

# **NUKLEÁRIS MEDICINA**

**(klinikai molekuláris képalkotás és  
molekuláris alapú sugárterápia)**

Prof. Dr. Szilvási István  
Semmelweis Egyetem, ÁOK  
Nukleáris Medicina Tanszék  
2014

## **DEFINÍCIÓ**

Nyílt radioaktív izotópok alkalmazása  
diagnosztikai  
terápiás  
kutató  
orvosi tevékenység céljából

(„Zárt” izotópokkal: brachyterápia)

Diagnosztika: in vivo

(az in vitro: RIA+IRMA laboratórium)

## HEVESY GYÖRGY

Az izotópok kémiai (és biológiai)  
tulajdonságai azonosak

Biológiai rendszerekben először (1924)

A nyomjelző (tracer) elv

Követhetők a folyamatok

A nukleáris medicina „atyja”

Kémiai Nobel díj 1943



## RADIOIZOTÓPOK A MEDICINÁBAN

Izotóp:        proton-neutron arány, ha instabil: radio  
                 azonos proton: kémiailag azonos!

Radioaktív izotópok: magátalakulás

                          következmény: sugárzás

                          részecske sugárzás

                          elektromágneses sugárzás

Mesterséges radioizotópok

                  neutron többlet: atomreaktor (maghasadás)

                  proton többlet: ciklotron

## ORVOSI IZOTÓPOK bomlásmódjai

Neutron felesleg:

béta részecske („elektron” a magból)

kísérő gamma (a magból!)

ami lehet metatabil

Proton felesleg:

- pozitron: elektronnal annihiláció ( $2 \times 511$  keV)

- elektron (K) befogás: karakterisztikus rtg

kísérő gamma

- alfa sugárzás (hélium atommag)

(kísérő gamma)

Részecske sugárzás: terápiára (elnyelődik, LET érték

Elektromágneses sugárzás: detektálással diagnosztikára

## A LEGFONTOSABB RADIONUKLIDOK

**Diagnosztika:** gamma, karakt.rtg, annihiláció

Tc-99m, I-131, Xe-133                      gamma

Ga-67, In-111, I-123, Tl-201    rtg+gamma

C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68 annihiláció

**Terápia:** részecske sugárzás

béta: Y-90, I-131, Sm-153, Re-186,-188...

alfa-sugárzók is: Bi-213, Ra-223, At-211...

## **A Tc-99m ELŐNYEI**

a SPECT diagnosztika 80 %-ában

**Fizikai:** detektálásra optimális

140 keV gamma kamera: 70-400 keV  
monoenergetikus (energia-ablak:  $\pm 10\%$ )

**Biológiai:** alacsony sugárterhelés

beadható aktivitásmennyiség! (Poisson)  
„tisztá” gamma (Mo-99-ből) és T1/2: 6 ó.

**Praktikus**

generátorból (Mo-99) eluálás, fiz.sóval (!)  
stabil komplexképző (direkt v. liganddal)

## **Mikor nem Tc-99m a jelzés** a SPECT diagnosztikában?

**Nem jelezhető**

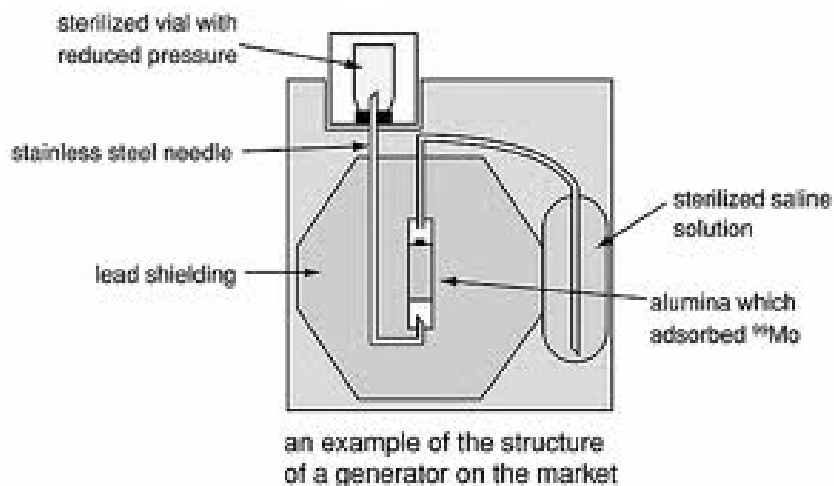
pl. glükóz  
(általában a biomolekulák)

**Túl lassú a biológiai folyamat**

pl. mellékvesekéreg szteroid szintézis

## A Tc-99m GENERÁTOR

T  $\frac{1}{2}$ : 2.75 nap (heti szállítás)



## A Tc-99m GENERÁTOR és „hideg” kitek



## **RADIOFARMAKONOK**

**Szerv-, szövet-, molekuláris funkció-specifikus**  
radioizotópot tartalmazó vegyület

Legtöbbször jelzőként, ritkán önmaga

(pl. I-131, Rb-82, Sr-89, Ra-223,...)

Funkciók: szervfunkciók, molekuláris folyamatok

Ezért: Diagnózisban a funkció vizsgálata (kvantitatív)  
és szöveti karakterizálás

Terápia: célzott, szelektív (nagy dózis!)

Radionuklid

csak a detektáláshoz (és)/ vagy a terápiára

Theragnosticumok pl. radiojód: I- 123 -124 -125 -131

sms ligandum In-111, Tc-99m, Ga-68,  
Y-90, Lu-177, Bi-213,

## **A RADIONUKLID a radiofarmakon**

F-18-Natriumfluorid

Cr-51-Natriumchromát

Ga-67-gallium-citrát

I-123-, I-124-, I-131-Natriumjodid

Tl-201-Thalliumklorid, Rb-82-klorid

Xe-133

Ra-223-diklorid

## BIOLÓGIAI MECHANIZMUSOK

Fizikai mozgás	SLN, bélvérzés, tüdő
Kompartment	MUGA vérpool
Diffúzió	DTPA, ventiláció
Kémiai kötődés	MDP, PIB
Fagocitózis	kolloid, lép
Sejt	leukocyta
Exkréció	HIDA, EC
<i>Aktív transzport</i>	<i>pajzsmirigy, adrenerg</i>
<i>Metabolizmus-enzim</i>	<i>FDG, FET, FCH, FLT,..</i>
<i>Antigén</i>	<i>antitest, fragment, peptid</i>
<i>Receptor</i>	<i>ligandum</i>
<i>Béta-amyloid</i>	<i>florbetapir</i>
<i>Egyéb</i>	<i>hypoxia, angiogenesis, ...</i>

## A RADIOFARMAKOLÓGIA FEJLŐDÉSI IRÁNYAI

Specificitás!  
Molekuláris imaging  
(az életfolyamatok molekulái)

Receptor - ligandum  
Antigén - Antitest  
Enzim - Szubsztrát

## **A MOLEKULÁRIS IMAGING**

(A radiofarmakonok is molekulák, de:)

Molekuláris imaging:

sejt és molekuláris szintű folyamatok szintjén

Vezérhajója a nukleáris medicina

(elsősorban a PET, mert biomolekulák)

Oka: 1. anyagmennyiség: pico-nano-femtomoláris

2. nagyszámú biomolekula jelezhető

Több ezer potenciális target,

de a klinikumban melyik hasznos?

Ma kb. 30-40 target

## **DETEKTÁLÁS**

### **Képképző berendezések**

**Gamma kamera** (H. Anger, 1957)

Szcintillációs kamerák, látómező

detektorok fejlődése: kristály, digitális,  
korrekciók, félvezető, dedikált,..

üzemmódok: statikus és dinamikus

spot, teljes-test, SPECT, kapuzott

**Pozitron kamera (PET)**

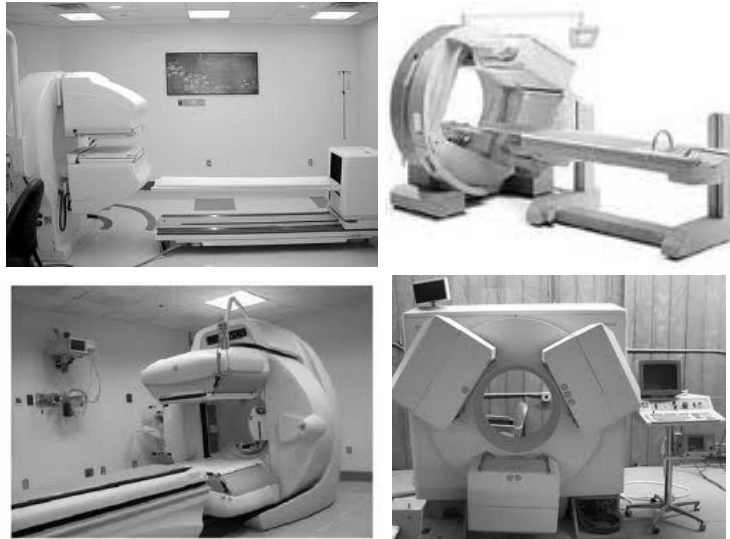
(M.M.Ter-Pogossian – M.E.Phelps)

BGO, GSO, LYSO, blockdetektorok,

16-21 cm axiális, 3D adatgyűjtés



## **GAMMA KAMERÁK (SPECT)**



## **GAMMA KAMERA (SPECT)**

Körbe forog (lépések, folyamatos)

circuláris, elliptikus (közel!)

64-128 vetületi kép

Rekonstrukció:

iteratív, filterezett visszavetítés

Korrekciók:

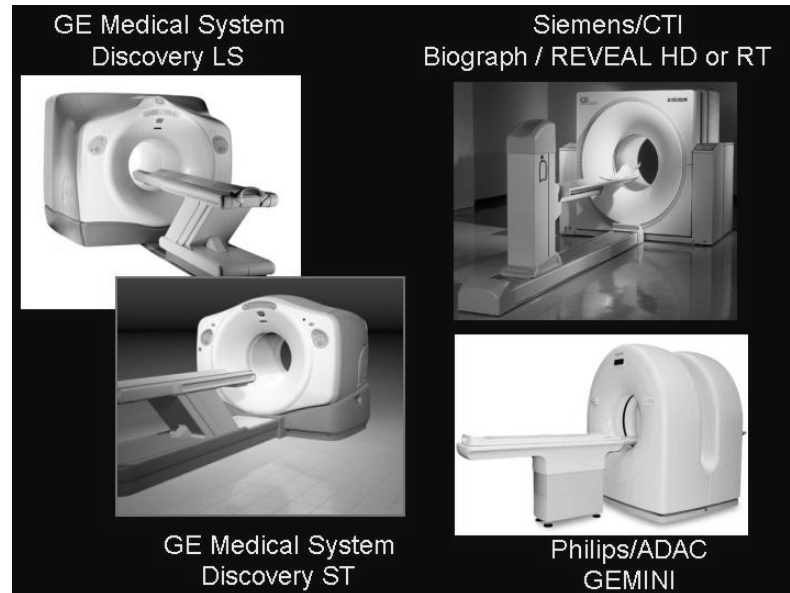
attenuáció, Compton, detektor-válasz

Metszeti képek

transversalis, coronalis, sagittalis

3 D kijelzés

## PET/CT BERENDEZÉSEK 2003



## A PET ELŐNYEI a SPECT-tel szemben

Érzékenyebb: nincs kollimátor!

Felbontóképesség (műszaki, ill. biológiai)

SPECT: 10 mm, PET: 3-5 mm

szoftverek, detektorok

(kisállat SPECT ill. PET: 1 mm alatti)

Kvantitatív (a SPECT nehezebben)

abszolút is (pl. mL/min/g, mol/min/g)

Dinamikus tomográfia

**Biomolekulák jelzése!!! Ez a lényeg.**

C-11, N-13, O-15, F-18, Ga-68....

## **HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK I. SPECT/CT, PET/CT**

### **Hibrid berendezések: különböző modalitások**

„szimultán” a funkció és a morfológia  
azonos gantry-n  
(ha külön: szoftveres fúzió, pontatlanabb)  
a beteg azonos helyzete, fiziológiai állapota

### **A CT szerepe:**

1. Anatómiai lokalizálás, ezáltal fajlagosabb
2. Attenuáció korrekció: gyors és pontos  
NEM diagnosztikai CT!  
„low dose” a beteg sugárterhelése

## **A SPECT/CT KLASSZIKUS INDIKÁCIÓI**

- Lokalizálás  
Onkológia:  
pajzsmirigyrák, pheochromocytoma, NET,  
SLN  
Nem onkológiai:  
parathyreoidea, leukocytia, benignus csont
- Attenuáció korrekció  
Kardiológia (myocardiális perfúzió)  
szöveti sugárgyengítés korrekciója  
kvantitatív vizsgálatokhoz

## SPECT/CT BERENDEZÉSEK kórélettan és anatómia



Siemens  
Symbia



Philips  
Precedence



GE Discovery  
NM/CT 670



Mediso  
AnyScan SC

## HIBRID: 1 + 1 = 3

- A NM (SPECT, PET) javul  
érzékenysége nő  
fajlagossága nő (fiziológiás?)
- A CT javul fajlagossága nő
- Gyorsabb kivizsgálás
- Diagnosztikai CT indikációja ?

## **HIBRID KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK II. PET-MR**

**Az MR előnyei:**

- Lágyrész kontraszt kiváló
- Sugárterhelése nincs

**De:**

- Attenuáció korrekció (?)
- A vizsgálat időtartama, szekvenciák ?
- Klinikai indikációk ?
- Költség-hatékonyság ??

**Kutatás !**

## **KLINIKAI INDIKÁCIÓK ?**

**2 drága berendezés!**

- Pediátria (sugárérzékenység!)
- Mamma, Neurológia, Kardiológia
- Onkológia:

medence, fej-nyak, lymphoma

MR egyéb lehetőségei?

arterial spin labeling

proton spectroscopy

diffusion-tensor imaging

STIR, DWI, ADC, stb....

## NEM-KÉPALKOTÓ BERENDEZÉSEK IS

Ex vivo biológiai minták mérése („üreges kristály”)

szérum, vizelet

clearance, Schilling test

Kisméretű detektorok

Funkció (pajzsmirigy, szív, vese)

### Lokalizálás

intraoperatív szondák

(sőt kisméretű kamerák is)



## INTRAOPERATÍV SZONDÁK

- Térbeli felbontás (kollimálás)
- Érzékenység
- Energiafelbontás
- Tc99m - Technetium-99m
  
- I-125, I-131, In-111, F-18, Ga-68
- Tc-99m !!

## **A NM DIAGNOSZIKAI MÓDSZEREK ELŐNYEI**

Szöveti karakterizálás, Identifikálás (sokoldalú)  
mi a radiológiai képlet ?

Funkció vizsgálata (molekuláris is)

Kvantitatív

pl. vese: %, clearance, transit-idő...

pl. PET: SUV, absz.: pl. mol/min/g...

Noninvazív

általában iv. injekció + sugárterhelés  
nem toxikus

## **A NM DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK HÁTRÁNYAI I.**

A geometriai felbontóképesség korlátozott  
csak a célszerv, célfolyamat ábrázolódik  
amiben a radiofarmakon résztvesz  
anatómia? lokalizálás?

- műszaki paraméter

- humán vizsgálatban: a kontraszt számít

pl. pajzsmirigyben apró forró göb!

de nagy inhomogén májban kiesés?

## **A NM DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK HÁTRÁNYAI II.**

Sugárterhelés

Gamma sugárzás	1- 7 mSv
Annihilációs sugárzás	5-10 mSv
K-elektron, belső konverzió	15 mSv

Dózis-csökkentés!

Sugárvédelmi alapelvek

indikáció! nem-ionizáló! ALARA !

aktivitásmennyiség: csak referencia-szintek

Instrumentáció fejlődik (hardware, software)

## **FUNKCIONÁLIS DIAGNOSZTIKA**

- Szervek: szervműködés  
pl. vese (glomeruláris, tubuláris)
- Szöveti: karakterizálás  
pl. antigén, receptor
- Molekuláris: biomolekulárs folyamatok  
pl. NIS, glükózfelvétel, apoptózis
- Gén:  
DNS („nukleáris”), RNS leképezés ?  
(leginkább proteinekkel)



## **A NM HELYE A KÉPALKOTÓ DIAGNOSZTIKÁBAN**

- Funkcionális képalkotás  
funkció, biológiai karakterizálás
- Radiológiával  
szoros együttműködés !
- Feladatok a betegellátásban  
diagnosztikai algoritmusok  
folyamatos változásban (pl. PET/MR)  
szakorvosképzésben is

## **MOLEKULÁRIS IMAGNG TÍPUSAI**

**Enzim – alapú**

FDG, FEC, FET, FLT, FDOPA

**Transzport protein**

I-123, -124, -131, MIBG

**Receptor – alapú**

somatostatin, dopamin, ösztrogén, HER2

**Antigén – alapú**

PSA, CEA, TAG72, CD20

**Depozitum – alapú**

beta-amyloid

## TÁVLATOK I.

KÓRFOLYAMAT	MOLEKULA
■ Apoptosis	Annexin V, ML
■ Angiogenesis	VEGF, integrinek
■ Hypoxia	misonidazol, FMISO
■ MDR	sestamibi
■ gyógyszerkutatás	gyógyszer
■.....	.....

## TÁVLATOK II.

### **Génállomány leképezése**

F-18 oligonukleotidok („nukleáris”)  
komplementer bázispárok  
onkogének ábrázolása, lokalizálása  
a mRNS antisense könnyebb  
legkönnyebb a protein-termék kimutatása  
(antigén, receptor, enzim, transporter)

### **Génexpresszió leképezése**

(génterápia - riporter gén)  
pl. HSV-Tk co-expressziója révén, ami  
pl. F-18-deoxitimiddel kimutatható