



# Klinik Öncesi Çalışmalarda Kullanılan Görüntüleme Teknikleri

## Imaging Modalities Used in Preclinical Studies

© Seyhan Karaçavuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

### Öz

Görüntüleme yöntemleri uzun zamandır klinik ve klinik öncesi pratikte ya da ilaç geliştirme çalışmalarında vazgeçilmez bir araç olmuştur. Küçük deney hayvanlarının *in vivo* görüntülemesi, biyomedikal araştırmaların kritik bir parçası olarak giderek önem kazanmaktadır. Bu uygulamalar için en çok kullanılan yöntemlerden bazıları, nükleer tıp teknikleri, [özellikle pozitron emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)], bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Her modalitenin kendine özgü güçlü yönleri ve sınırlamaları vardır ve hangi görüntüleme modalitesinin seçileceği, ilgilenilen parametreye bağlı olacaktır. Son zamanlarda, her bir görüntüleme yönteminin sınırlamalarının üstesinden gelmeyi amaçlayan, patofizyolojik süreç hakkında tamamlayıcı bilgi vermek üzere tasarlanmış multimodalite cihazlar popülerlik kazanmıştır. MikroBT veya mikroMRG gibi yüksek çözünürlüklü modalitelerin, mikroPET veya mikroSPECT gibi fonksiyonel bilgiler sağlayan oldukça hassas tekniklerle kombinasyonu, enfeksiyon, onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji gibi alanların araştırma ufğunu genişletmeye devam edecektir. Bu araştırmalar, sadece hastalığın altta yatan mekanizmalarının anlaşılmasına değil, aynı zamanda yeni kimyasal oluşumların değerlendirilmesi ve aday ilaçların geliştirilmesine de etkili ve benzersiz katkılar sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Klinik öncesi, görüntüleme yöntemleri, *in vivo*

### Abstract

Imaging modalities have long been indispensable tool in clinical and preclinical practice or drug development. Increasingly, *in vivo* imaging of small laboratory animals has gained importance as a critical component of preclinical biomedical research as well. The most used modalities for small-animal *in vivo* imaging applications are based on nuclear medicine techniques (especially, positron emission tomography [PET] and single photon emission computed tomography [SPECT]), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). Each modality has intrinsic strengths and limitations, and the choice of the imaging modality depends on the parameter of interest. Recently, aiming to overcome the limitations of each imaging modality, multimodality devices designed to provide complementary information upon the pathophysiological process under study have emerged popularity. The combination of high-resolution modalities, like microCT or microMRI, with highly sensitive techniques providing functional information, such as microPET or microSPECT, will continue to broaden the horizons of research in such areas as infection, oncology, cardiology, and neurology, contributing not only to the understanding of the underlying mechanisms of disease but also providing efficient and unique tools for evaluating new chemical entities and development of candidate drugs.

**Keywords:** Preclinical, imaging modalities, *in vivo*

### Hangi Modalite?

Deney hayvanlarının noninvaziv görüntülenmesinde hedeflenen amaçlar doğrultusunda farklı modaliteler kullanılmaktadır. En uygun yöntemin seçilmesinde

ilgilenilen parametre yani boyut, fonksiyon, istenilen uzaysal ve temporal rezolüsyon ve sensitivite, dinamik veriye ihtiyaç, tüm vücut/bölgesel veri gerekliliği, çekim süresi, penetrasyon derinliği, kantitatif veriye ihtiyaç, çoklu/tekrarlayan çalışmaya ihtiyaç, birden

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

**E-posta:** seyhan.karacavus@sbu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0651-6441

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

fazla hedefi aynı anda görüntüleme, hayvan türü ve maliyet gibi unsurlar etkilidir (1). Her bir yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcut olmakla birlikte iyonizan radyasyona maruziyet, çözünürlük, görüntüleme derinliği, kontrast ajanların kullanılabilirliği, moleküler işaretleme imkanı gibi parametreler tercih edilmelerindeki en önemli etkenlerdir (Tablo 1) (2).

Lezyon boyutu tayini için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en uygun modaliteler olup tüm hayvanı kolaylıkla tarayabilen hatta birden fazla hayvanı aynı anda tarayabilen sistemler sunmaktadırlar (3). BT'de radyasyona maruziyet söz konusu olmasına rağmen, MRG'ye göre özel mikroBT tarayıcılar yardımıyla düşük çözünürlükte ve daha kısa zamanda tarama yapma avantajı mevcuttur. Diğer yandan MRG, farklı sekanslar yardımıyla sağladığı mükemmel yumuşak doku kontrastı sayesinde doku ödemi ve nekrozu gibi detayları gösterme avantajına sahiptir (4). Akciğer lezyonları dışında küçük boyutlu lezyonları göstermede yüksek çözünürlüğe sahip olan MRG, tercih edilmesi gereken yöntemdir. İskelet sistemi, damarlar ve organların morfolojilerinin ve patolojilerinin (kalsifikasyonlar, yağ miktarı, anomaliler vb.) eş zamanlı incelenmesinde mikroBT ve mikroMRG her ikisi de kullanılabilir (3).

Klinik çalışmalar hastalığın prognozunu tayin etmede lezyon boyutunun yanında morfolojik ve fonksiyonel bilgilerin de gerekli olduğunu göstermiştir (1,2,3). Metabolizma, doku perfüzyonu, damarların yapısı, hücrel içerikler vb. hakkında moleküler ve fonksiyonel bilgiler edinilmesi tanı ve tedavide oldukça önem arz etmektedir. Bu bağlamda, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon

tomografisi (PET), hastalığın başlangıç sürecindeki moleküler ve biyolojik etkileşimlerin açıklanması, tümör metabolizması, tedavi yanıtı monitörizasyonu, ilaç geliştirme, biyodağılım, reseptör etkileşimleri, hedefe bağlanma kinetiğinin değerlendirilmesi vb. fonksiyonel durumların araştırıldığı çalışmalar için ideal yöntemlerdir (3). Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek hassasiyete sahip sistemlerdir. Kullanılan radyoaktif işaretleyiciler kontrast maddelere göre hücrenin biyomoleküler yapısını ve özelliklerini daha az etkilemekte ve mutlak miktar tayinine olanak sağlamaktadır (1). MikroSPECT ve mikroPET, birbirlerine göre farklı avantaj ve dezavantajlara sahip modaliteler olmalarından dolayı uygulama alanına göre tercih edilmektedirler (1,3). Bununla birlikte pahalı alt yapı, özellikli personel eğitimi ve radyoaktif işaretleyici gerekliliği bu modaliteler için dezavantaj oluşturmaktadır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, patolojik sürecin ortaya çıkarılmasında anatomik, morfolojik ve fonksiyonel mekanizmaların anlaşılmasındaki gereksinimler, farklı modalitelerin birlikte kullanılması ihtiyacını doğurmuştur. Gelişen teknolojiye paralel olarak hibrid görüntüleme yöntemleri oldukça popüler olmaya başlamıştır. MikroSPECT/MikroBT, MikroPET/MikroBT, MikroSPECT/Mikro MRG ve MikroPET dedektörü eklenebilen MikroMRG gibi hibrid tarayıcılar, deney hayvanları araştırmalarında ve görüntülemesinde tercih edilmektedirler (4,5,6).

### Emisyon Tomografisi: SPECT ve PET

Emisyon tomografisi, anatomik bilgiden ziyade, spesifik radyofarmasötikler kullanılarak hücre

**Tablo 1. Klinik öncesi görüntüleme sistemlerinin temel karakteristikleri**

	Radysayon türü	En iyi rezolüsyon	Moleküler/kontrast ajan	Avantaj	Sınırlamalar
SPECT	İyonizan ( $\gamma$ )	0,25 mm	$\gamma$ ışını yayıcı ajanlarla işaretli bileşikler	Uzun yarı ömürlü, spesifik aktiviteli radyonüklidler, yüksek rezolüsyon	PET'e göre düşük sensitivite, büyük moleküler ajanlar
PET	İyonizan ( $\beta+$ , $\gamma$ )	0,7 mm	Pozitron yayıcı ajanlarla işaretli bileşikler	Yüksek sensitivite, doğru nicel, moleküler ve fonksiyonel bilgi	Kısa yarı ömürlü ajanlar, sınırlı uzaysal rezolüsyon
BT	İyonizan (X-ışını)	10 mm	Radyoopak kontrast maddeler	Yüksek uzaysal rezolüsyon, akciğer ve kemik görüntüleme	Kötü yumuşak doku kontrastı, radyasyon maruziyeti
MRG	Noniyonizan (elektromanyetik)	25 mm	Paramanyetik şelatörler (gadolinium, superparamanyetik demir oksit nanopartiküller)	Yüksek rezolüsyon, yüksek yumuşak doku kontrastı, anatomik ve moleküler bilgi	Düşük sensitivite, uzun görüntüleme süresi, anestezi gerekliliği

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi,  $\gamma$ : Gama,  $\beta+$ : Beta pozitif, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

metabolizması/çoğalması, enzim reaksiyonları, ligand-reseptör etkileşimleri gibi pek çok moleküler, metabolik ve fonksiyonel olayların *in vivo* olarak incelenmesine imkan tanıyan noninvaziv bir modalitedir. SPECT ve PET hastalıkların temelinin araştırılmasında ve potansiyel tedavi metodlarının geliştirilmesinde kullanılan güçlü modalitelerdir. Nörolojiden, onkoloji ve kardiyolojiye kadar geniş bir uygulama alanları vardır.

Elementlerin çok düşük konsantrasyonlarını (pikomolar düzey) tespit edebilmeleri nedeniyle, moleküler görüntüleme için en uygun yöntemlerdir. Bu sistemlerle görüntüleme radyoaktif işaretleyiciler kullanılmaktadır. Bu işaretleyicilerin bir kısmı biyoaktif molekül ve ilaçları oluşturan temel elementlerin radyoizotopu iken (C-11, O-15 vb.) bir kısmı da hücre içinde çeşitli mekanizmalara katılabilen yapısal olmayan elementlerin izotopudur (F-18, I-123, Tc-99m vb.) (7). Radyoizotoplardan yayılan gama ışınları bu sistemler tarafından algılanıp, organizma içerisindeki dağılımları belirlenerek üç farklı uzaysal düzlemde görüntüler elde edilmektedir. Parsiyel volüm etkisi ve saçılma nedeniyle istenilen görüntü kontrastını elde etmek amacıyla dokunun gramı başına verilecek doz insanlarda kullanılan dozun yaklaşık 20 katı kadar olmalıdır (8). Bununla birlikte vücut kütlesine uygulanabilecek miktar ve maksimum enjeksiyon volümü sınırlıdır (9).

Ayrıca bu modalitelerde dinamik görüntüleme ile radyoaktif işaretli molekülün zaman içinde tümör vb. hücrelere alımı ya da dolaşımdan temizlenmesi ölçülebilir. Bu veriler ve kompartmantal modelleme ile işaretli moleküllerin kinetiği ve hücresel uptake oranları elde edilebilir ve perfüzyon (arterial faz) karakteristikleri incelenebilir. Radyoligandların spesifik dağılımı hakkında, ilgi alanları kullanılarak kantitatif veya semikantitatif veriler elde edilebilir. Bu işlemler aynı ve farklı şartlar altında tekrar edilebilir ve fizyolojik değişimler veya farmakolojik müdahaleler sonrası değişimleri incelenebilir.

### MikroSPECT

SPECT radyonüklidlerden yayılan gama ışınlarını direk olarak algılayıp görüntüye çeviren bir sistemdir. Farklı isotoplardan yayılan farklı enerjiye sahip gama ışınlarını aynı anda görüntüleme kapasitesine sahip olmasından dolayı eşzamanlı gelişen hücresel ve moleküler olayların incelenmesine de imkan tanır (10). SPECT'in temel komponenti olan gama kamera sistemi, kolimatör, sintilasyon kristali, foton çoğaltıcı tüpler ve toplanan ışınların görüntüye çevrildiği

sistem bilgisayarından oluşmaktadır. Konvansiyonel sistemlerde iki boyutlu olarak elde edilen planar görüntülere karşılık, SPECT sistemlerinde gama kameraların obje etrafında dönerek çeşitli açılardan aldığı görüntülerden üç boyutlu tomografik görüntüler elde edilmesi mümkün olmaktadır (11).

Klinik öncesi mikroSPECT sistemlerinde yarı iletken dedektörler, yüksek rezolüsyonlu bölünmüş kristallerin olduğu dedektörler, pozisyon duyarlı foton çoğaltıcı tüpler ve çoklu iğne uçlu (multi pinhole) kolimatörlerin kullanılması ile oldukça iyi çözünürlük (<1 mm) sağlanabilmektedir (12). Pek çok mikroSPECT sistemindeki temel bileşenlerden birisi multipinhole (çoklu iğne uçlu) kolimatörlerdir. Düşük sensitivite fakat yüksek çözünürlük sağlayan pinhole kolimatörlerin çapına bağlı olarak <math>10^{-10}</math> molar moleküllerin tespiti yapılabilmekte ve milimetrik veya submilimetrik düzeyde (0,3-0,7 mm) çözünürlük elde edilebilmektedir (13).

Pinhole kolimatörlerde elde edilen görüntünün kalitesi, kolimatör ucu açıklığının çapına, kolimatörün geometrik yapısına ve görüntülenecek materyalin kolimatöre olan uzaklığına bağlıdır. Kolimatör duvarlarının açısı, kolimatör materyalinin atenüasyon katsayısı ve pinhole çapı ideal açıklığı belirler. Difilippo kendilerinin dizayn ettikleri, gama kamera dedektörlerine horizontal-lineer yerleştirilen, hayvan yatağının içerisine girebildiği, 22 adet pinhole açıklığı (0,9 mm) içeren silindir şeklinde (53 mm çapında, 280 mm uzunluk ve 9 mm kalınlık), kendi ekseninde dönebilen bir kolimatörle yaptıkları fantom çalışmasında klinik gama kamerada 0,6 mm rezolüsyon elde etmişlerdir (14). Daha sonraları pinhole geometride küçük pinhole açıklığı ile rezolüsyon artışı elde edilirken azalan dedektör verimliliğini artırmak için her birinde pinhole kolimatör takılı çok sayıda, sirküler tarzda dedektörlerin kullanıldığı üst üste gelmeyen (non-overlapping) sistemler geliştirilmiştir (U-SPECT-An Ultra-High-Resolution Device for Molecular Small-Animal Imaging, FastSPECT II) (15). Çoklu pinhole dedektörlerin kullanıldığı sistemlerin geliştirilmesi ile birlikte sadece uzaysal çözünürlükte değil sensitivite ve işlem süresinde de iyileştirmeler meydana gelmiştir.

Bunların yanında yeni kristal materyallerinin [thallium (Tl) - cesium iodide (CsI), sodium (Na) - CsI vb.] kullanıma girmesi, ışık çıkışında ve sistem çözünürlüğünde artış ve konumsal duyarlı foton çoğaltıcı tüplerin kullanımı, sadece sensitivitenin artışına değil görüntüleme boyutunun artışına ve maliyet azalmasına da yol açmıştır. Bazı yarı iletken malzemeler cadmium zinc telluride ve silikon gibi gama ışınlarını direkt olarak

elektrik sinyallerine dönüştürmektedir. Bu dedektörler mükemmel uzaysal rezolüsyon (0,3 mm) ve özellikle düşük enerjili radyonüklidler ve dual izotop uygulamaları için iyi bir enerji rezolüsyonu sağlamaktadır (4,16). Pek çok mikroSPECT cihazında pinhole dedektör kullanılmasına rağmen daha büyük görüntü alanı ve yüksek çözünürlük sağlayan paralel kolimatörlü sistemlerin geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir. CsI (Na) kristalinin kullanıldığı bölünmüş dedektör kullanılan çift başlı gama kamera HiReSPECT cihazı bunlardan birisidir (17). Ayrıca kullanılan rekonstrüksiyon metodları da görüntü kalitesi üzerine etkilidir. İteratif rekonstrüksiyon, hem klinik hem de prelinik SPECT cihazlarında en çok tercih edilen yöntemdir. Yüksek iterasyonlarda daha iyi görüntü kontrastı ve rezolüsyonu elde edilebilmektedir (1,2).

Tek foton yayan radyoizotoplar, hormonlar, antikorlar ve peptidler gibi pek çok endojen biyomolekülleri işaretlemek için oldukça uygundur (18). Bu biyomoleküller görece büyüktürler ve dokuya geçişleri ve kan klirensleri düşüktür. Bu nedenle gözlem süresini uzun tutmak amacıyla daha uzun yarı ömürlü, kimyasal olarak stabil ve spesifik enerjiye sahip radyonüklidler ile işaretleme tercih edilmektedir.

### MikroPET

PET pozitron bozunması sonucu, birbirine 180° zıt yönde hareket eden yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarının, dedektörde bulunan kristaller tarafından ışık sinyallerine dönüştürülerek kristalin arkasında yer alan ve konum belirleme özelliğine sahip PMT'lerin vasıtasıyla çoğaltılıp elektrik sinyalleri haline getirilmesi ve sistem bilgisayarı tarafından da çeşitli rekonstrüksiyon işlemleri sonucunda üç boyutlu görüntüler elde edilmesi mantığına dayanmaktadır (19).

İdeal bir klinik öncesi PET tarayıcısının karakteristikleri; submilimetre düzeyinde uzaysal rezolüsyon, yüksek sensitivite, görüntülenecek hayvana göre yeterli dedektör çapı, iyi bir temporal rezolüsyon ve çoklu görüntüleme sistemlerine uyabilirlik olarak sıralanabilir (20). Bu sistemin performansını belirleyen en önemli etkenler kristallerin yapısı ve dedektörlerin dizaynidir. MikroPET dedektörleri, lutesyum ortosilikat, lutesyum-yitrium ortosilikat veya gadolinyum ortosilikat gibi daha fazla ışık üretimi yapabilen, daha sensitive, yüksek çözünürlük sağlayan (0,7 mm) ve hızlı inorganik kristallerden üretilmektedir (21,22). Sistem kristalinin foton durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimine göre çözünürlük ve görüntüleme

kalitesi değişmektedir. Dedektörlerin de halka şeklinde dizayn edilmiş olması tercih edilmektedir. Fakat PET sistemlerinde kolimatör bulunmaması, pozitron erişim mesafesi, lineer olmayan ve tesadüfi fotonların dedeksiyonu gibi sistemsel nedenlerden dolayı uzaysal rezolüsyon SPECT sistemlerindeki kadar (0,3 mm) olamamaktadır (23).

MikroPET sistemlerinde uzaysal çözünürlüğün artırılabilmesi amacıyla kristal yapısı elementinin uzun ve ince yapıda yani küçük hacimlerde olması (~1 mm<sup>3</sup>), kristaller arasındaki boşluğun azalması (packing fraction) ve böylece görüş alanındaki [Field of View (FOV)] kristal sayısının artması sağlanmaya çalışılmaktadır. Kristal boyunun fazla uzun olması da etkileşim derinliği ve uzaklık hatası olarak bilinen uzaysal çözünürlüğü azaltan bir etkiye yol açabilir. Bu durumu ortadan kaldırmak için de küçük kristal kullanımı veya kristal içindeki etkileşim derinliğinin ölçülmesi yapılabilir (24,25,26). Böylece mutlak duyarlılık olarak bilinen, verilen radyoaktivitenin cihaz tarafından toplanma verimliliği yani cihaz görüş alanındaki birim radyoaktivite başına sayım hızı (cps/Bq) artırılmış olur. Bilindiği üzere bir sistemin kısa zaman aralığında çok sayım elde etmesi yüksek saptama verimliliğine ya da yüksek duyarlığa sahip olduğunu göstermektedir.

En yaygın olarak kullanılan radyoizotop, yarı ömrü diğerlerine göre nispeten uzun olan flor-18 (F-18)'dir. Özellikle onkolojik çalışmalarda tercih edilen PET radyofarmasötikleri, malign hücrelerdeki artmış glikoz kullanımı, reseptör ekspresyonu, DNA sentezi ve aminoasit kullanımı gibi farklılıkların tespitine yönelik olarak geliştirilmiştir (27). Kullanılan radyoizotopların yarı ömürleri SPECT ajanlarına göre daha kısadır. Görüntülerin yorumlanmasında radyofarmasötiklerin normal biyodağılımı dışındaki zemin aktiviteye oranla artmış birikim gösterdiği odaklar değerlendirilmektedir. PET'in sağladığı en önemli avantajlardan birisi de bu birikim odaklarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesidir (28). Belirlenen odakların maksimum aktivite tutulumu yoğunluğu, vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake değeri (SUV<sub>max</sub>) adı verilen semikantitatif bir değer elde edilir. **SUV<sub>max</sub>: Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/mL)/Enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)**. Bu değeri plazma glukoz düzeyi, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörler etkiler (29,30).

## MikroBT

BT X ışınlarının dokulardan geçişi sırasında zayıflaması özelliğinden faydalanılarak volüm elementi vokselde elde edilen veriler yardımıyla kesitsel ve üç boyutlu görüntüler elde edilen bir yöntemdir (31). Tipik bir BT sistemi, incelenecek obje etrafında dönebilen bir X ışını tüpü ve karşısına yerleştirilmiş iki boyutlu dedektörden oluşmaktadır. X ışınının zayıflaması doku dansitesine ve ilgili vokseldeki elementin atom numarasına bağlıdır. Yüksek atom numaralı ve yüksek dansiteli dokular (örneğin; kemik) keskin kontrastlı mükemmel görüntüler verirken, düşük dansiteli dokular kötü bir görüntü vereceği için ayırıcı tanıda kontrast ajanlar kullanmayı gerektirebilmektedir (31,32).

Klinik öncesi görüntüleme kullanılan mikroBT sistemlerinde maksimum uzaysal rezolüsyona ulaşmak ve sinyal/gürültü oranını optimize etmek için bazı düzenlemeler yapılmıştır. X ışını tüpleri modifiye edilerek, "mikro odak" olarak adlandırılan çok küçük odaklı tüpler kullanılır (33). Ayrıca 1 µm veya daha küçük voksel boyutları ile çok yüksek çözünürlükte (10 µm) üç boyutlu görüntüler üretmek için, dokuların X ışını zayıflatma özelliklerindeki farklılıkları kullanan MicroBT, çok küçük bir objeyi, mikro odaklı X ışınları kullanarak ve yüksek çözünürlüklü bir dedektör ile birleştirerek iyi bir görüntü elde etmesiyle klasik BT'den farklıdır. *In vivo* mikroBT sistemlerinde incelenecek canlı organizma dönen bir tarayıcı içinde sabit kalırken, *in vitro* mikroBT sistemlerde bir aparata yerleştirilen materyalin kendisi dönmektedir (34). *In vitro* tarayıcılarda çok yüksek kontrast ve çok yüksek çözünürlük (5-50 µm) elde etme imkanı bulunmaktadır. Bunun için X-ray kaynağının ölçüsü de çok küçük olmalıdır. Taranacak numune tarama boyunca 360 döndürülür. Tarama süresi 10-300 dk. sürebilir. Mikro-odaklı X ışını tüplerinin düşük güç seviyelerinden dolayı tarama zamanı uzundur. Verilen ve akümüle olan radyasyon dozuna dikkat edilmelidir. Farelerde LD<sub>50/30</sub> dozunun 5-7,6 Gy arasında değiştiği bildirilmiştir (9).

Radyasyon dozu ve yumuşak dokulardaki düşük kontrast BT'nin dezavantajlarıdır. Bununla birlikte yeni geliştirilen veri toplama ve rekonstrüksiyon metodlarındaki ilerlemeler sayesinde mikroBT'nin görüntüleme kalitesi de artmaya devam etmektedir (35). MikroBT sistemlerinde en yaygın kullanılan rekonstrüksiyon algoritmi Filtered Back Projection'dur (FBP). İnce uzun çizgiler ve gölgelenme gibi FBP rekonstrüksiyonundan oluşan düzensiz-açısız dağılıma sahip artefaktlar, toplam varyasyon (TV) minimizasyonu

ve eş zamanlı cebirsel rekonstrüksiyon tekniği (SART) kullanılarak görüntü kalitesi iyileştirilebilir. SART-TV özellikle kardiyolojik çalışmalar için 4D-kardiyak mikroBT sistemlerde kullanılmaktadır (36).

MikroBT'nin yumuşak dokulardaki moleküler ve fonksiyonel bilgi sağlama kapasitesini artırmak amacıyla kontrast maddeler de kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı ve kan havuzu görüntüleme kullanılan vasküler ajanlar, iyotlu lipozomal ajanlar ve nanopartiküler kontrastlı ajanlar sayesinde moleküler görüntülemeye BT'nin kapıları açılmaya başlamıştır (37). Özellikle spektral mikroBT için nanopartiküler hedefe özel ajanların geliştirilmesi önemlidir.

## MikroMRG

Üç boyutlu görüntülemeye dayalı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kuantum fiziğinin tıp alanındaki en yenilikçi, çok yönlü ve kullanışlı bir modalitesidir. Yumuşak dokuda iyonize radyasyon vermeden yüksek kontrastlı tüm vücut *in vivo* görüntüleme sağlayabilmektedir. 1,5-3 Tesla MRG tarayıcıları tavşan gibi hayvanları görüntülemek için kullanılmakla birlikte mikroMRG sistemlerinde 4,7 ve üzeri tesla mikroMRG sistemleri ile yüksek rezolüsyonlu (25 µm) mükemmel yumuşak doku görüntülemesi sağlanabilmektedir (38).

MRG görüntüleme, eksternal bir manyetik alanda özellikle hidrojen atomlarındaki protonların spin hareketlerinin radyofrekans (RF) impulsları ile değişimine dayalı bir modalitedir. T1 ve T2 fazları vardır. MikroMRG sistemlerde ince anatomik detayları görmek amacıyla daha iyi bir çözünürlük ve yüksek sinyal/gürültü (SNR) oranı sağlamak için daha güçlü homojen bir manyetik alan (en az 4,7 tesla, ideali 7 tesla ve üzeri), özelleştirilmiş koiller ve RF zincirleri dizayn edilmiştir (2). Klinik MRG'de voksel boyutu 1,5×1,5×10 mm<sup>3</sup> ve hacim 23 mL iken, micro MRG'de 100×100×500 mm<sup>3</sup> ile voksel boyutu 3000 kez daha küçüktür ve hacim 5 nL'dir. MikroMRG'de 21 teslaya kadar çıkabilen güçlü manyetik alanda süper iletkenlik için gereken soğutma sıvı helyum yerine kriyojen manyetik sistemler ile sağlanmaktadır (2). Manyetik alanın gücü arttıkça ve coil (bobin) boyutu azaldıkça SNR artmaktadır. Ayrıca işlem süresinin uzaması da görüntü kalitesinde iyileşme sağlamakla birlikte hareket artefaktlarına yol açabilmektedir ve bu durum da anestezi gerekliliğini beraberinde getirmektedir. Magnetin çapı 16-30 cm çapında olmakla birlikte RF ve gradyan bobinleri yerleştirildikten sonra kalan açıklık 5-15 cm civarındadır.

Manyetik mikro çevreyi değiştirerek daha yüksek hedef doku kontrastı sağlayan, MRG kontrast ajanları yani paramanyetik şelatörler de (gadolinium-T1, manganez-T2, süperoksit paramanyetik demir oksit-T2) kullanılmaktadır (2). Ayrıca analiz tekniklerinde de bazı modifikasyonlar yapılmış ve özel yöntemler geliştirilmiştir. Hemoglobinin konsantrasyonunun ölçümü aracılığı ile kanın oksijenizasyonunu değerlendiren ve böylece beyindeki aktive alanları gösterebilen Fonksiyonel MRG, dokulardaki protonların hareketlerini tespit ederek doku difüzyon kapasitesini değerlendiren difüzyon MRG, dokulardaki kimyasallar ve metabolitlerin konsantrasyonlarının tespitine dayalı MRG spektroskopisi bu yöntemlerdendir (2,3). Böylece yüksek çözünürlükte dokuların içeriği, perfüzyonu, oksijenizasyonu ve metabolizması hakkında tek seansta radyasyon maruziyeti olmaksızın bilgi edinilebilmektedir. MicroMRG klinik öncesi kardiyolojik ve onkolojik araştırmaların önemli bir parçasıdır. Ayrıca tendon, kıkırdak, ligamentler gibi kas-iskelet sistemi dokularının değerlendirilmesinde de oldukça başarılıdır. Fakat gerçek zamanlı kan akımı çalışmaları için uygun değildir.

### Hibrid Sistemler

BT ve MRG'nin SPECT ve PET sistemlerine eklenmesi hem anatomik referans hem de atenüasyon düzeltme sağlar. Eş zamanlı veya sıralı veri toplama işlemleri gerçekleştirilir. Multi-pinhol kolimatörlerin ve yüksek çözünürlüklü dedektörlerin kullanılmasıyla moleküler düzeyde bilgi ve submilimetrik boyutta yüksek çözünürlük sağlayan SPECT ve PET sistemlerine anatomik bilgi veren BT ve MRG'nin eklenmesi ile ortaya çıkan PET/BT, PET/MRG, SPECT/BT ve SPECT/MRG sistemleri özellikle küçük boyutlu nesnelerin görüntülenmesinde avantaj sağlamaktadır. Bazı sistemlerde bir üçüncü modalite de PET/SPECT/BT bulunmaktadır. Açıklığın 17 cm olduğu bu sistemde alt sistemler ortak bir portalda birleştirilmiştir (5).

Son zamanlarda popüler olmaya başlayan mikroSPECT/mikroMRG sistemlerinde MRG'nin mükemmel yumuşak doku kontrastı ile SPECT'in yüksek rezolüsyonunun bir araya getirilmesi ile daha uzun süreli gözlem imkanı ve onkolojik, immünolojik ve ilaç geliştirme çalışmalarında yeni birtakım yöntemler kullanılmasına imkan bulunmuştur. (6,39). Yüksek rezolüsyon avantajından faydalanabilmek amacıyla PET dedektörü eklenebilen, silikon PMT'lerin kullanıldığı SiPM-MRG/PET (hyperion-IID-a digital-SiPM-based MRG-compatible PET insert) sistemi de hem anatomik hem fonksiyonel bilginin daha

detaylı elde edilmesi amacıyla geliştirilen bir modalitedir (40).

Bu gelişmelere paralel olarak da araştırmalar, floresan veya radyonüklidlerle işaretli, lipid kaplı ajanlar gibi multisistem görüntüleme ajanları geliştirmeye odaklanmıştır (41).

**Finansal Destek:** Makalenin hazırlanmasında finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Rowland DJ, Cherry SR. Small-animal preclinical nuclear medicine instrumentation and methodology. *Semin Nucl Med* 2008;38:209-222.
2. Lauber DT, Fülöp A, Kovács T, et al. State of the art in vivo imaging techniques for laboratory animals. *Lab Anim* 2017;51:465-478.
3. Fabian Kiessling, Bernd J. Pichler. Imaging Modalities and Probes. In: *Small Animal Imaging*. New York: Springer; 2011:119-293.
4. Franc BL, Acton PD, Mari C, et al. Small-animal SPECT and SPECT/CT: important tools for preclinical investigation. *J Nucl Med* 2008;49:1651-1663.
5. Sánchez F, Orero A, Soriano A, et al. ALBIRA: A small animal PET/SPECT/CT imaging system. *Med Phys* 2013;40:051906.
6. Goetz C, Breton E, Choquet P, et al. SPECT low-field MRI system for small-animal imaging. *J Nucl Med* 2008;49:88-93.
7. Imam SK. Molecular nuclear imaging: the radiopharmaceuticals (review). *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20:163-172.
8. Ritman EL. Current status of developments and applications of micro-CT. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011;13:531-52.
9. Carlson SK. Small animal absorbed radiation dose from serial micro-computed tomography imaging. *Mol Imaging Biol* 2007;9:78-82.
10. Esquinas PL, Rodríguez-Rodríguez C, Esposito TVF, et al. Dual SPECT imaging of <sup>111</sup>In and <sup>67</sup>Ga to simultaneously determine in vivo the pharmacokinetics of different radiopharmaceuticals: a quantitative tool in pre-clinical research. *Phys Med Biol* 2018;63:235029.
11. Peterson TE, Furenid LR. SPECT detectors: the Anger Camera and beyond. *Phys Med Biol* 2011;56:145-182.
12. Golestani R, Wu C, Tio RA, et al. Small-animal SPECT and SPECT/CT: application in cardiovascular research. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1766-1777.
13. Cunha L, Horvath I, Ferreira S, et al. Preclinical Imaging: an Essential Ally in Modern Biosciences Lídia Cunha. *Mol Diagn Ther* 2014;18:153-173.
14. Difilippo FP. Design and performance of a multi-pinhole collimation device for small animal imaging with clinical SPECT and SPECT-CT scanners. *Phys Med Biol* 2008;53:4185-4201.

15. van der Have F, Vastenhouw B, Ramakers RM, et al. U-SPECT-II: An Ultra-High-Resolution Device for Molecular Small-Animal Imaging. *J Nucl Med*. 2009;50:599-605.
16. Kim H, Furenlid LR, Crawford M, et al. SemiSPECT: a small-animal single-photon emission computed tomography (SPECT) imager based on eight cadmium zinc telluride (CZT) detector arrays. *Med Phys* 2006;33:465-474.
17. S. Sajedi, N. Zeraatkar, V. Moji, et al. Design and development of a high resolution animal SPECT scanner dedicated for rat and mouse imaging *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2014;741:169-176.
18. Khalil MM, Tremoleda JL, Bayomy TB, et al. Molecular SPECT Imaging: An Overview. *Int J Mol Imaging* 2011:796025.
19. Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am* 2001;39:919-929.
20. Cutler PD, Cherry SR, Hoffman EJ, et al. Design features and performance of a PET system for animal research. *J Nucl Med* 1992;33:595-604.
21. Schnockel U, Hermann S, Stegger L, et al. Small-animal PET: a promising, noninvasive tool in pre-clinical research. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;74:50-54.
22. Tai YC, Laforest R. Instrumentation aspects of animal PET. *Annu Rev Biomed Eng* 2005;7:255-285
23. Yao R, Lecomte R, Crawford ES. Small-animal PET: what is it, and why do we need it? *J Nucl Med Technol* 2012;40:157-165.
24. Herschman HR. Micro-PET imaging and small animal models of disease. *Curr Opin Immunol*. 2003;15:378-384.
25. Vaska P1, Rubins DJ, Alexoff DL, et al. Quantitative imaging with the micro-PET small-animal PET tomograph. *Int Rev Neurobiol* 2006;73:191-218.
26. Myers R, Hume S. Small animal PET. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:545-555.
27. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603.
28. Vaska P, Rubins DJ, Alexoff DL, et al. Quantitative imaging with the micro-PET small-animal PET tomograph. *Int Rev Neurobiol* 2006;73:191-218.
29. Schoder H, Erdi YE, Chao K, et al. Clinical implications of different image reconstruction parameters of interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med*. 2004;45:559-566.
30. Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Sem Nucl Med* 2000;30:150-185.
31. Clark DP1, Badea CT. Micro-CT of rodents: state-of-the-art and future perspectives. *Phys Med* 2014;30:619-634.
32. Hedgire SS, Baliyan V, Ghoshhajra BB, et al. Recent advances in cardiac computed tomography dose reduction strategies: a review of scientific evidence and technical developments. *J Med Imaging* 2017;4:031211.
33. Paulus MJ, Gleason SS, Kennel SJ, et al. High resolution X-ray computed tomography: an emerging tool for small animal cancer research. *Neoplasia* 2000;2:62-70.
34. Boerckel JD, Mason DE, McDermott AM, et al. Microcomputed tomography: approaches and applications in bioengineering. *Stem Cell Res Ther* 2014;5:144-149.
35. Geyer LL, Schoepf UJ, Meinel FG et al. State of the art: iterative CT reconstruction techniques. *Radiology* 2015;27:339-357.
36. Ritschl L1, Sawall S, Knaup M, et al. Iterative 4D cardiac micro-CT image reconstruction using an adaptive spatio-temporal sparsity prior. *Phys Med Biol* 2012;57:1517-1525.
37. Ren L1, Ghani MU, Wu D. The impact of spectral filtration on image quality in micro-CT system. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:301-315.
38. Louisa Bokacheva, Ellen Ackerstaff, H. Carl LeKaye, et al. High field small animal magnetic resonance oncology studies. *Phys Med Biol* 2014;59:65-127.
39. Hutton BF, Occhipinti M, Kuehne A, et al. Development of clinical simultaneous SPECT/MRI. *Br J Radiol* 2016;20160690.
40. Stortz G, Thiessen JD, Bishop D. Performance of a PET insert for high-resolution small-animal PET/MRI at 7 Tesla. *J Nucl Med* 2018;59:536-542.
41. Tartis MS, Kruse DE, Zheng H, Zhang H, Kheirloom A, Marik J, et al. Dynamic microPET imaging of ultrasound contrast agents and lipid delivery. *J Controlled Release* 2008;131:160-166.