

Bildgebende Verfahren in der Medizin

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Bergmann

Semmelweis Universität
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie

Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf
Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung

[E-Mail: r.bergmann@hzdr.de](mailto:r.bergmann@hzdr.de)

Achtung!

- Dieses Material wurde ausschließlich zu individuellen Studienzwecken für Studenten und Doktoranden der Semmelweis Universität Budapest bereitgestellt.
- Die Weitergabe oder Veröffentlichung an anderer Stelle ist **NICHT** gestattet!

Schwerpunkte der Vorlesung

Molekulare Bildgebung

- Optische Verfahren (OCT)

Funktionelle bildgebende Verfahren

- Multimodale Techniken
- Die Korrelation der funktionellen und morphologischen Informationen
- Bildsegmentierung
- Bildregistration
- SPET-XCT, PET-MRI
- Praktische Beispiele mit ROVER

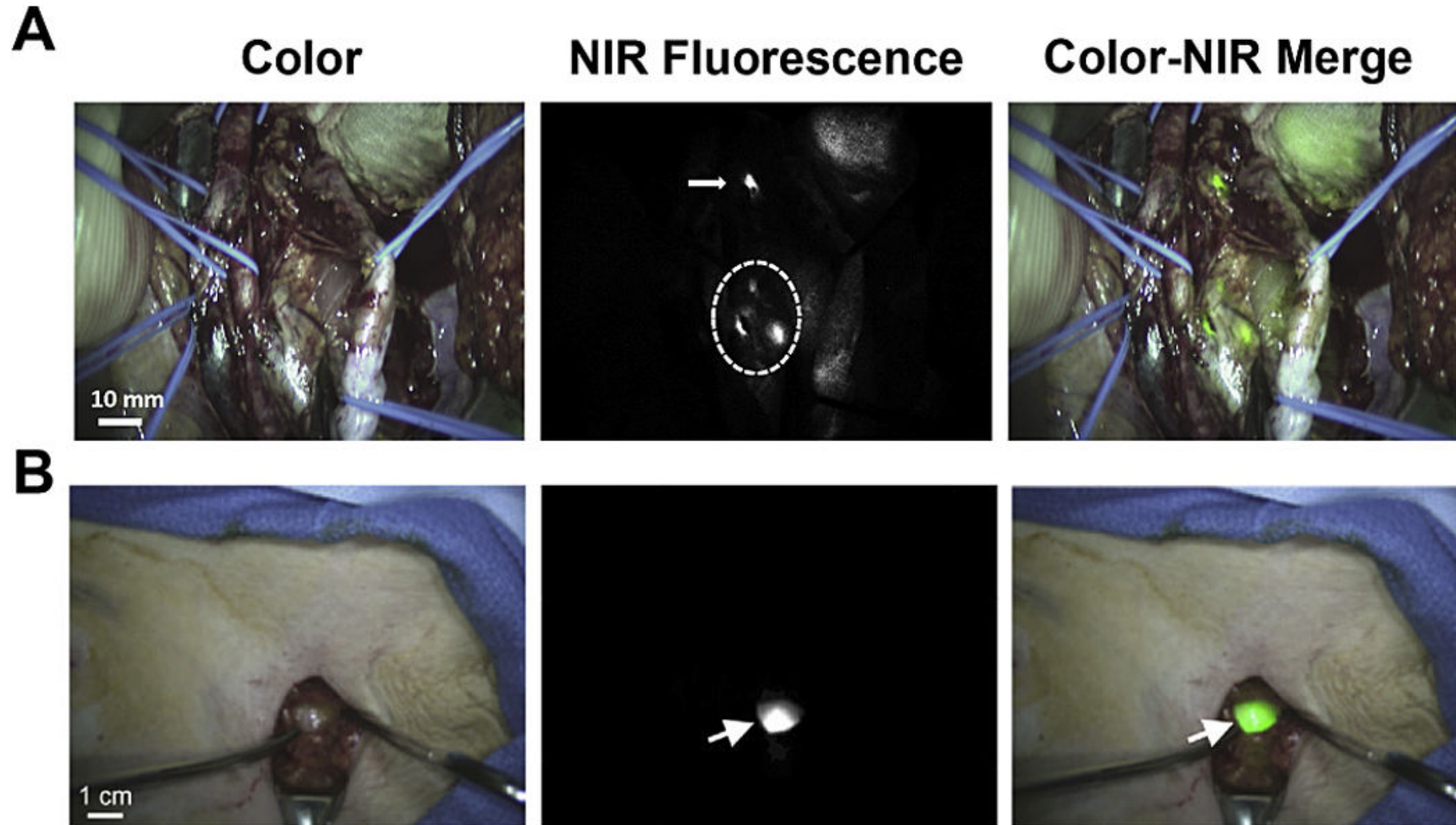
Zusammenfassung

- Vergleich der bildgebenden Techniken

Optische Bildgebung / Fluoreszenzbildgebung

- basiert auf der Visualisierung von im Nahinfrarotbereich fluoreszierenden Substanz im Organismus.
- Licht des nahinfraroten Spektrums (ca. 600 - 950 nm) durchdringt im Gegensatz zu sichtbarem Licht Gewebe einige Zentimeter weit.
- Diese Substanzen können somit mittels fotografischer oder mikroskopischer Verfahren auch tief im Körper abgebildet werden.
- Darstellung von Krankheitsherden oder bestimmten Zellpopulationen
- Migration einzelner markierter Zellen kann mittels optischer Bildgebungsverfahren sichtbar gemacht werden ("*Cell Tracking*").

Optische Bildgebung / Fluoreszenzbildgebung



Biomaterials. 2018 March ; 157: 62–75. doi:10.1016/j.biomaterials.2017.12.002.

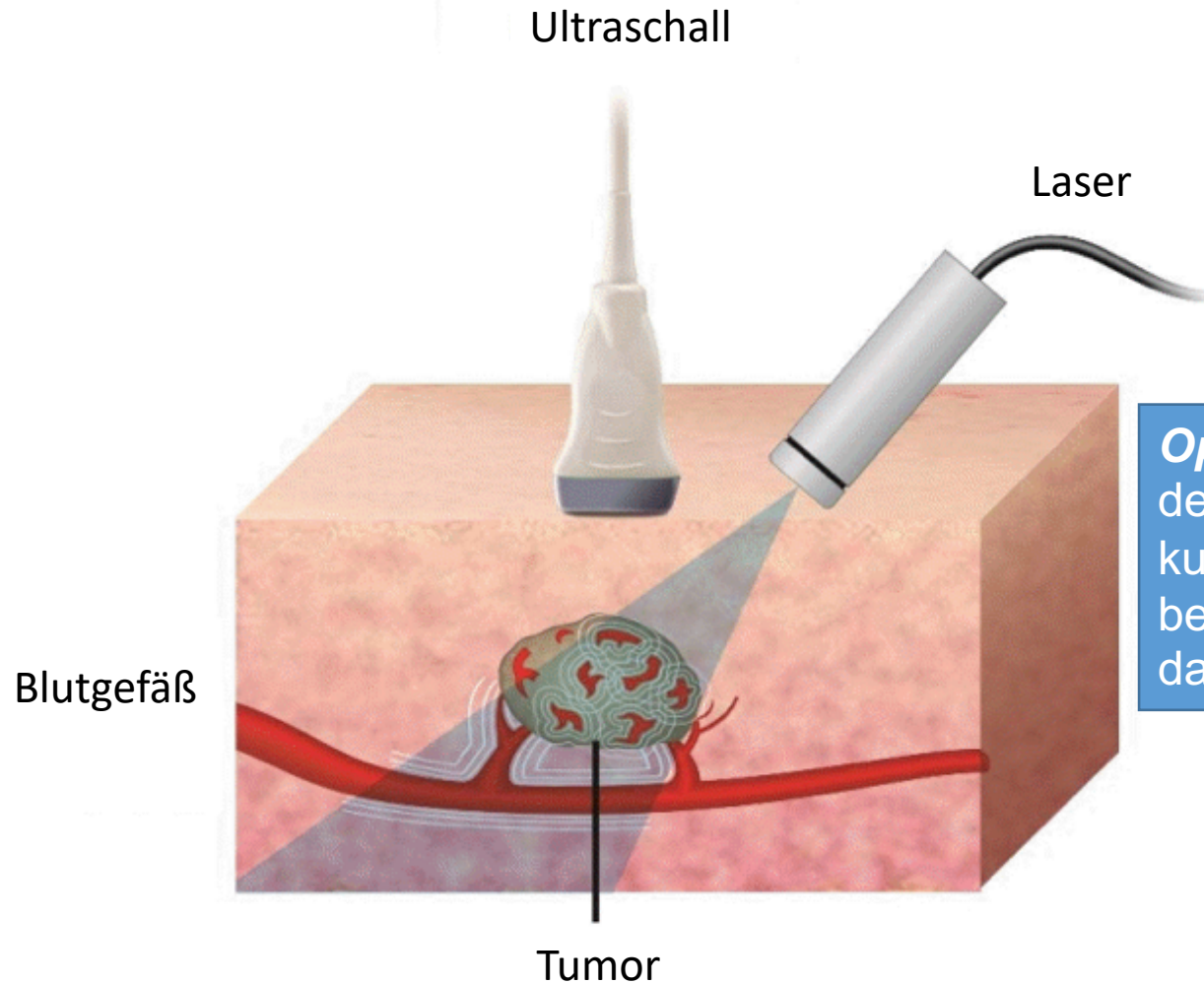
Optical molecular imaging for tumor detection and image-guided surgery

Chensu Wang^{a,b}, Zhaohui Wang^a, Tian Zhao^a, Yang Li^a, Gang Huang^a, Baran D. Sumer^{c,**}, and Jinming Gao^{a,c,*}

MultiSpektrale Optoakustische Tomographie (MSOT)

- spezifische Darstellung endogener Moleküle im Gewebe bis zu einer Tiefe von mehreren Zentimetern und einer Auflösung unter 1 mm
- Dabei wird einem Medium oder Gewebe durch Lichtblitze in schneller Folge eine hohe Energie zugeführt.
- Diese bewirkt wechselnd eine Erwärmung und Abkühlung und folglich Ausdehnung und Kontraktion der Licht-absorbierenden Moleküle.
- Die dabei entstehenden Schwingungen lassen sich als Ultraschallwellen detektieren und ihrem Ursprungsort zuordnen

Optoakustische Bildgebung



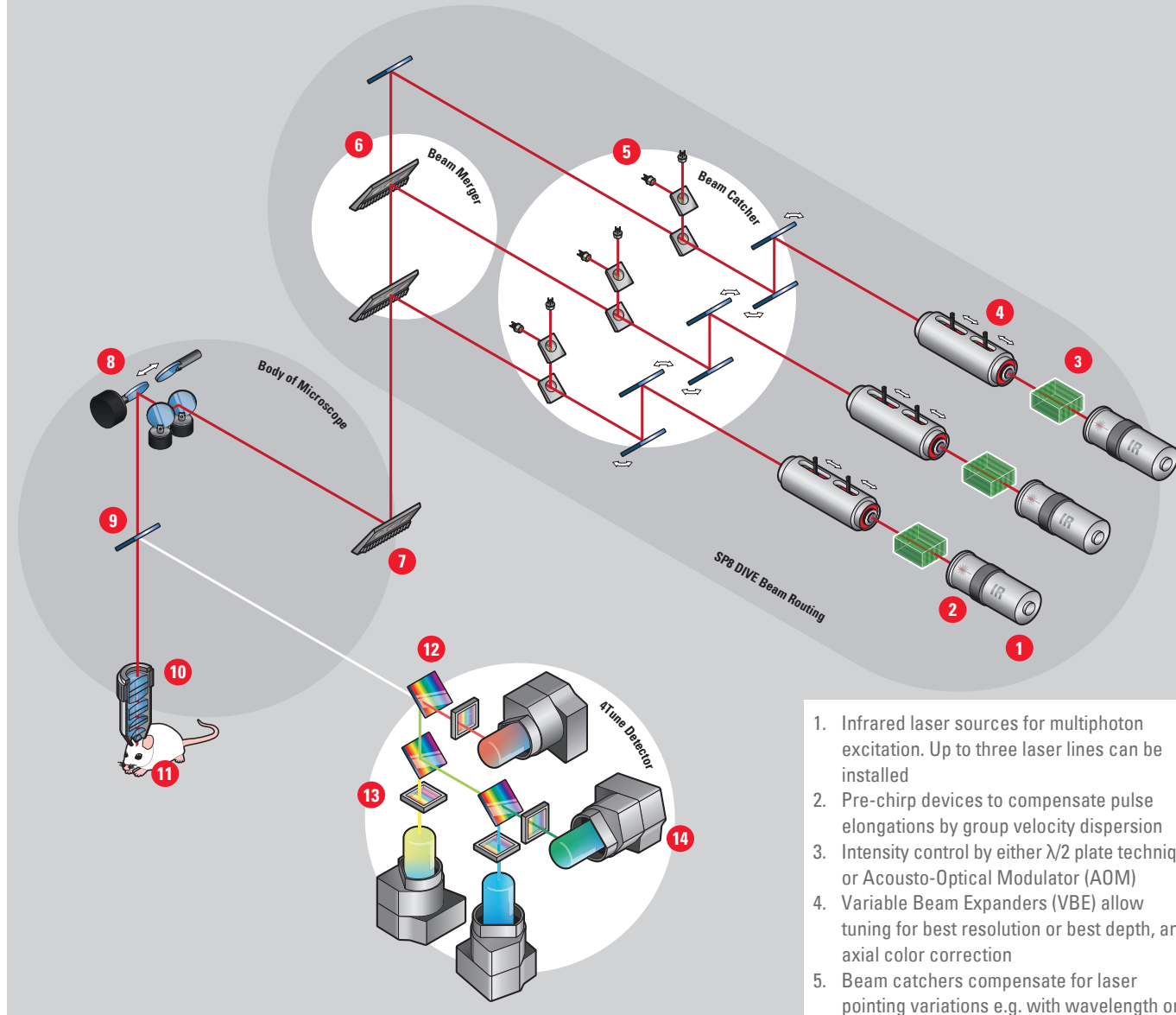
Optoakustisch bezieht sich auf die Signalerzeugung, bei der das Gewebe durch Laserenergie angeregt wird, sich kurzzeitig aufgrund der Lichtabsorption ausdehnt, und beim Zurückziehen ein akustisches Signal aussendet, das dann über geeignete Detektoren aufgezeichnet wird.

Multiphotonenmikroskopie (MPM)

- Bei dieser Technik werden endogene Fluoreszenzmoleküle gleichzeitig durch mehrere Photonen angeregt.
- Die dazu hohe Lichtenergie entsteht nur am Schnittpunkt zweier Laser
- sehr hohe räumliche Auflösung.
- Nach der Anregung emittieren die Fluoreszenzmoleküle Licht mit einem charakteristischen Wellenlängenspektrum (endogenen Fluoreszenzmoleküle u.a. NADH, Flavine etc.)
- Neben der Darstellung der Autofluoreszenz erlaubt die MPM auch die Darstellung nicht-linearer optischer Effekte, z.B. durch Frequenzverdopplung ("*second harmonic generation, SHG*"), welche u.a. durch Moleküle wie Kollagen erzeugt werden.

Multiphotonenmikroskopie (MPM)

MULTIPHOTON MICROSCOPE WITH SPECTRALLY TUNABLE DETECTION



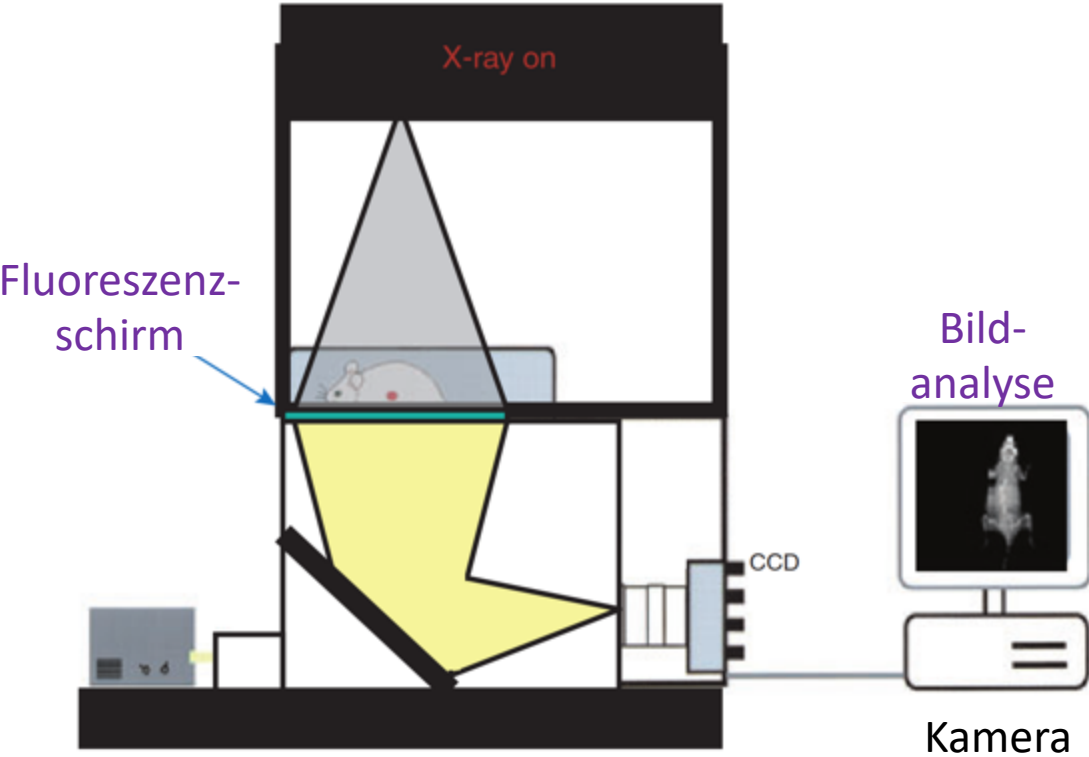
1. Infrared laser sources for multiphoton excitation. Up to three laser lines can be installed
2. Pre-chirp devices to compensate pulse elongations by group velocity dispersion
3. Intensity control by either $\lambda/2$ plate technique or Acousto-Optical Modulator (AOM)
4. Variable Beam Expanders (VBE) allow tuning for best resolution or best depth, and axial color correction
5. Beam catchers compensate for laser pointing variations e.g. with wavelength or temperature

6. The IR lines are combined by a dichroic beam merger
7. The IR lines are coupled into the microscope's beam path via a multi-function port (MFP)
8. FOV scanner with tandem scanner option
9. MP beam splitter separates IR excitation and emission
10. Objective lens focuses light from the illumination source and collects light from the sample
11. Sample with fluorescence or label-free signals

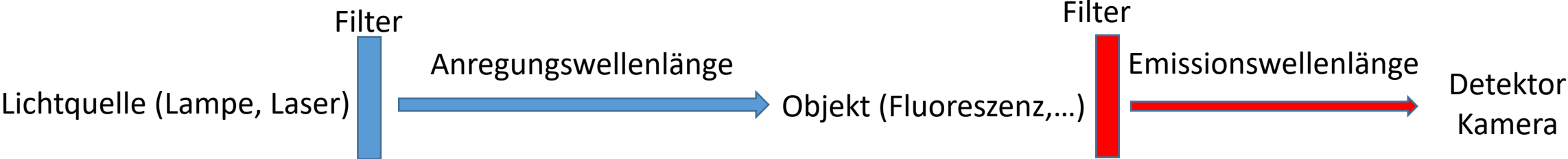
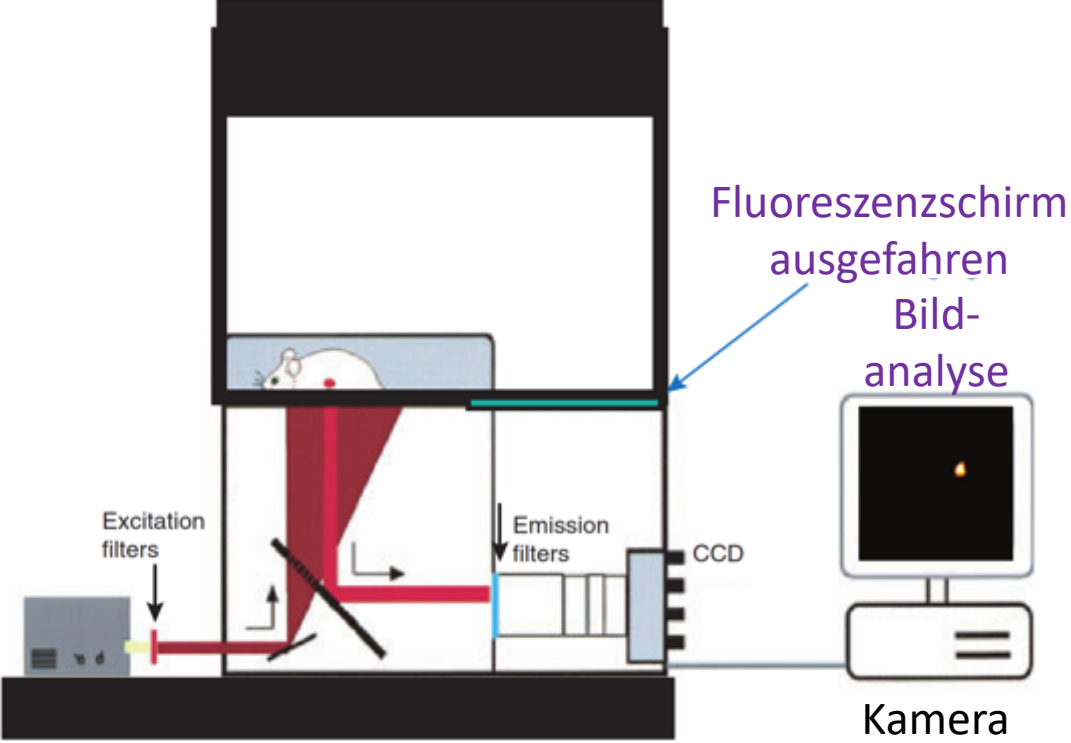
12. Variable beam splitters allow continuous tuning of the emission segmented into four spectral fractions
13. Variable bandpasses allow continuous tuning of the recorded spectral bands for optimized signal intensity
14. Sensors (low noise sensitive Hybrid Detectors, HyD, or photomultiplier tubes, PMT) collect emission. Up to four channels can be installed.

Multifunktionssystem für Röntgen und Molekulare Optische Bildgebung

X-Ray oder Radioaktivitätsmessung



Fluoreszenz- oder Lumineszenzmessung



Funktionelle Bildgebende Verfahren

- Geschichte
- Bildgebende Verfahren
- Anforderungen an die Durchführung bildgebender Verfahren in der Klinik
- Bildgebende Verfahren in Forschung und Klinik
- Multimodale Bildgebung
- Klinische Beispiele

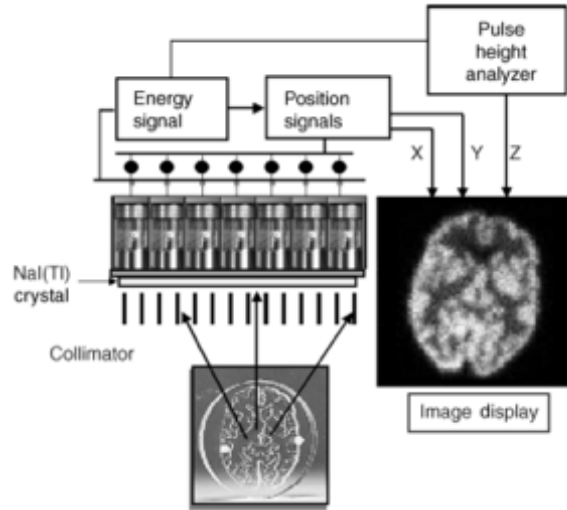
Beginn der medizinischen Bildgebung

Röntgen



www.wikipedia.org

Anger Kamera



1959

Schilddrüse



Eigene Bildgebungssysteme

γ-Kamera



1982



Positome III
Hirn-PET

PET/CT, SPECT/CT MEDISO



2002



ECAT HR+



microPET P4



Xtreme

2018

Zukunft



Journal of Nuclear Medicine, February 7, 2019
FIRST HUMAN IMAGING STUDIES WITH THE EXPLORER TOTAL-BODY PET SCANNER
Ramsey D. Badawi, et al.

2019



Explorer Total-
Body PET/CT
Scanner

Geschichte der tomographischen Bildgebungsverfahren

- 1895 Entdeckung der X-Strahlen
- 1963 Erstes tomographisches Single-Photon-Emissions-Tomogramm (SPECT)
- 1971 Erstes Computer-Tomogramm (CT)
- 1975 Erstes Positronen-Emissions-Tomogramm (PET)
- 1977 Erstes Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT)
- 1990 Neunziger Jahre Entwicklung der multimodalen Gerätesysteme
- 2000 Einführung der PET/CT und SPECT/CT Untersuchungen
- 2007 Erstes Gehirn MRT/PET Tomogramm
- 2010 Erstes integriertes MRT-PET
- 2019 Erstes Total-Body-PET/CT

Bildgebende Verfahren

- 2D, 3D und 4D bildgebende Verfahren
- fester Bestandteil in Diagnostik und der Therapie
- regional, lokalisiert und quantifiziert
- morphologische, physiologische und biochemische /molekularbiologische
- Indikationsstellung, Therapieentscheidung
- Kontrolle des Therapieprozesses
- interdisziplinären Zusammenarbeit
- Einbeziehung neuronaler Netzwerke, künstlicher Intelligenz und der Technologie der erweiterten Realität

Anforderungen an die Durchführung bildgebender Verfahren in der Klinik

- Adäquate Bildqualität und diagnostisch verwertbare Ergebnisse der bildgebenden Verfahren erfordern eine exakte ärztliche **Indikationsstellung**,
- eine **zielorientierte** und fachkundige Untersuchung und Technikauswahl,
- eine adäquate Darstellung der diagnostisch wichtigen **Bildinformationen**,
- eine fachkundige **Auswertung** der Messdaten,
- sowie eine sorgfältige und nachvollziehbare **Dokumentation** der Ergebnisse.
- Da sich die Methode in einer schnellen Weiterentwicklung befindet, ist eine ständige **Fortbildung** der fachkundigen Ärzte erforderlich.

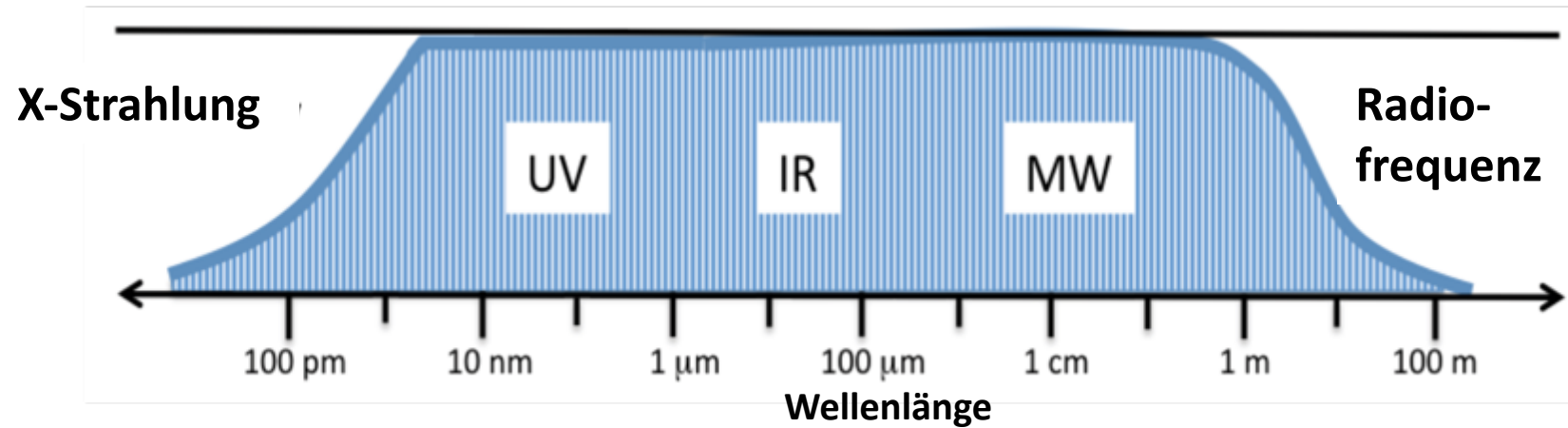
Anforderungen an die Durchführung bildgebender Verfahren in der Klinik

- exakte ärztliche **Indikationsstellung**,
- eine **zielorientierte** und fachkundige Untersuchung und Technikauswahl
- eine adäquate Darstellung der diagnostisch wichtigen **Bildinformationen**
- eine fachkundige **Auswertung** der Messdaten
- sowie eine sorgfältige **Dokumentation** der Ergebnisse
- ständige **Fortbildung** der fachkundigen Ärzte

Bilder werden mit Hilfe von

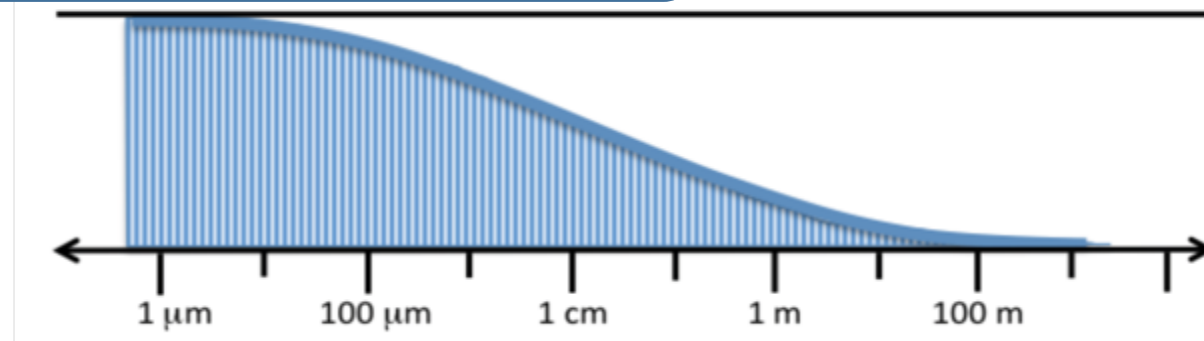
Elektromagnetischer Strahlung

Schwächung durch Absorption und Streuung von elektromagnetischer Strahlung über einen weiten Wellenlängenbereich



Ultraschall

Reflexion oder Erzeugung mit Hilfe von intensiven Lichtimpulsen



Einteilung der bildgebenden Verfahren - Modalitäten

Einteilung nach Bilderzeugung

- **Röntgenstrahlung** (z.B. 2D-Röntgenaufnahmen, X-ray Computertomographie, Knochendichtemessung)
- **Radionuklide** (z.B. Positronen-Emissions-Tomographie, Single-Photon-Emissions-Tomographie, Szintigraphie)
- **Kernspinresonanz** (z.B. Magnetresonanztomographie)
- **Sichtbares Licht und Fluoreszenz** (z.B. Fluoreszenzbildgebung, intraoperative Diagnostik, Endoskopie)
- **Infrarotstrahlung** (z.B. diagnostische Thermographie, intraoperative Thermographie)
- **Ultraschall** (z.B. Sonographie, Farbdopplersonographie, optoakustische Tomographie, optoakustische Endoskopie)
- **Impedanz** (z.B. Elektrische Impedanz-Tomographie, EEG-Bildgebung)
- **Magnetismus** (3D magnetische Partikel Bildgebung)

Morphologische und funktionelle Bildgebung

Röntgenstrahlung

- konventionelle und digitalen Röntgenaufnahme (planare Aufnahmen)
- Computertomografie (CT)
- Mammografie,
- Angiografie,
- Fluoroskopie (Durchleuchtung)

Magnetresonanztomographie (Hirntumore, Weichteiltumore)

Ultraschall (Echokardiographie, Intimadicke)

Licht und Fluoreszenz, Optische Kohärenz Tomographie, Fotografie, Nah-Infrarot-Fluoreszenz Bildgebung

Die morphologische und funktionelle Bildgebung erfordert häufig **Kontrastmittel**

Molekulare Bildgebung

Technologien:

Darstellung biochemischer, biologischer und molekularbiologischer Stoffwechselvorgänge von Körperzellen, Geweben und Organen im lebendem Organismus durch Wechselwirkungen auf molekularer Ebene

Tracer:

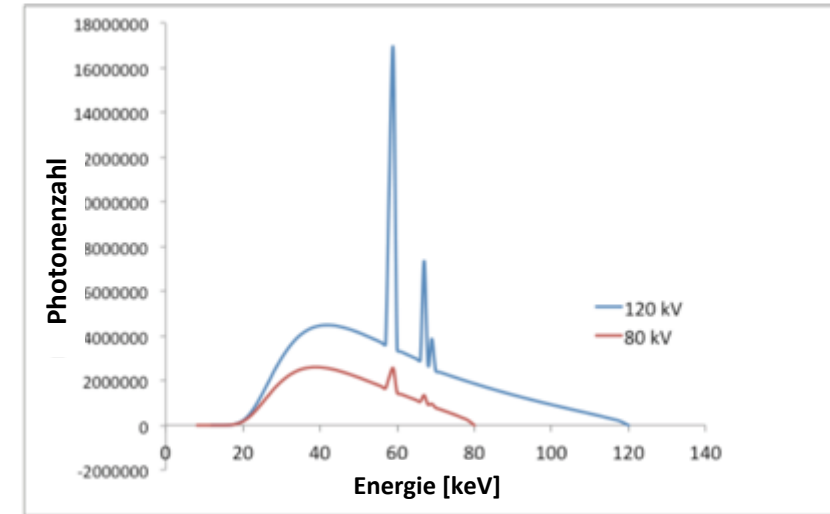
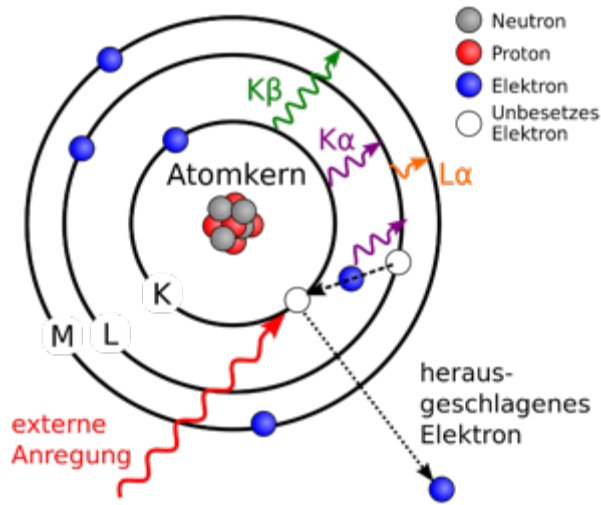
- Substanzen ,die mit Radionukliden, stabilen Isotopen, Fluoreszenzfarbstoffen oder hyperpolarisiert sein können, dienen als **Indikatoren**.
- niedermolekularen Verbindungen über Antikörper und Zellen bis zu Nanopartikeln sind eine Vielzahl unterschiedlichster Proben bereits realisiert.
- extrem niedrige Konzentrationen und Mengen

Targets:

sind Tumor- oder Immunzellen, Rezeptoren, Enzyme, Membranproteine, Transporter,

Morphologische und funktionelle Bildgebung Röntgenstrahlung

X-Strahlungsspektrum bei verschiedenen Spannungen



Die Intensität des Röntgenstrahls nimmt nach dem Lambert-Beerschen Gesetz mit der im Material zurückgelegten Weglänge d exponentiell ab

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu d}$$

der Absorptionskoeffizient μ ist dabei materialabhängig und etwa proportional zu $Z^4 \lambda^3$ (Z : Ordnungszahl, λ : Wellenlänge)

Molekulare Bildgebung - SPECT

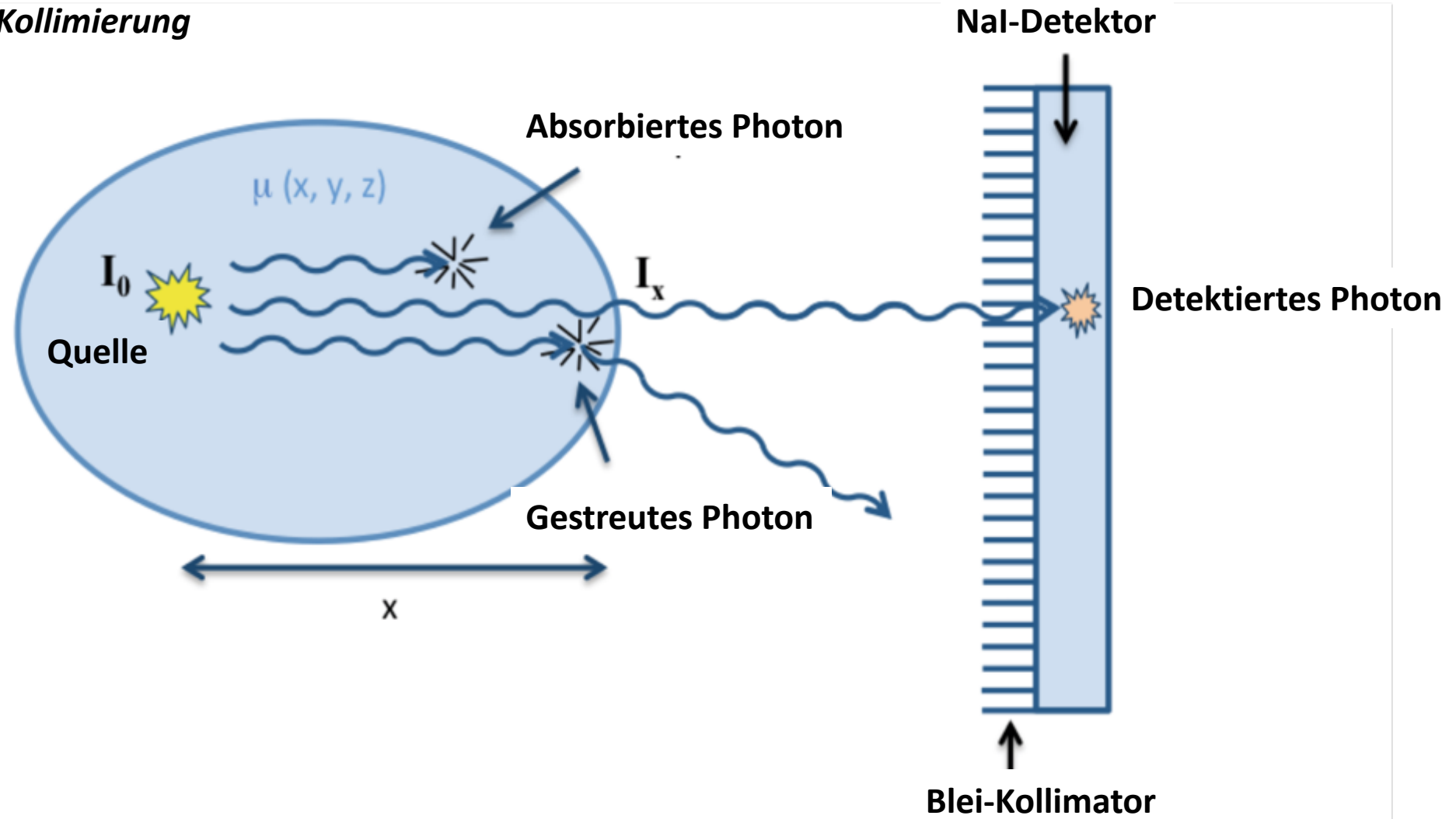
Radionuklide für SPECT (Gamma-Strahler)

Radionuklide	Energie	Halbwertszeit
^{99m}Tc	141 keV (89%)	6.02 Stunden
^{177}Lu	208 keV (10.4%) und 113 keV (6.8%)	6.70 Tage
^{123}I	159 keV (83%)	13.22 Stunden
^{111}In	171 keV (91%) und 245 keV (94%)	2.80 Tage
^{155}Tb	87 keV (32%) und 105 keV (25%)	5.32 Tage

Detektion von Gamma-Strahlung

- Gamma-Kamera (2D),
- Single-Photon-Emissions-Tomographie (3D)

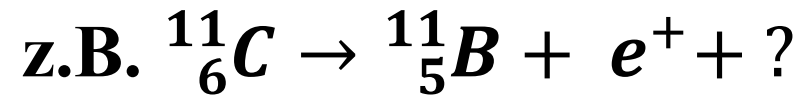
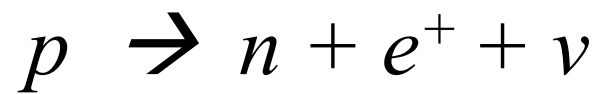
Physikalische Kollimierung



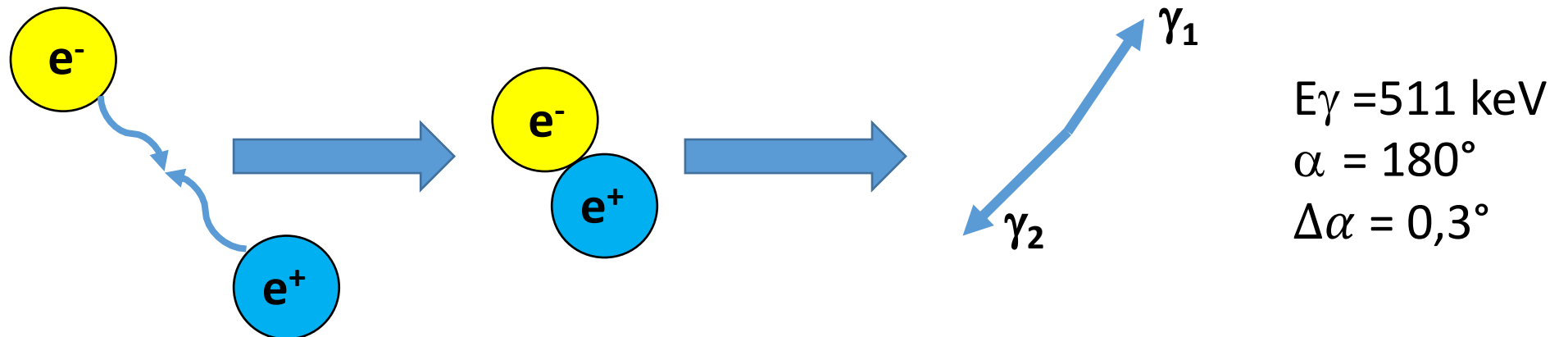
Molekulare Bildgebung

Positronenemission

- In einem radioaktivem Kern erfolgt die Umwandlung eines Protons in ein Neutron unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos.
- Nach Paarbildung des Positrons (Antielektron) mit einem Elektron zerstrahlen (annihilieren) die Partikel zu 2 hochenergetischen Photonen (511 keV) in einem Winkel von etwa 180°.



Ruhemasse von Positron und Elektron ist identisch ($m_e = 511 \text{ keV}/c^2$)



Molekulare Bildgebung

Typische Positronenemittierende Radionuklide

Radionuklid	Positronenenergie (mittlere/maximale)	Positronenreichweite (mittlere/maximale)	Half life
¹⁸ F	0,28/0,65 MeV	0,7/2,5 mm	110,0 min
⁶⁸ Ga	0,84/1,90 MeV	2,9/9,0 mm	67,7 min
¹¹ C	0,39/0,96 MeV	1,2/4,2 mm	20,4 min
¹⁵ O	0,73/1,73 MeV	3,0/8,4 mm	2,0 min
¹³ N	0,49/1,20 MeV	1,8/5,5 mm	10,0 min
⁶⁴ Cu	0,28/0,65 MeV	0,7/2,5 mm	12,701 h

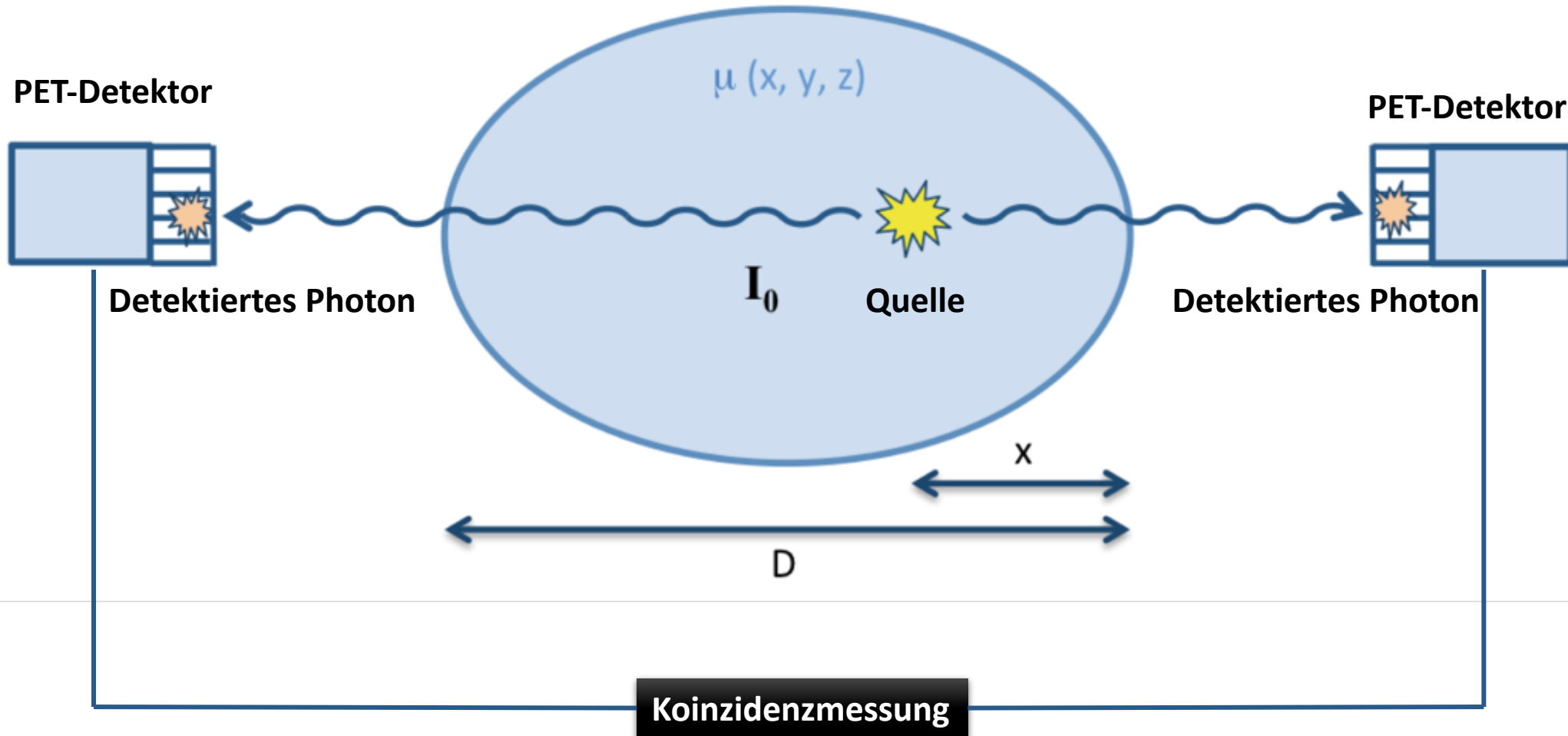
Herstellung von PET-Radionukliden (Zyklotron „Cyclone 18/9“)

Nuklid	Halbwertszeit (min)	Kernreaktion	Chemische Form	Typische Aktivität (GBq)
^{11}C	20	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	$^{11}\text{C}\text{CO}$ $^{11}\text{C}\text{CH}_4^2$	100 25
^{13}N	10	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	$^{13}\text{N}\text{NH}_3$	15
^{15}O	2	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	$^{15}\text{O}\text{O}_2$	24
^{18}F	110	$^{18}\text{O}_\text{w}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}^-$	$^{18}\text{F}\text{F}^-$	120
		$^{18}\text{O}_\text{g}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ $\text{p} + \text{F}_2$	$^{18}\text{F}\text{F}_2$	40
		$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{F}\text{F}_2$	12
^{64}Cu	12.7h	$^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$	$^{64}\text{Cu}\text{CuCl}_2$	5
^{86}Y	14.7h	$^{86}\text{Sr}(\text{p},\text{n})^{86}\text{Y}$	$^{86}\text{Y}\text{YCl}_3$	1
^{61}Cu	3.3 h	$^{64}\text{Zn}(\text{p},\alpha)^{61}\text{Cu}$	$^{61}\text{Cu}\text{CuCl}_2$	0.5
^{89}Zr	3.2 d	$^{89}\text{Y}(\text{p},\text{n})^{89}\text{Zr}$	$^{89}\text{Zr}\text{Zr-Oxalat}$	0.1

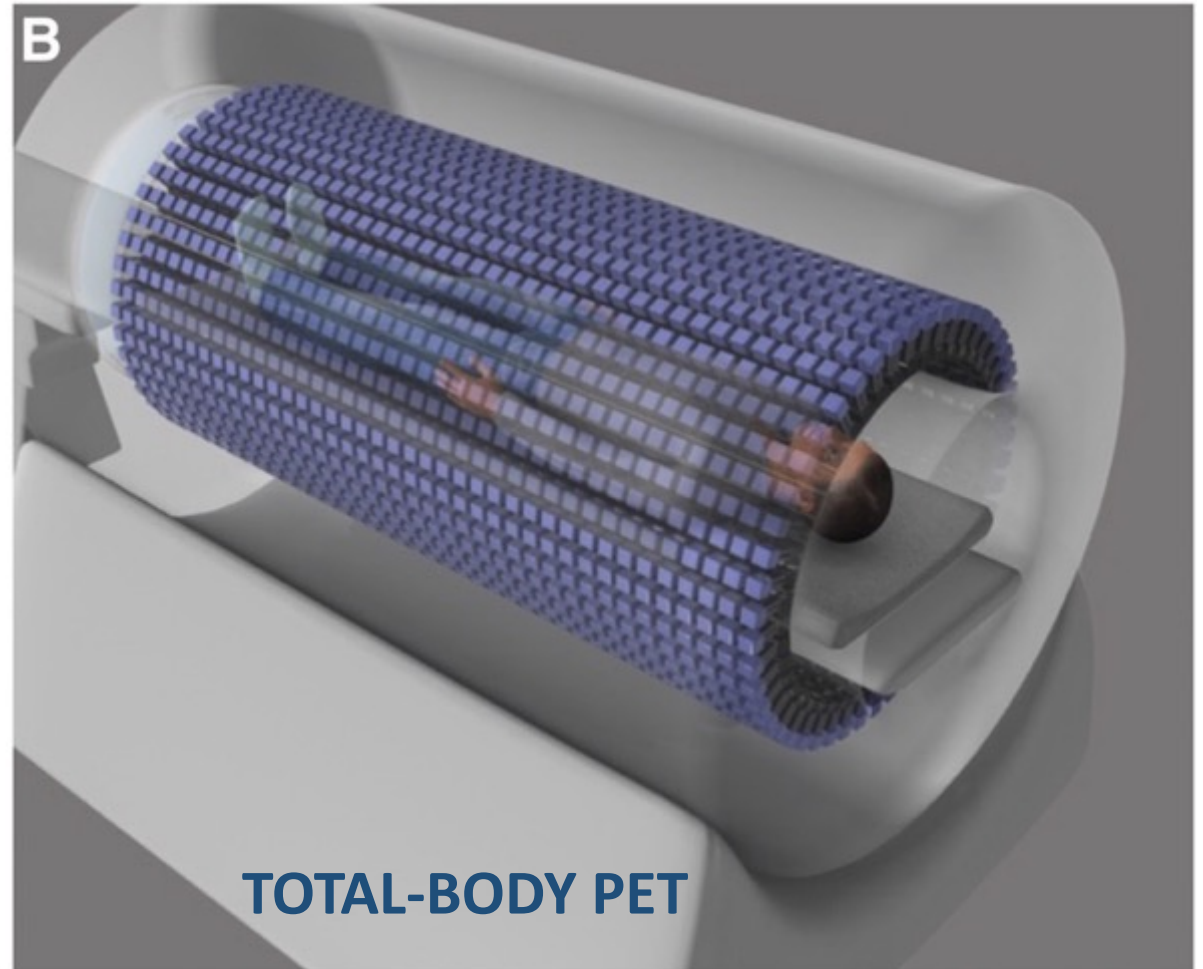
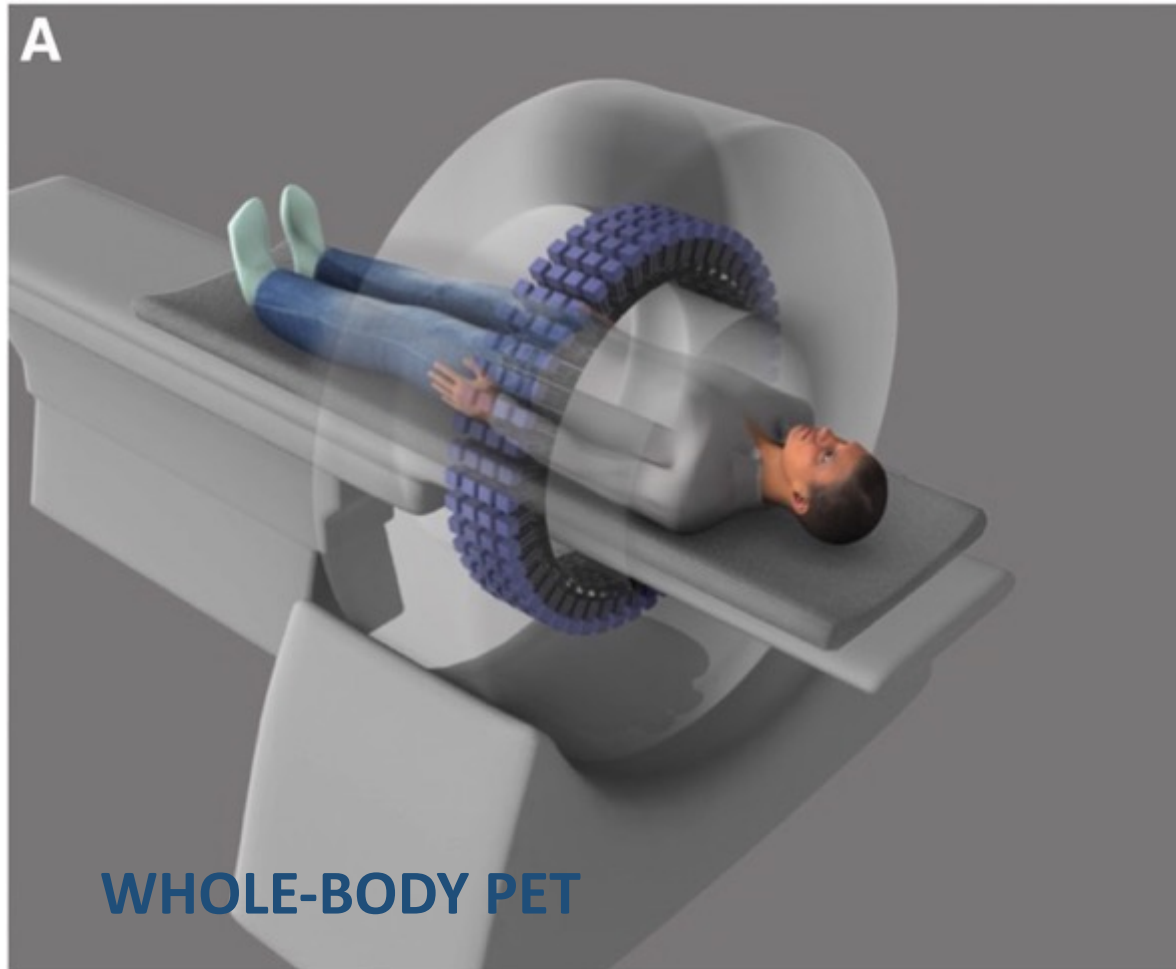
Molekulare Bildgebung

Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (3D)

Elektronische Kollimierung



Vergrößerung des Meßfeldes → Verbesserung der Sensitivität → völlig neue Möglichkeiten



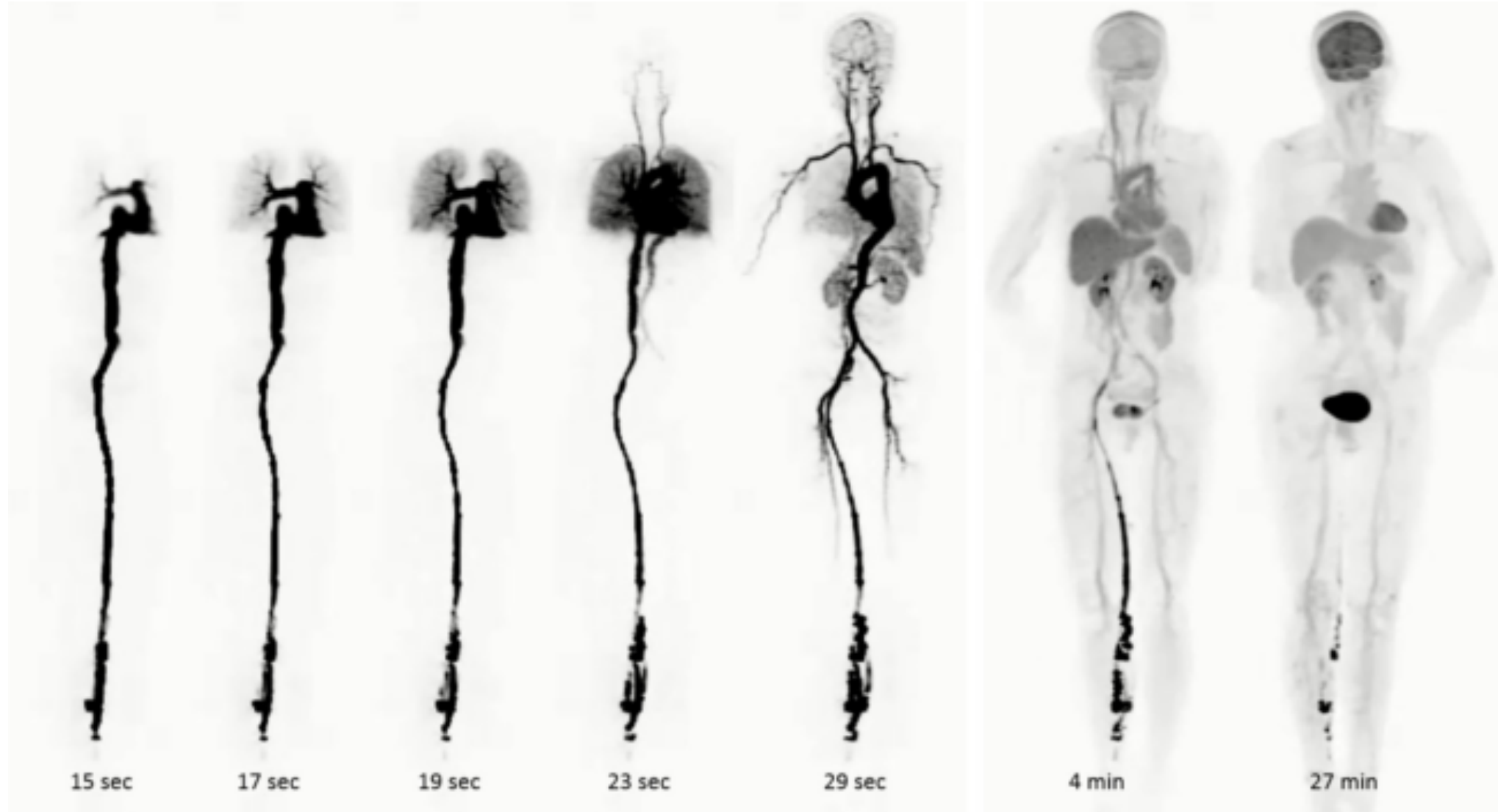
Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care
Simon R. Cherry, Terry Jones, et al. J Nucl Med 2018; 59:3–12

Ramsey Derek Badawi, et al. FIRST HUMAN IMAGING STUDIES WITH THE EXPLORER TOTAL-BODY PET SCANNER
J Nucl Med, jnumed. February 7, 2019 (10.2967/jnumed.119.226498).

7. Februar 2019

Molekulare Bildgebung

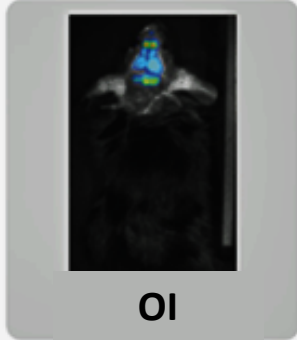
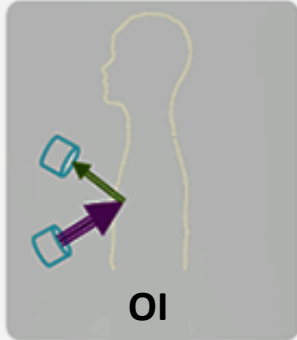
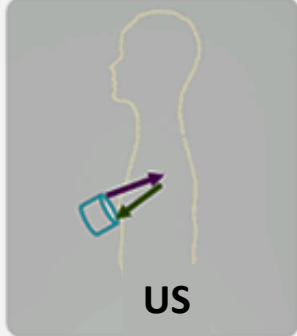
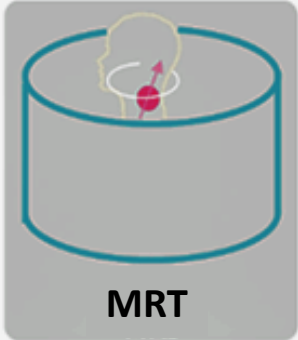
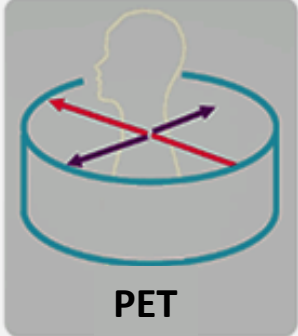
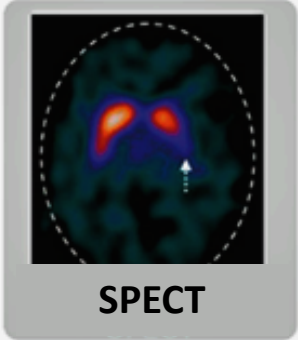
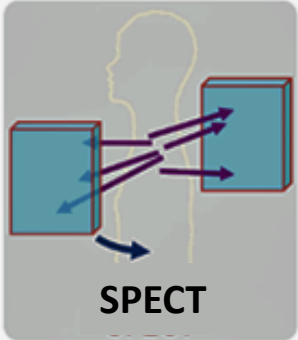
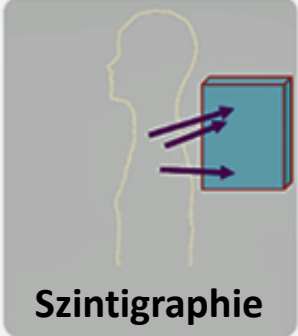
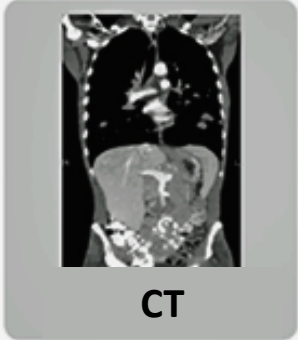
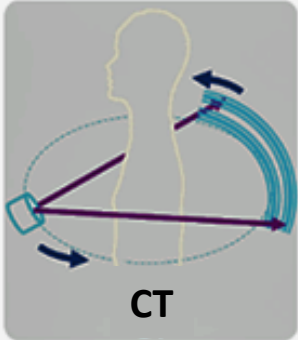
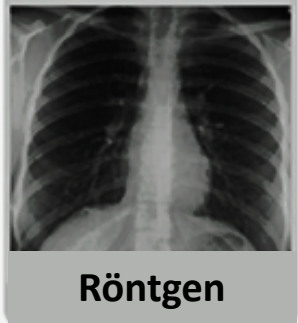
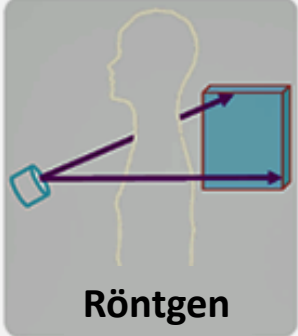
Kurze Zeiten, niedrigste Dosis, höchste Auflösung



Vergleich der Bildgebungsmodalitäten

Informations-träger	Modalität	Auflösung		Reichweite	Quantitativ	Empfindlichkeit	Hauptsächliches Target
		räumlich	zeitlich	(Tiefe)	(???)	(molare)	
Schall	Ultraschall	30 -500 µm	ms – min	mm – cm	(ja)	10^{-6} - 10^{-9}	Anatomie Physiologie
Licht	Biolumineszenz	3 -5 mm	min	< 2 mm	nein	10^{-15} – 10^{-17}	Molekular
Licht	Fluoreszenz	2 -3 mm	s – min	< 1 mm	nein	10^{-9} – 10^{-12}	Physiologie Molekular
Licht	Molekulare Fluoreszenz Tomography (FMT)	1 – 3 mm	min	< 5 mm	ja	10^{-6} – 10^{-12}	Physiologie Molekular
Licht/Schall	Multispektrale Optoakustische Tomographie	150 µm	ms	mm – cm	ja	10^{-6} – 10^{-12}	Physiologie Molekular
Ionisierende Strahlung	2D Röntgen	100 µm	ms – min	körper-durchdringend	nein		Anatomie
Ionisierende Strahlung	Computer-Tomographie	50 µm	s – min	körper-durchdringend	relativ	kalibrierungs-abhängig	Anatomie Physiologie
Elektro-magnetische Wellen	Magnet-Resonanz-Tomographie	10-250 µm	ms	körper-durchdringend	ja	10^{-3} – 10^{-5}	Anatomie Physiologie Molekular
Ionisierende Strahlung	Positron-Emissions-Tomographie	mm	s – min	körper-durchdringend	ja	10^{-11} – 10^{-12}	Physiologie Molekular
Ionisierende Strahlung	Single-Photon-Emissions-Tomographie	mm – cm	min	körper-durchdringend	(ja)	10^{-10} – 10^{-11}	Physiologie Molekular

Vergleich der Bildgebungsmodalitäten



Wegbereiter der Molekularen Bildgebung

Georg Karl von Hevesy (Hevesy György)



1. August 1885 Budapest bis 5. Juli 1966 Freiburg

- Vater der Nuklearmedizin
- Erfinder des Radiotracerprinzips
- Erste Anwendung eines künstlich erzeugten Radionuklides in der Biologie
- Begründer der Aktivierungsanalyse

GEORGE DE HEVESY

Some applications of isotopic indicators

Nobel Lecture, December 12, 1944

“The radioactive method is extremely simple, having the advantage that the presence of foreign ions in no way interferes with the measurements. The method may be applied without difficulty, for example, in determining the solubility of lead sulphate in the presence of calcium sulphate.”

Radiotracerprinzip

- Der Organismus kann nicht zwischen verschiedenen **Isotopen** eines Elements unterscheiden.
 - Ein **radioaktives** Isotop (Radionuklid) nimmt identisch wie **stabile** Isotope an Transport-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsvorgängen teil.
 - Das radioaktive Isotop kann durch die emittierte **Strahlung** von außen gemessen werden – es dient damit als Indikator oder Tracer.
-
- Beispiel:
 - $^{18}\text{F}^-$ radioaktiv, Positronenstrahler
 - $^{19}\text{F}^-$ stabil
 - Fluorid stabil oder radioaktiv werden von Knochen gebunden

Aufbau von Tracern für die molekulare Bildgebung

- **Targetingstrukturen:**

Rezeptorligand, Hormonpeptid, Antikörper, Pharmaka,

- **Verbindungselement (Spacer):**

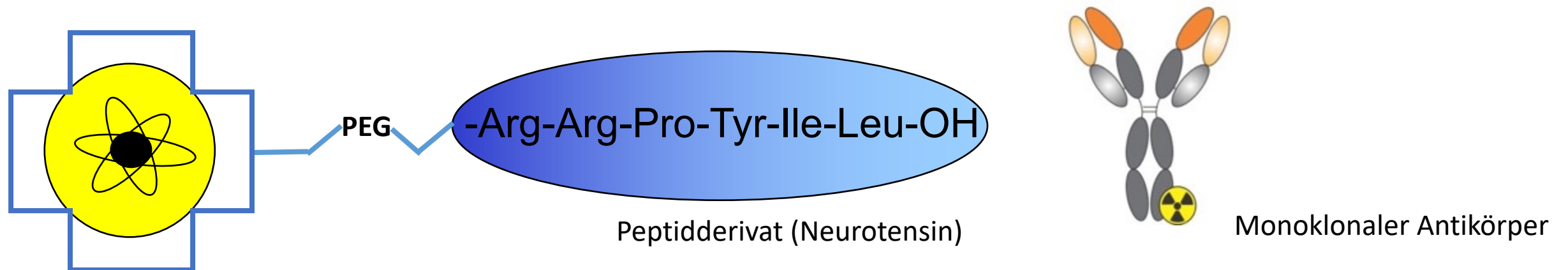
Polyethylenglykol (PEG), Glycin-Spacer (z.B. GGGG), usw.

- **Radionuklid:**

- Direktmarkierung (^{18}F , ^{11}C , ^{123}I , ...)

- Konjugation eines Chelators (NOTA, NODAGA, DOTA) und danach Markierung mit Radiometallen (^{68}Ga , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu , ^{225}Ac , ...)

- **Fluoreszenzfarbstoff:** Cy5, IRW800, ...

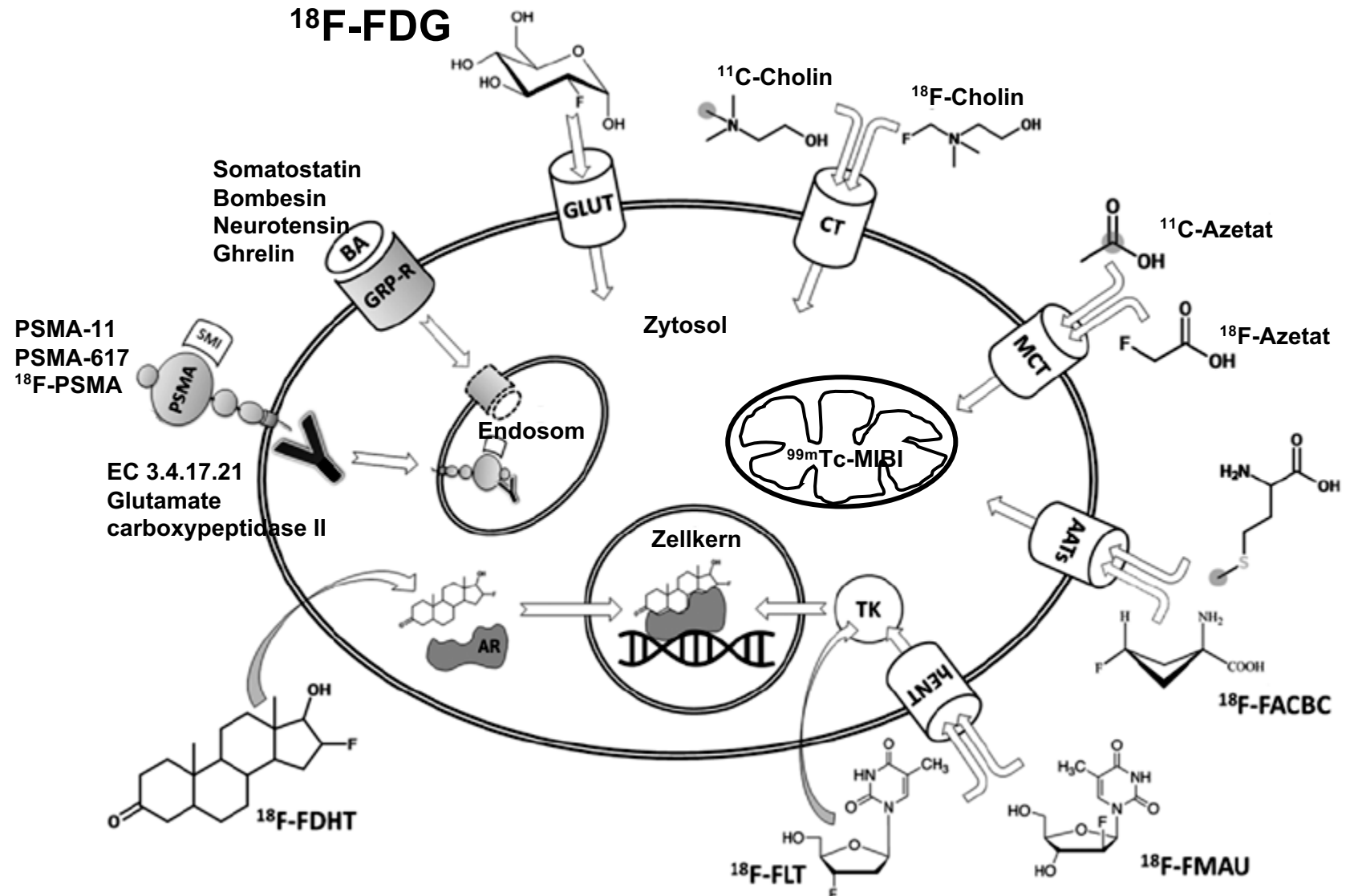


Radiopharmaka für PET und SPECT

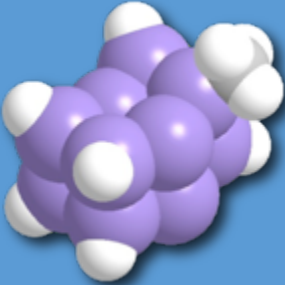

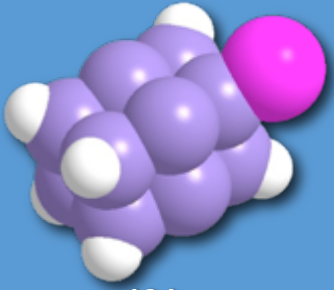
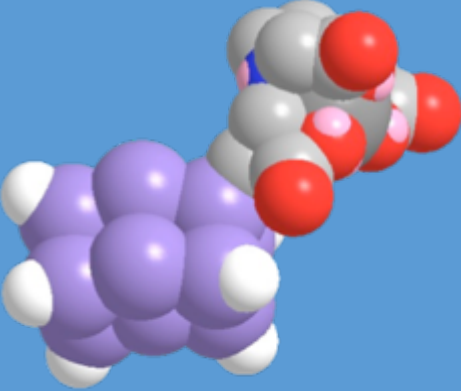
Targets und

Anreicherungsmechanismen

- Transporter
- Enzyme
- Rezeptoren
- Na^+/K^+ -Gradient
- pH-Wert
- Sauerstoffsättigung
- Konzentrationsgradienten



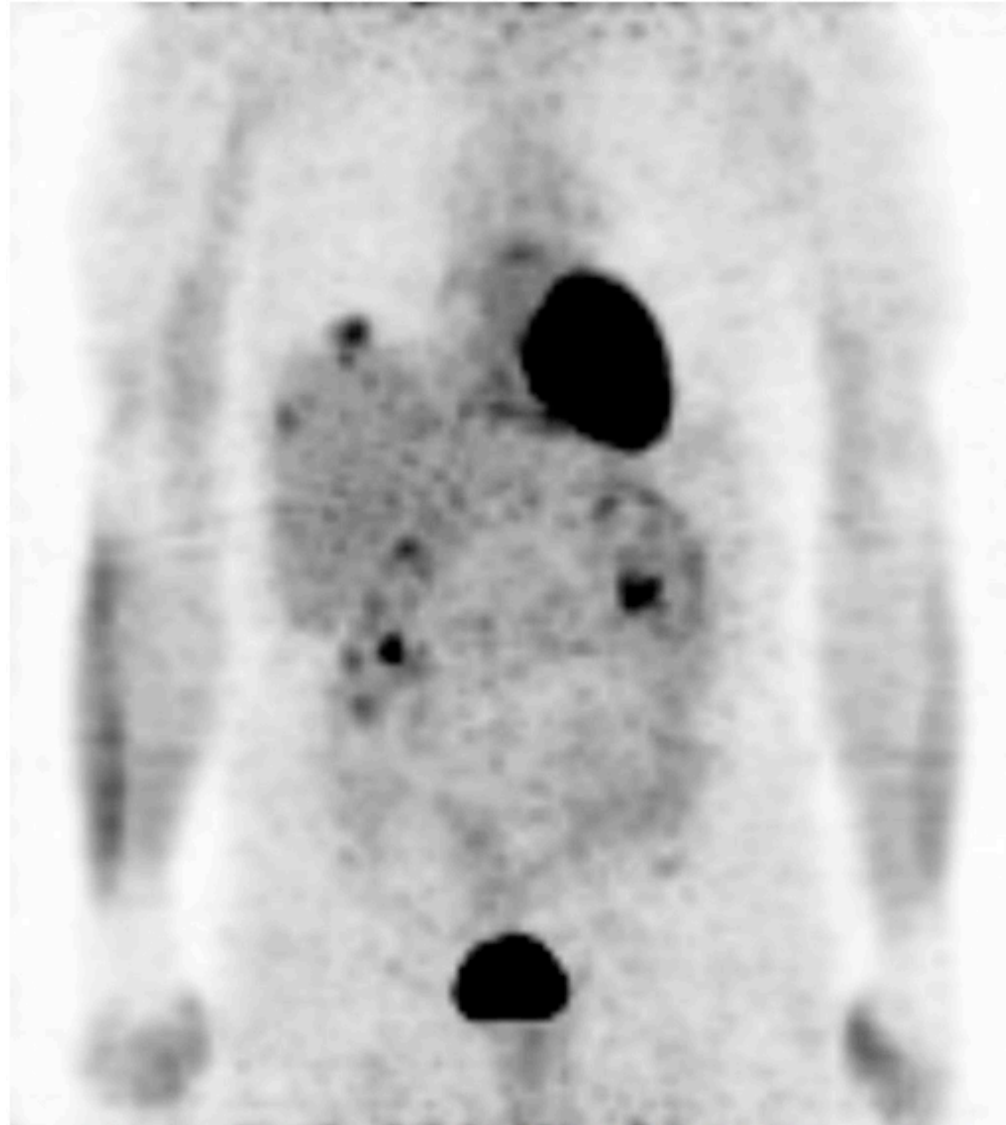
Indikatoratome und -moleküle für die molekulare Bildgebung

Radioaktiv, ionisierende Strahlung	PET			
	 ^{11}C	 ^{18}F	 ^{124}I	 ^{68}Ga ^{64}Cu ^{86}Y
	SPECT		^{123}I	^{67}Ga $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{177}Lu ^{188}Re
Stabil Nicht ionisierend	Therapie		^{131}I	^{90}Y ^{177}Lu ^{188}Re
	Fluoreszenz			
	MRT			
	CT			
	Alexa, Cy5, CW800, ...			
	Gadolinium, Eisen, ...			
	Iod, Gold, ...			
				

Verfremdung des Moleküls

^{18}F FDG bei Melanometastasen

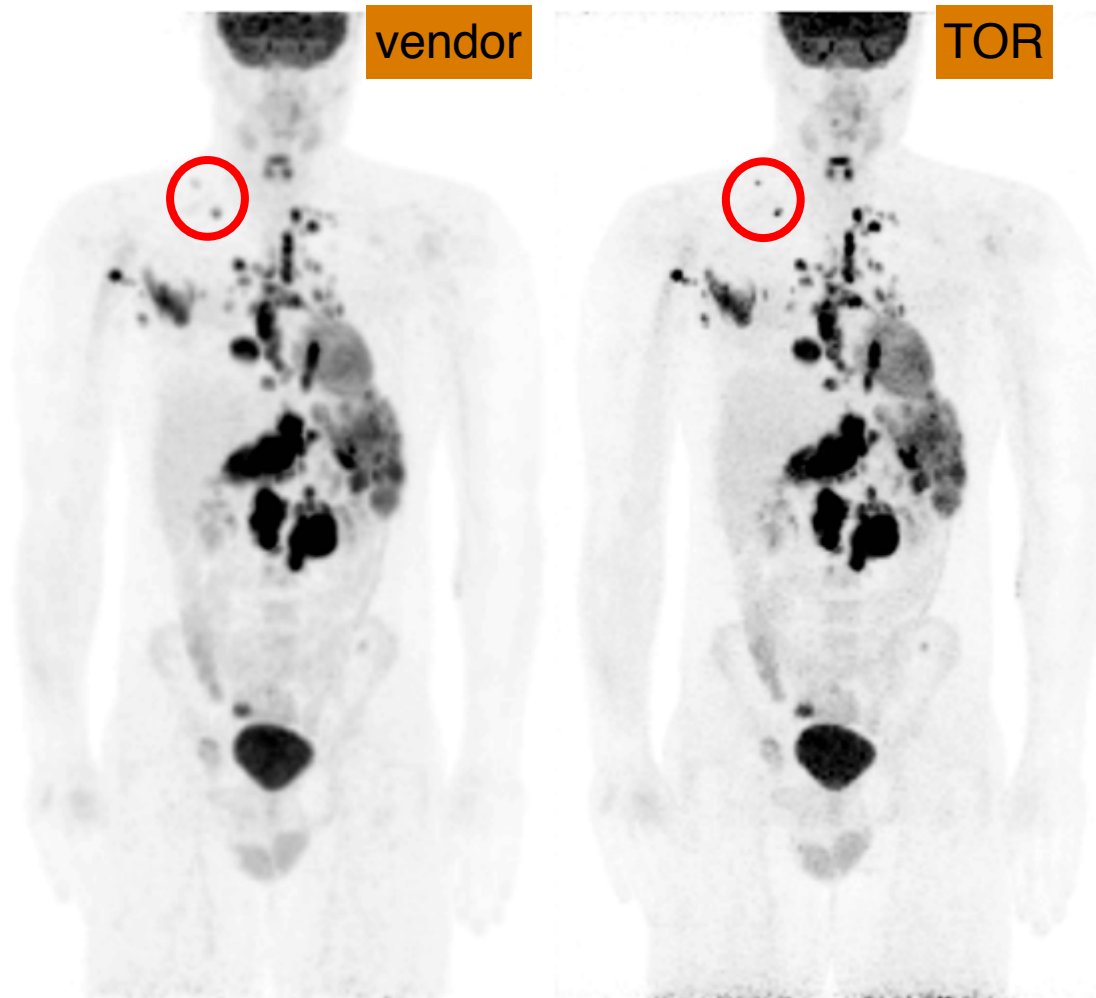
$[^{18}\text{F}]$ FDG



Bildregistrierung (Überlagerung von Bildern)

- Registrierung von Bildern (z.B. vor und nach Therapie)
- Die Registrierung innerhalb der dynamischen Messung ist erforderlich
 - bei langen Messzeiten
 - nach Bewegungen des Patienten als Reaktion auf die Kontrastmittelinjektion
 - Patientenatmung, Peristaltik des Verdauungssystems
- Die Registrierung sollte schon während der Messung erfolgen, vor der Bildrekonstruktion

Schärfere Bilder durch bessere Bildrekonstruktion



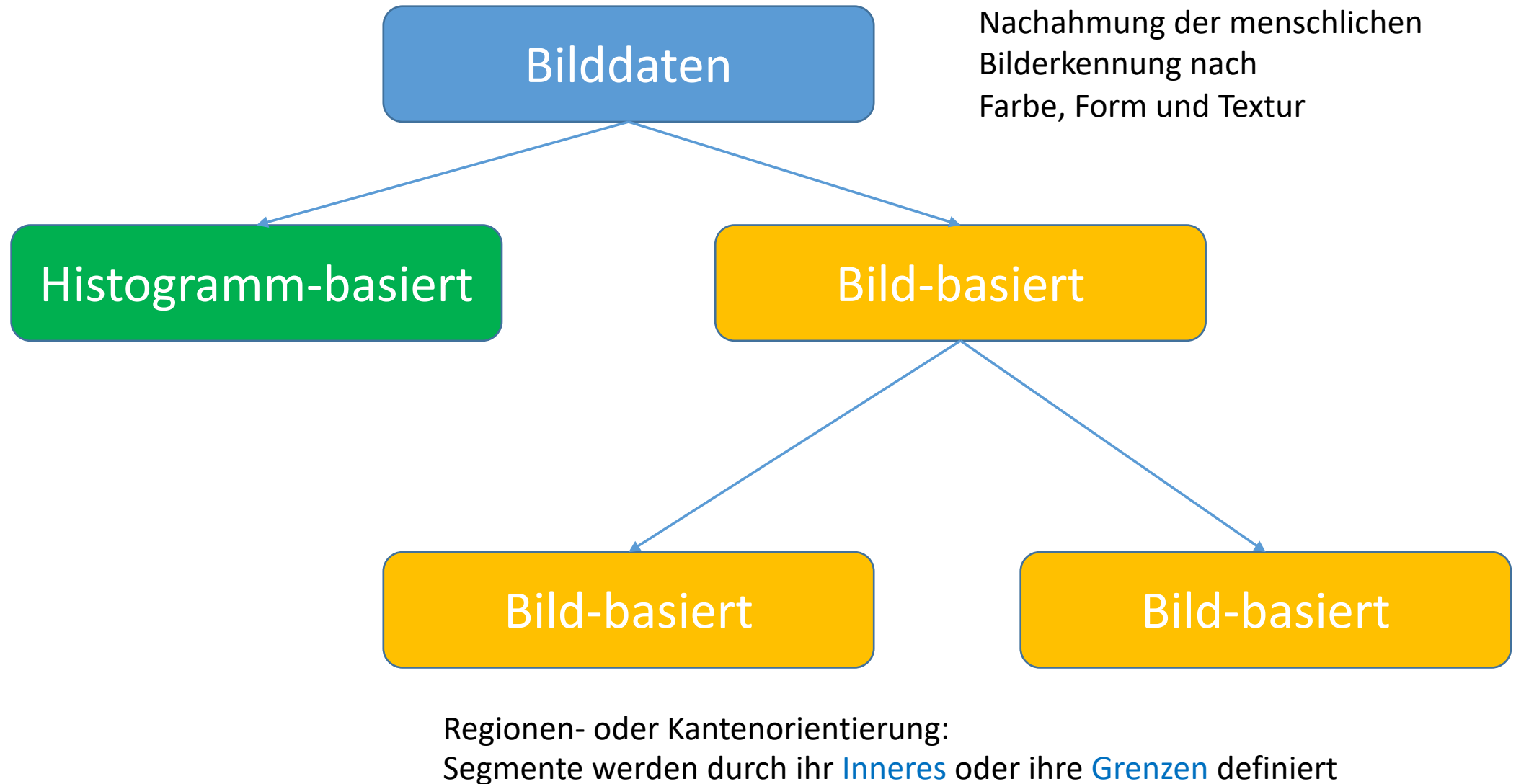
^{18}F -FDG Ganzkörper-PET (M. Hodgkin)

Comparison of different tube-of-response (TOR) models for resolution recovery in PET image reconstruction for the Philips Ingenuity TF PET/MR
Alexandr Lougovski, Frank Hofheinz and Jorg Van Den Hoff
EJNMMI Physics20152 (Suppl 1) :A41

Quantifizierung von PET-Studien

- **Kalibrierung** der Aufnahmesysteme und Bildrekonstruktionsverfahren
- **Qualitätskontrolle** der Radiopharmaka
- Aufnahme der physiologischen Messwerte des **Patienten**
- Dynamische **PET-Messung** mit Schwächungskorrektur
- Abnahme von **Blutproben**, bzw. große Blutgefäße befinden sich im Messfeld
- Bildsegmentierung (Tumor, Herz, Gehirn,...) „Region of Interest“ (ROI)
- Einbeziehung der **biologischen** und **biochemischen** Gegebenheiten
- Entwicklung eines Modells für die Radiotracerkinetik
- Grafische 3D Analyse der dynamischen PET-Daten

Verfahren der Bildsegmentierung



Software für Bildsegmentierung und Auswertung

rover

File Dicom View Modes Mask Tools Extras Windows Help

Orthogonal Multiple Planes Maximum Intensity Projections Multiple Frames

Local zoom: 100%

68 37 59

Info

Study info Position info

Study information

Filename: mp4448_control-2_sov.v
Description: mp4448_dyn
Dimension: 73x73x180
Pixel size: 0.050x0.050x0.050 cm
Frames: 38
Loaded: 36 - 38
Duration: 1800 s

Patient information

Name: mp4448, control
Id: [64Cu]Cu-DOTA-T
Birthdate: 8 Mar 2017 (0 y)
Weight: 32 g
Height: 0 cm
Sex: Female

Scan information

Radiopharmaceutical: PT data
Isotope: Cu-64 (45723.6 s)
Applied dose: 12.2834 MBq (0.331904 mCi)
Dose injection time: 8 Mar 2017 11:45:56
Start time: 8 Mar 2017 11:47:25
Scan start p.l.: 1.0 min

ROIFinder

Method: Fixed threshold Run...

Fixed threshold
☒ In percent of max ☐ Absolute
Lower: 39.000000 Upper: None

Extended options
Minimum volume (con): None
☐ Enable segmentation
☒ Exclude ROI intersection
☐ Exclude Mask intersection
☐ Shrink/grow ROI

File Tree

Name	ROI Volume [ccm]	ROI Max	ROI Mean	ROI Peak	ROI Mean Total	ROI Uptake	Asphericity
Project mp4448, control							
mp4448, control (PET)	0.0675	4.76138e+06 Bq/ml	2.62031e+06 Bq/ml	4.76138e+06 Bq/ml	0.229278 MBq	1.06900 %	45.5975
Tumor	0.0675	4.76138e+06 Bq/ml	2.62031e+06 Bq/ml	4.76138e+06 Bq/ml	0.229278 MBq	1.06900 %	45.5975

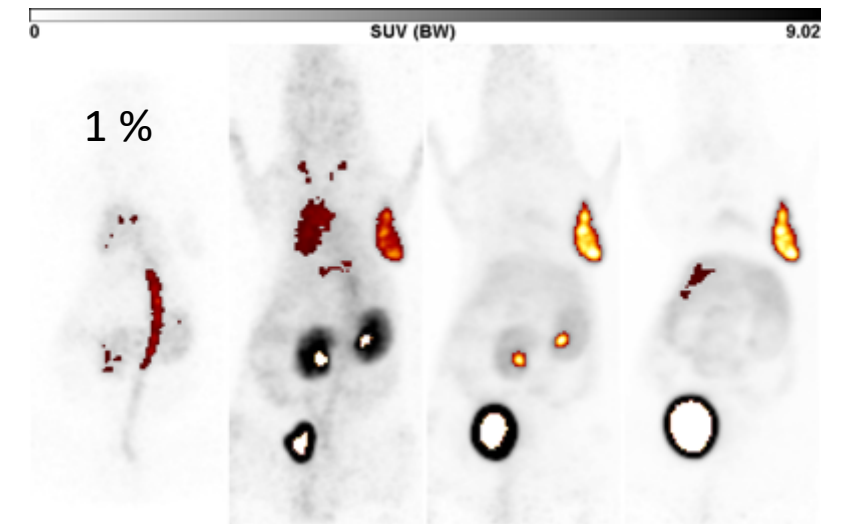
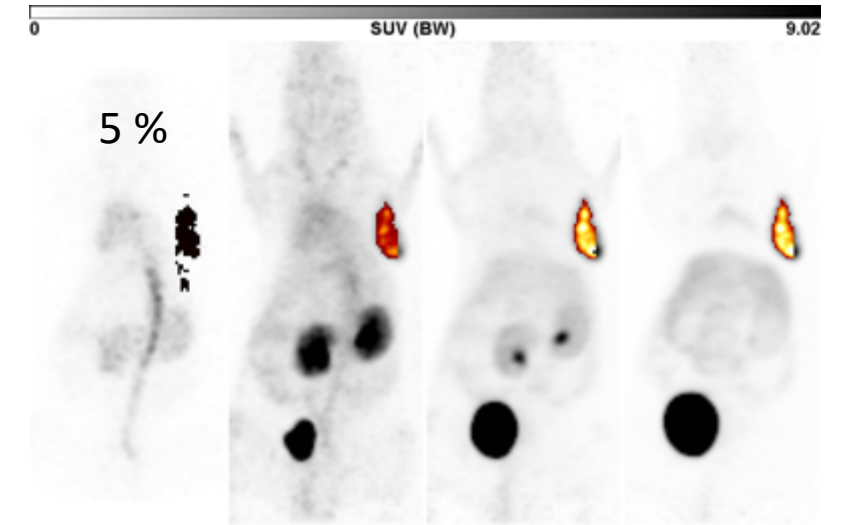
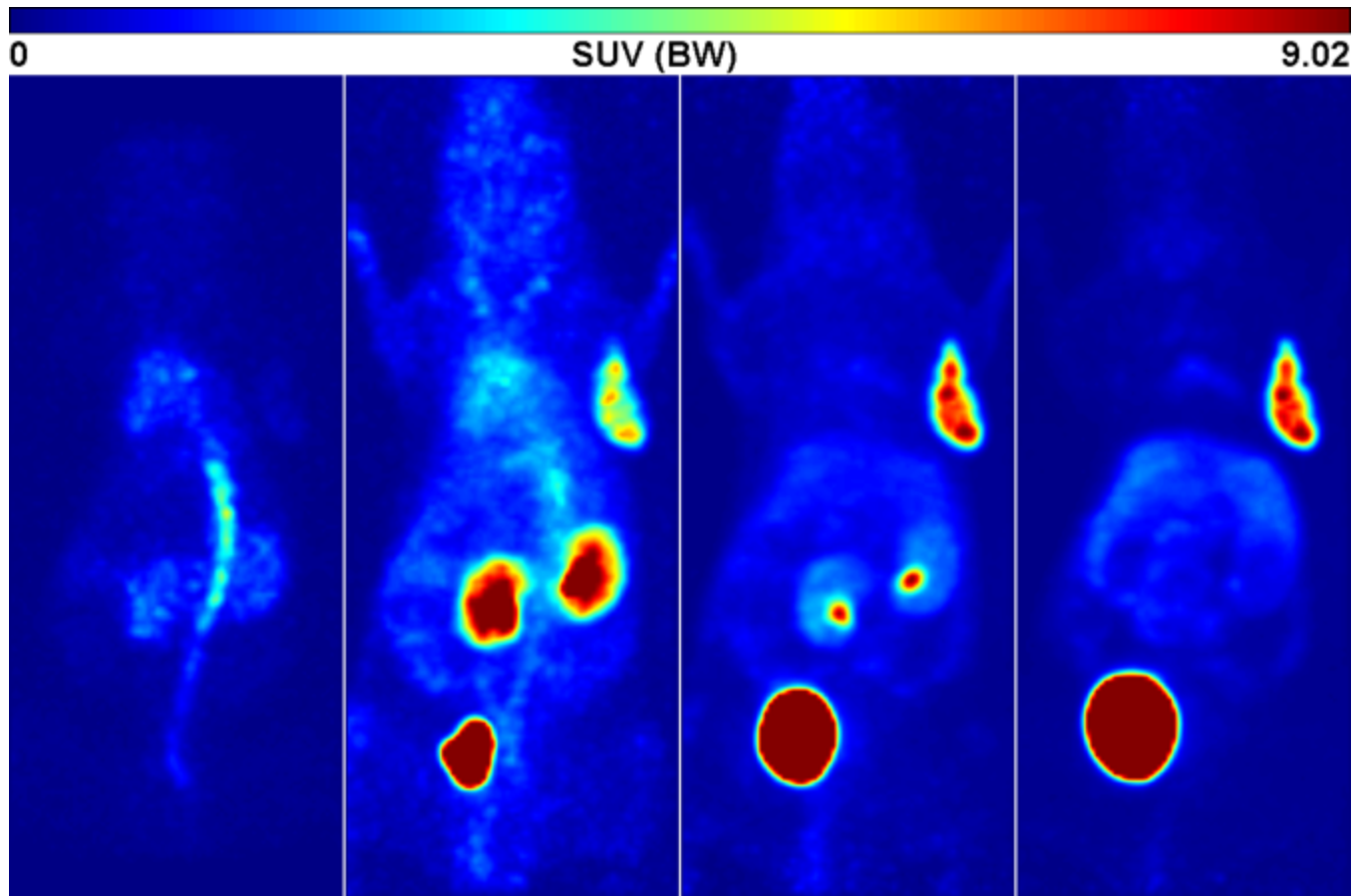
Nearest neighbor zoom: 100.00 %

Interpolated zoom: 476.11 %

2.95 cm 2.45 cm 5.95 cm (59.40 119) 98804.5 Bq/ml

PET Bilder und Segmentierung

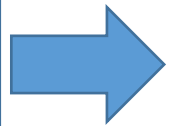
z.B. durch Setzen eines Grenzwertes in
% der höchsten Aktivitätskonzentration.



Segmentierung mit MRT oder PET

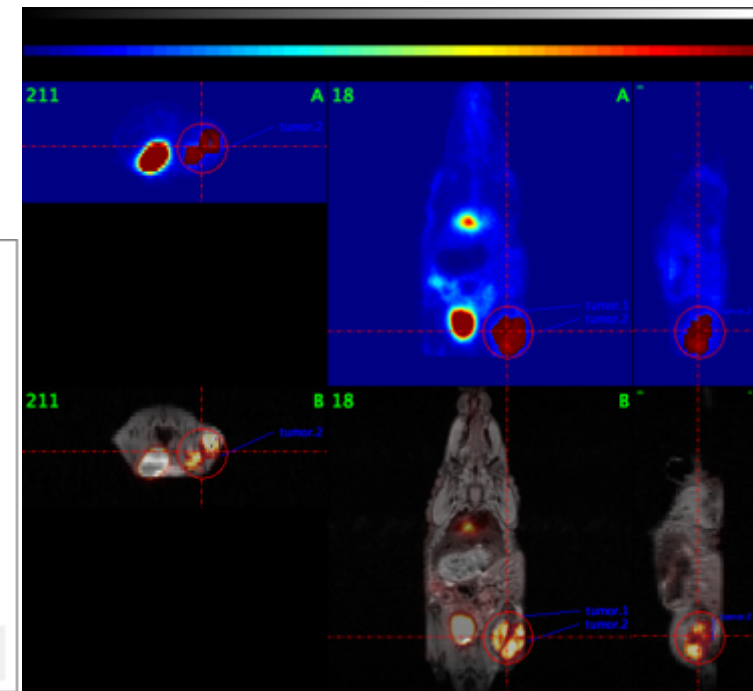
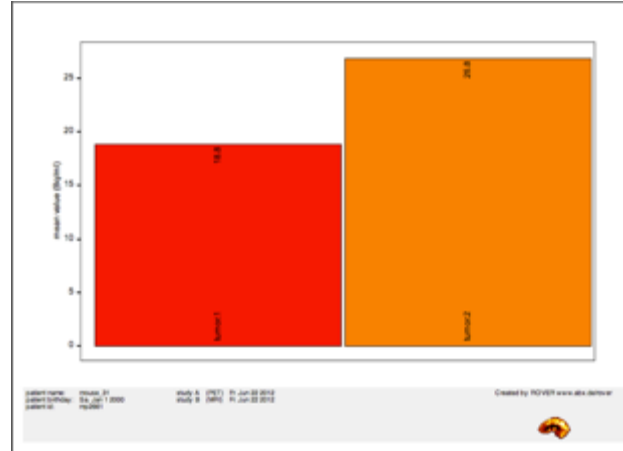


- PET: Darstellung des Glukosestoffwechsel
- MRT: Darstellung von Morphologie

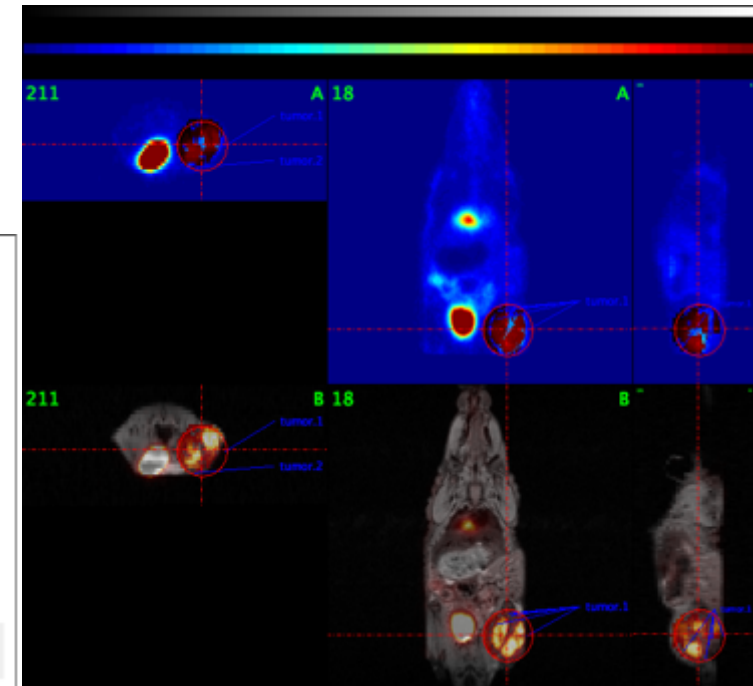
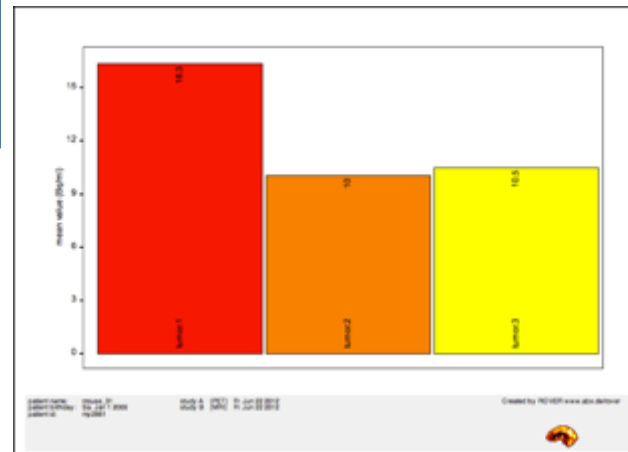


Unterschiedliche Segmentierung

PET-Segmentierung → 2



MRT-Segmentierung → 3

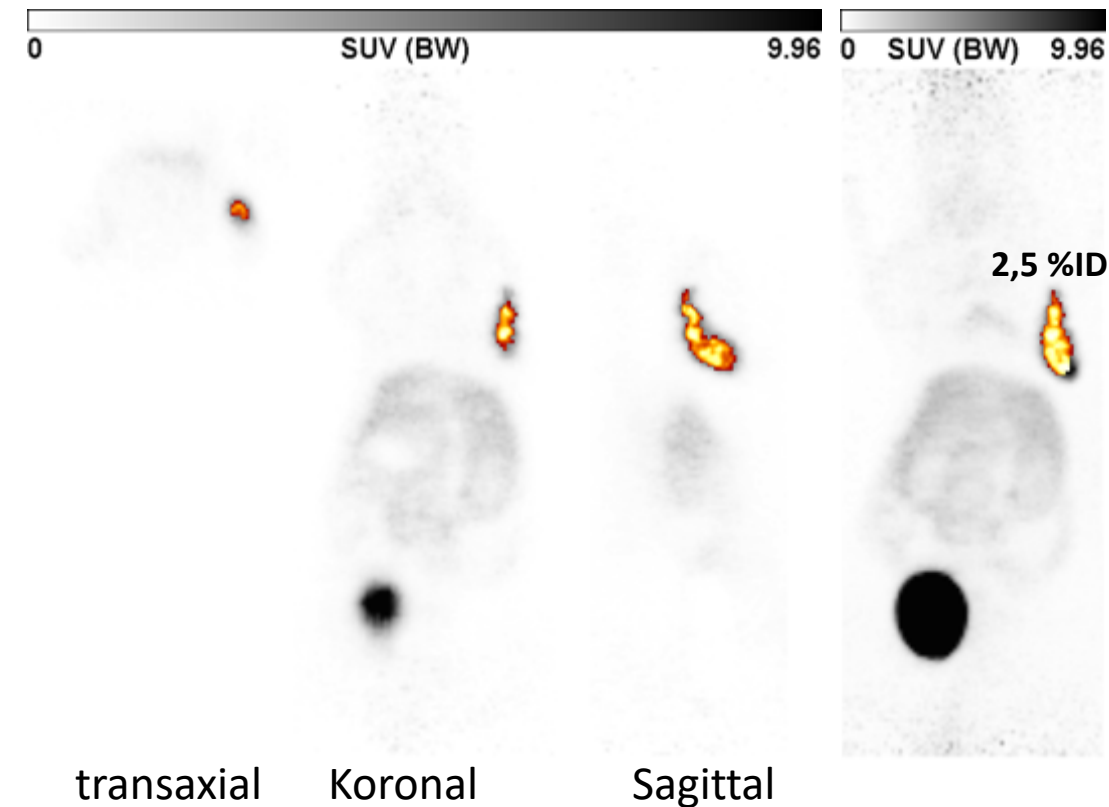


Auswertung einer PET-Studie

- Abgrenzung des Tumors und quantitative Analyse der Aktivitätsverteilung und –kurve
- Bestimmung der Heterogenität des Tumors

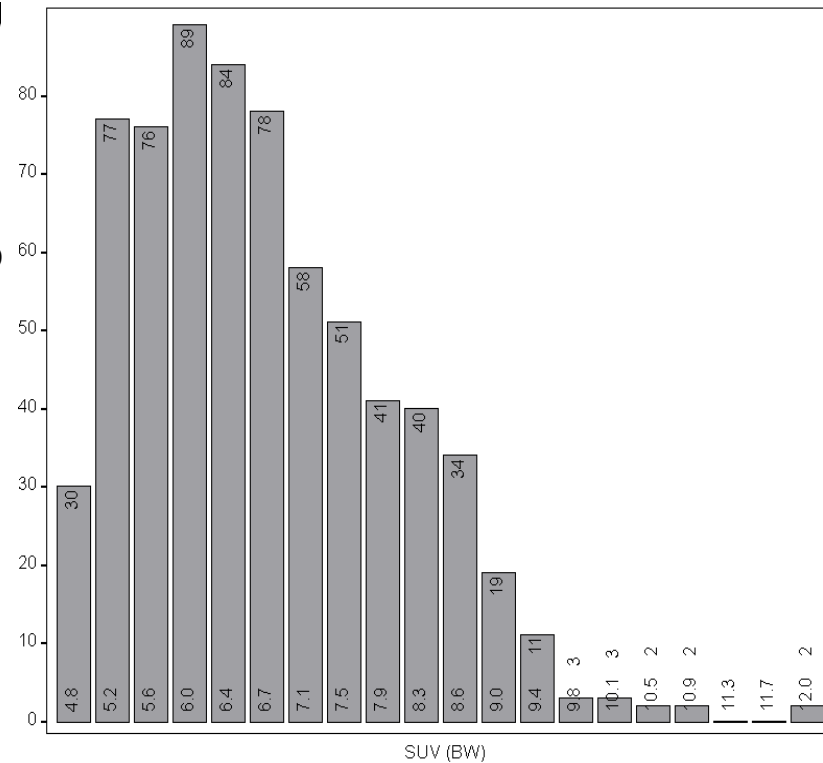
Orthogonale Schnitte

MIP



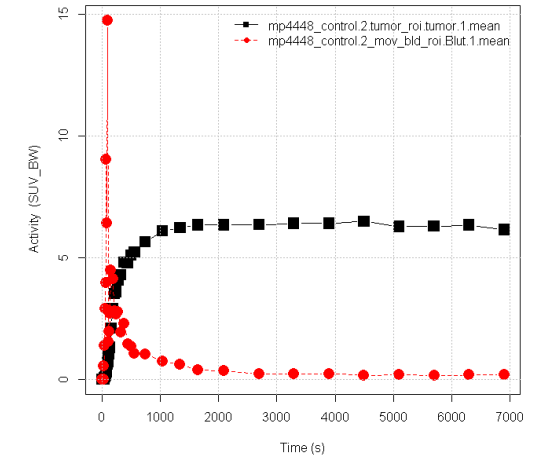
Maximum-Intensitäts Projektion (MIP)

Histogramm der Voxelinhalte der Tumor-ROI

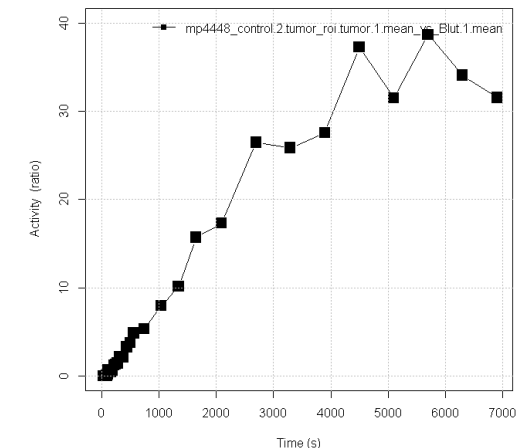


ROI = „Region of interest“

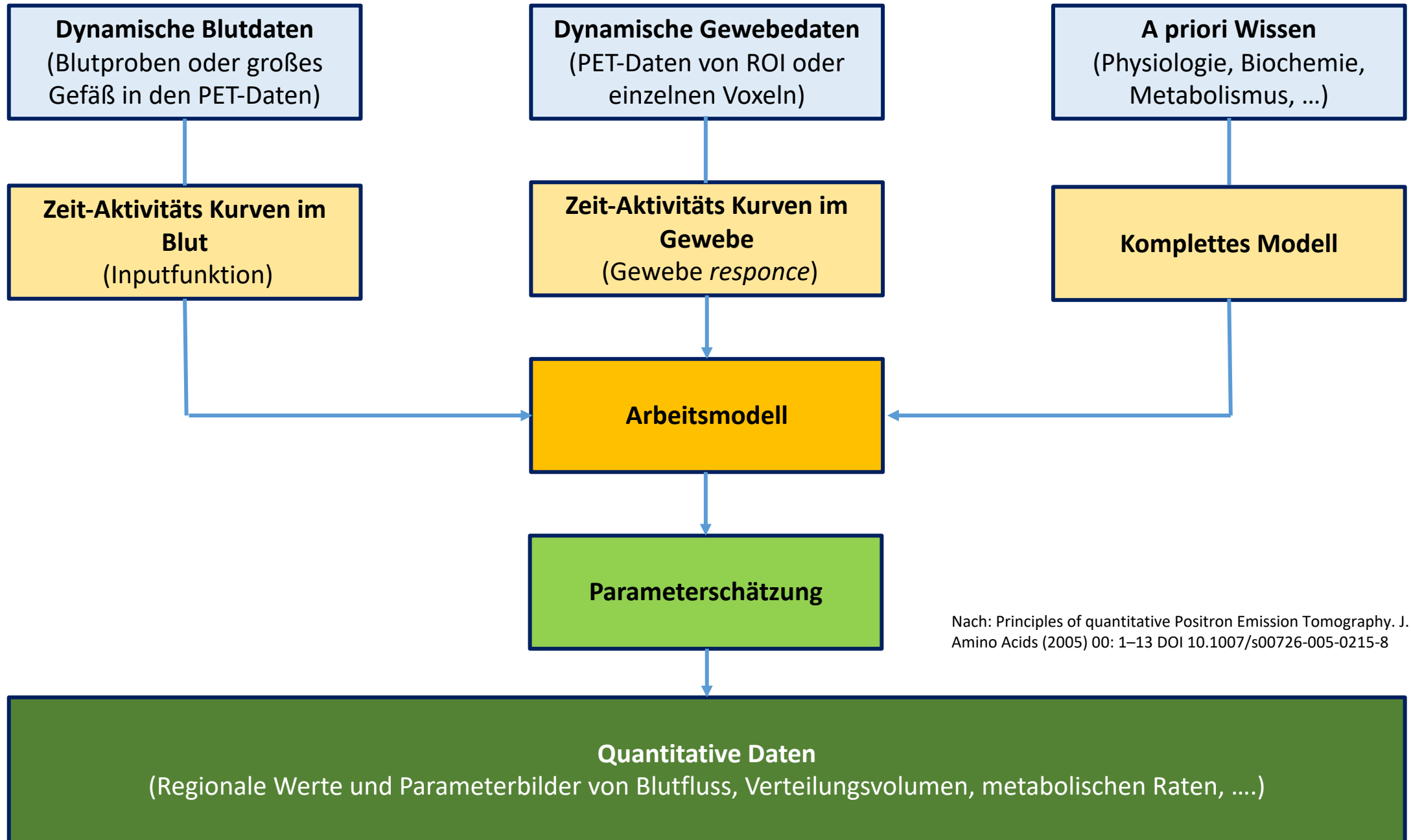
Zeit-Aktivitäts-Kurven in Tumor und Blut



Tumor/Blut

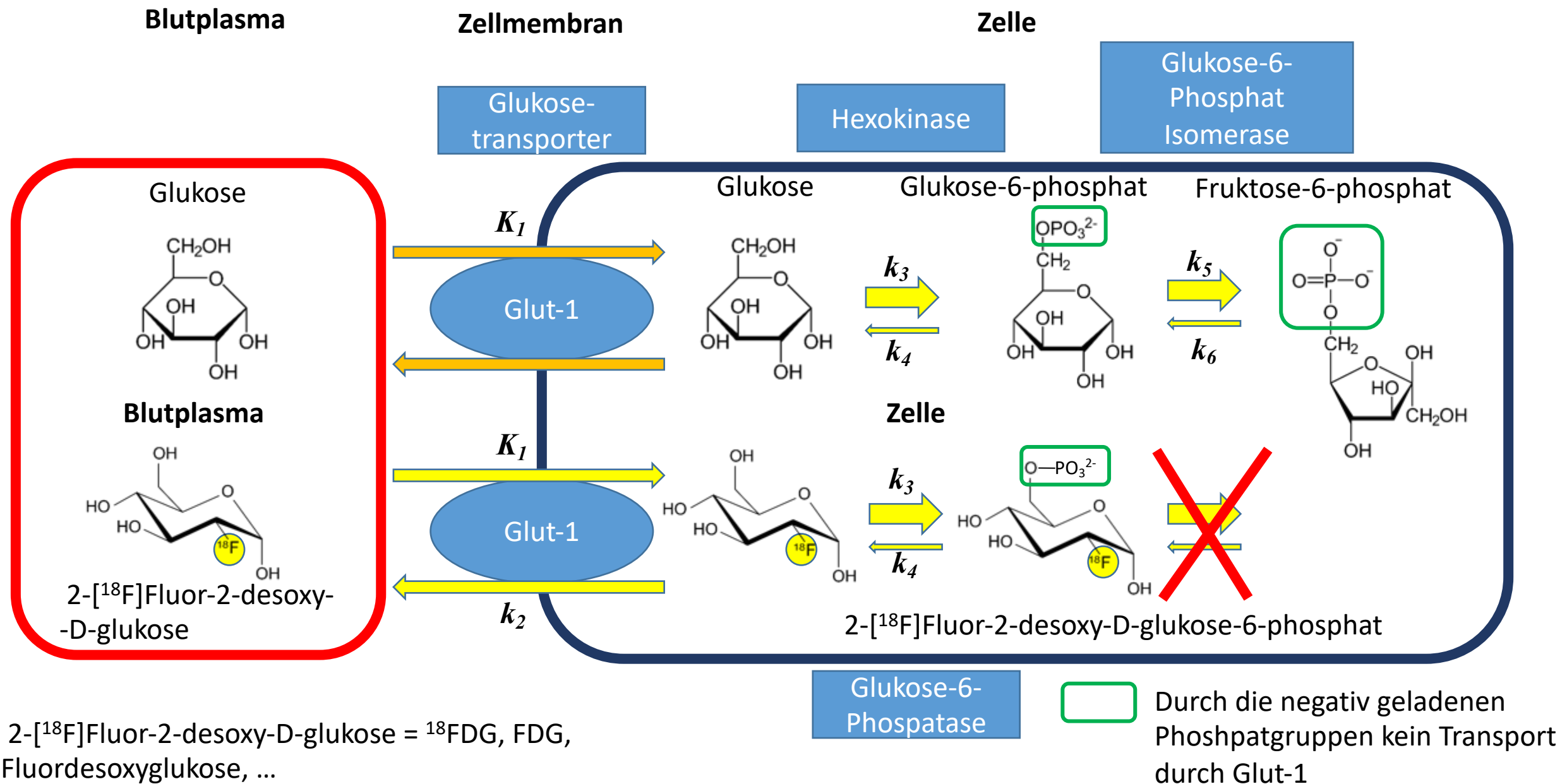


Von quantitativen Daten zu Parametern in der PET



Nach: Principles of quantitative Positron Emission Tomography. J. van den Hoff
Amino Acids (2005) 00: 1–13 DOI 10.1007/s00726-005-0215-8

Stoffwechselmodell des Glukosemetabolismus



2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glukose = ¹⁸FDG, FDG, Fluordesoxyglukose, ...

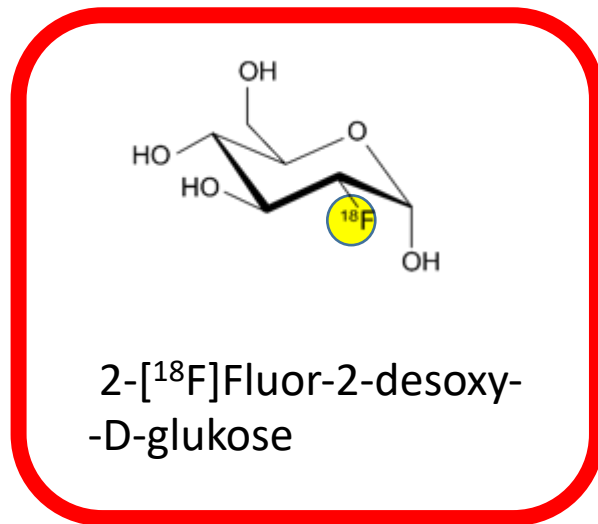
Kompartimentmodell des ^{18}F FDG Metabolismus

Irreversibles-Zweigewebe-Kompartiment Modell

Arbeitsmodell

Blutplasma

C_a

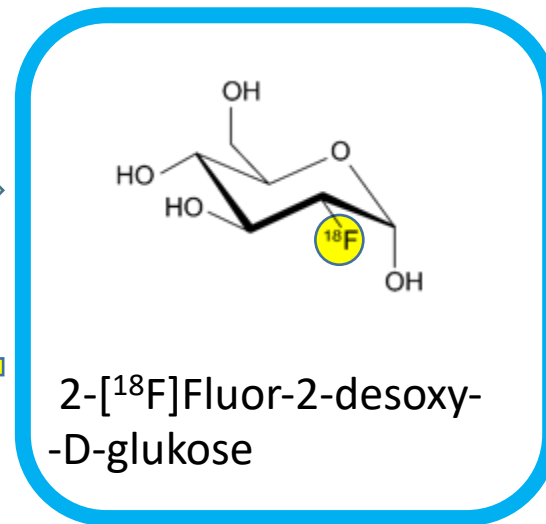


K_1

k_2

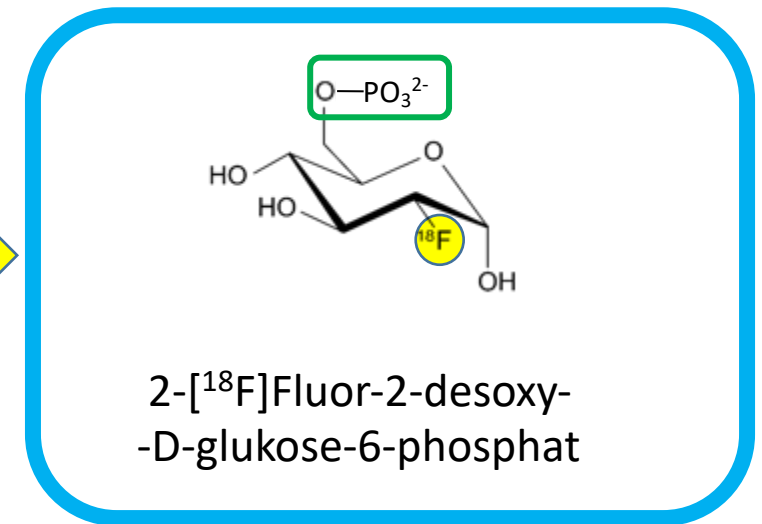
Zelle

C_1



k_3

C_2



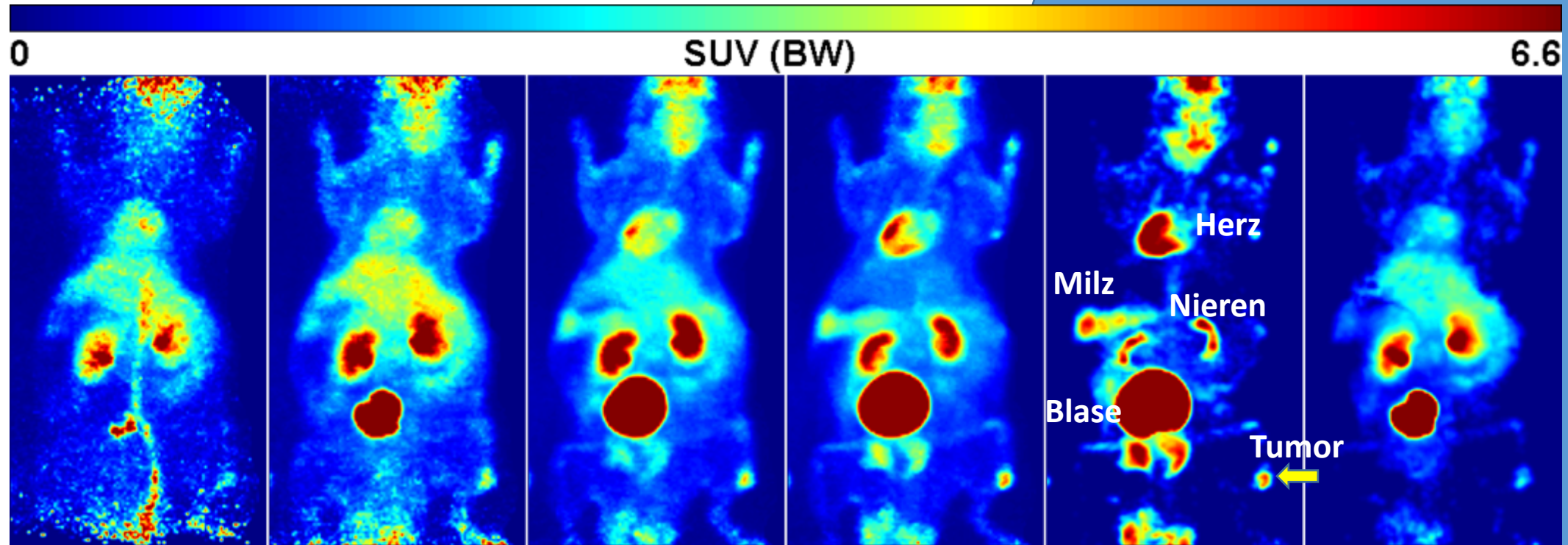
$$c_t(t) = C_a * \frac{K_1}{(k_2 + k_3)} (k_3 + k_2 e^{-(k_2 + k_3)t})$$

$$K_m = \frac{K_1 k_2}{(k_2 + k_3)}$$

Regionale ^{18}F FDG Metabolismusrate
($C_a * K_m$)

^{18}F FDG: Bidirektionaler Transport vom Blut in das Gewebe und irreversibles *Trapping*, das der Phosphorylierung durch die Hexokinase entspricht.

^{18}F FDG-Zeit Aktivitätsbilder \rightarrow Parameterbilder



Zeit nach
Injektion

1 min

5 min

20 min

45 min

K_m

V_D

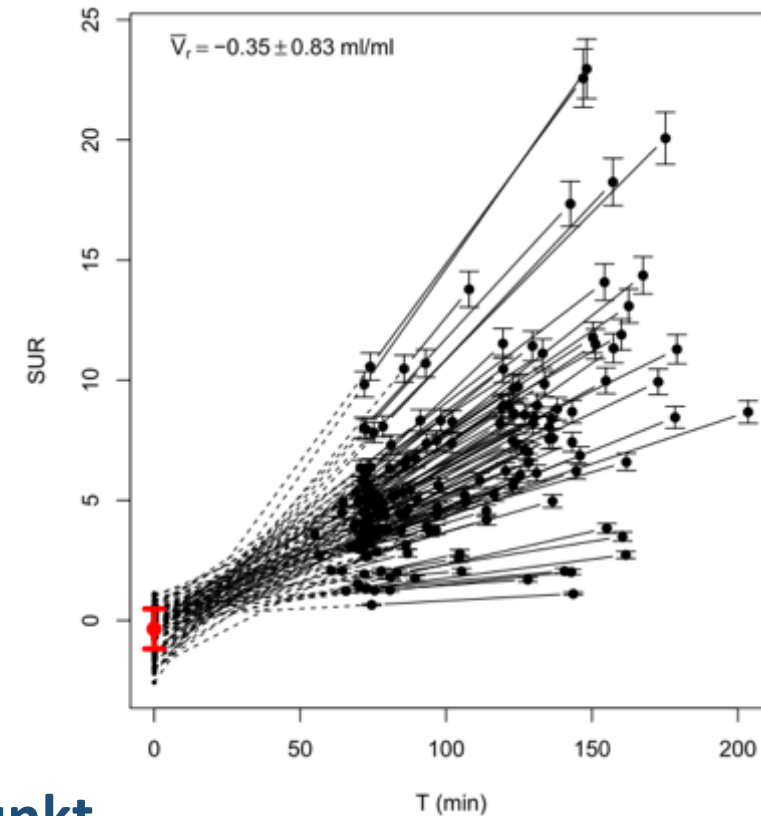
K_m – Darstellung der metabolischen Rate; V_D – Darstellung des Verteilungsvolumens

Maximum Intensity Projektionen (MIP) einer Maus mit FaDu-Tumor nach intravenöser Injektion von ^{18}F FDG.

Linearisierung kinetischer ^{18}F FDG-Daten

- Nach Hofheinz et al. (EJNMMI Research (2016) 6:53) ergibt für ^{18}F FDG der Quotient aus Gewebe-Aktivitäts-Antwort und Blut-Aktivitäts-Kurve eine Gerade.
- Der Anstieg korreliert mit der metabolischen Rate K_m .
- Bei einer Zweipunktmessung ist der Anstieg

$$K_m = (1 - b) \times K_{\text{Anstieg}} \quad K_{\text{Anstieg}} = \frac{\Delta SUR}{\Delta T} = \frac{SUR_2 - SUR_1}{T_2 - T_1}$$

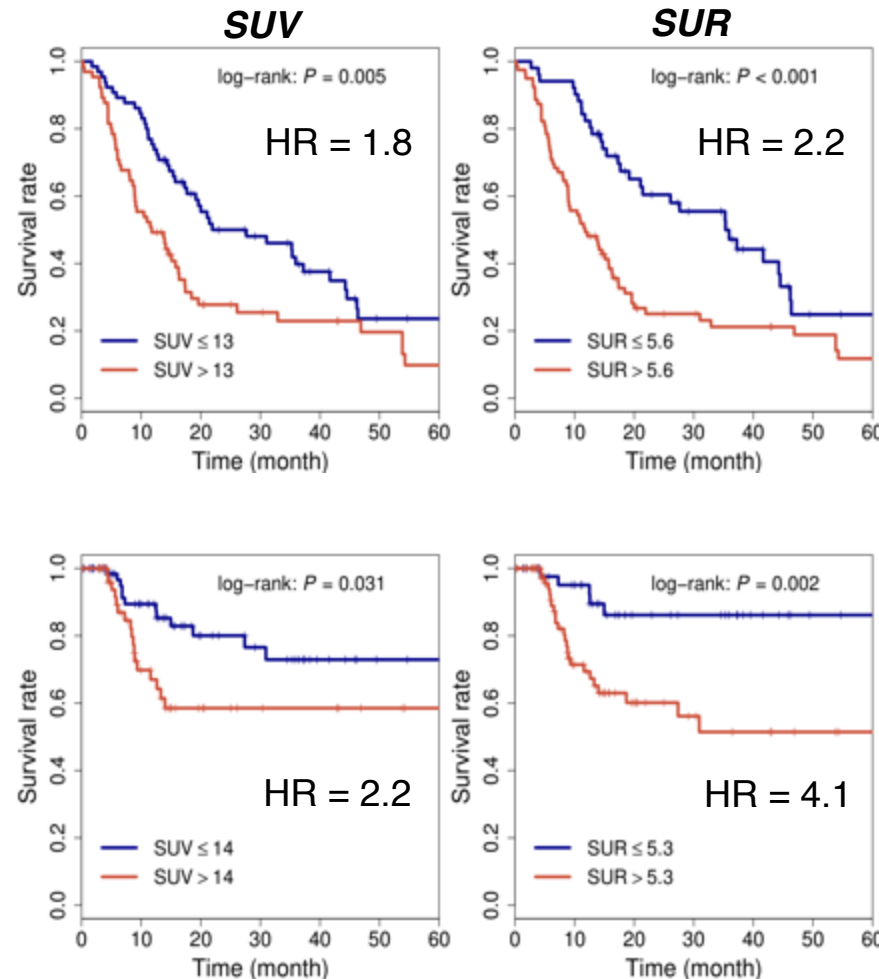
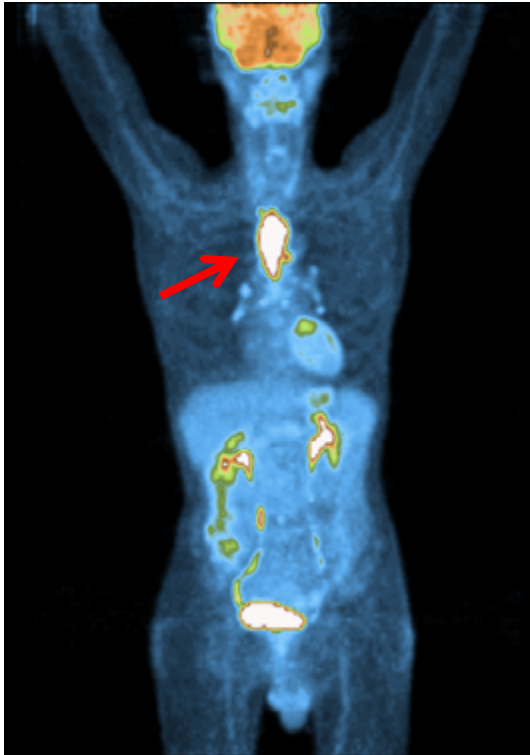


Bereits mit einer Zweipunktmessung oder sogar Einzelmessung mit ^{18}F FDG kann die Metabolische Rate für einen Tumor berechnet werden.

Parameter (SUV oder SUR) und Prognose

SUV = *Standard uptake value* (auf injizierte Dosis und Körpergewicht normierte Aktivitätskonzentration im Gewebe)

SUR = *Standard uptake ratio* (ist eine Folge der Patlak-Berechnung und ist der Quotient aus der Gewebs- und Blutaktivitätskonzentration)



Gesamtüberleben

Prätherapeutische SUR besitzen einen höheren prognostischen Wert als die SUV,

Metastasenfreies Überleben

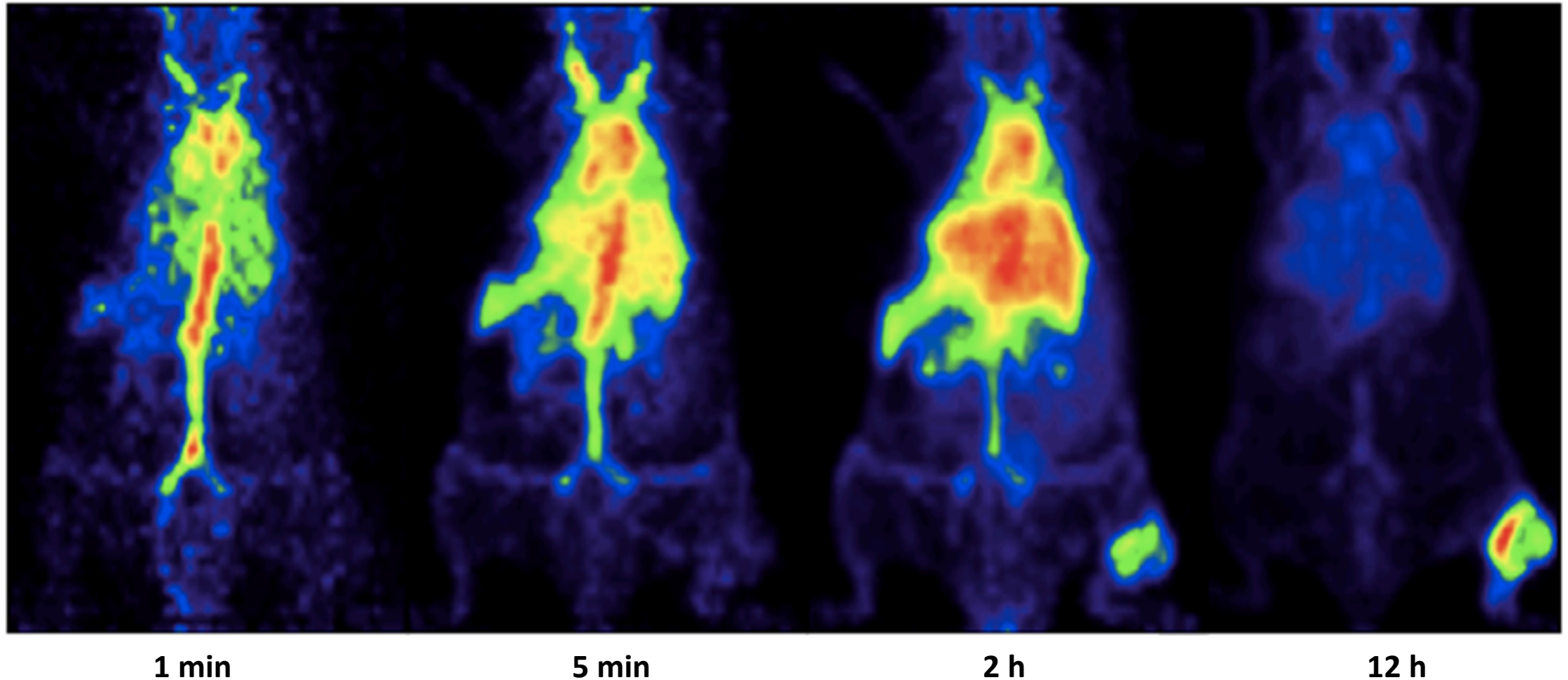
SUR könnte zur Optimierung der Radiotherapie eingesetzt werden.

Kombination von Bildgebungsmethoden

Multimodale Bildgebung

Doppelt markierte Tracer *Radioaktiv- und fluoreszenzmarkierter Antikörper*

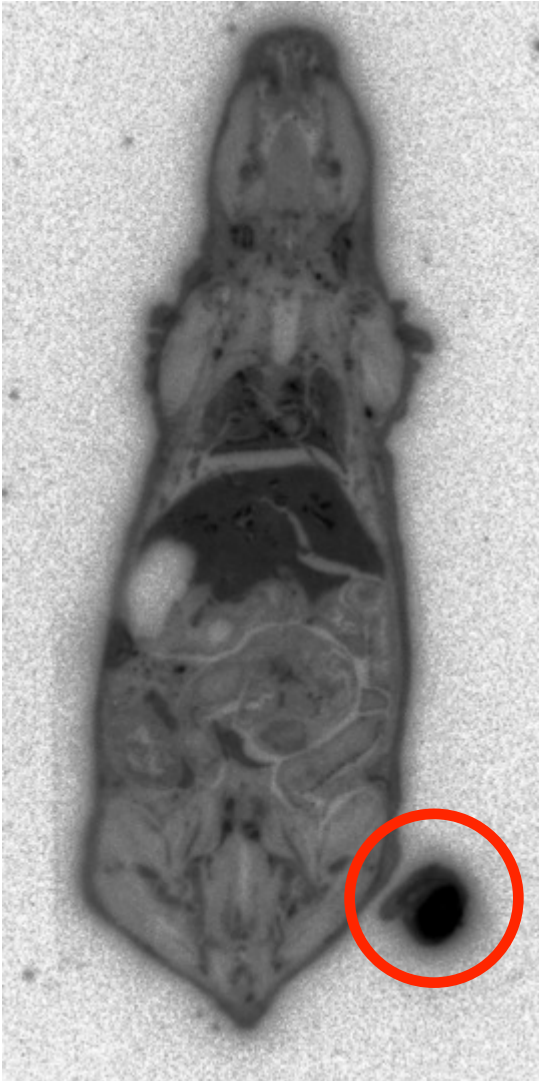
In vivo PET einer tumortragenden Maus mit [^{64}Cu]Cu-NOTA-X-Sight 670-Cetuximab



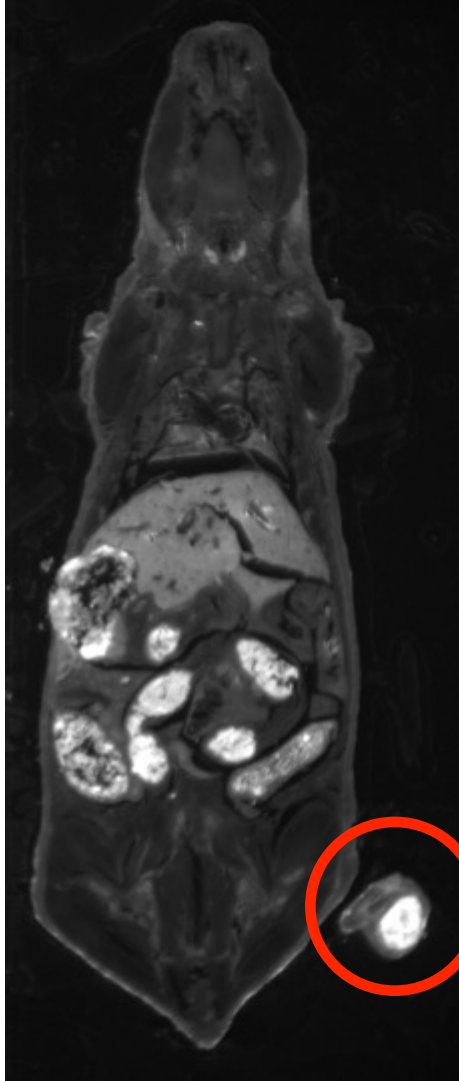
Radioaktiv- und fluoreszenzmarkierter Antikörper

In vitro und *in vivo* Schnitte einer tumortragenden Maus mit [^{64}Cu]Cu-NOTA-X-Sight 670-Cetuximab

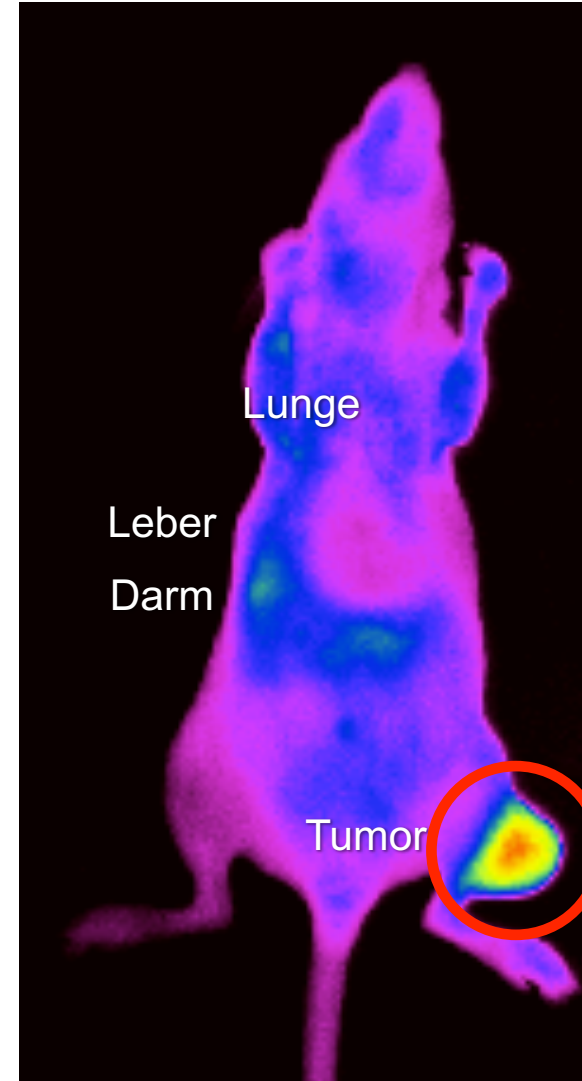
Radioaktivität



Fluoreszenz



Optisch *in vivo*

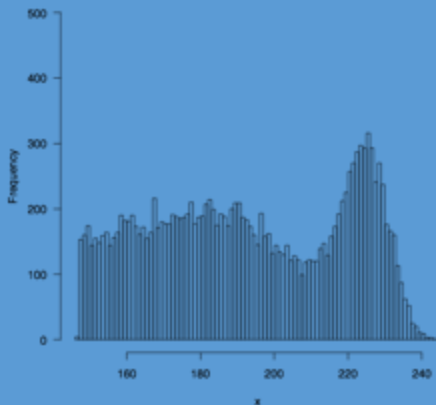
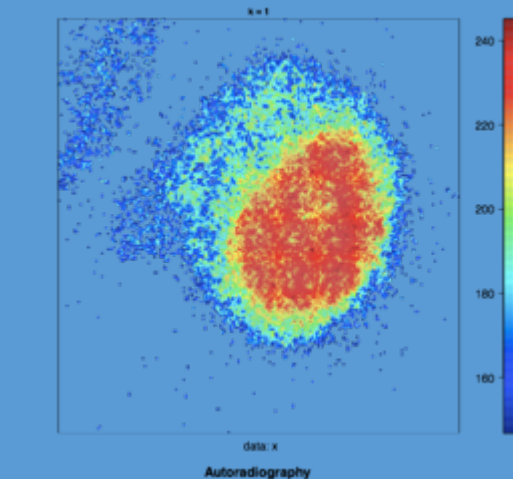


FaDu Tumor 80 μm Schnitt [^{64}Cu]Cu-NOTA-X-Sight 670-Cetuximab 24 h p.i.

Radioaktiv- und fluoreszenzmarkierter Antikörper

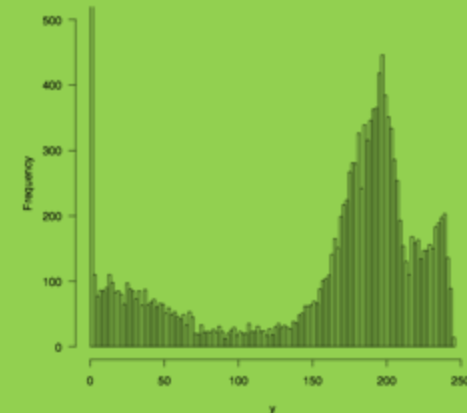
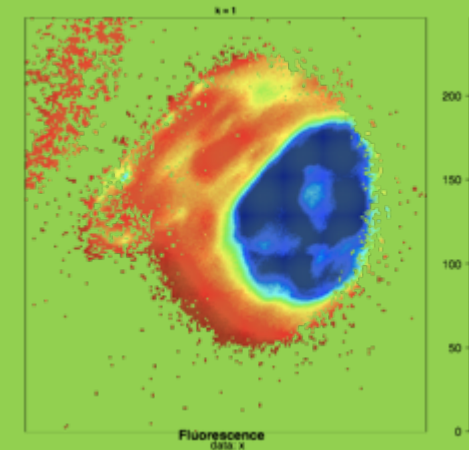
Aktivität

- Schlechte Statistik
- Geringere Auflösung
- Ionisierende Strahlung

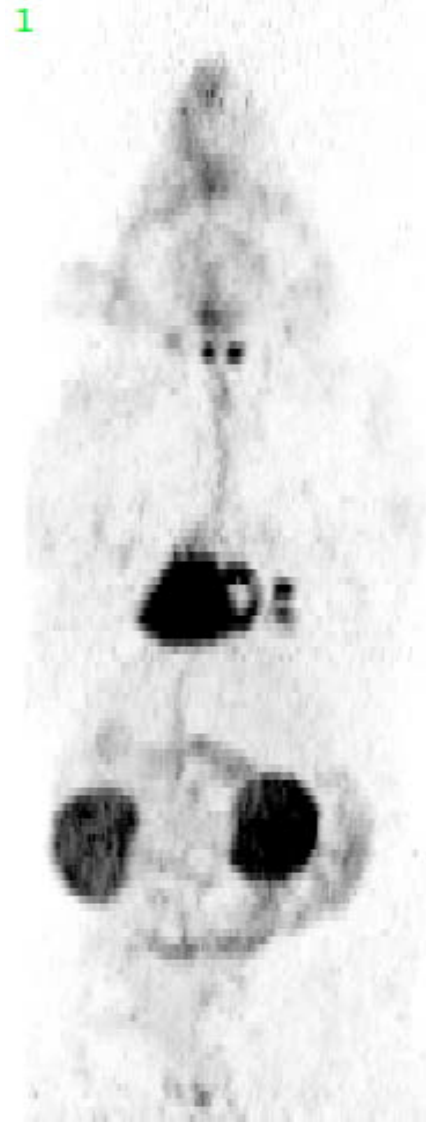
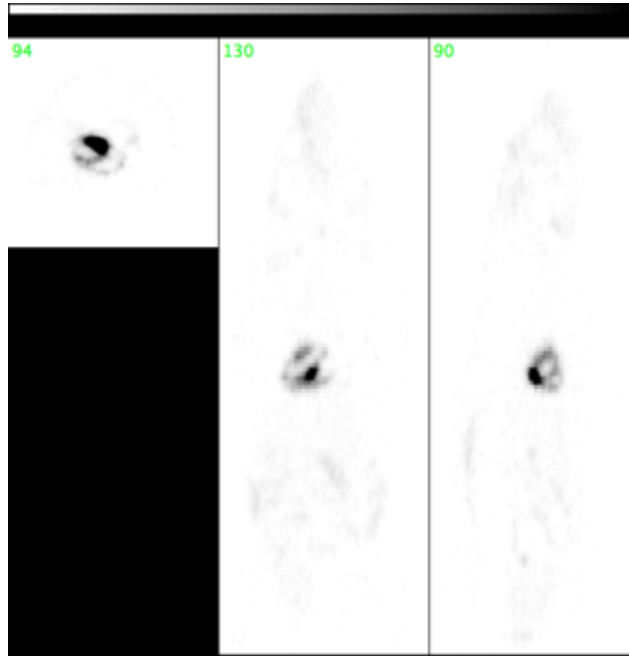


Fluoreszenz

- Viele Photonen
- Hohe Auflösung
- Keine ionisierende Strahlung



Perfusionsmessung mit Mikrosphären und PET



Goldstandard: Injektion von 20 μm ^{64}Cu - und XS-670-markierten Mikrosphären in den linken Ventrikel

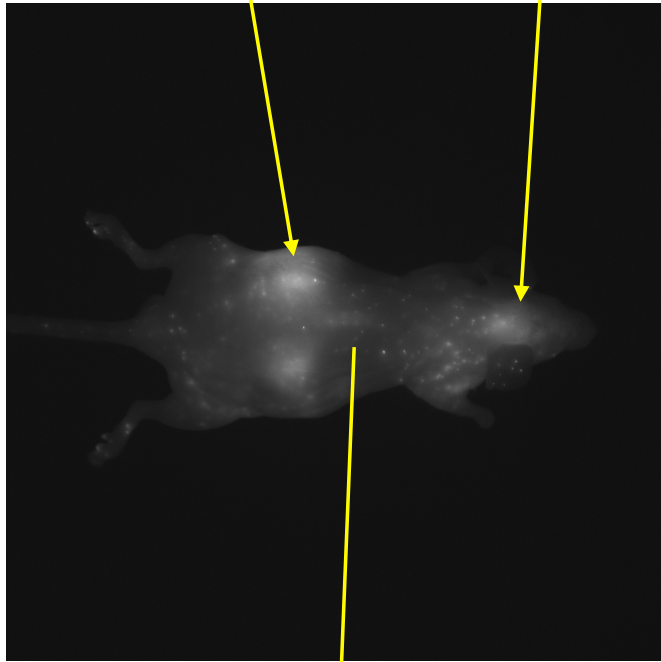
Perfusionsmessung mit Mikrosphären und Fluoreszenz

Rückenlage

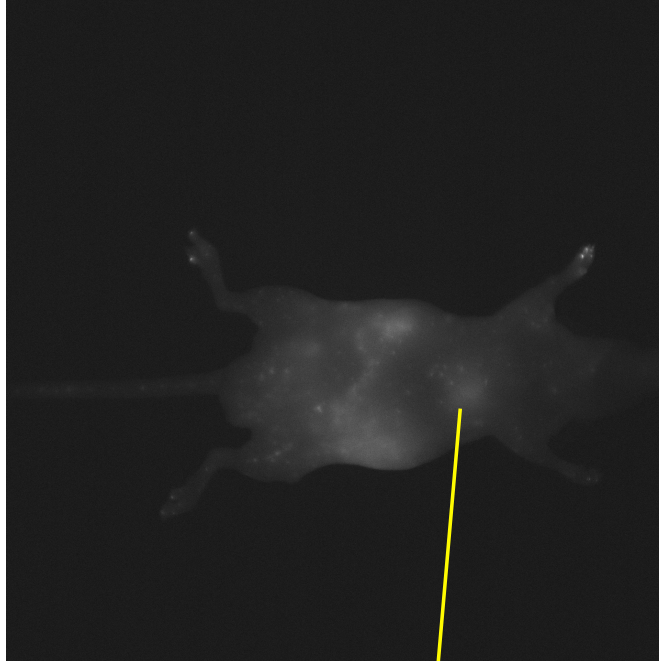
Nieren

Gehirn

Bauchlage



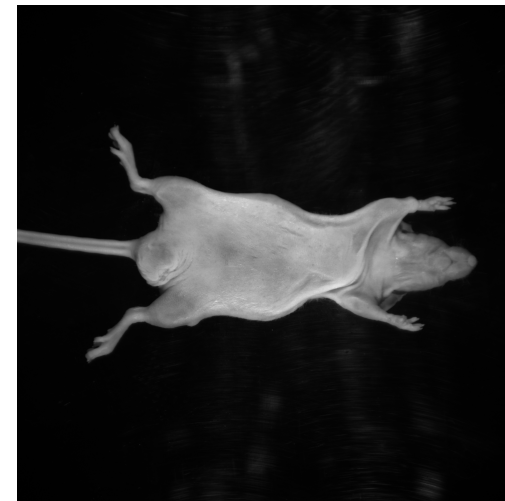
Rückenmark



Herz

80,000 Mikrosphären $^{64}\text{Cu}/\text{XS-670}$

Planare Röntgenaufnahme



Weißlichtaufnahme

Multimodale Bildgebung

Die Erfindung des Jahres 2000 Time Magazin



David Townsend

Ron Nutt

- **Visualisierung von Anatomie und Gewebestruktur**
Dichte, MR Relaxation
- **Messung physiologischer Funktionen**
Blutfluss, Gewebe-/Organfunktion
- **Quantifizierung der funktionellen Proteinexpression**
Rezeptorliganden, Enzymsubstrate
- **Erfassung und Quantifizierung von „Down Stream Effekten“, wie**
Tracertransport, Metabolismus, Stoffwechselaktivierung
- **Messung von Genexpression**
Antisense und Reportergenbildung
- **Detektion von Mutationen**
Metabolomics, Proteomics, Texturanalyse

Kombination von zeitaufgelösten Schnittbildverfahren (tomographischen Verfahren) für die nichtinvasive Messung von strukturellen, physiologischen und molekularen Signalen, die für Zell-, Gewebe- und Organfunktionen charakteristisch sind.

Gewinnung von komplementären Parametern auf makroskopischem und mikroskopischem Niveau.

- ***Gerätetechnik***
- ***Tracer***
- ***Klinische Validierung***
- ***Datenbearbeitung, Integration***

Vorteile der Kombination PET/MRT und PET/CT

1 + 1 => 3

Vorteile PET/MRT	Vorteile PET/CT
MRT verbesserter Weichteilkontrast	Schnelle und exzellente Erfassung der Gewebebedichte und damit etablierte Knochen- und Lungenanwendungen
Funktionelle Messung von strukturellen Einheiten, Perfusion, Gehirnfunktionalität, zusätzliche metabolische Informationen	Höchste räumliche und zeitliche Auflösung
Voraussetzung und Möglichkeit für Vergleichsvalidierung mit PET und MRT z.B. von Perfusion, Entzündung	Einfache Handhabbarkeit gepaart mit hohem Kontrast und einfacher Interpretation
Zusätzliche Information ohne zusätzliche Strahlenbelastung	Perfekt etablierte Schwächungskorrekturen für PET

Typische Anwendungen von PET /MRT und PET/CT

1 + 1 => 3

Anwendung	PET/MRT	PET/CT
Onkologie	<ul style="list-style-type: none">• Tumordetektion• Tumordifferenzierung• Multiparameterstudien• MR-Kontrastmittel erlauben z.B. Immunreaktionen zu visualisieren• Ideal für longitudinale Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none">• Tumordetektion• CT-Kontrastmittel zur Untersuchung der Vaskularisierung und Angiogenese von Tumoren• Bei longitudinalen Studien kann die Strahlenbelastung limitierend werden
Neurologie	<ul style="list-style-type: none">• MRT ist gut etabliert in multiparametrischen Untersuchungen in einer Vielzahl von Modellen (z.B. Infarkt, Alzheimer, ...)	<ul style="list-style-type: none">• CT wird als anatomisches Referenzverfahren genutzt
Herz-Kreislauf	<ul style="list-style-type: none">• Kombination des Gold-Standards (PET) und Perfusionsreferenz (MRT) ohne Kontrastmittel (z.B. Ejektionsfraktion, Infarktvolumen, ...)• MRT-Kontrastmittel in Kombination mit PET-Tracern erlauben die quantitative Erfassung von funktionsfähigem Myokard	<ul style="list-style-type: none">• Gemeinsam mit Blutpool-Kontrastmitteln können hochqualitative Videodaten erzeugt werden, die funktionelle Parameter (z.B. Ejektionsfraktion, Infarktvolumen, ...) zur Charakterisierung von Erkrankungen erzeugen lassen.• PET-Tracer zur Messung der Funktionsfähigkeit des Myokards, Installation von Stammzellen, ...

Typische Anwendungen von PET /MRT und PET/CT

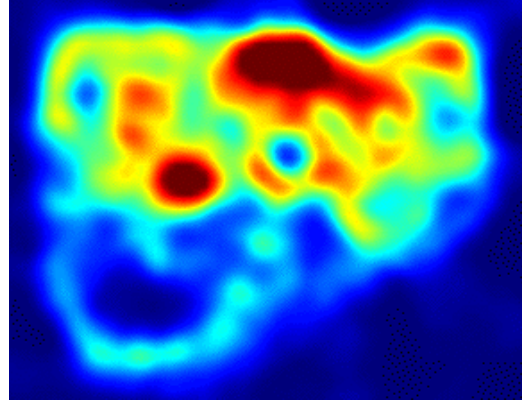
$1 + 1 \Rightarrow 3$

Anwendung	PET/MRT	PET/CT
Kochen/Lunge Bildgebung	<ul style="list-style-type: none">MRT mit ultrakurzen Echo-Zeiten erlaubt die Darstellung von Knochen- und Lungengewebe	<ul style="list-style-type: none">Ezellente Darstellung von Knochen- und Lungengewebe
Multi- Parameter- Bildgebung	<ul style="list-style-type: none">Zusätzlich zum hohen Weichteilkontrast können verschiedenste Gewebeeigenschaften visualisiert werden	<ul style="list-style-type: none">CT wird als anatomisches Referenzverfahren genutzt
PET-Tracer- Entwicklung	<ul style="list-style-type: none">Simultane PET/MRT Untersuchung der zeitlich-räumlichen Verteilung von dualen Kontrastmitteln zur gleichen ZeitBeste Möglichkeit notwendige morphologische und funktionelle / metabolische Daten gleichzeitig zu erhalten	<ul style="list-style-type: none">CT wird als anatomisches Referenzverfahren genutzt
PET- Rekonstruktion und Datenkorrektur	<ul style="list-style-type: none">Schwächungskorrektur mit den MRT-DatenAuflösungs- und Recovery-Korrektur durch Kenntnis der morphologischen Strukturen des WeichteilgewebesSimultanes PET/MRT ermöglicht die Bewegungskorrektur der PET-Daten	<ul style="list-style-type: none">Etablierte Schwächungskorrektur der PET-Daten

Präklinische Multimodale Bildgebung

$$1 + 1 \Rightarrow 3$$

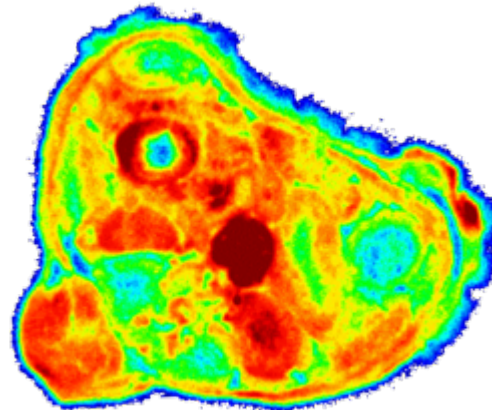
PET



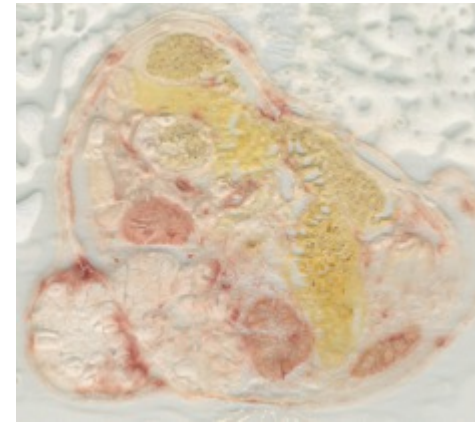
MRT



Autoradiogramm



Histologie

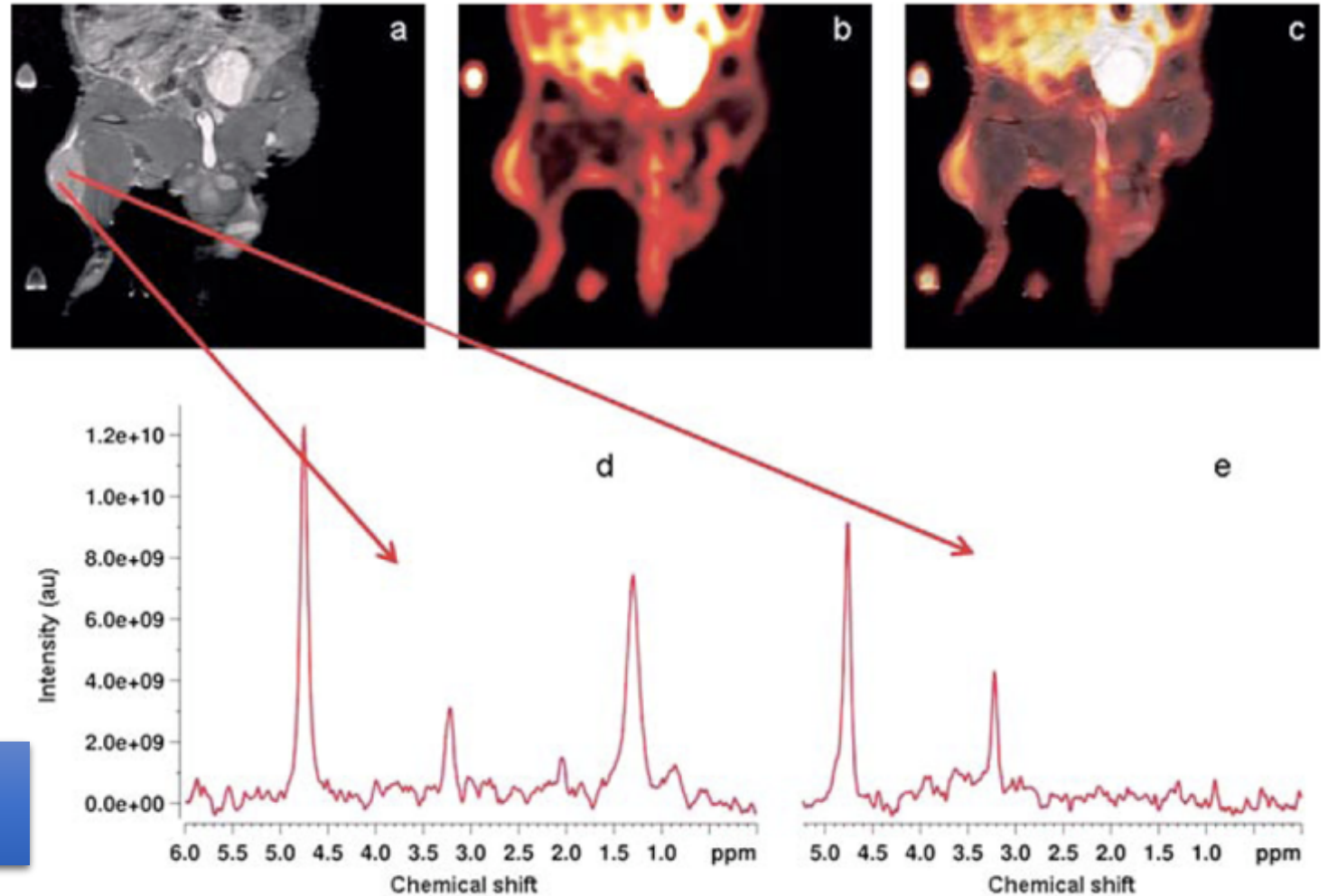


Präklinische PET/MRT-Spektroskopie



7 Tesla Magnet-Resonanz-Tomograph

Chemische Information von unterschiedlichen Tumorregionen



Präklinisches simultanes PET/MRT

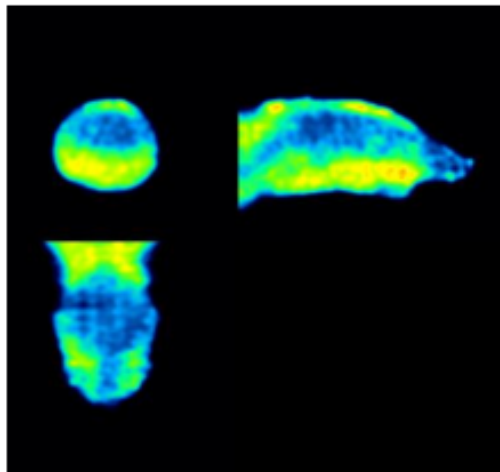
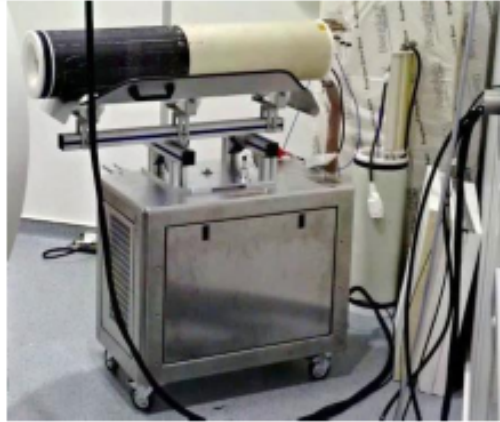
$$1 + 1 \Rightarrow 3$$

- Kürzeste Messzeiten durch Parallelisieren
- Mehrere MRT-Parameterbilder während einer PET-Sitzung

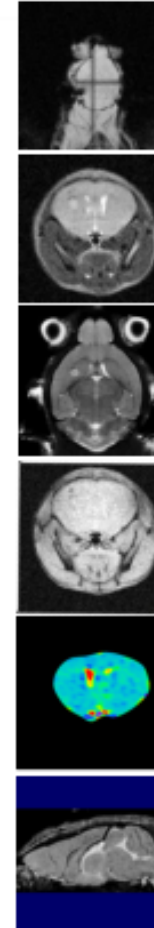
z.B.

10 min PET
+ 10 min MRT
= 10 min total

PET

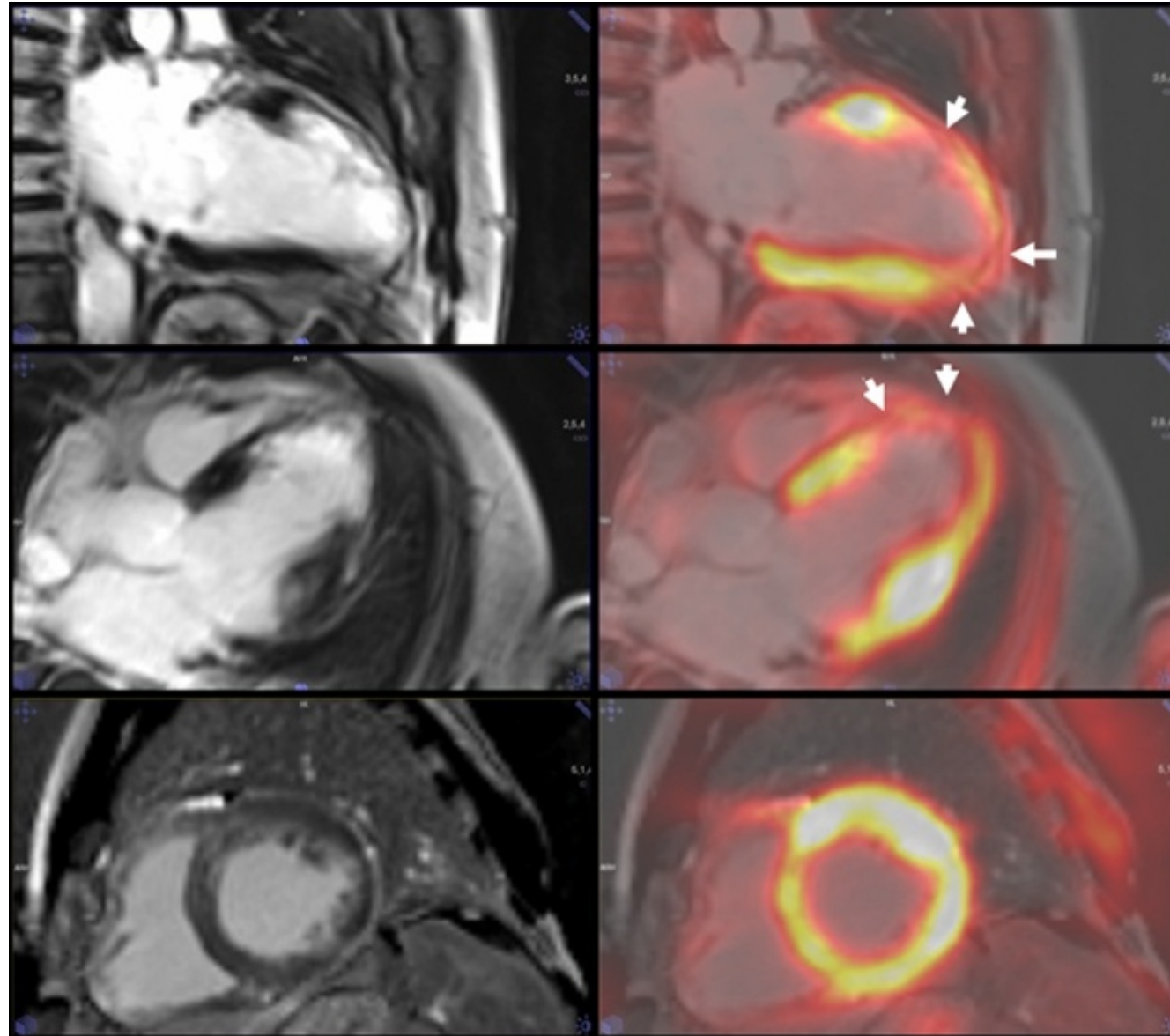


MR

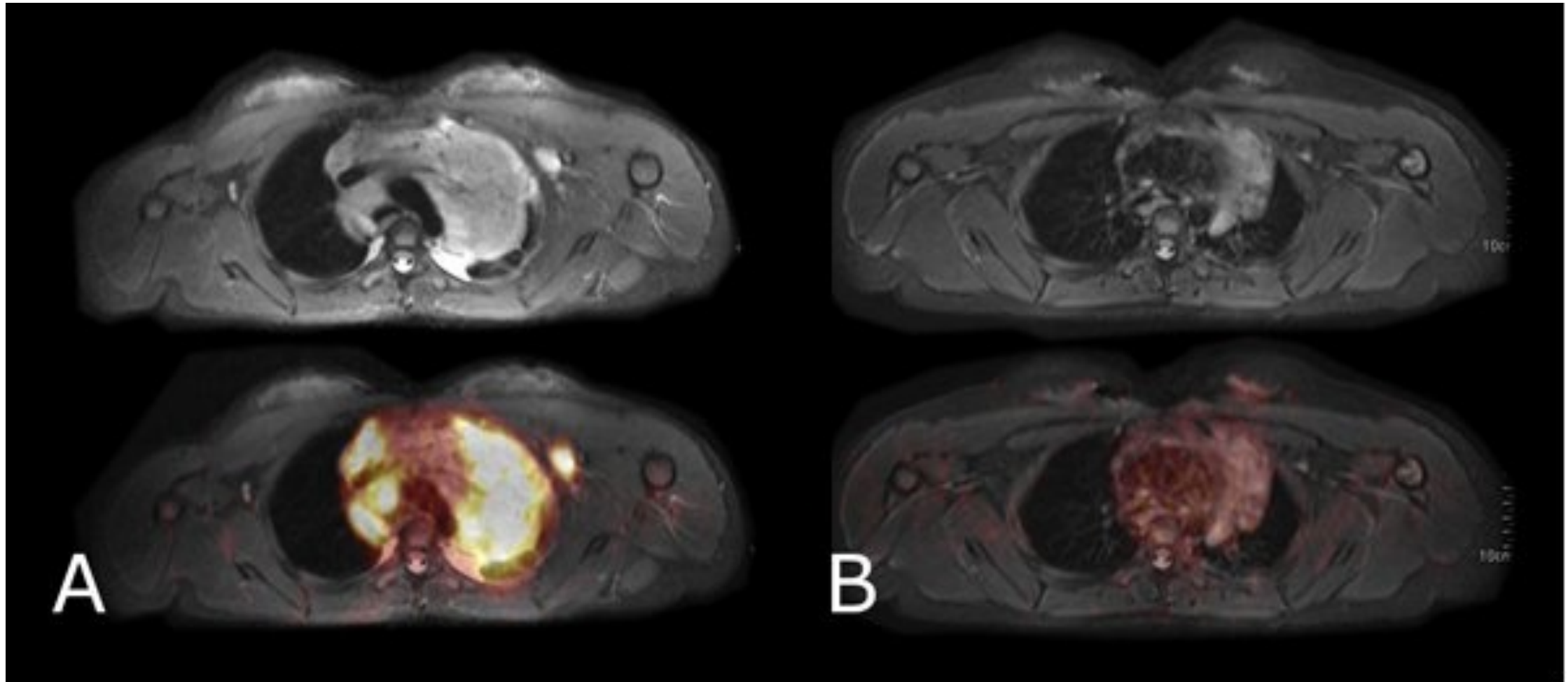


Ref		Instruction Name	Duration
1	⌚	Localizer (E1)	00:00:13
2	⌚	T2_weighted_scout (E2)	00:00:40
3	⌚	T2_weighted_highres (E3)	00:14:30
4	⌚	Multi_Gradient_Echo (E4)	00:02:34
5	⌚	ADC_map_EPI (E5)	00:02:00
6	⌚	T2_weighted_3D_Iso (E6)	00:24:48
			Σ 00:44:44

^{18}F FDG PET/MRT Myokardinfarkt

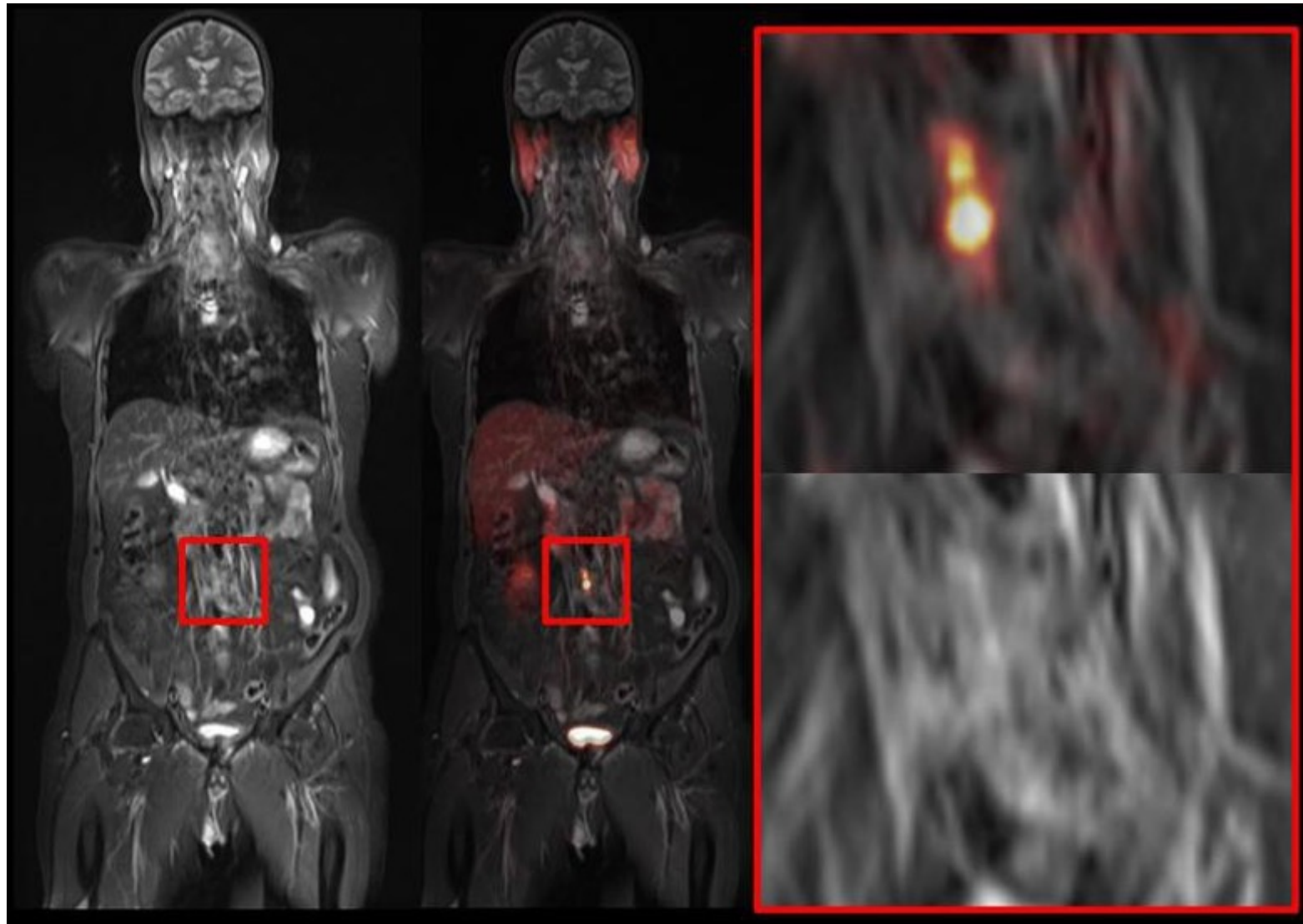


^{18}F FDG PET / MRT Tumor

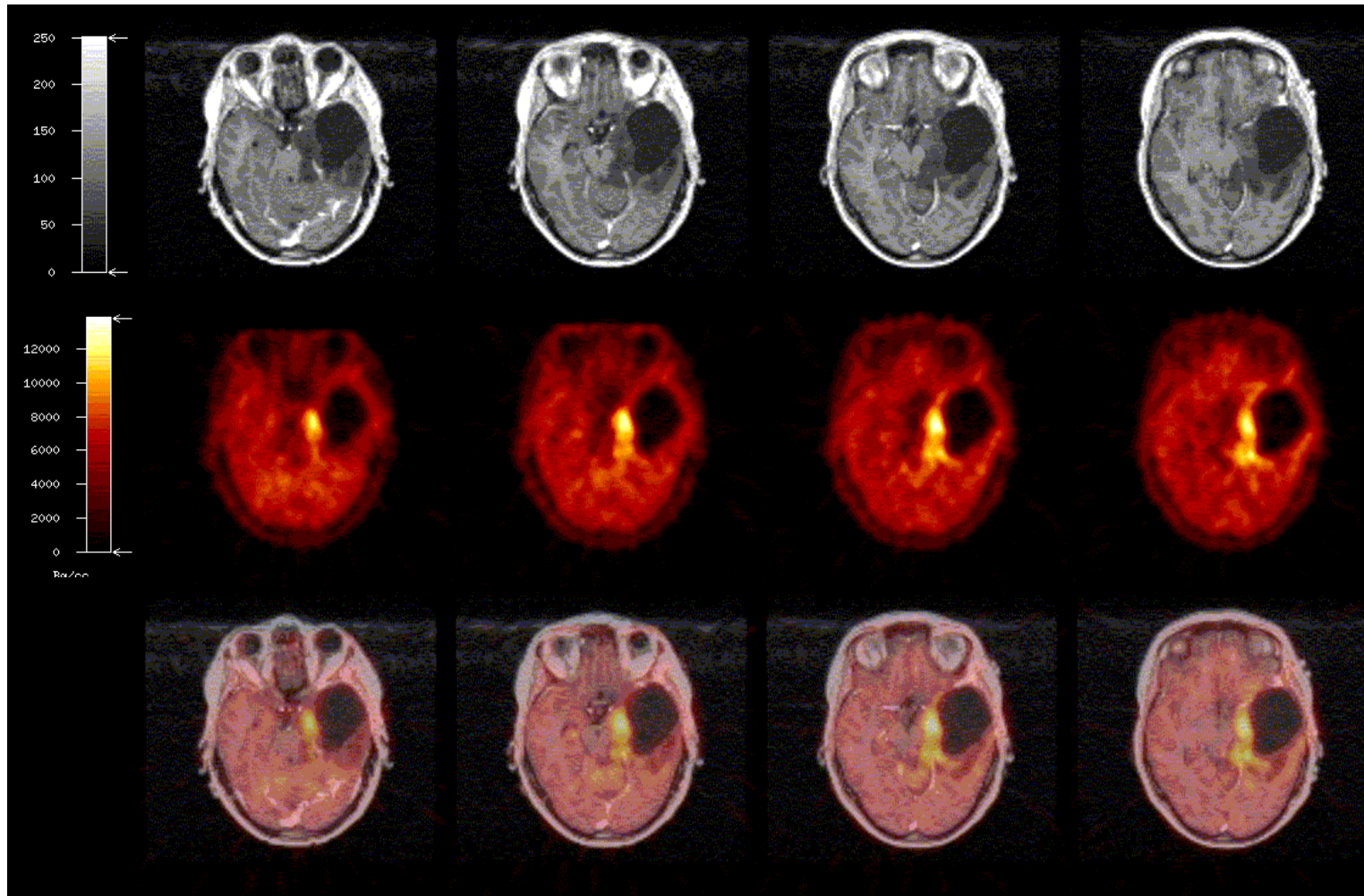


^{68}Ga -PSMA PET / CT

1 + 1 => 3



Klinische Multimodale Bildgebung (MRT / PET)



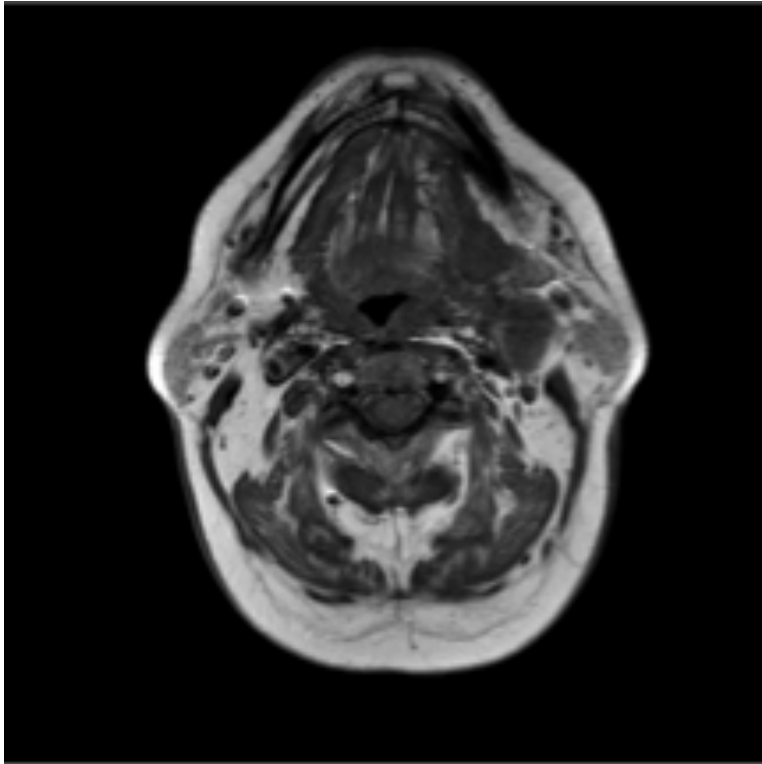
MRT

PET Aminosäure ([¹⁸F]3OMFD)

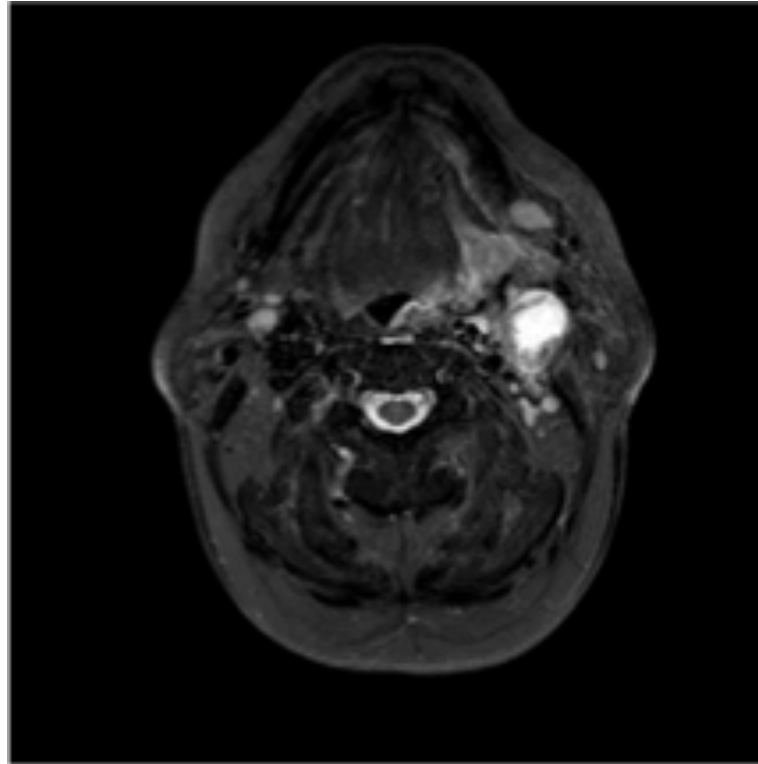
Fusion MRT / PET

Kopf- / Halstumore

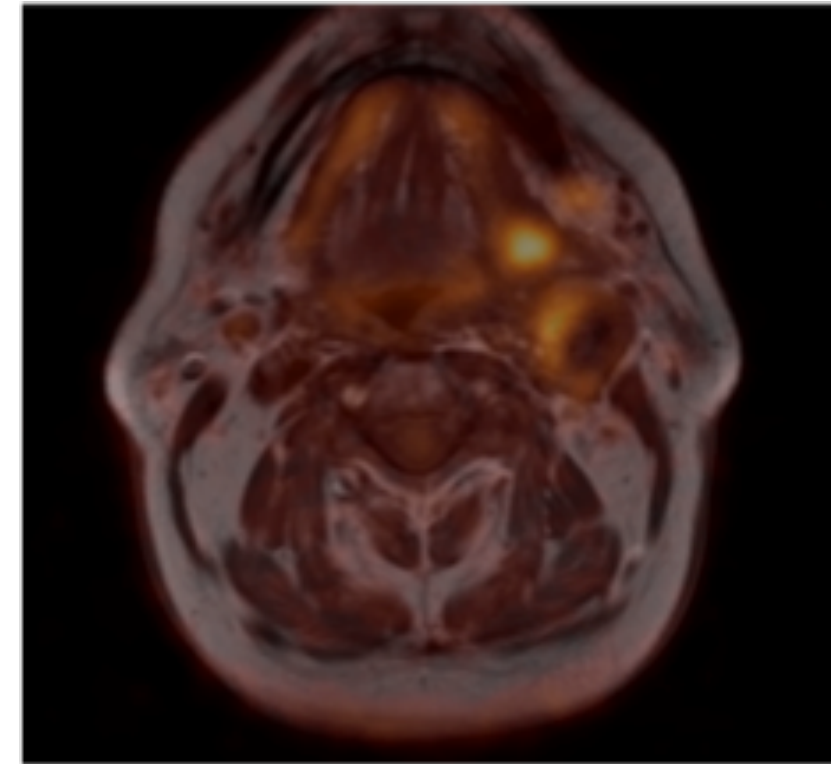
$1 + 1 \Rightarrow 3$



T1 TSE



TIRM TSE



^{18}F FDG PET / MRT

Knochen-Metastasen



[¹⁸F]Fluorid PET



T1TSE



PET / MRT

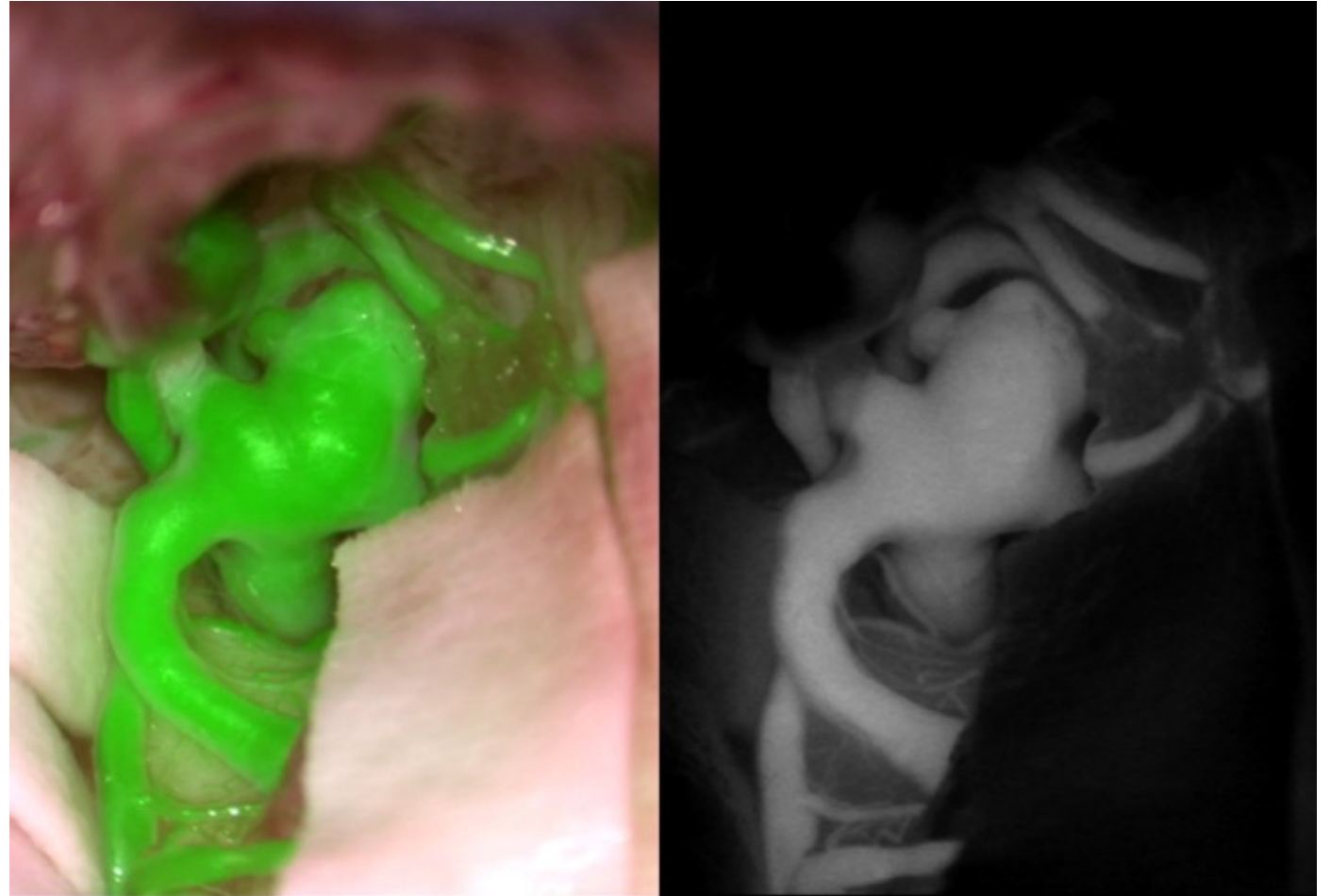
Praktische Klinische Beispiele

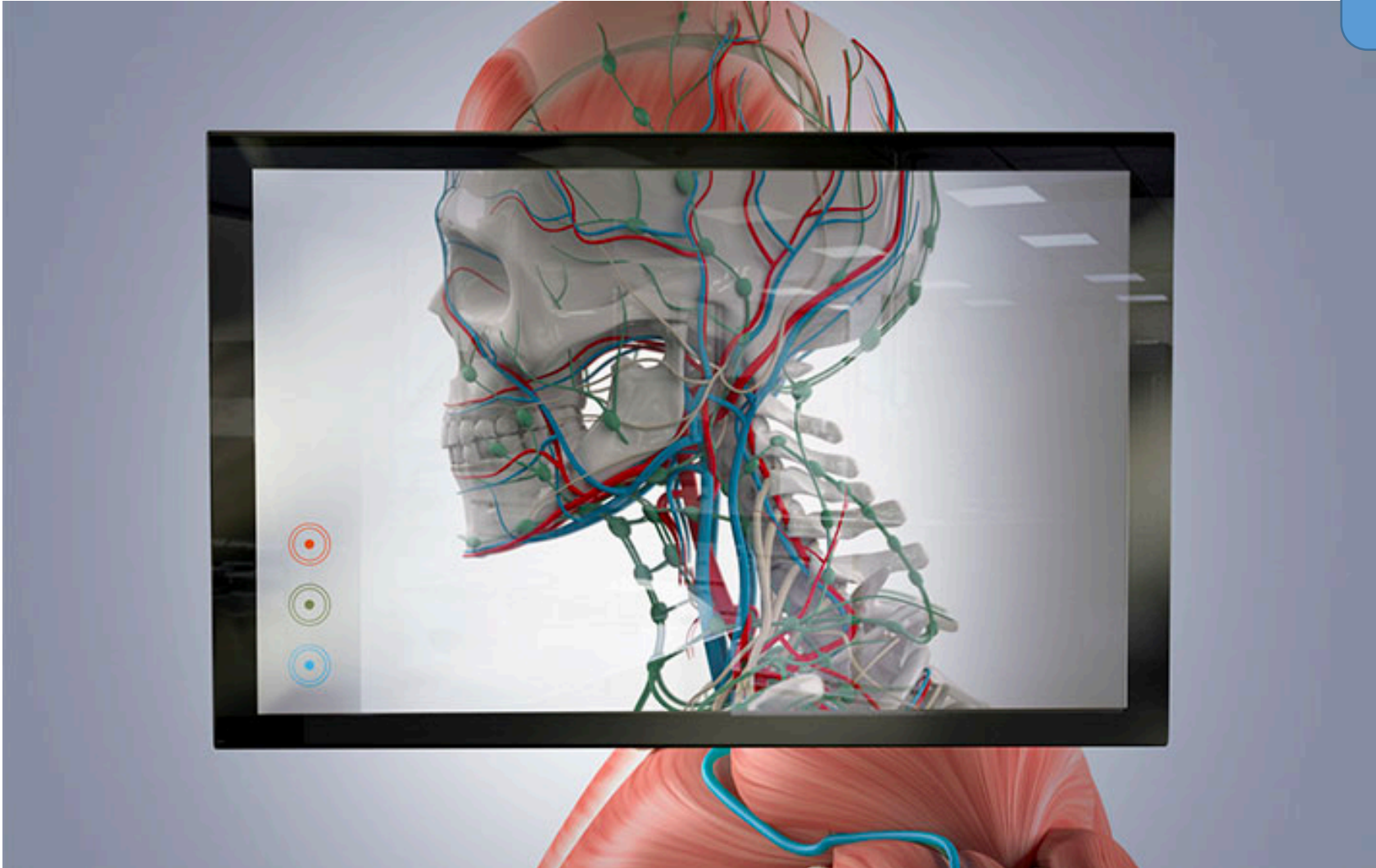
- PET / CT und PET / MRT Untersuchungen
- ^{18}F FDG-Untersuchungen Diagnostik und Therapiekontrolle
- Praktische Übungen sind vor Ort möglich
vorbeikommen im Imaging Labor oder
bitte melden unter rkbergmann@web.de

Klinische Anwendung von Augmented Reality Fluoreszenz

Augmented Reality Fluoreszenz GLOW800

- klare Darstellung der zerebralen Anatomie und Durchblutung ist für ein optimales Ergebnis unerlässlich.
- Mit GLOW800 Augmented Reality (AR) Fluoreszenz und ICG sehen Sie die zerebrale Anatomie in natürlichen Farben mit voller Tiefenwahrnehmung, um Echtzeit-Gefäßdurchblutung erweitert.





Organe von allen Seiten betrachten, Nervenfasern bis in die feinsten Verästelungen verfolgen, Muskeln Schicht für Schicht freilegen.

Multimodale Bildgebung

Gegenwart

- PET/CT in Kombination mit ^{18}F FDG als metabolischer Biomarker wird als Routineprozedur in der Onkologie eingesetzt und gewinnt immer größere Akzeptanz beim Staging und der Evaluierung des Therapieansprechens.
- PET/MRT ist eine attraktive Kombination für Indikationen, für die bereits die einzelnen Verfahren etabliert sind (z.B. Gehirn, Prostata, Brust,...)

Zukunft

- PET/CT und PET/MRT sind unikale Techniken in der klinischen Forschung zur Bestimmung der Krankheitsphänotypen in vivo.
- PET/CT und PET/MRT stellen ganzkörper-4D-Datensätze zur Extraktion lokaler physiologischer und biologischer Parameter bereit, die letztendlich Biopsien ersetzen werden.
- PET/CT, PET/MRT und optische Verfahren sind die Basis für die virtuelle/Erweiterte Realität („Augmented Reality“) in Diagnostik und Therapie.
- Die Bilder müssen Bestandteil der Strategie zur gezielten, präzisen, individuell-angepassten und damit besten Therapie für die Patienten werden.
- Die Multimodalität der Verfahren wird zu einem immanenten Bestandteil zur Führung der minimal-invasiven und Roboterchirurgie, Strahlen- und Endoradionuklidtherapie auf makro- und mikroskopischem Niveau werden.

$$1 + 1 \Rightarrow 3$$