

Tomografia computerizată în studiile experimentale in vivo pe animale mici

Bogdan Halatiu, Ioana Rodean, Roxana Hodas, Monica Chițu, Theodora Benedek

Centrul de Cercetare Avansată în Imagistică Cardiacă Multimodală, Centrul Medical Cardio Med, Târgu Mureș, România

CORRESPONDENȚĂ

Ioana Rodean

Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76
540124 Târgu Mureș, România
Tel: +40 265 217 333
E-mail: ioana_patricia91@yahoo.com

ISTORICUL ARTICOLULUI

Primit: 11 Decembrie 2020
Acceptat: 20 Ianuarie 2021
Publicat online 18 Februarie 2021

Bogdan Halatiu • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: bhalatiu@yahoo.com

Roxana Hodas • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: roxana.hodas@yahoo.ro

Monica Chițu • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124
Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333, E-mail:
iulia.chitu@yahoo.com

Theodora Benedek • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: theodora.benedek@gmail.com

ABSTRACT

Translatarea la om a rezultatelor din studiile experimentale aduce animalele de laborator în prim planul progeselor din domeniul medical. Modele animale mici, datorită multiplelor avantaje pe care le prezintă sunt cele mai utilizate. În practica clinică, una din cele mai importante investigații imagistice de tip non-invasive este tomografie computerizată, care în ultima perioadă și-a demonstrat utilitatea și în studiile preclinice. Aplicațiile tomografie computerizate sunt dintre cele mai diverse, de la studiul țesutului pulmonar sau osos, la studiul tumorilor sau a aparatului cardiovascular. Utilizarea imagistici de acest tip în studiul cordului implică utilizarea substanței de contrast, cu anumite particularități față de agenții folosiți în practica clinică. Progresul tehnologic aduce din ce în ce mai aproape de standardele din practica clinică imagistica non-invazivă în cercetările experimentale pe animale de laborator, deschizând astfel noi oportunități în studii de mecanistică, diagnostic și eventuale implicații terapeutice.

Cuvinte cheie: aparatul cardiovascular, studiu experimental, substanță de contrast, tomografie computerizată

INTRODUCERE

În ultimele decenii, tehnicile imagistice ocupă un rol central în practica clinică, fiind extrem de utile în stabilirea diagnosticelor și orientarea conduitei terapeutice.¹ Dintre acestea, tomografia computerizată (CT) prezintă o serie de avantaje care o recomandă nu doar în practica clinică, ci și în cercetarea experimentală pe animale de laborator ca tehnică imagistică in vivo. Dezvoltarea sistemelor CT de rezoluție înaltă a dus la integrarea acestei tehnici în rândul cardiologiei experimentale.² Cu ajutorul micro-CT-ului se pot obține rapid, în mod non-invaziv și la un cost redus, multiple imagini pe durata unui studiu, atât de necesare în studiile experimentale de mecanistică, diagnostic și terapeutice, ducând la reducerea numărului de animale utilizate.^{2,3} La bază, micro-CT utilizează același principiu tehnic ca și CT-ul din practica clinică și constă dintr-un generator și un detector de raze X, fiind însă proiectat pentru obținerea de imagini de rezoluție înaltă.³ Lucrarea de față are ca și scop trecerea în revistă a principiilor micro-CT, utilizată în cercetările experimentale pe animale mici de laborator.

GENERATORUL DE RAZE X

Un generator de raze X convertește energia electrică pentru a crea razele X, acestea fiind practic generate de electronii accelerați între catod și anod. Determinanta energiei maxime a spectrului de raze X este tensiunea aplicată asupra acestuia, relația dintre tensiune și energia razelor X, respectiv numărul de fotoni produși fiind una direct proporțională.⁴ În cadrul studiilor experimentale pe animale de experiență performanța sistemului CT este influențată de alegerea sursei de raze X. Cea mai mare parte a tuburilor de micro-CT funcționează cu generare a unei cantități mult mai mici de fotoni, comparativ cu tuburile utilizate în practica clinică. Dezavantajul în cazul examinării de tip micro-CT derivă dintr-un timp de expunere mai mare pentru obținerea imaginilor. Prin modificarea spectrului de raze X, cu ajutorul unor filtre de tip metalic se influențează în mod automat și absorbția acestora de către un material dat, având ca rezultat reducerea dozelor de raze X.⁵ Spre deosebire de tuburile cu raze X utilizate în practica clinică, de mari dimensiuni, cele de tip micro-CT nu diferă doar prin mărime, ci și prin faptul că fasciculul de electroni generat de catod acționează la nivelul anodului pe o zonă mai mică (diametrul punctului focal: < aproximativ 50 μm), având ca și efect creșterea rezoluției înregistrărilor.^{3,6} Necesitatea adaptării tehnicii micro-CT pentru obținerea de imagini de rezoluție înaltă derivă pe de-o parte din frecvența cardiacă mare a rozătoarelor (până la 600 bătăi/minut), iar pe de altă parte din diametrul redus al arterelor coronare (sub 100 μm) la acestea.^{7,8} Diferite tipuri de micro-CT se utilizează în practica experimentală și care se împart în funcție de sursa de raze X în cele cu generare continuă și cele cu generare pulsată, cu rezultate asemănătoare pe achiziția de imagini.⁹

DETECTORUL DE RAZE X

În cadrul examinărilor de tip CT, detectorul de raze X joacă un rol primordial. Fasciculul de raze X generat la nivelul punctului focal traversează subiectul examinat pentru a fi preluat de detector. Preluarea fasciculului de raze X la nivelul detectorului pentru obținerea imaginilor nu depinde numai de fasciculul emis, ci și de coeficientul de atenuare.⁴ Atenuarea razelor X reprezintă reducerea intensității fasciculului pe măsură de ce acesta traversează subiectul, fie prin absorbție, fie prin dispersia fotonilor din fascicul.¹⁰ La baza atenuării stau două mecanisme: efectul fotoelectric și împrăștierea Compton.¹¹ Efectul fotoelectric se referă la fenomenul de transfer al energiei de la un foton de raze X la un electron din învelișul intern al atomului, ducând

la apariția unui foton secundar, participând astfel la atenuarea fasciculului emițător de raze X.¹¹⁻¹³ Împrăștierea Compton se bazează pe interacțiunea dintre un foton de mare energie cu un electron din învelișul extern al atomului, fără a fi absorbit. Fotonul transferă o parte din energia, fiind deviat (împrăștiat) într-o direcție diferită. Atenuarea apare ca urmare a celor două mecanisme când un fascicul de raze X trece prin țesut, prin pierdere de energie sau împrăștiere.¹²⁻¹⁴ În cadrul examinărilor de tip micro-CT, imaginile obținute sunt în relație cu proprietățile țesuturilor examinate: masa atomică (efectul fotoelectric) și densitatea (împrăștierea Compton).

UTILITATEA MICRO-CT ÎN CERCETAREA EXPERIMENTALĂ

Examinarea micro-CT nativă (fără substanță de contrast) este utilizată în practica experimentală în principal pentru evaluarea non-invazivă a sistemului osos și a țesutului pulmonar.¹⁵⁻¹⁷ Micro-CT-ul cu substanță de contrast este utilizat cu precădere pentru studiul sistemului vascular, a cordului, sau în cazul tumorilor. Investigațiile imagistice cu substanță de contrast au devenit o rutină în practica clinică și utilizează în general agenți pe bază de iod, cu limitările de rigoare și având ca și reacții adverse în principal reacțiile alergice și nefropatia de contrast.¹⁸ În cadrul rozătoarelor mici, studiul imagistic cu substanțele de contrast utilizate în practica clinică este dificil datorită eliminării rapide la nivel renal, motiv pentru care se utilizează substanțe cu greutate moleculară mare sau nanoparticule care să evite pasajul renal, cel mai frecvent pe bază de iod, bismut, bariu, gadolinium, argint sau aur.¹⁹⁻²¹

MICRO-CT ÎN EVALUAREA CARDIOVASCULARĂ

Odată cu progresul tehnologic, imagistica CT a devenit din ce în ce mai utilizată în practica clinică pentru explorarea cordului și a patului vascular coronarian. Anumite particularități legate de dimensiuni și parametri fiziologici (ex. frecvență cardiacă mare), fac examinarea CT în cadrul studiilor pe animale o investigație dificilă. În practica experimentală de bază, examinarea de tip CT în evaluarea cordului a fost utilizată pentru prima dată deabia la începutul anilor 2010, cu un succes răsunător.²² Utilizarea acestei tehnici imagistice in vivo pe animalele de experiență, deschide noi perspective în cadrul cercetărilor din domeniul cardiologiei.

Examinarea de tip micro-CT de cord se realizează sub control continuu electrocardiografic (ECG), cu sincronizare prospectivă sau retrospectivă. Cele două tipuri de sincronizare ECG se află în relație directă cu doza de radiații.

În sincronizarea de tip prospectiv, timpul de expunere fiind mai mare și doza de radiații mai mare decât în cazul sincronizării de tip retrospectiv (aproximativ 1 Gy versus aproximativ 0.3 Gy).²³⁻²⁵

În cadrul tuturor examinărilor de cord este necesară administrarea de agenți de contrast. Micro-CT-ul este utilizat pentru obținerea indicatorilor de performanță ale ventriculului stâng (fracția de ejeție, volumul bătaie, debitul cardiac, etc.), dar și a contractilității globale/segmentare, cu utilitate majoră în studiile de farmacologie. În modelele experimentale de infarct miocardic investigația imagistică este utilizată pentru a studia periodic funcția ventriculului stâng și procesul de remodelare. Date recente din literatura de specialitate indică utilizarea tehnicii micro-CT și în studiul patului vascular coronarian in vivo și a plăcilor coronariene, cu o mai bună vizualizare și investigare a sistemului coronarian stâng, comparativ cu cel drept.^{8,25,27-30}

Toate aceste aplicații micro-CT dezvoltate în ultimii ani au contribuit la progresul științific și vor avea un impact major în cercetările ulterioare din domeniul cardiovascular.

CONCLUZII

Obținerea de imagini anatomice non-invazive, de rezoluție înaltă și la costuri reduse prin tehnica micro-CT a adus un plus cercetărilor experimentale pe animale de laborator. Progresul în imagistica non-invazivă rămâne o promisiune extraordinară pentru noi oportunități de cercetare în studiile experimentale cu posibilitatea translatării rezultatelor în practica clinică diagnostică și terapeutică.

CONFLICT DE INTERESE

Nimic de declarat.

MENȚIUNE

Această cercetare a fost susținută prin intermediul grantului de cercetare nr. 103544/2016, contractul nr. 26 / 01.09.2016, intitulat „Creșterea capacității de cercetare în domeniul imagisticii vulnerabile a plăcilor, bazată pe nanoparticule avansate, imagistica prin fuziune și simulare computațională – PlaqueImage”, finanțat de Ministerul Fondurilor Europene din România Guvernul României și Uniunea Europeană.

REFERINȚE

- Garvey CJ, Hanlon R. Computed tomography in clinical practice. *BMJ*. 2002;324:1077-1080.

- Kircher MF, Willmann JK. Molecular body imaging: MR imaging, CT, and US. part I. principles. *Radiology*. 2012;263:633-643.
- Clark DP, Badea CT. Micro-CT of rodents: state-of-the-art and future perspectives. *Phys Med*. 2014;30:619-634.
- Ashton JR, West JL, Badea CT. In vivo small animal micro-CT using nanoparticle contrast agents. *Front Pharmacol*. 2015;6:256.
- Hupfer M, Nowak T, Brauweiler R, et al. Spectral optimization for micro-CT. *Med Phys*. 2012;39:3229-3239.
- Badea C, Hedlund LW, Johnson GA. Micro-CT with respiratory and cardiac gating. *Med Phys*. 2004;31:3324-3329.
- Gupta R, Grasruck M, Suess C, et al. Ultra-high resolution flat-panel volume CT: fundamental principles, design architecture, and system characterization. *Eur Radiol*. 2006;16:1191-1205.
- Sawall S, Beckendorf J, Amato C, et al. Coronary micro-computed tomography angiography in mice. *Sci Rep*. 2020;10:16866.
- Badea CT, Schreiber E, Fox T. A registration-based approach for cardiac micro-CT using combined prospective and retrospective gating. *Med Phys*. 2008;35:1170-1179.
- McKetty MH. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray attenuation. *Radiographics*. 1998;18:151-149.
- Gibby WA. X-Ray Computed Tomography. In: Zimmerman RA, Gibby WA, Carmody RF (eds) *Neuroimaging*. Springer, New York; 2000.
- Gupta TK. Radiation, Ionization, and Detection in Nuclear Medicine. Berlin, Germany: Springer Verlag; 2013.
- Shaffer TM, Drain CM, Grimm J. Optical Imaging of Ionizing Radiation from Clinical Sources. *J Nucl Med*. 2016;57:1661-1666.
- Bornefalk H, Danielsson M. Photon-counting spectral computed tomography using silicon strip detectors: a feasibility study. *Phys Med Biol*. 2010;55:1999-2022.
- Hsu JT, Chen YJ, Ho JT, et al. A comparison of micro-CT and dental CT in assessing cortical bone morphology and trabecular bone microarchitecture. *PLoS One*. 2014;9:e107545.
- Choi EJ, Jin GY, Bok SM, et al. Serial micro-CT assessment of the therapeutic effects of rosiglitazone in a bleomycin-induced lung fibrosis mouse model. *Korean J Radiol*. 2014;15:448-455.
- Zhou Y, Chen H, Ambalavanan N, et al. Noninvasive imaging of experimental lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53:8-13.
- Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Adusumilli S, Dunnick NR. Frequency, management, and outcome of extravasation of nonionic iodinated contrast medium in 69,657 intravenous injections [published correction appears in *Radiology*. 2015;274:307]. *Radiology*. 2007;243:80-87.
- Lin M, Marshall CT, Qi Y, et al. Quantitative blood flow measurements in the small animal cardiopulmonary system using digital subtraction angiography. *Med Phys*. 2009;36:5347-5358.
- Aviv H, Bartling S, Kiesling F, Margel S. Radiopaque iodinated copolymeric nanoparticles for X-ray imaging applications. *Biomaterials*. 2009;30:5610-5616.
- Jakhmola A, Anton N, Vandamme TF. Inorganic nanoparticles based contrast agents for X-ray computed tomography. *Adv Healthc Mater*. 2012;1:413-431.
- Drees R, Frydrychowicz A, Reeder SB, et al. 64-multidetector computed tomographic angiography of the canine coronary arteries. *Vet Radiol Ultrasound*. 2011;52:507-515.
- Guo X, Johnston SM, Qi Y, Johnson GA, Badea CT. 4D micro-CT using fast prospective gating. *Phys Med Biol*. 2012;57:257-271.
- Ashton JR, Clark DP, Moding EJ, et al. Dual-energy micro-CT functional imaging of primary lung cancer in mice using gold and iodine nanoparticle contrast agents: a validation study. *PLoS One*. 2014;9:e88129.
- Drangova M, Ford NL, Detombe SA, Wheatley AR, Holdsworth DW. Fast retrospectively gated quantitative four-dimensional (4D) cardiac micro computed tomography imaging of free-breathing mice. *Invest Radiol*. 2007;42:85-94.
- Befera NT, Badea CT, Johnson GA. Comparison of 4D-microSPECT and microCT for murine cardiac function. *Mol Imaging Biol*. 2014;16:235-245.
- Bartling SH, Grasruck M, et al. Retrospective motion gating in small animal CT of mice and rats. *Invest Radiol*. 2007;42:704-714.
- Song J, Liu QH, Johnson GA, Badea CT. Sparseness prior based iterative image reconstruction for retrospectively gated cardiac micro-CT. *Med Phys*. 2007;34:4476-4483.
- Nahrendorf M, Badea C, Hedlund LW, et al. High-resolution imaging of murine myocardial infarction with delayed-enhancement cine micro-CT. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H3172-H3178.
- Detombe SA, Ford NL, Xiang F, et al. Longitudinal follow-up of cardiac structure and functional changes in an infarct mouse model using retrospectively gated micro-computed tomography. *Invest Radiol*. 2008;43:520-529.