

VORLESUNG

Klinische Nuklearmedizin

Molekulare Bildgebung und Endo-Radiotherapie

Dabasi Gabriella dr. PhD.

Semmelweis Univ.

Zentrum für NuklearMedizin

28.02.2018.

Die Definition der Nuklearmedizin

Medizinische Anwendung der offenen
radioaktiven Isotopen

in der Diagnose

in der Therapie

in der Forschung

Wo befindet sich, was funktioniert

- Organen
- Gewebe
- Zellen
- Subzellulären Strukturen
- Rezeptoren , Enzymen, Transmittern, Biomolekulen
- Hypoxia, Apoptosis ,Angiogenesis
- Multidrug Resistanz (MRD)
- Genen, Genexpression
- **Molekulare Bildgebung**

Schnittbild einer Thorax Untersuchung mit FDG- PET

Wo befindet sich in dieser Ebene diese pathologische FDG-Aufnahme, (Funktion) ?

NM

A

Semmelweis University

R

L

P



Pathologische Lymphknoten in der linken Achsel ,FDG PET-CT Untersuchung
Erhöhte glykolytische Aktivität in diesem Lymphknoten, FDG Aufnahme der Zellen **ist ein biologischer Marker!**

CT+NM

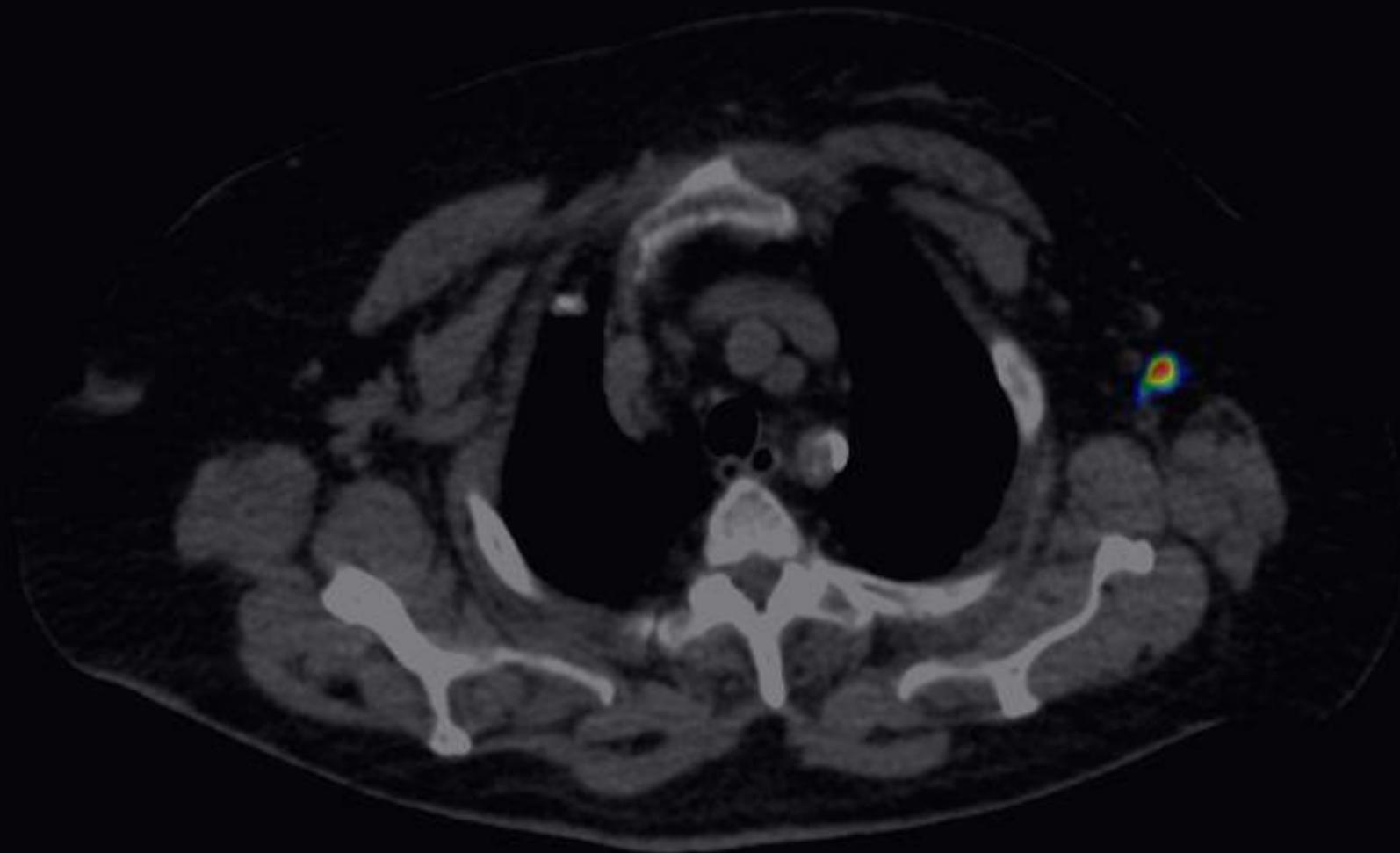
A

Semmelweis University

R

L

P

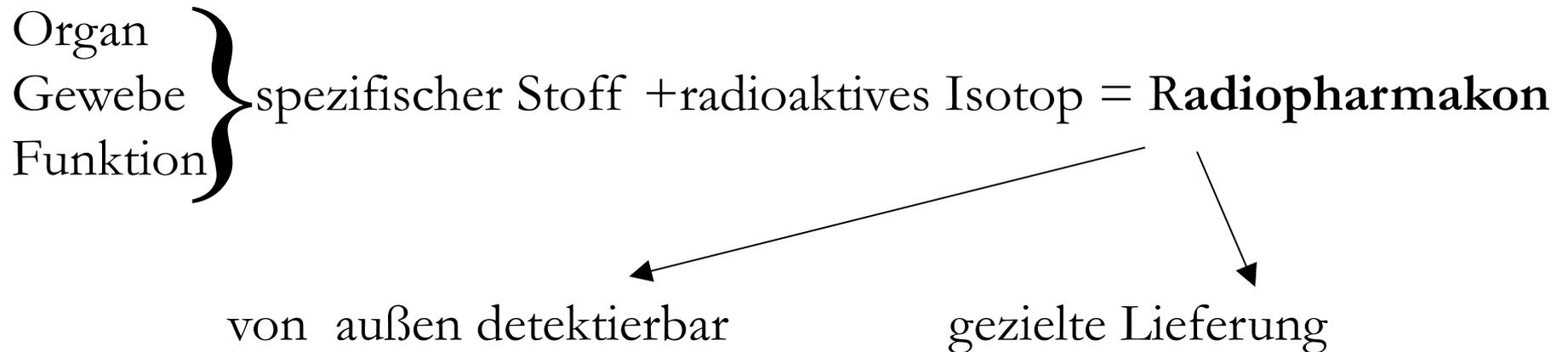


Nuklearmedizinische Methoden beruhen auf den folgenden Prinzipien:

Bei Stoffwechselfvorgängen kann der Organismus die Isotope eines Elements nicht voneinander unterscheiden

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

In vivo NM



Tracerprinzip

György Hevesy

1885-1966

Nobel Preis: 1943



HEVESY GYÖRGY



Georgedes Hevesy

Hevesy der lustige Wissenschaftler

Hevesy hat in Manchester mit Rutherford zusammen gearbeitet.

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

Das Essen hat nicht geschmeckt.

Lustiger Tracer Prinzip

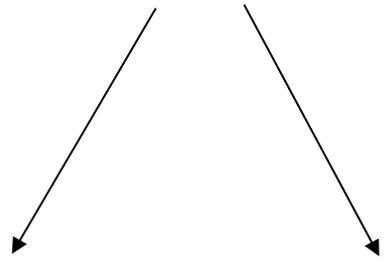
Hevesy dachte, er würde mehrmals das gleiche Fleisch bekommen. Bei der nächsten Gelegenheit, am darauffolgenden Sonntag, markierte Hevesy heimlich die Reste auf seinem Teller mit radioaktivem Material. In der nächsten Woche zeigte Radioaktivität mit einem Electroscop in dem alten Fleisch im Mittagessen.

Die Hausfrau war schockiert und sagte: Es ist eine Magie! Die erste Radiotracer-Untersuchung hatte erfolgreich übrig gebliebenes Fleisch vom Sonntagessen in den Küchenfleischwolf, in den Haschentopf und zurück auf den Esstisch verfolgt. (Brecher und Brecher 1969, Myers 1979).

NM

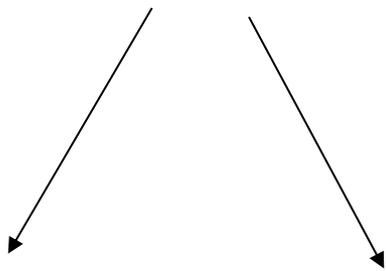
Diagnostische
Anwendung

Therapeutische
Anwendung



In vivo

In vitro



Einzelphoton-Methoden

PET Methoden

In vivo Untersuchungen:

- Die Tracer werden in geringsten Mengen in den menschlichen Stoffwechsel eingeschleust um die Funktion von Organen (Gewäbe,Zellen, Subzelluläre Strukturen ,...) zu prüfen und sichtbar zu machen
- Verwendet werden vorwiegend reine Gamma- oder Positronenstrahler!

In vitro Untersuchungen:

- Untersuchung von Körperproben (Blut,Urin..)
- Der menschliche Organismus kommt dabei nicht mit radioaktivität in Berührung.

Isotopen :

- Die gleiche Ordnungszahl im Periodensystem,
- Unterschiedliche Massenzahl !

Radioaktive Isotopen:

- Neutron-Proton –Verhältnis ist instabil
- werfen ihre überschüssige Energie:
- Alfa Teilchen: Heliumkerne
- Beta Teilchen: Elektronen oder Positronen
- Gamma Strahlung : begleitete Gamma Strahlung Elektronen Einfang
(charakteristische Röntgen Strahlung)

Radioaktive Isotope

- Neutronreich \longrightarrow Beta Strahlung (beta Teilchen +gamma)
- Protonreich $\begin{array}{l} \longrightarrow \\ \searrow \end{array}$ Positronen Strahlung (2 gamma)
Elektronen Einfang (charakteristische Röntgen Strahlung)
- Kernreaktoren hergestellt
- Zyklotronen hergestellt

Die am häufigsten verwendeten Radioisotope in der Diagnostik:

- Gammastrahler:
- Tc-99m, I-131, Xe-133,
- Ga-67, In-111, I-123, Tl-201
- Positronenstrahler:
- C-11, N-13, O-15
- F-18, Ga-68, I-124

Die am häufigsten verwendeten Radioisotope in der Therapie

- **Therapie:** Teilchenstrahlungen
- **Betastrahler:** Y-90, **I-131**, 177- Lu, Sm-153, Re-186,-188... (Mischstrahler I -131)
- **Alphastrahler:** Bi-213, Ra-223,

Teilchen geben auf dem Weg durch die Materie ihre Energie ab. Die pro Längeneinheit abgebende Energie wird linear Energietransfer (LET) genannt.

Die lineare Energietransfer ist beim Alphastrahlen so gross, dass sie ihre gesamte Energie innerhalb weniger Micrometer Abstand vom Zerfallsort abgeben. (Genau dort zerfallen, wo eine Schädigung ,Tumorzellen erwünscht ist.)

Ca. 90% der diagnostischen Untersuchungen
(SPECT) werden mit ^{99m}Tc markierten Radiofarmaka
durchgeführt.

^{99m}Tc ist ideal für Messungen mit Gamma Kamera,

140 keV (70 keV -400keV)

Monoenergetische Strahlung, ideal für Bildgebung

Niedrige Strahlenbelastung , $T_{1/2}$: 6 Stunden

Reine gamma Strahlung aus ^{99m}Tc , große Menge von Photonen
(Poisson)

Praktische Verfügbarkeit, Elution mit physiologischen Kochsalzlösung

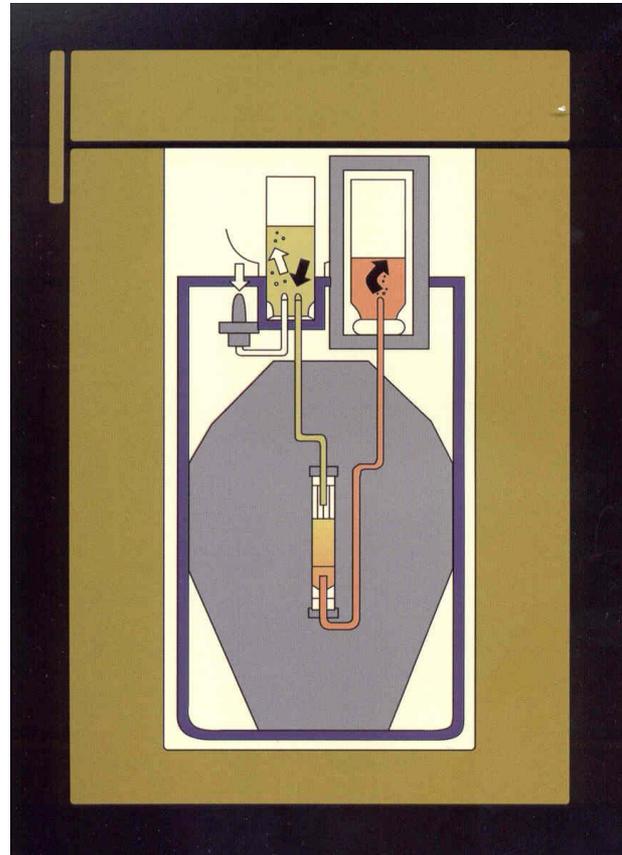
Mit vielen Molekülen geben stabile Komplexe

Tc-99m GENERATOR

Mo-99, Aluminiumoxid, elution phys. Kochsalzlösung, T1/2:

2.75d

Tochterelement: Tc-99m-nach dem beta Zerfall wird nicht an die Aluminiumoxid matrix gebunden, und kann mit physiologischer Kochsalzlösung eluiert werden.



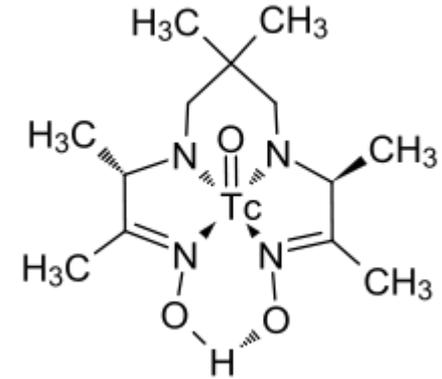
Mutterelement: Mo-99 ist absorbiert auf einer Aluminiumoxidsaule

Nach einer Regenerationsphase kann dieser Vorgang wiederholt werden



99m-Tc

(Technécium)



- Reine Gamma Strahlung
- Niedrige Strahlenbelastung , T $\frac{1}{2}$: 6 Stunden
- Monoenergetische Strahlung, ideal für Bildgebung (140KeV)
- Viele Moleküle werden markiert
- Praktische Verfügbarkeit, Eluation mit physiologischen Kochsalzlösung

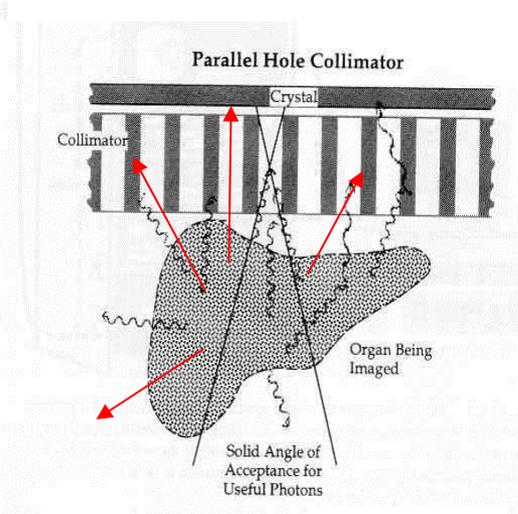
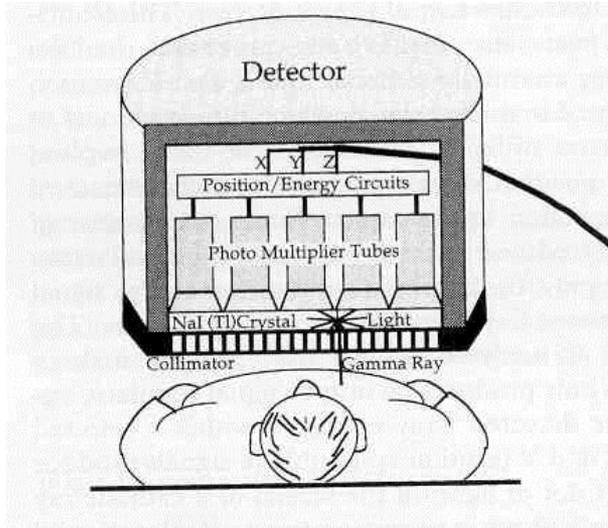


Was bedeutet Radiopharmaka?

- radioaktiv markierten Medikamenten:
- Organ, Gewebe, Zelle, subzelluläre partikelspezifische Moleküle
Gewebecharakterisierung
Sie eignen sich zur quantitativen
Charakterisierung biochemischer Prozesse

Bildgebende Geräte

- Gammakamera (Anger Kamera, Szintigraphische Kamera)



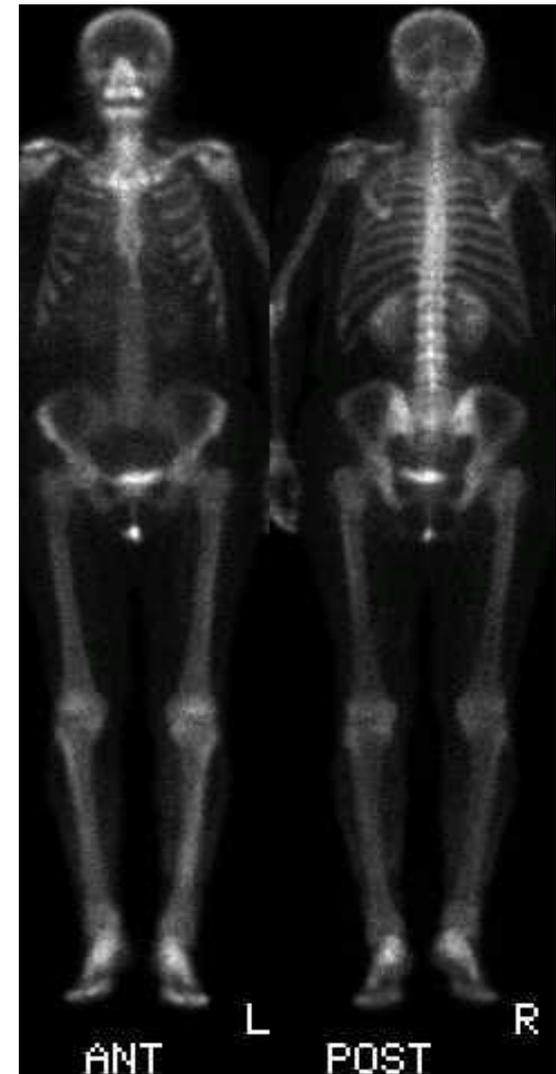
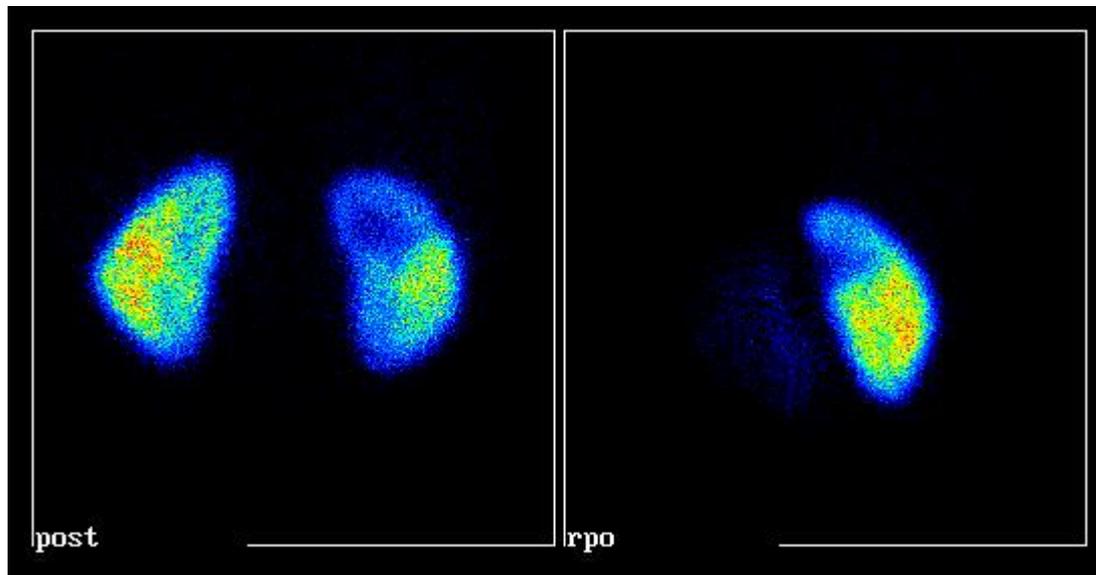
- **Der Detektor besteht aus einem einzigen großen NaI- Szintillationskristall. An der Rückseite ist eine Vielzahl von Photomultipliern angebracht. Die Strahlung löst im Szintillationskristall Lichtblitze aus. Diese werden mittels eines Photomultipliers verstärkt und - je nach seiner Intensität- in elektrische 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.**

Szintigramm

- 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, Mehrphasen-Szintigraphie)

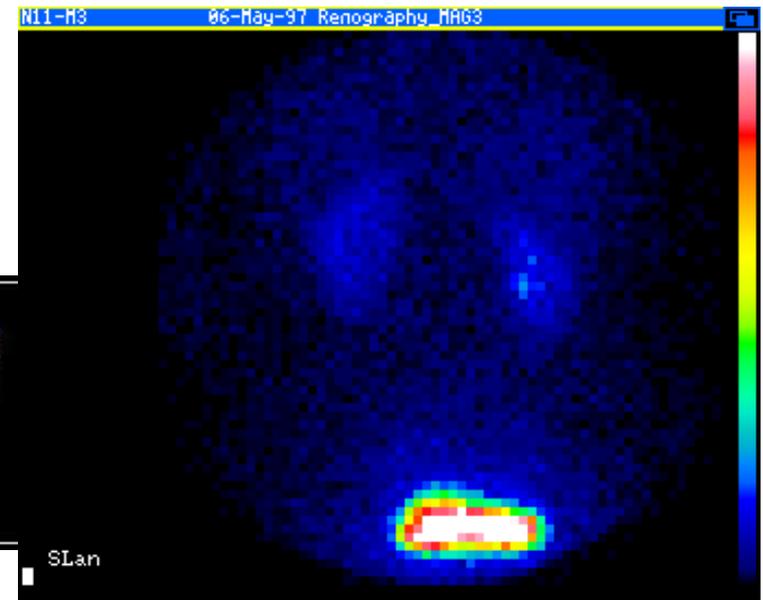
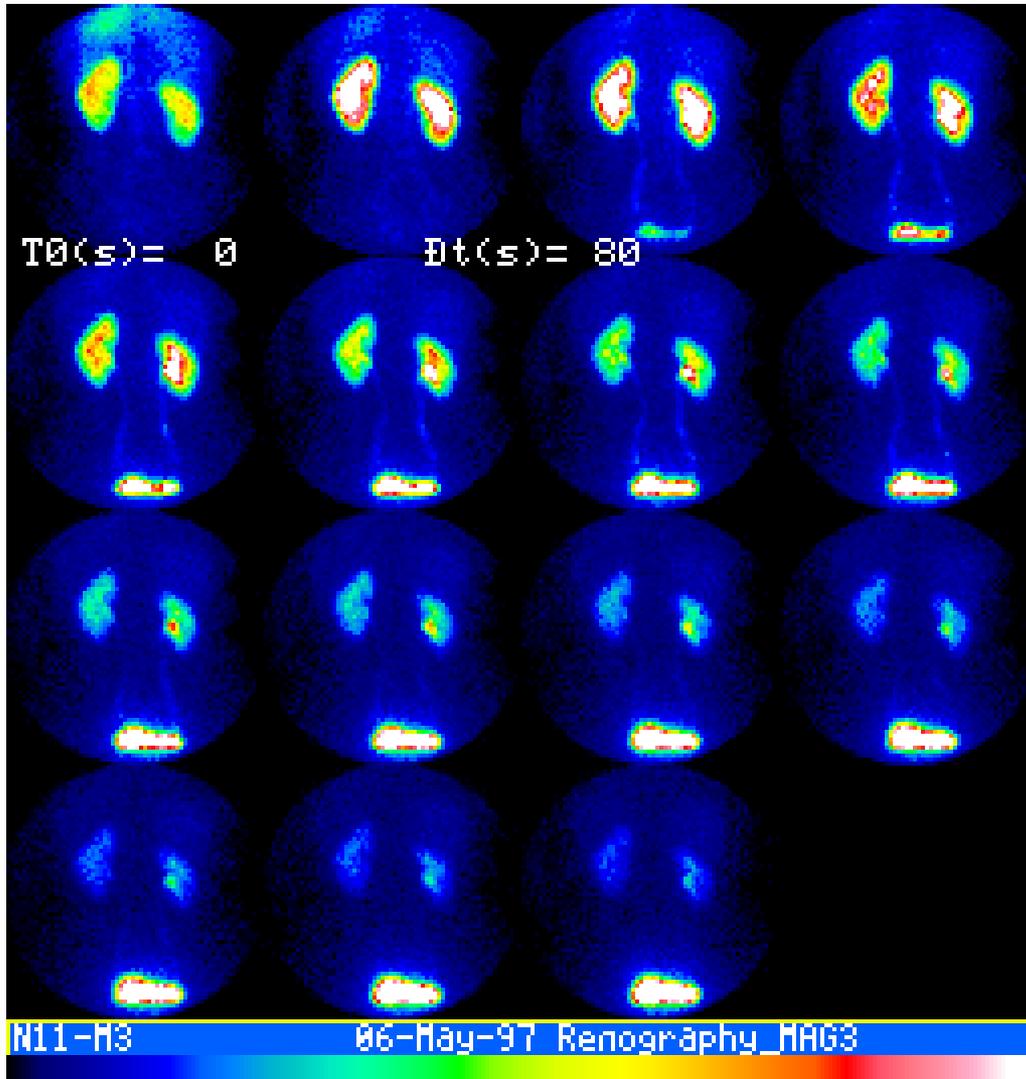
Planare Untersuchungen

1. Statische Untersuchungen



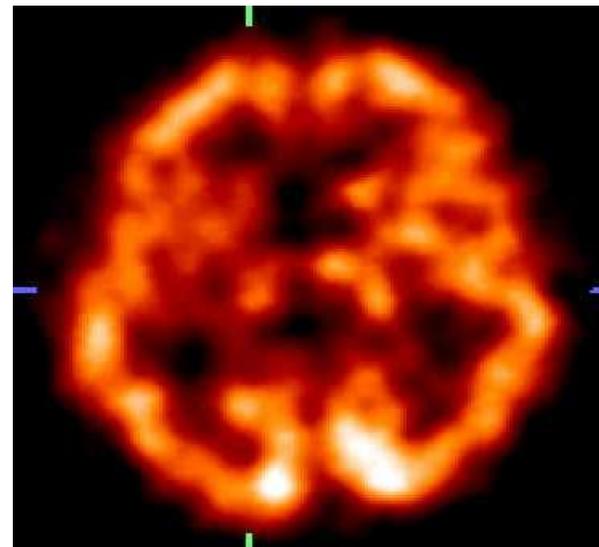
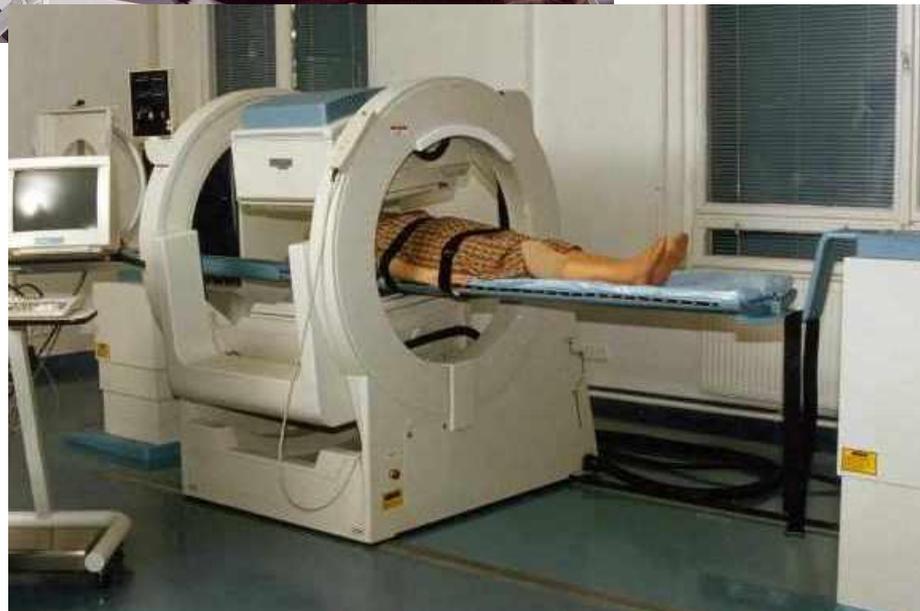
Planare Untersuchungen

2. Sequenz-/Funktions-Szintigraphie



Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Einzelphotonen-Emissions-Tomographie

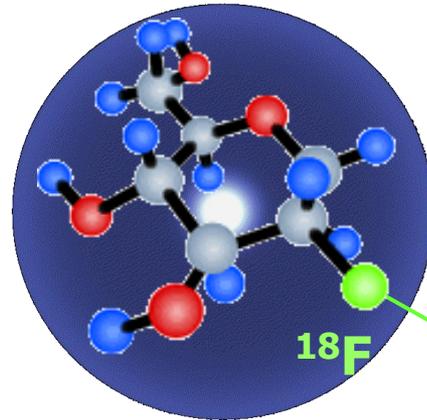


Eine oder mehrere Gammakameras rotieren um den Körper und nehmen Messwerte aus verschiedene Projektionen auf, aus denen Schnittbilder in 3 Ebenen rekonstruiert werden.

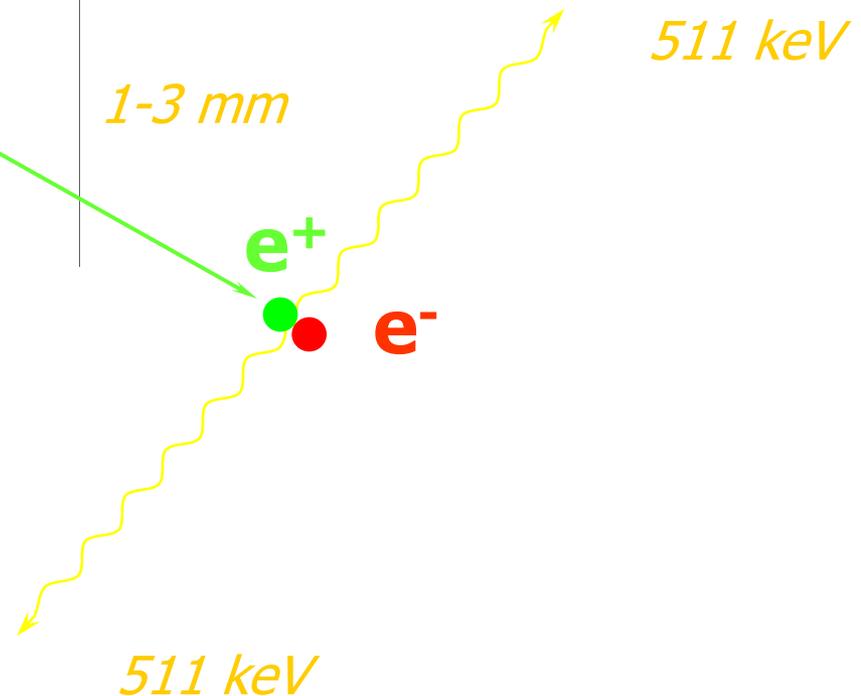
Positronen-Emissions-Tomographie

Positronen strahlendes Molekül

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

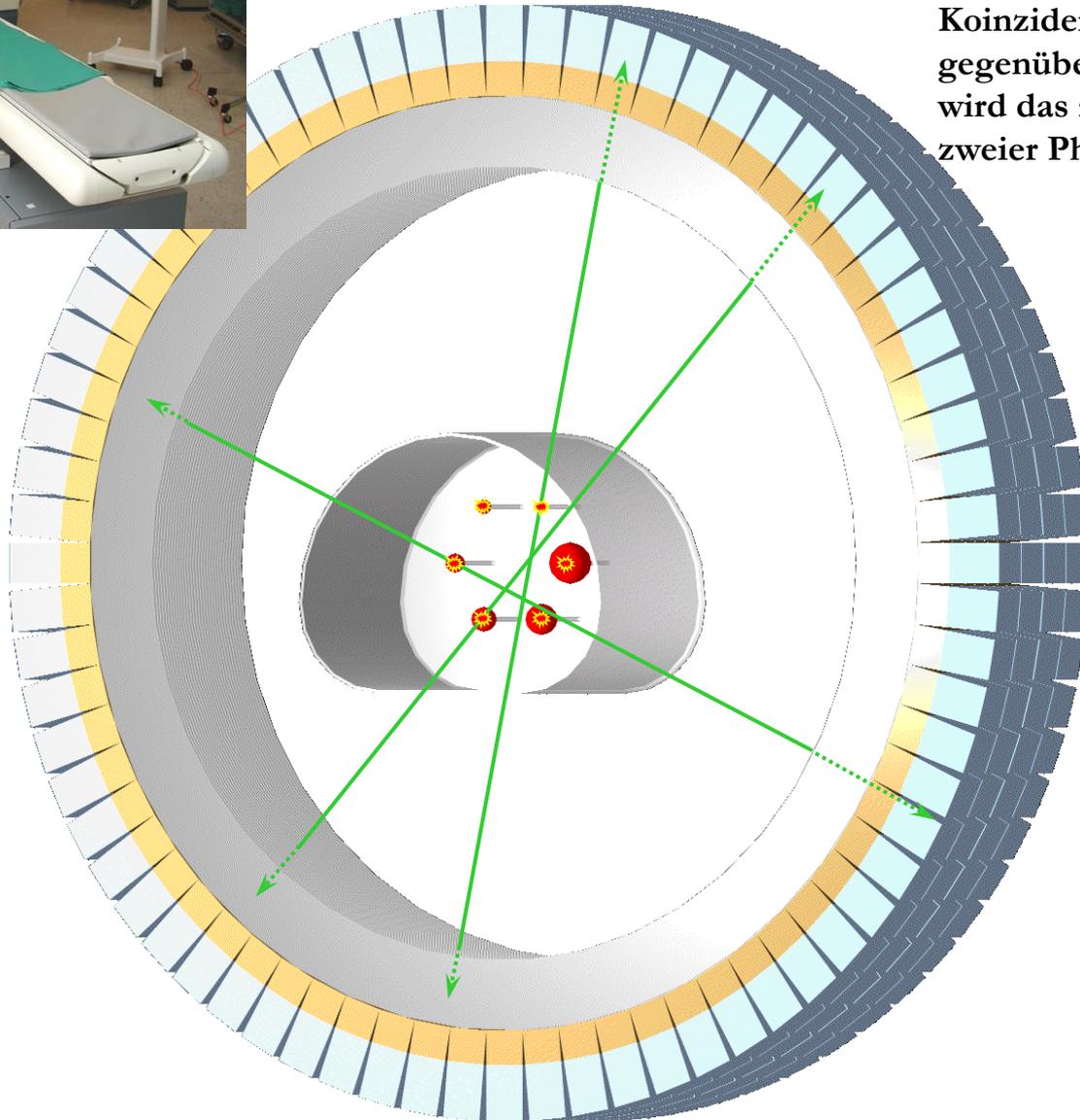


PET basiert auf der Entstehung von Vernichtungsstrahlung beim $+\beta$ Zerfall: das bei der Kernumwandlung ausgesendete Positron annihiliert sich innerhalb unmeßbar kleiner Zeit mit einem Elektron zu zwei Photonen mit einer Energie von je 511 keV, die sich in diametral entgegengesetzter Richtung bewegen.





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.



^{99m}Tc ist das Hauptisotop für SPECT

Physikalische Eigenschaften:

- | | |
|-----------------|------------|
| – Strahlung | Gamma Str. |
| – Halbwertszeit | 6 h |
| – Gamma Energie | 140 keV |

Chemische Eigenschaften sind positiv

Verfügbarkeit ist einfach Generator

Am häufigsten verwendete Moleküle für PET

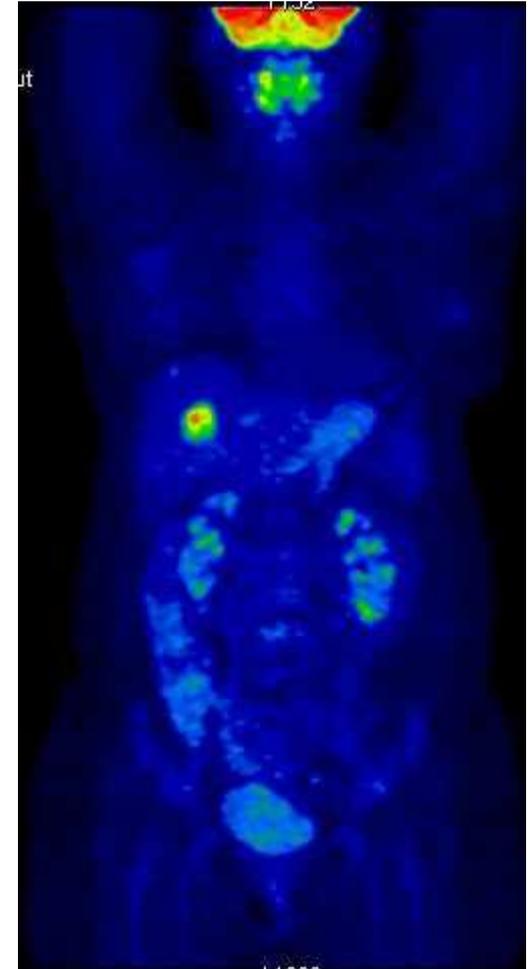
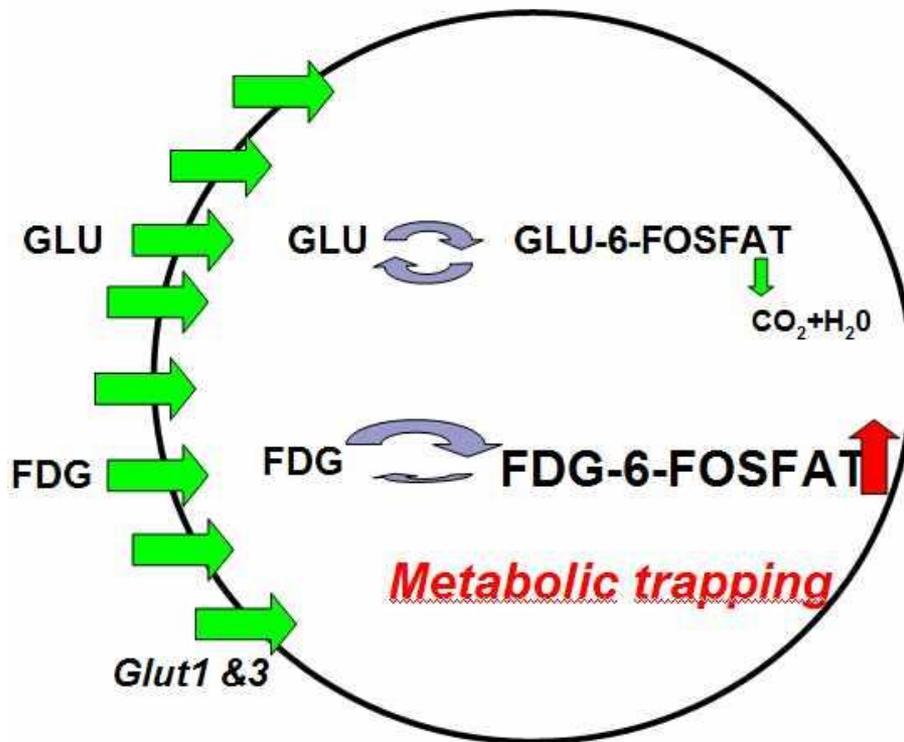
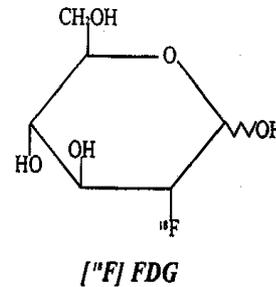
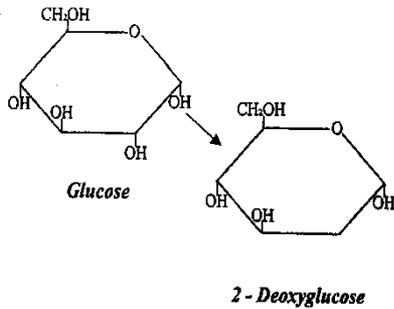
- Die wichtigsten Positronen emittierenden Radionuklide und ihre Halbwertszeit:

^{11}C	20,4 min
^{13}N	9,96 min
^{15}O	2,07 min
^{18}F	109,7 min

Sie können überall im Körper gefunden werden:

Biomoleküle

^{18}F -Fluoro Deoxy Glucose (FDG) in Onkologie (BIOMARKER !)

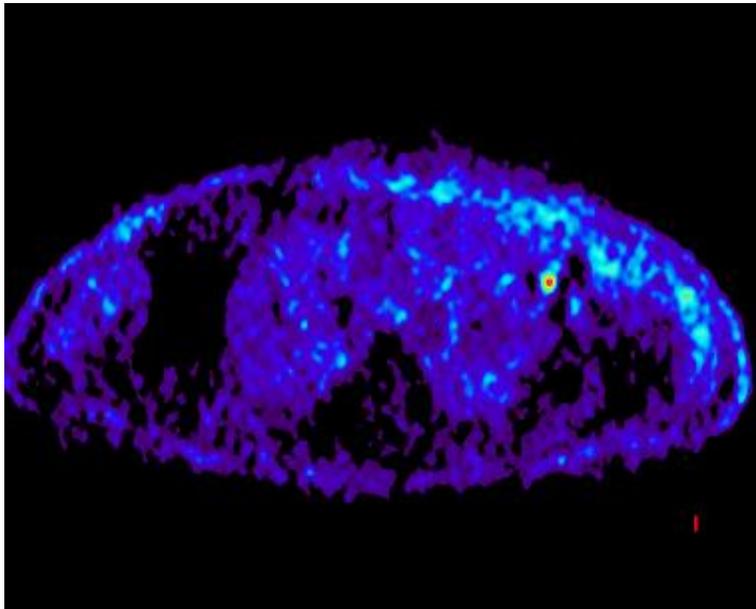


- Maligne Tumoren sind Gewebe, die Glukose in hochem Prozentsatz zu Lactat verarbeiten. Die gesteigerte glykolytische Aktivität korreliert mit einem hohen Anteil an mitochondrial gebundener Hexokinase in den Tumorzellen. In schnell wachsenden Tumorzellen die Hexokinase Aktivität stark erhöht. Besonders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

PET-CT Untersuchungen:

- FDG Untersuchungen
- NON-FDG Untersuchungen

Positron Emission Tomography (PET)



Abschnitte (PET)
Axiale Schnittbilder



PET Ganzkörper Aufnahme
Mit 18 F-FDG

PET vs. SPECT

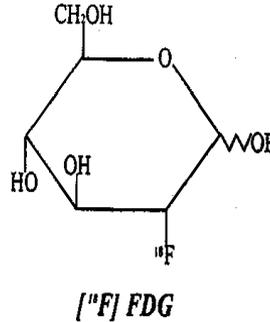
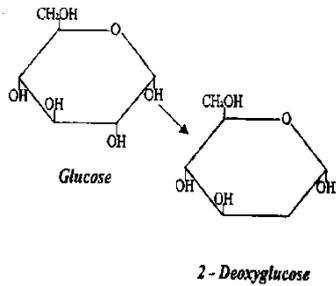
double-photon single-photon

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

SLICE OF LIFE (Lebensabschnitte)

Hauptisotop für PET:

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

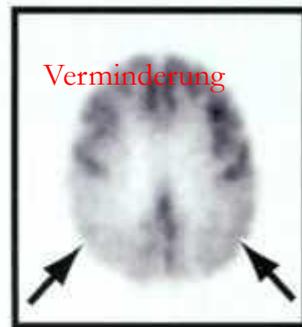
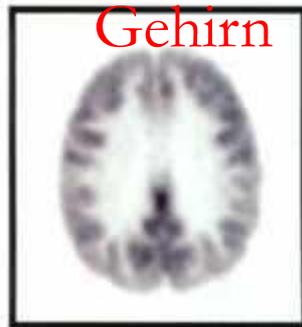


Anwendungen:

Onkologie (~ 85 %)

Neurologie (~10%)

Kardiologie (~5 %)



Dreilappen regionen posterior



Perfusionsbild und metabolismus

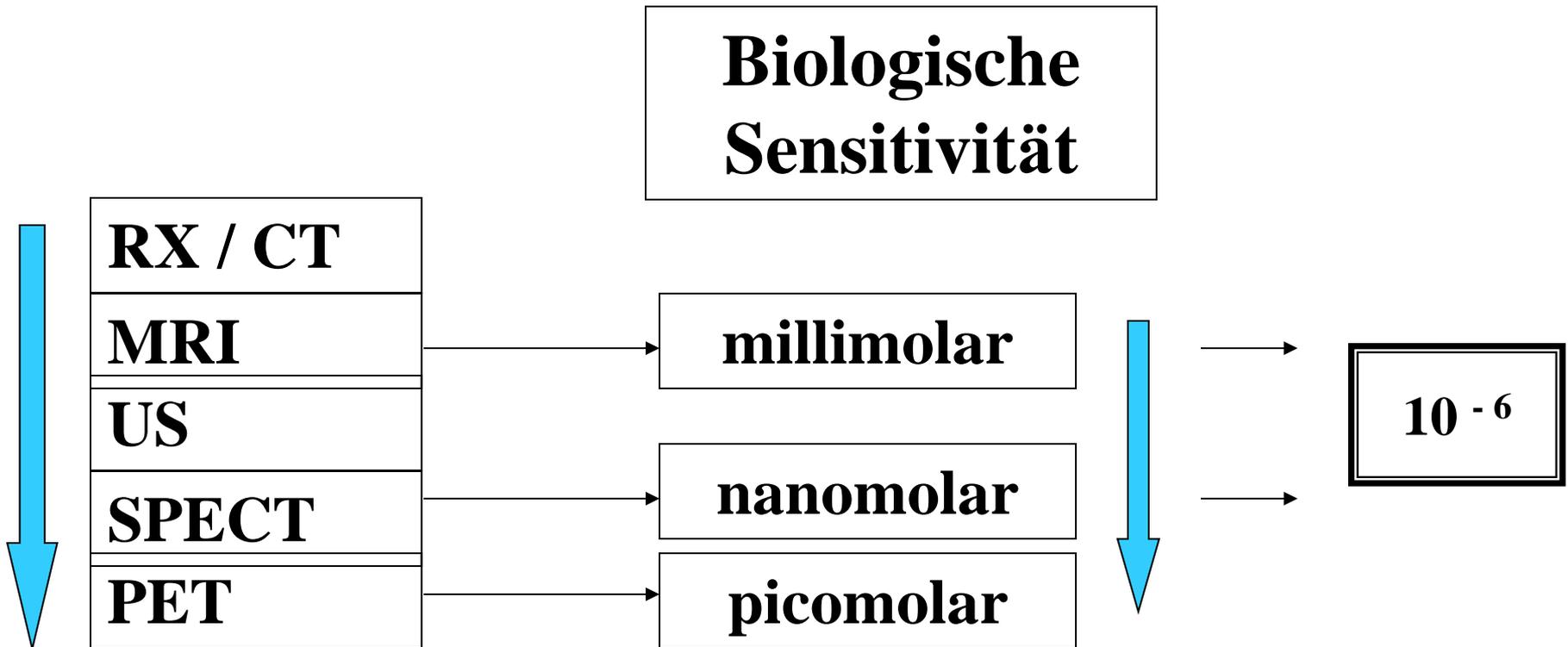
Nuklearmedizin im Allgemeinen

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

Nuklearmedizin im Allgemeinen

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

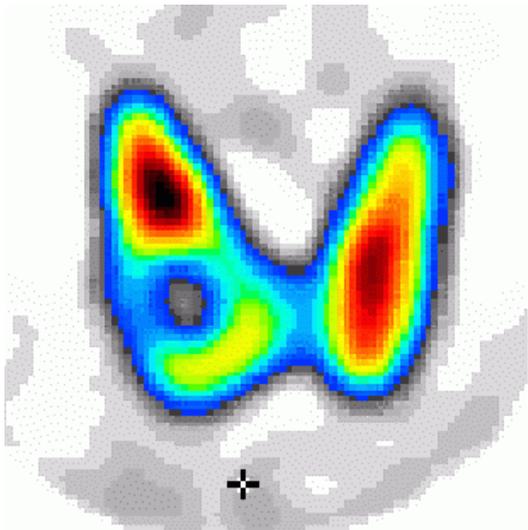
Sensitivität der bildgebenden Verfahren



Picomol Prozesse sind sichtbar !

Nuklearmedizin im Allgemeinen

- Funktionelle Information
- Sensitivität
- Spezifität



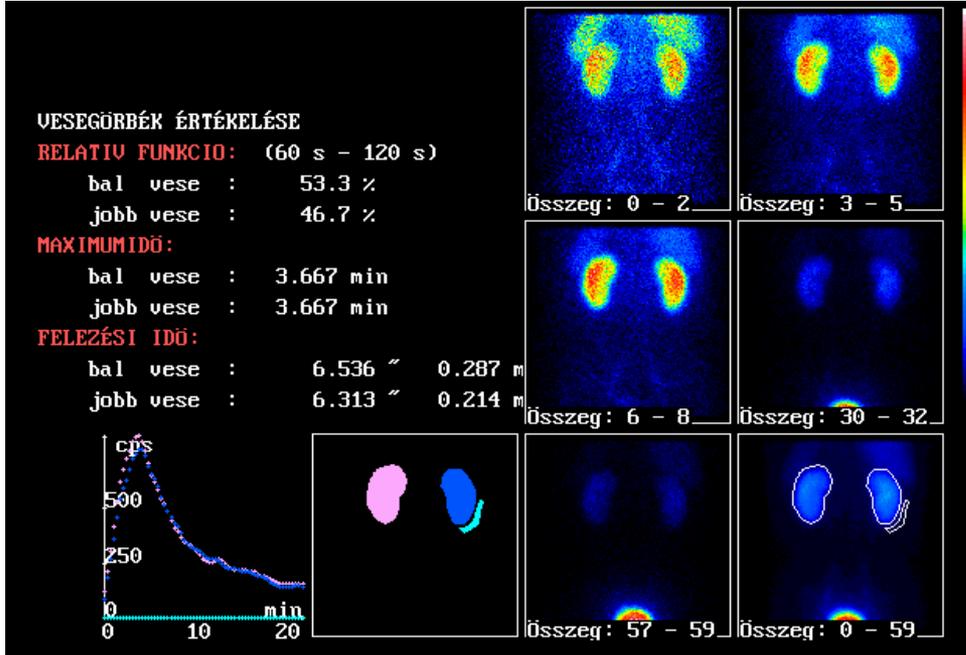
Nuklearmedizin im allgemeinen

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

Nuklearmedizin im Allgemeinen

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

(Semi)-Quantitativ



Quantitative PET

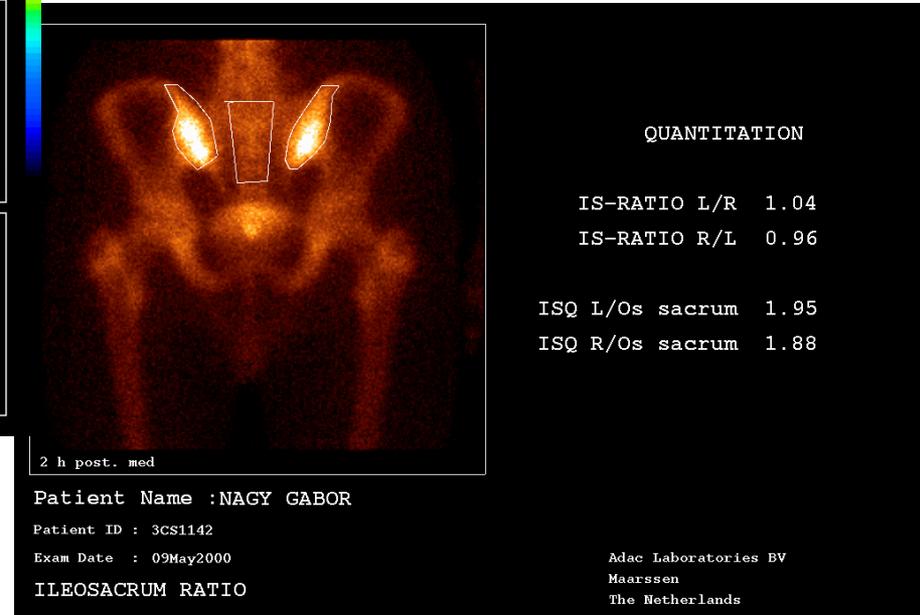
- **Semiquantitative:** Standard uptake value (SUV)

$$SUV = Q \times W / Q_{inj}$$

- **Quantitative:** Glucose Metabolic Rate (Mr_{glu})

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

(μmoles/min/ml)



Standardized Uptake Value (SUV)

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

standardisierte Aufnahmewerte

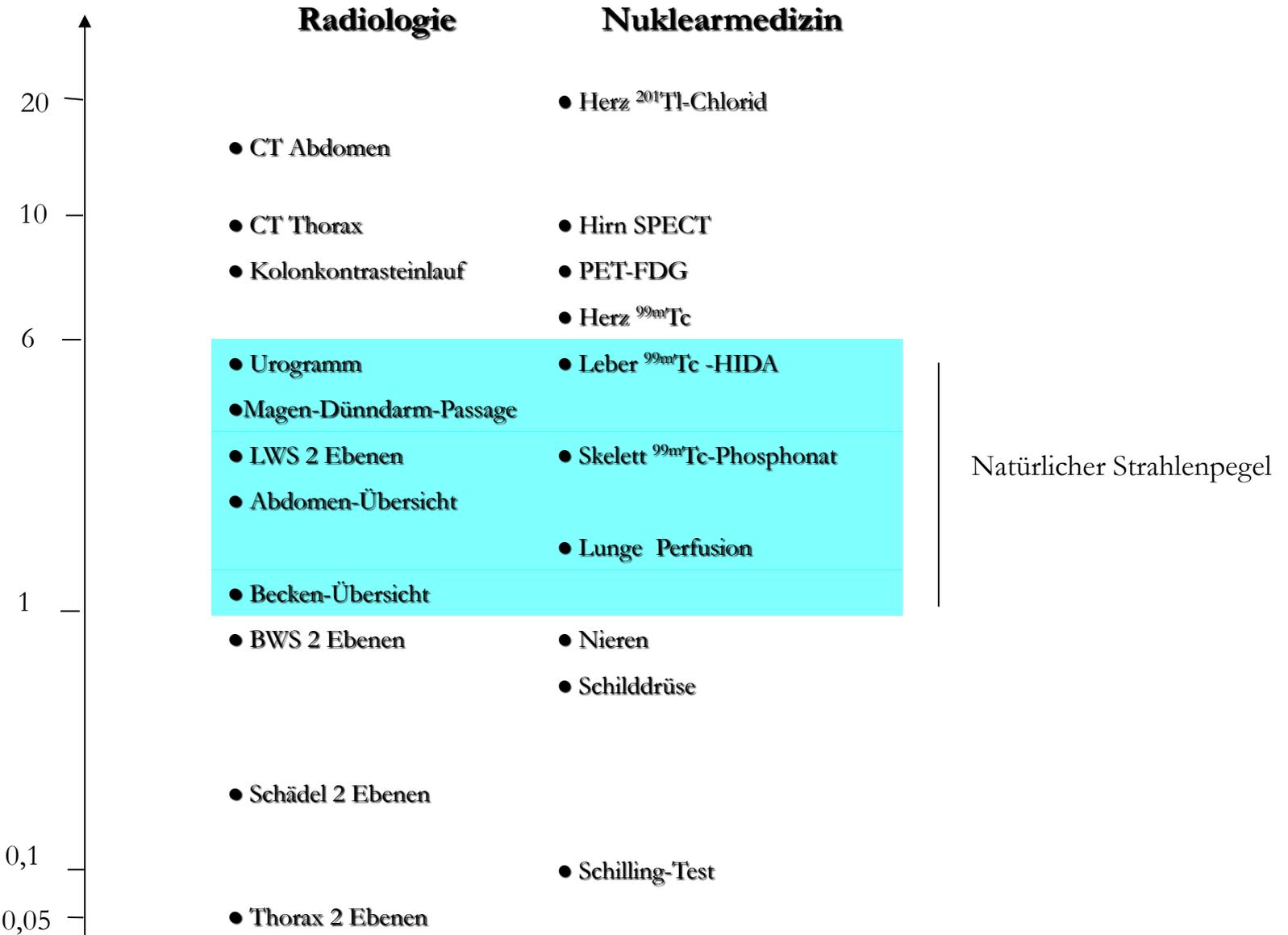
Nuklearmedizin im Allgemeinen

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

Nuklearmedizin im Allgemeinen

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

H_E (mSv)



PET/SPECT

CT

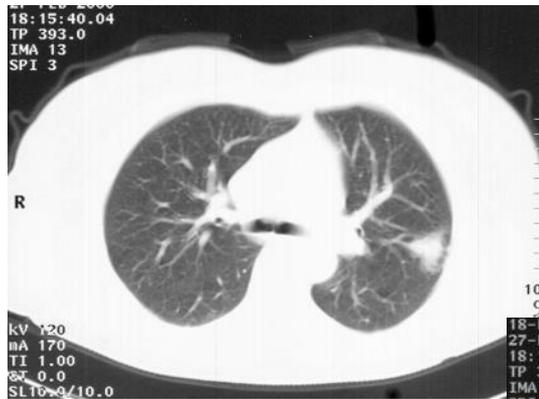
- **Niedrige räumliche Auflösung**
- **Lange Untersuchungszeit**
- **Metabolische Information**
- **Differentiation von Narbe, viablem und nekrotischem Tumor**
- **Hohe Spezifität**

- **Hohe räumliche Auflösung**
- **Kurze Untersuchungszeit**
- **Morphologische Information**
- **Beurteilung des Ortes und der Ausdehnung**
- **Niedrige Spezifität**

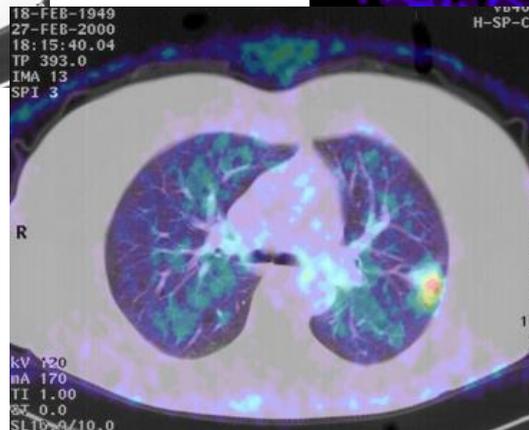
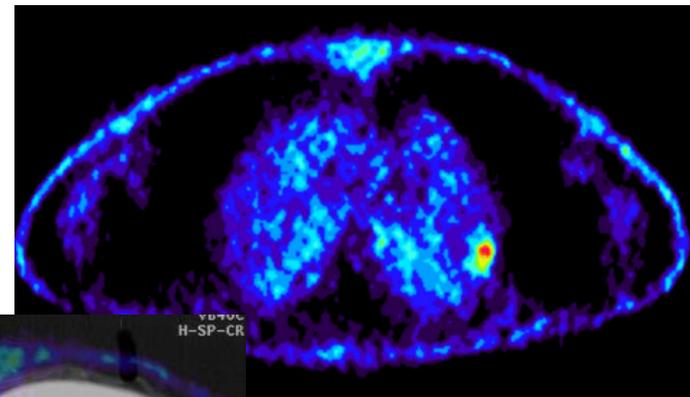
PET- CT kombiniert die Vorteilen beider Modalitäten

Radiologie und Nuklearmedizin

Morphologie
Radiologie



Funktion
Nuklearmedizin



Simultane Auswertung der Nuklearmedizinische
Untersuchungen und CT Untersuchungen

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

Bildfusion



Anatomy (CT)



Function (PET)



Fused image

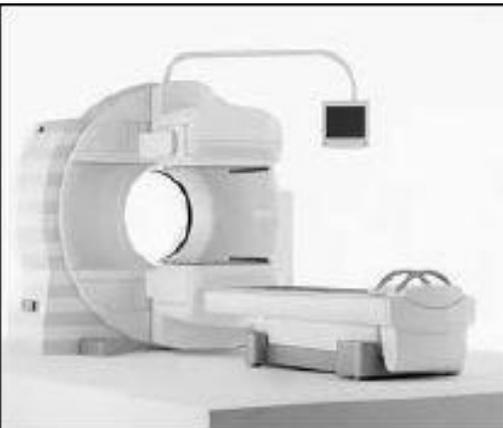
Hybrid-Geräte

SPECT/CT PET/CT

Charakterisieren die CT
Läsionen

Lokalisieren die Funktionen
schnelle und genaue Diagnose

Die Patienten liegen an denselben Gantry, SPECT Untersuchung und CT folgen sich schnell nacheinander



Siemens
Symbia



Philips
Precedence



GE Discovery
NM/CT 670



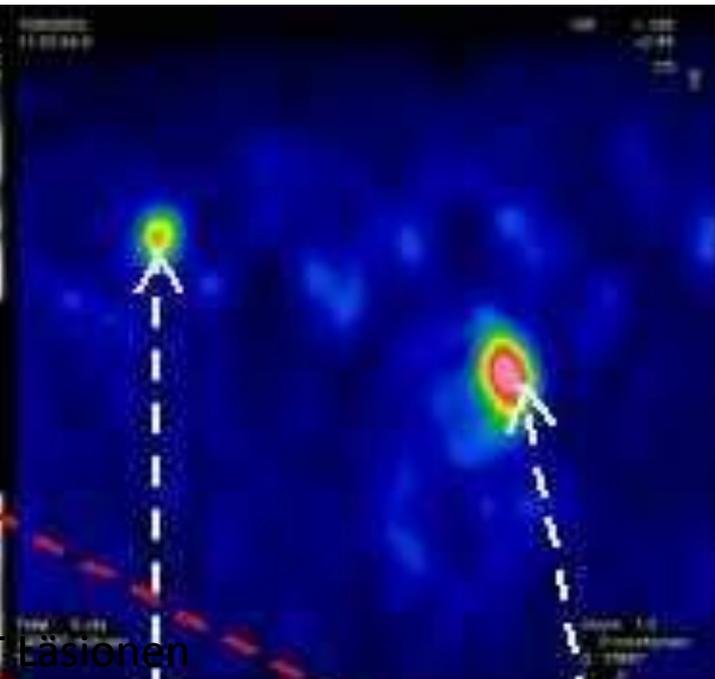
Mediso
AnyScan SC

SPECT/CT - k





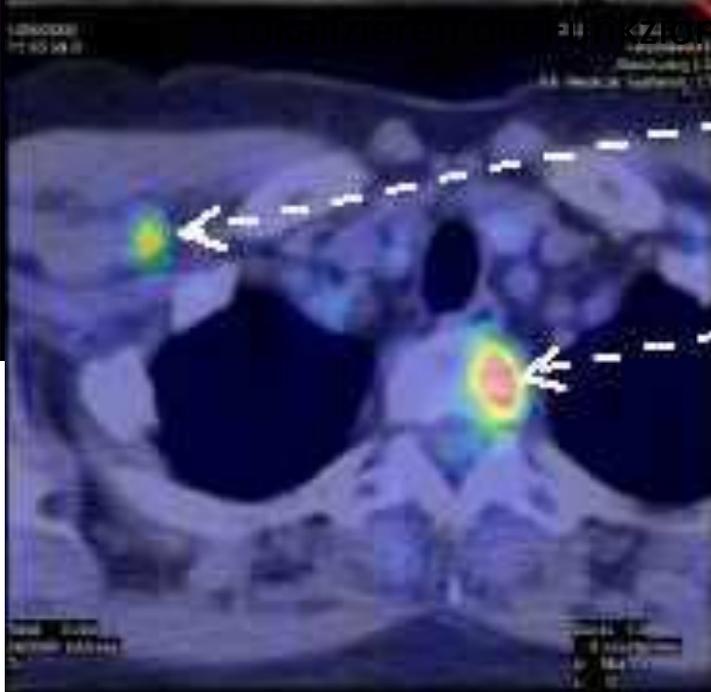
Charakterisieren die CT Läsionen



Lymph node metastasis

Bone

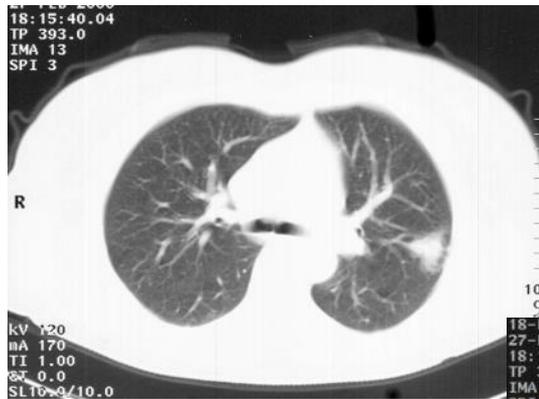
metastasis



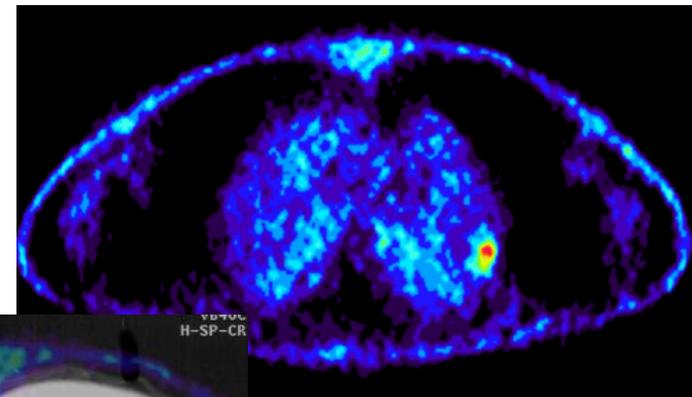
- Charakterisiert die CT Läsionen
 - Lokalisiert die Funktionen
- FDG-PET-CT

Die Zukunft ist HYBRID !!!!

Morphologie
Radiologie

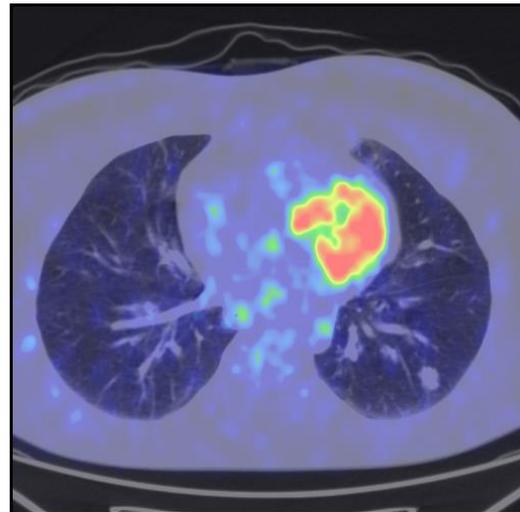


Funktion
Nuklearmedizin

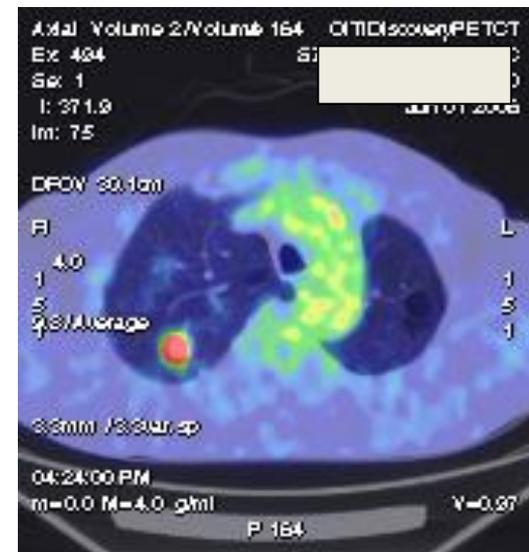
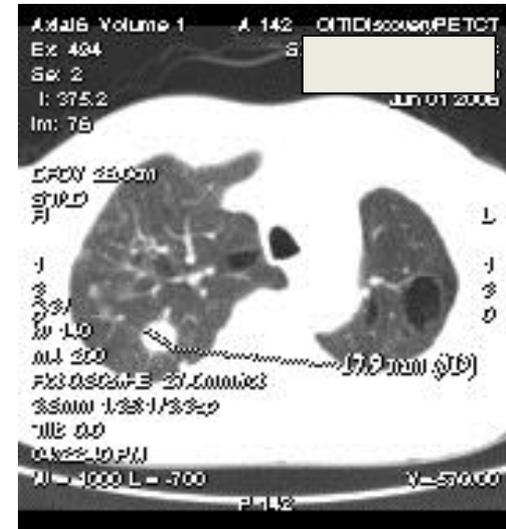


FDG-PET in der Onkologie

■ Diagnose



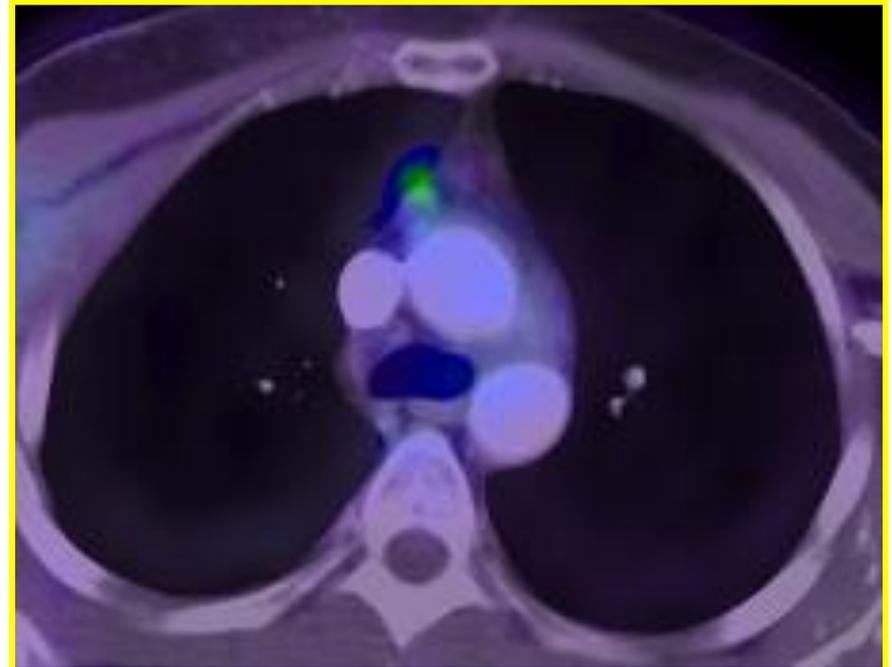
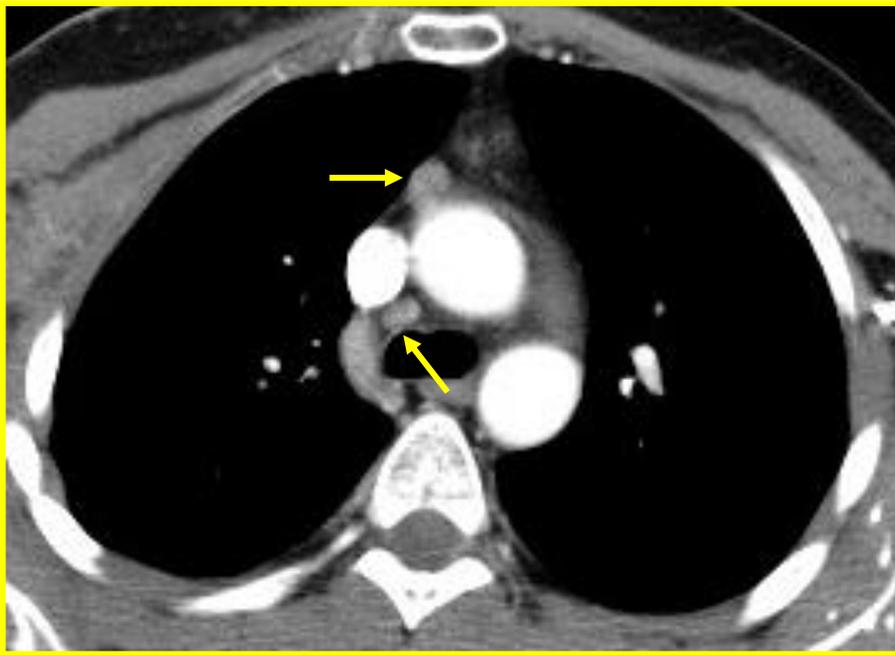
- Staging
- Therapiekontrolle



FDG-PET in Onkologie

- **Staging**

- Lymphknoten
Metastase



FDG-PET in der Onkologie

Diagnose

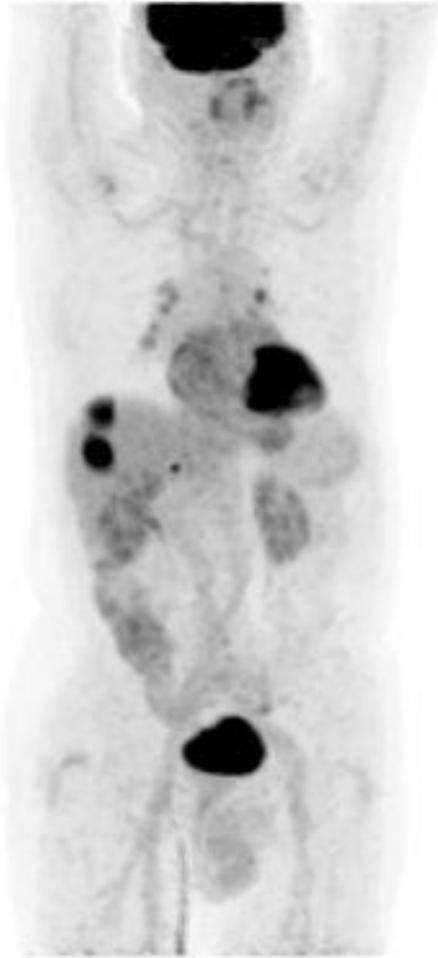
Staging

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



Kolorektales Karzinom - Metastasen

Frühe Detektion des Therapie Effekts während der Therapie



Hodgkin Krankh.
Vor der Therapie



Nach zwei Zyklen

Nicht alle Tumoren nehmen FDG auf !

Prostata

Leberzellkarzinom (cholangiozelluläres
Karzinom)

Differenzierte neuroendokrine Tumoren

Muzinöses Karzinom

Lobuläres Karzinom

etc ...

Wo glykolytische Aktivität nicht genug hoch ist

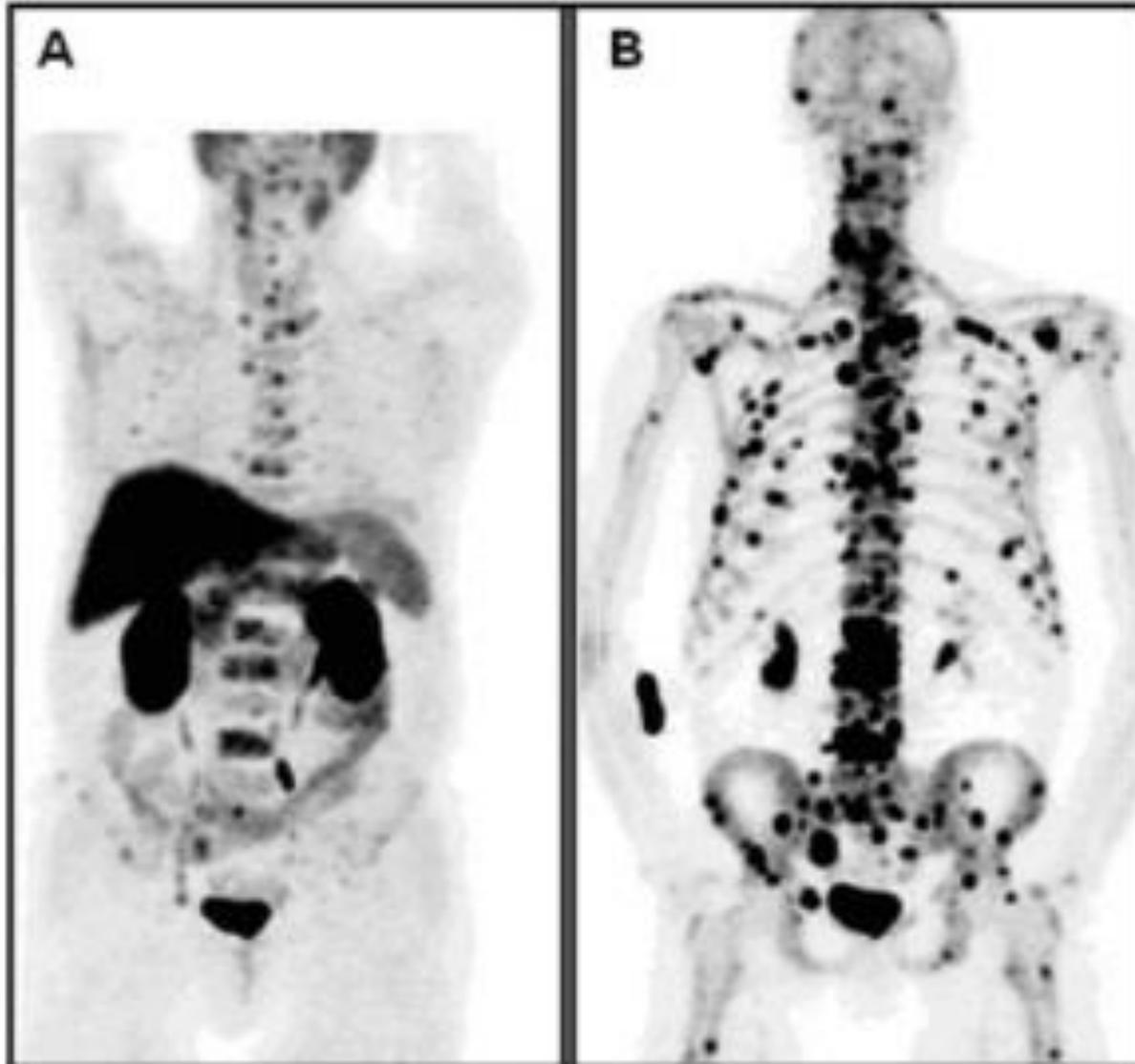
Grenzen der FDG-PET

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

Nicht alle Tumore zeigen hohe glykolytische Aktivität

Nicht nur Tumore zeigen hohe glykolytische Aktivität

18F NaF ist mehr sensitiv, vergleich mit 18F Cholin

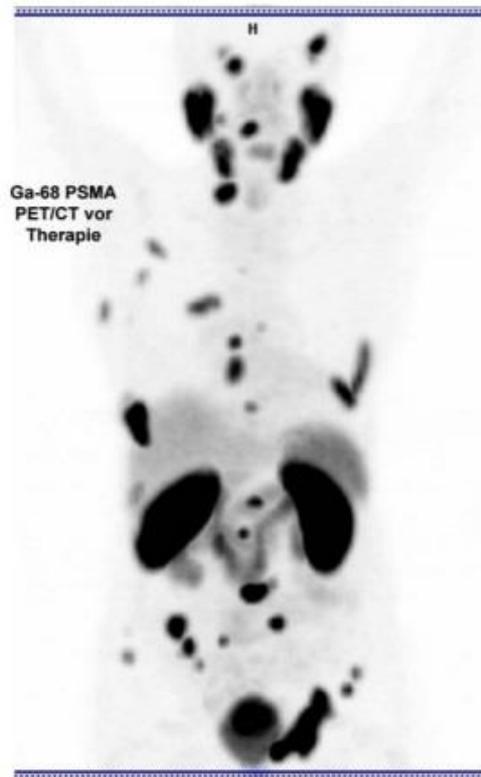


MOLEKULARE UND METABOLISCHE BILDGEBUNG MIT HIGH-END PET/CT (MCT FLOW 64) – ERSTE ERFAHRUNGEN UND PERSPEKTIVEN

Prof. Dr. med. Richard P. Baum / Dr. med. Franz C. Robiller

Klinik für Molekulare Radiotherapie / Zentrum für Molekulare Bildgebung (PET/CT)

ENETS Center of Excellence, Zentralklinik Bad Berka



Prädiktive molekulare Bildgebung, stratifizierende Medizin, precise medicine...

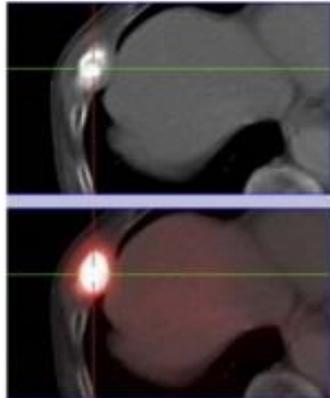
Hannover.2014.03.28

**MOLEKULARE UND METABOLISCHE BILDGEBUNG MIT HIGH-END PET/CT
(MCT FLOW 64) – ERSTE ERFAHRUNGEN UND PERSPEKTIVEN**

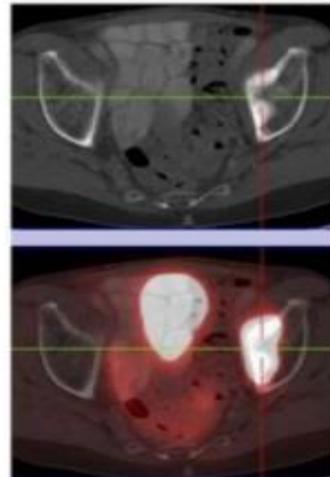
Prof. Dr. med. Richard P. Baum / Dr. med. Franz C. Robiller

Klinik für Molekulare Radiotherapie / Zentrum für Molekulare Bildgebung (PET/CT)

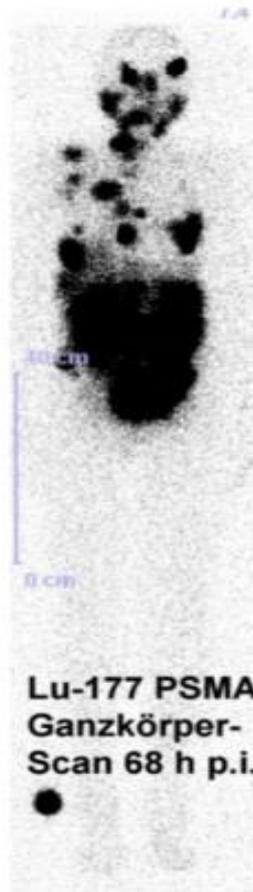
ENETS Center of Excellence, Zentralklinik Bad Berka



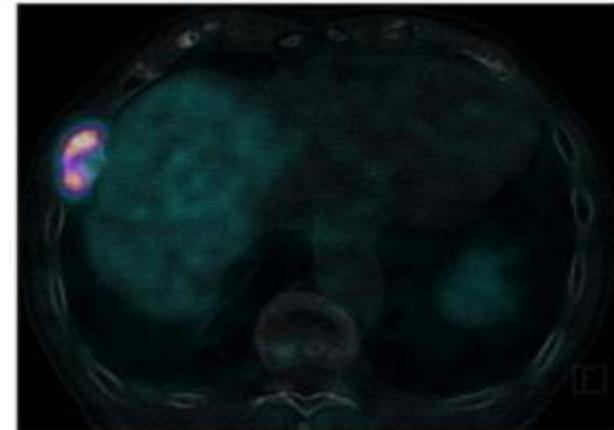
Ga-68 PSMA PET/CT vor Therapie



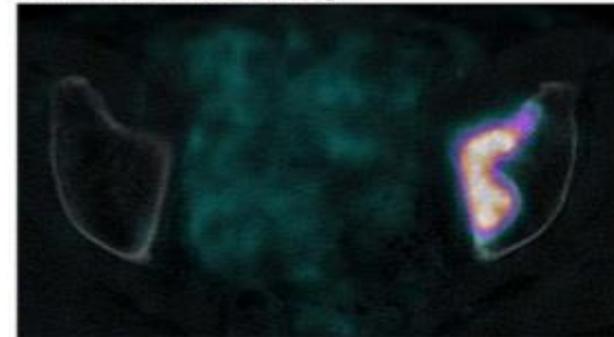
I



Lu-177 PSMA
Ganzkörper-
Scan 68 h p.i.

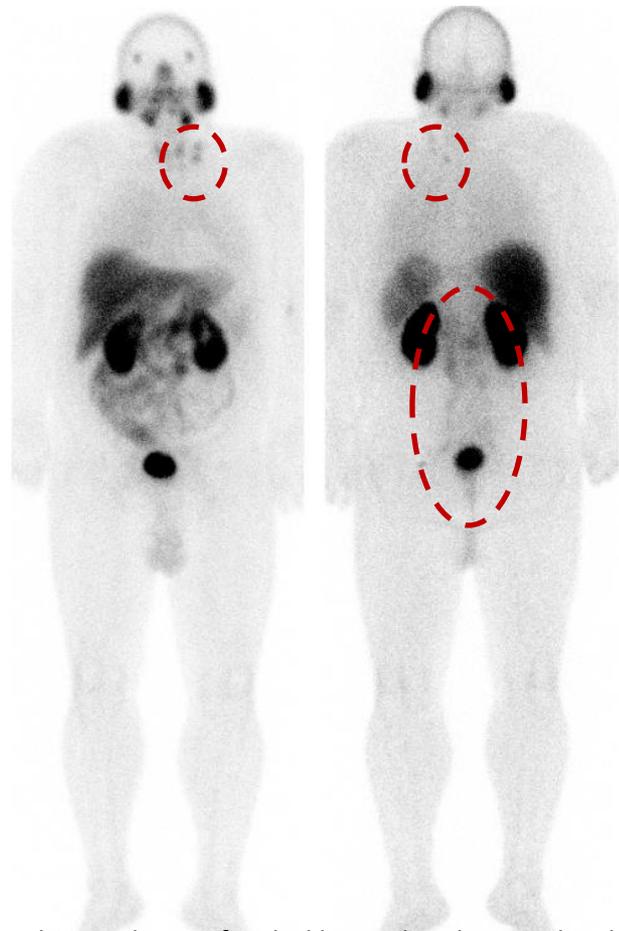


Ga-68 PSMA PET/CT nach 1. Lu-177 PSMA
Therapie: Visuell (z.T. auch quantitativ) sehr
guter Therapie-Response mit Abnahme der
Uptake-Werte in den Target-Läsionen sowie
zentraler Nekrosenbildung

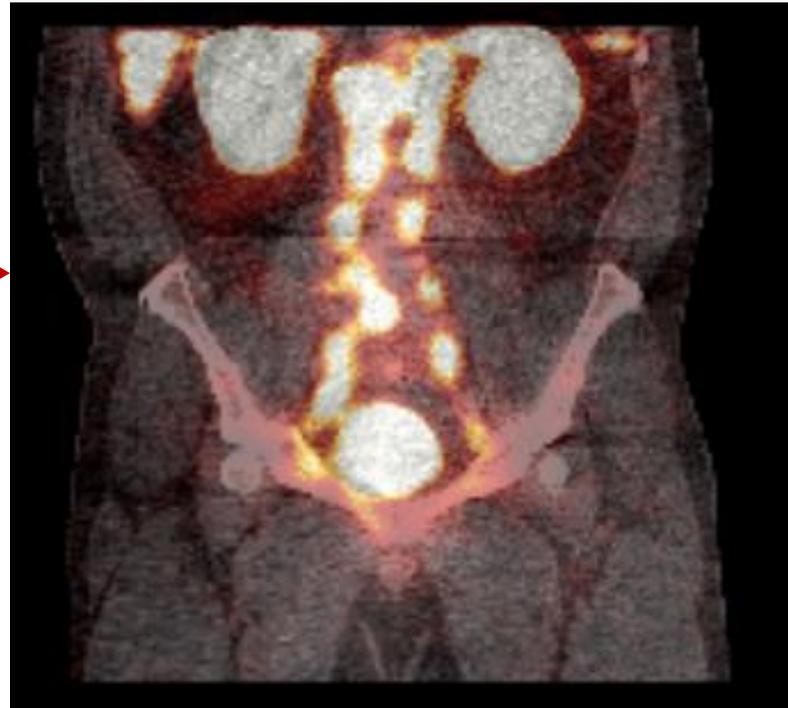


Lymph Node Involvement

MIP-1404-201 Patient 504-004



99mTc PSMA ist eine weit verbreitete
Lymphknotenmetastase



This study was funded by Molecular Insight Pharmaceuticals, a subsidiary of Progenics Pharmaceuticals, which has a proprietary commercial interest in ^{99m}Tc -trofolostat

Dabasi G, Barra M, Bús K

Die Definition der Nuklearmedizin, heute:

Molekulare Bildgebung

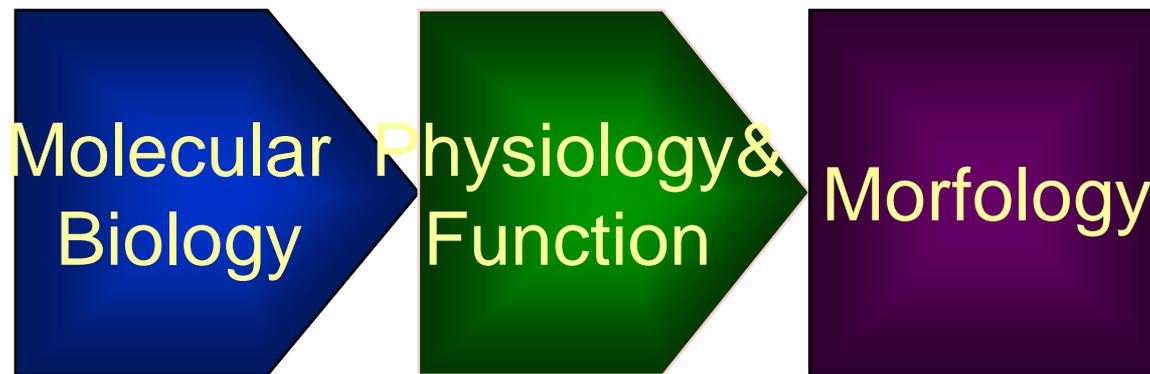
Nachweis abnormer Prozesse und Funktionen
in der Zelle vor dem Auftreten klinischer
Symptome!

Es hilft Ihnen, den Verlauf der Krankheit zu
kennen.

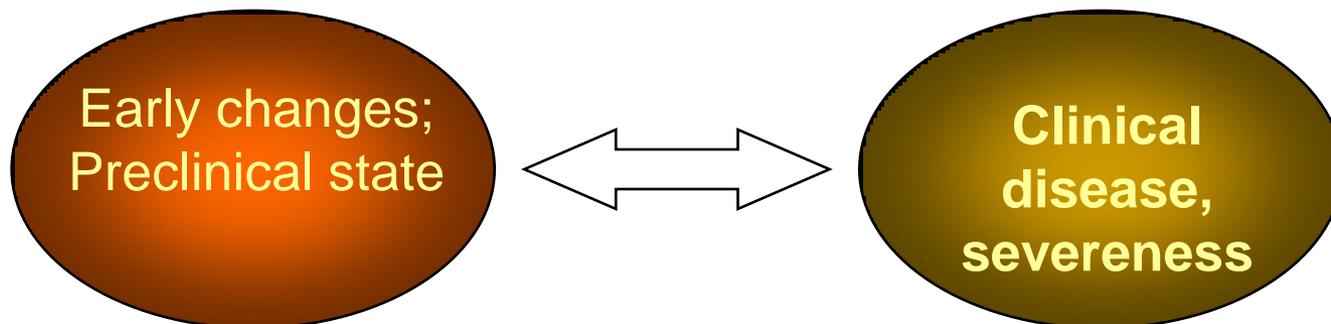
Definiert eine „personalisierte“ Behandlung
und „Präzision“ Medizin.

Prozess der Krankheit

Molekulare , histologische und morphologische Veränderungen



Frühe Veränderungen; Präklinischer Zustand, Klinische Erkrankung, Schweregrad



Bedeutung der Molekulare Medizin: Krankheiten präklinisch zu erkennen !

Warum Nuklearmedizin ?

- Empfindlichkeit: Pico-Nanomol / g
- Kein Einfluss auf die biologischen Funktionen
- Zahlreiche Moleküle