

Nanopartikkeleiden käyttö biolääketieteellisessä kuvantamisessa

Ella Jurvakainen
LuK-tutkielma
Fysiikan tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Kesäkuu 2020

Sisältö

1	Johdanto	3
2	Nanopartikkelit	4
2.1	Sovellukset biolääketieteessä	4
3	Kuvantamismenetelmistä	5
3.1	Magneettikuvaus	5
3.1.1	Magneettikuvauksen perusteet	5
3.1.2	Kuvantaminen	6
3.1.3	Kontrastiaineet magneettikuvantamisessa	8
3.2	Tietokonetomografia	8
3.2.1	Röntgensäteilyn tuottaminen	8
3.2.2	Röntgensäteilyn ja materian vuorovaikutus	9
3.2.3	Röntgensäteiden absorptio	10
3.2.4	Röntgensäteiden havaitseminen	11
3.2.5	Kontrastiaineet röntgenkuvantamisessa	11
3.2.6	Tietokonetomografian perusteet	12
3.3	SERS	14
3.3.1	SERS:n biolääketieteellisiä sovelluksia	15
4	Multimodaalinen kuvantaminen	16
4.1	Nanopartikkeleiden käyttö multimodaaleina kontrastiaineina .	17
5	Yhteenveto	19

1 Johdanto

Modernin teknologian rooli biolääketieteessä on todella suuri. Erilaisiin fysikaalisiin ilmiöihin perustuvat kuvantamismenetelmät ovat kehittyneet vuosikymmenten saatossa ja nykyään kuvattavasta alueesta on mahdollista saada hyvin yksityiskohtaista tietoa. Kuvattavan alueen kohteita erottamaan on kehitetty kontrastiaineita, joita injektoidaan potilaaseen ennen kuvantamista. Tällä hetkellä markkinoilla olevat kontrastiaineet voivat kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksia eikä niiden käyttö ole täysin riskitöntä. Lisäksi tietyn kuvantamismenetelmän saavuttama resoluutio ei välttämättä ole riittävä erottamaan patologisia muutoksia ja tämän vuoksi voidaan tarvita useampaa kuvantamismenetelmää helpottamaan taudinmäärittystä.

Erilaisten nanorakenteiden hyödyntäminen biolääketieteellisissä sovelluksissa on herättänyt paljon kiinnostusta viime vuosien aikana. Nanoteknologia voi lähitulevaisuudessa mahdollistaa suuria kehitysharppauksia esimerkiksi taudinmäärittämisessä, lääkesuunnittelussa ja lääkkeiden kuljetuksessa tiettyyn kohteeseen elimistössä. Nanoteknologia on erittäin nopeasti kehittyvä ala, joka on jo muutaman vuosikymmenen aikana mullistanut teknologian kehityksen. Nanopartikkeleiden käyttöä tulevaisuuden kontrastiaineina tutkitaan niiden pienen koon tuomien uniikkien ominaisuuksien ja bioyhteensopivuuden vuoksi. Erilaisia nanopartikkeleita yhdistelemällä on onnistuttu kehittämään myös multimodaaleita kontrastiaineita, jotka mahdollistavat saman kontrastiaineen käytön useammassa kuin yhdessä kuvantamismenetelmässä.

Tässä tutkielmassa tutustutaan aluksi yleisesti nanopartikkeleihin ja niiden sovelluksiin biolääketieteessä sekä kolmen biolääketieteessä käytettävän kuvantamismenetelmän perusteisiin. Myöhemmin tarkastellaan myös multimodaalista kuvantamista, sen tarjoamia hyötyjä ja nanopartikkeleiden käyttöä multimodaaleina kontrastiaineina. Tarkasteltavat kuvantamismenetelmät ovat magneettikuvaus, tietokonetomografia ja SERS. Magneettikuvaus perustuu ydinmagneettiseen resonanssiin ja se toimii radiotaajuuksilla eli käyttää ionisoimatonta säteilyä. Tietokonetomografia perustuu röntgensäteilyn vaimenemiseen kudoksessa. Röntgensäteily on ionisoivaa säteilyä eli se voi irrottaa kohdeatomeista elektroneja tai rikkoa molekyyliä. Tietokonetomografialla saadaan luotua kolmiulotteisia kuvia yhdistämällä kaksiulotteisia poikkileikkauksia. SERS eli pintavahvistettu Raman-spektroskopia on hyvin tarkka spektroskooppinen menetelmä, joka mahdollistaa jopa mikrometrien kokoisten yksityiskohtien tarkastelun, joita magneettikuvaus ja tietokonetomografia eivät pysty erottamaan.

2 Nanopartikkelit

Nanopartikkelit ovat kokoluokaltaan 1-100 nm (10^{-9} m) kokoisia partikkeleita, joiden ominaisuudet poikkeavat huomattavasti suuremman kokoluokan kappaleista. Tällaisia ominaisuuksia ovat muun muassa niiden kemiallinen reaktiivisuus, lämmön- ja sähkönjohtavuus, energian absorptio ja biologinen liikkuvuus [1, 2]. Erot johtuvat suuresta pinta-alan suhteesta tilavuuteen ja siitä, että tällä kokoalueella vallitsevat kvantti-ilmiöt. Partikkelin koon pienentyessä sen pinnalla olevien atomien määrä kasvaa suhteessa sen sisällä olevien atomien määrään, ja tästä syystä partikkelin ominaisuudet ja vuorovaikutus muiden partikkeleiden ja ympäristön kanssa muuttuu [2].

Nanopartikkelit voidaan jakaa kolmeen kategoriaan riippuen siitä, mistä materiaalista nanopartikkelit on valmistettu: metallisiin, puolijohde- ja polymeerinanopartikkeleihin [3,4]. Metallinanopartikkeleita ovat esimerkiksi magneettiset ja kultananopartikkelit, joiden soveltuvuutta biolääketieteellisessä kuvantamisessa käsitellään tarkemmin tässä tutkielmassa. Rautaoksidi-, kulta-, polymeeri- ja liposominanopartikkeleiden on raportoitu olevan myrkyttömiä [1]. Kvanttipisteet ovat nanopartikkeleita, jotka koostuvat epäorgaanisista puolijohdemolekyyleistä. Epäorgaanisia metalliyhdisteitä voivat olla esimerkiksi kadmiumselenidi CdSe ja sinkkisulfidi ZnS. Yleensä kvanttipisteillä on orgaaninen pintakerros, jonka ansiosta ne ovat bioyhteensopivia tai bioaktiivisia. Kvanttipisteet voivat kuitenkin olla sytotoksisia esimerkiksi silloin, jos orgaaninen kerros heikentyy ja solut joutuvat tekemisiin epäorgaanisen ytimen kanssa. Erilaisista yhdisteistä koostuvat kvanttipisteet omaavat erilaisia kemiallisia ominaisuuksia, jotka vaikuttavat niiden myrkyllisyyteen. Kvanttipisteitä on voitu käyttää esimerkiksi optisessa kuvantamisessa fluoresoivina väriaineina [1].

2.1 Sovellukset biolääketieteessä

Erilaisia nanorakenteita on kehitetty paljon nanolääketieteen, biolääketieteen, kemian ja biologian sovelluskohteisiin [1, 2, 5–7]. Verisuonityypeistä pienimmät suonet, hiussuonet, ovat halkaisijaltaan 5-10 mikrometrin (10^{-6} m) luokkaa, joten nanopartikkelit soveltuvat hyvin muun muassa lääkkeiden kuljettajiksi haluttuun elimeen tai jopa tiettyyn soluun. Polymeeri- ja liposomipohjaisten nanopartikkeleiden käytöstä lääkkeenkuljetuksessa ja geenisiirroissa on raportoitu erilaisten sairauksien hoidoissa [1]. Kultananopartikkeleiden korkea bioyhteensopivuus ja monipuoliset pinta-ominaisuudet mahdollistavat niiden turvallisen käytön biolääketieteen sovelluksissa esimerkiksi syöpätautien diagnosoinnissa [7]. Kultananopartikkeleiden fysikaalisten omi-

naisuuksien lisäksi niitä on edullista ja helppoa valmistaa ja ne ovat vähemmän myrkyllisiä kuin muut metalleista valmistetut nanopartikkelit [8]. Magneettisia nanopartikkeleita voidaan käyttää esimerkiksi kontrastiaineina magneettikuvantamisessa ja tietokonetomografiassa. Magneettisilla nanopartikkeleilla on paljon suurempi magneettinen susceptiivisuus kuin tavallisilla kontrastiaineilla, kuten esimerkiksi magneettikuvauksessa käytettävällä gadoliniumilla [8].

3 Kuvantamismenetelmistä

3.1 Magneettikuvaus

3.1.1 Magneettikuvauksen perusteet

Magneettikuvaus (Magnetic Resonance Imaging, MRI) on ydinmagneettisen resonanssin eli NMR:n tunnetuin sovellus. NMR-spektroskopia toimii radiotaajuuksilla (~ 100 MHz) ja se perustuu magneettisten ydinten vuorovaikutukseen magneettikenttien kanssa. Yleisin käytetty ydin NMR:ssä on vety-ydin. Vety-ytimessä on vain yksi protoni eikä yhtään neutronia, joten se on yksinkertaisin olemassa oleva ydin. Ihmiskehossa on runsaasti vettä ja pitkäketjuisia lipidejä, joten ihmisestä voidaan havaita voimakas ^1H -NMR-signaali. Ytimellä on ominaisuus spin, joka on vety-ytimen tapauksessa $\frac{1}{2}$. Ulkoisessa z-akselin suuntaisessa magneettikentässä \mathbf{B}_0 ytimet pyrkivät orientoitumaan magneettikentän suuntaisesti tai sitä vastaan. Vety-ydin on tällöin spin-ylös tai spin-alas tilassa. Hieman suurempi osa ytimistä on orientoitunut magneettikentän suuntaisesti eli spin-ylös tilassa olevia ytimiä on enemmän kuin spin-alas tilassa, minkä vuoksi näytteeseen muodostuu ulkoisen magneettikentän suuntainen makroskooppinen ydinmagnetoituma \mathbf{M} . [9, 10]

Kun resonanssitaajuinen vaihtovirta kytketään näytteen vieressä olevaan kelaan, saadaan aikaan virituspulssi. Tämä radiotaajuinen virituspulssi aiheuttaa herätekentän \mathbf{B}_1 , joka pyörii ytimen resonanssitaaajuudella kohtisuoraan z-akselin suuntaista magneettikenttää \mathbf{B}_0 vastaan xy-tasolla. Virituspulssin pituudesta riippuen magnetoituma \mathbf{M} kallistuu pois z-akselilta, esimerkiksi 90° pulssi saa aikaan magnetoituman kallistumisen xy-tasolle. Pulssin loputtua magnetoitumavektori prekessoi z-akselin ympärillä synnyttäen muuttuvan magneettikentän, joka indusoi kelaan vaihtojännitteen. Tällöin havaitaan radiotaajuinen NMR-signaali. Saatava NMR-signaali vaimenee vähitellen magnetoitumavektorin poikittaisen komponentin pienentyessä, jonka vuoksi NMR-signaalia kutsutaan vapaan vaimenemisen signaaliksi, FID-signaaliksi (Free Induction Decay). [9, 10]

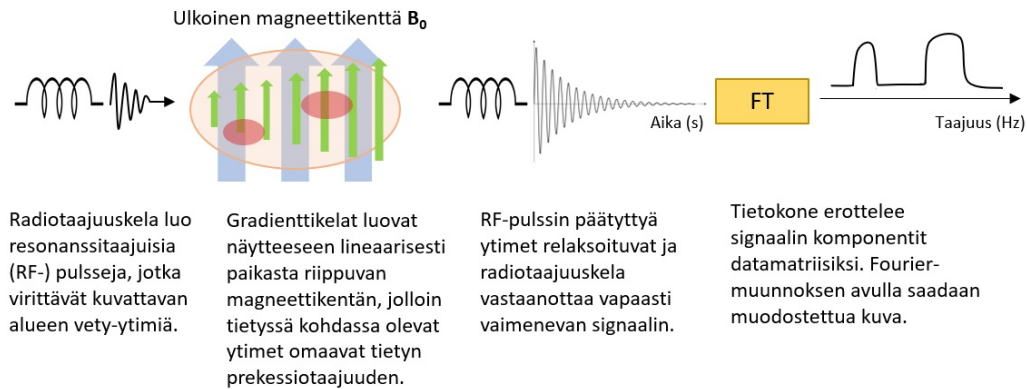
Virityspulssin jälkeen ydinmagnetoituma \mathbf{M} palaa vähitellen takaisin tasapainotilaansa. T_1 -relaksaatio vastaa pitkittäistä relaksaatiota ulkoisen magneettikentän suunnassa eli magnetoituman z-komponentin palautumista. T_2 -relaksaatio vastaa poikittaista eli ulkoista magneettikenttää vastaan koh-tisuorassa suunnassa tapahtuvaa relaksaatiota eli magnetoituman xy-komponenttien katoamista. Magneettikuvaus perustuu protonien T_1 - ja T_2 -relaksaatioaikojen vaihteluun eri kudoksissa ja ympäristöissä. [10]

3.1.2 Kuvantaminen

MRI-laitteessa potilas on sijoitettu suprajohtavan magneetin luomaan vahvaan magneettikenttään \mathbf{B}_0 , jonka suuruus on yleensä 1,5 tai 3 T. Gradienttikelat luovat kenttägradientteja \mathbf{B}_0 :aan, jolloin magneettikenttä tehdään lineaarisesti paikasta riippuvaksi halutussa suunnassa ja tällöin tietty resonanssitaajuus vastaa tiettyä paikkaa kuvausalueella. Useampiulotteisia kuvia saadaan luomalla gradienttikenttiä x-, y- ja z-suuntiin. Gradienttikenttien avulla saatavan signaalin paikkainformaatio pystytään tunnistamaan. [10,11]

Radiotaajuuskela lähettää radiotaajuisia pulsseja tietyillä taajuuksilla määrättyissä sarjoissa ja nauhoittaa saatavan NMR-signaalin. Hyvin pienet kudosten väliset erot voidaan havaita käyttämällä radiotaajuuspulsseja, joiden voimakkuuksia ja kestoja muunnellaan. Näiden pulssisekvenssien vaste nähdään T_1 - ja T_2 -relaksaatioajoissa, jotka paljastavat pienet erot kudosten rakenteessa. [10,11]

Saadun NMR-signaalin eritaajuiset ja eri vaiheissa olevat komponentit on mahdollista erotella tietokoneella. Lopulta Fourier-muunnosten avulla saadaan spinttiheyskartta, joka kuvaa vety-ydinten määrää tietyllä alueella. Huolellinen pulssisekvenssien valinta korostaa eri alueiden relaksaatioaikojen eroja parantaen kuvan kontrastia. Kuvassa 1 havainnollistetaan NMR-signaalin syntyä magneettikuvauksessa. [9–11]



Kuva 1: NMR-signaalin syntyminen ja kuvan muodostuminen MRI:ssä

Magneettikuvauksella on useita hyötyjä. Se ei käytä haitallista ionisoivaa säteilyä ja sen avulla saadaan laadukkaita lääketieteellisiä kuvia hyvällä kontrastilla 1-2 mm resoluutiolla [10, 12]. Magneettikuvaukseen soveltuu hyvin pehmytkudosten kuvantamiseen ja sillä on paljon sovelluksia, kuten virtaus- ja diffuusiopainotteiset magneettikuvaukset sekä funktionaalinen magneettikuvaukseen.

Magneettikuvauksen huonoja puolia ovat muun muassa kuvauksen pitkä kesto (15-90 minuuttia riippuen kuvausalueen koosta), kalleus ja sen aiheuttama melu. Kuvaukseen voi tulla artefakteja eli virheitä esimerkiksi liikkeestä tai metalliesineistä johtuen. Magneettikuvauksen aikana tulisi olla siis mahdollisimman paikallaan. Magneettikuvauksessa käytetyt magneettikentät ovat voimakkuuksiltaan 100 000-kertaisia verrattuna maan magneettikenttään. Voimakas magneettikenttä on aina kytkettynä, vaikka tietokoneet ja muut oheislaitteet olisivatkin kiinni. Magneettikenttä ulottuu myös kuvauslaitteen ulkopuolelle, joten tämä aiheuttaa turvallisuusrisin, jos huoneessa on mitään ferromagneettisia esineitä. Irta päästessään ne voivat sinkoutua suurella nopeudella MRI-laitteeseen. Ennen magneettikuvaukseen tulee varmistaa, ettei potilaalla ole magneettisista metalleista valmistettuja implantteja, kuten sydämentahdistimia, lääkeainepumppuja tai muita metallisia esineitä kehossaan. [11]

3.1.3 Kontrastiaineet magneettikuvantamisessa

Joskus kuvattavasta kohteesta saatava luonnollinen kontrasti-kohinasuhde on riittämätön ja tarvitaan kontrastiaineita parantamaan kuvan kontrastia. Magneettikuvantamisessa kontrastin parantaminen tapahtuu siten, että kontrastiaineet muokkaavat lähiympäristön protonien magnetisaatiota ja tätä kautta lyhentävät läheisen kudoksen T_1 - tai T_2 -relaksaatioaikaa. [4, 10]

T_1 -relaksaatioaikaa lyhentävät kontrastiaineet pohjautuvat paramagneettisiin metalli-ioneihin. Useimmin käytetty kontrastiaine on gadolinium-ioni Gd^{3+} , jolla on korkea magneettinen momentti μ . Lähietäisyydellä oleva gadolinium lyhentää vety-ytimien relaksaatio-aikaa ja T_1 -painotetussa kuvassa lyhyen T_1 -relaksaatioajan omaavat kudokset näkyvät kirkkaina. [4, 10, 11]

T_2 -relaksaatioaikaa lyhentävät kontrastiaineet ovat superparamagneettisia. Ne aiheuttavat epähomogeenisuutta paikallisiin magneettikenttiin, jolloin T_2 -relaksaatioaika ja signaalin intensiteetti vähenee. Näitä kontrastiaineita kutsutaan negatiivisiksi kontrastiaineiksi, sillä kudoksesta saatava NMR-signaali pienenee. Esimerkiksi erilaisia superparamagneettisia rautaoksidipohjaisia nanopartikkeleita on hyödynnetty magneettikuvauksen kontrastiaineina jo kahden viimeisen vuosikymmenen ajan. [1, 4, 10]

3.2 Tietokonetomografia

3.2.1 Röntgensäteilyn tuottaminen

Tietokonetomografiassa ja tavanomaisessa röntgenkuvantamisessa röntgensäteet tuotetaan röntgenputkessa olevassa tyhjiössä kuumentamalla katodia, josta irtoaa elektroneja. Katodin ja anodin välillä on jännite, joka kiihdyttää elektroneja. Kun suurella nopeudella liikkuvat elektronit iskeytyvät anodimateriaaliin, kolmenlaista vuorovaikutusta voi tapahtua:

1. Todennäköisin vuorovaikutus on pieni elastinen vuorovaikutus, jossa elektroni vaikuttaa anodimateriaalin atomin ulkokuoren elektronin kanssa. Elektronin kulkusuunta muuttuu hieman ja suurin osa elektronin energiasta muuttuu lämmöksi, jonka vuoksi anodin sulamispisteen tulee olla korkea ja röntgenputkessa tulee olla hyvä jäähdytysjärjestelmä.
2. Elektroni pääsee lähelle atomin ydintä, jolloin sen nopeus hidastuu ja suunta muuttuu dramaattisesti ytimen varauksen ja (elektroniin verrattuna) suuren massan vuoksi. Elektronin kineettinen energia muuttuu

ja emittoituu röntgenfotoni. Elektronin menettämän energian määrä voi vaihdella nolasta alkuperäisen elektronin energiaan, joten syntyvän jarrutussäteilyn spektri on jatkuva. Radiologiassa käytetään jarrutussäteilyä.

3. Jos elektronilla on tarpeeksi energiaa, se voi irrottaa anodimateriaalin atomin sisäkuoren elektronin. Kun elektroniaukko täyttyy ylemmän kuoren elektronilla, emittoituu röntgenfotoni. Röntgenfotonin energia vastaa atomin korkeamman ja matalamman energiatilan välistä energiaa, joten saatava röntgensäteily on anodimateriaalille ominaista karakteristista säteilyä, joka esiintyy spektrissä piikkeinä.

Röntgensäteiden läpäisevyys riippuu käytettävän kiihdytysjännitteen suuruudesta. Kiihdytysjännitteen ollessa 40-90 kV syntyy matalamman energian omaavia fotoneja, jotka eivät läpäise materiaa yhtä voimakkaasti kuin 100-140 kV kiihdytysjännitteellä syntyneet korkean energian fotonit. Syntynyt röntgensäteily tulee pois röntgenputken tyhjiöstä ohuen ikkunan kautta. Ikkuna absorboi matalimmat fotonien energiat (0-20 keV). Pienienergisiimpä fotoneita tulee suodattaa vielä lisää ylimääräisellä suodattimella, sillä matalan energian omaavat fotonit eivät vaikuta kuvan muodostumiseen, koska ne absorboituvat pehmytkudoksessa jo ensimmäisten senttimetrien aikana kasvattaen potilaan saamaa säteilyannosta. [13, 14]

3.2.2 Röntgensäteilyn ja materian vuorovaikutus

Röntgensäteiden ja materian välisiä vuorovaikutusprosesseja on neljä: valosähköinen ilmiö, koherentti ja epäkoherentti sironta sekä parinmuodostus. Näistä koherentti sironta ja parinmuodostus eivät ole kovinkaan merkityksellisiä vuorovaikutusprosesseja kuvantamisessa käytettävillä röntgensäteilyn energioilla, joten tarkastellaan ainoastaan valosähköistä ilmiötä ja epäkoherenttia sirontaa. [10, 14]

Valosähköisessä ilmiössä röntgenfotoni absorboituu atomiin ja atomin sisäkuorelta emittoituu elektroni, jota kutsutaan fotoelektroniksi. Fotonin energia muuttuu elektronin sidosenergiaksi ja fotoelektronin kineettiseksi energiaksi. Ympäröivät atomit absorboivat fotoelektronin energian, josta aiheutuu suuri osa kudoksen säteilyannoksesta. Tyhjä aukko täyttyy nopeasti ulomman kuoren elektronilla johtaen tapahtumaketjuun, jossa ylemmän kuoren aukko täyttyy aina ulomman kuoren elektronilla. Valosähköinen ilmiö on yleisin vuorovaikutusprosessi käytettäessä matalia röntgenfotonin energioita materiaalissa, jonka atomien järjestysluku Z on suuri. Röntgensäteiden absorptio luussa perustuu suurimmaksi osaksi valosähköiseen ilmiöön: luussa

on paljon kalsiumia, jonka $Z=20$ ja ympäröivät kudokset sisältävät paljon vettä ja orgaanisia yhdisteitä, joissa on kevyitä alkuaineita, joiden $Z<10$. Matalia fotonin energioita käytettäessä kontrasti luun ja kudoksen välillä on suuri. [10,14]

Epäkoherentti sironta eli Comptonin sironta on epäelastista vuorovaikutusta, jossa fotoni törmää atomin ulkokuoren elektroniin ja siroaa emittoiden atomin ulkokuorelta elektronin. Ulkokuoren elektronilla on pieni sidosenergia verrattuna röntgenfotonin energiaan, joten osa energiasta muuttuu emittoituvan elektronin liike-energiaksi ja osa siroavan fotonin energiaksi. Comptonin ilmiö ei riipu merkittävästi röntgenfotonin energiasta eikä atomin järjestysluvusta Z , vaan kudoksen elektronitiheydestä. Valosähköisen ilmiön vaikutus vähenee korkeammilla energioilla voimakkaammin kuin Comptonin sironnan, joten Comptonin sironta on yleisin vuorovaikutusprosessi korkeilla röntgenfotonien energioilla. Koska röntgenfotoni voi sirota mihin suuntaan tahansa, Comptonin sironta voi aiheuttaa terveystarpeita myös henkilökunnalle mikäli riittäviä suojatoimenpiteitä ei ole tehty. [10,14]

3.2.3 Röntgensäteiden absorptio

Edellisessä kappaleessa käsiteltiin röntgensäteilyn ja materian välisiä vuorovaikutusprosesseja. Säteilyn vaimentumista materiaalissa kuvataan absorptiolailalla

$$I = I_0 e^{-\mu x}, \quad (1)$$

missä I_0 on alkuperäinen säteilyn intensiteetti, I säteilyn intensiteetti sen kuljettua materiaalin läpi matkan x ja μ lineaarinen vaimenemiskerroin, joka kuvaa kyseisen kudoksen kykyä vaimentaa saapuvaa röntgensäteilyä. Lineaarinen vaimenemiskerroin on riippuvainen materiaalin tiheydestä, atomin järjestysluvusta ja röntgensäteilyn energiasta.

Joskus lineaarisen vaimenemiskertoimen sijasta käytetään massavaimenemiskerointia

$$\mu_m = \frac{\mu}{\rho}, \quad (2)$$

sillä se ei riipu materiaalin olomuodosta. Tietokonetomografiassa lineaaristen vaimenemiskertoimien käyttö on kuitenkin yleisempää, sillä erot fyysisissä tiloissa ovat tärkeitä elinmuutosten erottamisessa. [13,15]

Erilainen säteilyn vaimeneminen kudoksissa luo kontrastin röntgenkuvauksessa. Röntgensäteilyn vaimenemiseen vaikuttaa siis kudoksen paksuus, vaimenemiskerroin ja säteilyn energia. Röntgenputken kiihdytysjännitteen valinnassa tulee olla tarkkana, sillä liian pienellä kiihdytysjännitteellä suuri osa fotoneista absorboituisi kudoksiin eikä tällöin voitaisi muodostaa laadukasta kuvaa kuvattavasta alueesta. Suurilla kiihdytysjännitteillä röntgenfotonit läpäisevät kudoksia voimakkaammin ja erot vaimenemiskertoimien välillä pienenevät ja näin ollen kontrasti heikkenee. Ideaali kiihdytysjännite on sellainen, että se antaa riittävän suuren osan säteilystä läpäistä potilaan muodostaakseen kuvan, jossa on tarpeeksi suuri kontrasti kudosten välillä. [14]

3.2.4 Röntgensäteiden havaitseminen

Röntgensäteiden havaitsemiseen on kehitetty ajan saatossa paljon erilaisia menetelmiä. Alunperin röntgensäteet havaittiin, kun näkymätön säteily tummensi filmiä. Tavallista filmiä käytetään joissain tilanteissa edelleen röntgensäteiden havaitsemiseen, mutta yleisesti on siirrytty elektronisiin filmeihin. Yksi vaihtoehto röntgensäteilyn havaitsemiselle on kaasutäytteen ionisatiokammio. Röntgensäteily on ionisoivaa säteilyä eli se irrottaa kaasumolekyyleistä elektroneja. Elektronien ja ionien siirtyessä ilmaisimen elektrodeille syntyy signaalivirta, joka on verrannollinen ilmaisimen läpi menneen säteilyn energiaan. Röntgensäteiden havaitsemisessa voidaan käyttää myös keraamisia tuikelevyjä, joissa röntgenfotonit tuottavat valon välähdyksiä kun fotodiodeja havaitsee ne ja tämä muunnetaan elektroniseksi signaaliksi. [10]

3.2.5 Kontrastiaineet röntgenkuvantamisessa

Röntgenkuvassa kontrasti johtuu erilaisesta röntgensäteilyn vaimenemisesta kudoksissa. Materiaalit, joilla on suuri järjestysluku tai tiheys absorboivat enemmän röntgensäteilyä. Kontrastiaineilla on tärkeä rooli tutkimusten herkkyyden ja tarkkuuden parantamisessa.

Röntgensäteilyä vaimentavia kontrastiaineita käytetään usein tietokonetomografiassa. Yleisin tietokonetomografiassa käytetty kontrastiaine on jodi, koska sillä on biologisiin kudoksiin verrattuna suuri järjestysluku ($Z=53$). Jodi siis vaimentaa röntgensäteilyä voimakkaasti. Jodi itsessään on myrkyllinen aine, mutta kontrastiaineena sitä käytetään varsin turvallisena kemiallisena yhdisteenä, joka voi olla joko ionisoituva tai ionisotumaton. Jodipitoiset kontrastiaineet voivat kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten kontrastiaineriaktioita. [11]

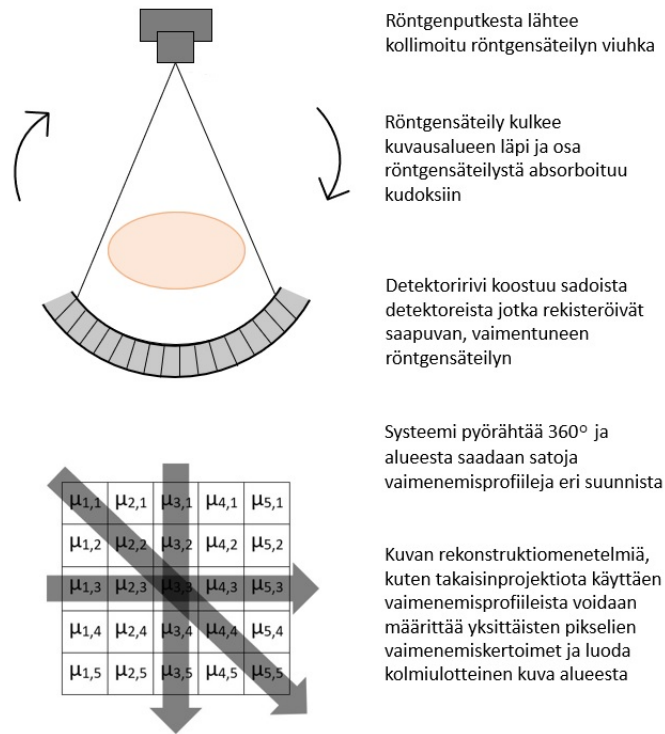
Ennen jodipitoisten kontrastiaineiden yleistymistä röntgenkontrastiaineena käytettiin myös bariumisulfaattia. Bariumilla on myös korkea järjestysluku ($Z=56$) ja se on itsessään myrkyllinen. Bariumsulfaattiemulsiota on käytetty turvallisesti kontrastiaineena erityisesti mahalaukun ja suoliston kuvantamisessa. [11]

3.2.6 Tietokonetomografian perusteet

Tavallinen röntgenkuvaus ei kykene antamaan tietoa kuvattavan alueen poikkileikkauksesta, vaan tuotettu kuva esittää röntgensäteilyn vaimentumista kuvattavassa alueessa. Röntgenkuvasta ei siis pystytä erottamaan syvyysinformaatiota [13]. Tietokonetomografia (Computed Tomography, CT) tuottaa erillisistä poikkileikkauksista kolmiulotteisen kuvan. Tietokonetomografia kehitettiin Godfrey Hounsfieldin toimesta vuonna 1973 ja se menestyi heti lääketieteellisessä kuvantamisessa, sillä CT-kuvassa pienetkin kontrastierot voidaan havaita.

CT-laitteessa toisella puolella onttoa putkea on röntgenputki ja toisella puolella detektoririvi, jota kohti kollimoitu röntgensäteilyn viuhka etenee. Nykyisissä, kolmannen sukupolven laitteissa systeemi pyörähtää potilaan ympäri 360° alle sekunnissa. Kuvauspöytä voi pysyä paikallaan, jolloin kyseessä on aksiaalikuvaus, tai se voi liikkua, jolloin kyseessä on helikaalikuvaus, jolla saadaan kuvattua suurikin kuvausalue kerralla. Röntgensäteilyn kulkiessa kuvattavan kohteen lävitse sen intensiteetti pienenee riippuen kudosten ominaisuuksista ja säteilyn energiasta. Detektoreille saapuvan säteilyn määrästä voidaan määrittää vaimenemisprofiili, joka kuvaa tietyssä suunnassa tapahtunutta röntgensäteilyn vaimenemista kudoksessa. [11, 13]

Data tallennetaan tietokoneen muistiin matriisina ja kuva-alue jaetaan pikseleihin. Kuvan rekonstruktio menetelmiä kuten takaisinprojektiota käyttäen voidaan laskea yksittäisen pikselin vaimenemiskertoimen μ arvo. Kuva 2 esittää 5×5 matriisia, jossa on takaisinprojektiota käyttäen määritetty yksittäisten pikselien vaimenemiskertoimet ja havainnollistettu eri suunnista otettavia projektioita. [11, 13]



Kuva 2: Havainnollistava kuva tietokonetomografiasta ja vaimenemiskertoimien määrittämisestä. Projektio tietystä suunnasta antaa tiedon kokonaisabsorptiosta ja kuvan rekonstruktio menetelmiä käyttäen voidaan määrittää tiettyjen pikselien vaimennuskertoimet.

Vaimentumisen mittana tietokonetomografiassa käytetään yleensä Hounsfieldin yksiköitä (Hounsfield units, HU), jotka on normalisoitu röntgensäteiden vaimentumiseen vedessä. Röntgensäteilyn energiasta riippumaton CT-luku suhteuttaa pikselin lineaarisen vaimenemiskertoimen veden lineaariseen vaimenemiskertoimeen seuraavasti:

$$CT - luku = \frac{\mu_{kudos} - \mu_{vesi}}{\mu_{vesi}} \cdot 1000HU \quad (3)$$

Ilma on läpinäkyvää röntgensäteille, joten saatava kuva on musta ja vastaa Hounsfield-skaalassa arvoa -1000. Vesi vastaa arvoa 0 ja tiivis luu +1000, sillä sen läpi kulkeva röntgensäteily vaimentuu voimakkaasti ja saatava kuva on valkoinen. Jokainen kuvan pikseli vastaa jotain harmaasävyarvoa ja kuvan kontrasti voidaan nyt käsittää vierekkäisten pikselien CT-lukujen erona. [11, 14]

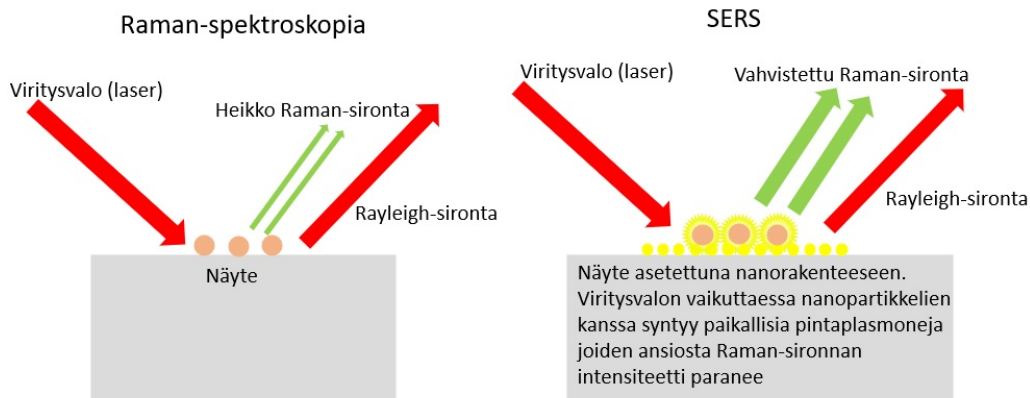
Tietokonetomografia mahdollistaa suurenkin kuvausalueen kuvantamisen yksityiskohtaisesti 0,5-0,625 mm resoluutiolla [12] ja magneettikuvaukseen verrattuna hyvin nopeasti. Sen haittapuolia ovat kuitenkin sen kalleus, ionisoivan säteilyn käyttö ja se, että sädealtistus on suurempi kuin tavallisessa röntgenkuvauksessa. Tietokonetomografia tuottaa erittäin hyvän luukontrastin, mutta vain kohtalaisen pehmytkudoskontrastin [16]. Kontrastia voidaan parantaa kontrastiaineilla, mutta myös tietokonetomografiassa yleisesti käytettyihin kontrastiaineisiin liittyy riskejä, joten tutkimuksesta mahdollisesti saatavia hyötyjä tulee tutkia riskit huomioon ottaen ennen kuvantamista. [11]

3.3 SERS

Pintavahvistettu Raman-spektroskopia (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy, SERS) perustuu Raman-spektroskopiaan ja kuuluu infrapunasäteilyn aallonpituusalueelle. Raman-spektroskopia perustuu fotonin absorption tai emission sijasta sirontaan. Siinä viritysvalo vuorovaikuttaa materiaalin molekyyliarakenteen kanssa ja osa fotoneista siirtyy muuttamalla energiaansa. Energian muutokset ovat erilaisia eri molekyylyleille, minkä vuoksi Raman-spektroskopian avulla voidaan analysoida kvalitatiivisesti ja kvantitatiivisesti kemiallisia koostumuksia. Pienillä analytyttikonsentraatiolla menetelmä itsessään on kuitenkin hyvin heikko eikä Raman-sironnan matala intensiteetti ole riittävä erilaisiin biolääketieteen sovelluksiin. [17, 18]

SERS:ssa tutkittava näyte on asetettu nanorakenteesta, yleensä kulta- tai hopean nanopartikkeleista valmistetulle metallialustalle, jonka vuorovaikutuksessa viritysvalon kanssa syntyy metallirakenteen ja näytteen väliselle pinnalle paikallisia pintaplasmonia. Paikalliset pintaplasmonit indusoivat paikallisen sähkömagneettisen kentän, joka vahvistaa huomattavasti näytteestä saatavan Raman-sironnan intensiteettiä. Tätä kutsutaan sähkömagneettiseksi vahvistukseksi (electromagnetic enhancement, EM). Metallipinnan äärimmäisessä läheisyydessä ja nanorakenteiden välissä sähkökenttä on suurimmillaan ja näitä paikkoja kutsutaan "hot spoteiksi". [18]

Sähkömagneettisen vahvistuksen lisäksi tapahtuu kemiallista vahvistusta (chemical enhancement, CHEM) näytemolekyylien vaihtaessa elektroneja metallipartikkeleiden kanssa. Näytteen molekyylit voivat siirtää elektroneja metallipartikkeleihin tai toisinpäin sekä perus- että viritetyissä tiloissa. Kokonaisvahvistus on siis yhdistelmä sähkömagneettista ja kemiallista vahvistusta. Kuvassa 3 havainnollistetaan tavallisen Raman-spektroskopian ja pintavahvistetun Raman-spektroskopian eroa. [17]



Kuva 3: Havainnollistava kuva SERS-signaalin synnystä.

SERS on tarkka analyttinen menetelmä molekyylien havaitsemiseen ja identifiointiin. Sillä on paljon sovelluksia niin kemian, biologian, materiaalien tutkimuksen kuin lääketieteen saralla [17, 19, 20]. Tarkastellaan seuraavaksi muutamia SERS:n biolääketieteellisiä sovelluksia.

3.3.1 SERS:n biolääketieteellisiä sovelluksia

Usein syöpätutkimuksissa kuvantamismenetelminä käytetyt magneettikuvantaminen ja tietokonetomografia antavat tietoa pelkästään kasvaimen rajamasta alueesta ennen kirurgista toimenpidettä. SERS voisi mahdollistaa kasvaimen kuvantamisen toimenpiteen aikana [16, 20, 21].

SERS tarjoaa molekyylin rakenteellista tietoa suoraan näytteestä, joten sitä voidaan käyttää merkkiaineettomassa havainnoinnissa biolääketieteen tutkimuksissa. SERS:n avulla voidaan tutkia esimerkiksi syöpälääkkeiden ja solujen vuorovaikutusta solutasolla. SERS:iä voidaan käyttää biomolekyyliysteemien, mikro-organismien ja muiden lääketieteellisesti merkittävien analyttien merkkiaineettomaan havaitsemiseen. Biologiset näytteet koostuvat kuitenkin monimutkaisista biokemiallisista rakenteista, joten saatavan SERS-spektrin analysointi on haastavaa ja aikaa vievää. [19]

Lääketieteellisissä ja bioanalyttisissä sovelluksissa on kuitenkin tärkeää saada tietoa suoraan eliön sisältä, ja tämän vuoksi on kehitetty SERS-merkkiaineita, joita voidaan injektoida eliöön ja näin saada SERS-signaali. SERS-merkkiaine koostuu yleensä plasmonisesti aktiivisesta kulta- tai hopeame-talliytimestä, Raman-reportterimolekyylistä ja passivaatiokerroksesta, kuten

piioksidikuoresta. Merkkiaineeseen voi myös olla yhdistettynä ligandi, joka tunnistaa kohdemolekyylin. Raman-reportterimolekyylin ansiosta kudoksesta saatava SERS-signaali on mahdollistaa erottaa kudoksen biologisesta taustasignaalista. SERS-merkkiaineiden käyttö on mahdollistanut useiden eri solujen ja kudosten havaitsemisen in vivo. [19, 20]

SERS on hyvin tarkka menetelmä, mutta sillä on myös rajoituksensa. Yksi rajoitus on se, että viritysvalo ei pysty läpäisemään kovin paksua kudosta, joten SERS-signaalia ei voida saada kovin syvältä kudoksesta. Fotonien absorption ja sironnan vuoksi SERS:lla ei ole siis ainakaan tällä hetkellä mahdollista kuvata kokovartalokuvaa ihmisestä, toisin kuin esimerkiksi tietokonetomografialla. [20]

4 Multimodaalinen kuvantaminen

Multimodaalisessa kuvantamisessa käytetään useampaa kuin yhtä kuvantamismenetelmää kuvaamaan samaa aluetta. Tarkoituksena on saada tutkitavasta alueesta enemmän tietoa ja yksityiskohtia yhdistelemällä menetelmien hyötyjä. Eri kuvantamismenetelmät perustuvat erilaisiin fysikaalisiin ilmiöihin, joten saatavat kuvat eroavat ominaisuuksiltaan ja voivat paljastaa erilaisia yksityiskohtia kuvattavasta alueesta.

Multimodaalinen kuva voidaan luoda käyttämällä peräkkäin kahta tai useampaa kuvantamismenetelmää ja yhdistämällä saadut kuvat yhdeksi kuvaksi käyttämällä kuvanmuokkausohjelmistoa. Joissain tilanteissa on myös mahdollista kuvata samaa aluetta myös yhtä aikaa kahdella kuvantamismenetelmällä, jolloin kuvattavaa kohdetta ei siirrellä välissä [14]. Laitteiden valmistajat ovat kehittäneet laitteita, joissa yhdistyy esimerkiksi CT ja PET sekä MRI ja PET [16]. PET tarkoittaa positroniemissiotomografiaa, jossa potilaaseen injektoidaan radioaktiivista merkkiainetta, jonka positronit törmäävät elimistön elektroneihin synnyttäen kaksi vastakkaisiin suuntiin lähtevää gammakvanttia, jotka havaitsemalla voidaan muodostaa kuva kohteesta [10]. PET-CT kuvaus on yleistymässä erityisesti syöpätautien kuvantamisessa, sillä sen avulla voidaan kartoittaa tarkasti todetun syövän levinneisyys [11].

Magneettikuvaus ja tietokonetomografia antavat anatomista tietoa kuvantamisalueesta lääketieteellisen kuvantamisen näkökulmasta riittävän hyvällä spatiaalisella resoluutiolla (CT: 0,5-0,625 mm, MRI: 1-2 mm) [12], mutta pienempiä yksityiskohtia tutkiessa tarvitaan tarkempaa menetelmää. Hyvänä vaihtoehtona voisi olla käyttää näiden lisäksi esimerkiksi jotain optista kuvantamismenetelmää tai SERS:a, joilla on mahdollista saavuttaa jopa

muutaman mikrometrin resoluutio.

Multimodaalinen kuvantaminen on herättänyt kiinnostuksen myös multimodaalisten kontrastiaineiden kehittämisestä. Multimodaaleiden kontrastiaineiden tulisi täyttää eri kuvantamismenetelmien tällä hetkellä käytössä olevien kontrastiaineiden kriteerit niin, että samaa multimodaalia kontrastiainetta voitaisiin hyödyntää useammassa kuvantamismenetelmässä. Tämän lisäksi multimodaali kontrastiaine voisi mahdollistaa kirurgisen toimenpiteen aikana kasvaimen reaaliaikaisen havaitsemisen kirurgin toimesta. Multimodaaleiden kontrastiaineiden käyttö tarjoaa kaksi tärkeää hyötyä verrattuna usean monomodaalin kontrastiaineen käyttöön: tarkalleen saman alueen kuvantamisen usealla kuvantamistekniikalla ja kontrastiaineen kokonaisannoksen vähentymisen. Tätä kautta myös kontrastiaineiden mahdolliset sivuvaikutukset vähenevät. [16, 21, 22]

4.1 Nanopartikkeleiden käyttö multimodaaleina kontrastiaineina

Nanopartikkeleista valmistetut multimodaalit kontrastiaineet voivat mahdollistaa solujen, kudosten ja elinten kuvantamisen useilla kuvantamismenetelmillä [22]. Multimodaali kontrastiaine, jolla olisi optisia, röntgensäteilyä vaimentavia ja magneettisia ominaisuuksia voisi auttaa leikkausta edeltävässä diagnosoinnissa ja leikkauksen aikana kasvaimen poistossa. Nanoteknologian avulla voidaan yhdistellä tarvittavia ominaisuuksia samaan kappaleeseen nanometriä kokoluokassa, minkä vuoksi nanopartikkelit ovat erittäin hyvä vaihtoehto multimodaaliksi kontrastiaineeksi [21].

Kultananopartikkeleita voidaan hyödyntää multimodaalisessa kuvantamisessa. Ne ovat hyvä vaihtoehto multimodaaliksi kontrastiaineeksi tai yhdeksi useasta erilaisesta nanopartikkelista koostuvan kontrastiaineen komponentiksi, sillä ne vaimentavat voimakkaasti röntgensäteilyä, ovat myrkyttömiä ja niihin voidaan helposti yhdistää pintamolekyylejä, jotka tiettyyn kudokseen kohdentumisen. Niiden pieni koko ja reaktiivisuus myös aiheuttavat niiden kertymisen tiettyihin organismeihin ja kudoksiin, kuten syöpäkasvaimiin. Paramagneettisen komponentin, kuten rautaoksidin nanopartikkelin ja kultananopartikkelin yhdistäminen voisi mahdollistaa nanopartikkelin käytön kontrastiaineena sekä tietokonetomografiassa että magneettikuvauksessa. [7]

Amendola ym. ovat tutkineet kulta-rautaseosnanopartikkeleiden käyttöä multimodaalina kontrastiaineena magneettikuvauksessa, tietokonetomografiassa ja SERS:ssä artikkelissaan *Magneto-Plasmonic Au-Fe Alloy nanoparticles*

Designed for Multimodal SERS-MRI-CT Imaging [21]. Optimaalista multimodaalia kontrastiainetta kehittäessä tulee miettiä nanorakenteen fysikaalisia parametreja. Suuren magneettisen momentin omaavat nanopartikkelit lyhentävät magneettikuvauksessa T_2 -relaksaatioaikaa. Raudan, jolla on suuri magneettinen momentti, lisääminen multimodaaliin kontrastiaineeseen parantaa kontrastia T_2 -painotetussa magneettikuvassa. Kullalla, jonka järjestysluku $Z=79$, on noin 50-kertaa suurempi lineaarinen vaimenemiskerroin kuin raudalla, jonka $Z=26$. Kullan lisääminen kulta-rautaseosnanopartikkeliin parantaa siis saatavaa CT-kuvan kontrastia. SERS:ssa Raman-signaalin vahvistuminen johtuu osittain paikallisen magneettikentän vahvistumisesta esimerkiksi kahden jalometallinanopartikkelin välissä olevassa "hot spotissa". Kullan lisäys kulta-rautaseosnanopartikkeliin antaa sille plasmoniset ominaisuudet ja kuvattavasta alueesta saatava SERS-signaali paranee. Kulta-rautaseospartikkelien raportoitiin olevan myrkyttömiä ja kertyvän syöpäkasvaimiin.

Santra ym. ovat raportoineet artikkelissaan *Synthesis and Characterization of Fluorescent, Radio-Opaque, and Paramagnetic Silica Nanoparticles for Multimodal Bioimaging Applications* kehittäneensä multimodaalin nanopartikkelin, jota on onnistuttu käyttämään CT:ssä, MRI:ssä ja fluoresenssiin perustuvassa diffuusiopisessä tomografiassa (Diffuse Optical Tomography, DOT) [22]. Nanopartikkelin magneettinen komponentti koostuu paramagneettisista gadolinium-ioneista ja optinen komponentti organometallisesta rutenium-kloridihdisteestä, joka on hyvin tarkka ja fotostabiili fluoresoiva väriaine. Nämä komponentit ovat asetettu piioksidipohjamateriaaliin. Saadun nanopartikkelin elektronitiheiden metalli-ionien, ruteniumin ja gadoliniumin, ansiosta se vaimentaa myös röntgensäteilyä. MRI-kontrasti saatiin sekä T_1 - että T_2 -painotetuissa kuvissa ja saatu kontrasti oli parempi kuin markkinoilla olevaa MRI-kontrastiainetta käytettäessä. Nanopartikkeli ei kuitenkaan vaimentanut röntgensäteilyä yhtä voimakkaasti kuin vertailuna käytetty yleinen CT-kontrastiaine, joten nanopartikkelia tulisi kehittää vielä. Tutkimuksessa raportoitiin myös, että kehitetty nanopartikkelisynteesi mahdollistaa muidenkin fluoresoivien väriaineiden, kuten kvanttipisteiden, ja paramagneettisten materiaalien, kuten gadolinium-ionien tai rautaoksidinanopartikkeleiden yhdistelemisen yhdeksi multimodaaliksi nanopartikkeliksi.

Yigit ym. ovat raportoineet bimodaalista MRI-SERS kontrastiaineesta artikkelissaan *Noninvasive MRI-SERS in Living Mice Using an Innately Bimodal Nanomaterial* [23]. He ovat kehittäneet bioyhteensopivan nanomateriaalin, joka koostuu MRI-aktiivisista superparamagneettisista rautaoksidinanopartikkeleista yhdistettynä SERS-aktiivisiin kultananorakenteisiin. Kul-

ta toimii substraattina Raman-aktiiviselle molekyylille luoden SERS-efektin. Bimodaalin kontrastiaineen superparamagneettiset rautaoksidinanopartikkelit lyhentävät läheisten protonien T_2 -relaksaatioaikaa. Saadut T_2 -painotetut MRI-kuvat näyttävät signaalin intensiteetin olevan verrattavissa tavallisia rautaoksidinanopartikkeleita käyttävään MRI-kuvaan. Valmistettu bimodaali kontrastiaine on kestävä ja bioyhteesopiva.

Kehitetyt multimodaalit kontrastiaineet onnistuivat kaikki parantamaan kontrastia magneettikuvauksessa, vaikka kaikissa artikkeleissa käytettiin erilaisia magneettisia komponentteja: Santra ym. [22] käyttivät paramagneettisia gadolinium-ioneja, Yigit ym. [23] superparamagneettisia rautaoksidinanopartikkeleita ja Amendola ym. [22] kulta-rautananoseosta. Tietokonetomografiassa kontrastin aiheuttavat tutkimuksessa [22] metalli-ionit ja [21] kulta. Kuitenkaan tutkimuksessa [22] saatava CT-kuvan kontrasti ei ollut tarpeeksi hyvä. SERS-signaalit artikkeleissa [21,23] saatiin kullan vuoksi. Koska Amendola ym. onnistuivat yhdistämään multimodaaliin kontrastiaineeseen magneettikuvauksen, tietokonetomografian ja SERS:n kuvanmuodostukseen vaadittavat komponentit, pidän tätä tärkeimpänä löydöksenä ja mahdollisena tulevana kehityssuuntana multimodaalisten kontrastiaineiden kehityksessä.

5 Yhteenveto

Nanoteknologia on kehittynyt vain muutaman viimeisen vuosikymmenen aikana erittäin tärkeäksi modernin teknologian alaksi ja uusia innovaatioita kehitetään koko ajan. Nanopartikkeleiden käyttöä multimodaaleina kontrastiaineina on tutkittu paljon, mutta tutkimusta on jatkettava vielä ennen kuin nanopartikkeleista valmistetut kontrastiaineet voivat yleistyä lääketieteellisessä kuvantamisessa. Monet löytämäni artikkelit aiheesta raportoivat olevansa tietävästi ensimmäisiä, jotka ovat onnistuneet kehittämään tiettyissä kuvantamismenetelmissä käytettävän multimodaalin kontrastiaineen. Tämä kertoo mielestäni hyvin siitä, miten paljon erilaisia nanorakenteita on mahdollisuus kehittää ja miten nyt ollaan vasta tutkimassa sitä, mitkä kaikki ominaisuudet olisivat lopulta optimaalisia tulevaisuuden kontrastiaineissa ja multimodaalisessa kuvantamisessa.

Kontrastiaineiden valmistaminen vaatii laajaa tutkimusta liittyen bioyhteesopivuuteen ja farmakokinetiikkaan [16]. Myös pitkäaikaisvaikutukset tulee selvittää, sillä nanopartikkeleiden pienen koon vuoksi ne voivat jäädä elimistöön ja kertyä mahdollisesti tiettyihin elimiin. Useita tällä hetkellä kuvantamismenetelmissä käytössä olevia kontrastiaineita ei voida käyttää, mikä-

li potilaalla on esimerkiksi munuaisten vajaatoimintaa. Olisi mielenkiintoista tutkia, olisiko näissä tapauksissa mahdollista käyttää kuitenkin joistain nanopartikkeleista valmistettuja kontrastiaineita. Pystyttäisiinkö tulevaisuudessa myös kehittämään jokin nanopartikkeleista valmistettu lääke, joka onnistuisi poistamaan elimistöstä kontrastiaineet mahdollisimman nopeasti kuvantamisen jälkeen?

Multimodaalin kontrastiaineen tulee olla tehokas kaikissa soveltuvissa kuvantamismenetelmissä ja sen valmistamisen tulisi olla mahdollisimman yksinkertaista ja edullista. Myös mahdollisia vaikutuksia ympäristöön ja kansanterveyteen tulee tarkastella, sillä on vielä paljon, mitä nanopartikkeleista ei tiedetä. Koska kontrastiaineita injektoidaan elimistöön, tulee niiden olla myrkyttömiä eikä myöskään valmistusprosessissa tulisi käyttää mitään ympäristölle tai elimistölle haitallisia aineita. Nanopartikkelit ja nanoteknologia tarjoavat kuitenkin niin paljon uusia mahdollisuuksia muun muassa kontrastiaineiden kehittämisessä, että tutkimusta kannattaa jatkaa. Samaan aikaan myös kuvantamismenetelmät kehittyvät ja saatavista kuvista pystytään havaitsemaan entistä pienempiä yksityiskohtia entistä nopeammin.

Viitteet

- [1] Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges. *International Journal of Nanomedicine*, 2(2); 2007. s. 129-141.
- [2] Pande M, Bhaskarwar AN. *Nanoparticles : Preparation and Characterization*. Momentum Press; 2016.
- [3] Liu WT. Nanoparticles and their biological and environmental applications. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 102.1; 2006. s. 1-7.
- [4] Sattler KD. *Handbook of Nanophysics: Nanomedicine and Nanorobotics*. CRC Press; 2010.
- [5] Abdelhalim MAK, Mady MM, Ghannam MM. Physical Properties of Different Gold Nanoparticles: Ultraviolet-Visible and Fluorescence Measurements. *J Nanomed Nanotechol*. 3.3; 2012. s. 178-194.
- [6] Akbarzadeh A, Samiei M, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*. 7.1; 2012. s. 144.
- [7] Mahan MM, Doiron AL. Gold Nanoparticles ax X-ray, CT, and Multimodal Imaging Contrast Agents: Formulation, Targeting, and Methodology. *Journal of Nanomaterials*; 2018.
- [8] Soppimath KS, Betageri GV, Cho MH. Nanosstructures for cancer diagnostics and therapy. *Biomedical nanostructures*; 2007. s. 409-437.
- [9] Telkki VV. *Spekroskooppiset menetelmät - NMR-spektroskopia*. Luentomoniste, kevät 2020. Oulun yliopisto; 2020.
- [10] Zaccai NR, Serdyuk IN, Zaccai J. *Methods in Molecular Biophysics: structure, dynamics, function for biology and medicine*. Cambridge University Press; 2017. s. 629-638, 648-657.
- [11] Lammentausta E. *Magneettikuvaus*.
Nieminen M. *Röntgensäteilyyn perustuvat menetelmät*.
Kirjassa: Blanco Sequeiros R, Koskinen S, Aronen H ym. (toim.): *Klininen radiologia*. Verkkodokumentti. Kustannus Oy Duodecim; 2017.

- [12] Lin E, Alessio A. What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT?. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 3.6; 2009. s. 403-408.
- [13] Dowsett D, Kenny PA, Johnston RE. *The Physics of Diagnostic Imaging*. 2. painos. CRC Press; 2006.
- [14] Dendy PP, Heaton B. *Physics for Diagnostic Radiology*. 3. painos. CRC Press; 2011.
- [15] Partanen L. *Spektroskooppiset menetelmät - Röntgenanalytiikka*. Luentomoniste. Oulun yliopisto; 2009.
- [16] Frullano L, Meade TJ. Multimodal MRI Contrast agents. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 12.7; 2007. s. 939-949.
- [17] Langer J ym. *Present and Future of Surface-Enhanced Raman Scattering*. ACS nano; 2019.
- [18] Matikainen A, Nuutinen T, Vahimaa P, Honkanen S. A solution to the fabrication and tarnishing problems of surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) fiber probes. *Scientific Reports*. 5; 2015. s. 8320.
- [19] Xie W, Schlücker S. Medical applications of surface-enhanced Raman scattering. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 15.15; 2013. s. 5329-5344.
- [20] Andreou C, Kishore SA, Kircher MF. Surface-enhanced Raman Spectroscopy: A New Modality For Cancer Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 56.9; 2015. s. 1295-1299.
- [21] Amendola ym. Magneto-Plasmonic Au-Fe Alloy Nanoparticles Designed for Multimodal SERS-MRI-CT Imaging. *Small*. 10.12; 2014. s. 2476-2486.
- [22] Santra S ym. Synthesis and Characterization of Fluorescent, Radio-Opaque, and Paramagnetic Silica Nanoparticles for Multimodal Bioimaging Applications. *Advanced Materials*. 17.18; 2005. s. 2165-2169.
- [23] Yigit MV ym. Noninvasive MRI-SERS Imaging in Living Mice Using an Innately Bimodal Nanomaterial. *ACS Nano*. 5.2; 2011. s. 1056-1066.