

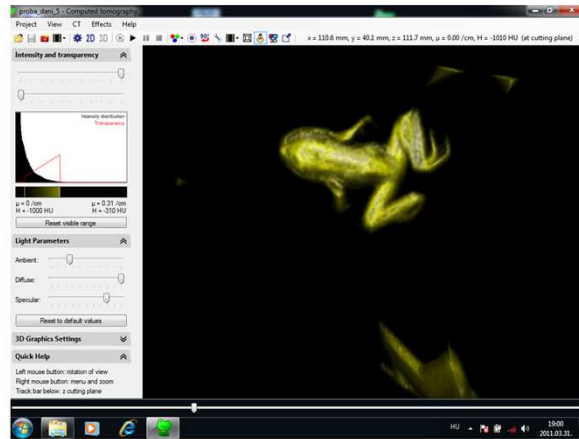
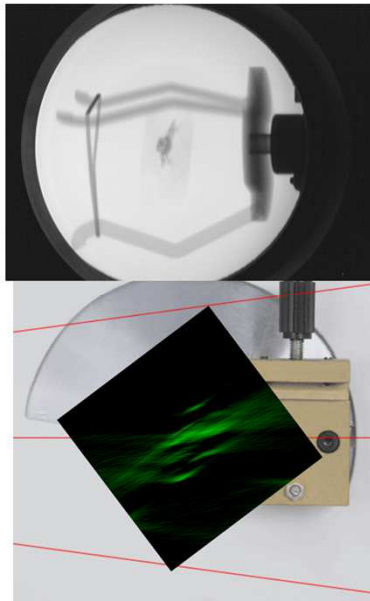
# Nukleáris medicina és molekuláris képalkotás



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Az orvos napjainkban is jelentősen támaszkodik anatómiai tudására. A morfológiai képalkotás alapgondolata, hogy a szervi bajokat a megváltozott anatómiai viszonyok mutatják meg. Tulajdonképpen ezen alapul a radiológia klinikai gyakorlata is. Számos esetben azonban nem elegendő a makroszkópos elváltozások megtalálása, a megfelelő diagnózishoz vagy sejtszintű felbontásra vagy a sejtek metabolizmusának feltérképezésére lenne szükség. Ezen vizsgálatokat átfogóan funkcionális képalkotásnak nevezzük, és tulajdonképpen egyszerűbb formában a klinikai gyakorlat részét képezik harminc éve. Elmondhatjuk, hogy az információ-technológia és a molekuláris biokémia fejlődése következtében napjainkban is jelentős átalakuláson megy át ezen tudományág.

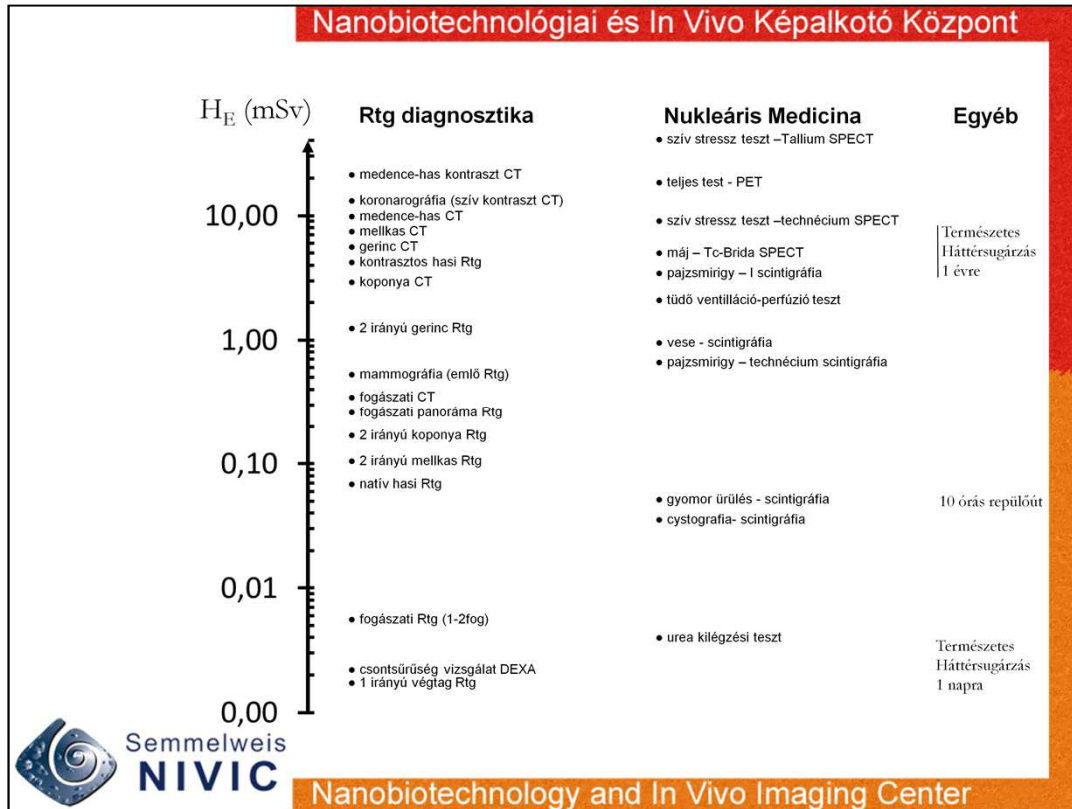
## 3D képközpont



A korábban használt planáris szcintigráfiát vagyis, hogy a teljes testről egy két dimenziós szummációs képet kapunk, kezdi felváltani a három dimenziós rekonstruált eloszlási képet biztosító tomográfia.

Bemutató kísérlethez kérdés: mit láthatunk a 2D-ös képen – más irányból ránézve, 3D-ban többet tudunk-e róla?

A gyakorlaton a kísérleti Rtg-CT segítségével azt szeretnénk bemutatni, hogy hogyan hozható létre a 3D kép több irányból rögzített 2D képből rekonstrukciós eljárásokkal. Az egyre több szögből vetített képek rekonstrukcióját folyamatában figyelhetjük meg: fokozatosan létrejön a vetítés irányára merőlegesen kialakuló kép a békáról. 3D-s ábrázolásban tökéletesen felismerhetjük.



Ébresztő kérdések:

Mi a különbség a PET és SPECT között?

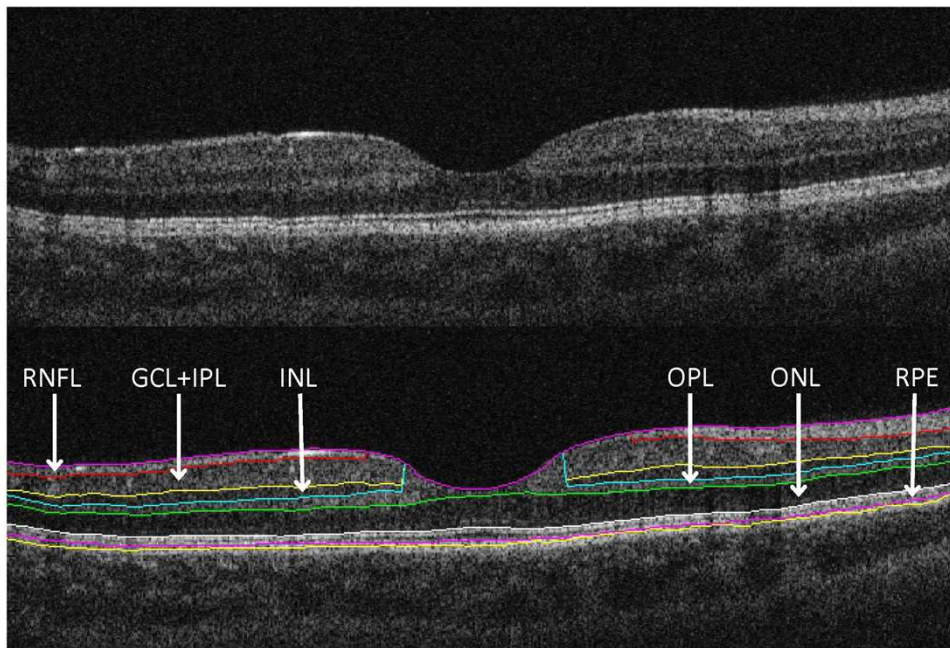
Melyik a „legveszélyesebb” képképző módszer?

Miért használunk a SPECT-ben Tc-ot legtöbbször?

Mi értelme van a kvantitatív funkcionális képképzésnek?

Kvantitatív módszerekkel dolgozik-e a radiológia?

(Megjegyzés: DEXA: dual energy x-ray absorptiometry)



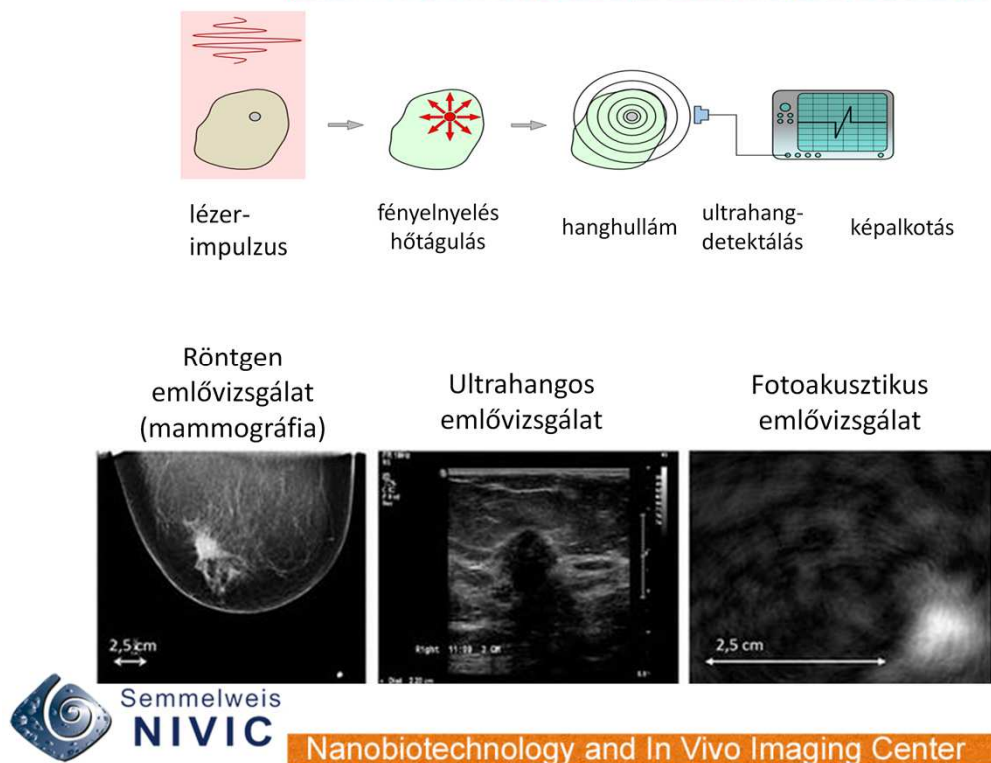
Simmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Az optikai képkeltés előnye az előbbiekkal szemben, hogy nincsen sugárterhelése. Egy viszonylag újabb, de már a magyar szemorvosok rendelkezésére is álló, a szemfenék keresztmetszeti képét optikai elven vizsgáló eljárás, az optikai koherencia tomográfia (az angol rövidítés után OCT). Egy (speciális) lézernyalábot használ a szemfenék letapogatásához. A módszer felbontása igen nagy, ezáltal az ideghártya morfológiai eltéréseit (pl. a vizenyő képződést) jól ábrázolja. További előnye, hogy sem a szembogár tágítása, sem a szem érintése nem szükséges a vizsgálat elvégzéséhez, sőt a vizsgálat során injekciót sem kell adni.

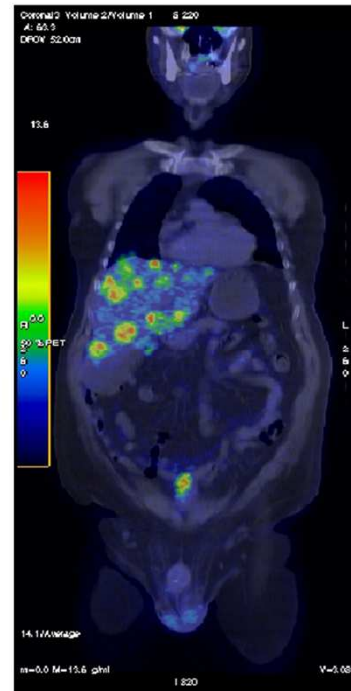
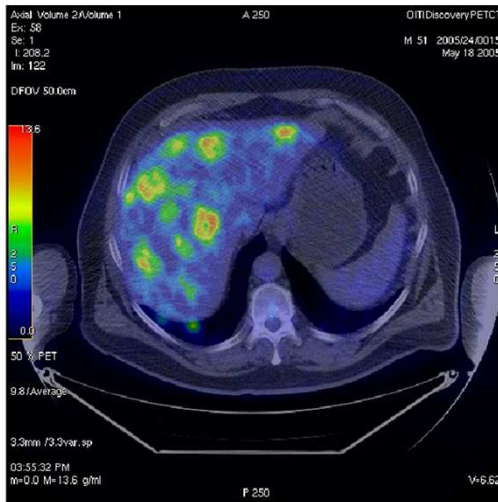
A kép a következő cikkből származik: A Morphological Study of Retinal Changes in Unilateral Amblyopia Using Optical Coherence Tomography Image Segmentation - Andrea Szigeti, Erika Tátrai, Anna Szamosi, Péter Vargha, Zoltán Zsolt Nagy, János Németh, Delia Cabrera DeBuc, Gábor Márk Somfai.

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkeltő Központ



A fotoakusztikus tomográfia egyesíti a nem ionizáló és szelektív lézeres gerjesztés, és az ultrahang előnyeit. A mammográfia egy olyan terület ahol a tipikus rutin diagnosztikai (mellrák szűrés – 500.000 halott / év miatt) vizsgálatokra röntgent használtak, amely a nagyobb dózisterhelés miatt kevésbé előnyös. A másik lehetőség az ultrahang (főleg fiatal korban, terhességnél használjuk az emlő vizsgálatában) és az MRI (főleg öröklődő elváltozásoknál, daganat újboli megjelenésének gyanújakor, egyéb speciális esetekben) előbbi azonban kevésbé objektív eredményt szolgáltat, amíg utóbbi nehezen hozzáférhető. Továbbá a különböző elváltozások különbözőképpen látszanak/nem látszanak rajtuk. Az elmúlt évek nagy szenzációja a fotoakusztikus módszer, amely bizonyos elváltozásokat szintén képes kimutatni sugárterhelés nélkül. (A kép <http://www.diagnosticimaging.com/womens-imaging/photoacoustics-shows-promise-identifying-breast-cancer> helyről származik.)

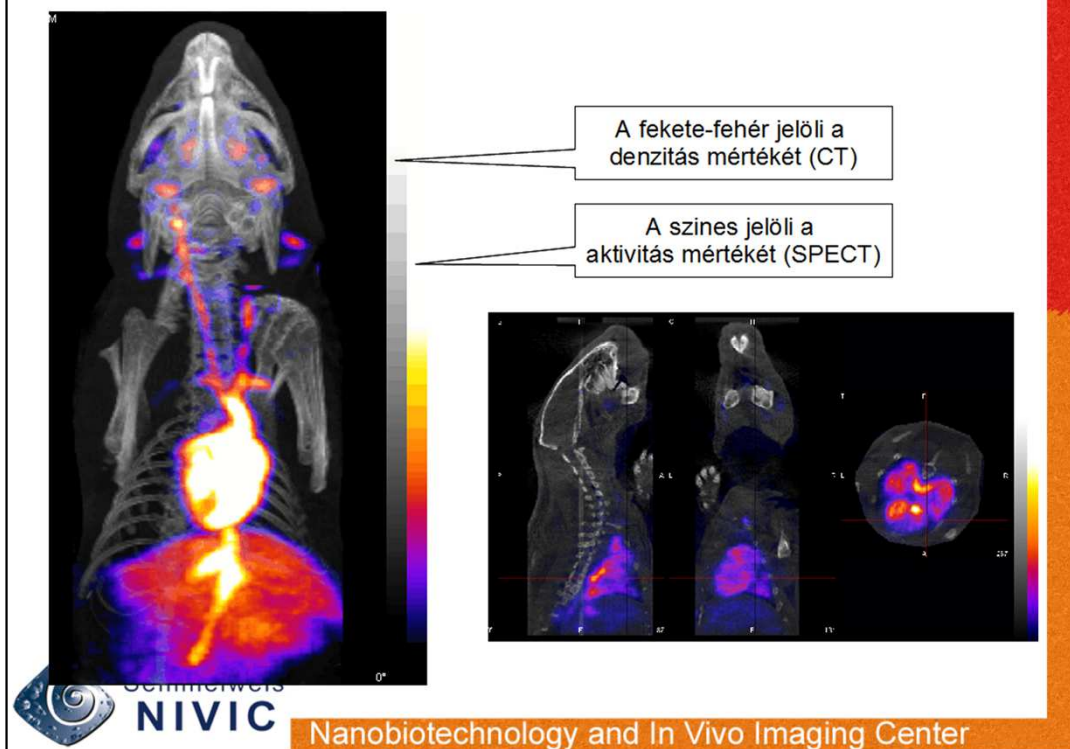
## Multimodális képkeltés (PET/CT)



Simmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center


Az elmúlt évtizedben kezdtek megjelenni az olyan vizsgálati módszerek, amelyek egyesítik a morfológiai és funkcionális módszer előnyeit és az eddigieknél sokkal jobb diagnosztikai támogatást nyújtanak a klinikai orvosok részére. A leggyakrabban használt hibrid képkeltő rendszer a PET/CT, amelynek tipikus felhasználási területe az onkológia. Emiatt a következő példán szeretném a módszer hatékonyságát megvilágítani. Sokszor a teljes testes rekonstruált három dimenziós CT képen nem megfelelő módon ábrázolódnak (pl: kicsi méret, zavaró elhelyezkedés) a keresett daganatok. A PET segítségével azonban megjeleníthető a tumor glükóz anyagcseréjének megnövekedett mértéke, amely kiemeli őt a környező szövetekből. A CT kép ebben az esetben segíti a sebészeti beavatkozás tervezését, hiszen a multimodális képkeltés alkalmazásával mind a tumor helyzete, mind mérete meghatározható.



Multimodális képkeltés során az egyes modalitásokhoz eltérő (a vizsgáló személyzet által változtatható) színskálát rendelhetünk.

Nanobiotechnológiai és In Vivo Képalkotó Központ

PET izotópok	SPECT izotópok
F-18 és C-11	Tc-99m, TI-201, I-123, I-125, I-131 és In-111



Simmelweis

**NIVIC**

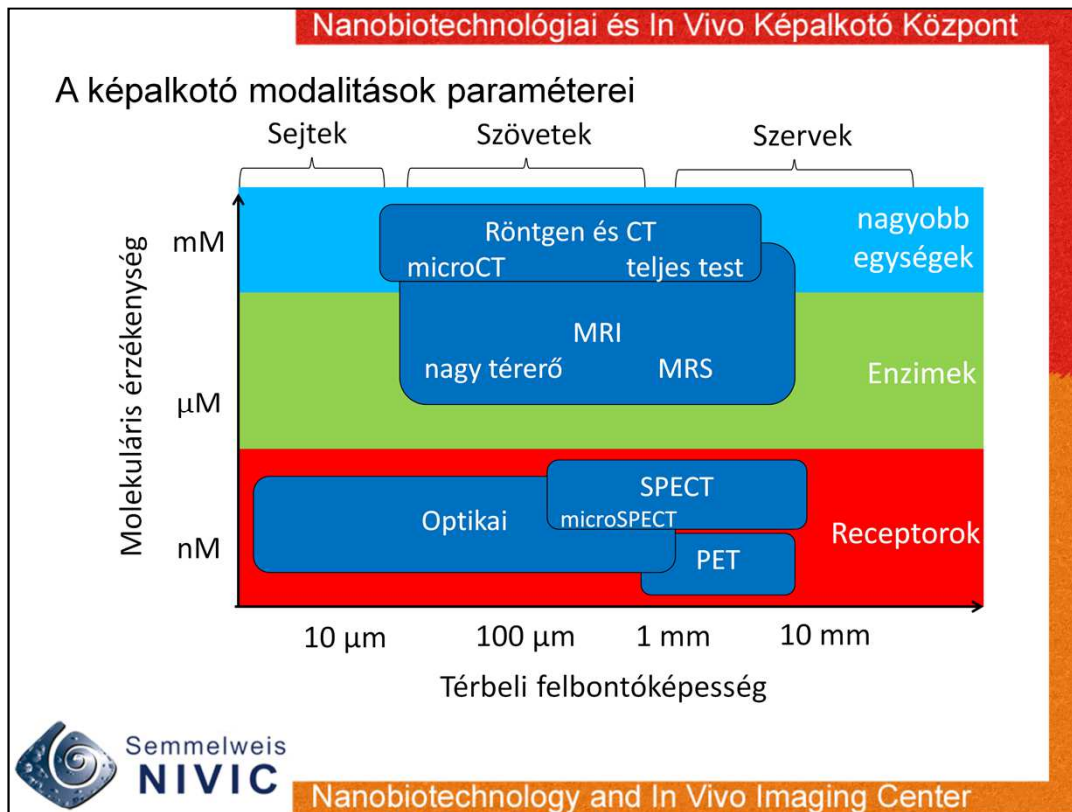
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A nukleáris képalkotás segítségével az adott sejt, sejtcsoport belső működéséről tudunk meg információkat. Az elmúlt évtizedekben nagyon sok olyan vegyületet fejlesztettek ki, amely alkalmas a különböző szervekben zajló folyamatok detektálására. Fontos megemlíteni, hogy a molekuláris képalkotásban az előbbtől eltérően a beadott anyagmennyiségek nagyon kicsik. Nagyon fontos, hogy a mennyiség nem éri el a farmakodinámiás hatáshoz szükséges mennyiséget.

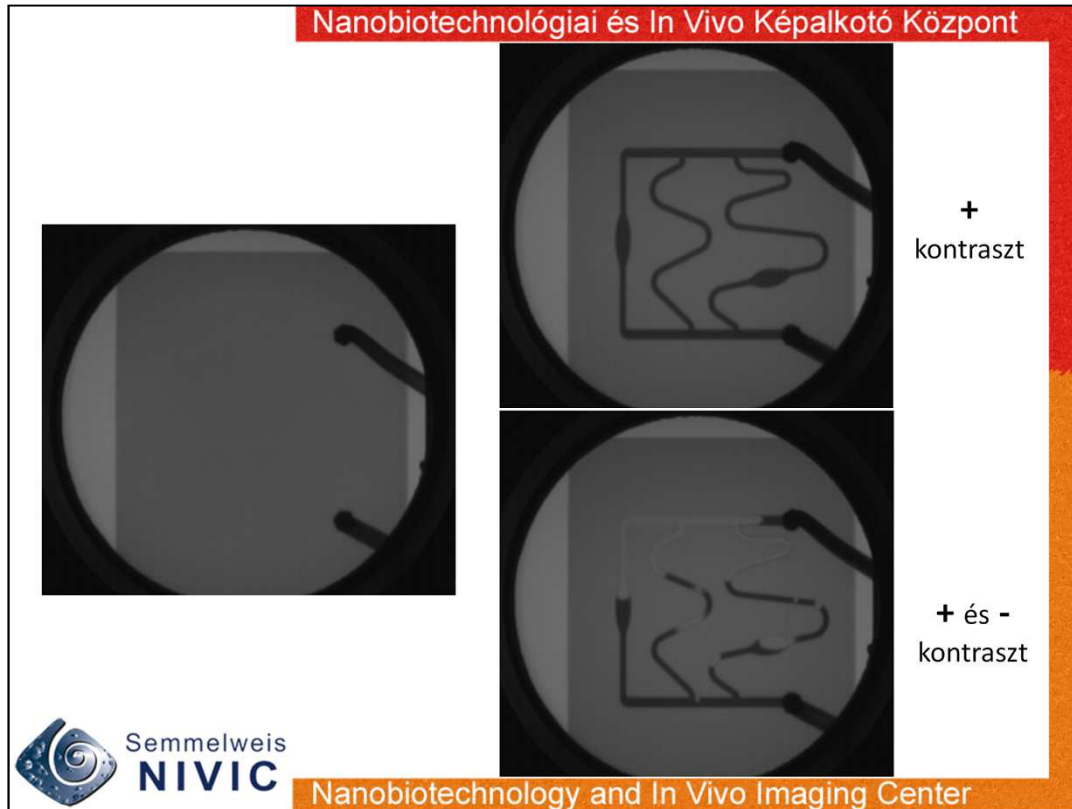
A radiofarmakonok szempontjából fontos még a jelzésre használt izotóp. Összefoglalásképpen annyi el lehet mondani hogy a PET képalkotásban: F-18 és C-11 használatos; a SPECT képalkotásban Tc-99m, In-111, I-123, I-125, I-131, TI-201 használata a leggyakoribb.

Miért használunk a SPECT-ben Tc-ot legtöbbször?

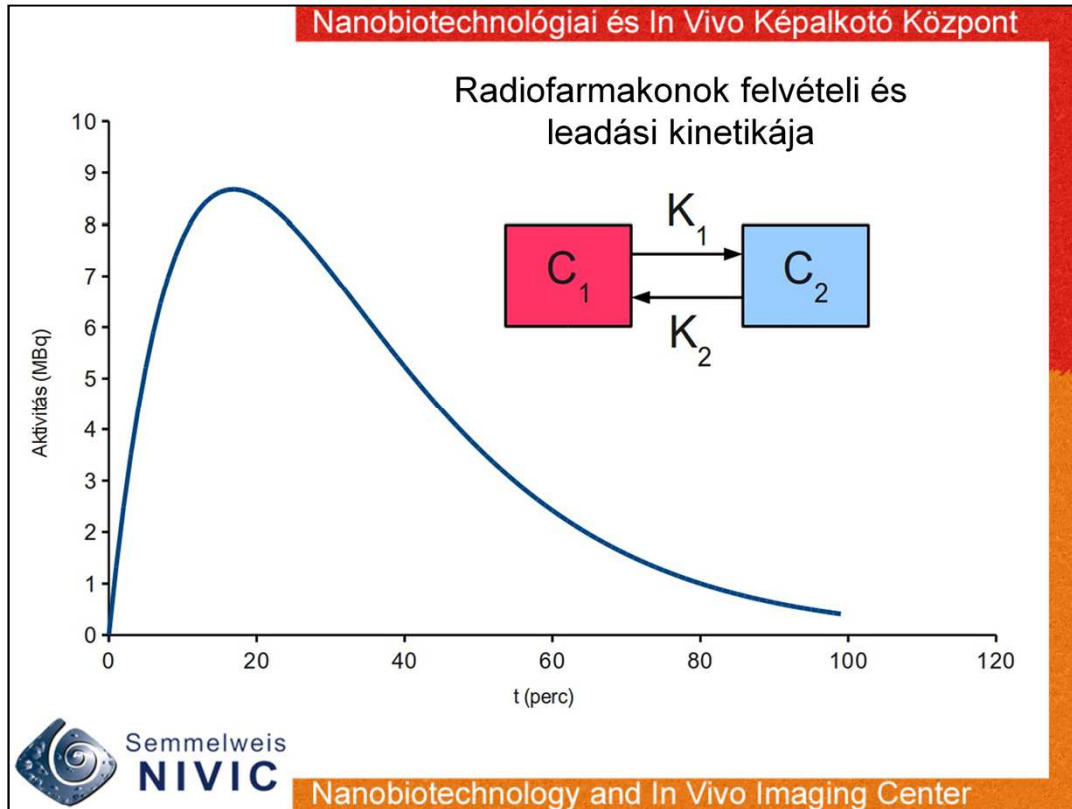
A továbbiakban néhány példát mutatnánk be, amely alkalmas a különböző metabolikus folyamatok in vivo detektálására. Természetesen a bemutatott módszereken túl számos felhasználási terület létezik még, és a radiofarmakonok száma napról napra növekszik



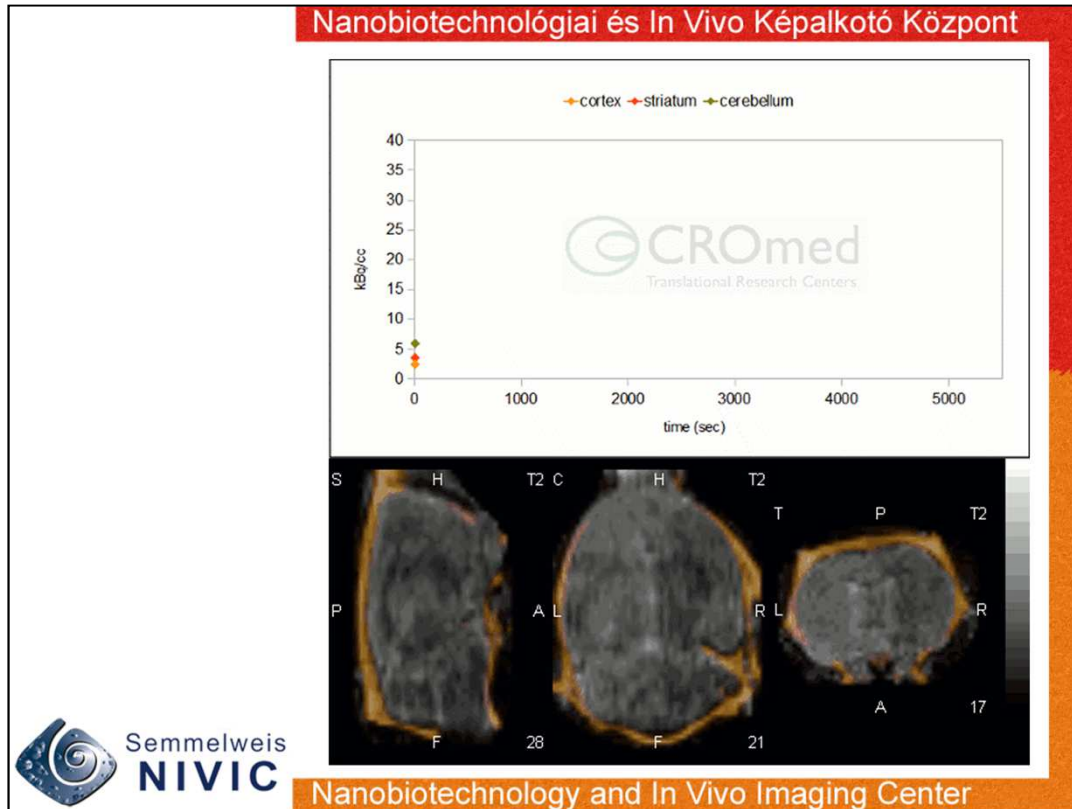
A képkeltés komoly problémája a kontrasztviszonyok megváltoztatása (pozitív vagy negatív kontraszt) olyan módon, hogy a megvizsgálandó terület kiemelkedjen a környezetéből. A kontraszt viszonyok javítását olyan anyagok beadásával próbálják elérni, amely szelektíven dúsul a vizsgálni kívánt területen. Az MRI és CT (angiográfia) képkeltés legnagyobb problémája, hogy a módszerek érzékenysége kicsi, ezért sajnos nagy mennyiségben kell olyan anyagokat alkalmazni, amely a beteg szempontjából nagyon sok mellékhatással járhatnak.



Megjegyzendő az is, hogy egy radiológiai képen 2 kritériumnak kell teljesülnie ahhoz, hogy különböző struktúrák elkülöníthetők legyenek: szükséges a megfelelő térbeli felbontás ÉS a kontraszt/aktivitás/echogenitás/MR-jel beli különbség is. (Az ábrán a + kontraszt anyag KI, a – kontraszt anyag pedig levegő volt.)

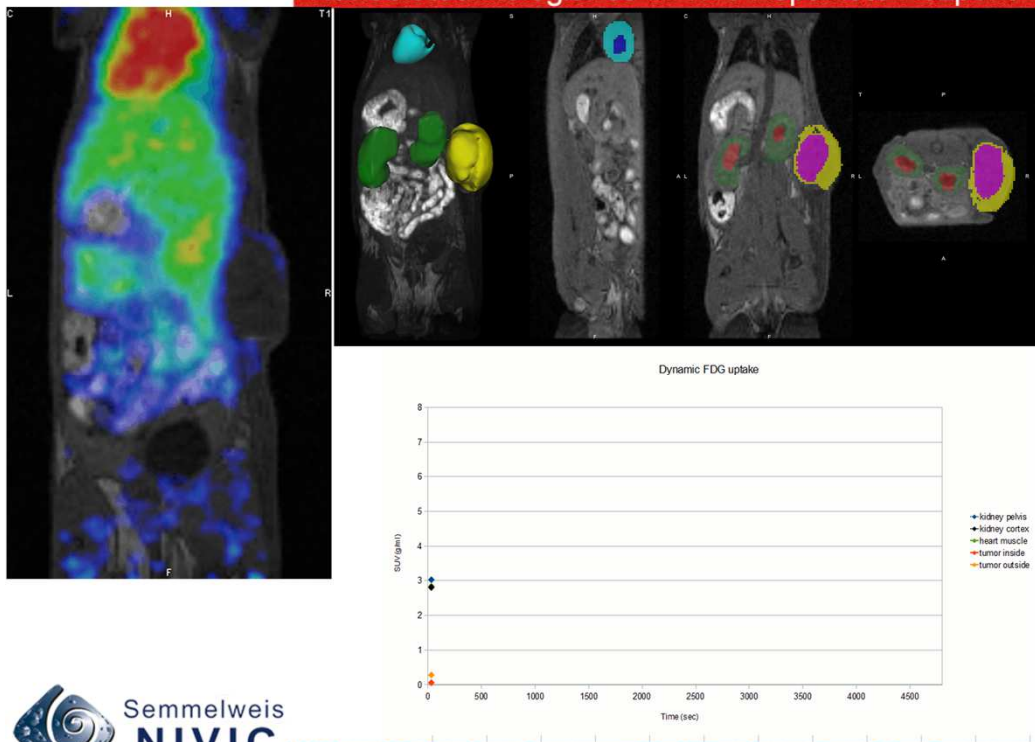


A kontrasztanyagok másik nagy problémája, hogy a biológiai rendszerekben a metabolizmus miatt átalakulnak vagy kiválasztódnak, ezzel mennyiségük vagy kontrasztképző hatékonyságuk jelentősen csökken az időben. Természetesen ezen élettartamok jelentősen függenek a szervezet fiziológiás valamint a kontrasztanyag kémiai paramétereitől. Az élettartamok közül lényeges a kiválasztott szervben való halmozás, a vérből kiürülés ideje majd a szervből való kimosódás.

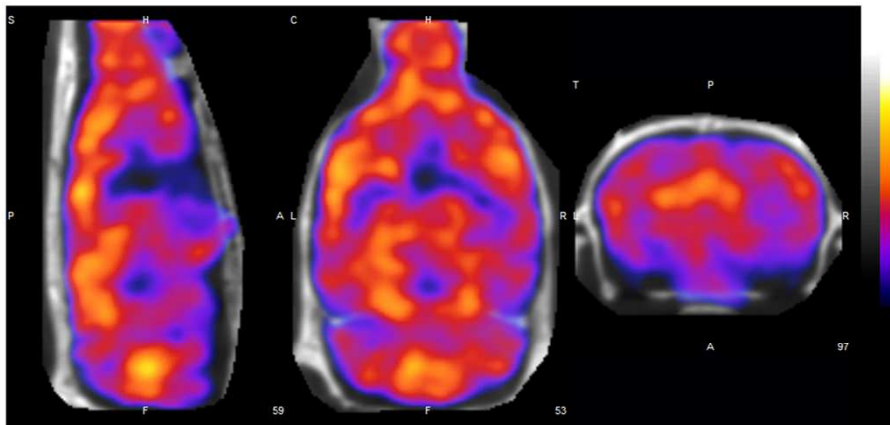


A dián egy dinamikus PET mérésorozat látszik. A különböző agyi régiók (cortex, cerebellum, striátum) aktivitásának időbeli eloszlása különbözik. A felvétel egy C-11 izotóppal jelzett raclopride molekulával készült amely D2 dopamine receptor antagonist.

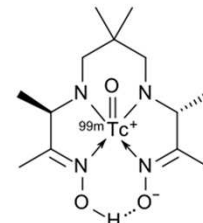
## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkeltő Központ







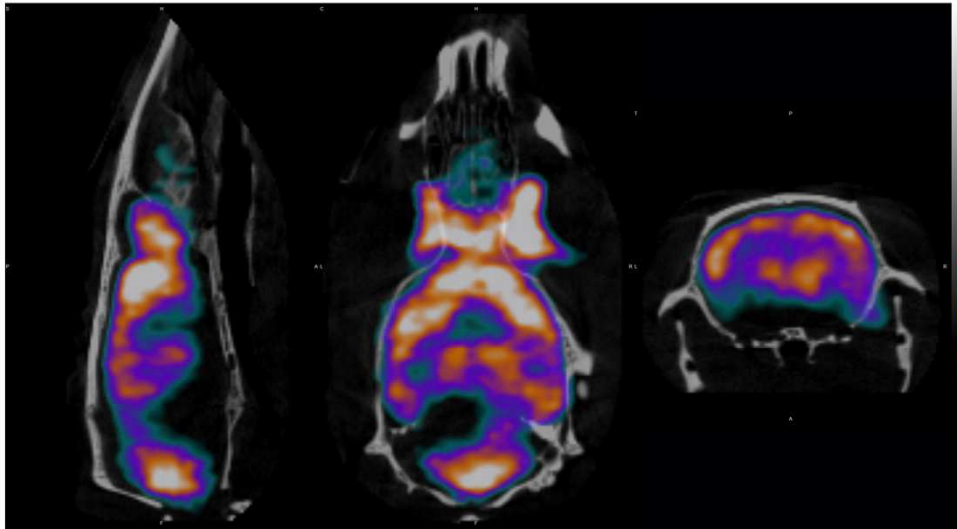
HMPAO (hexamethylpropylene amine oxime)



Simmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

Az agyszövetbe bejutó molekulák közül a klinikai gyakorlatban a Tc-HMPAO a leggyakrabban használt molekula. Agyi perfúzió vizsgálatára használják. Lipofil tulajdonsága miatt könnyen átmegy a vér-agy gáton és a sejtek membránján majd ott redukálódik. Feltételezések szerint az intercelluláris glutation játszik ebben szerepet. A keletkezett hidrofíli komplex nem képes visszajutni a vérbe, de az agyba nem bejutó szer nagyon gyorsan kiürül a vérpályából.

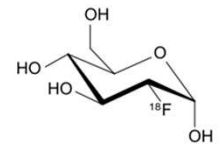


FDG (fluoro-dezoxi-glükóz)



Simmelweis  
**NIVIC**

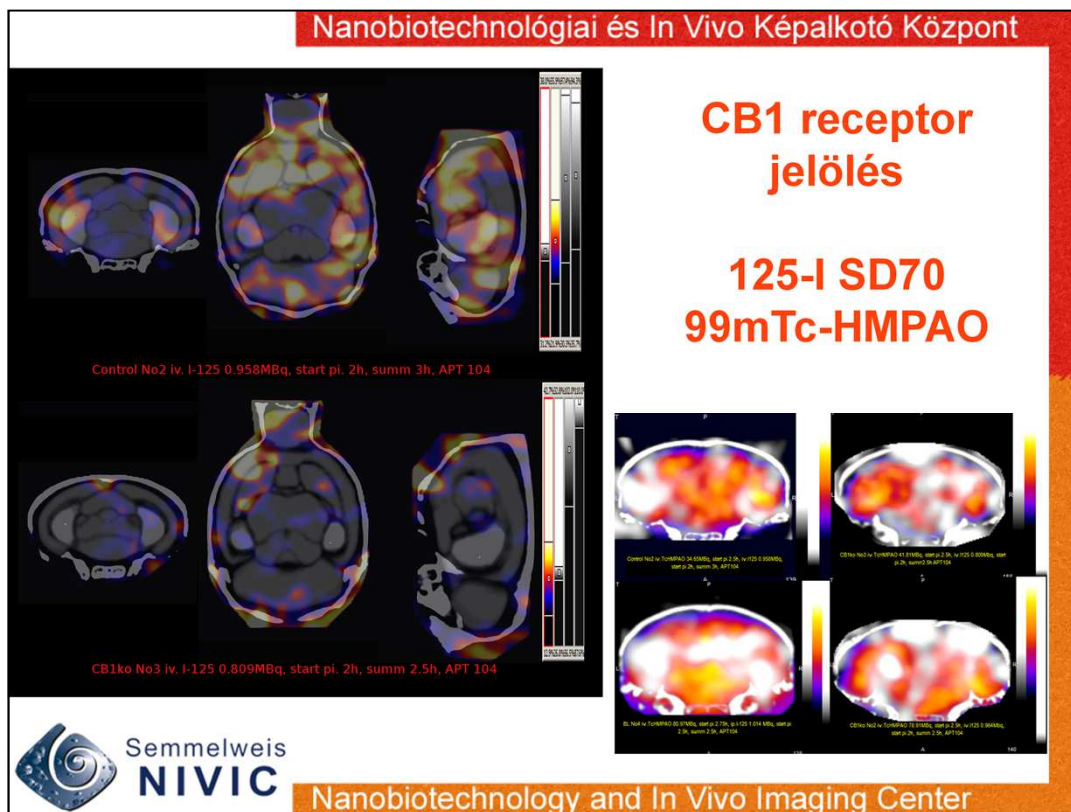
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



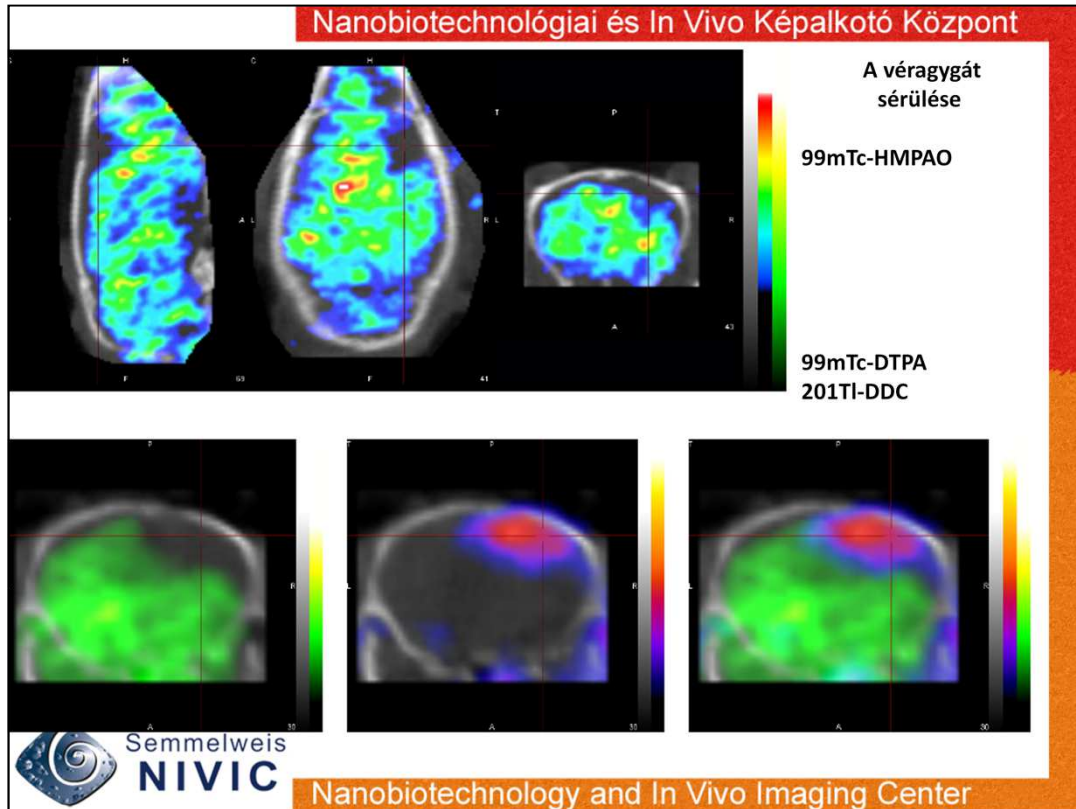
A PET képlakotás jelenleg Magyarországon egyet jelent az FDG-vel (sajnos). Az FDG a F-18 izotóppal jelzett dezoxi-glükóz, amely átjut a vér-agy gáton és az agyi glükóz anyagcsere gyorsaságát mutatja. A sejteken belül a hexokináz segítségével foszforilálódik, és így hosszú időn keresztül változatlanul az agyban marad. Klinikai gyakorlatban tumorok klasszifikációjára (benignus, malignus), központi idegrendszeri betegségek (pl: Alzheimer-kór) vizsgálatára használják.

A kép egy kisállat PET/MRI (NanoScan, Mediso Kft) készülékkel készült.

Kérdés: Lehet-e SPECT, illetve PET eszközben több izotóp eloszlását egyidejűleg meghatározni?



- A különböző agyi receptorok térbeli (lokális) és időbeli (temporális) disztribúciója diagnosztikai jelentőséggel bír. Ezen okból számos kutatócsoport tervez speciális ligandokat. Az egyik ilyen fontos ligand a CB1 receptor, amelynek elsődleges szerepe van az epilepszia, Alzheimer-kór diagnosztikájában. A legelterjedtebb módja az ilyen típusú PET ligandok tervezésének, hogy a receptor-ligand analóg molekulán lévő H-t lecserélik F-18-ra, vagy az egyik szénatomot aktív C-11-re cserélik le radiokémiai eljárásokkal.
- A legutóbbi években a radiokémiai tanszékek az agyi receptorok teljes tárházára gyártanak már szintetikus ligandokat, és tesztelik in vitro és in vivo környezetben.
- A képen ettől eltérően egy I-125 jelölt SPECT ligand agyi eloszlása található, de kihasználva a multimodális képalkotás lehetőségeit egy agyi MRI atlasz és a koponya CT is látható. Az agyi vérkeringést kihasználva a több izotópos jelzés lehetőségeit, Tc-HMPAO-val megjeleníthetjük.



A véragyát sérülésének kétizotóp-jelöléses mérése.

Pajzsmirigy scintigráfia



- I-125 és I-131
- Tc-99m
- dinamikus mérés, felvétel – leadás
- “hideg göb”

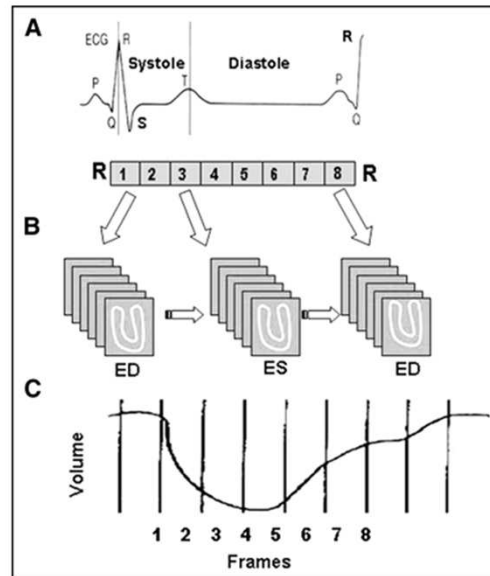


Semmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A pajzsmirigy csintigráfia az egyik legkorábbi izotópos vizsgálati módszer. A pajzsmirigy funkciójából kifolyólag begyűjti a jódot a szervezetből. Azonban a legáltalánosabb módszer a Tc-99m (vagyis pertechnetát) használata a jód helyett. A Tc-99m a Na/I szinporter ligandja, így bejutása a jódhoz nagyon hasonló mechanizmussal történik.

## A EKG kapuzás elvi háttér

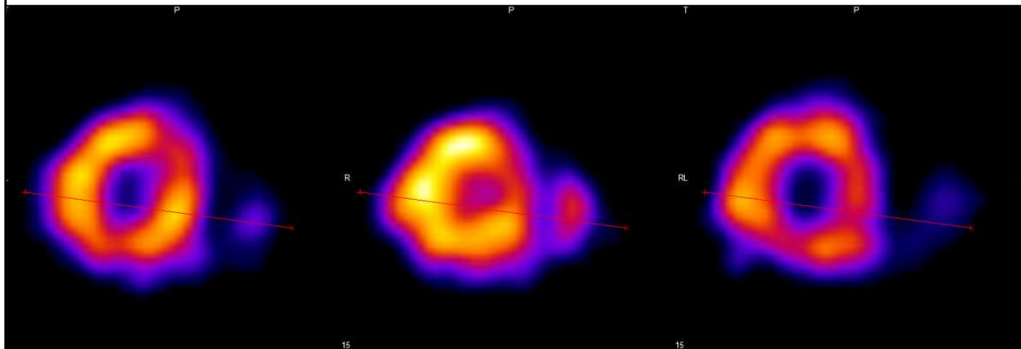


Simmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A nukleáris kardiológiában három típusú vizsgálat ismert, amelyek a szívizom perfúzióját mérik, a miokardiális infarktus diagnosztikájában segítenek, vagy a szívizom metabolizmusát mérik.

Fontos megemlíteni a kardiológiai vizsgálatoknál alkalmazott kapuzott méréseket. Ennek lényege, hogy a képképzés során a projekciókhoz hozzárendelik a velük szinkronban készített EKG jel fázisát. A fázisokhoz tartozó képeket később kiválasztják majd ezekből elkészítik a rekonstrukciókat.



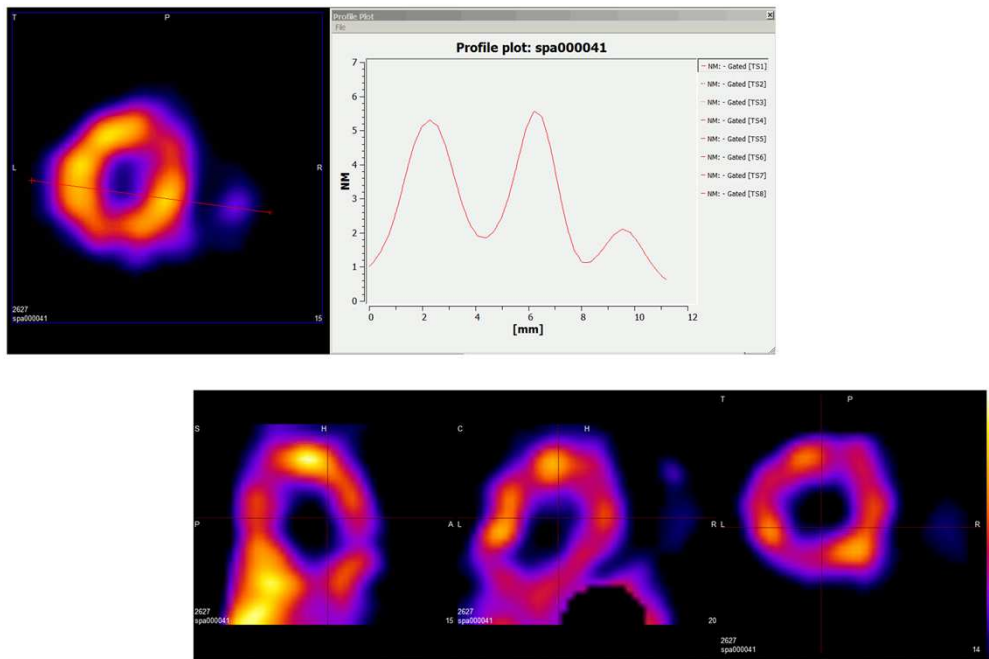
Tc-MIBI és a nukleáris kardiológia



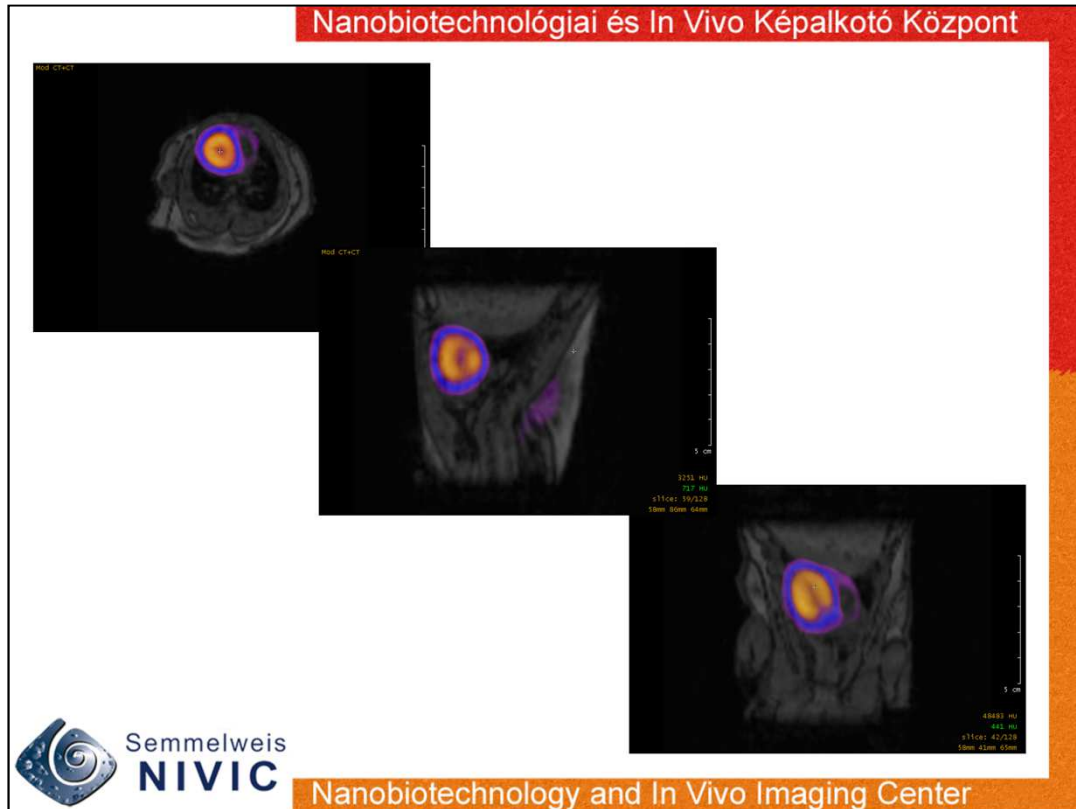
Simmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A perfúzió meghatározására legelterjedtebb módszer a kálium analóg TI-201 izotóp használata. A TI kitűnő fiziológiai paramétereikhez (5-10 perc felvételi idő, és 4 órás kimosódási idő) nagyon gyenge fizikai paraméterek tartoznak, amely az alacsony energia és a hosszú felezési idő. Ezen paraméterek szükségtelenül megnövelik a beteg dózisát, megnehezítik a pontos 3D rekonstrukciót. A probléma kiküszöbölésére több anyagot fejlesztettek ki, amelyek közül nálunk a Tc-MIBI a legelterjedtebb.

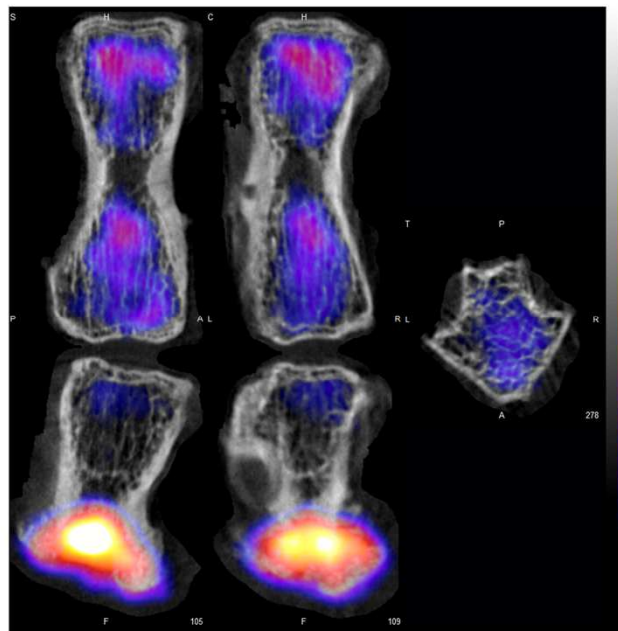


A fenti képsorozat is egy Tc-MIBI perfúzió vizsgálatot mutat, a sorozat eltérő elemei eltérő szívfázisokban készültek. (a diabétesz során a képek mutatják ahogy a szív ver)



A szívizom-anyagcserét, mivel alacsony zsírsavszint esetén a szív elsődleges energiaforrása a glükóz, a szokásos módon FDG felhasználásával vagy C-11 jelölt glükózzal mérik. A képen egy ilyen vizsgálat látható, míg az anatómiát egy MRI kép segítségével láthatjuk.

MDP (metilén-difoszfát)



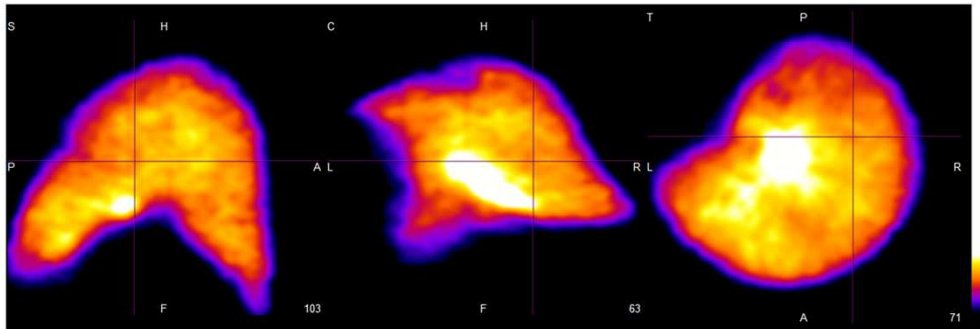
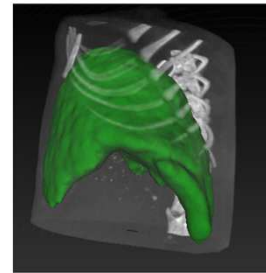
Simmelweis  
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A csont scintigráfia egy nagyon elterjedt vizsgálat mind onkológiai, mind csont anyagcsere és törés vizsgálatok esetében. A megnövekedett oszteoblaszt-aktivitást vagy a kóros hiperémiát mutatják ki vele. A Tc jelzett foszfát vegyületek a csontok szabad hidroxilapatit kristályaihoz kötődnek. A legtöbbet használt vegyület a Tc-MDP (metilén difoszfát).

Kérdés: Miért használják gyerekeknél ezt és nem a rtg-t?

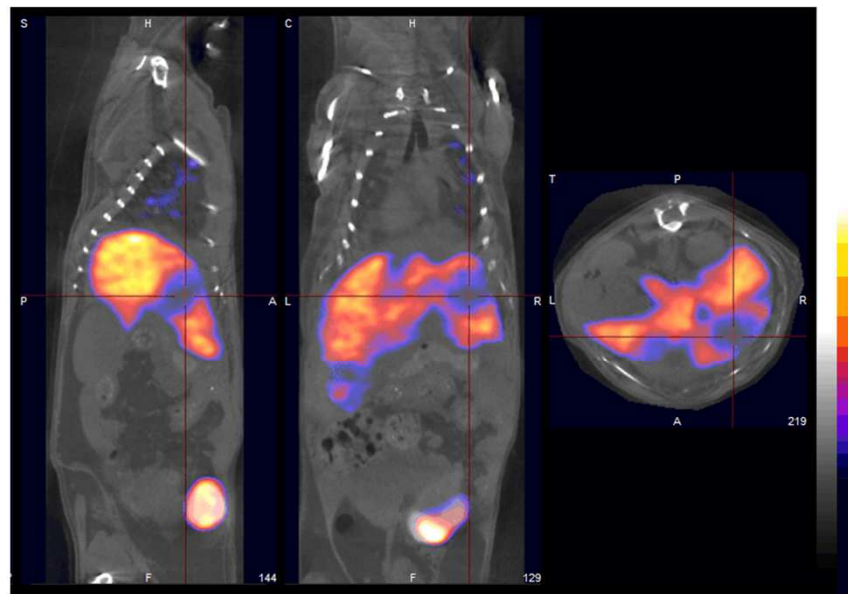
Tc-BRIDA



Simmelweis  
NIVIC

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

- A máj funkció meghatározásra gyakran alkalmaznak in vivo képalkotó módszereket. A három dimenziós rekonstrukciók segítségével napjainkban képesek vagyunk a máj különböző szegmentumainak szelektív funkcionális vizsgálatára is.
- Az iminodiacetát (IDA) különböző alkilezett származékait (pl: mebrofenin (BRIDA)) a hepatocyták a bilirubinhoz hasonlóan kiválasztják, így azok az epeutakba majd a duodenumba, azután a belekbe jutnak. Ezért ezen származékok Tc-mal megjelölve a képalkotásban használhatók. A módszerrel a máj epeelválasztó tevékenysége és az epeelfolyás, az epe útja non-invazív módon vizsgálható.



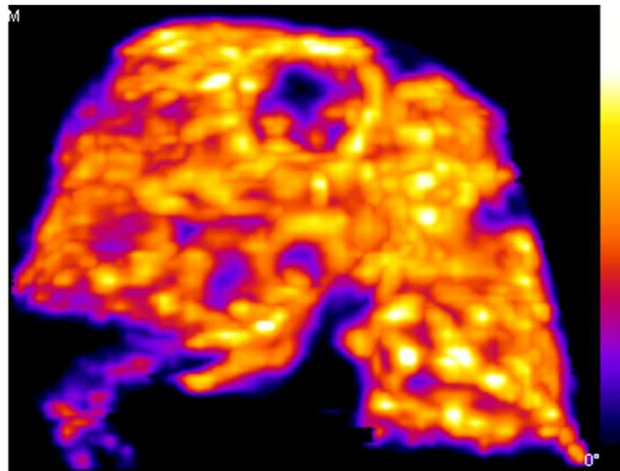
Tc-nanoalbumin



Simmelweis  
**NIVIC**

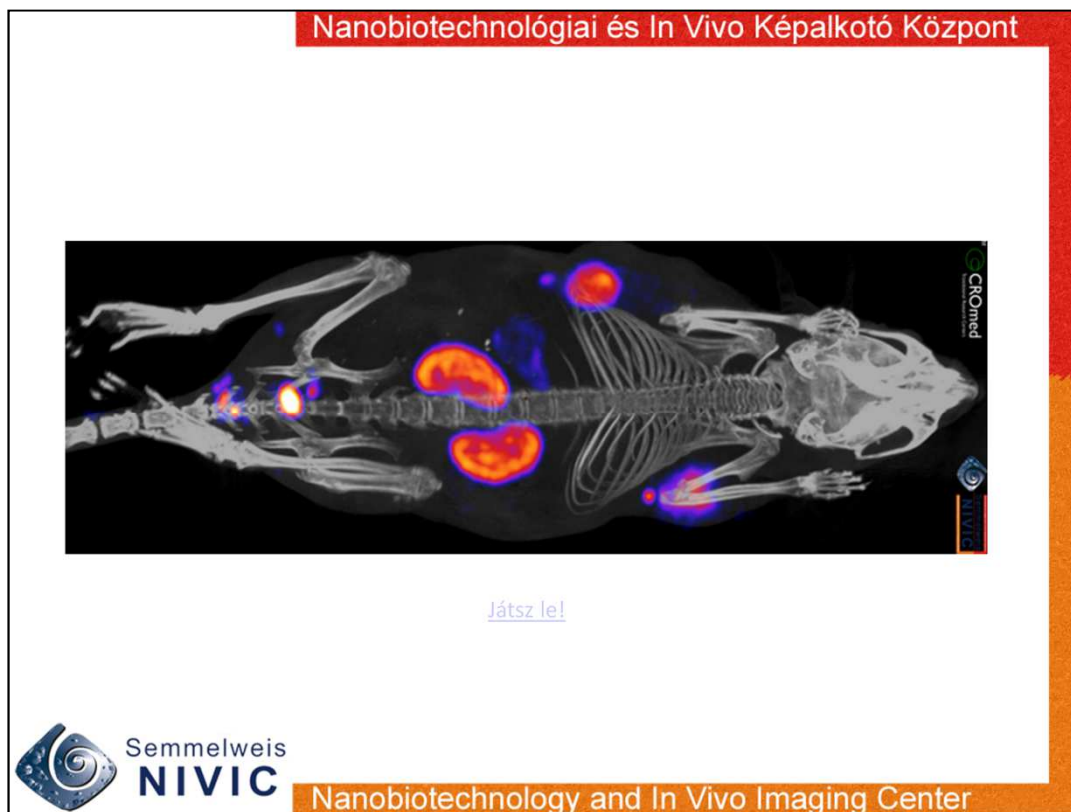
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A máj fontos elemei még a Kupffer sejtek amelyek a mononukleáris fagocitarendszer tagjai, szerepük a vérben lévő baktériumok és endotoxinok kiszűrése. A Kupffer sejtek jelölését a klinikai gyakorlatban aggregált HSA nanorészecskékkel végzik. A megjelölt sejtek elhelyezkedése egyértelműen hozzásegít morfológiai elváltozások például daganatok azonosításához.



Simmelweis  
**NIVIC**

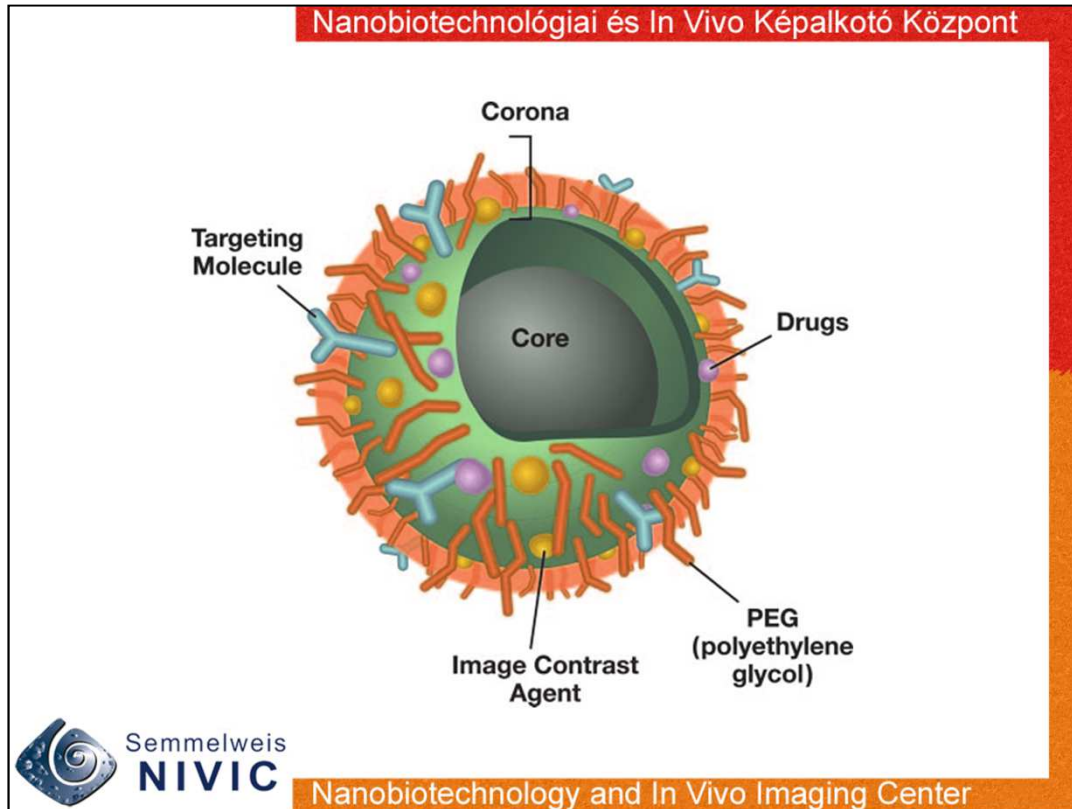
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



A primer majd áttétes daganatok megtalálásában a képalkotás szerepe elsődleges. Azonban az alkalmazott radiofarmakonok olyan sokszínűek és változatos elveket használnak ki, hogy ezeknek a bemutatása nem lehetséges ezen keretek között.

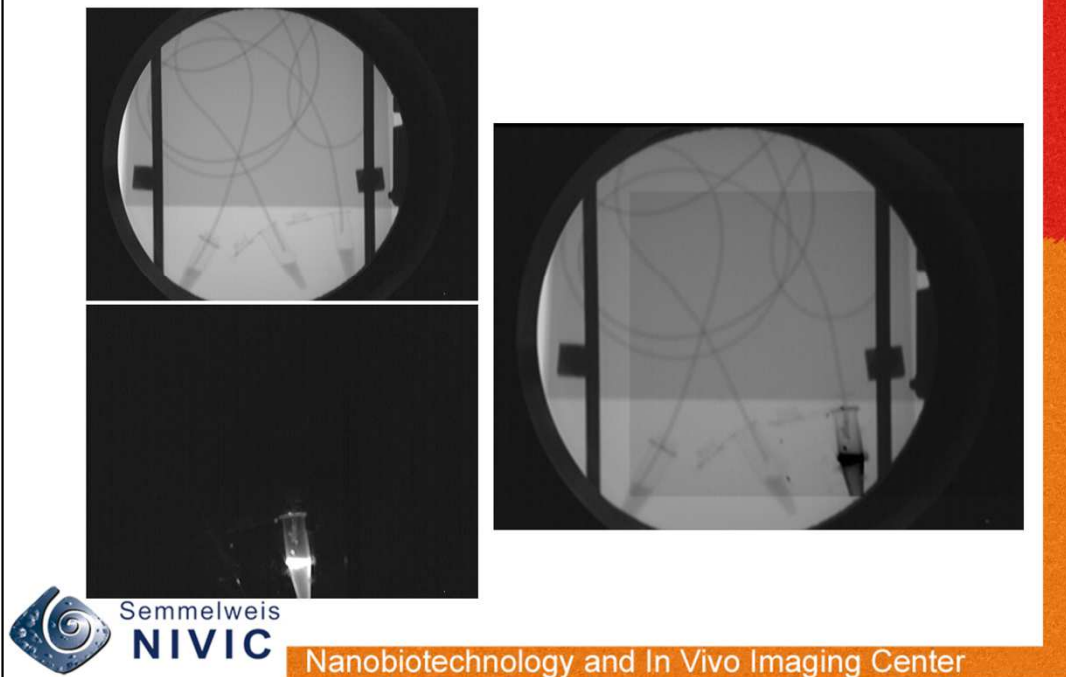
Az egyik nem csak diagnosztikában, hanem terápiában is alkalmazott módszer a szomatosztatin (SSR-2a) típusú receptorok felhasználása. A megfelelő molekula tervezéssel olyan ligand analógot terveznek amely alkalmas a megfelelő Tc vagy terápiában használható egyéb béta sugárzó ion kelálására. A ligand analóg szelektív kötődésével megrajzolható a daganat helyzete és kiterjedése. Sajnos a ligand tervezésénél azt is figyelembe kell venni, hogy a SSR-2a receptor más szervekben is megtalálható (pl: vese kéreg). Számos kutatás irányul kevésbé veséhez kötődő anyagok fejlesztésére.

[https://www.youtube.com/watch?v=6lqnMIwplcE&list=LLj842CRmsf3UQF1FggT4H\\_g](https://www.youtube.com/watch?v=6lqnMIwplcE&list=LLj842CRmsf3UQF1FggT4H_g)



A jövőben a személyre szabott orvoslás egyik legelterjedtebb eszköze lehet a fenti ábrán bemutatott nanorészecske alapú multimodális teragnosztikum. A nanorészecske méreténél fogva (5-300 nm) alkalmas multimodális diagnosztikai kontrasztanyagnak. (CT és MRI: mag; PEG: álcahaló az immunrendszer ellen; ICA: izotóp PET vagy SPECT detektáláshoz; TM: célzott transzport; Drugs: terápiás izotóp vagy gyógyszer hatóanyag.)

Multimodális képkeltés: sentinel nyirokcsomó modellel



A bemutatandó kísérlet a sentinel nyirokcsomó keresés gyakorlatát mutatja egy hálózati modellen keresztül. A kísérlet közben a funkcionális, illetve multimodális képkeltés is bemutatásra kerül, kiemelve a multimodális képkeltés előnyeit: a morfológiai és funkcionális kép csak együttesen szolgáltatja a megfelelő információt.

Take home message:

Feliratok  
Szimmetria  
Dózisok – ALARA (as low as reasonably achievable)  
Funkcionális (molekuláris) – morfológiai (anatómiai) képközpont  
Radiofarmakon illetve kontrasztanyag  
Radio+farmakon (detektálás+”célzás”)  
Nagy érzékenység – nukleáris képközpont  
(Térbeli felbontás nem egyenlő a kontrasztbeli felbontással)  
Funkcionális kép +! Morfológiai kép

+Kérdések:

Miért szeretjük a Tc-99m-t?  
Többszörös izotópjelölések SPECT és PET esetében?  
Különbség a SPECT és PET (detektálás) között? (kollimátor versus koincidencia)  
Dózis – „vesélyességi skála”?  
Quantitatívitas – igen/nem? (klinikai PET – igen, klinikai SPECT – nem)  
Szenzitivitás, felbontás (klinikai)?  
Csonttörés nukleáris vizsgálata – miért?  
Optikai képközpontási lehetőségek a klinikumban? (szem, emlő, szentinel nyacs.)  
Kapuzás, HMPAO, DTPA, BrIDA, Nanoalbumin, FDG, MIBI, MDP – mikor, miért?



Simmelweis  
**NIVIC**

Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

A felmerülő kérdésekre szívesen válaszolunk! A következő emaileken keresztül vagyunk elérhetőek: [veres.daniel@med.semmelweis-univ.hu](mailto:veres.daniel@med.semmelweis-univ.hu) vagy [szigeti.krisztian@med.semmelweis-univ.hu](mailto:szigeti.krisztian@med.semmelweis-univ.hu).