

Neues aus der Nuklearmedizin



Professor Dr. Torsten Kuwert

In den vergangenen Jahren sind Hybridgeräte entwickelt worden, die die nuklearmedizinischen Schnittbildmethoden Positronen-Emissionstomographie (PET) und Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) mit der „klassischen“ auf Röntgenstrahlen basierenden Röntgencomputertomographie (CT) kombinieren. Die mit diesen Kamerasystemen leicht mögliche Fusion der molekularen und strukturellen Bilddatensätze erhöht die diagnostische Genauigkeit nuklearmedizinischer Verfahren erheblich. Neben der F-18-Deoxyglukose (18-FDG), dem bisherigen Standardtracer für die PET-Diagnostik in der Onkologie, treten zunehmend neue, tumorspezifischere PET-Radiopharmaka wie etwa das F-18-Fluorethyltyrosin (FET) zur Diagnostik von Hirntumoren und die radioaktiv markierten Cholin-Derivate, die ein Restaging des Prostatakarzinoms bei steigendem Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) ermöglichen. Weitere Beispiele hierfür sind die mit Ga-68 markierten Somatostatin-Rezeptor-bindenden Peptide und das F-18-DOPA, die zum Staging neuroendokriner Tumoren eingesetzt werden. Auch in der therapeutischen Nuklearmedizin haben neue Verfahren Einzug gehalten: Hierzu gehören die Radioimmuntherapie rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphome, die Radiorezeptortherapie neuroendokriner Karzinome und auch die selektive interne Radiotherapie (SIRT) inoperabler hepatischer Tumoren und Metastasen. Sowohl PET/CT und SPECT/CT als auch die neuen nuklearmedizinischen Therapien sind aus der Maximalversorgung nicht mehr wegzudenken.

Fusionsbildgebung

Radioaktive Substanzen können bereits in sehr geringer Konzentration nachgewiesen werden. Die hohe Empfindlichkeit nuklearmedizinischer Detektoren erklärt, warum die nuklearmedizinischen Verfahren derzeit am besten dazu geeignet sind, molekulare Reaktionen im Körper von Patienten abzubilden. Hierzu werden zunehmend nuklearmedizinische Schnittbildverfahren wie die Positronen-Emissionstomographie (PET) oder die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) eingesetzt. Ein typisches Beispiel für die molekulare Bildgebung ist die Darstellung des Glukosemetabolismus mit Hilfe des radioaktiven Indikators F-18-Deoxyglukose (FDG) und der PET. FDG wird über die Glukosetransporter in Zellen eingeschleust und in der Hexokinasereaktion phosphoryliert. Das dabei entstehende FDG-Phosphat wird jedoch nicht weiterverstoffwechselt, sondern akkumuliert intrazellulär [1]. Mit Hilfe einer PET-Kamera kann dann die Verteilung dieses Radiopharmakons abgebildet werden. Die Höhe der Anreicherung korreliert mit der Aktivität der Transporter und der Hexokinase und reflektiert damit den Glukosemetabolismus. Gewebe mit hohem Energiestoffwechsel wie etwa viele

bösartige Tumoren lassen sich deshalb mit der FDG-PET hervorragend darstellen. Entsprechend hat sich dieses Verfahren in der Maximalversorgung tumorkranker Patienten inzwischen international etablieren können und wird auch in Deutschland zunehmend in diesem Indikationsbereich eingesetzt.

Dadurch, dass sich die Radiopharmaka häufig nur in ihrem Zielgewebe und den sie ausscheidenden Organen konzentrieren, kommt es bei nuklearmedizinischen Verfahren nur zu einer unvollkommenen Abbildung der Körperstruktur. Dieser Umstand hat die Genauigkeit nuklearmedizinisch-diagnostischer Verfahren bisher deutlich reduziert. Radiologische Verfahren wie die Röntgencomputertomographie („klassisches“ CT) eignen sich schlecht zur molekularen Bildgebung im klinischen Kontext, sind aber hervorragend geeignet, morphologische Bilddatensätze zu generieren. Es lag deshalb nahe, Geräte zu entwickeln, die sowohl radiologische als auch nuklearmedizinische Bilddatensätze in einem Untersuchungsgang akquirieren.

Vor etwa zehn Jahren wurde dieser Gedanke erstmalig mit der Entwicklung der so genannten PET/CT-Hybridkameras, die zwei Untersuchungsmethoden in einem Gerät kombinieren,

in die Tat umgesetzt [2]. Mit diesen Kamerasystemen wird zuerst eine PET-Untersuchung durchgeführt und dann direkt im Anschluss eine CT-Untersuchung. Da die Patientenpositionierung für beide Untersuchungen die gleiche ist, sind die akquirierten Datensätze leicht fusionierbar und Tracer-Mehranreicherungen im PET lassen sich dank der überlagerten CT exakt anatomisch lokalisieren.

Seit zirka acht Jahren sind PET/CT-Hybridkameras auch kommerziell erhältlich und stellen den Goldstandard dieser Technologie dar (Abbildung 1 a bis c). Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass ihre diagnostische Genauigkeit – je nach Fragestellung – zwischen 20 und 40 Prozent über derjenigen der reinen PET-Geräte liegt [3, 4]. Weiterhin ermöglichen die PET/CT-Hybridkameras eine Abkürzung des Untersuchungsganges, da in einer Untersuchung sowohl eine PET als auch eine diagnostische CT durchgeführt werden können.

Konventionelle nuklearmedizinische Untersuchungen sind immer noch deutlich häufiger als Untersuchungen mit PET. Hierzu zählen unter anderem die Knochen-, Schilddrüsen-, Lungen- und Herzzintigraphien. Die Darstellung der Verteilung der hierfür verwendeten, in



Abbildung 1 a: Planare Abbildung. FDG-PET-Untersuchung bei einer Patientin mit Bronchialkarzinom. Der Primarius liegt hilusnah rechts. Eine Absiedlung ist in Projektion auf das obere Mediastinum erkennbar (Pfeil).

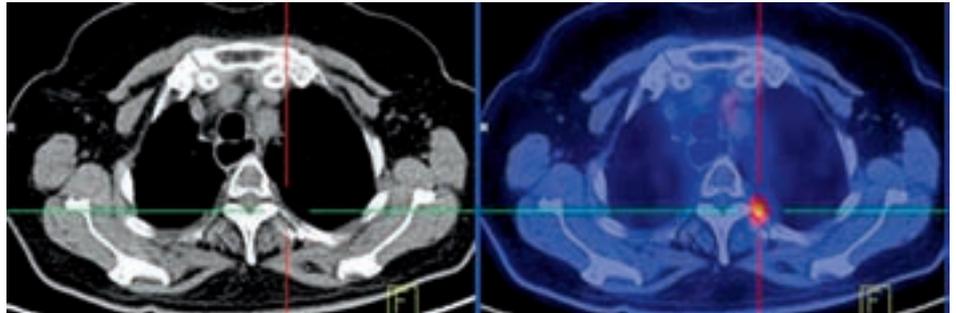


Abbildung 1 b: Die PET/CT-Fusion zeigt, dass es sich um eine ossäre Filia am Rippenansatz handelt (jeweils im Fadenkreuz).

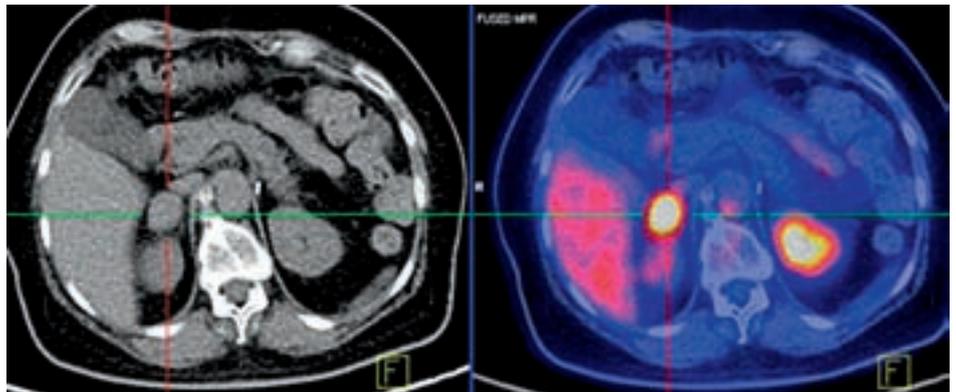


Abbildung 1 c: Zusätzlich ist auf den PET/CT-Fusionsbildern eine Nebennierenmetastase zu erkennen (jeweils im Fadenkreuz).

der Regel mit Technetium-99m markierten Radiopharmaka im Körper der Patienten erfolgt häufig auch computertomographisch durch die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT). Auch für die SPECT sind inzwischen Hybridgeräte, die das nuklearmedizinische Verfahren durch eine CT auf Basis von Röntgenstrahlen ergänzen können, entwickelt worden.

Die Knochenszintigraphie wird europaweit zirka 2,5 Millionen Mal jährlich durchgeführt und ist damit die häufigste nuklearmedizinische Untersuchung. Dieses Verfahren wird zum Staging insbesondere des Brustkrebses, des Prostatakarzinoms und von Bronchialkarzinomen eingesetzt. Wenngleich es zum Nachweis ossärer Metastasen recht sensitiv ist, ist seine Spezifität eingeschränkt. Ursache hierfür ist der Umstand, dass die Tc-99m-Polyphospho-

nate sich auch in den mit dem Alter an Häufigkeit deutlich zunehmenden degenerativen Veränderungen des Skelettsystems anreichern. Mit der SPECT/CT, einer Kombination der nuklearmedizinischen SPECT mit der röntgenbasierten Computertomographie, lässt sich die Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Befunden unmittelbar in einem Untersuchungsgang treffen (Abbildung 2 a und 2 b). So konnte gezeigt werden, dass die Anzahl unklarer knochenszintigraphischer Befunde beim Staging von Tumoren durch die Verwendung der SPECT/CT-Kombinationsgeräte von zirka 30 Prozent auf zirka fünf Prozent abnimmt [5]. Auch bei den orthopädischen Erkrankungen führt die SPECT/CT-Fusionsbildgebung zu einer deutlichen Verbesserung der Diagnostik, da Mehranreicherungen exakt anatomisch lokalisiert und damit besser interpretiert werden können [6]. Typische Beispiele hierfür sind die durch die

SPECT/CT deutlich bessere Möglichkeit, Facetengelenksarthritiden zu lokalisieren, ferner auch die durch die Hybridbildgebung genauere Abgrenzung zwischen degenerativen, entzündlichen und neoplastischen Veränderungen des Skelettsystems.

Weitere Anwendungsgebiete der SPECT/CT-Bildgebung sind die Tumorszintigraphien. Analog zur Knochenszintigraphie verbessert auch hier die SPECT/CT die diagnostische Genauigkeit erheblich [3, 4]. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass durch Einsatz der SPECT/CT im Rahmen der Radiojoddiagnostik bei etwa jedem vierten Schilddrüsenkrebspatienten für seine Behandlung relevante Zusatzinformationen gewonnen werden können.

Die Hybridbildgebung hat die Genauigkeit nuklearmedizinischer Verfahren innerhalb der



Abbildung 2 a: Knochenszintigraphie bei einer Patientin mit Mammakarzinom. In der unteren Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule sind malignitätsverdächtige Mehranreicherungen erkennbar.

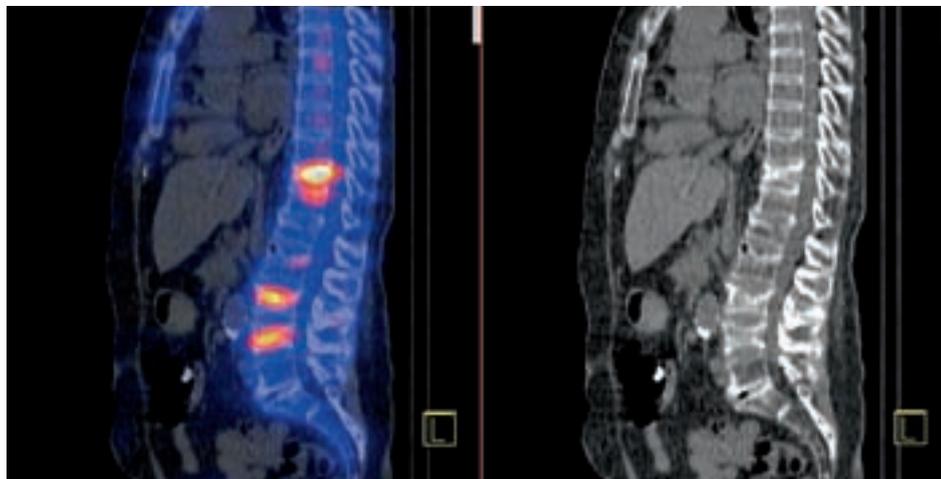


Abbildung 2 b: Die SPECT/CT-Fusion identifiziert diese als Kompressionsfrakturen (links SPECT/CT, rechts CT).

vergangenen Jahre deutlich verbessert und zu einer Renaissance diagnostisch-nuklearmedizinischer Verfahren geführt. Sie führt zu einer Verwischung der Grenze zwischen den bildgebenden Disziplinen der Nuklearmedizin und Radiologie. Es ist damit zu rechnen, dass sich dieser Trend fortsetzt; auch Hybridgeräte zwischen Positronen-Emissions- und Magnetresonanztomographie (MRT) sind inzwischen kommerziell erhältlich [7]. Über die reine Kombination getrennt erhobener Datensätze hinaus, werden diese Kameras insbesondere auch neue Verfahren der molekularen Bildgebung durch Integration struktureller, funktioneller und molekularer Information ermöglichen. Es ist Gegenstand laufender Studien, ob sich MRT/PET-Kameras in der klinischen Routine durchsetzen werden und welchen Beitrag sie über PET/CT und SPECT/CT hinaus werden leisten können.

Neue PET-Radiopharmaka

FDG-PET wird insbesondere bei schnell proliferierenden Tumoren wie den Bronchialkarzinomen, dem Melanom, den kolorektalen Tumoren und den Kopf-Hals-Tumoren zur Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik eingesetzt. Bei einigen Tumorentitäten ist die Empfindlichkeit von PET allerdings eingeschränkt, da diese entweder nur einen geringen Glukosemetabolismus aufweisen oder das FDG-Phosphat relativ schnell verstoffwechseln. Beispiele hierfür sind die niedriggradig differenzierten Gliome, das Prostatakarzinom und die gut differenzierten neuroendokrinen Karzinome. Für einige dieser Tumorentitäten stehen jedoch neue PET-Radiopharmaka zur Verfügung:

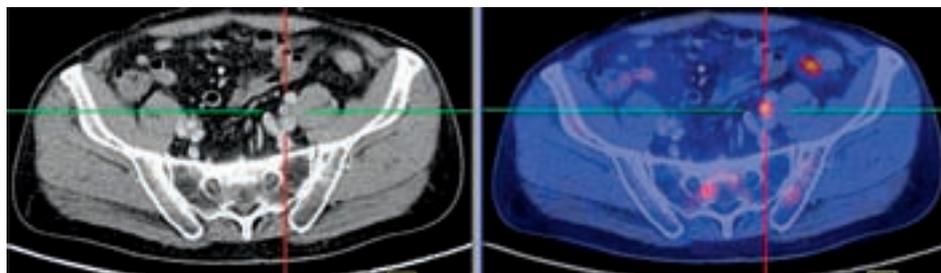


Abbildung 3: F-18-Ethylcholin-PET-Untersuchung bei einem Patienten mit Prostatakarzinom und Anstieg des PSA-Spiegels von 1 ng/ml auf 3 ng/ml binnen sechs Monaten. Neben einer unspezifischen Anreicherung im Darm ist eine iliakale Lymphknotenfilia zu erkennen (im Fadenkreuz, links CT, rechts PET/CT-Fusionsbild, jeweils in transaxialer Schnittführung).

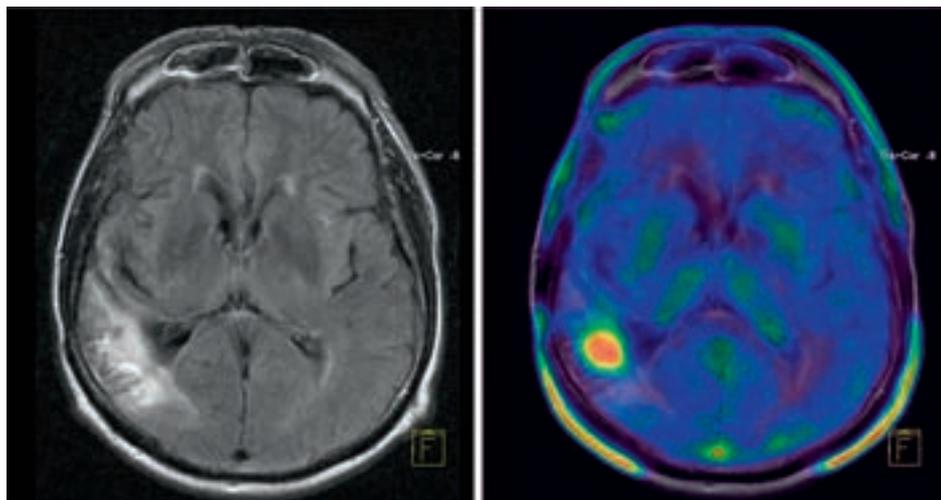


Abbildung 4: Transaxiales MRT (links) und F-18-Ethyltyrosin-PET/CT (rechts) in transaxialer Schnittführung bei einem Patienten mit Glioblastom in der Nachsorge nach Operation und Bestrahlung. Die lokal deutlich erhöhte Aminosäuretransportrate entspricht einem Rezidivtumor.

Für das Restaging von Prostatakarzinomen werden radioaktiv markierte Cholin-Derivate wie das F-18-Fluorethylcholin zunehmend verwendet [8]. Ihre Domäne ist der Einsatz nach Therapie des Primarius bei steigendem Spiegel

des prostataspezifischen Antigens (PSA; Abbildung 3). Die Empfindlichkeit der Cholin-PET zum Nachweis von Metastasen nimmt mit steigendem PSA-Spiegel zu und liegt zwischen 50 und 77 Prozent. Für die Spezifität dieses Ver-

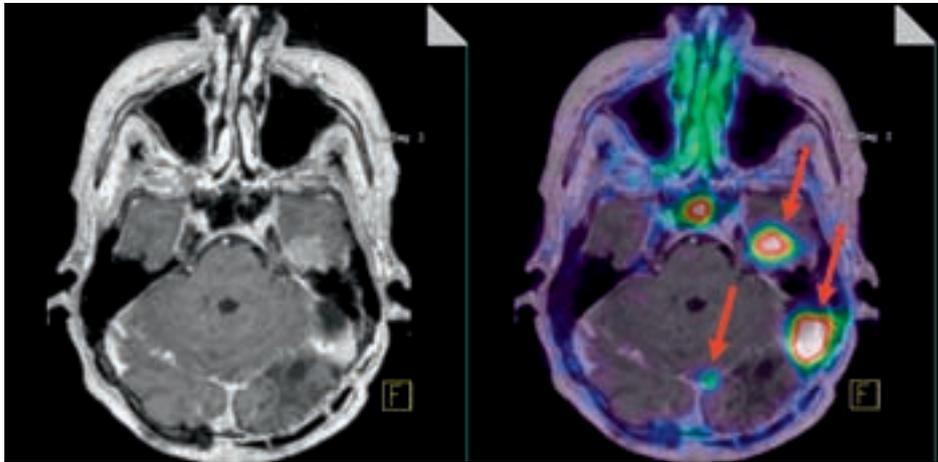


Abbildung 5: Transaxiales MRT (links) und Ga-68-DOTATATE-PET/MRT-Fusion (rechts) in transaxialer Schnittführung auf Kleinhirnhöhe bei einem multipel voroperierten Patienten mit Meningeom. Die Pfeile zeigen auf Somatostatin-Rezeptor-positive Rezidivtumoren, die Hypophyse (Sella turcica) reichert den Tracer physiologisch an.

fahrens werden in der Literatur Werte zwischen 90 und 96 Prozent berichtet. Diese Kennwerte sind deutlich höher als die entsprechenden Angaben für CT und MRT. Häufig ist die Cholin-PET das einzige bildgebende Verfahren, das den Metastasennachweis führen kann. Letzterer hat häufig auch therapeutische Konsequenzen wie etwa diejenige einer Nachbestrahlung oder einer erneuten Operation des Patienten.

Gliome zeichnen sich durch eine hohe Aminosäure-Transportrate aus und sind deshalb der Diagnostik durch radioaktiv markierte Aminosäuren zugänglich [9]. Die hierfür am häufigsten

verwendete Substanz ist das Fluor-18-Ethyltyrosin (FET). FET konzentriert sich auch in Tumoranteilen, die kein MRT-Kontrastmittel aufnehmen. Weiterhin ermöglicht es die Differenzierung zwischen Ödem und Tumorgewebe, die mit MRT häufig problematisch ist. Eine wichtige, klinische Indikation für die FET-PET ist dementsprechend die Bestimmung der Ausdehnung von Gliomen, beispielsweise vor Operation oder Strahlentherapie. Erste Daten einer allerdings retrospektiven Studie haben gezeigt, dass anhand der FET-PET bestrahlte Gliompatienten signifikant länger leben als solche, bei denen die Bestrahlung ohne die Integration der

PET-Information erfolgte [10]. In einer derzeit in Deutschland durchgeführten prospektiven multizentrischen Studie wird diese Beobachtung geprüft. Mit der MRT können Strahlentherapien nur schwer von Gliomrezidiven differenziert werden. Die FET-PET ist von dieser Einschränkung weniger betroffen, sodass auch die Rezidivdiagnostik von Gliomen eine Indikation für dieses neue PET-Radiopharmakon darstellt (Abbildung 4).

Neuroendokrine Karzinome haben eine interessante Biochemie. Sie exprimieren insbesondere sehr viele Signaltransduktionsproteine, die mögliche Zielstrukturen für die Radiopharmaka sind. Ein Beispiel hierfür sind die Somatostatinrezeptoren. Aus der SPECT ist bereits die Verwendung radioaktiv markierter, an diese Rezeptoren bindender Octreotid-Derivate bekannt. Auch für die PET gibt es inzwischen entsprechende Radiopharmaka wie das Gallium-68-DOTATATE und das Gallium-68-DOTATOC [11]. Diese lassen den Nachweis von Absiedlungen neuroendokriner Karzinome mit größerer Genauigkeit zu als die entsprechenden SPECT-Verfahren. Ein weiterer Tumortyp, der Somatostatinrezeptoren exprimiert, sind Meningeome, die dadurch auch der PET-Diagnostik zugänglich werden (Abbildung 5). Zusätzlich lässt sich bei neuroendokrinen Tumoren auch Fluor-18-markiertes DOPA verwenden [12, 13]. Mit dieser Substanz lassen sich insbesondere auch solche neuroendokrinen Karzinome wie das Insulinom darstellen, die keine oder nur eine geringe Dichte von Somatostatinrezeptoren aufweisen.

Anzeige

Sucht, Depression, Angst, Burn-out

Zurück ins Leben

Beratung und Information

0800 32 22 32 2

(kostenfrei)

Unsere privaten Akutkrankenhäuser:

Schwarzwald, Weserbergland,
Berlin/Brandenburg

www.oberbergkliniken.de

Sofortaufnahme – auch im akuten Krankheitsstadium.
Hochintensive und individuelle Therapien für Privatversicherte und Beihilfeberechtigte. Wir helfen bei der Klärung der Kostenübernahme.


Oberberg
Psychotherapie · Psychiatrie · Psychosomatik

Die oben genannten Beispiele belegen die wissenschaftliche Dynamik des mit der Neuentwicklung von Radiopharmaka befassten Fachgebietes der Radiopharmazie. Dieses bezieht seine Anregungen inzwischen vor allem aus der molekular orientierten Erforschung von Krankheiten. So werden in der molekularen Medizin zunehmend diejenigen Makromoleküle identifiziert, die eine Schlüsselrolle in der Pathogenese einnehmen. Diese stellen mögliche Zielstrukturen für die Entwicklung neuer nuklearmedizinischer Kontrastmittel (Tracer) dar. Ein rezentes Beispiel für die Umsetzung dieses Prinzips in die nuklearmedizinische Praxis ist die Entwicklung von PET-Radiopharmaka, die an das den Morbus Alzheimer auslösende Protein, das Amyloid, binden [14]. Die Wertigkeit dieser so genannten Amyloidtracer zur Frühdiagnostik dieser Erkrankung ist derzeit noch Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Weitere entsprechende Neuentwicklungen stellen Radiotracer dar, die mit Schlüsselproteinen der Tumorangionese interagieren [15]. Auch diese befinden sich allerdings noch nicht im klinischen Routineeinsatz.

Nuklearmedizinische Therapie

Seit vielen Jahrzehnten ist die Radiojodtherapie von Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenkrebs eine wichtige Säule der therapeutischen Nuklearmedizin. Weitere, schon seit längerem praktizierte Verfahren sind die palliative Schmerztherapie mit offenen Radionukliden, die Radiosynoviorthese und die Therapie des Neuroblastoms mit radioaktiv markiertem Metajodbenzylguanidin (MIBG). Deutlich seltener werden maligne Pleura- und Peritonealergüsse durch Instillation von Betastrahlern

behandelt. Neben dieses Spektrum sind in den vergangenen Jahren unter anderem die im Folgenden beschriebenen Verfahren getreten:

Die Therapie rezidivierender und/oder therapieresistenter follikulärer Non-Hodgkin-Lymphome mit radioaktiv markierten Anti-CD-20 Antikörpern ist eine seit 2002 in Europa zugelassene Behandlungsform [16]. Mit diesem Verfahren lassen sich eine Remission fortgeschrittener Lymphome des genannten Typs und eine Verhinderung des Tumorprogresses in zirka 60 Prozent der Fälle erreichen. Seit kurzem wird dieses Radiopharmakon auch zur Konsolidierungstherapie bei diesem Tumortyp eingesetzt. Gegenstand derzeitiger Studien ist der Einsatz der Radioimmuntherapie noch früher im Krankheitsverlauf und ihre Kombination mit der Radiochemotherapie. Weiterhin richten sich aktuelle Forschungsbemühungen auf die Entwicklung neuer therapiefähiger, radioaktiv markierter Antikörper.

Durch die Verwendung von an Somatostatinrezeptoren bindenden therapeutischen Radiopharmaka wie des Yttrium-90-DOTATOC lassen sich fortgeschrittene neuroendokrine Karzinome zu ungefähr 30 Prozent in Remission bringen bzw. in weiteren 30 Prozent ihr Fortschreiten verhindern [17].

Die Behandlung hepatischer Absiedlungen, beispielsweise von kolorektalen Karzinomen, stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Neben der chirurgischen Behandlung sowie andere Ansätze lokaler Therapie ist jetzt auch ein nuklearmedizinisches Verfahren getreten, die so genannte selektive interne Radiotherapie (SIRT; [18]). Bei dieser Methode werden mit dem Betastrahler Yttrium-90 be-

ladene Partikel über selektiv in Äste der Arteria hepatica eingebrachte Katheter intraarteriell appliziert. Diese radioaktiven Partikel bleiben in den, den Arterien nachgeschalteten, Kapillarbetten hängen. Dadurch, dass Lebertumoren nahezu exklusiv über Äste der Arteria hepatica versorgt werden, das normale Lebergewebe jedoch vor allem über die Pfortader, können unter Schonung des gesunden Lebergewebes hepatische Tumoren selektiv verodet und bestrahlt werden. Klinische Studien zeigen sehr hohe Erfolgsraten dieses Verfahrens und belegen eine durchschnittliche Lebenszeitverlängerung durch SIRT um etwa sechs Monate für die meisten Indikationen. Neben den inoperablen hepatischen Absiedlungen kolorektaler Karzinome, des Mammakarzinoms und neuro-endokriner Tumoren, stellt auch das primäre hepatozelluläre Karzinom eine mögliche Indikation für die SIRT dar.

Danksagung – Der Verfasser dankt Dr. Daniela Schmidt von der Nuklearmedizinischen Universitätsklinik Erlangen und Professor Dr. Peter Bartenstein von der Nuklearmedizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die kritische Durchsicht des Artikels und für viele Anregungen. Professor Dr. Arndt Dörfler von der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Erlangen sei für die Überlassung der MRT-Bilddatensätze der Abbildung 4 und 5 gedankt und Professor Dr. Michael Uder vom Radiologischen Institut dieses Klinikums für die exzellente Kooperation beim Betrieb der Hybridgeräte.

Erklärung zu einem möglichen Interessenkonflikt: Der Verfasser bezieht gelegentlich Vortragshonorare von der Firma Siemens Medical Solutions. Zwischen dieser Firma und dem Verfasser besteht weiterhin eine enge wissenschaftliche Kooperation.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärztblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

*Professor Dr. Torsten Kuwert,
Nuklearmedizinische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen,
Telefon 09131 853-3411,
Fax 09131 853-9262,
E-Mail: torsten.kuwert@uk-erlangen.de*

Das Wichtigste in Kürze

Die Einführung der Hybridkameras für PET/CT und SPECT/CT hat die Genauigkeit der nuklearmedizinischen Diagnostik deutlich verbessert.

Neben die F-18-Deoxyglukose als PET-Radiopharmakon für die Tumordarstellung sind weitere, zum Teil tumorspezifischere Radiopharmaka wie die radioaktiv markierten Aminosäuren für die Diagnostik von Gliomen, die radioaktiv markierten Cholin-Derivate für das Restaging von Prostatakarzinomen und rezeptoraffine PET-Tracer für die Diagnostik neuroendokriner Tumoren getreten.

Innerhalb der vergangenen Jahre wurden neue nuklearmedizinische Therapieverfahren eingeführt, die die Behandlung der Non-Hodgkin B-Zell Lymphome, der neuroendokrinen Karzinome und inoperabler hepatischer Tumoren und Metastasen verbessern.