

# SPEM: O estado da arte em instrumentação para imagem molecular de alta resolução de órgãos de pequenos animais

SPEM: A state-of-the-art instrument for high resolution molecular imaging of small animal organs

Marília Alves dos Reis<sup>1</sup>, Jorge Mejia<sup>2</sup>, Ilza Rosa Batista<sup>1</sup>, Marycel Rosa Felisa Figols de Barboza<sup>3</sup>, Solange Amorim Nogueira<sup>4</sup>, Jairo Wagner<sup>4</sup>, Francisco Romero Cabral<sup>5</sup>, Petrick Marcellus Victorio Mendonça Davoglio<sup>6</sup>, Vanessa Costhek Abílio<sup>7</sup>, Geng Fu<sup>8</sup>, Nan Li<sup>8</sup>, Ling Jian Meng<sup>9</sup>, Ming Chi Shih<sup>10</sup>, Chin-Tu Chen<sup>11</sup>, Edson Amaro Junior<sup>3</sup>, Rodrigo Affonseca Bressan<sup>12</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever o *Single Photon Emission Microscope* (SPEM), o estado da arte em tecnologia para SPECT de pequenos animais, e ilustrar seu desempenho com imagens típicas de diferentes órgãos de animais. **Métodos:** O SPEM consiste em dois dispositivos de imagem independentes que usam cintiladores de alta resolução, câmaras CCD de altas sensibilidade e resolução, e colimadores multiorifício. Durante a aquisição das imagens, o camundongo é posicionado dentro de um tubo vertical rotatório entre os dispositivos imageadores. Posteriormente, um *software* apropriado, baseado no algoritmo de Máxima Verossimilhança, produz iterativamente a imagem tomográfica. Utilizamos radiofármacos apropriados para imageamento de rins, tireoide, coração e cérebro. Os camundongos foram injetados com 74-148 MBq/0,3mL e foram registrados por 40 a 80 minutos, entre 30 a 60 minutos pós-injeção. Durante esse processo, os animais permaneceram anestesiados com quetamina/xilazina. **Resultados:** Apresentamos imagens tomográficas de diferentes

órgãos de camundongos, que indicam a capacidade do instrumento na aplicação proposta. **Conclusão:** O SPEM é uma tecnologia inovadora de SPECT para pequenos animais, que fornece imagens de alta resolução com sensibilidade apropriada para estudos pré-clínicos. Seu uso com radiofármacos apropriados permitirá a realização de estudos translacionais de vários modelos animais de doenças humanas e seu tratamento farmacológico, bem como o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

**Descritores:** Imagem molecular; Pesquisa pré-clínica; Pequenos animais; Tomografia computadorizada por emissão de fóton único; Colimadores multiorifício

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the *Single Photon Emission Microscope* (SPEM), a state-of-the-art instrument for small animal SPECT imaging,

Trabalho realizado no Centro de Imagem Pré-Clínica, Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas – LiNC, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Diagnóstico por Imagem e Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Diagnóstico por Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>6</sup> Departamento de Engenharia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>7</sup> Departamento de Farmacologia e Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas – LiNC, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>8</sup> University of Illinois at Urbana-Champaign, University of Illinois, Urbana-Champaign (IL), Estados Unidos.

<sup>9</sup> Departamento de Bioengenharia, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana-Champaign (IL), Estados Unidos.

<sup>10</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; University of Chicago (IL), Estados Unidos.

<sup>11</sup> Comitê de Física Médica e da Faculdade, University of Chicago, Chicago (IL), Estados Unidos.

<sup>12</sup> Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil; Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas – LiNC, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil; Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Marília Alves dos Reis – Instituto do Cérebro – Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE) – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo (SP), Brasil – Tel: (11) 2151-3727 – E-mail: bol013@einstein.br

Data de submissão: 19/3/2012 – Data de aceite: 7/5/2012

Conflito de interesses: não há.

and characterize its performance presenting typical images of different animal organs. **Methods:** SPEM consists of two independent imaging devices based on high resolution scintillators, high sensitivity and resolution Electron-Multiplying CCDs and multi-pinhole collimators. During image acquisition, the mouse is placed in a rotational vertical holder between the imaging devices. Subsequently, an appropriate software tool based on the Maximum Likelihood algorithm iteratively produces the volumetric image. Radiopharmaceuticals for imaging kidneys, heart, thyroid and brain were used. The mice were injected with 74 to 148 MBq/0,3mL and scanned for 40 to 80 minutes, 30 to 60 minutes afterwards. During this procedure, the animals remained under ketamine/xilazine anesthesia. **Results:** SPEM images of different mouse organs are presented, attesting the imaging capabilities of the instrument. **Conclusion:** SPEM is an innovative technology for small animal SPECT imaging providing high resolution images with appropriate sensitivity for pre-clinical research. Its use with appropriate radiotracers will allow translational investigation of several animal models of human diseases, their pharmacological treatment and the development of potential new therapeutic agents.

**Keywords:** Molecular imaging; Pre-clinical research; Small animals; Single photon emission computed tomography; Multipinhole collimation

## INTRODUÇÃO

No ambiente clínico, as técnicas de imagem *in vivo* são consideradas ferramentas padrão para a visualização de órgãos internos e tecidos no interior do corpo humano. Técnicas como a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC), a imagem por ressonância magnética (IRM), a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitem o estudo da morfologia e da funcionalidade, em condições normais ou patológicas.

Nas últimas duas décadas, grande esforço foi feito para transpor as técnicas de imagem molecular para o ambiente pré-clínico, no qual pequenos animais de laboratório são rotineiramente usados (ratos e camundongos em sua maioria). Contudo, como os órgãos desses animais podem ter um volume 300 vezes menor em relação aos órgãos humanos, dois desafios principais são enfrentados, que dificultam a aplicação direta dessas técnicas: como obter resolução espacial e sensibilidade adequadas para registrar essas imagens<sup>(1)</sup>?

No caso específico do SPECT clínico, as projeções planares são obtidas usando colimadores de orifícios paralelos, que são combinadas por meio do algoritmo de retroprojeção filtrada para produzir reconstruções volumétricas<sup>(2)</sup>. Esse procedimento limita a resolução espacial em torno de 7mm<sup>(3)</sup>. Quando aplicado a animais de laboratório, esse valor seria certamente inaceitável. Colimadores de orifício único ou de orifícios múltiplos foram propostos como alternativa aos colimadores de orifícios paralelos<sup>(4)</sup>. Combinados a detectores cintila-

dores ou semicondutores, adaptações de instrumentos clínicos ou equipamentos específicos para pequenos animais estão sendo desenvolvidos<sup>(5)</sup>. Dado o fator de magnificação inerente aos colimadores de orifício, as imagens podem ser ampliadas de forma a permitir a visualização de estruturas de pequenas dimensões. A visualização de detalhes também depende do tamanho da abertura do colimador: quanto menor a abertura, melhor a resolução espacial. Contudo, a redução do tamanho da abertura limita a quantidade de radiação que pode ser registrada pelo instrumento de imagem. Desse modo, existe um compromisso entre resolução espacial e sensibilidade. Para resolver esse problema, colimadores com orifícios múltiplos convenientemente distribuídos, combinados a *softwares* especificamente desenvolvidos para esse fim, permitem o aumento da sensibilidade, sem sacrificar a resolução espacial.

Um desafio adicional é enfrentado na obtenção de imagens de órgãos de pequenos animais: dado o tamanho reduzido dos alvos, minúsculos desalinhamentos ou vibrações causadas pela rotação do detector e do colimador em torno do animal podem impedir a obtenção de imagens de boa qualidade. Como solução, propôs-se girar o animal diante do instrumento de imagem, em vez de o instrumento em torno do alvo<sup>(6)</sup>. No caso mais extremo, tanto o animal quanto o instrumento permanecem estacionários, sendo montado um conjunto de detectores que circunda completamente o animal em estudo<sup>(7,8)</sup>.

Por outro lado, a técnica de SPECT permite a obtenção de imagens de órgãos de animais usando radiofármacos marcados com elementos radioativos que emitem energias diferentes, como, por exemplo, Tecnécio 99 metaestável (<sup>99m</sup>Tc), Iodo 123 (<sup>123</sup>I), Tálcio 201 (<sup>201</sup>Tl) e Índio 111 (<sup>111</sup>In). Dessa forma, ao menos em princípio, a avaliação de diferentes processos ou órgãos pode ser feita simultaneamente. Além disso, os radiofármacos utilizados no SPECT costumam ter meia-vida mais longa, quando comparados aos do PET, dando a oportunidade de estudar processos mais lentos ou a evolução do mesmo processo em diferentes momentos.

Recentemente, o instrumento SPEM foi instalado em nosso laboratório, no Centro de Imagem Pré-Clinica do CETEC-IIIEPAE, abrindo a oportunidade de desenvolver pesquisas de imagem molecular em modelos animais de doenças humanas. No presente estudo, apresentamos o *Single Photon Emission Microscope* (SPEM), um instrumento de última geração para imagem molecular (SPECT) em pequenos animais. Utilizando colimadores de múltiplos orifícios, cintiladores de alta resolução e dispositivos de gravação de alta sensibilidade, esse equipamento permite a ob-

tenção de imagens tomográficas funcionais de órgãos de pequenos animais sob as mais diversas condições experimentais. O desempenho do instrumento é ilustrado por meio de imagens SPECT de diferentes órgãos de camundongos.

## OBJETIVO

Descrever o *Single Photon Emission Microscope* (SPEM), um instrumento de última geração para obtenção de imagens SPECT de pequenos animais, e ilustrar seu desempenho com imagens típicas de diferentes órgãos.

## MÉTODOS

O SPEM (Figura 1) é um instrumento projetado pelo Departamento de Radiologia e pelo Comitê de Física Médica da Universidade de Chicago para a obtenção de imagens SPECT de alvos de pequeno volume<sup>(9-11)</sup>. Em maio de 2010, esse instrumento foi instalado no Centro de Imagem Pré-Clínica do Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia (CETEC) do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE) dentro de um programa de colaboração científica, com o objetivo principal de desenvolver estratégias e protocolos experimentais para sua caracterização como um instrumento de obtenção de imagens a ser usado no ambiente de pesquisa pré-clínica.

O equipamento consiste em dois dispositivos de imagem independentes que utilizam cintiladores colunares de alta resolução espacial, em combinação com um intensificador de imagem e câmaras EMCCD (do inglês *Electron Multiplying Charge-Coupled Device*) de alta sensibilidade e alta resolução. Para garantir a alta

resolução espacial e sensibilidade, os dispositivos de imagem utilizam colimadores de 7 e 19 orifícios, com 300 e 450 $\mu\text{m}$  de diâmetro, respectivamente. Durante o procedimento de aquisição de imagem, o animal é colocado em um suporte vertical que gira em frente ao detector de imagens, de forma a minimizar a oscilação dos órgãos internos. Depois da aquisição das projeções planares, um *software* especialmente desenvolvido com base no algoritmo de Máxima Verossimilhança<sup>(12)</sup> busca iterativamente o modelo de distribuição do radiofármaco no alvo que melhor explica as projeções registradas, levando-se em consideração os aspectos físicos do procedimento de aquisição de imagem.

Com essas características, o instrumento SPEM pode atingir uma resolução espacial tomográfica de 150 a 350 $\mu\text{m}$ , ao adquirir imagens utilizando a emissão gama do  $^{125}\text{I}$  (25-30 keV) ou do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV)<sup>(13)</sup>. Com essa resolução, minúsculos subcompartimentos no interior do cérebro de camundongos podem ser visualizados. Adicionalmente, um sistema de TC pode ser fixado ao dispositivo SPECT, permitindo o registro simultâneo de informações anatômicas e funcionais.

## Aquisição de imagens com o SPEM

O protocolo de aquisição de imagem consiste no registro de uma sequência dupla de projeções planares, com cada um dos dispositivos de imagem individuais. Esse procedimento baseia-se no que é chamado de estratégia de “contagem de fótons”. Os fótons gama emitidos pelo alvo chegam ao detector e interagem com ele, produzindo uma emissão localizada de luz visível. Essa luz é amplificada pelo intensificador de imagens e projetada no sensor da EMCCD. As câmeras CCD registram quadros a velocidades muito altas (geralmente 50 quadros por segundo) de modo que cada um deles contenha apenas um número reduzido de eventos fotônicos. Grandes conjuntos de quadros são registrados, correspondendo ao tempo total de integração por projeção. Depois da aquisição desses quadros para todas as projeções do protocolo de registro, os arquivos são analisados para identificar os eventos fotônicos individuais, que correspondem aos *pixels* no interior de uma janela de 11x11 elementos em torno dos *pixels* de máxima intensidade da imagem. Com esses dados, são criados arquivos em modo de lista contendo as seguintes informações: posição x e y no detector CCD do *pixel* de máxima intensidade de cada evento fotônico, posição x e y no detector CCD do centroide da distribuição de intensidade de cada evento fotônico, intensidade total do evento fotônico e a projeção a que ele corresponde. É com essas informações que são criadas as projeções planares, como a sobreposição de todos os eventos por projeção

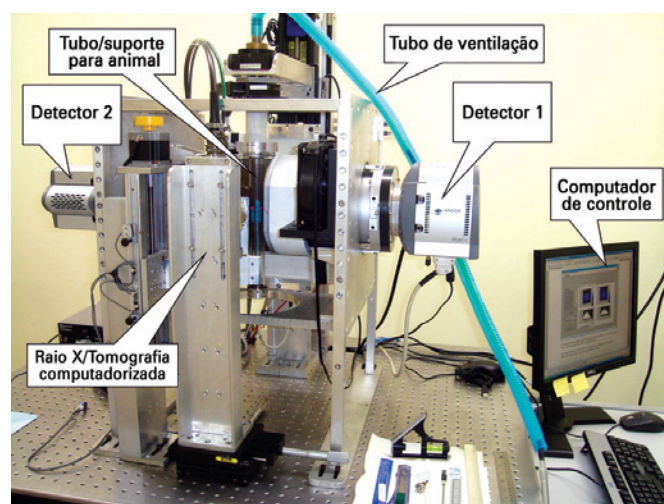
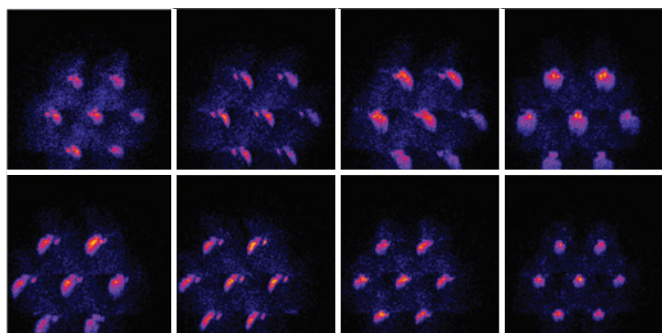


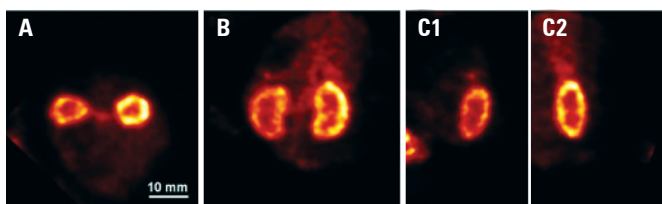
Figura 1. SPEM, instrumento para aquisição de imagens SPECT pré-clínicas. As partes principais do instrumento estão indicadas

em matrizes individuais de 256x256 ou 512x512 elementos, considerando que sua energia está dentro de limites razoáveis para o radioisótopo correspondente.

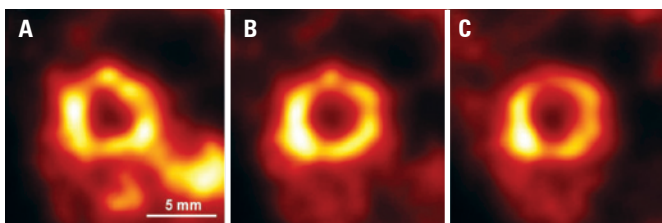
Para ilustrar o desempenho do SPEM, foram obtidas imagens de quatro diferentes órgãos de camundongo (Figuras 2 a 6). Em todos os casos, foram estudados camundongos *Swiss* machos de 3 meses de idade, com aproximadamente 30g. Os radiofármacos foram sempre injetados na veia caudal, e o tempo adequado de fixação e remoção do fundo foi levado em consideração para cada protocolo, a fim de otimizar a relação alvo-fundo. Durante o procedimento de aquisição de imagem, os animais foram anestesiados com uma combinação de que-tamina/xilazina. A tabela 1 resume detalhes específicos dos protocolos de aquisição de imagem. Para todas as aquisições de imagem, foram consideradas 16 projeções.



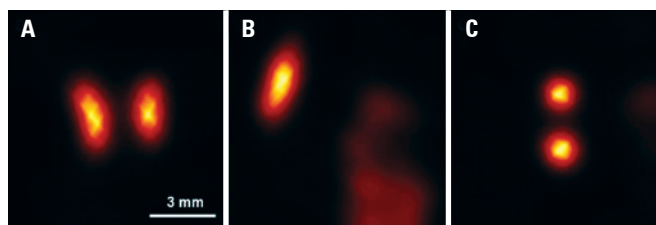
**Figura 2.** Imagem da glândula tireoide. Oito das 16 projeções da tireoide, adquiridas com um dispositivo de imagem com colimador de 7 orifícios. A estrutura maior visualizada nas imagens corresponde às glândulas salivares



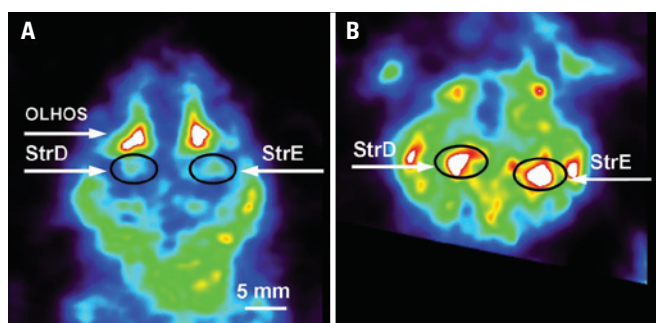
**Figura 3.** Imagem de rim de camundongo. Cortes característicos através da reconstrução volumétrica dos rins de camundongo, marcados com  $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ : A) plano transversal; B) plano coronal; e C1, C2) plano sagital



**Figura 4.** Imagem de coração de camundongo. Cortes característicos através da reconstrução volumétrica do coração de camundongo, marcado com  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Sestamibi}$ . Uma apropriada reconstrução do coração foi dificultada pela contribuição do sinal de órgãos vizinhos, como o fígado e os rins, cujas imagens se sobrepuseram às do coração de orifícios vizinhos nas projeções individuais



**Figura 5.** Imagem de tireoide de camundongo. Cortes característicos através da reconstrução volumétrica da tireoide de camundongo, marcada com  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Pertecnato de sódio}$ : (a) plano coronal; b) plano sagital; e c) plano transversal. Considerando o pequeno tamanho desse órgão, essa imagem nos dá uma ideia da resolução espacial que o SPEM pode atingir na aquisição de imagens *in vivo* de órgãos de animais



**Figura 6.** Imagem de cérebro de camundongo. Cortes característicos através da reconstrução volumétrica do cérebro de camundongo, marcado com  $[^{99m}\text{Tc}]\text{TRODAT-1}$ : A) imagem coronal do cérebro; B) imagem transversal do cérebro no nível do corpo estriado. StrD – corpo estriado direito; StrE – corpo estriado esquerdo

**Tabela 1.** Protocolos de aquisição de imagem com o SPEM

Órgão	Radiofármaco	Dose (MBq)	Tempo de washout (min)	Tempo por projeção (min)
Rins	$[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ : Ácido dimercaptosuccínico	74	30	5
Coração	$[^{99m}\text{Tc}]\text{Sestamibi}$	74	60	5
Tireoide	$[^{99m}\text{Tc}]\text{Pertecnato de sódio}$	74	5	3
Cérebro	$[^{99m}\text{Tc}]\text{TRODAT-1}$	148	60	5

Considerando o tamanho do alvo, o número de orifícios do colimador e o fator de magnificação dos dispositivos de imagem, pode ocorrer alguma sobreposição das imagens individuais. A figura 2 mostra um conjunto ilustrativo de projeções, em que a glândula tireoide é claramente identificadas. As projeções correspondem ao dispositivo de imagem com colimador de sete orifícios.

### Reconstrução volumétrica de imagem

Para produzir reconstruções volumétricas, utilizou-se um *software* especialmente desenvolvido, baseado no algoritmo de Máxima Verossimilhança. Essa ferramenta busca iterativamente o modelo da distribuição do radio-

fármaco no alvo que melhor explica os dados adquiridos, considerando-se a natureza estatística do processo de detecção de raios gama e a física do procedimento de aquisição de imagem. O procedimento de reconstrução começa com um modelo arbitrário da distribuição de intensidades no alvo, geralmente uma distribuição uniforme, atribuindo-se o mesmo valor unitário a todos os *voxels*. Dada a resposta do instrumento para uma fonte pontual (*Source Response Function* – SRF), esse modelo do alvo é projetado para o espaço da imagem, a fim de produzir um conjunto de projeções modelo. Comparando essas projeções com as projeções reais, cria-se um conjunto de fatores de erro, que são retroprojetados para o espaço do objeto e combinados para serem transformados em fatores de atualização. Esses fatores são aplicados ao modelo original da distribuição do radiofármaco no objeto, para criar uma versão atualizada dele, que é usada para reiniciar todo o processo. Esse procedimento é repetido iterativamente até um critério de finalização ser atingido. De modo geral, o processo é interrompido ao se chegar a um número adequado de iterações, quando não houver diferenças perceptíveis entre as sucessivas imagens resultantes, segundo avaliação de técnicos experientes. À medida em que o número de iterações aumenta, esse algoritmo tende a produzir imagens com ruído. Para evitar que isso aconteça, um filtro de suavização é aplicado depois de se atualizar o modelo do objeto. Na configuração atual do SPEM, aplica-se um filtro gaussiano de largura variável, cujo valor é modificado desde 5 até 1 *voxel*, 1 *voxel* a cada 20 iterações.

## RESULTADOS

Ilustramos abaixo o desempenho do instrumento, apresentando as imagens resultantes de quatro diferentes órgãos de camundongo. Em todos os casos, as imagens correspondem às projeções adquiridas com o dispositivo de imagem com colimador de 7 orifícios, processadas até a iteração 80. É importante salientar que, em alguns casos, uma reconstrução volumétrica apropriada da imagem foi prejudicada pela sobreposição das imagens planares projetadas pelos orifícios individuais na mesma projeção. Além disso, o sinal sobreposto de outros órgãos, além dos órgãos-alvo em imagens vizinhas, pode dificultar a obtenção de imagens de boa qualidade. As figuras 3 a 6 mostram imagens representativas de diferentes órgãos de camundongo.

## DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi descrever as principais características do *Single Photon Emission*

*Microscope* (SPEM) e verificar seu desempenho. Esse novo dispositivo para obtenção de imagens SPECT foi desenvolvido com o propósito primário de obter imagens de órgãos de pequenos animais de laboratório. O procedimento de aquisição de imagem baseia-se no fato de que várias imagens podem ser obtidas simultaneamente, usando colimadores com múltiplos orifícios. No entanto, dependendo do tamanho do volume emissor no alvo, do fator de amplificação e do número de orifícios, imagens individuais podem se sobrepor umas às outras. Por esse motivo, o campo de visão deve ser limitado, para que a sobreposição de imagens seja minimizada ou evitada. Em sua configuração atual, o instrumento está otimizado para adquirir imagens de estruturas do cérebro de camundongos, embora também possa obter imagens de outros órgãos. Uma ferramenta de atualização adequada para obter imagens de animais maiores (como ratos e saguis) está atualmente em desenvolvimento.

A principal característica do SPEM é a alta resolução espacial, que é função da resolução intrínseca do detector, do tamanho dos orifícios do colimador, da energia do radiofármaco e do fator de amplificação. Ao obter imagens de alvos do tamanho de camundongo com radiofármacos marcados com  $^{125}\text{I}$ , pode-se atingir uma resolução espacial de aproximadamente  $150\mu\text{m}$ . Quando são usados radiofármacos marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , espera-se uma resolução de aproximadamente  $350\mu\text{m}$ . Contudo, a sensibilidade é função inversa da área aberta do colimador. Assim, ao se reduzir o tamanho dos orifícios para melhorar a resolução espacial, diminui-se também a sensibilidade e, com isso, a qualidade estatísticas das imagens resultantes. Para solucionar essa situação, propôs-se a utilização de colimadores de múltiplos orifícios, em combinação com algoritmos de decodificação adequados. Nesse caso, a qualidade das imagens depende da fração de sobreposição entre as imagens produzidas por cada orifício. O SPEM usa 2 dispositivos de imagem independentes, com colimadores de 7 e 19 orifícios, com diâmetro de 300 e de  $450\mu\text{m}$ , que possibilitam tanto a alta resolução espacial quanto a sensibilidade adequada para se obterem imagens de órgãos de camundongo. Ao adquirir imagens da glândula tireoide, mostramos que é possível obter imagens de alvos muito pequenos com excelente qualidade, desde que a condição de não sobreposição mencionada seja satisfeita. Mesmo com uma fração limitada de sobreposição, podem-se visualizar detalhes adequados ao se obterem imagens de órgãos como o coração ou os rins.

A obtenção de imagens *in vivo* do cérebro de pequenos animais com o SPECT ou o PET continua a ser um dos maiores desafios da modalidade, devido ao peque-

no tamanho das estruturas cerebrais, à captação relativamente baixa do marcador e à cinética complexa. Ao adquirir imagens do transportador de dopamina com [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1, mostramos que este equipamento permite a identificação de estruturas pequenas como os gânglios da base, confirmando que essa nova ferramenta, associada a radiofármacos adequados, abre uma nova janela para a pesquisa pré-clínica em neurologia.

Para exemplificar e comparar as características principais do instrumento SPEM, descrevemos aqui alguns instrumentos alternativos para a aquisição de imagens SPECT de animais pequenos.

O MiniSPECT<sup>(14)</sup> é um dispositivo de atualização de baixo custo para uma gama-câmara clínica. Em relação ao *hardware*, o dispositivo consiste em uma plataforma de blindagem e um suporte para o colimador, além de um sistema de posicionamento e de rotação do animal na frente do colimador. Essa plataforma pode ser fixada à cabeça do instrumento SPECT clínico ou montada em um carrinho independente para facilitar o posicionamento. Em relação ao *software*, trata-se de uma ferramenta computadorizada baseada no algoritmo de Máxima Verossimilhança que permite a reconstrução iterativa do modelo de emissão no alvo. O sistema pode ser usado com um colimador único, duplo ou triplo, dependendo do tamanho do alvo e do detector. Pode-se atingir uma resolução espacial tomográfica de 1,5mm ao se fazerem imagens de órgãos de rato com radiofármacos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ . O tempo de aquisição e processamento é inferior a 40 minutos por animal, quando se utiliza um colimador de orifício único.

O U-SPECT-II<sup>(8)</sup> é um instrumento baseado em três detectores cintiladores de NaI(Tl) de grande área, montados em configuração triangular, de modo a circundar completamente o animal em estudo. O colimador é feito de tubos de tungstênio intercambiáveis, com 75 orifícios feitos em insertos de ouro, todos orientados para um mesmo campo de visão. O movimento motorizado fino ao longo dos três eixos permite o posicionamento do órgão de interesse, enquanto o animal é monitorado por meio de câmaras CCD. Nesse instrumento, o animal e os detectores permanecem estacionários e 75 projeções diferentes são registradas simultaneamente. Com esse instrumento, relatou-se a obtenção de uma resolução espacial melhor do que 0,35mm para alvos do tamanho de camundongos, ou menor do que 0,8mm para alvos do tamanho de ratos, utilizando-se radiofármacos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ .

O NanoSPECT<sup>(15)</sup> é outro instrumento baseado em um conjunto de quatro detectores cintiladores que circundam o alvo. Cada detector é equipado com um colimador de múltiplos orifícios, num total de até 64 abertu-

ras. O alvo é mantido estacionário durante a aquisição, mas também é possível deslocá-lo ao longo da direção do eixo, enquanto que o conjunto de detectores gira, realizando-se uma varredura helicoidal para registros de corpo inteiro. Com orifícios de 1,0 e 1,4mm, foram relatadas resoluções espaciais de 0,8 e 0,9mm para  $^{99m}\text{Tc}$  e de 1,1mm para  $^{125}\text{I}$ .

## CONCLUSÃO

O SPEM é uma tecnologia inovadora para a aquisição de imagens SPECT de pequenos animais, que fornece imagens de alta resolução com sensibilidade adequada para a pesquisa pré-clínica. Utilizando-se os radiofármacos correspondentes, podem-se obter imagens detalhadas de diversos órgãos de camundongo. Dependendo dos parâmetros de imagem e das características do alvo, podem-se analisar minúsculos órgãos ou pequenos subcompartimentos de camundongo. Com modificações simples, em geral relacionadas ao fator de ampliação, animais maiores também podem ser estudados, como ratos e saguis. Todos os estudos que realizamos até o momento foram baseados em radiofármacos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ . Contudo, o sistema é, no mínimo, igualmente eficiente para detectar raios gama de baixa energia, tais como os emitidos pelo  $^{125}\text{I}$ , com melhoria adicional na resolução espacial. Definitivamente, esse tipo de tecnologia abre uma janela importante para estudos *in vivo* de modelos animais das mais diversas doenças humanas, com aplicação especial para distúrbios neuropsiquiátricos, tais como a epilepsia, a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a depressão e a esquizofrenia. Essa nova ferramenta permitirá realizar pesquisa translacional e dará grande apoio para o avanço das técnicas de neuroimagem e da pesquisa neurológica experimental.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pela Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva (ABADHS) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo ABADHS FAPESP número 06/61333-3 e FAPESP número 2008/08902-5, respectivamente.

## REFERÊNCIAS

1. Meikle SR, Kench P, Kassiou M, Banati RB. Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Phys Med Biol*. 2005; 50(22):R45-61.
2. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2003.
3. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, Ficaro

- EP, Freeman MR, Hendel RC, Jain D, Leonard SM, Nichols KJ, Polk DM, Soman P; American Society of Nuclear Cardiology. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(5):941-73.
4. Beekman F, van der Have F. The pinhole: gateway to ultra-high-resolution three-dimensional radionuclide imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(2):151-61.
  5. de Kemp RA, Epstein FH, Catana C, Tsui BM, Ritman EL. Small-animal molecular imaging methods. *J Nucl Med*. 2010;51(5):18S-32S.
  6. Habraken JB, de Bruin K, Shehata M, Booiij J, Bennink R, van Eck Smit BL, et al. Evaluation of high-resolution pinhole SPECT using a small rotating animal. *J Nucl Med*. 2001;42(12):1863-9.
  7. Miller BW, Furenlid LR, Moore SK, Barber HB, Nagarkar VV, Barrett HH. System integration of FastSPECT III, a dedicated SPECT rodent-brain imager based on BazookaSPECT detector technology. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*. 2009:4004-8.
  8. van der Have F, Vastenhouw B, Ramakers RM, Branderhorst W, Krah JO, Ji C, et al. U-SPECT-II: an ultra-high-resolution device for molecular small-animal imaging. *J Nucl Med*. 2009;50(4):599-605.
  9. Meng LJ. An intensified EMCCD camera for low energy gamma ray imaging applications. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2006;53(4):2376-84.
  10. Meng LJ, Fu G, Roy EJ, Suppe B, Chen CT. An ultrahigh resolution SPECT system for I-125 mouse brain imaging studies. *Nuc Inst Meth Phys Res A*. 2009;600(2):498-505.
  11. Meng LJ, Clinthorne NH, Skinner S, Hay RV, Gross M. Design and feasibility study of a single photon emission microscope system for small animal I-125 imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2006;53(3):1168-78.
  12. Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1982;1(2):113-22.
  13. Fu G, Tan JW, Meng LJ. Aperture design for ultra-high resolution SPECT systems for small animal imaging. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*. 2007;4:2785-90.
  14. Mejia J, Galvis-Alonso OY, de Castro AA, Braga J, Leite JP, Simões MV. A clinical gamma camera-based pinhole collimated system for high resolution small animal SPECT imaging. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(12):1160-6.
  15. Schramm NU, Lackas C, Hoppin JW, Forrer F, de Jong M. The nanoSPECT/CT: a high-sensitivity small-animal SPECT/CT with submillimeter spatial resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:S117.