

# Mikro-CT

---

**Golemac, Ena**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, University Department of Health Studies / Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:054948>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

[University Department for Health Studies Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Ena Golemac**

**MIKRO - CT**

**Završni rad**

Split, 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

**Ena Golemac**

**MIKRO - CT**

***MICRO-CT***

***Završni rad / Bachelor thesis***

Mentor:

**Frane Mihanović, mag. med. rad., v. predavač**

Split, 2015.

# SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	CILJ RADA .....	2
3.	PRINCIP RADA MIKRO - CT SUSTAVA.....	3
4.	MIKRO - CT.....	5
4.1.	TEHNOLOGIJA .....	5
4.1.1.	IZVORI RENDGENSKIH ZRAKA.....	5
4.1.2.	DETEKTORI RENDGENSKIH ZRAKA.....	6
4.1.3.	GEOMETRIJA SUSTAVA.....	7
4.1.4.	REKONSTRUKCIJA SLIKE.....	8
4.1.5.	KONTRASTNA SREDSTVA.....	9
4.1.6.	DOZA ZRAČENJA .....	10
4.2.	UPOTREBA MIKRO - CT SUSTAVA U BIOMEDICINI.....	12
4.2.1.	OSLIKAVANJE TUMORA.....	12
4.2.2.	OSLIKAVANJE PLUĆA .....	13
4.2.3.	OSLIKAVANJE SRCA.....	14
4.2.4.	OSLIKAVANJE KOSTIJU .....	16
4.2.5.	SKENIRAJUĆI ELEKTRONSKI MIKROSKOP (SEM) S MIKRO - CT SUSTAVOM .....	18
4.3.	UPOTREBA MIKRO - CT SUSTAVA U DRUGIM PODRUČJIMA.....	20
4.3.1.	MIKRO - CT U ARHEOLOGIJI .....	20
4.4.	BUDUĆNOST MIKRO - CT SUSTAVA.....	21
4.4.1.	DVOENERGETSKI MIKRO - CT SUSTAV.....	21
4.4.1.1.	<i>IN VIVO</i> RAZLUČIVANJE MEKOG TKIVA (MASTI) OD PLUĆA NA PRIMJERU MIŠJEG TORAKSA.....	22

5.	RASPRAVA .....	23
6.	ZAKLJUČAK .....	24
7.	SAŽETAK .....	25
8.	SUMMARY .....	26
9.	LITERATURA.....	27
10.	ŽIVOTOPIS .....	29

# 1. UVOD

Radiologija je znanost koja se jako brzo razvija. Od 1895. godine, kad je Wilhelm C. Röntgen otkrio rendgenske zrake, do danas vidi se veliki napredak u spoznajama učinka rendgenskih zraka na ljudsko tijelo i stanicu, preko uređaja za dobivanje radiološke slike te uređaja za zaštitu od zračenja profesionalnog osoblja i nepotrebnog zračenja pacijenta.

Kompjuterizirana tomografija mikronskih razmjera (mikro - CT) je veoma bitan uređaj za fenotipizaciju, tumačenje bolesti i određivanje terapije. Temelji se na istim fizikalnim principima kao i klinički CT uređaj, ali je njegova prednost pred kliničkim CT uređajem, dobivanje slike veće prostorne rezolucije. Budući da je kvaliteta slike povezana s dozom zračenja, razvoj rekonstrukcijskih algoritama i računalnih resursa omogućuje dobivanje radioloških slika visoke kvalitete uz smanjenu dozu zračenja.

U novije vrijeme napredna primjena mikro - CT-a daje podatke o funkciji pojedinih organa (npr. podaci mjerenja srčane funkcije, te mjerenje propusnosti krvnih žila u tumoru s nanočestičnim kontrastnim sredstvima). Još uvijek mikro - CT sustav nije ušao u kliničku upotrebu, te se primjenjuje za istraživanja samo na malim životinjama, kao i za oslikavanja unutrašnje strukture neživih uzoraka.

Primarna ograničenja ovog uređaja su povezanost doze zračenja i relativno slabe kontrastnosti mekih tkiva.

Ovaj tehnološki napredak obećava da će se CT mikronskih razmjera sve više razvijati u općim, funkcionalnim, pa čak i molekularnim modalitetima dobivanja radiološke slike.

## **2. CILJ RADA**

Za razumijevanje rada mikro - CT sustava potrebno je poznavati rad kliničkog CT sustava, od početka primjene do danas, jer se princip rada i tehnologija mikro - CT-a zasniva na kliničkom CT sustavu.

**Cilj** ovog završnog rada je opisati:

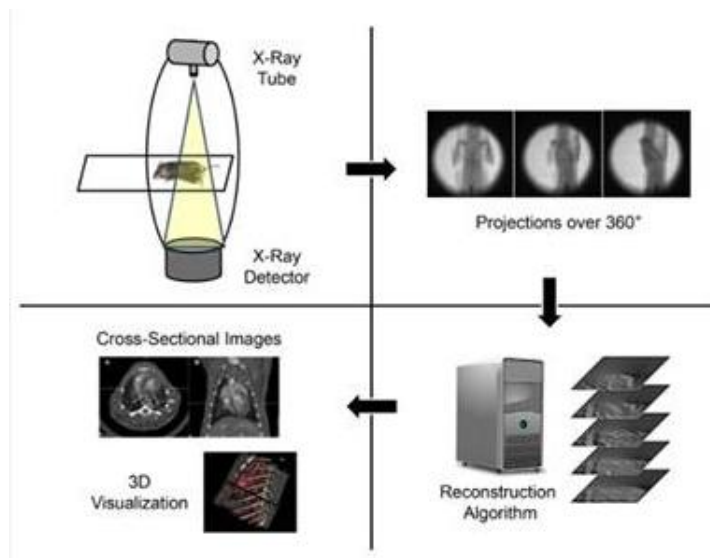
1. princip rada mikro - CT sustava,
2. tehnološke karakteristike sustava,
3. način na koji može ispuniti zahtjeve ostalih područja primjene, pa i zahtjeve u biomedicini,
4. osvrt na budućnost sustava i daljnji razvitak.

### 3. PRINCIP RADA MIKRO - CT SUSTAVA

Kompjuterizirana tomografija mikronskih razmjera koristi rendgenske zrake za prikupljanje podataka o objektu snimanja, te za rekonstrukciju tih podataka u 3D prikaz bez uništavanja originalnog uzorka. Prefiks „mikro“ ukazuje na to da su veličine piksela poprečnih presjeka mikrometarskih veličina. Upravo na toj činjenici o visokoj rezoluciji mikro - CT-a, te učinkovitosti skeniranja i relativno niskoj cijeni leži njegova snaga.

Kao što je prikazano na slici 1, uzimajući nekoliko stotina 2D projekcija stožastim zrakama iz više kutova oko objekta koji se snima, računalnom rekonstrukcijom se dobiju 3D tomografski podaci mikroskopske razlučivosti (veličina voksel  $\leq 100 \mu\text{m}^3$ ). Skup posttransformiranih slika projekcije te transformacija linearnih koeficijenata atenuacije rendgenskih zraka postaju temelj za tomografski rekonstrukcijski algoritam kao što je Feldkamp algoritam. Geometrijski parametri oslikavanja također su uključeni u rekonstrukcijski algoritam da bi se dobili tomografski presjeci bez artefakata. Intenzitet svakog voksel u rekonstrukciji je proporcionalan srednjoj vrijednosti linearnog atenuacijskog koeficijenta u uzorku na istom položaju u prostoru. Rekonstrukcijom izotropnih voksel omogućuje se vizualizacija u bilo kojoj orijentaciji, kao 2D prikaz ili izvedena 3D rekonstrukcija.





**Slika 1.** Shematski prikaz procesa prikupljanja podataka stožastim zrakama mikro - CT-om, rekonstrukcije i pregleda tomografskih podataka

(Izvor: Clark D.P. Badaea D.P. Micro-CT of rodents: State-of-the-art and future perspectives. Duke University Medical Center. 30(6): 619-34, 2014)

## 4. MIKRO - CT

U ovom poglavlju bit će opisane osnovne karakteristike mikro - CT sustava, tehnologija sustava, upotrebe sustava u biomedicini i ostalim područjima, te budućnost modaliteta.

### 4.1. TEHNOLOGIJA

Tehnologija za mikro - CT sustav je evoluirala jako brzo u posljednjih nekoliko godina, te ispunjava zahtjeve za niskim dozama zračenja kod oslikavanja, bez utjecanja na kvalitetu slike.

#### 4.1.1. IZVORI RENDGENSKIH ZRAKA

Postoje različite vrste izvora rendgenskih zraka za mikro - CT, no najčešće je u upotrebi rendgenska cijev s mikro - žarištem (promjer žarišta  $< \sim 60 \mu\text{m}$ ). To je cijev koja ima fiksnu anodu od volframa, koristi napon struje u rasponu od 20 do 100 kV te jakost struje anode u rasponu od 50 do 1.000  $\mu\text{A}$ . Karakteristika rendgenskih cijevi s malim ili mikro - žarištem je da one proizvode manje fotona (otprilike 100 puta manje fotona) od cijevi visoke snage koje se koriste u kliničkoj praksi.

Korištenje pulsirajućih izvora rendgenskih zraka je veoma važno za *in vivo* mikro - CT sustave. *In vivo* mikro - CT sustavi koji rade s malim uvećanjem često koriste pulsirajuće rendgenske cijevi s većom snagom i širim žarištem koji se kreće u rasponu od 0,3 – 0,6 mm. To je važno i za *in vivo* snimanja uz EKG, no ova vrsta snimanja može se također raditi i s izvorima koji djeluju u kontinuiranom načinu rada uz pomoć vanjske blende. Ukupan broj fotona emitiranih tijekom svakog impulsa je, naravno, manji kad se koristi blenda. Uz to, mora se uzeti u obzir i prijenos rendgenskih zraka kroz zatvorenu blendu za pravilnu kalibraciju sirovih podataka.

Znanstvenici su istraživali različite dizajne rendgenskih cijevi, pa su tako i Cao i suradnici istraživali prednosti i mane rendgenske cijevi s mikro - žarištem od ugljikovih

nanočestica uz upotrebu kompaktnog emisijskog polja. U ovoj vrsti izvora rendgenskih zraka katoda od metalnih niti je zamijenjena katodom s emisijskim poljem koje može emitirati elektrone na sobnoj temperaturi uz kontrolirani napon. Dobili su stabilnu emisiju rendgenskih zraka uz napon od 60 kV, jakost struje anode od 1 mA, dužinu pulsa do 20 ms, te veličinu žarišta od 100  $\mu\text{m}$ .

Izvori rendgenskih zraka s reflektirajućom anodom sa žarištem u rasponu od 5 – 20  $\mu\text{m}$  se najviše koriste za *in vitro* oslikavanja malih bioloških uzoraka pri vrlo velikim uvećanjima, jer je za takva snimanja stroža potreba za malim žarištem. Upravo radi visoke energije koju mogu osloboditi uske zrake elektrona na tako malo žarište, jakost struje anode mora biti pod kontrolom kako bi se izbjeglo topljenje anode. Maksimalna jakost struje anode se kreće u rasponu od 100 – 200  $\mu\text{A}$ , a maksimalni napon je manji od 10 W.

Veliki nedostaci reflektirajućih rendgenskih cijevi s debelim ciljnikom su ti što imaju relativno uzak otvor za stožaste zrake ( $30^\circ$  -  $60^\circ$ ) i ograničenu sposobnost smanjenja udaljenosti između objekta snimanja i žarišta ispod nekoliko milimetara. Izvori rendgenskih zraka otvorenog tipa s transmisijskim anodama s tankim ciljnikom nadilaze ova ograničenja anguliranim otvorom blende kroz koju prolaze rendgenske zrake ( $140^\circ$  -  $160^\circ$ ), uz mogućnost postavljanja objekta snimanja gotovo u kontakt sa žarištem. Međutim, nedostatak izvora s transmisijskom anodom je taj što se takva anoda ne može hladiti tekućinom, što smanjuje maksimalni mogući napon po jedinici površine u usporedbi s reflektirajućom anodom. Prostorna rezolucija kod uređaja s transmisijskom anodom može biti manja od 1  $\mu\text{m}$ , što je slično prostornoj rezoluciji kod snimanja pomoću sinkrotrona.

Važno je napomenuti da izbor izvora rendgenskih zraka snažno utječe na učinkovitost mikro - CT-a.

#### **4.1.2. DETEKTORI RENDGENSKIH ZRAKA**

U početku, većina mikro - CT sustava je koristila digitalni 2D ravni detektor koji je prilagođen geometriji stožastog snopa rendgenskih zraka. Kasnije, sredinom 1990-ih,

CCD (*engl. Charge-Coupled Device*) uređaj je postao standard za oslikavanje putem mikro - CT-a.

U novije vrijeme, razvoj tehnologije i potreba za još boljom kvalitetom slike, su doveli do proizvodnje detektora s velikom brzinom stvaranja slika, te su CMOS (*engl. Complementary Metal Oxide Semiconductor*) sustavi postali najkorišteniji za *in vivo* snimanje mikro - CT-om. CCD uređaji su još uvijek u upotrebi, ali u uređajima kod kojih se upotrebljavaju rendgenske zrake malih energija, zbog niske razine šuma zraka visoke energije u usporedbi sa CMOS ravnim detektorima.

PCXD (*engl. Photon Counting X-ray Detector*) sustav omogućuje eliminiranje šuma zacrnjenja slike odbacujući sve vrijednosti ispod signala, a također omogućuje i spektralna razdvajanja. Senzor PCXD sustava je građen od silicija (Si), galijevog arsenida (GaAs) i kadmijevog telurida (CdTe), a veličina piksela je manja od 55  $\mu\text{m}$ .

Ograničenje ove tehnologije, koje onemogućuje zamjenu konvencionalnih detektora spektralnim detektorima, je to što je silicij jako osjetljiv na frakcije od Comptonovog rasapa koji se stvara prilikom oslikavanja CT-om, te se tako degradira mogućnost dobivanja spektralne slike ovim sustavom.

### **4.1.3. GEOMETRIJA SUSTAVA**

Dvije su geometrije mikro - CT sustava: rotirajući gentry i rotirajući objekt snimanja.

Geometrija sustava kod koje se gentry, u kojem su montirani rendgenska cijev i detektor, rotira oko objekta snimanja se najčešće koristi u *in vivo* mikro - CT sustavima, dok većina *in vitro* mikro - CT sustava koristi geometriju rotirajućeg objekta snimanja kod koje je gentry stacionaran. Ova geometrija je praktičnija kod mijenjanja položaja uzorka za prilagođavanje uvećanja, ali nije praktična za *in vivo* snimanja prvenstveno jer životinja mora biti položena vertikalno.

Budući da neki proizvođači pružaju mogućnost promjenjive geometrije na jednom uređaju, važna je geometrijska kalibracija kako bi se poboljšala prostorna rezolucija u rekonstruiranim slikovnim podacima.

#### **4.1.4. REKONSTRUKCIJA SLIKE**

Nakon prikupljanja podataka o uzorku stožastim snopom rendgenskih zraka, rekonstrukcijom se projiciraju podaci na 3D matrice. Postoje dvije glavne vrste algoritama:

1. algoritmi temeljeni na filtriranoj pozadinskoj projekciji (FBP),
2. iterativni algoritmi.

Dok su se algoritmi temeljeni na filtriranoj pozadinskoj projekciji najprije razvijali za 2D projekcije, konvoluciju pozadinske projekcije su preuzeli Feldkamp i suradnici i nadogradili ih za geometriju stožastih zraka. Naime, kod ovih algoritama projekcija stvorena pomoću stožastih zraka se najprije filtrira pomoću konvolucije kernela koji smanjuje zamućenje koje je svojstveno procesu pozadinske projekcije, a onda se projicira u pozadinu kroz prostor objekta na odgovarajući kut za stvaranje slike.

Smanjenje broja podataka koji su potrebni za stvaranje slike izravno utječe na smanjenje doze zračenja životinje. U slučajevima kad imamo ograničen broj projekcija koje su dostupne za rekonstrukciju, kad je u dinamičkim oslikavanjima nepraktično dobiti projekcije pod pravim kutom i/ili se snimanje radi s niskom dozom zračenja pa je posrijedi previše šuma, izrazito bolju kvalitetu slike mogu pružiti iterativni i statistički rekonstrukcijski algoritmi. Iterativni algoritmi poput algebarskih rekonstrukcijskih tehnika (ART) daju rekonstrukcijski volumen koji je poboljšan ponavljanim usporedbama simuliranih re-projekcija rekonstruiranog volumena s originalnim volumenom.

Ukupna minimizacija varijacija (*engl. Total Variation Minimization*) ima sposobnost suzbijanja artefakata kao što su artefakti kod rekonstrukcije podataka FBP-om prikupljenih pod nepravilnim kutom, a manifestiraju se kao tanke linije i zasjenjenje. Ukupna minimizacija varijacija može biti umetak iterativnim

rekonstrukcijskim algoritmima, kao što je SART – istovremena algebarska rekonstrukcijska tehnika.

Još jedna klasa iterativnih rekonstrukcijskih tehnika je statistička rekonstrukcija. Rekonstrukcija se ovdje tretira kao statistička procjena problema. Prednost ovog algoritma je precizno modeliranje Poissonovog šuma u projekcijskim podacima. Rezultira nižim razinama šuma u usporedbi s FBP rekonstrukcijom za istu sliku.

#### **4.1.5. KONTRASTNA SREDSTVA**

Nedostatak mikro - CT-a je loša kontrastna rezolucija bioloških mekih tkiva.

Vaskularna kontrastna sredstva za *in vivo* oslikavanja mikro - CT-om dijele se u dvije kategorije:

1. niskomolekularna,
2. jodna intravenska niskomolekularna kontrastna sredstva.

Kontrastna sredstva s većim nanočesticama bazirana na elementima visokih atomskih brojeva, pokazuju veliki potencijal za funkcionalno i molekularno oslikavanje CT-om, te osiguravaju dobru kontrolu nad izlučivanjem iz krvožilnog sustava. To su npr. liposomi (~ 100 nm) koji enkapsuliraju jod ( $T_{1/2}$  ~ 40 h za miševе), gadolinij (~ 16 nm) pegilirane zlatne nanočestice ( $T_{1/2}$  ~ 16 h za miševе), te barijevo kontrastno sredstvo.

Znanstvenici su u 4D *gated* istraživanju srca mikro - CT-om usporedili konvencionalno jodno kontrastno sredstvo Isovue-370 s Fenestra VC novom skupinom kontrastnih sredstava za CT s produljenim vremenom zadržavanja u krvi. Kao što je prikazano na slici 2, na aksijalnim slikovnim presjecima, podešenih na isti prozor radi objektivne usporedbe kontrastnih sredstava, istraživali su koji će stvoriti bolju kontrastnost između miokarda i krvi u ventrikulu, a da ne stvara štetu na glodavcima. Došli su do zaključka da vaskularno kontrastno sredstvo Fenestra daje bolju vizualizaciju srčane strukture, što kod kontrastnog sredstva Isovue-370 nije slučaj radi bržeg izlučivanja putem bubrega i ekstravaskularne difuzije.



**Slika 2.** Usporedba aksijalnih slikovnih presjeka podešenih na isti prozor radi objektivne usporedbe kontrastnih sredstava. Podaci su dobiveni tijekom dijastole (**A**) bez kontrastnog sredstva, (**B**) s Isovue-370 kontrastnim sredstvom, te (**C**) s Fenestra VC, 1 sat nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva.

(Izvor: Badea C.T. Fubara B. Hedlund L.W. Johnson A. 4-D Micro-CT of the Mouse Heart. Duke University Medical Center. Molecular Imaging. Vol. 4, No. 2, pp. 110 – 116, 2005)

#### 4.1.6. DOZA ZRAČENJA

Primjena mikro - CT sustava na malim životinjama se povećala u posljednjih nekoliko godina. Prostorna rezolucija mikronske razine zahtijeva relativno visoku izloženost zračenju, no te doze zračenja nisu smrtonosne za životinje. Budući da i najmanja izloženost zračenju može biti štetna jer može izazvati prekid kemijskih veza i stvaranje slobodnih radikala ili promjene na imunološkom sustavu i drugim biološkim putovima, znanstvenici pretpostavljaju da to može mijenjati neke eksperimentalne rezultate. Važno je odrediti doze zračenja za određene pretrage.

Za razumijevanje ograničenja doze za male životinje može se uzeti za usporedbu letalna doza za populaciju. LD<sub>50/30</sub> odgovara dozi zračenja cijelog tijela koja se kreće između 5 – 7,6 Gy, i koja bi ubila 50% izloženih životinja unutar 30 dana. Općenito, doza zračenja za cijelo tijelo kod oslikavanja mikro - CT-om u literaturi se kreće od

0,017 Gy i 0,78 Gy, ovisno o dijagnostičkim zahtjevima i potrebnoj kontrastnoj rezoluciji.

Dakle, doza zračenja povezana s *in vivo* oslikavanjima mikro - CT sustavom mora biti smanjena kad god je to moguće, iako smanjenje doze zračenja izravno utječe na prostornu i kontrastnu rezoluciju, te na razinu šuma na slici.



## 4.2. UPOTREBA MIKRO - CT SUSTAVA U BIOMEDICINI

Mikro - CT je prvotno i bio zamišljen samo za kliničke upotrebe zbog zahtjeva za visokom prostornom rezolucijom. Kad je prvi put predstavljen javnosti 1994. godine, postao je standard za oslikavanje kod istraživanja kostiju. Razvojem tehnologije upotrebljava se u raznim istraživačkim područjima biomedicine, te postaje uređaj koji otkriva mnoge tajne živog organizma.

### 4.2.1. OSLIKAVANJE TUMORA

Mikro - CT je koristan u otkrivanju i praćenju tumora malih životinja, te u oslikavanju angiogeneze tumora. Mikro - CT sustavom se mogu otkriti plućni čvorovi kod malih životinja s volumenom čvora i od 0,63 mm<sup>3</sup>. Koriste se intravenska nanočestična kontrastna sredstva, jer se konvencionalna niskomolekularna kontrastna sredstva brzo izluče iz krvožilnog sustava malih životinja.

Kindlmann i suradnici su opisali srednje i velike krvne žile alveolarnih rabdomyosarkoma u transgenih miševa pomoću kontrastnog sredstva Fenestra VC (*engl. Vascular Contrast*). Dokazali su da je Fenestra VC najbolje kontrastno sredstvo kod mikro - CT sustava za definiranje promjera i zakrivljenosti krvne žile, no za vizualizaciju kapilara tumora potreban je razvoj instrumenata koji imaju veću rezoluciju od onih koje su koristili u ovom istraživanju.

Znanstvenici su dokazali da ni u slezeni nije bila precizna kvantifikacija tumora STC-1 kontrastnim sredstvom Fenestra LC (*engl. Liver Contrast*), dok su se u jetri tumori veličine 0,3 - 1,5 mm mogli detektirati trideseti dan nakon iniciranja kontrastnog sredstva.

Volumen tumora jetre također je kvantificiran *in vivo* u miševa kojima su ubrizgane mišje B18F1 stanice melanoma. Iako se radi o jetri nisu koristili Fenestra LC nego Fenestra VC kontrastno sredstvo, kako bi se uklonile nejasnoće između neopaciranih žila jetre i tumora u jetri 8 sati nakon iniciranja kontrastnog sredstva. Kombinacija Fenestre VC i intraperitonealnog kontrastnog sredstva daje točnija mjerenja volumena tumora, budući da se mnoge metastaze jetre razvijaju na površini jetre.

Liposomalno jedno kontrastno sredstvo (Lip-I) koristi se za oslikavanje mikro - okoliša tumora.

#### 4.2.2. OSLIKAVANJE PLUĆA

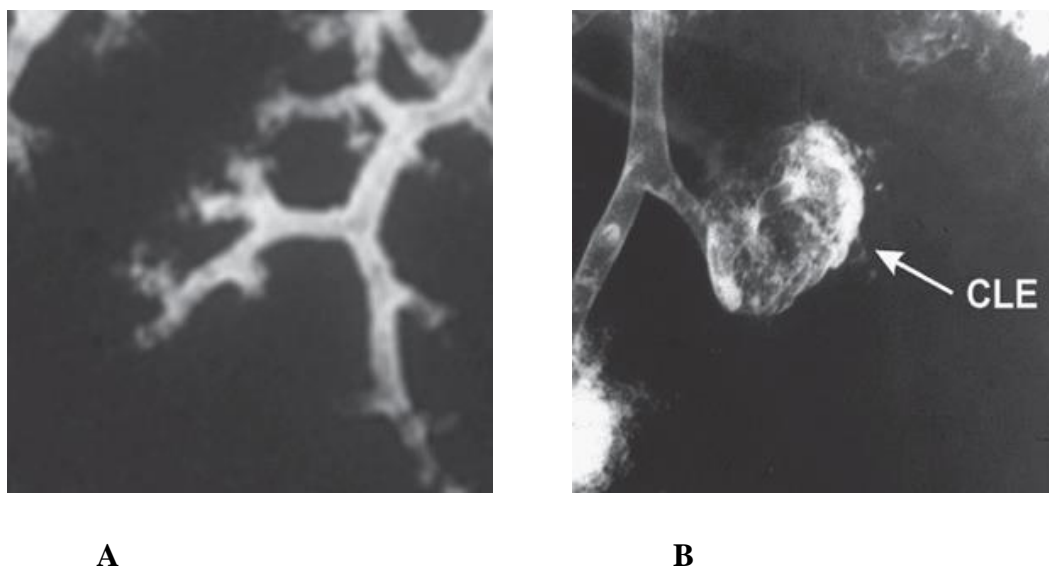
Kod oslikavanja pluća mikro - CT-om pomaže nam prirodni kontrast između zraka i tkiva. Prostorna rezolucija zahtijeva voksel veličine 75  $\mu\text{m}$  jer je oslikavanje zahtjevno zbog male veličine i brzog disanja životinje. Mikro - CT se može koristiti za istraživanje različitih bolesti pluća, kao što su fibroza, emfizem ili čak rano otkrivanje KOPB u malih životinja.

Istraživanje fibroze pluća znanstvenici su proveli tako što su inicirali miševima bleomycin (lijek za kemoterapiju) koji je izazvao fibrozu, te su longitudinalno izvodili pretragu mikro - CT-om za vrijeme progresije bolesti. Na fibroznim regijama su na mikro - CT snimkama mjerili veće vrijednosti HU od zdravog plućnog tkiva.

U sljedećem istraživanju, emfizem su izazvali tako što su intratrahealno miševima usadili elastaze gušterače. Na regijama emfizema na mikro - CT snimkama su mjerene manje HU od HU vrijednosti normalnog plućnog tkiva, a volumen pluća je bio povećan kod oboljelih životinja.

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je stanje uzrokovano pušenjem cigareta ili bilo kakvim drugim udisanjem otrovnih čestica i plinova kroz duži period. Uglavnom se odnosi na povezane poremećaje koji bolesniku postepeno oduzimaju dah, a to su kronični bronhitis i/ili emfizem povezan s opstrukcijom protoka zraka, radi ponavljanih ozljeda plućnog tkiva. Dijagnoza o KOPB-u se postavlja na temelju spirometrije i razini FEV 1. Znanstvenici Hogg, McDonough i Suzuki su u istraživanju o opstrukciji malih dišnih putova kod KOPB-a, mikro - CT-om prikazali normalni plućni lobul koji sadrži šest terminalnih bronhiola (slika 3-A) i bronhogram potpuno oblikovanog centrilobularnog emfizematoznog prostora koji je nastao srastanjem nekoliko primarnih lezija (slika 3-B). Primarne lezije nastaju zbog akumulacije čestica unutar bronhiola jer one difundiraju 600 puta sporije od plina, što potiče stalni imunološki upalni odgovor i popravak tkiva, te proces preoblikovanja koji uništava

terminalne bronhiole. Kombinacijom mikro - CT-a i histoloških preparata su pokazali da je smanjenje ukupnog broja terminalnih bronhiola povezano sa zadebljanjem stjenke preživjelih bronhiola. Dakle, ovim istraživanjem se pokazalo da se veliki broj terminalnih bronhiola djelovanjem bolesti uništi i prije dokazivanja smanjenja FEV 1 čimbenika.



**Slika 3.** (A) Normalni plućni lobul koji sadrži šest terminalnih bronhiola. (B) Bronhogram centrilobularnog emfizematoznog prostora koji je nastao srastanjem nekoliko primarnih lezija.

(Izvor: Hogg J.C. McDonough J.E. Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest*. 143(5): 1436 – 1443. 2013)

### 4.2.3. OSLIKAVANJE SRCA

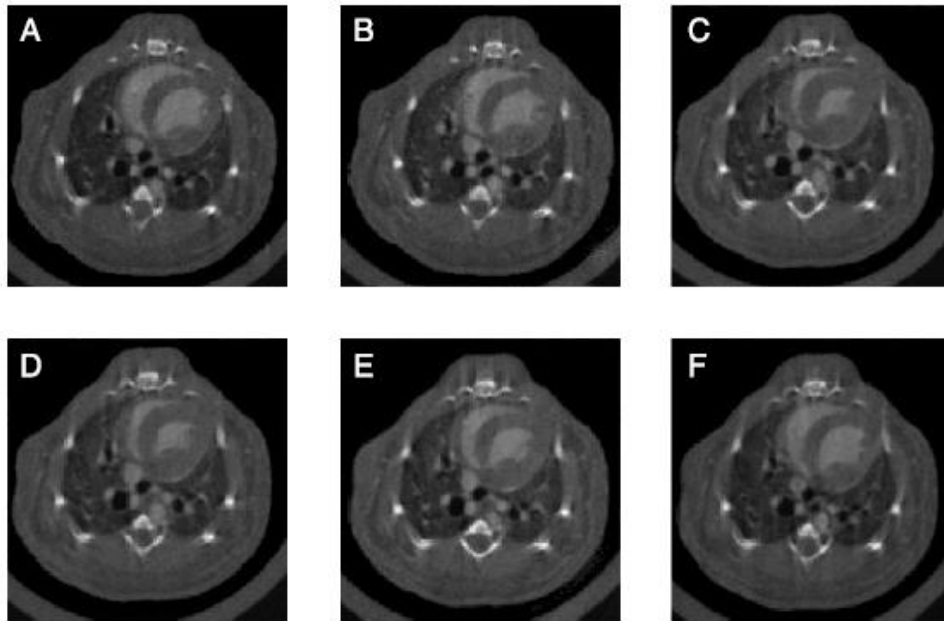
Kod oslikavanja srca mikro - CT-om jako je važan odabir kontrastnih sredstava koji imaju sposobnost stvaranja kontrastnosti između miokarda i krvi.

Prikaz koronarne cirkulacije glodavaca *in vitro* se dobije uz pomoć MICROFIL kontrastnog sredstva. To je polimer na bazi silicija koji dobro apsorbira rendgenske zrake. A uz pomoć jednog kontrastnog sredstva s malom razinom toksičnosti, mikro - CT-om se promatra *in vitro* 3D razvoj kardiovaskularnih struktura kod mišjih embrija.

Mikro - CT se može koristiti za *in vivo* oslikavanje morfologije i funkcije srca glodavaca. Ako je prihvatljiva pogreška od 5% kod volumetrijske procjene lijevog ventrikla glodavaca za mikro - CT, kao što je slučaj za CT pretrage srca ljudi, dokazano je da će za dobru kvalitetu mikro - CT slike srca biti potrebno oko 126 projekcija i doza Fenestra VC kontrastnog sredstva od 0,01 mL po gramu tjelesne težine životinje. A ako se koristi kontrastno sredstvo koje sadrži veću koncentraciju joda, volumen kontrastnog sredstva za iniciranje po gramu tjelesne težine se smanjuje. To je, na primjer, slučaj kod upotrebe koloidno poludisperdiranog kontrastnog sredstva eXIA 160 (160 mg joda/mL), pa se volumen iniciranja treba smanjiti na 0,005 mL/g.

Dostupni su brojni softverski paketi i algoritamske metode za potpuno automatizirane ili poluautomatizirane rekonstrukcije segmentacije srca, koje su potrebne za općenita mjerenja funkcije srca kao što je masa miokarda, udarni volumen, srčani minutni volumen, ejeleksijska frakcija, te lokalizirana dinamička mjerenja kao što su centrične kretnje zida.

4D oslikavanje srca mikro - CT-om se radi sinkroniziranjem srčanih (uz pomoć EKG-a) i ventilacijskih ciklusa. Prozor za prikupljanje podataka se definira na određenoj fazi ventilacijskog ciklusa (najčešće na kraju ekspirija, jer je ta faza duža od faze udisaja i zadržavanja daha). Bilo koji QRS kompleks unutar prozora na fazi kraja ekspirija aktivira početak skeniranja mikro - CT-om. To osigurava da se podaci prikupljaju u istoj fazi srčanog ciklusa i u istoj fazi disanja. Na slici 4 je prikazano da se podaci u drugim fazama srčanog ciklusa dobiju detektiranjem R vrha te dodajući stalnu odgodu. Relativno konstantna kontrola brzine otkucaja srca dobije se održavanjem razine anestezije i kontrole tjelesne temperature.



**Slika 4.** Aksijalni presjeci kroz mišje srce tijekom šest faza srčanog ciklusa, (A) 0 ms, (B) 15 ms, (C) 30 ms, (D) 45 ms, (E) 60 ms i (F) 90 ms nakon detekcije R vrha. Svi slikovni podaci su prikupljeni koristeći Fenestra VC kontrastno sredstvo. (Izvor: Badea C.T. Fubara B. Hedlund L.W. Johnson A. 4-D Micro-CT of the Mouse Heart. Duke University Medical Center. Molecular Imaging. Vol. 4, No. 2, pp. 110 – 116, 2005)

#### 4.2.4. OSLIKAVANJE KOSTIJU

Do ranog razvitka mikro - CT sustava dovelo je, zapravo, istraživanje arhitekture i denziteta kostiju. Njegova visoka prostorna rezolucija i visoka kontrastnost daju dobre rezultate u *in vitro* oslikavanju mineraliziranih tkiva, dok *in vivo* rekonstrukcije oslikavanja daju nižu prostornu rezoluciju (50  $\mu\text{m}$ ) jer je protokol prikupljanja podataka ograničen dozom zračenja životinje, ali ipak je učinkovita za ispitivanje osteoartritisa i koštane pregradnje glodavaca.

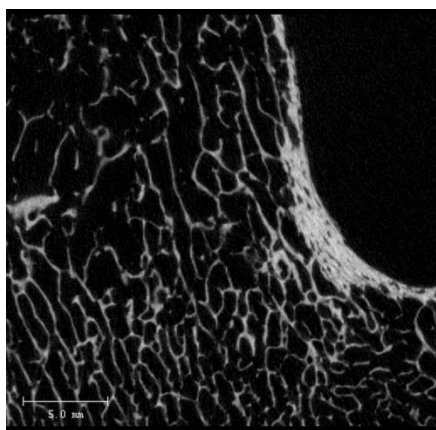
Mikro - CT se koristi za određivanje učinka vaskularnog endotelnog rasta (VEGF), kod liječenja kosti matičnim stanicama, gubitka koštane mase i gustoće korteksa kod zračenja cijelog tijela, te za ispitivanja transplatacije koštane srži u miševa. U području regenerativne medicine ima bitnu ulogu u točnom projektiranju 3D strukture

zametaka kostura. Korištenjem metode konačnih elemenata (FEM) na računalnom sustavu, mikro - CT oslikavanjem se poboljšava razumijevanje biomehaničkih svojstava kostiju.

Polovica maksimalne širine prozora (FWHM) za prostornu rezoluciju sustava oslikavanja ne bi trebala biti veća od polovice minimalne gustoće kosti koju mjerimo, da bi se smanjio utjecaj parcijalnog volumnog efekta. Zbog toga se najčešće koriste veličine voksela od 1 – 20  $\mu\text{m}$ .

Slika 5 prikazuje *in vivo* upotrebu mikro - CT sustava, tj. oslikavanje arhitekture bedrene kosti (A) i slikovni prikaz presjeka kroz bedrenu kost (B), a na slici 6 možemo vidjeti slikovne prikaze kanala korijena zuba (A) i prikaz kontakta implantata i kosti (B) dobivenih *in vitro* oslikavanjem uzoraka.

ScancoMedical su razvili mikro - CT (*XtremeCT* i *XtremeCT II*) za kliničku upotrebu, za procjenu osteoporoze na distalnoj tibiji i radijusu.



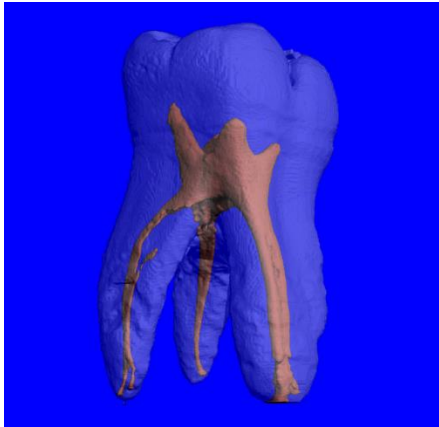
**A**



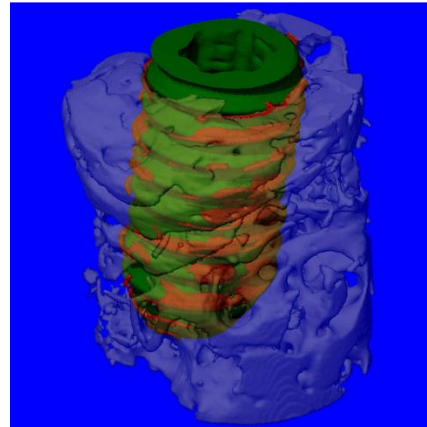
**B**

**Slika 5.** (A) Arhitektura bedrene kosti, (B) Presjek kroz bedrenu kost kod *in vivo* oslikavanja.

(Izvor: Scanco Medical (A) <http://www.scanco.ch/en/applications/biomedical.html> i (B) <http://www.scanco.ch/en/applications/clinical.html>)



**A**



**B**

**Slika 6. (A)** Prikaz kanala korijena zuba, **(B)** Prikaz kontakta kosti i implantata.

(Izvor: Scanco Medical <http://www.scanco.ch/en/applications/dental.html>)

#### **4.2.5. SKENIRAJUĆI ELEKTRONSKI MIKROSKOP (SEM) S MIKRO - CT SUSTAVOM**

Kompjuterizirana tomografija na mikronskoj razini daje pravi 3D mikroskopski prikaz na skenirajućem elektronskom mikroskopu. Mikro - CT proširuje informacije stečene samo skenirajućim elektronskim mikroskopom (površina uzorka) omogućujući uvid u unutarnju mikrostrukturu uzorka, bez njegova uništavanja i bez dodatne pripreme uzorka za mikro - CT snimanje.

Geometrija ovog sustava je rotirajući objekt snimanja, pa je mikro - CT pozicioniran uz rub komore u koju se postavi uzorak, kao što je prikazano na slici 7. Uređaj sa cijevi stoji na pokretnom stalku pomoću kojeg se može mijenjati udaljenost između žarišta i objekta snimanja za podešavanja uvećanja rendgenske slike. Rotacija objekta se tijekom prikupljanja podataka kontrolira preko računala. Rekonstrukcijom dobivenih podataka uz pomoć računala se dobije 3D prikaz uzorka, te se mogu

analizirati svi detalji unutrašnjosti uzorka na temelju virtualnog prikaza bez uništavanja uzorka.

Mikro - CT sustav se može uvesti na bilo koji novi elektronski mikroskop ili nadograditi na stari instrument. Kontroliranje uređaja se može provesti s bilo kojeg računala koje ima dva ulaza za USB 2.0, jedan za kontroliranje vrijednosti ekspozicije i drugi za kontroliranje cijelog sklopa kamere, a sve uz pomoć programa sa svim potrebnim algoritmima.



**Slika 7.** Skenirajući elektronski mikroskop s mikro - CT-om

(Izvor: Bruker <https://www.bruker.com/products/x-ray-diffraction-and-elemental-analysis/eds-wds-ebds-sem-micro-xrf-and-sem-micro-ct/micro-ct-for-sem/overview.html>)



### **4.3. UPOTREBA MIKRO - CT SUSTAVA U DRUGIM PODRUČJIMA**

Mikro - CT se, osim u biomedicini, može koristiti i u mnogim drugim područjima, kao što je umjetnost (konzervacija – restauracija), geologija, biologija, paleontologija, elektronika, metrologija, forenzika, arheologija, itd. Veoma je važna činjenica da se objekt snima bez uništavanja.

#### **4.3.1. MIKRO - CT U ARHEOLOGIJI**

Jako puno informacija se krije ispod površine arheoloških predmeta, ali tek uz pomoć metoda koje prodiru u unutrašnjost predmeta bez uništavanja istog možemo vidjeti njegovu strukturu. Jedna od metoda je i upotreba rendgenskog zračenja.

Mikro - CT u arheologiji predstavlja nezaobilaznu tehniku proučavanja unutarnje strukture predmeta, a tim i postanak ili svrhu predmeta.

Arheolozi su, na primjer, uz pomoć mikro - CT-a proučavali impregnaciju vodom arheoloških drvenih predmeta, te konsolidacijske tretmane. U povoljnim uvjetima pod niskom temperaturom i niskom koncentracijom kisika poplavljeni arheološki drveni predmeti mogu biti dobro očuvani, no anaerobne bakterije uništavanjem polisaharidnih sastojaka drveta unište drveni predmet, tj. količina poroznosti i vode se u drvetu s godinama povećavaju. Konzervacija arheoloških drvenih predmeta često uključuje zamjenu vode koja se nalazila unutar šupljina drveta s određenim tvarima koje sprječavaju kolaps i pucanje drvenih predmeta tijekom njihova sušenja. Ovaj postupak ovisi o kemijskim i fizikalnim svojstvima tvari koje se koriste za impregnaciju, stupnju punjenja šupljina, dubini penetracije, te distribuciji u strukturu drveta. Cilj ovog istraživanja bilo je istražiti distribuciju tvari za konzervaciju na bazi polietilen glikola i kolofonija. Mikro - CT je arheolozima omogućio vizualizaciju morfologije drveta i distribuciju korištene tvari za konzervaciju drveta, bez uništavanja uzorka.

## **4.4. BUDUĆNOST MIKRO - CT SUSTAVA**

U svijetu natjecanja u stvaranju što boljih tehnologija, i mikro - CT dobiva još mogućnosti u svojoj izvedbi. Upravo zato što se koristi i u drugim područjima osim u biomedicini, svako područje ga oplemenjuje svojim potrebama.

### **4.4.1. DVOENERGETSKI MIKRO - CT SUSTAV**

Kontrastna rezolucija je jedna od najvećih prepreka kod oslikavanja mikro - CT-om. Dobru kontrastnu razlučivost dvaju materijala koji imaju sličan atenuacijski koeficijent moguće je postići dvoenergetskim mikro - CT-om, tj. oslikavanjem uzorka uz pomoć dvije različite energije rendgenskih zraka. Ovakvo oslikavanje temelji se na razlici u apsorpciji između različitih materijala za različite energije rendgenskih zraka.

Uzorak se, dakle, oslikava dvjema različitim energijama, prvo jednom pa drugom kako bi se izbjegli križni artefakti. Razlika energija mora biti što je moguće više različita, ali u granicama da se može stvoriti zadovoljavajuća rekonstrukcija slike. Uzorak se ne smije pomaknuti između snimanja, udaljenost između žarišta i uzorka te veličina piksela trebaju ostati isti kako bi se dobili što vjerniji podaci.

Dvoenergetski mikro - CT se koristi u razlučivanju:

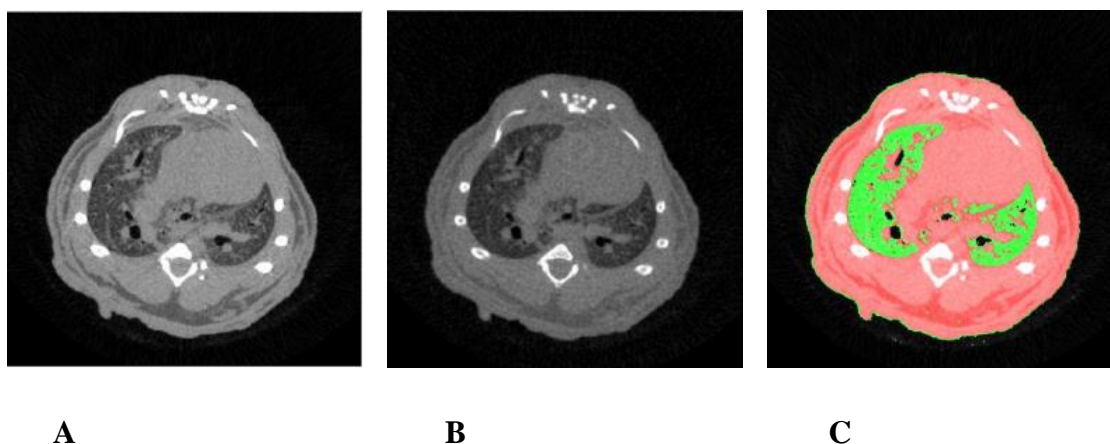
1. joda od kalcija u oslikavanju plakova koje stvaraju makrofagi, te u odvajanju nakupljenih Lip-I zbog povećane propusnosti u tumoru od kosti,
2. joda od mekog tkiva u pretragama srca,
3. nanočestičnih kontrastnih sredstava baziranih na jodu i zlatu u tumorima.

Kao rezultat kombinacije dvoenergetskog mikro - CT-a i 4D mikro - CT-a kod oslikavanja srca, dobijemo 5D pretragu srca koja se može primjenjivati na miševima kod procjene ozljede nakon djelomičnog zračenja srca. Kod terapije zračenjem raka dojke može se i srce slučajno izložiti zračenju, a to onda dovodi do bolesti srca ili, pak, smrti. Četiri i osam tjedana nakon djelomičnog zračenja srca dozom od 12 Gy, znanstvenici su miševima inicirali nanočestično kontrastno sredstvo, te uz pomoć dvoenergetskog i 4D mikro - CT-a radili procjene vaskularne permeabilnosti miokarda i srčane funkcije.

#### 4.4.1.1. *IN VIVO* RAZLUČIVANJE MEKOG TKIVA (MASTI) OD PLUĆA NA PRIMJERU MIŠJEG TORAKSA

Za razumijevanje načina upotrebe dvoenergetskog mikro - CT-a, pokazat ćemo primjer razlučivanja masti od pluća na toraksu miša.

Kao što je prikazano na slici 8 znanstvenici su područje toraksa miša oslikali niskom (50 kV uz 0,5 mm filter od aluminijske ploče), a zatim visokom energijom rendgenskih zraka (90 kV uz 0,11 mm filter od bakra). Zatim su označili slikovne podatke iz oba skeniranja koja su željeli segmentirati. Ta oba slikovna podatka imaju svoju XY mapu vrijednosti intenziteta atenuacije, tj. vrijednosti intenziteta atenuacije dobivenih oslikavanjem niskom i visokom energijom istog područja toraksa miša. Na kraju, program naredbom pojača segmentaciju pluća (zeleno područje na slici 8-C) isključujući regije mekog tkiva (ružičasto područje na slici 8-C).



**Slika 8.** Razlučivanje mekog tkiva (masti) od pluća na primjeru mišjeg toraksa uz pomoć dvoenergetskog mikro - CT sustava. **(A)** Oslikavanje niskom energijom rendgenskih zraka (50 kV uz 0,5 mm filter od aluminijske ploče). **(B)** Oslikavanje visokom energijom rendgenskih zraka (90 kV uz 0,11 mm filter od bakra). **(C)** Segmentacija mekog tkiva od pluća.

(Izvor: Bruker <http://www.skyscan.be/next/DualEnergy.pdf>)

## 5. RASPRAVA

Mikro - CT je sustav za oslikavanje malih životinja i neživih uzoraka. Postao je veoma bitan uređaj za fenotipizaciju, tumačenje bolesti i određivanje terapije. Dostupnost ovog sustava je porasla tijekom posljednjih desetak godina, te je mikro - CT dokazao svoju korisnost u širokoj prekliničkoj upotrebi.

Mikro - CT sustav se odlikuje visokom prostornom rezolucijom mikronskih veličina kojom nam omogućuje vizualizaciju unutrašnjosti snimanog uzorka bez uništavanja uzorka, te uz mogućnost 3D rekonstrukcije istog. U raznim istraživanjima daje informacije o raznim bolestima koje se kliničkim CT sustavom ne mogu vidjeti.

Glavni nedostatak mikro - CT sustava je povezanost doze zračenja malih životinja i niske kontrastne rezolucije mekih tkiva. Međutim, razvoj kontrastnih sredstava, te rekonstrukcijskih strategija pokazuje izvanredno obećanje u prevladavanju ovih ograničenja.

## **6. ZAKLJUČAK**

Mikro - CT će vjerojatno postati neizostavan uređaj u istraživanjima živih organizama i predmeta, zahvaljujući njegovoj visokoj prostornoj rezoluciji, te mogućnosti 3D rekonstrukcije prikupljenih slikovnih podataka.

Veliki nedostatak mikro - CT sustava je niska kontrastna rezolucija, koja bi se mogla riješiti upotrebom dvoenergetskog mikro - CT sustava vodeći računa o dozi zračenja za žive organizme.

## 7. SAŽETAK

Potrebe za visokom rezolucijom slikovnih podataka su bile sve veće, pa je prvi mikro - CT uređaj osmislio i konstruirao 1980. godine Jim Elliott. U ovom završnom radu objašnjen je princip rada mikro - CT sustava, razvoj tehnologije i sama tehnologija sustava od izvora i detektora rendgenskih zraka, geometrije sustava, zatim algoritama za rekonstrukciju slike, korištenja kontrastnih sredstava u oslikavanju mikro - CT-om, te doze zračenja. Naglašeno je koja su kontrastna sredstva bolja za životinje i za određene pretrage. Nadalje, opisana je uloga mikro - CT-a u biomedicini u oslikavanju tumora, pluća, srca i kostiju, te upotreba skenirajućeg elektronskog mikroskopa (SEM) s mikro-CT-om. Kroz primjer upotrebe mikro - CT-a u arheologiji približena je važnost primjene ovog sustava u drugim područjima izvan biomedicine, a kroz primjer dvoenergetskog mikro - CT sustava i *in vivo* razlučivanja mekog tkiva (masti) od pluća miša, budućnost mikro - CT sustava.

## **8. SUMMARY**

The first X-ray microtomography system was conceived and built by Jim Elliott, in the early 1980s. Working principle of microtomography, X-ray sources and detectors technology development, geometry system, image reconstruction algorithms, contrast agents for micro-CT imaging, and radiation dose were explained. Which contrast agents are better for animals and for some studies was made clear. Furthermore, the role of micro-CT imaging of tumors, lung, heart, and bones were explained, too, as well as the use of a Micro-CT for SEM. The example of micro-CT imaging in archeology described the use of micro-CT system in other areas, but the example of a Dual-energy Micro-CT described the future of micro-CT system.

## 9. LITERATURA

1. Clark D.P. Badea C.T. Micro-CT of rodents: State-of-the-art and future perspectives. Duke University Medical Center. 30(6): 619-34. 2014
2. Badea C.T. Fubara B. Hedlund L.W. Johnson A. 4-D Micro-CT of the Mouse Heart. Duke University Medical Center. Molecular Imaging. Vol. 4, No. 2, pp. 110 – 116, 2005
3. [http://en.wikipedia.org/wiki/X-ray\\_microtomography](http://en.wikipedia.org/wiki/X-ray_microtomography) (pristupljeno: 15.9.2014.)
4. Hasinoff S.W. Photon, Poisson noise. Google Inc. <http://people.csail.mit.edu/hasinoff/pubs/hasinoff-photon-2012-preprint.pdf>
5. Boone J.M. Velazquez O. Cherry S.R. Small-Animal X-ray Dose from Micro-CT. University of California. Molecular Imaging. Vol. 3, No. 3, pp. 149 – 158. 2004
6. Hogg J.C. McDonough J.E. Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. Chest. 143(5):1436 – 1443. 2013
7. Pliva Zdravlje <http://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/42/Kronicna-opstrukcijska-bolest-pluca.html> (pristupljeno: 2.2.2015.)
8. <http://microctworld.net/the-history-of-microct/> (pristupljeno: 2.2.2015.)
9. Scanco Medical <http://www.scanco.ch/en/applications/clinical.html> (pristupljeno: 31.3.2015.)
10. Bruker <https://www.bruker.com/products/x-ray-diffraction-and-elemental-analysis/eds-wds-ebds-sem-micro-xrf-and-sem-micro-ct/micro-ct-for-sem/overview.html> (pristupljeno: 31.3.2015.)
11. [https://www.bruker.com/fileadmin/user\\_upload/8-PDF-Docs/X-rayDiffraction\\_ElementalAnalysis/Microanalysis\\_EBSD/Brochures/Bro\\_m-ct\\_for\\_sem\\_8p\\_en\\_Rev1\\_1\\_lowres.pdf](https://www.bruker.com/fileadmin/user_upload/8-PDF-Docs/X-rayDiffraction_ElementalAnalysis/Microanalysis_EBSD/Brochures/Bro_m-ct_for_sem_8p_en_Rev1_1_lowres.pdf) (pristupljeno: 8.4.2015.)
12. Janssens K. Dik J. Cotte M. Susini J. Photon-Based Techniques for Nondestructive Subsurface Analysis of Painted Cultural Heritage Arifacts. Accounts of chemical research. 2009
13. Bugani S. Modugno F. Lucejko J.J. Giachi G. Cagno S. Cloetens P. Janssens K. Moriselli L. Study on the impregnation of archaeological waterlogged wood



with consolidation treatments using synchrotron radiation microtomography.

Anal Bioanal Chem. 395(7): 1977-85. 2009

14. <http://www.skyscan.be/next/DualEnergy.pdf> (pristupljeno: 8.4.2015.)

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Ena Golemac

Datum i mjesto rođenja: 1. studeni 1993., Livno, Bosna i Hercegovina

E-mail: [ena.golemac@gmail.com](mailto:ena.golemac@gmail.com)

### Obrazovanje:

2012. – 2015.: Preddiplomski studij Radiološke tehnologije, Odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu

2008. – 2012.: Gimnazija Livno, Livno, Bosna i Hercegovina

2000. – 2008.: Osnovna škola „Ivan Goran Kovačić“, Livno, Bosna i Hercegovina

### Dodatno obrazovanje:

siječanj 2012. – svibanj 2012.: likovna sekcija gimnazije Livno, Livno, Bosna i Hercegovina

2002. – 2005.: Centar stranih jezika, Livno, Bosna i Hercegovina, tečaj engleskog jezika

2005. – 2006.: Franjevački samostan Gorica, Livno, Bosna i Hercegovina, tečaj engleskog jezika

### Iskustva:

svibanj 2015. – lipanj 2015.: klinička praksa III

srpanj 2014.: klinička praksa II

srpanj 2013. – kolovoz 2013.: klinička praksa I