im Körper dem durch das Pharmakon vorgegebenen Weg und erlauben durch das strahlende Label eine Verfolgung von außen (bei Gamma-strahlenden Nukliden)

oder wirken eine gezielte therapeutische Wirkung am Zielort aus (bei Beta- oder Alpha-strahlendem Isotop).



9

Radiopharmaka



Das strahlende Isotop wird an ein Pharmakon gebunden, das Radiopharmakon koppelt sich dann an die Zielzelle

10

Beispiele für Anwendung von Radiopharmaka

- ^{133}Xe — Untersuchung der Lungenventilation
- ^{123}I — Schilddrüsenszintigraphie (Natriumjodid), Tumorszintigraphie (markiertes Meta-iodo-benzylguanidin, MIBG)
- ^{131}I — Schilddrüsentherapie (Natriumjodid)
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — Herzmuskelperfusion (markiertes Methoxy-isobutyl-isonitril, MIBI), Hirnperfusion, Entzündungsprozesse (markiertes Hexamethylen-propylamin-oxim, HMPAO)

11

Physikalische Aspekte bei der Auswahl von in vivo applizierten Isotopen

2. Die Halbwertszeit

$$\Lambda = \lambda \cdot N = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot N \quad N \sim \text{Strahlenbelastung!}$$

Bei gleichgroßer Aktivität ist eine geringere Menge des Isotops mit kürzerer Halbwertszeit erforderlich

Charakteristische Zeit des zu Untersuchenden biologischen Prozesses !
Transportierungsproblemen bei sehr kurzen Halbwertszeit!

12

Physikalische Aspekte bei der Auswahl von in vivo applizierten Isotopen

3. Die Aktivität

Strahlenbelastung \leftrightarrow Bildqualität

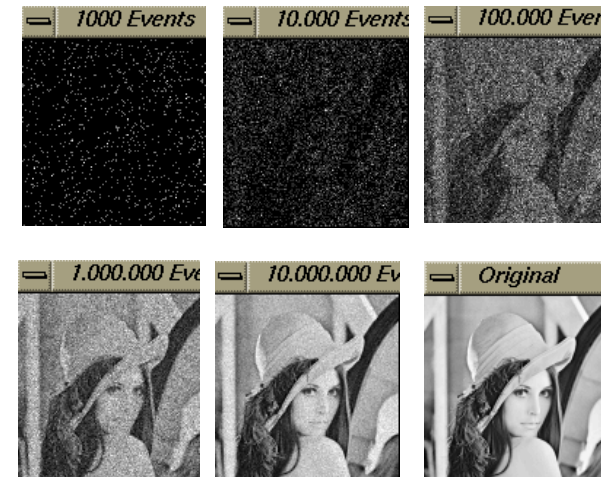
Möglichst kleine Aktivität

Möglichst große Aktivität

Anzahl der detektierten γ -Photonen folgt einer Poisson-Verteilung $\sigma^2 = \mu$

13

Bildqualität \leftrightarrow Strahlenbelastung



14

Beispiele

Organ/	Bildgebung/Test	Aktivität(MBq)
Skelett	Knochen/Knochenmark	600/400
Herz	Perfusion/Vitalität/Ventrikuläre Funktion	800/75/600
Schilddrüse	Speicherungskurve und Scan	3-50
Hirn	Blutfluß	500
	Benzodiazepin-Rezeptoren	185
	Dopamin-Rezeptoren	185
Nieren	unterschiedliche Methoden	30-150
Lunge	Perfusion	100
	Ventilation	1000

Die konkrete Werte müssen Sie nicht kennen, nur die Größenordnung!

15

Physikalische Aspekte bei der Auswahl von in vivo applizierten Isotopen

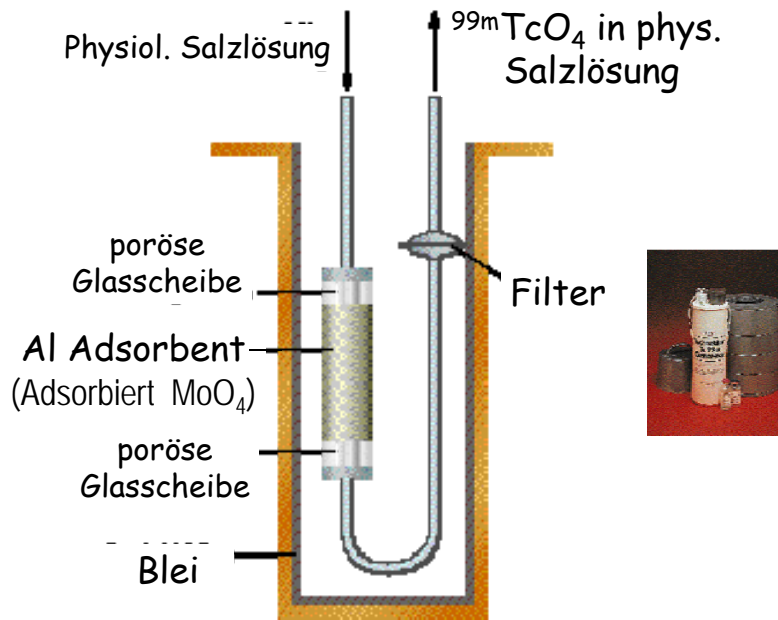
4. Charakter der Strahlung

Das ideale Isotop für die Diagnostik ist der reine γ -Strahler (siehe Ionisationsvermögen, Reichweite)

Die Kernisomerie ist von großer Bedeutung
→ siehe Technetiumgenerator

^{99m}Tc

16



17

Physikalische Aspekte bei der Auswahl von in vivo applizierten Isotopen

5. Die Photonenenergie der γ -Strahlung

Bei geringer Photonenenergie: die Strahlung wird schon von dünnen Schichten vollkommen absorbiert

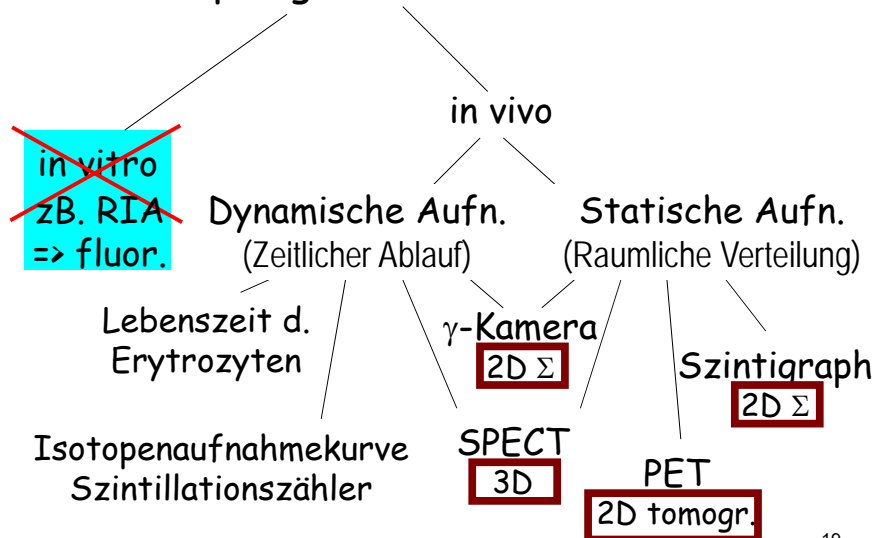
Bei zu hoher Photonenenergie: die Strahlung wird auch im Detektor nicht absorbiert (keine Wechselwirkung)

Optimum: einige 100 keV

$$E_{\gamma} (^{99m}\text{Tc}) = 140 \text{ keV}$$

18

Isotopdiagnostische Verfahren



19

Nuklearmedizin

1. In vitro Laboruntersuchungen

RIA: Radioimmunoassay

R. Yalow - 1977, Nobelpreis für Medizin und Physiologie

Anwendung von radioaktiv markierten Substanzen/Liganden
radioaktiv markiertes Antigen

RIA-Test: Der Test basiert auf einer Kompetitionsreaktion zwischen dem radioaktiv markierten und dem unmarkierten Antigen um den Antikörper

keine Strahlenbelastung für die Patienten

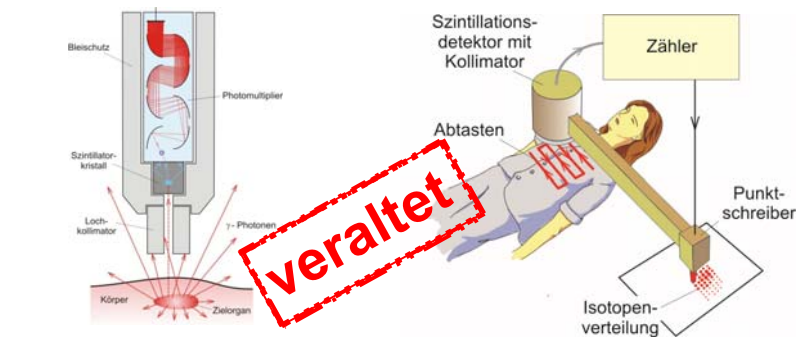
•sehr genaue bestimmung der Konzentration von z.B. Hormonen, Enzymen, Tumorantigenen, Infektionsantigenen, Arzneimitteln und DNA

heute: Fluoreszenzmarkierung wird verwendet statt Radioaktivität.

Bildgebende Nuklearmedizinische Techniken

Szintillationsmesskopf

Szintigraph



Der Lochkollimator gestattet nur das Detektieren der in Lochrichtung einfallenden γ -Photonen

Funktionsprinzip des Szintigraphen

21

Bildgebende Nuklearmedizinische Techniken

Gammakamera

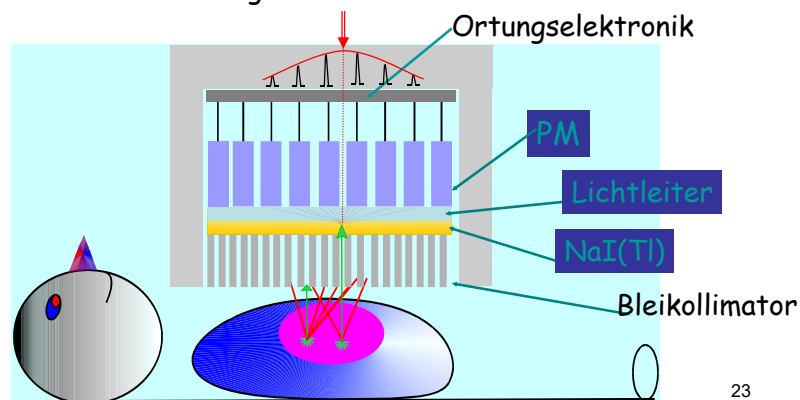
Erfinder: Hal Anger



22

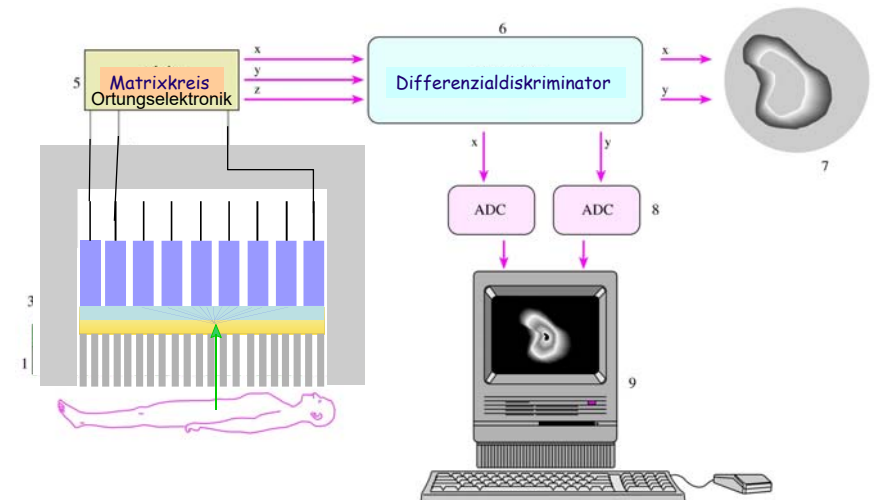
Aufbau der Gamamkamera

räumliche Auflösung — Bleikollimator
nur Strahlen parallel mit der Kollimatorachse
können durchdringen



23

Aufbau der Gamamkamera



24

Messverfahren mit Gammakamera

Arten der Szintigraphie:

- Planare Szintigraphie
- Sequenzszintigraphie
- Funktionsszintigraphie
- SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie)

Statische Szintigramme: Summationsbild einer Langzeitaufnahme

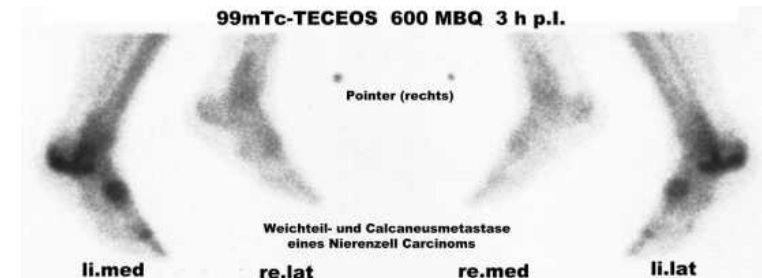
- Feststellung der Form, Größe, metabolischen Aktivität von Organen
- zweidimensionale Projektion der Anreicherung der Isotope in einzelnen Organen

Dynamische Szintigramme: filmartige Verlaufaufnahme

- Kinetik der Metabolism in den Organen

25

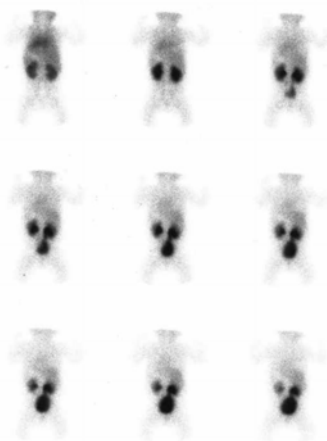
Planare Szintigraphie



Aufnahme von einem Körperabschnitt zu einem definierten Zeitpunkt. Das dreidimensionale zu untersuchende Organ wird zweidimensional abgebildet. Sehr oft werden dabei Aufnahmen von zwei Ansichten angefertigt

26

Sequenzszintigraphie

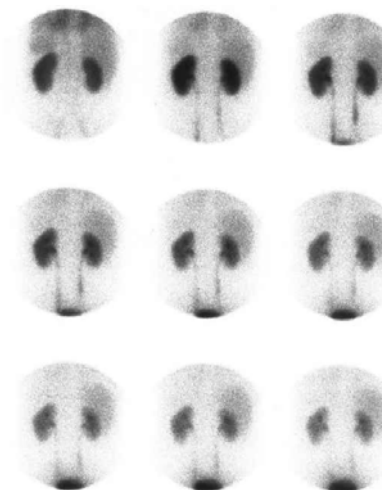


Es handelt sich um eine fortlaufende **Aufnahmeserie** mit Erstellung mehrerer, zeitlich aufeinanderfolgender Einzelbilder.

In den Abbildungen ist eine **Sequenz von Nierenaufnahmen** mit zeitgerechtem Aktivitätsdurchsatz durch das Parenchym nach Gabe von 70 MBq Tc-99m-MAG3 mit neun Bildern bei einer Aufnahmezeit von 120 Sekunden dargestellt.

27

Sequenzszintigraphie



^{99m}Tc-MAG3
(Mercaptoacetyltriglycine)

zeitliche Folge von Nierenaufnahmen eines Säuglings

28

Funktionsszintigraphie:

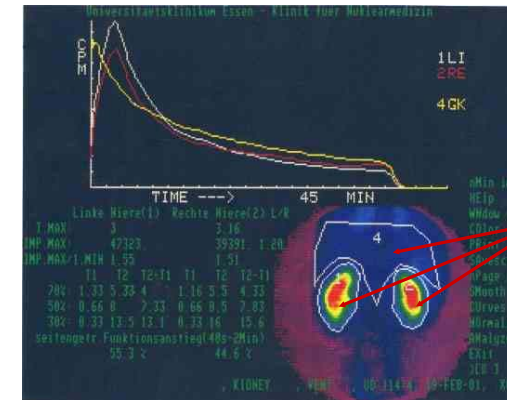
Auswertung der Tracerkinetik einer **Sequenzszintigraphie** über Festlegung von **Regions of Interest (ROI)** am Bildsichtgerät und Berechnung von **Funktionskurven**.

1. Sequenzaufnahme
2. Funktionsauswertung durch Festlegung von ROI

29

Funktionsszintigraphie:

Aus der vorigen Abbildung ergeben sich nach Durchführung der ROI-Technik folgende **Funktionskurven** für die beiden Nieren, aus der sich eine seitengleiche regelrechte tubuläre Sekretionsleistung der Nieren und kein Anhalt für eine Harnabflußbehinderung ergibt.



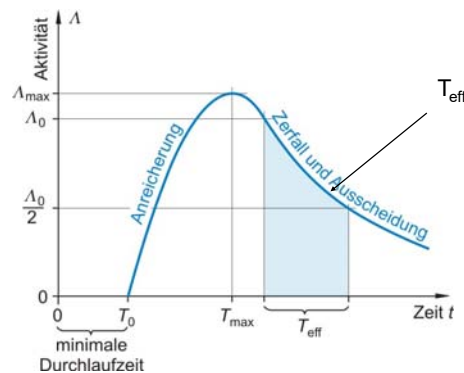
Regions of Interest (ROI)

30

Funktionsszintigraphie:

ZEIT-AKTIVITÄTS-KURVE

Die zeitliche Verfolgung der Stoffwechselprozesse im Organ erfolgt durch Aufnahmen der Zeit-Aktivitäts-Kurve.



s. Praktikum: Isotopendiagnostik

31

Biologische und effektive Halbwertszeit

λ_{phys} - physikalische Zerfallskonstante

(Zerfallswahrscheinlichkeit)

λ_{biol} - biologische „Zerfallskonstante“

(Ausscheidungswahrscheinlichkeit)

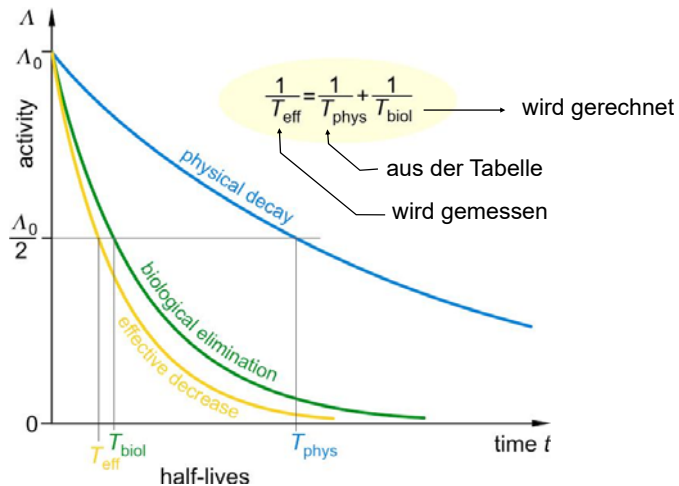
Sei $\lambda_{eff} \cdot \Delta t$ die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Kern während Δt zerfällt oder ausgeschieden wird.

$$\lambda_{eff} = \lambda_{phys} + \lambda_{biol} \implies$$

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol}}$$

32

Biologische und effektive Halbwertszeit



33

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)



– das nuklearmedizinische Analogon zur Röntgen-Computer-Tomographie (CT)

- Dabei werden aus dem Patienten emittierte Einzelphotonen (Gammaquanten) gemessen.
- Die Untersuchung findet unter verschiedenen Winkeln statt → Ein bis zu drei Gammakamera rotieren um die zu untersuchende Region.
- Schnittbilder werden durch das Verfahren der gefilterten Rückprojektion rekonstruiert.
- Erzeugt werden dabei überlagerungsfreie Bilder und dreidimensionale Darstellungen der Aktivitätsverteilung.

34

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)



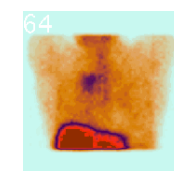
mehrere Detektoren ermöglichen eine kürzere Aufnahmezeit

Gammakameras

- Sequenzszintigraphie
- Funktionsszintigraphie

35

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)



1. Myocard-SPECT zur Untersuchung der Vitalität des Herzmuskelgewebes. Das verwendete Radiopharmakon ist meist Tc-99m MIBI.
2. Knochen-SPECT zur Lokalisation von Regionen mit verändertem Knochenstoffwechsel in der Skelettszintigraphie
3. Hirnfunktions-SPECT (FP-CIT und IBZM-SPECT) zur Diagnostik und Differenzierung von Parkinsonsyndromen und gegenüber weiteren degenerativen Hirnerkrankungen
4. Octreotid-SPECT im Rahmen der Somatostatinrezeptorzintigraphie bei neuroendokrinen Tumoren
5. MIBG-SPECT bei adrenergen Tumoren z. B. des Nebennierenmarkes, sog. Phäochromozytom

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der TU München
Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Essen

36

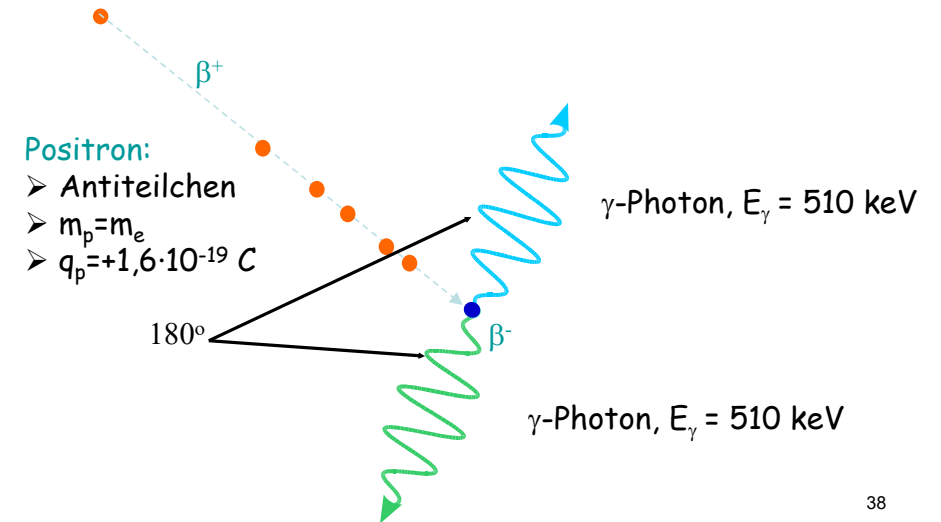
PET: Positronen Emissions Tomographie



Bild einer typischen Positronen-Emissions-Tomographie-Einrichtung

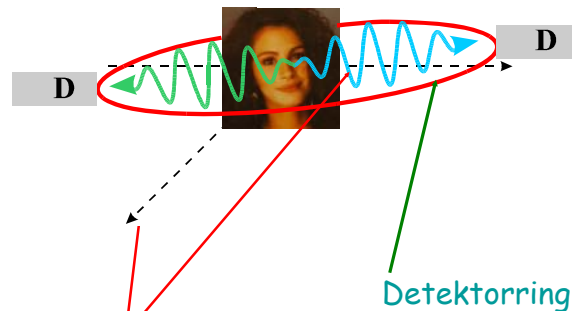
37

PET: Positronen Emissions Tomographie Das Prinzip



38

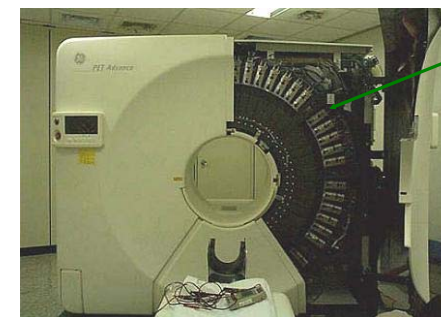
PET: Positronen Emissions Tomographie Das Prinzip



Diejenige γ -Photonen werden registriert, die fast gleichzeitig (Koinzidenzmessung innerhalb von 20 ns) die entgegengerichteten Detektoren erreichen.

39

Positronen Emissions Tomograph



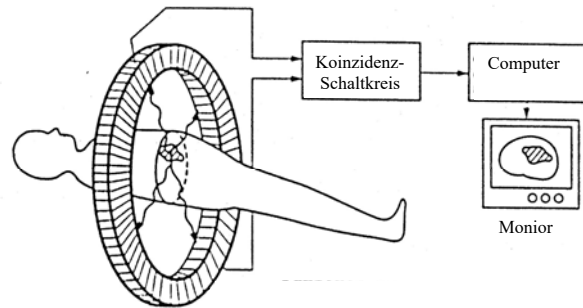
Detektorring
(mehrere Szintillationsmessköpfe)

Tomographische Aufnahmen von einzelnen **Schichten**;
Bildherstellung in beliebiger Ebenen des dreidimensionalen Raums

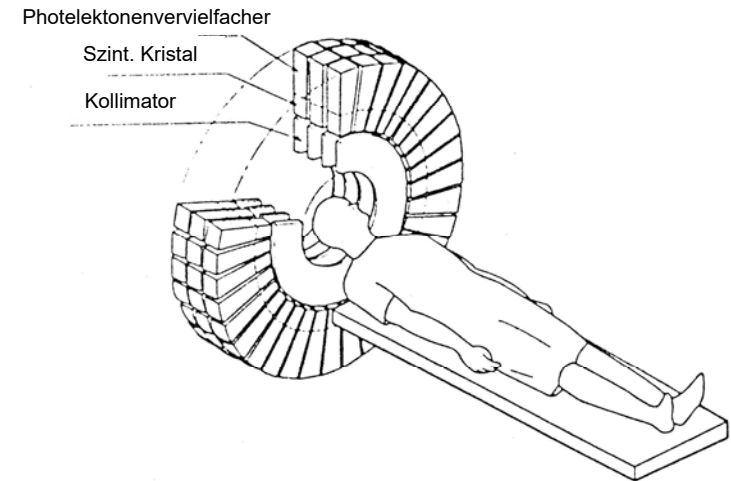
40

Das PET-Gerät

Detektorenring(e)



Mehrere Detektorenringe => 3D Bild



PE-Tomographie

Breite Anwendungsgebiete in der klinischen Praxis:

- kardiologische, neurologische, psychiatrische, onkologische usw. Untersuchungen
- Frühe Diagnose und Differentialdiagnose von Tumoren
- Beurteilung der Tumorprogression, der Rezidive bzw. Metastasen
- Lokalisierung von Epilepsieherden usw. → humane Gehirnforschung

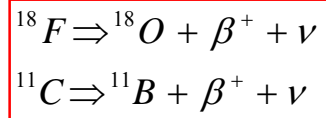
Radioisotope für PET

Isotop	Markermolekül	Was wird nachgewiesen	Klinische Bedeutung
^{18}F	Desoxyglukose	Glukosestoffwechsel	Stoffwechselveränderungen, Tumoren
^{18}F	^{18}F -Ion	Knochenstoffwechsel	Veränderungen des Knochensystems
^{11}C	Aminosäuren	Aminosäurenstoffwechsel	Stoffwechselveränderungen, Tumoren
^{11}C	Raclopride	Dopamin-(D_2) Rezeptor	Parkinson-Krankheiten
^{15}O	^{15}O -markierte Gase	Oxygenstoffwechsel	Messung des Oxygenstoffwechsels
^{15}O	Butanol	Blutzirkulation, Blutvolumen	Messung des Oxygenstoffwechsels
^{15}O	Wasser	Blutzirkulation, Blutvolumen	z. B. Untersuchung eines Stroke-betroffenen Gebietes
^{13}N	Ammoniak	Blutzirkulation	Messung der Herzmuskelvitalität

In der PET verwendete Radioisotope

Kurzlebige Isotope:

^{18}F (T=110 min), ^{11}C (T=21 min), ^{13}N (T=10 min), ^{15}O (T=2min)

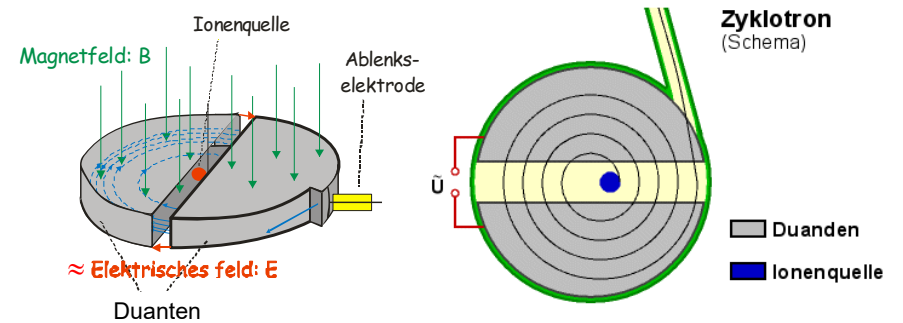


Die Herstellung ist am Applikationsort notwendig.

Die Verwendung von ^{11}C erfordert daher, dass sich ein **Zyklotron** in **relativer Nähe des PET-Systems** befindet. Die Verwendung von ^{13}N oder ^{15}O erfordert sogar, dass sich das **Zyklotron in unmittelbarer Nähe des PET-Scanners** befindet.

45

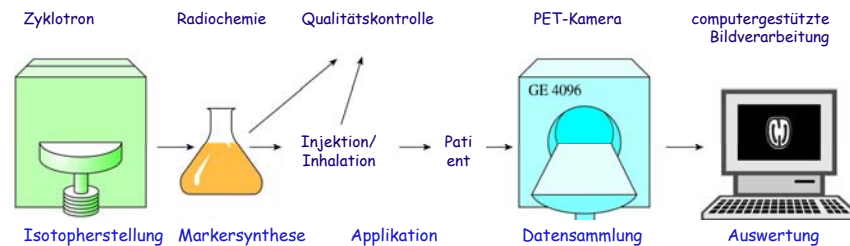
Das Zyklotron



<http://www.zyklotron.iskp.uni-bonn.de/zyklo/technik/technik.html>

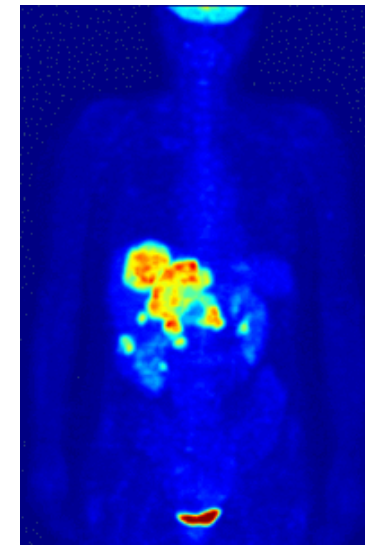
46

PE-Tomographie



47

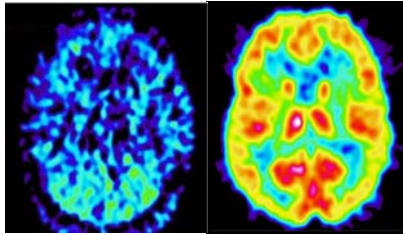
PE-Tomographie



18F-FDG-Ganzkörperaufnahme

48

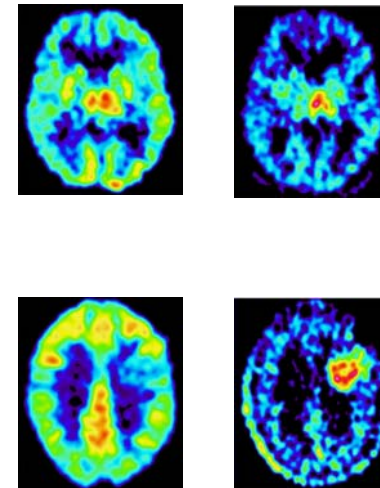
PE-Tomographie



Mit ^{18}F -FDG und ^{11}C -Methionin erstellte PET-Durchschnittsbilder
(Aufnahme aus dem PET-Zentrum der DEOEC, mit Genehmigung von Prof. Lajos Trón)

49

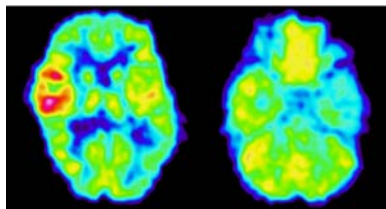
PE-Tomographie



Hirntumor. PET Aufnahmen mit den Radiopharmaka ^{18}F -FDG und ^{11}C -Methionin
(Aufnahme aus dem PET-Zentrum der DEOEC, mit Genehmigung von Prof. Lajos Trón)

50

PE-Tomographie



^{18}F -FDG PET Aufnahme des menschlichen Gehirns während eines Epilepsieanfalls (links) und in der anfallfreien Phase (rechts)
(Aufnahme aus dem PET-Zentrum der DEOEC, mit Genehmigung von Prof. Lajos Trón)

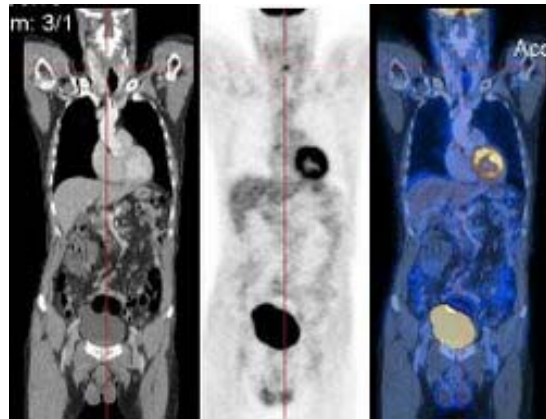
51

PE-Tomographie

- Vorteil:** Informationen über die Funktion, die Stoffwechselprozesse der lebenden Organismen → funktionelle bildgebende Verfahren
- Nachteil:** die Auflösung in der transaxiale Ebene 5 mm
in axialer Richtung 6 mm
die Morphologie des Körpers lässt sich nur grob beurteilen

Beseitigt mit den **Bildfusionsverfahren**
Superposition der MRT- oder CT-Aufnahme mit der PET-Aufnahme → **morphologische und funktionelle Bildgebung**

52



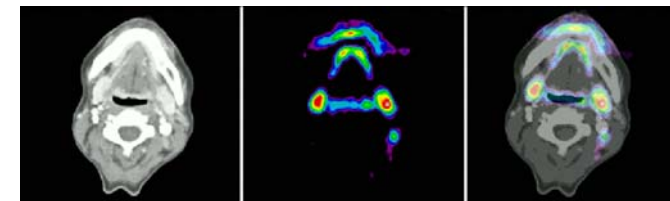
CT

PET

CT-PET

53

PE-Tomographie



CT

11C-metionin-PET

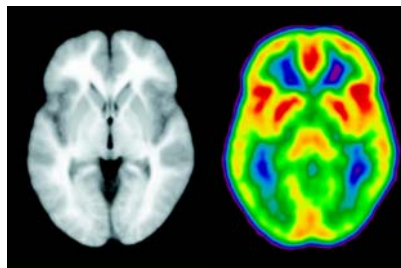
CT-PET

Primärtumor-Suche
Mestastatische Lymphknoten an der rechten Halsseite
(Aufnahme aus dem PET-Zentrum der DEOEC, mit
Genehmigung von Prof. Lajos Trón)

54

PE-Tomographie

MRT-Aufnahme + PET-aufnahme



T₁-gewichtete MRT-Durchschnittsaufnahme und mit ¹⁵O-Butanol erstellte
PET-Durchschnittsaufnahme
(Aufnahme aus dem PET-Zentrum der DEOEC, mit Genehmigung von Prof.
Lajos Trón)

55