

# 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)

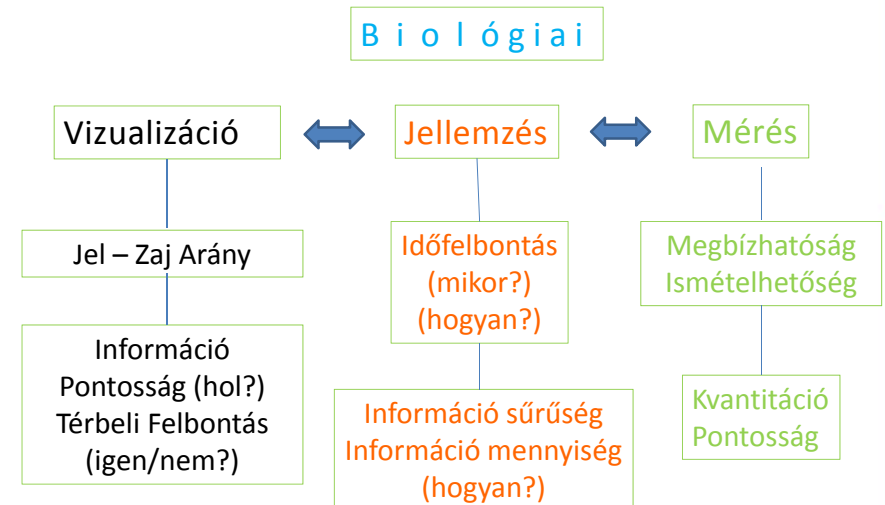
“Molekuláris képalkotásnak nevezzük a biológiai folyamatok molekuláris és sejt szintű **láthatóvá tételét**, **jellemzését** és **mérését** emberekben és más élő rendszerekben.”

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



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

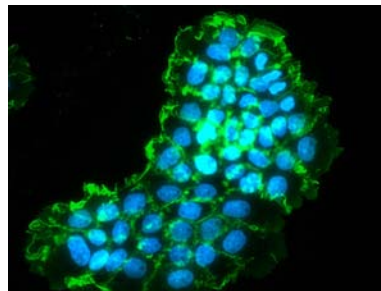
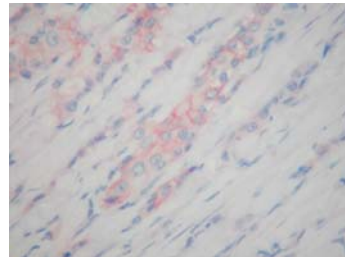
## Molekuláris Képalkotás Céljai:



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Immunhisztokémia, Immun-fluoreszcencia Mikroszkópia

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

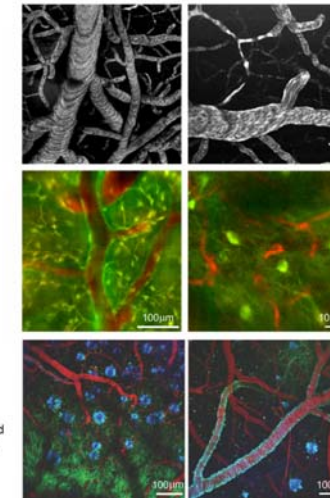
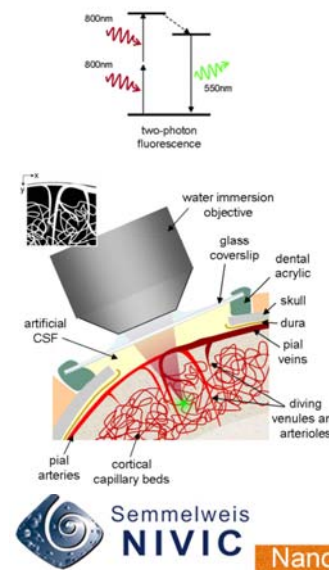


A431 epithelial cc. tumor sejtek, magfestés Hoechst-kékkel, a sejtmembrán foszforilált EGF receptorjai zölden fluoreszkálnak, mert az antitesteket DyLight festékmolekulával jelezték, mely 488 nm-en fluoreszkál



## In vivo kétfoton mikroszkópia

jobb J/Z arány  
növelt felbontás



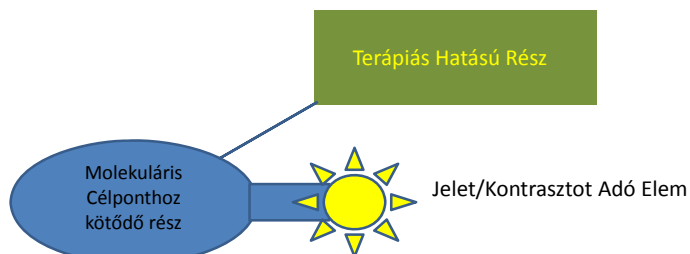
VVS áramlási mintázat az erekben

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

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



## Molekuláris Képkalkotó Kontrasztanyagok Szerkezete



Kis molekulák  
Peptidek  
Proteinek/Alegységeik  
Antitestek/Származékaik

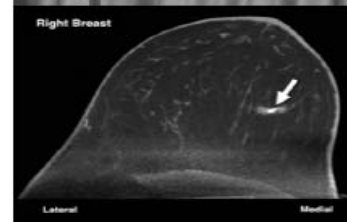
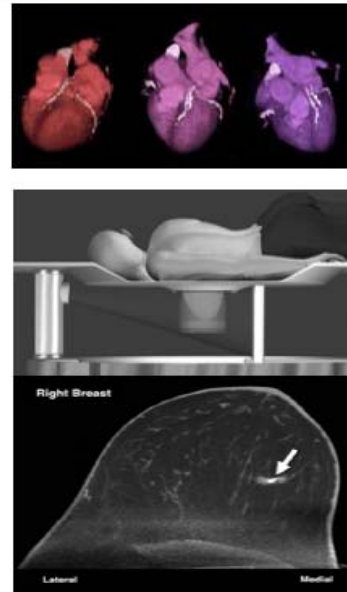
Kémiai:  
PET/SPECT: izotópok (radioaktivitás)  
Optikai/Akusztikus: Fluoreszcens Festék  
MRI: Gd, Fe  
CT: Jód, Bárium  
Nano/mikrorészecskék:  
Optikai: quantum dot, szén nanocső,  
Au részecskék  
MRI: Vas és Mn tartalmú részecskék  
CT: Au részecskék



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 lágyrésztvíz kontraszt Jelenleg csak anatómiai és funkcionális képek.	Ba, I, Kr, Xe	Tumor perfúzió,
PET	Bármilyen mélységű kép Egésztest-képkalkotás 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-képkalkotás 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-képkalkotás Nincs ionizáló sugárzás Kitűnő lágyrésztvíz kontraszt	Drága Hosszú képidők Korlátozott érzékenység	Gd <sup>3+</sup> , vas-oxid részecskék (SPIO, USPIO)	Prostata daganat nycs. met. Fokális májléziók Szív perfúzió
MRS	Nincs ionizáló sugárzása Egésztest-képkalkotás	Drága Hosszú képidők Kis érzékenység	Kolin, laktát, kreatin, lipidek, N-acetil-aszpartát	Agytumorkok anyagcseréje Alzheimer-kór követése
UH	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/valós idejű képkalkotás Nagy térbeli felbontás Olcsóság Nagy érzékenység	Egésztest-képkalkotás nincs Kontrasztanyagok csak az érrendszerre Operátor-függő	Mikro-buborékok	Fokális májléziók, echokardiográfia, Tumor perfúzió
Optikai módszerek	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/valós idejű képkalkotás Nagy térbeli felbontás Olcsóság Nagy érzékenység, kvantitatív Multiplex	Korlátozott áthatolóképesség (1 cm) Nincs egésztest-képkalkotás	Fluoreszcens molekulák és festékek, fény-elnyelő nanorészecskék	OCT-érelmeszesedés, retinopathiák, kolonoszkópia

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkeltő Központ

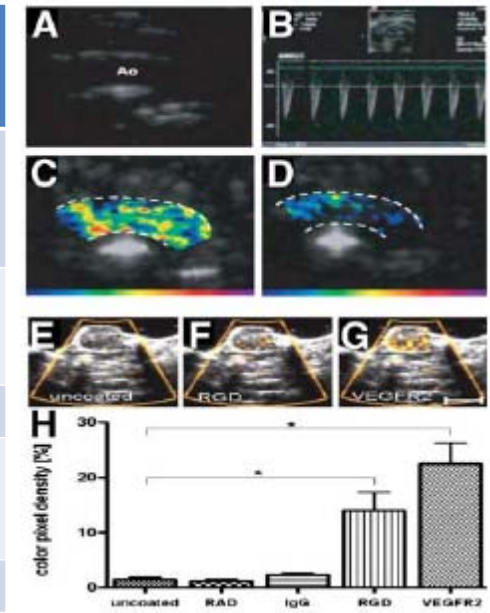
CT	Röntgensugarak 3D elnyelődés-térképe
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó felbontás Egyszerű Közepesen drága Perces képkeltési idő
Hátrányok	Sugárterhelés Lágyszöveti kontraszt rossz Csak anatómiai kép
Kontrasztanyagok	Ba, I, Kr, Xe, Au
Klinikai alkalmazás	Tumor perfúzió, ventiláció, Ca-score, mammográfia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



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkeltő Központ

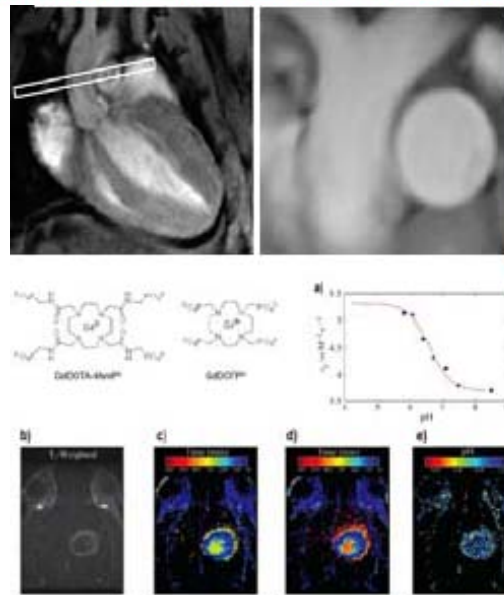
Ultrahang	Hanghullám terjedési és visszaverődési különbségek 3D térképe
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Gyors/Valós idejű kép Nagy érzékenység Nagy felbontás Olcsó
Hátrányok	Nincs egésztest kép Csak vaszkuláris kontrasztanyagok Operátor-függő, nem kvantálható
Kontrasztanyagok	Mikro-buborékok
Klinikai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



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkeltő Központ

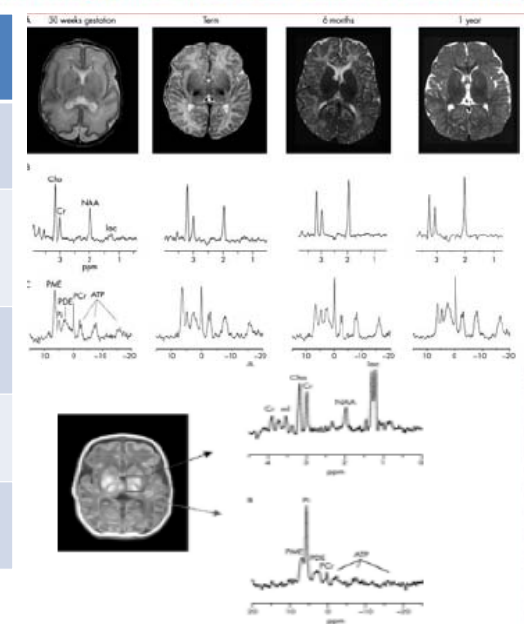
MRI (IRM...)	Proton Spin 2D/3D
Előnyök	Bármilyen mélységű kép Jó térbeli felbontás Égésztest-kép Kitűnő lágyszöveti kontraszt
Hátrányok	Drága Nem érzékeny Hosszabb idő
Kontrasztanyagok	Gd3+, vasoxid részecskék (SPIO, USPIO)
Klinikai alkalmazás	Máj, Vázizomr., Agyi léziók (ER), kardiMR, tumor stg
Voxel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



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkeltő 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	Agytumorkok stratifikációja, Stroke
Voxelméret, sejt/voxel	N.A.

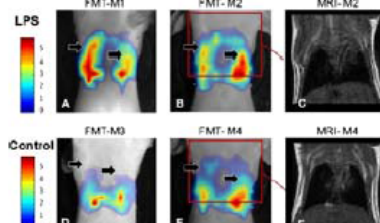
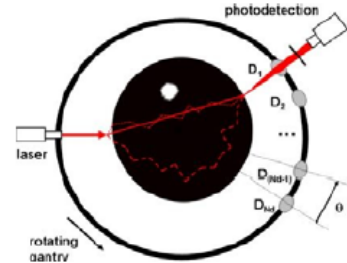


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

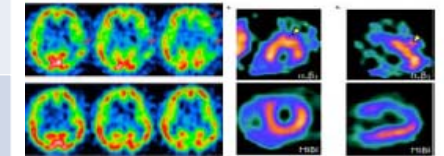
Optikai Módszerek	Látható/NIR Fény Transzmisszió/Reflectancia/Emisszió/Szóródás 2D, 3D
Előnyök	Nincs ionizáló sugárzás Rövid/Valós idejű kép Nagy térbeli felbontás Nagyon érzékeny, szemi-quantitatív Multiplex
Hátrányok	Korlátozott áthatolóképesség Nincs egésztest-képkalkítás
Kontrasztanyagok	Fluoreszcens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



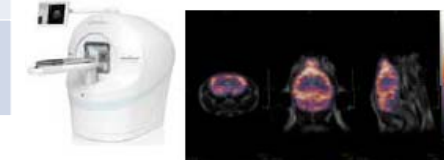
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## 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, Peptides, 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



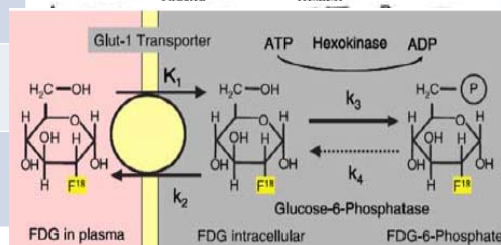
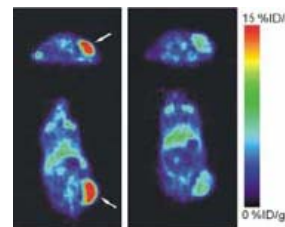
I-123 iomazenil agyi SPECT  
Tc-99m-MIBI szív perfúzió + angiogenezis SPECT  
I-123-integrin liganddal



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

PET	3D 511 keV sugárzás forrástérkép
Előnyök	Bármely képkalkító mélység Egésztest kép Kvantálható Funkcionális és anatómiai kép
Hátrányok	Sugárterhelés ÁR Felbontás Hosszabb kép-idők
Kontrasztanyag	C-11, F-18, Ga-68, Cu-64, Zr-89
Klinikai alk.	FDG beteg staging és követés
Voxel méretek, sejt/voxel	5 x 5 x 5 mm 0.6 x 0.6 x 0.6 mm 0.02 pM/voxel 1/100 atom per cell



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Nanobiotechnológiai és In Vivo Képkalkító Központ

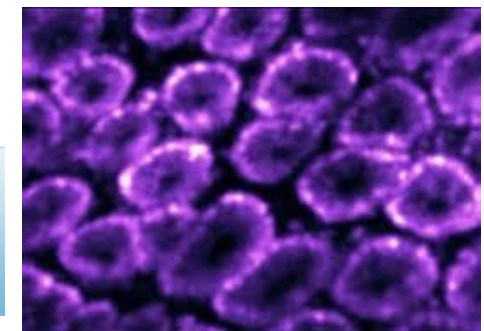
### Szűrés-Konfokális Endomikroszkópia



Beteg kolon crypták  
in vivo valós idejű képe



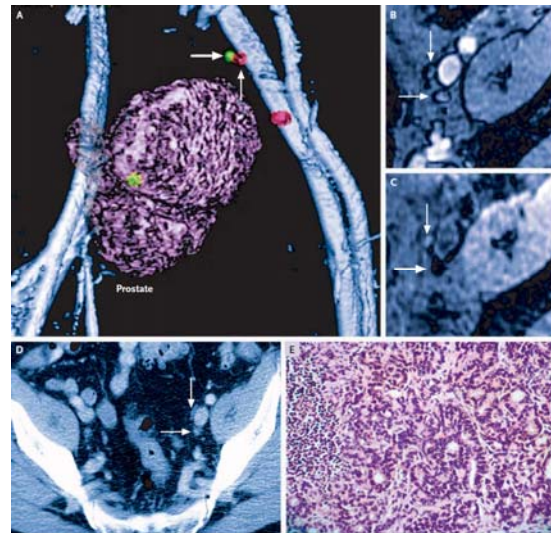
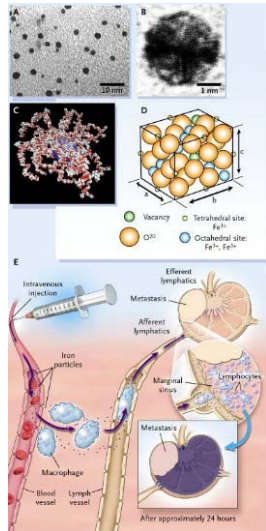
Oesophagus, gyomor, epevezeték,  
ilealis/colon mucosa sejt szinten vizsálva  
konfokális száloptikás mikroszkóppal  
autofluoreszcencia emisszió/excitáció hh.



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center



## Diagnosztika-USPIO MRI



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

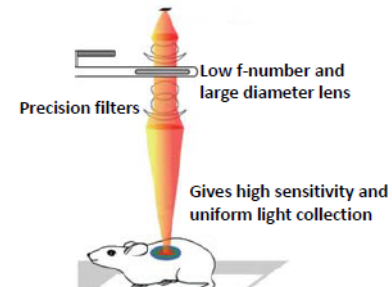


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

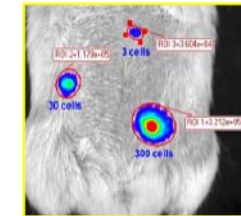
## BIOLUMINESZCENCIA – A természet ereje az Impakt Faktor gyűjtés szolgálatában

Medúza, Szentjánosbogár – TG sejtek, állatok

Cooled (-90C) camera with large CCD chip area for high sensitivity



Resolves multiple bioluminescent reporters  
Even detects single cells *in vivo*



Rabinovich *et al.* (2008)  
PNAS 105(38): 14342-6

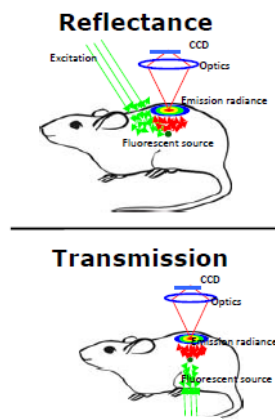
In vivo imaging of s.c. implanted T cells transduced with optimized firefly luciferase (left) and a 'single' 4T1 breast cancer cell (right)



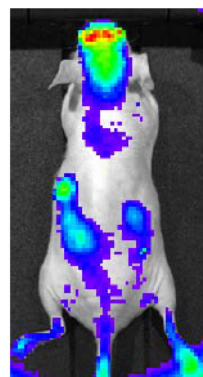
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Fluoreszcens Képkalkotás

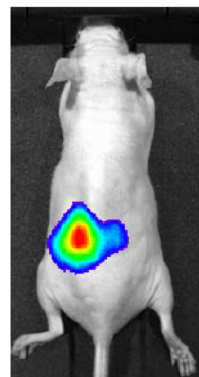
Cooled (-90C) camera with large CCD chip area for high sensitivity and a choice of imaging modes for maximal flexibility, e.g., transmission for deep tissues.



Epi-Illumination



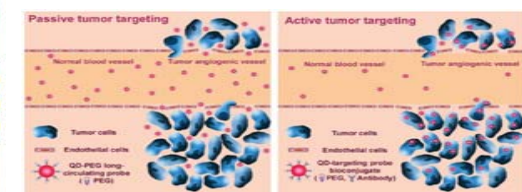
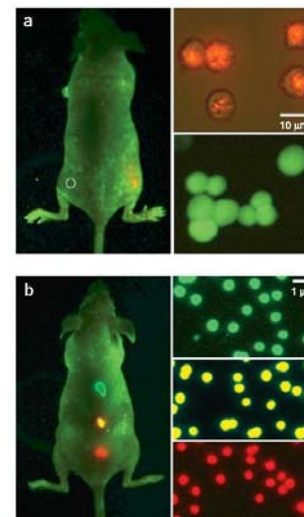
Transillumination



Pillow implanted medial to left kidney, 1x10<sup>15</sup> molecules

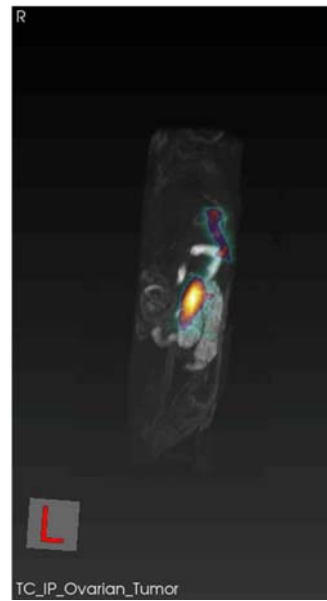
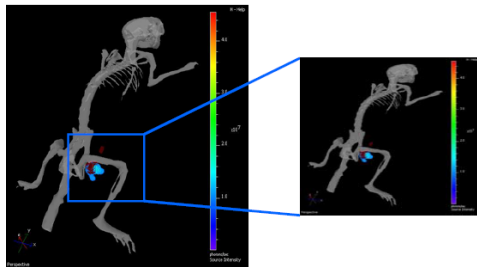


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

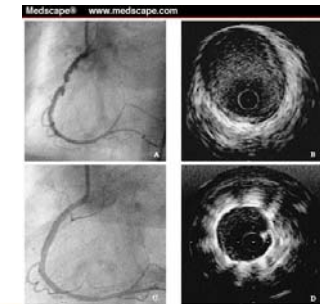
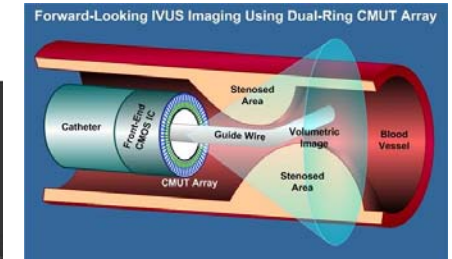
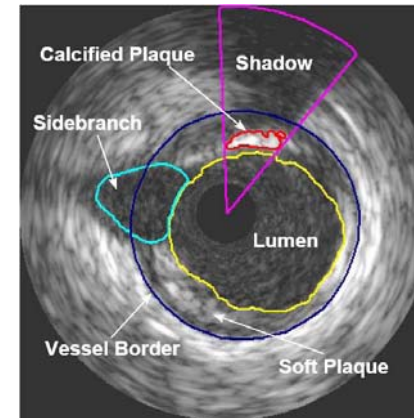


Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

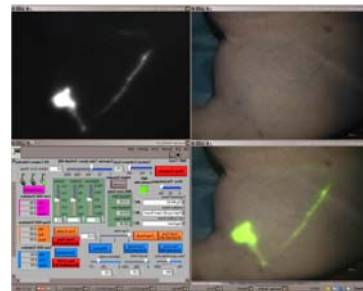
### 3D Optikai Tomográfia



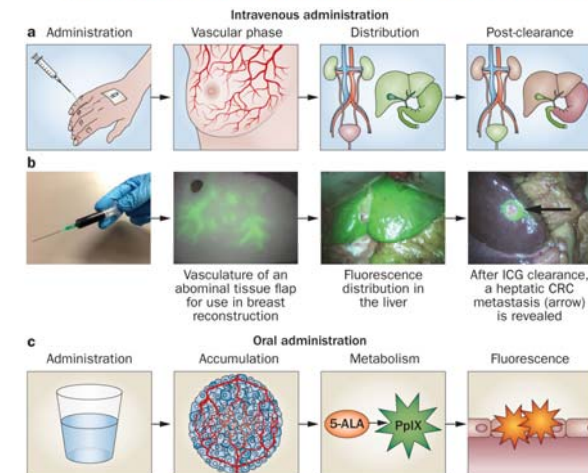
### Intravaszkuláris UH



### Kép-vezérelt Sebészeti

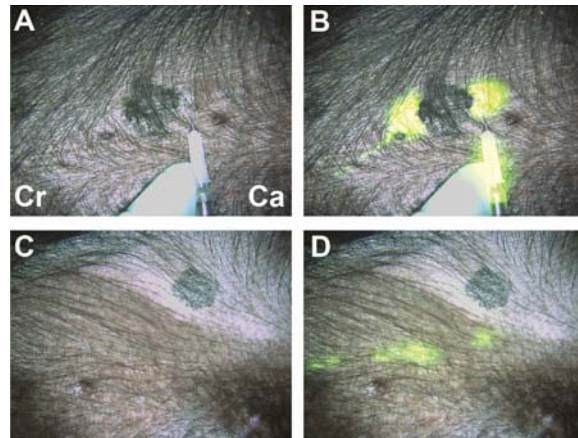


John Frangioni FLARE Harvard  
Nijmegeni Egyetem  
Amszterdami Szabadegyetem

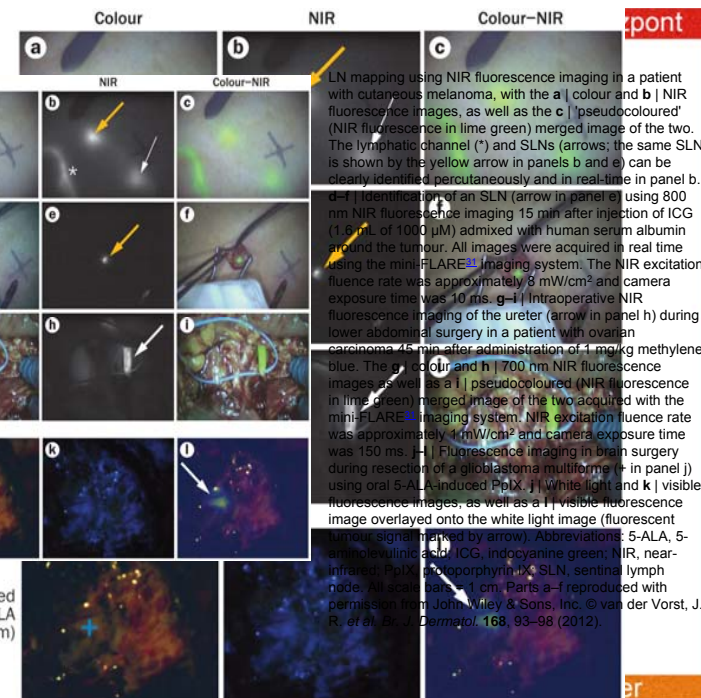


Vahrmeijer, A. L. *et al.* (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence  
*Nat. Rev. Clin. Oncol.* doi:10.1038/nrclinonc.2013.123

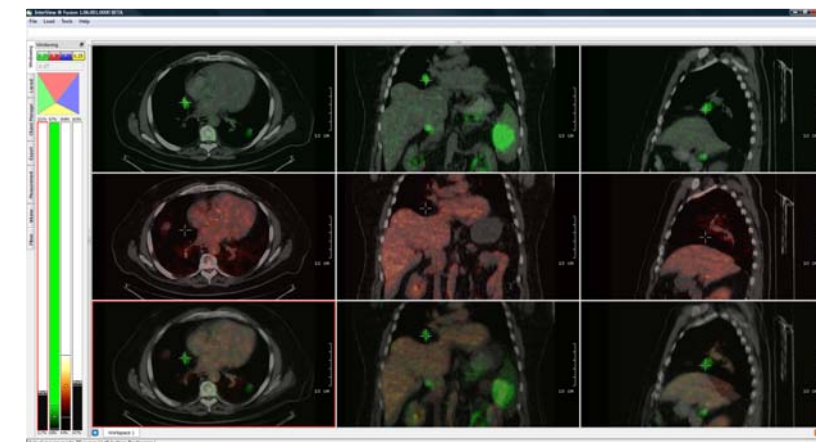
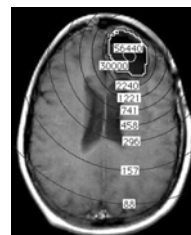
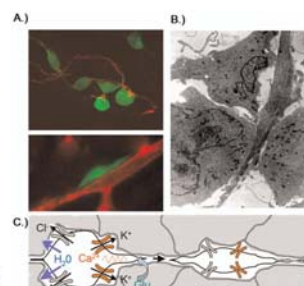
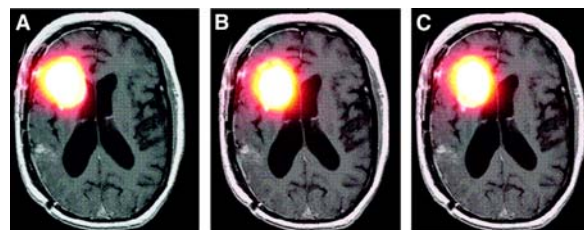




Melanoma, ICG-Albumin részecske  
IndoCyaninGreen



LN mapping using NIR fluorescence imaging in a patient with cutaneous melanoma, with the a | colour and b | NIR fluorescence images, as well as the c | "pseudocoloured" (NIR fluorescence in lime green) merged image of the two. The lymphatic channel (\*) and SLNs (arrows; the same SLN is shown by the yellow arrow in panels b and c) can be clearly identified percutaneously and in real-time in panel b. d-f | Identification of an SLN (arrow in panel e) using 800 nm NIR fluorescence imaging 15 min after injection of ICG (1.5 µL of 1000 µM) admixed with human serum albumin around the tumour. All images were acquired in real time using the miniFLARE<sup>®</sup> imaging system. The NIR excitation fluence rate was approximately 8 mW/cm<sup>2</sup> and camera exposure time was 10 ms. g-i | Intraoperative NIR fluorescence imaging of the ureter (arrow in panel h) during lower abdominal surgery in a patient with ovarian carcinoma 45 min after administration of 1 mg/kg methylene blue. The g | colour and h | 700 nm NIR fluorescence images as well as a i | pseudocoloured (NIR fluorescence in lime green) merged image of the two acquired with the miniFLARE<sup>®</sup> imaging system. NIR excitation fluence rate was approximately 4 mW/cm<sup>2</sup> and camera exposure time was 150 ms. j-l | Fluorescence imaging in brain surgery during resection of a glioblastoma multiforme (→ in panel j) using oral 5-ALA-induced PpIX. j | White light and k | visible fluorescence images, as well as a l | visible fluorescence image overlayed onto the white light image (fluorescent tumour signal marked by arrow). Abbreviations: 5-ALA, 5-aminolevulinic acid; ICG, indocyanine green; NIR, near-infrared; PpIX, protoporphyrin IX; SLN, sentinel lymph node. All scale bars = 1 cm. Parts a-f reproduced with permission from John Wiley & Sons, Inc. © van der Vorst, J. R. et al. *Br. J. Dermatol.* 168, 93–98 (2012).

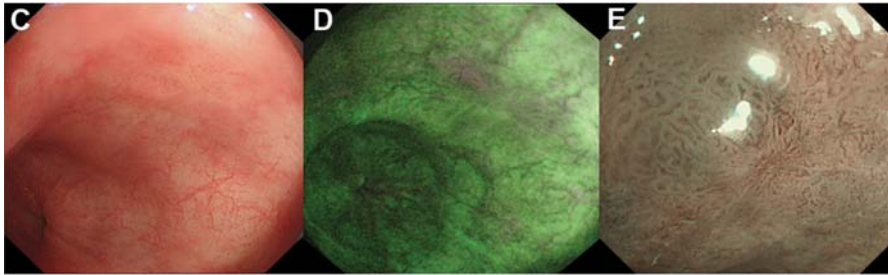


Első  
PET-CT

Második  
PET-CT

4szeres  
fűző

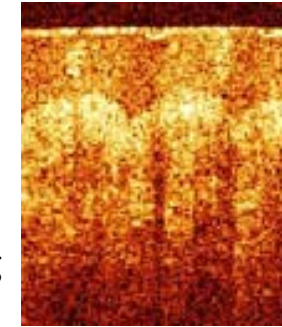
## Planáris autofluoreszcencia-endoszkópia



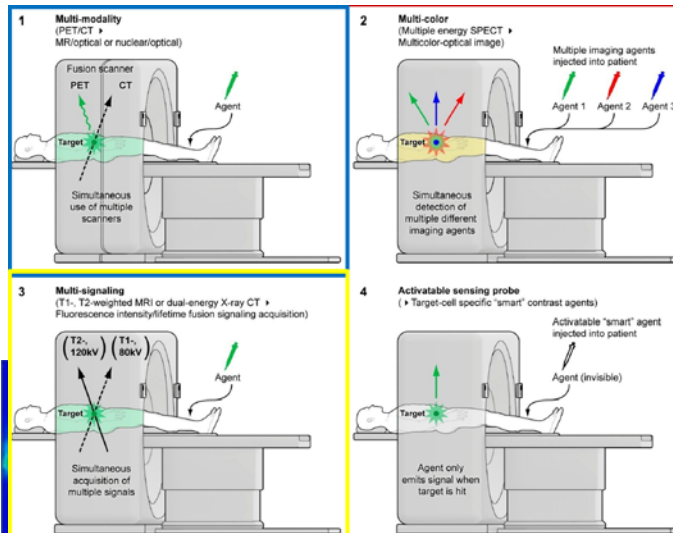
C: Barrett-oesophagus endoszkópia, D: autofluoreszcencia (kék) E: nagyfelbontású endoszkópia-irreguláris mintázat. A biopszia adenocarcinoma-t igazolt.

## OCT (optical coherence tomography)

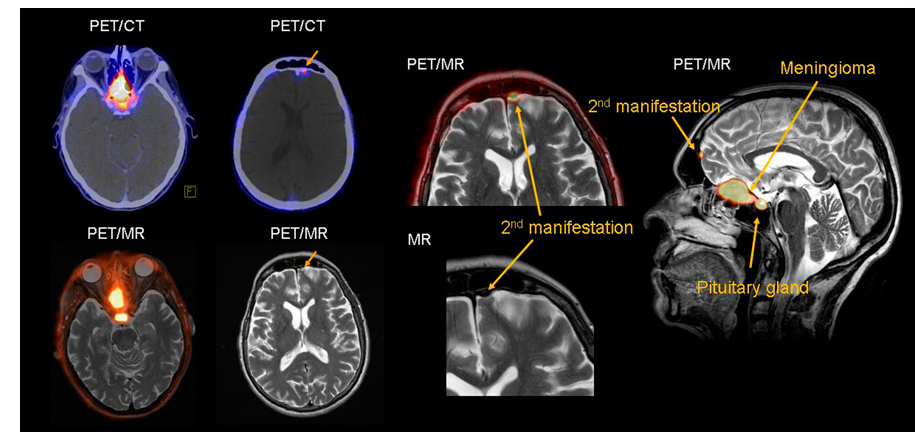
- Retina:
- Mucosák
- Porc
- Agyi vérkeringés
- Pár mm-es áthatolóképesség
- Mikronos felbontás
- Valós idejű képkeltés



## Multimodális rendszerek lehetőségei

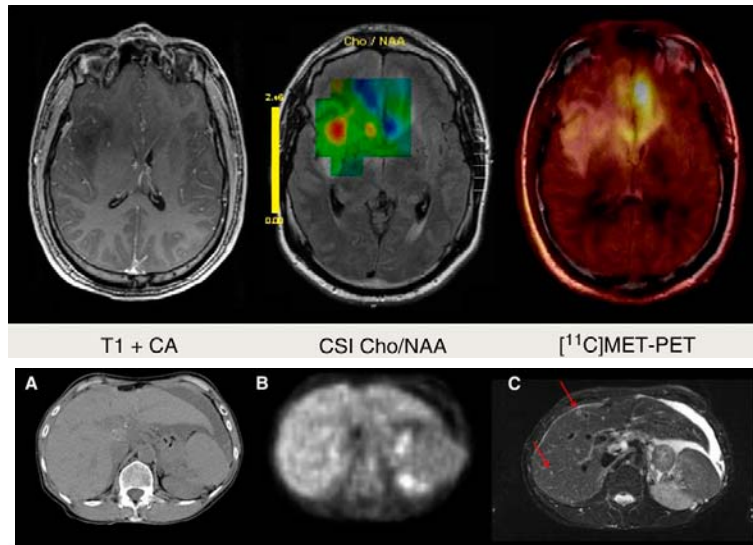


## PET/MRI

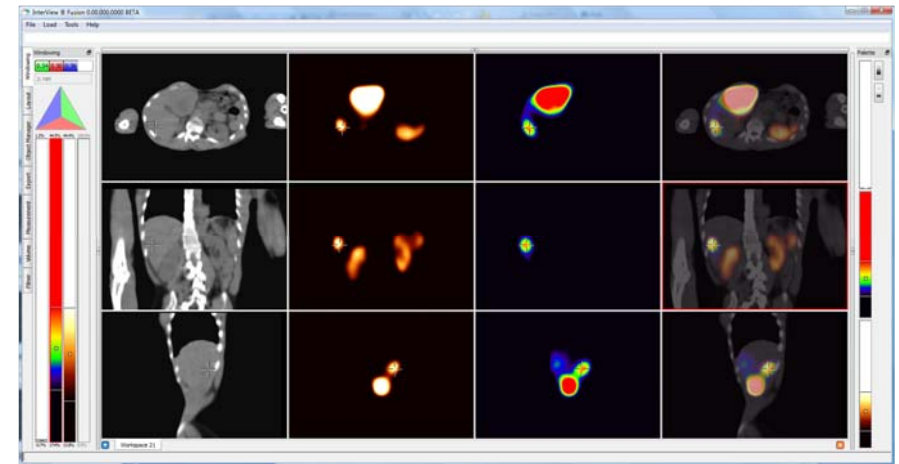




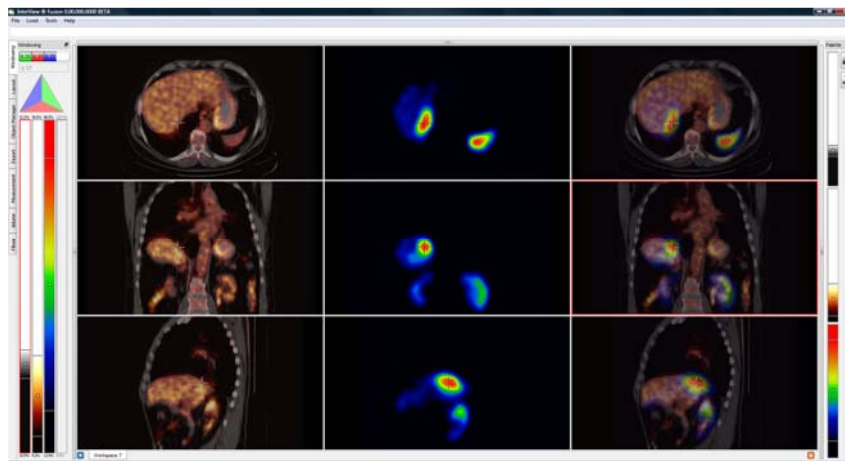
PET/MRI



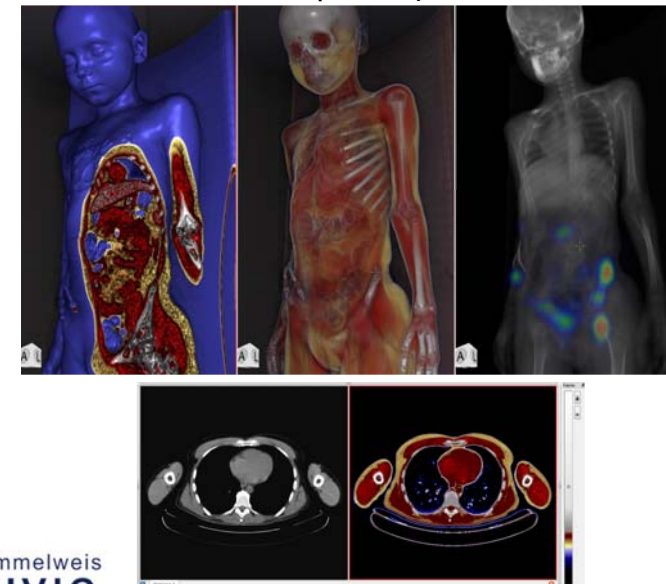
SPECT for neuro-endocrine tumor treatment/assessment



PET/SPECT/CT – Funkcionális és morfológiai információ együtt

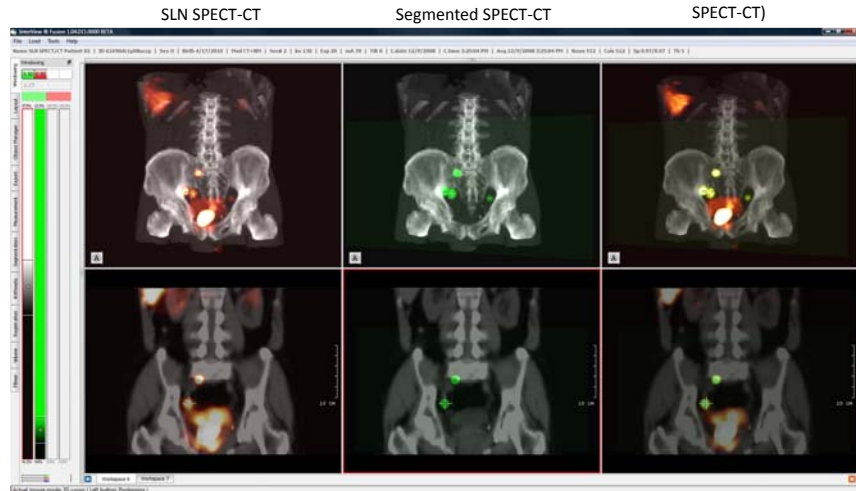


SPECT-CT look-up table/ablakolás



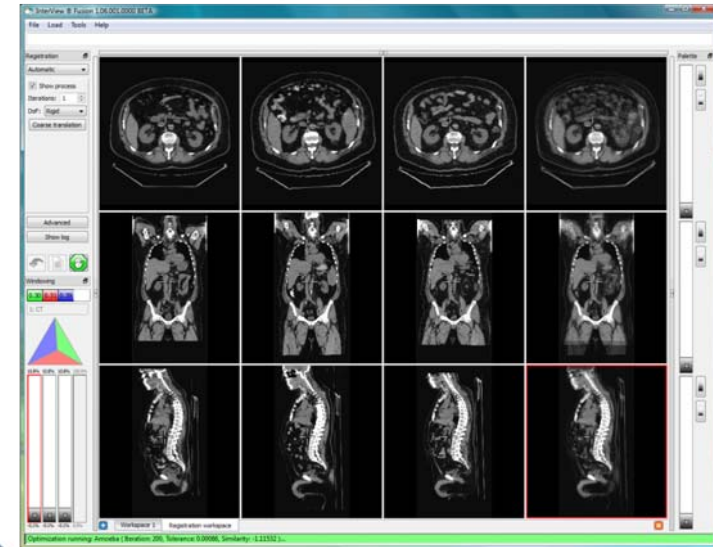
## Képszegmentáció

Triple fusion  
(Segmented SPECT-  
SPECT-CT)



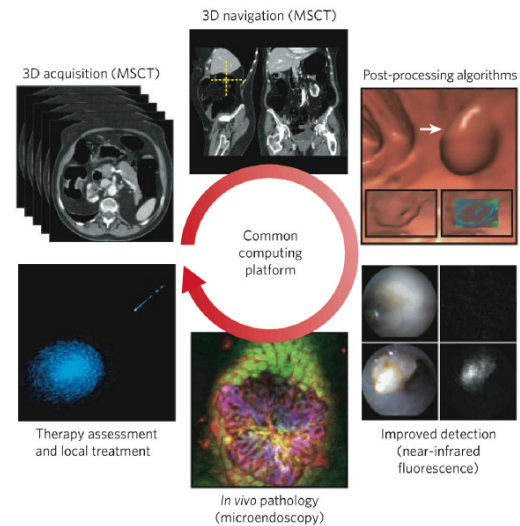
Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Képregisztáció



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Imaging in Clinical PACS (MGH)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center

## Köszönöm a figyelmet

- [domokos.mathe@cromedresearch.com](mailto:domokos.mathe@cromedresearch.com)



Nanobiotechnology and In Vivo Imaging Center