

Molekuláris Képalkotás

Funkcionális képalkotó eljárások,
multimodális módszerek



Máthé Domokos PhD

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Szerkezet

- Molekuláris képalkotás-miért ez a neve?
- Mi mindent alkalmazhatunk molekuláris képalkotásra (jelentősebb módszerek példákkal)?
- Áttekintés a kutatási/tudományos célú molekuláris képalkotó módszerekről
- A molekuláris képalkotás klinikai alkalmazásának jelene és jövője (szűrés, diagnosztika, személyre szabott terápia, monitoring/követés)
- A klinikailag legfontosabb molekuláris képalkotó módszerek jelenleg
PET, SPECT, MRI, Fluoreszcencia, Optikai Tomográfias eljárások
Onkológia, idegtudomány, kardiovaszkuláris medicina, reumatológia, endokrinológia, sebészet
- A funkcionális és a morfológiai adatok korrelációja
- PACS és a képszegmentáció/regisztráció klinikai haszna



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

• Molekuláris Biológia + In-Vivo Non-Invazív Kép?

“A képalkotás az időben és térben meghatározott információ kinyerésének tudománya minden fizikai szerveződési szinten”

(Dr. Elias Zerhouni, a NIH 14. igazgatója)

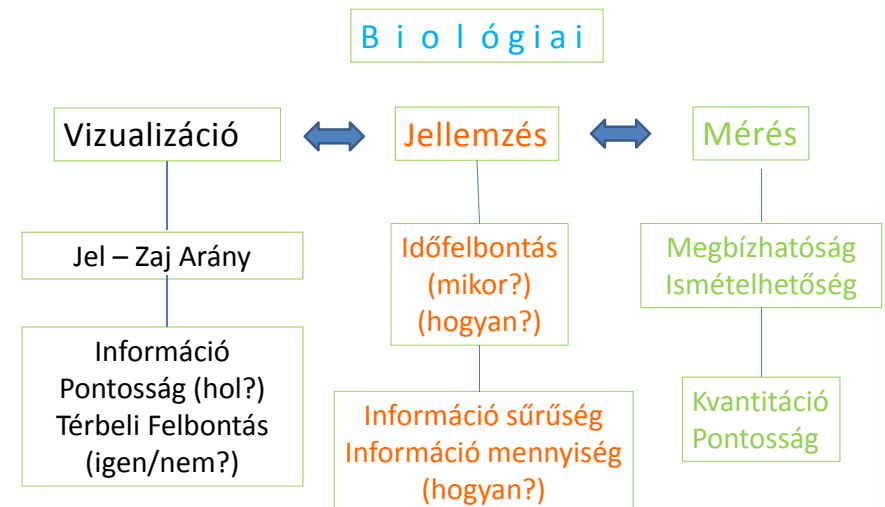
“Molekuláris képalkotásnak nevezzük a biológiai folyamatok molekuláris és sejt szintű **láthatóvá tételét**, **jellemzését** és **mérését** emberekben és más élő rendszerekben.”

(U.S. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Molekuláris Képalkotás Céljai:



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Molekuláris érzékenység

- Az adott képalkotó módszer legjellemzőbb adata, segítségével dönthetünk a felhasználásról

MOLECULAR SENSITIVITY in water" (Levin 2008)=

$$1 + (n \cdot N \cdot f \cdot V_{\text{roi}} \cdot [S^*k] \cdot t \cdot E_{\text{system}}) / A \cdot B_{\text{gr}}$$

n: sejt-koncentráció

N: a célmolekula darabszáma

f: az adott térrészbe bejutó kontrasztanyag hányada a beadott mennyiséghez képest

S*k: bomláskorrigált specifikus aktivitás

t: idő

E: a detekciós hatásfok

V: a vizsgálandó Region of Interest

A: a beadott aktivitás

B_{gr}: a háttér aktivitása



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

MIÉRT ÉRDEKES EZ EGY ORVOS (medikus) SZÁMÁRA?



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A gyógyszerfelfedezés és fejlesztés a molekuláris képalkotáson alapul.

Drug development:

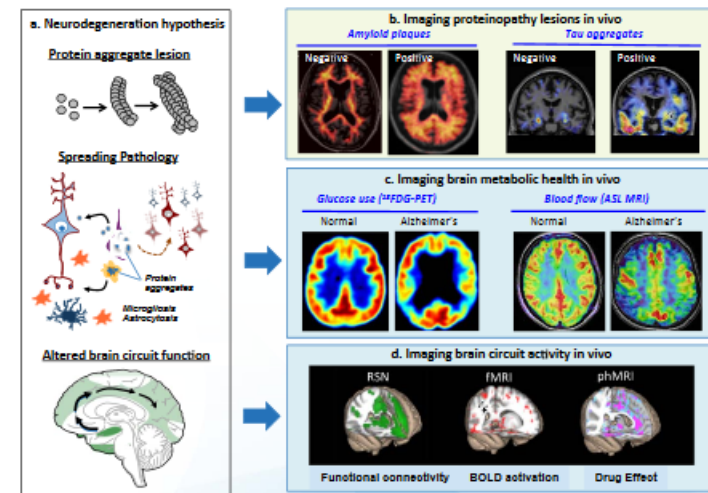
How to increase probability of success

- **Begin with disease-relevant biology**
- **Obtain rapid, robust human proof of concept (POC)**
 - De-risk late stage development costs
 - Pursue anti-sense oligonucleotide (ASO) or antibody approaches if target is amenable
- **Develop biomarker capabilities to overcome key challenges**
 - Biological (genetic) heterogeneity
 - Clinical heterogeneity
 - Inability to measure target engagement or the desired biological response
 - Inadequate measurements of disease progression



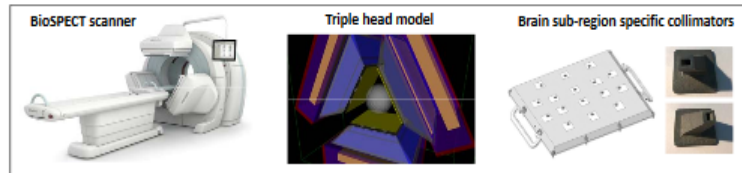
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Biogen is de-constructing neurodegeneration using molecular and functional neuroimaging

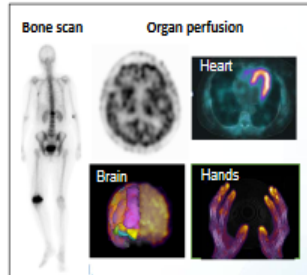


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

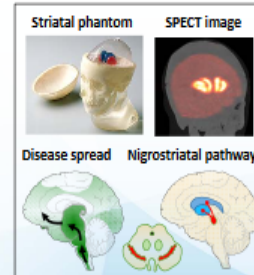
Novel scanner features for brain specific imaging applications



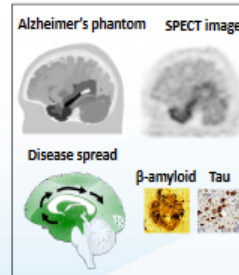
Body and head apertures



Striatum-specific aperture



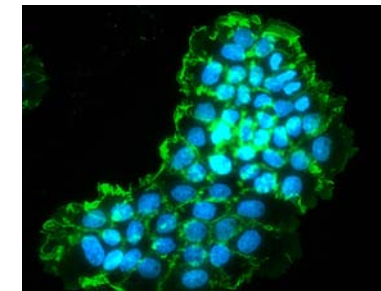
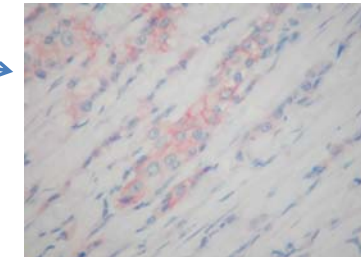
Cortex-specific aperture



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Immunhisztokémia, Immun-fluoreszcencia Mikroszkópia

IHC: PI. célzott antitest kötődik a szomatostatin 2a receptorokhoz melyek insulinoma sejtekben túl-termeltek (300x, H&E ellenfestés, az immunreakciót VÖRÖS színnel hívtuk elő)

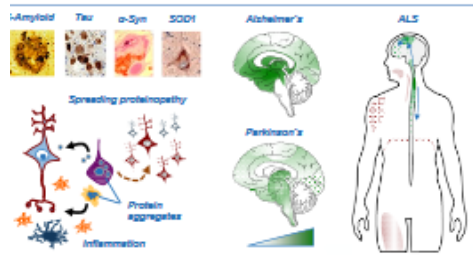


A431 epithelialis cc. tumor sejtek, magfestés Hoechst-kékkel, a sejtmembrán foszforilált EGF receptorjai zölden fluoreszkálnak, mert az antitesteket DyLight festékmolekulával jelezték, mely 488 nm-en fluoreszkál



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Emerging neurodegeneration knowledge



Emerging capabilities



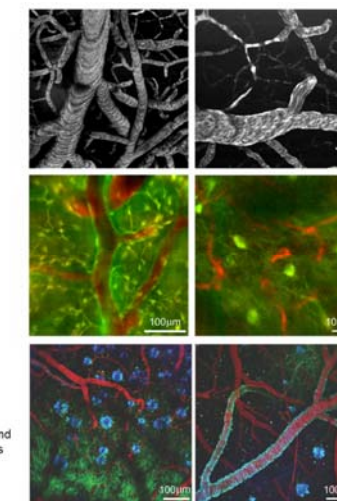
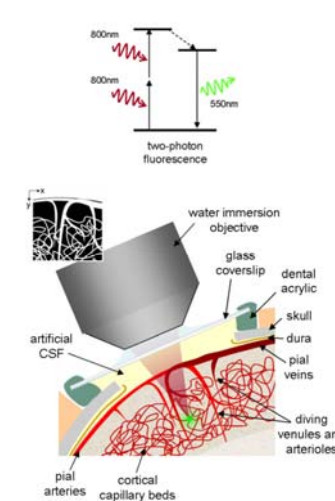
Innovative biomarker technologies



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

In vivo kétfoton mikroszkópia

jobb J/Z arány
növelt felbontás



VVS áramlási mintázat az erekben

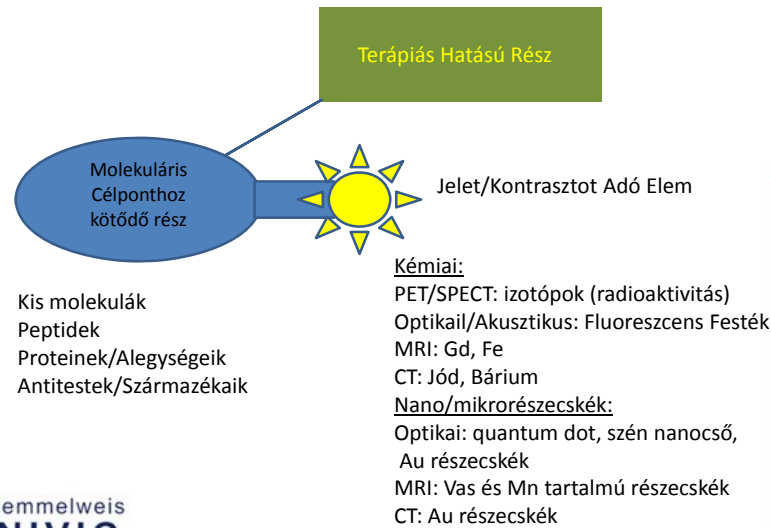
Erek és neuronok (dextrán-Texas Red és GFP-TG egér)

Amiloid plakkok (kék), Erek (vörös), Neuronok (zöld)



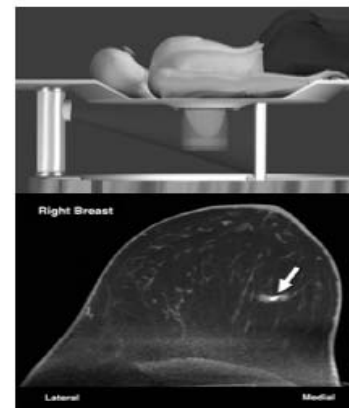
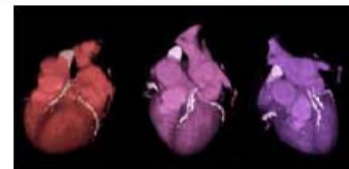
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Molekuláris Képkalkító Kontrasztanyagok Szerkezete

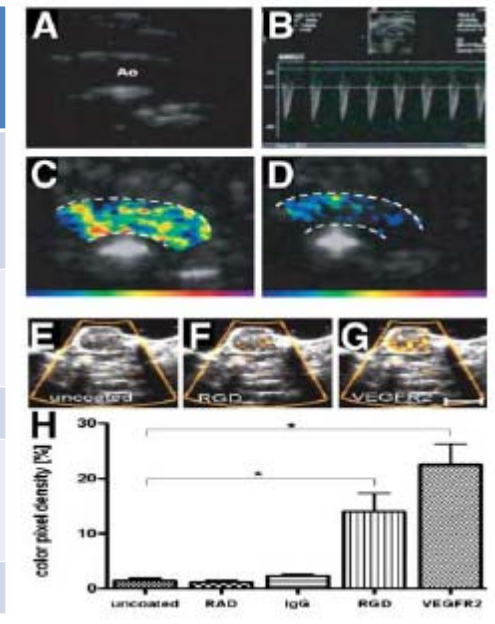


Modalitás	Előnyei	Hátrányai	Fontos kontrasztanyag/jel	Klinikai alkalmazás példái
CT	Any image depths Good time resolution Perces kép-idők Közepesen drága Anatómiai módszer	Sugárterhelés Rossz lágyrészt kontraszt Jelenleg csak anatómiai és funkcionális képek.	Ba, I, Kr, Xe	Tumor perfúzió,
PET	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkítás Kvantitatív mérések Kombinálható CT/MRI-vel	Sugárterhelés Drága Milliméteres felbontás Hosszabb képidő (perc-óra)	C-11, F-18, Ga-68, Cu-64, Zr-89	FDG-PET tumor staging, különböző betegségek diagnosztikája
SPECT	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkítás Kvantitatív mérések Multiplex Teragnosztika Kombinálható CT-vel	Sugárterhelés Szubmilliméteres-milliméteres felbontás Hosszabb képidők	Tc-99m, I-123, In-111, Lu-177	Molekuláris diagnosztika Radioterápia (NHL, NET, pm. cc.)
MRI	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkítás Nincs ionizáló sugárzás Kítunó lágyrészt kontraszt	Drága Hosszú képidők Korlátozott érzékenység	Gd ³⁺ , vas-oxid részecskék (SPIO, USPIO)	Prostata daganat nycs. met. Fokális májleziók Szív perfúzió
MRS	Nincs ionizáló sugárzás Egésztest-képkalkítás	Drága Hosszú képidők Kis érzékenység	Kolin, laktát, kreatin, lipidek, N-acetil-aszpartát	Agytumorok anyagcseréje Alzheimer-kór követése
UH	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/valós idejű képkalkítás Nagy térbeli felbontás Olcsóság Nagy érzékenység	Egésztest-képkalkítás nincs Kontrasztanyagok csak az érendszerre Operátor-függő	Mikro-buborékok	Fokális májleziók, echokardiográfia, Tumor perfúzió
Optikai módszerek	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/valós idejű képkalkítás Nagy térbeli felbontás Olcsóság Nagy érzékenység, kvantitatív Multiplex	Korlátozott áthatolóképesség (1 cm) Nincs egésztest-képkalkítás	Fluoreszcens molekulák és festékek, fény-elnyelő nanorészecskék	OCT-érelmeszesedés, retinopathiák, kolonoszkópia

CT	Röntgensugarak 3D elnyelődés-térképe
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó felbontás Egyszerű Közepesen drága Perces képkalkítási idők
Hátrányok	Sugárterhelés Lágyrészt kontraszt rossz Csak anatómiai kép
Kontrasztanyagok	Ba, I, Kr, Xe, Au
Klinikai alkalmazás	Tumor perfúzió, ventiláció, Ca-score, mammográfia
Voxel méretek, sejtszám / voxel	1x1x1 mm 1 millió

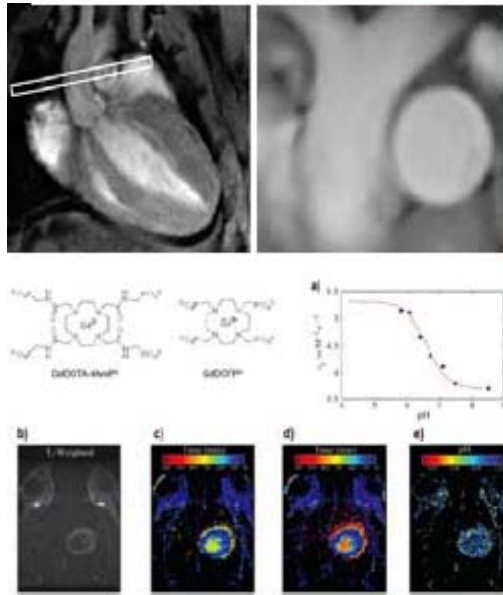


Ultrahang	Hanghullám terjedési és visszaverődési különbségek 3D térképe
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Gyors/Valós idejű kép Nagy érzékenység Nagy felbontás Olcsó
Hátrányok	Nincs egésztest kép Csak vaszkuláris kontrasztanyagok Operátor-függő, nem kvantálható
Kontrasztanyagok	Mikro-buborékok
Klinikai alk.	Echokardiográfia, Máj/Vese..., Perfúzió... Prosztatarák VEGF Expresszió (Fázis III BR55)
Voxel méret, sejt/voxel	1x1x1 mm 1 millió



Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

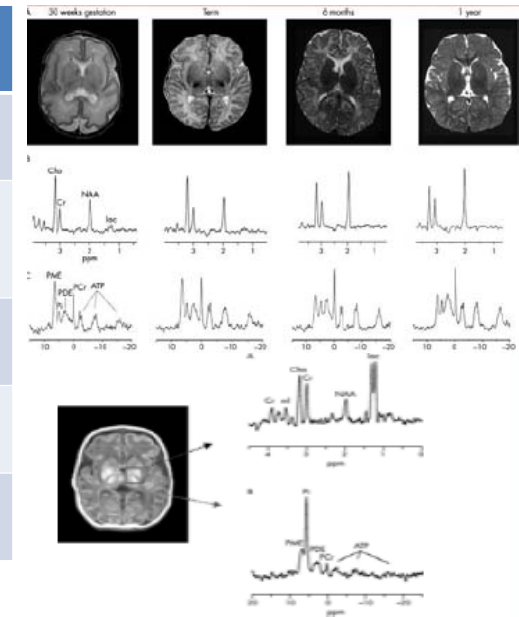
MRI (IRM...)	Proton Spin 2D/3D
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó térbeli felbontás Egésztest-kép Kitűnő lágy szöveti kontraszt
Hátrányok	Drága Nem érzékeny Hosszabb idő
Kontrasztanyagok	Gd3+, vasoxid részecskék (SPIO, USPIO)
Klinikai alkalmazás	Máj, Vázizomr., Agyi léziók (ER), kardiMR, tumor stg
Voxel méretek, sejt/voxel	1x1x1 mm 10 ¹³ (tíz millió Gd kontr. atom/sejt)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

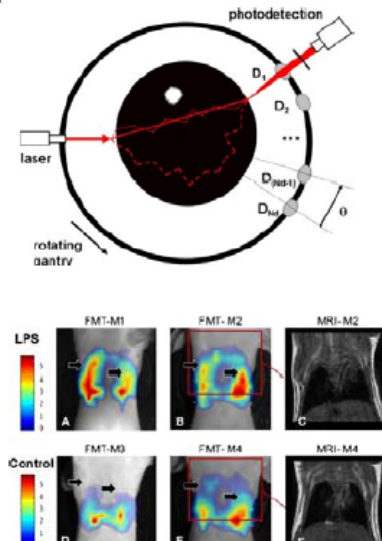
MRS	Elektromágneses Spektrum
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Molekuláris 'aláírás'
Hátrányok	Drága Nem érzékeny Külső kalibráció/speciális gyakorlat
Kontrasztanyagok	Kolin, Laktát, Kreatin, Lipidek, N-Ac-Aszpartát
Klinikai alkalmazás	Agytumork stratifikációja, Stroke
Voxelméret, sejt/voxel	N.A.



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

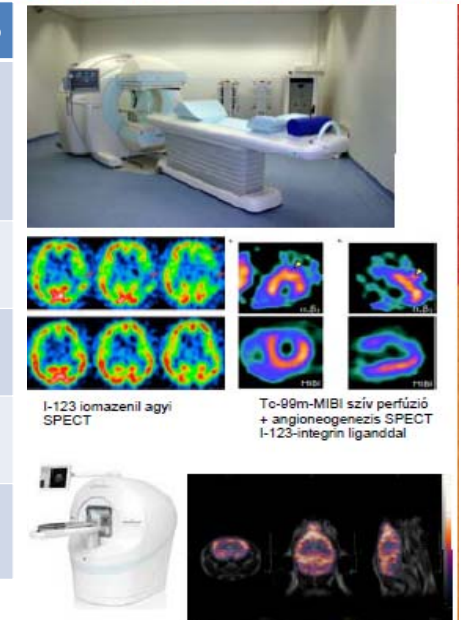
Optikai Módszerek	Látható/NIR Fény Transzmisszió/Reflectancia/Emisszió/Szóródás 2D, 3D
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/Valós idejű kép Nagy térbeli felbontás Nagyon érzékeny, szemi-quantitatív Multiplex
Hátrányok	Korlátozott áthatolóképesség Nincs egésztest-képkalkítás
Kontrasztanyagok	Fluoreszcens képkalkítás, Fény-emittáló reakciók, Festékek, QD, NP
Klinikai alkalmazás	Kísérleti, Sentinel Nycs., Kép-vezérelt sebészet, Retinopátiák (OCT), Emlőszűrés (LumaGem)
Voxel méretek, sejt/voxel	2D: 0.01 mm ² 3D: 0.8x0.8x0.8 cm 10 ³ (2D), 10 ¹³ (3D): cca. 10 ⁴⁻⁵ /sejt



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

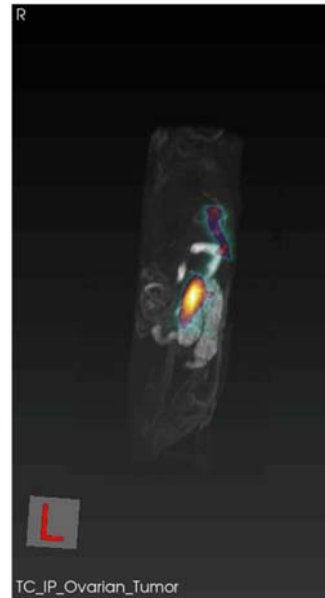
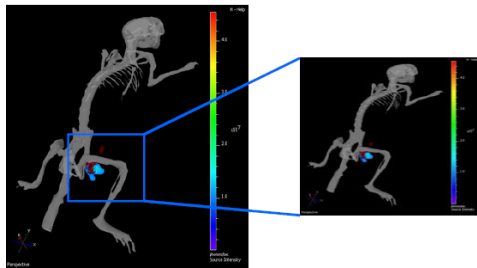
Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

SPECT	3D Gamma sugárforrás térkép
Előnyök	Nincs fizikai felbontási határ Elterjedt, olcsó, egésztest Kvantitatív Jó felbontás Multiplex Theragnosztika
Hátrányok	Sugárdózis Sub-mm felbontás Hosszú képkalkító idők
Kontrasztanyagok	Tc-99m, I-123, In-111, Lu-177, Ho-166, Tl-201
Klinikai alkalmazás	Nukleáris kardiológia, Agyi perfúzió, Onkológia (AB, Peptidok, Receptor Terápia)
Voxel méretek, sejt / voxel	Klinikai 0.8 x 0.8 x 0.8 mm Kísálat: 0.3 x 0.3 x 0.3 mm 2 pM / voxel 1/10 atom sejtenként

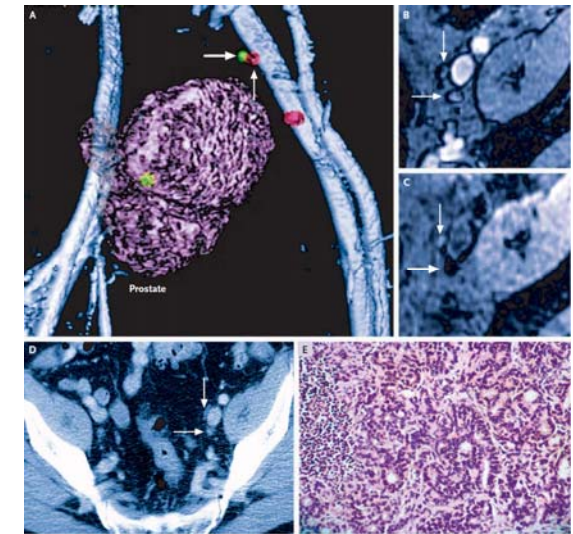
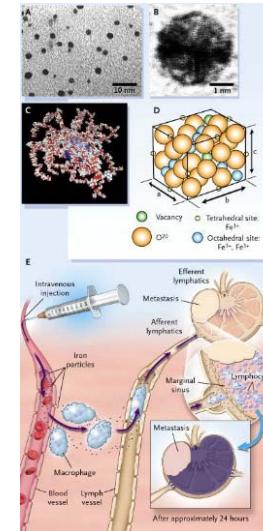


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

3D Optikai Tomográfia



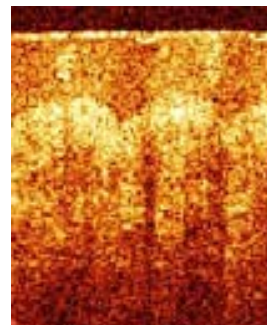
Diagnosztika-USPIO MRI



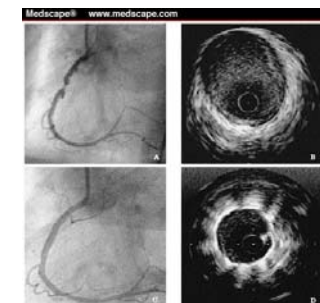
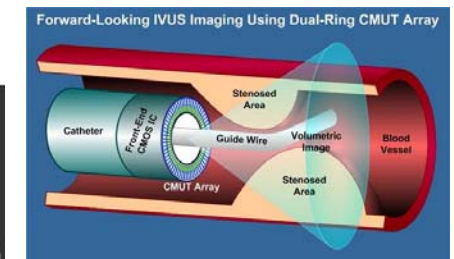
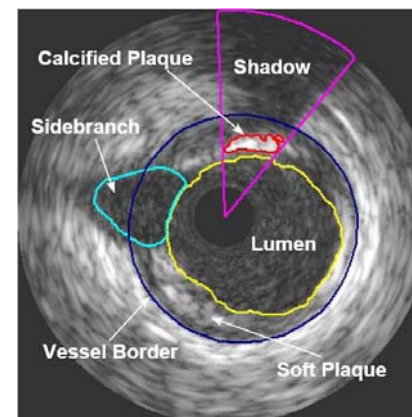
Harishigani M et al N.Engl. J:Med. 2003

OCT (optical coherence tomography)

- Retina:
- Mucosák
- Porc
- Agyi vérkeringés
- Pár mm-es áthatolóképesség
- Mikronos felbontás
- Valós idejű képkeltés



Intravaszkuláris UH

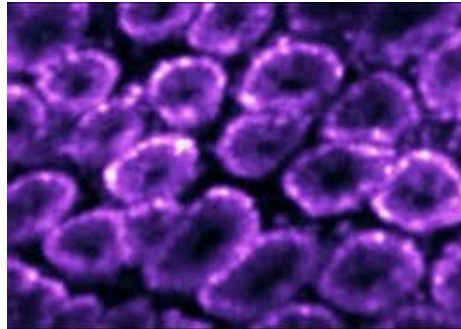


Szűrés-Konfokális Endomikroszkópia

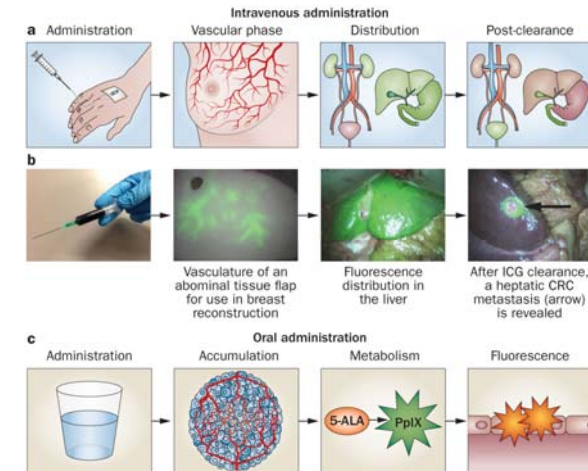


Oesophagus, gyomor, epevezeték, ilealis/colon mucosa sejt szinten vizsgálva konfokális száloptikás mikroszkóppal autofluoreszcencia emisszió/excitáció hh.

Beteg kolon crypták in vivo valós idejű képe



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

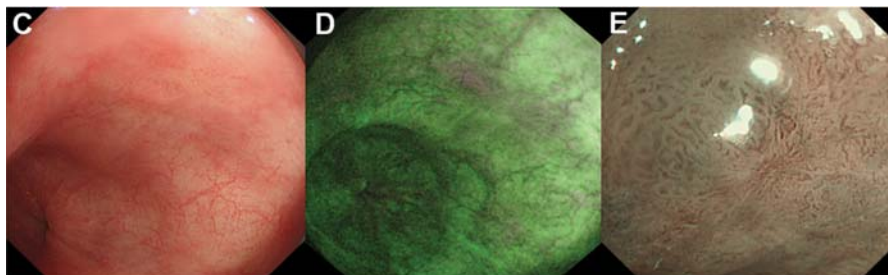


Vahrmeijer, A. L. *et al.* (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence *Nat. Rev. Clin. Oncol.* doi:10.1038/nrclinonc.2013.123



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Planáris autofluoreszcencia-endoszkópia

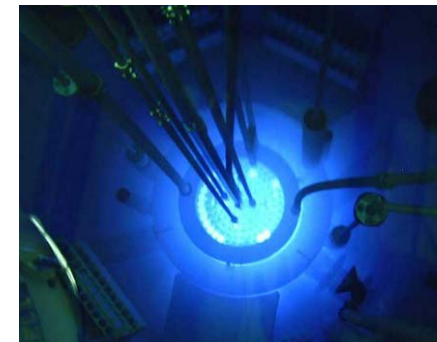


C: Barrett-oesophagus endoszkópia, D: autofluoreszcencia (lila) E: nagyfelbontású endoszkópia-irreguláris mintázat. A biopszia adenoc.-t igazolt.



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Cserenkov-Lumineszcencia



Ha egy töltött részecske dielektrikus közegben mozog, alapállapotukból kizárva a közeg poláris molekuláit, azok magasabb energiaállapotba kerülnek. Amikor ezek az alapállapotba visszatérnek, fotonokat bocsátanak ki. Mindez akkor figyelhető meg, ha a részecske a közegben gyorsabban mozog, mint a c/n (ahol n a törésmutató a közegben).

$$\text{Peremfeltétel: } \beta n > 1 \quad \beta = \sqrt{1 - \left(\frac{1}{\gamma} \right)^2}$$

Minden PET-hez használt izotópnál, + pl. I-131, Tc-99m, P-32

Minimális részecske energia a Cserenkov-hatáshoz: Szöveti $n=1.4$; víz $n=1.33$ Ezért 0.219 MeV felett szövetben minden béta-részecskénél mérhető

$$E_{min} = mc^2 \left(\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{1}{n^2}}} - 1 \right)$$



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

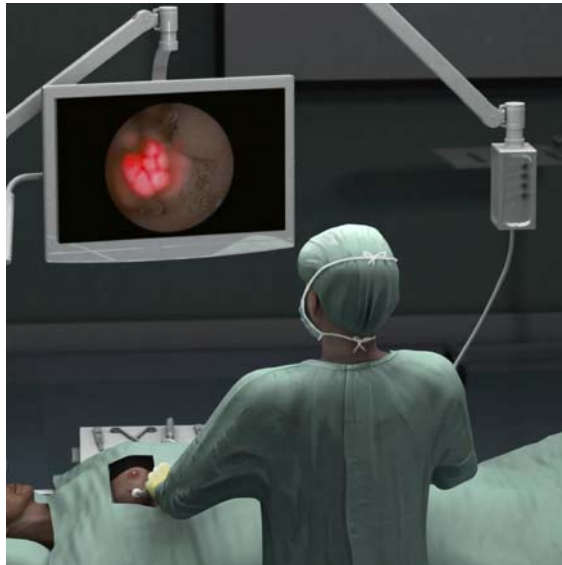
Kép-vezérelt Sebészet (Image-Guided Intervention)

1. Fluoreszcens alapú (Fluorescence Molecular Imaging)

- Detekció egyszerűbb (de: autofluo)
- Nincs radioaktivitás
- ≠ Indocianin Zöld (ICG) festéken kívül nincs FDA engedélyes kontrasztanyag
- ≠ Konjugáció, toxicitás problémás
- ≠ Alkalmazandó dózis nagy

2. Cserenkov-fényen alapuló (Cerenkov Light Imaging)

- ≠ Detekció nehéz (10 mW LED 10 km-ről)
- ≠ Radioaktív
- Van sok FDA engedélyes, ismert (PET, SPECT) kontrasztanyag
- Alkalmazandó dózis kicsi

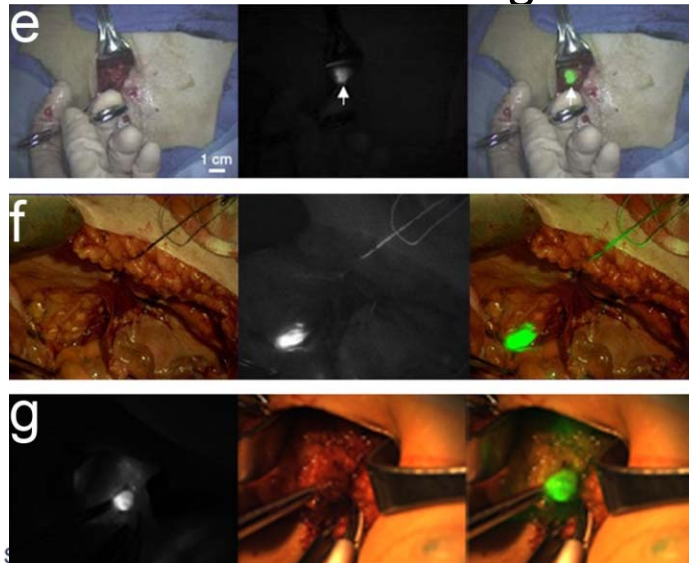


Klinikai Kép-vezérelt Sebészet



[Theranostics. 2014; 4\(11\): 1072–1084.](#)

Klinikai Fázis I és II vizsg. - FMI



Klinikai IMD vizsgálatok-CLI

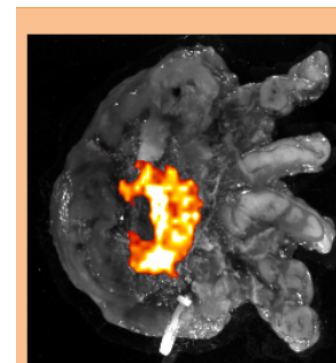


Figure 1: patient 1, view from the base of the prostate. Basal tumour, no margins

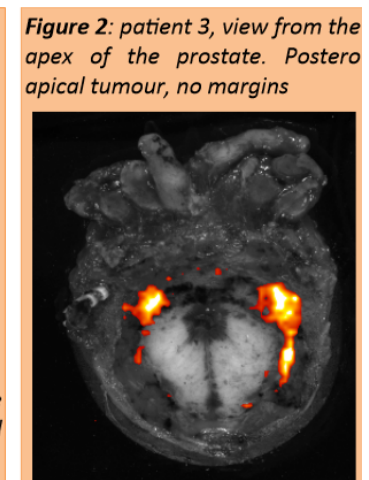
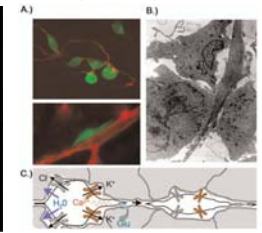
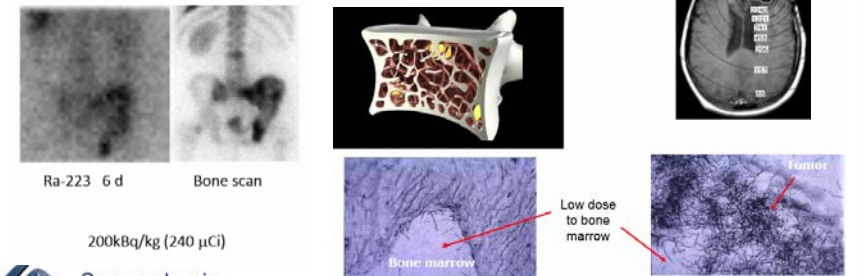


Figure 2: patient 3, view from the apex of the prostate. Postero apical tumour, no margins

I-131 Személyre Szabott Alfa/Béta Terápia: SPECT/MRI/RNT



Ra-223 Posterior View Pelvis Rádium-klorid iv.

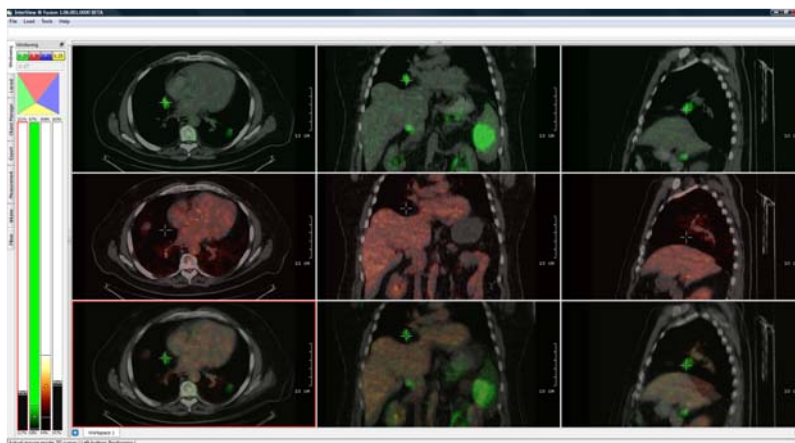


Simmelweis
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

FDG-PET beteg követés

RECIST



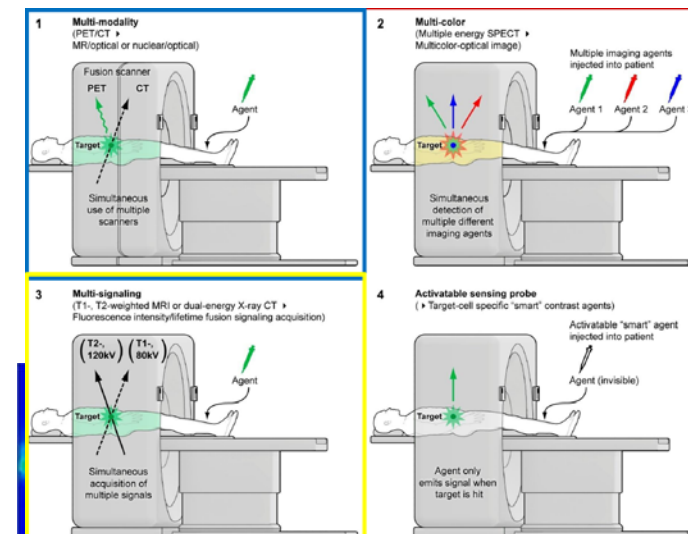
Első
DET CT

Második
PET-CT

4szeres
fúzió

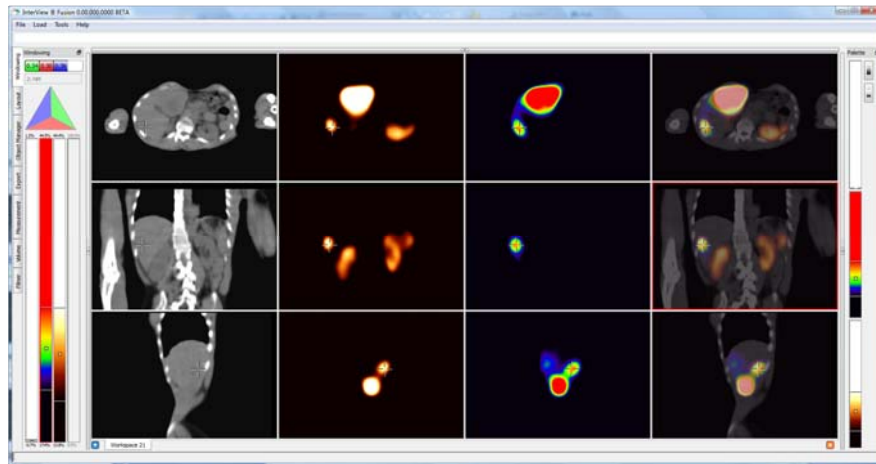
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Multimodális rendszerek lehetőségei

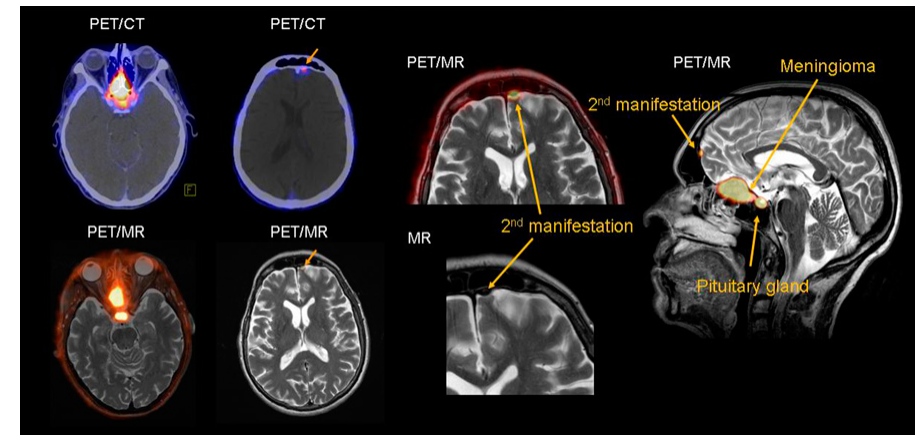


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

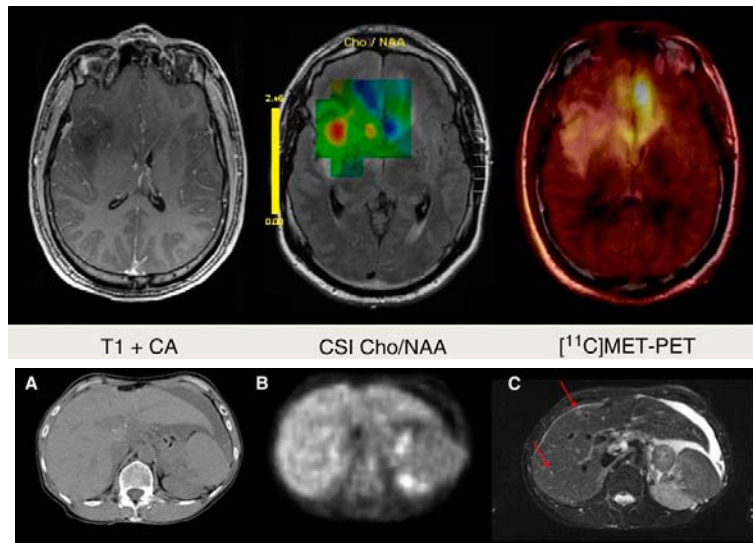
SPECT neuro-endokrin radionuklid-terápia nyomkövetésére



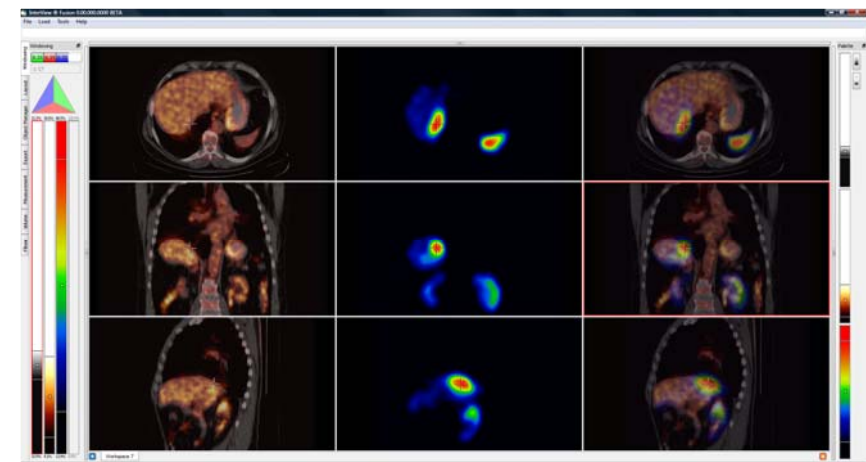
PET/MRI



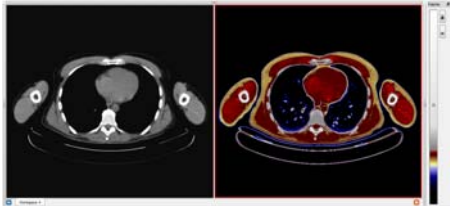
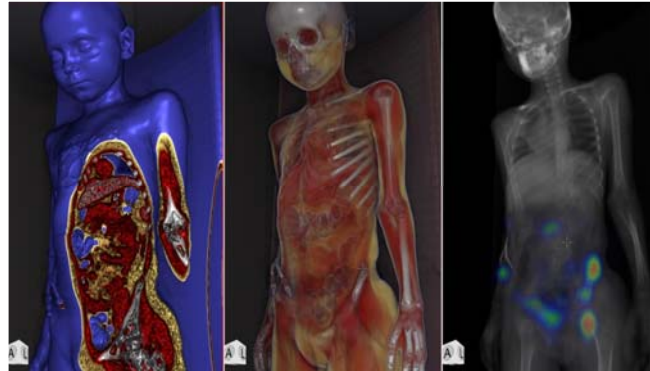
PET/MRI



PET/SPECT/CT – Funkcionális és morfológiai információ együtt

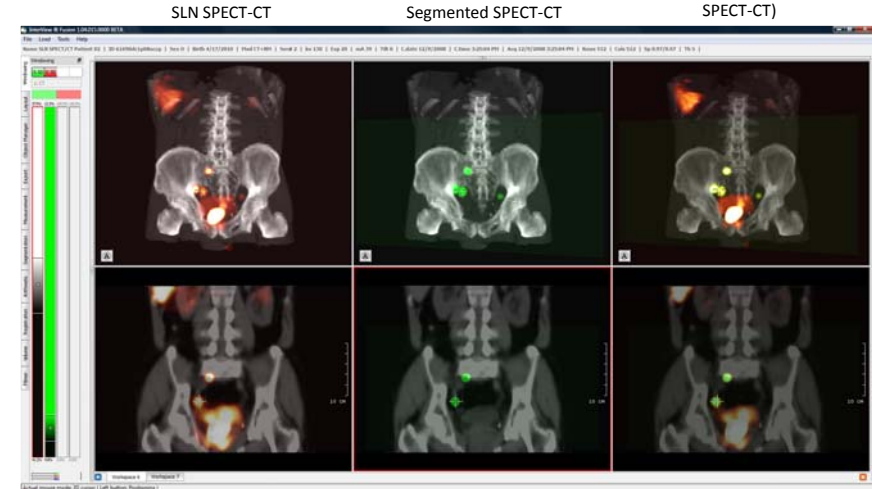


SPECT-CT look-up table/ablakolás

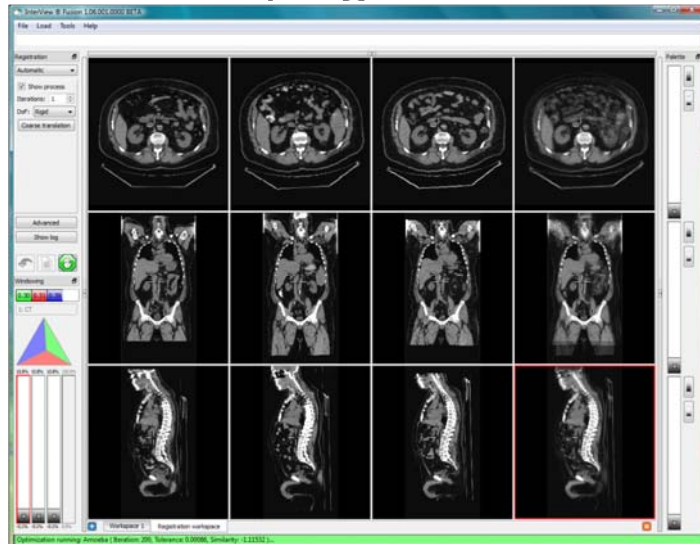


Képszegmentáció

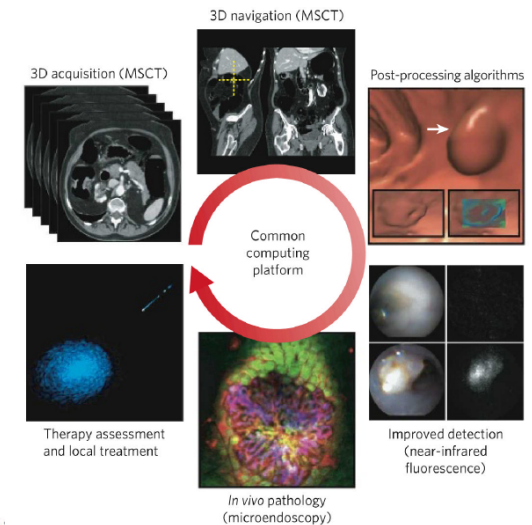
Triple fusion
(Segmented SPECT-
SPECT-CT)



Képregisztráció



Imaging in Clinical PACS (MGH)



Köszönöm a figyelmet

- domokos.mathe@cromedresearch.com

