

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"

Sede di Treviso

Presidente: **Prof. Roberto Stramare**

Tesi di Laurea:

**APPLICAZIONE E CONFRONTO DI DIFFERENTI ALGORITMI DI PROCESSING NEL
CALCOLO DELLA FUNZIONALITA' RENALE IN CORSO DI SCINTIGRAFIA DINAMICA
CON ^{99m}Tc-MAG3 SU GAMMA CAMERA DI NUOVO UTILIZZO**

Relatore: **Dr. Alex Bassan**

Correlatore: **Dr.ssa Alice Ferretti**

Laureando: **Sebastiano Motta**

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

1. ABSTRACT.....	3
2. INTRODUZIONE.....	5
3. SCOPO DELLA TESI.....	7
4. IL RENE.....	9
5. APPARECCHIATURE IN MEDICINA NUCLEARE.....	15
5.1 GAMMA CAMERA.....	15
5.2 SPECT/TC.....	17
5.3 GAMMACOUNTER.....	18
6. SCINTIGRAFIA RENALE DINAMICA CON 99mTc-MAG3.....	21
6.1 RADIOFARMACO 99mTc-MAG3.....	21
6.2 PREPARAZIONE DEL RADIOFARMACO.....	21
6.3 CONTROLLI DI QUALITÀ DEL RADIOFARMACO	
99mTc-MEDIRENOSCINT.....	23
6.3.1 Determinazione purezza radiochimica.....	23
6.3.2 Determinazione del pH.....	26
6.4 ACQUISIZIONE ED ELABORAZIONE DELLE IMMAGINI.....	27
6.4.1 Acquisizione dello studio dinamico.....	27
6.4.2 Elaborazione delle immagini.....	29
6.4.3 Stima della funzionalità renale.....	31
7. MATERIALI E METODI.....	37
7.1 PREPARAZIONE DEL PAZIENTE.....	37

7.2 PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE DELL'ESAME	37
7.3 MISURA A DIVERSE ALTEZZE DELLA SIRINGA PRE- SOMMINISTRAZIONE	39
7.4 ELABORAZIONE ESAMI	40
8. RISULTATI	45
8.1 ALTEZZA DELLA SIRINGA PER CONTEGGI PRE- E POST- SOMMINISTRAZIONE	45
8.2 STIME DELLA FUNZIONALITÀ RENALE	47
9. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	51
10. BIBLIOGRAFIA	53

1. ABSTRACT

La scintigrafia renale dinamica è un esame eseguito nel reparto di medicina nucleare che permette di valutare la funzionalità renale. Questo tipo di esame viene eseguito utilizzando apparecchiature come la gammacamera, la SPECT/TC e il gammacounter e un radiofarmaco specifico per calcolare la filtrazione tubulare dei reni chiamato ^{99m}Tc -MAG3. Per calcolare la funzionalità renale, il software presente in medicina nucleare dispone di tre algoritmi diversi tra loro: Bubeck, Gates modificato e Schlegel modificato. Tuttora si utilizza l'algoritmo Bubeck, il quale però prevede di effettuare un prelievo ematico dal paziente al termine dell'esame, precisamente al 44° minuto, e successivamente, grazie all'impiego di un gammacounter, calcolare la dose residua del radiofarmaco nel campione. Sottoponendo a questo esame 10 pazienti e elaborando i dati ottenuti per ciascuno dei tre algoritmi si è visto che l'algoritmo Schlegel modificato è quello più simile a Bubeck, con un rapporto tra i risultati ottenuti dai due algoritmi di quasi 1 a 1. Di conseguenza, dato che per l'algoritmo Schlegel non è previsto nessun prelievo ematico e quindi neanche l'impiego del gammacounter, si può concludere dicendo che sostituendo Schlegel con l'algoritmo Bubeck avremo un esame meno invasivo nei confronti del paziente, non dipendente dall'utilizzo del gammacounter e con risultati pressoché invariati.

2. INTRODUZIONE

La scintigrafia renale dinamica è un esame eseguito nel reparto di medicina nucleare che permette, tramite l'utilizzo di vari radiofarmaci, di valutare la funzionalità renale (globale e separata) e il deflusso urinario lungo tutto l'asse escretore. L'esame consiste in una serie di immagini dinamiche di un tracciante che viene rimosso dal plasma, transita attraverso i reni e gli ureteri, fino a raggiungere la vescica. Questo tipo di esame consente di valutare, in base al radiofarmaco usato, il GFR, l'ERPF o il TER. Inoltre può essere eseguito per la ricerca e lo studio di nefropatie e valutazione del trapianto renale. È un esame non invasivo, di facile esecuzione, espone il paziente a bassi livelli di radiazioni ionizzanti, ha un basso costo, è un esame a scarsa dipendenza dall'operatore e presenta un alto livello di ripetibilità e riproducibilità dei risultati.

3. SCOPO DELLA TESI

In medicina nucleare esistono vari tipi di algoritmi di processing per calcolare la funzionalità renale. Lo scopo di questa tesi è quello di trovare l'algoritmo più adatto a calcolare il flusso plasmatico renale effettivo (ERPF, dall'inglese Effective Renal Plasma Flow) senza dover effettuare un prelievo ematico. Il prelievo ematico permette di calcolare il TER (Tubular Extraction Rate) grazie al quale successivamente si può ricavare l'ERPF. Eliminando questo passaggio intermedio avremo un esame meno invasivo nei confronti del paziente e con meno rischi correlati.

4. IL RENE

I reni sono situati nello spazio retroperitoneale lateralmente al muscolo psoas, a livello di D11-L3, a circa 7 cm di profondità dal piano posteriore. Normalmente hanno una forma a fagiolo, con il lato concavo rivolto anteriormente e medialmente. Può raggiungere i 12 cm di lunghezza e nella zona mediale è situato l'ilo, attraverso il quale passano vasi e nervi. Il parenchima renale è diviso in due zone: la corticale, più esterna, contenente i glomeruli, i tubuli contorti prossimali e distali; la midollare, più interna, che contiene le restanti parti del sistema tubulare, rappresentata dalle piramidi i cui apici guardano verso l'ilo formando le papille renali che sfociano nei calici. Ciascun rene è costituito da unità funzionali chiamate lobi renali. In ogni rene possiamo trovare da 5 a 14 lobi, ciascuno dei quali è formato da una massa centrale conica di sostanza midollare (piramide) circondata, eccetto che a livello della papilla, da uno strato di tessuto corticale. La più piccola unità funzionale di cui è composto il rene è il nefrone e ogni rene ne possiede più di un milione. Ogni nefrone è formato dal corpuscolo renale (o del Malpighi) contenente il glomerulo, che funge da unità di filtrazione del plasma, e da un sistema tubulare che ha il compito di produrre l'urina definitiva, successivamente convogliata nei calici e da questi nel bacinetto per raggiungere la vescica, dopo aver percorso gli ureteri.

Il nefrone è formato da:

- Il glomerulo, gomito di capillari arteriosi racchiusi tra arteriola afferente ed efferente. I capillari sono rivestiti da endotelio fenestrato che permette l'ultrafiltrazione del plasma;
- La capsula di Bowman, corrispondente alla parte iniziale a fondo cieco del tubulo renale, invaginatasi per avvolgere il glomerulo. Al suo interno si raccoglie l'ultrafiltrato glomerulare o preurina;
- Il tubulo renale, composto da quattro distinte unità anatomico-funzionali in serie:

- Il tubulo contorto prossimale, continuazione della capsula di Bowman, che avvolge il corpuscolo renale e ha la funzione di riassorbire H₂O, Na⁺, Cl⁻, HCO₃, glucosio e aminoacidi dalla preurina. Varie sostanze (come, ad esempio, l'acido para-amino-ippurico) vengono, inoltre, attivamente secrete dal sangue a questo livello;
- L'ansa di Henle, che comprende una parte rettilinea discendente, il segmento a U e la porzione rettilinea ascendente, con riassorbimento differenziato di acqua e soluti che garantisce il gradiente osmotico midollare. Nella sua continuazione con il tubulo contorto distale e contigua al polo vascolare glomerulare è situata la macula densa che, insieme alle cellule juxtaglomerulari dell'arteriola efferente, costituisce l'apparato juxtaglomerulare, sensore del carico di sodio tubulare e regolatore dell'equilibrio glomerulo-tubulare;
- Il tubulo contorto distale, dove viene controllato il riassorbimento di Na⁺ e acqua da specifici ormoni, come l'aldosterone e la vasopressina (ADH);
- Il dotto collettore che partecipa alla formazione dell'urina, principalmente attraverso l'azione dell'ADH. La filtrazione glomerulare avviene per l'elevata pressione idrostatica del sangue nelle anse capillari del glomerulo (70 mmHg, circa il doppio di quella delle comuni reti capillari), dovuta alla resistenza offerta dall'arteriola efferente. Alla pressione idrostatica capillare si oppongono la pressione capsulare e quella osmotica e oncologica del plasma; la risultante pressione di filtrazione glomerulare è di circa 35 mmHg. L'ultrafiltrato è simile al plasma privo di proteine. La velocità di filtrazione glomerulare (GFR, dall'inglese Glomerular Filtration Rate) nel soggetto normale è di circa 125 mL/min (variabile secondo la superficie corporea). In un giorno vengono filtrati circa 180 litri di plasma che vengono riassorbiti in misura maggiore del 99%, mentre vengono concentrati nell'urina i metaboliti da eliminare. L'arteria renale (raramente duplice) origina dall'aorta addominale all'altezza di L1-L2 e, dopo avere superato l'ilo, si suddivide in arterie segmentarie di tipo terminale. Queste, a loro volta, si suddividono in arterie interlobari, che decorrono al centro delle colonne del Bertin fino al confine tra midollare e corticale, dove si

continuano nelle arterie arciformi; queste, con andamento leggermente arcuato, transitano lungo le basi delle piramidi emettendo, dal lato rivolto verso la corticale, numerose arterie interlobulari che percorrono radialmente la corticale. Durante il loro decorso, le arterie interlobulari danno origine a numerose arteriole afferenti che irrorano i glomeruli capillari contenuti nei corpuscoli renali. Ciascuna arteriola afferente raggiunge il polo vascolare di un corpuscolo renale, dove si divide in numerosi capillari a livello dei quali avviene l'ultrafiltrazione del plasma attraverso la membrana basale, con la formazione della preurina all'interno della capsula di Bowman. I capillari quindi confluiscono in corrispondenza del polo vascolare del glomerulo, dando origine all'arteriola efferente da cui origina la rete capillare peritubulare. La midollare è irrorata in minima misura dalle arteriole rette vere che originano dalle arterie arciformi e, in massima parte, dalle arteriole rette spurie che originano dalle arteriole efferenti. Il flusso ematico renale normalmente ammonta a circa 1200 mL/min e costituisce il 20% della portata cardiaca. Le resistenze vascolari renali sono regolate dall'interazione di molteplici stimoli vasocostrittori e vasodilatatori mediati dal sistema nervoso autonomo, dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, dall'endotelina, dalla vasopressina, da peptidi natriuretici, dalle chinine, dalle prostaglandine, e dall'ossido nitrico. La maggior parte di essi interviene nella fine regolazione integrata delle resistenze pre- e post-glomerulari (arteriola afferente ed efferente rispettivamente), che consente l'autoregolazione del flusso renale e del GFR per un ampio range di variabilità della pressione di perfusione renale. Le numerose patologie che coinvolgono l'apparato nefro-urinario acutamente o cronicamente sono riconducibili a malattie parenchimali, vascolari o ostruttive che, come conseguenza, comportano alterazioni funzionali aspecifiche di perfusione, funzione glomerulare e/o tubulare.

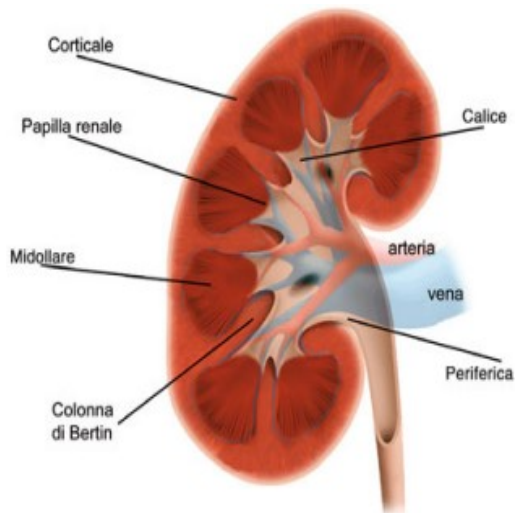


Fig.1 Anatomia macroscopica del rene^[2]

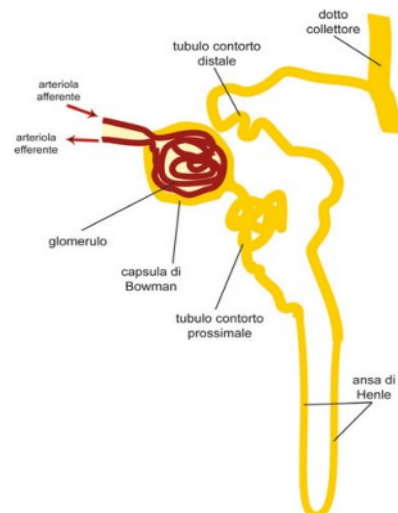


Fig.2 Il nefrone^[2]

Mentre ecografia, eco-color-Doppler, TC, RM contribuiscono all'inquadramento nosologico delle diverse patologie renali e delle vie urinarie, le metodiche medico-nucleari (in particolare la scintigrafia renale dinamica e statica) hanno il fine principale di studiarne l'aspetto funzionale, valutandone il grado di compromissione globale e a livello del singolo rene. La scintigrafia renale (dinamica e statica) presenta facilità di esecuzione, bassa esposizione a radiazioni ionizzanti, costo contenuto, scarsa dipendenza dall'operatore, ripetibilità e riproducibilità dei risultati. I comuni radiofarmaci applicati alla scintigrafia renale consentono di valutare funzioni differenti, quali il GFR (^{99m}Tc -DTPA), il flusso plasmatico renale (^{131}I -o ^{123}I -Hippuran) e la funzione tubulare (^{99m}Tc -DMSA, ^{99m}Tc -MAG3); essi vengono estratti (captati) dai reni in proporzione alla funzione "tracciata" (filtrato, flusso plasmatico, ecc.), permettendo di ottenere informazioni morfo-funzionali e dati quantitativi relativi alla funzione di ciascun rene con algoritmi dedicati, come per il GFR o il flusso plasmatico renale effettivo (ERPF, dall'inglese Effective Renal Plasma Flow). Per i traccianti a cinetica semplice, con estrazione e rapida eliminazione, l'elaborazione computerizzata fornisce inoltre curve attività renale/tempo definite curve

renografiche o renogrammi. I radiofarmaci possono essere classificati in base al loro meccanismo di estrazione renale in:

- Radiofarmaci escreti per filtrazione glomerulare: Il tracciante di questo tipo più frequentemente usato è il ^{99m}Tc -DTPA (acido dietilenaminopentacetico), che nel soggetto normale presenta una frazione di estrazione di circa il 20%, corrispondente alla frazione di filtrazione; il suo legame con le proteine plasmatiche (3-5%) determina un piccolo errore nel calcolo del GFR rispetto ai valori di riferimento misurati utilizzando l'inulina. È comunemente impiegato per la determinazione scintigrafica del GFR;
- Radiofarmaci eliminati per secrezione tubulare: presentano un'escrezione, oltre che per filtrazione glomerulare, anche per secrezione tubulare (la loro clearance plasmatica approssima il flusso plasmatico renale). Forniscono immagini renali di qualità superiore al ^{99m}Tc -DTPA e possono essere meglio utilizzati in presenza di compromessa funzione renale. Attualmente, il tracciante più usato è il ^{99m}Tc -MAG3 (mercaptoacetil-triglicina). Viene eliminato pressoché esclusivamente per secrezione tubulare e il suo indice di estrazione è del 60% circa (TER, dall'inglese Tubular Extraction Rate). La sua clearance esprime la velocità di estrazione tubulare, che può approssimare l'ERPF mediante fattori di correzione ricavati sperimentalmente (moltiplicandone il valore per circa 1,5). È attualmente considerato il radiofarmaco di prima scelta per l'imaging funzionale in età pediatrica, nello studio del rene trapiantato, e nei soggetti con funzionalità renale significativamente compromessa;
- Radiofarmaci con accumulo tubulare (binding corticale): presentano un'elevata e prolungata ritenzione a livello del parenchima renale. Possono quindi essere utilizzati per valutare l'entità della massa nefronica funzionalmente attiva. Il tracciante più frequentemente utilizzato è il ^{99m}Tc -DMSA (acido dimercaptosuccinico), che presenta una prolungata ritenzione a livello corticale, accumulandosi a livello delle cellule tubulari prossimali. Questo tipo di imaging viene utilizzato principalmente per la diagnosi di pielonefrite nei pazienti

pediatriche con reflusso vescico-ureterale o con infezioni ripetute del tratto urinario.

In questi ultimi anni è decisamente aumentata la richiesta di metodi semplici e accurati per la misura della funzione renale. Un parametro che continua a essere attualmente utilizzato nella clinica è la misura della creatinina sierica; tuttavia, è raro che la sua concentrazione sierica, che dipende dalla massa muscolare e dalla eliminazione renale, si elevi significativamente finché il GFR non sia ridotto di almeno il 50%. D'altra parte, anche la clearance della creatinina sierica endogena come misura del GFR è spesso inaccurata, specialmente quando la funzione renale è ridotta, a causa di un aumento compensatorio nella secrezione tubulare che limita la sua validità come marker del GFR. La clearance dell'inulina rimane il gold standard per la stima del GFR. Tuttavia, l'elevato costo e l'indaginosità della metodica, che richiede una concentrazione plasmatica all'equilibrio a mezzo di infusione endovenosa continua, insieme alla raccolta delle urine, sono i principali fattori che ne limitano l'impiego. Il calcolo del GFR avviene secondo la seguente formula:

$$\text{GFR}=(U*V)/P$$

U: concentrazione urinaria dell'inulina

V: volume urinario raccolto

P: concentrazione plasmatica dell'inulina.

Una risposta alla richiesta di accuratezza nella stima del GFR è stata offerta negli ultimi venti anni dalle tecniche radioisotopiche.^[2]

5. APPARECCHIATURE IN MEDICINA NUCLEARE

5.1 GAMMA CAMERA

La gamma camera è una delle principali componenti della SPECT, senza la quale non potremmo acquisire le immagini. Normalmente sono presenti due testate su ciascuna SPECT. Esse sono in grado di rivelare i fotoni gamma di diverse energie eliminando le radiazioni diffuse grazie ai collimatori. I suoi principali componenti sono:

- Un collimatore posto tra paziente e il cristallo di rivelazione che ha il compito di schermare le radiazioni dirette verso direzioni non desiderate e che quindi andrebbero a degradare la qualità dell'immagine. Esso è una struttura di un metallo con un elevato numero atomico, generalmente in piombo, e lascia degli spazi esagonali, a nido d'ape, nei quali penetrano le radiazioni con la giusta direzione e che quindi sappiamo essere necessarie alla creazione dell'immagine scintigrafica. Questo metodo di acquisizione detto di focalizzazione per assorbimento è un metodo alquanto inefficace in quanto scarta molta della radiazione emessa dal paziente portando alla formazione di un'immagine con minor dettaglio rispetto a quelle di radiologia tradizionale. In base alla geometria, i collimatori si dividono in: parallel-hole (il più utilizzato, con fori paralleli al cristallino); converging (con fori convergenti, permettono di ingrandire l'immagine); diverging (con fori divergenti, permettono di studiare strutture di grandi dimensioni in quanto rimpiccioliscono l'immagine); pin-hole (focalizzante a breve distanza, ingrandisce l'immagine ma introduce anche un ribaltamento su entrambi gli assi).
- Un cristallo di superficie più o meno estesa, il quale permette di convertire le radiazioni in fotoni luminosi. Generalmente in ioduro di sodio (NaI) attivato dal tallio (TI). Quando il fotone penetra nel cristallo rilascia energia che verrà trasmessa a un elettrone. Le

impurità di tallio presenti fungono da centri di luminescenza. Quando il fotone gamma entra nel cristallo interagisce con esso tramite una serie di collisioni Compton in rapida sequenza, dissipando l'energia residua in una interazione fotoelettrica. Non tutti i gamma che giungono al cristallo, però, interagiscono con esso, alcuni lo attraversano: per energie dei gamma inferiori ai 200 keV l'efficienza del cristallo è dell'80% circa, mentre per energie superiori l'efficienza si riduce drasticamente. Ogni volta che avviene una collisione Compton o un'interazione fotoelettrica, l'energia del gamma viene in parte o totalmente trasmessa a un elettrone che, spostandosi nel reticolo cristallino, raggiunge un centro di luminescenza dove vengono prodotti lampi di luce, nella lunghezza d'onda dal blu all'ultravioletto. Benché emessi in sequenza, i lampi di luce derivanti dall'interazione con il cristallo dello stesso fotone gamma giungono al fotomoltiplicatore in un tempo inferiore alle possibilità di discriminazione temporale dello stesso che li vede come unico lampo luminoso, di intensità proporzionale all'energia del fotone gamma incidente (tipicamente per ogni keV di energia vengono prodotti 30 fotoni luminosi). Così, se il fotone incidente dissipa tutta la sua energia nel cristallo, viene mantenuta una perfetta proporzionalità tra l'energia del fotone gamma e l'intensità della luce che giunge ai fotomoltiplicatori. Ciò risulta di fondamentale importanza per i successivi stadi dell'elaborazione del segnale.

- I fotomoltiplicatori, i quali convertono i fotoni luminosi in segnale elettrico grazie ad una moltiplicazione degli elettroni. Nei dinodi, posizionati in serie e mantenuti ad una differenza di potenziale elevata e costante per mezzo di un alimentatore, viene amplificato il segnale: gli elettroni che giungono al primo dinodo del PM vengono accelerati dal campo elettrico verso il secondo dinodo dove collidono producendo l'emissione secondaria di altri elettroni che a loro volta vengono accelerati verso il terzo dinodo e così via. In tal modo si produce una moltiplicazione a cascata degli elettroni che, all'uscita, vengono trattati come un impulso di corrente elettrica. Viene

rispettata la proporzionalità tra l'intensità dell'impulso luminoso e l'ampiezza del segnale elettrico.^[3]

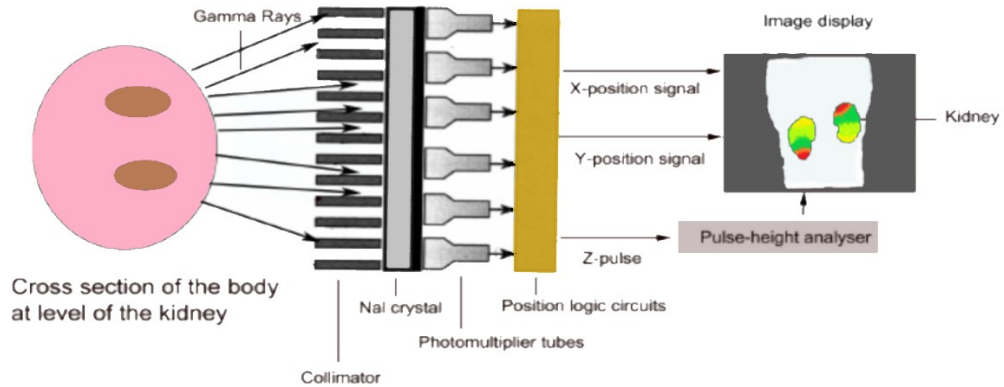


Fig.3 Schema di funzionamento di una Gamma camera^[3]

5.2 SPECT/CT

La SPECT/CT è un' apparecchiatura usata in medicina nucleare che, come suggerito dal nome, combina una SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) con una CT (TAC). La SPECT viene utilizzata per rivelare, tramite le gamma camere, i fotoni emessi dal paziente dopo l'iniezione del radiofarmaco e dunque ci da un'immagine funzionale dell'organo in esame mentre la componente CT usa radiazioni ionizzanti esterne al paziente per creare un'immagine morfologica. Queste due tecniche vengono spesso usate simultaneamente per avere la massima informazione possibile.

Nel nostro caso abbiamo usato la SPECT/CT discovery NM/CT 670 avente un gantry lungo 220 cm, largo 218 cm , alto 211 cm e di 70 cm di diametro. Il macchinario è dotato di due detettori che possono ruotare attorno al loro asse in modo autonomo e possono essere orientati in modo perpendicolare l'uno con l'altro formando un angolo di 90° oppure in modo parallelo, opposti tra loro in tutte le direzioni. Nell'esame di scintigrafia renale dinamica la gamma camera è impostata per rilevare i fotoni del ^{99m}Tc eliminando la

radiazione di fondo poiché sono impostate per rivelare solo i fotoni con energia pari a $140,5 \text{ KeV} \pm 10\%$. I cristalli presenti nei detettori hanno uno spessore di 9,5 mm e riescono a rilevare un range di energia che va dai 40 ai 620 keV. I collimatori LEHR (low energy high resolution) sono perpendicolari al cristallo in modo tale da ridurre al minimo la differenza di profondità renale e disposti in modo tale da creare degli spazi esagonali, a nido d'ape, dal diametro di 1,5 mm, con uno spessore del setto di 0,2 mm e con uno spessore di 40 mm. Per le acquisizioni statiche abbiamo la possibilità di scegliere tra matrici di 32×32 , 64×64 , 128×128 , 256×256 , 512×512 mentre per acquisizioni dinamiche abbiamo le stesse esclusa quella da 512.^[4]

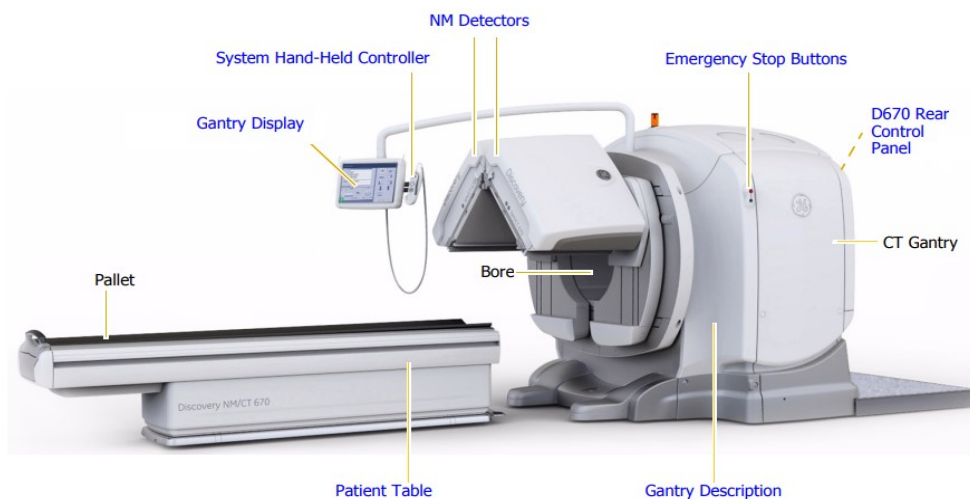


Fig.4 SPECT/TC discovery NM/CT 670 ^[4]

5.3 GAMMACOUNTER

Un'altra apparecchiatura usata in medicina nucleare è il gammacounter. E' uno strumento utilizzato per misurare la radiazione gamma in un campione, nel nostro caso un campione di plasma prelevato al paziente al termine dell'esame di scintigrafia renale. Un Gamma Counter utilizza un cristallo di scintillazione che circonda il campione per rilevare i raggi gamma: i raggi gamma interagiscono con il cristallo, vengono assorbiti e producono luce. La luce prodotta viene misurata da un rivelatore di luce, solitamente un tubo

fotomoltiplicatore. L'energia dei raggi gamma che può essere rilevata dipende dallo spessore del cristallo: i cristalli sottili sono adatti per rilevare i gamma a bassa energia, mentre i gamma ad alta energia necessitano di cristalli più spessi. Esso è dotato di una serie di carrelli nei quali posizionare i campioni. Nel nostro caso avremo una prima provetta vuota e una seconda provetta contenente 1 cc di plasma. Entrambe vengono inserite una alla volta da un braccio meccanico nel foro cilindrico rivestito dal cristallo e si effettua la misurazione mantenendo ciascuna provetta nel cilindro per un minuto. Quando la lettura dei campioni sarà terminata verrà generato il report dove, per ciascun campione, sarà riportato l'orario di misura e il numero di conteggi per minuto. Per quanto riguarda la prima provetta ci aspettiamo un valore tendente allo zero dato che essa è vuota e il cilindro in cui viene inserita è schermato dalla radiazione di fondo grazie a un rivestimento esterno di piombo di 12 mm, mentre per la seconda avremo un valore nell'ordine delle centinaia di migliaia di conteggi per minuto.



Fig.5 Gamma counter

6. SCINTIGRAFIA RENALE DINAMICA CON 99mTc-MAG3

6.1 RADIOFARMACO 99mTc-MAG3

Il 99mTc-MAG3 (mercapto-acetil-triglicina) è uno dei principali radiofarmaci utilizzati nell'imaging renale. Esso viene eliminato quasi totalmente per via tubulare (>90%) e in piccola parte per via glomerulare e epato-biliare. Ha sostituito il 123I-OIH e il 131I-OIH ([ioduro-123/131 Hippuran](#)) per lo studio della funzione renale in quanto l'energia emessa è inferiore rispetto a quella dello iodio, il suo T 1/2 è più rapido, non emette particelle β - e la sua dose efficace (calcolata in mSv) è inferiore, di conseguenza potrà somministrare una dose più alta al paziente avendo una qualità d'immagine migliore. Di norma si somministrano 3,0 MBq/kg di 99mTc-MAG3 per paziente fino a un massimo di 250 MBq. I radiofarmaci ad estrazione tubulare forniscono immagini con un miglior rapporto rene-fondo, specie in presenza di ridotta capacità funzionale renale.

Il farmaco utilizzato, nel nostro caso medirenoscint con molecola MAG 3, è composto da 1,0 mg di Betiatide; Tartarato disodio diidrato, cloruro stannoso diidrato, acido cloridrico. Deve essere conservato in frigo tra 2-8° C, il kit è utilizzabile per 12 mesi in rapporto anche alla data di scadenza.

6.2 PREPARAZIONE DEL RADIOFARMACO

Eluire un generatore di 99mTc in uso da non più di una settimana in un volume di 5 ml, secondo la tecnica di eluizione frazionata e seguire le istruzioni per l'uso del generatore. La quantità desiderata di 99mTc, avente un massimo di 2960 MBq (80 mCi) deve essere portata ad un volume di 10 ml con una soluzione sterile salina (0,9%). Aggiungere questa soluzione al flaconcino di Medirenoscint. Occorre utilizzare un ago sterile (20 G o più elevato) in modo da garantire l'ermeticità della chiusura, questo per

prevenire un eventuale inquinamento esterno da acqua durante le fasi di riscaldamento e raffreddamento successive. Riscaldare immediatamente un riscaldatore a secco preriscaldato a 120°C o a bagnomaria bollente per 10 minuti. Durante il riscaldamento, il flaconcino deve rimanere in posizione verticale per evitare che tracce di metallo provenienti dal tappo di gomma compromettano il processo di marcatura. Raffreddare il flaconcino a temperatura ambiente in acqua fredda. La preparazione è pronta per la somministrazione. Se necessario, è possibile diluire con soluzione salina allo 0,9%. La preparazione marcata con ^{99m}Tc con una concentrazione di 2960 MBq in 10 ml può essere utilizzata entro 8 ore a partire dalla fine della fase di riscaldamento.^[5]

Caratteristiche fisiche della preparazione dopo marcatura:

- aspetto: soluzione da limpida a leggermente opalescente;
- pH: 5,0-7,5;
- resa di marcatura: $^{99m}\text{Tc-MAG3} \geq 95\%$
- stabilità: 8 ore dopo la marcatura
- conservazione: inferiore a 25°C

La soluzione, contenuta in un flaconcino, dopo la marcatura può essere utilizzata per una o più somministrazioni.

Successivamente alla fase di marcatura segue quella di controllo di qualità la quale prevede il controllo del pH e la purezza radiochimica. Questi controlli vengono effettuati grazie ad appositi kit e per quanto riguarda la purezza radiochimica anche grazie all'utilizzo di un radiocromatografo.

6.3 CONTROLLI DI QUALITÀ DEL RADIOFARMACO ^{99m}Tc-MEDIRENOSCINT

6.3.1 Determinazione purezza radiochimica

La determinazione della purezza radiochimica per il ^{99m}Tc-Medirenosint prevede l'impiego di due strisce cromatografiche ITLC e due diverse fasi mobili per poter isolare le specie radiochimiche desiderate:

1° CORSA cromatografica:

Fase stazionaria: ITLC-SG
dimensioni 1*11cm
start a 2 cm dal fondo
stop a 8 cm dal fondo

Fase mobile: miscela 3:2 etilacetato:MEK

Quantità campione: 6µl

2° CORSA cromatografica:

Fase stazionaria: ITLC-SG
dimensione 2*20 cm
start a 2 cm dal fondo
stop a 17 cm dal fondo

Fase mobile: acetonitrile/acqua 50:50
circa 2 ml

Quantità campione: 6µl

Purezza radiochimica accettabile se $^{99m}\text{Tc-MAG3} \geq 95\%$

- Formula per il calcolo della Purezza Radiochimica:

$$100 - [(\%ROI \text{ relativa al } ^{99m}\text{Tc-idrolizzato}) + (\%ROI \text{ relativa al } ^{99m}\text{Tc-colloidale})]$$

1° striscia ITLC-SG

solvente: una miscela 3:2 di etilacetato:MEK da porre nella camera di sviluppo (circa 0,5 cm di altezza).

Sul punto di START della 1° striscia (ad 1 cm dal fondo) depositare 6µl del preparato e sviluppare nel solvente etilacetato-MEK. Le impurezze idrofiliche migrano con il fronte del solvente; il Tecnezio marcato rimane all'origine.

2° striscia ITLC-SG

solvente: Acetonitrile/Acqua 60:40

Depositare 6µl del preparato sul punto di START (ad 1 cm del fondo) della 2° striscia e sviluppare nel solvente acetonitrile al 50%.

L'attività all'origine rappresenta il Tecnezio idrolizzato ridotto (colloide) mentre allo STOP troviamo il Tecnezio marcato, il Tecnezio libero e il Tecnezio tartrato.

- SCANSIONE CON SPETTROCROMATOGRFO:

1° striscia

Procedura:

- Copertura della piastra di lettura dello spettrocromatografo con Parafilm (o con pellicola Domopack)

- Posizionare il bordo corto della striscia coincidente con il margine destro della piastra di lettura, ponendo il punto di START della striscia verso tale lato (destro)
- Verificare che il collimatore sia abbassato il più possibile
- Verificare l'isotopo selezionato
- Procedere con la scansione

completata la visualizzazione del grafico si procede con la creazione delle ROI.

CREAZIONE DELLE ROI

1-Sottrazione del valore del fondo

- Disegnare una piccola ROI di fondo nello spazio non occupato dalla striscia ITLC (dopo il margine di STOP)

2-Creazione ROI1 (%^{99m}Tc-Medirenoscent)

- Selezionare la ROI corrispondente al picco la cui ampiezza deve comprendere l'intero picco in corrispondenza dello START

3-Creazione ROI2 (%^{99m}Tc-Idrolizzato)

- Vanno comprese tutte le impurità visualizzabili alla linea di STOP della striscia (in caso non siano presenti impurità si disegna una ROI ipotetica in corrispondenza della linea di STOP)

2° striscia

Procedura:

- Sostituire la copertura della piastra di lettura dello spettrocromatografo con altro Parafilm (o con pellicola Domopack)

- Posizionare il bordo corto della striscia coincidente con il margine destro della piastra di lettura, ponendo il punto di START della striscia verso tale lato (destro)
- Verificare che il collimatore sia abbassato il più possibile
- Verificare l'isotopo selezionato
- Procedere con la scansione

Completata la visualizzazione del grafico si procede con la creazione delle ROI

CREAZIONE DELLE ROI

1-Sottrazione del valore di fondo

- Disegnare una piccola ROI di fondo nello spazio non occupato dalla striscia ITLC (dopo il margine di STOP)

2-Creazione ROI1 (%^{99m}Tc-Colloidale)

- Selezionare la ROI dall'origine a circa 2 cm (parte piatta)

3-Creazione ROI2 (%^{99m}Tc-Medirenoscent)

- Vanno comprese tutte le aree captanti fino alla linea di STOP della striscia (tutto il resto della curva)

6.3.2 Determinazione del pH

Successivamente al salvataggio dei dati ricavati si procede col controllo del pH.

Prendere una striscia di indicatore per pH e bagnarla leggermente con una piccola aliquota di campione di radiofarmaco; confrontare la colorazione assunta dalla striscia con la scala colorimetrica riportata sulla confezione dell'indicatore; in base al colore assunto dalla cartina riportare il valore numerico di pH. Il pH del radiofarmaco ricostituito deve essere compreso tra 5,0 e 7,5.

6.4 ACQUISIZIONE ED ELABORAZIONE DELLE IMMAGINI

6.4.1 Acquisizione dello studio dinamico

La sequenza delle immagini da acquisire durante uno studio renale dinamico è determinata dalle varie fasi di distribuzione del radiofarmaco a livello renale:

- Fase di flusso o vascolare: acquisizione rapida di frames da 3-5 secondi fino al primo minuto post-iniezione, per evidenziare il primo passaggio del radiofarmaco attraverso la regione esplorata; una significativa asimmetria di flusso tra i due reni è indice di ridotta perfusione di uno dei due.
- Fase parenchimale: relativa al secondo e terzo minuto di acquisizione, si acquisiscono frames da 10-20 secondi per evidenziare dinamicamente l'accumulo del tracciante a livello di entrambi i reni, delineandone i relativi parenchimi.
- Fase di escrezione: si prosegue con frame da 10-20 secondi; i calici e la pelvi di norma iniziano ad accumulare il radiofarmaco dopo 3-5 minuti dall'iniezione; nei successivi 10-15 minuti l'attività nel parenchima renale va progressivamente diminuendo, mentre aumenta quella vescicale. Una ritardata visualizzazione dei calici e della pelvi è indice di un rallentato transito parenchimale del radiofarmaco, caratteristico di diverse nefropatie. Un'anomala persistenza di radioattività nelle strutture calico-pieliche, dilatate, suggerisce la presenza di idronefrosi.^[2]

Al termine dell'acquisizione (35-40 minuti post-somministrazione) si possono acquisire immagini statiche tardive dopo minzione e ortostatismo o immagini in proiezione laterale per misurare la profondità renale.

Durante la fase di escrezione si può somministrare un diuretico che produce un incremento del flusso urinario, al fine di indagare eventuali condizioni di uropatia ostruttiva.

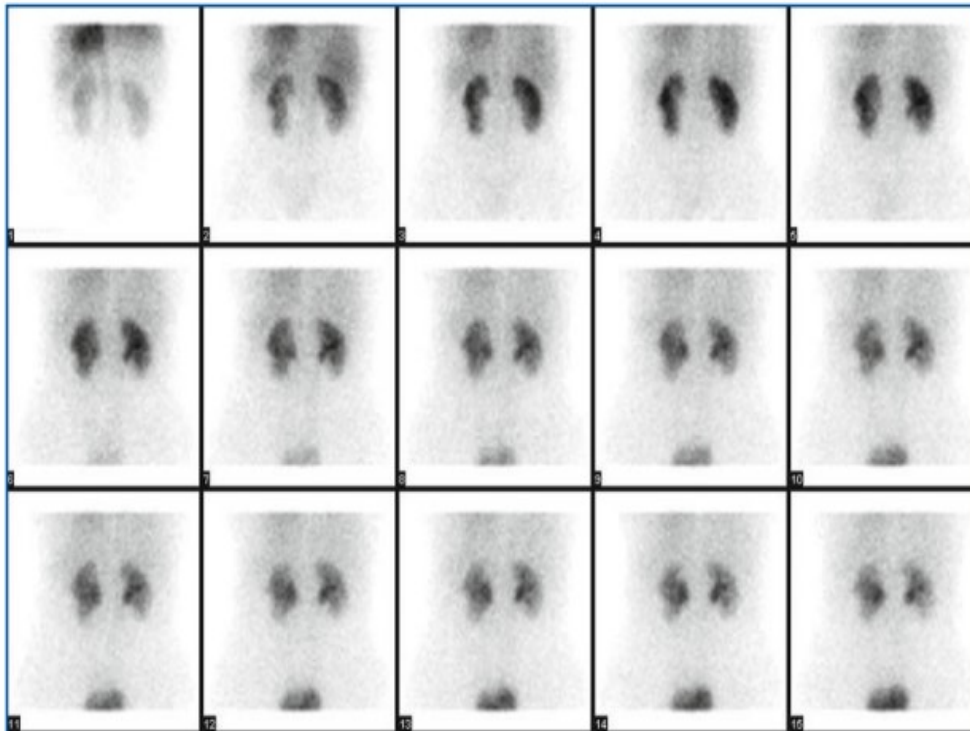


Fig.6 Esempio di sequenza dei frames di una scintigrafia renale dinamica con le varie fasi di distribuzione del radiofarmaco nei reni e nella vescica.^[2]

Nel caso si preveda di impiegare il metodo di stima della funzionalità renale basato sulla gamma-camera, prima della somministrazione è necessario acquisire i conteggi della siringa piena sulla medesima testata posteriore in condizioni di geometria analoghe. Analogamente alla fine dell'esame si dovrà acquisire la siringa vuota (ossia con il solo residuo di radioattività post-somministrazione).

Al contrario se la valutazione della funzionalità renale avverrà con metodo basato sul conteggio del campione di plasma, al 44° minuto post-somministrazione andrà effettuato il prelievo opportuno.

6.4.2 Elaborazione delle immagini

Terminato l'esame si svolge una fase di elaborazione delle immagini tracciando delle Regioni Di Interesse (ROI) attorno ai margini dei reni. I dati vengono raggruppati in modo da fornire una serie di immagini scintigrafiche rappresentative della fase di perfusione renale (immagini di circa 5 sec ciascuna) e delle successive fasi corticale ed escretoria, precoce e tardiva (immagini di 1-2 min, a partire dal primo minuto, fino al termine dell'esame). L'immagine somma dei primi 4 min post-iniezione è la più adatta per il contornamento. È necessario, soprattutto nei bambini, assicurarsi che il paziente non si sia mosso durante l'indagine. Questo passaggio si può eseguire manualmente o grazie all'utilizzo di software che definiscono in modo automatico o semiautomatico le ROI (regioni di interesse) renali e quelle del fondo, in modo da circoscrivere le strutture di interesse e ricavare i conteggi totali presenti al loro interno. Dato che le immagini analizzate sono proiezioni su di un piano della radioattività presente a diverse profondità, le ROI renali risentono anche della radioattività distribuita nei tessuti posti dietro e davanti ai reni. Tale sovrastima dei conteggi viene corretta disegnando opportunamente le ROI "di fondo", tracciate attorno ai reni e a livello dell'aorta, che forniscono i dati sull'andamento della radioattività nei tessuti molli adiacenti.



Fig.7 ROI renali e di fondo.

Una volta generate, le curve attività/tempo del fondo sono sottratte a quelle renali (dopo normalizzazione per l'area della ROI), ottenendo le cosiddette curve renografiche o renogrammi, che rappresentano graficamente come varia la radioattività all'interno della ROI nel tempo. Un renogramma è di norma diviso in tre parti:

- Una prima fase vascolare dove si può notare il passaggio arterioso del bolo. Tale fase è caratterizzata da un picco a rapida ascesa e quindi stretto ed aguzzo.
- Una seconda fase parenchimale con un secondo picco, più largo e lento, dovuta all'estrazione della radioattività circolante da parte del rene (espressione della funzione glomerulare o tubulare, a seconda del radiofarmaco impiegato).
- Una terza fase di escrezione, in discesa, che rappresenta il deflusso dell'urina radioattiva dai reni.

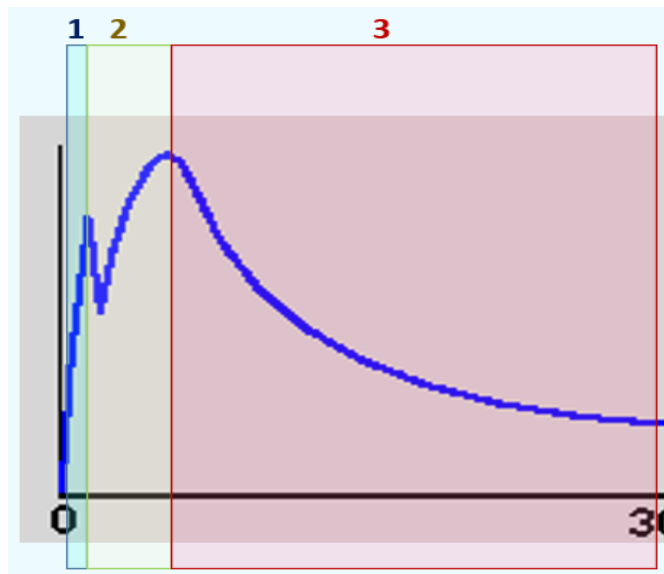


Fig.8 Il renogramma. Rappresentazione schematica delle fasi vascolare (1), parenchimale (2) e di escrezione(3).

Dal renogramma possono essere ricavati alcuni indici semi-quantitativi:

- T_{max} o tempo di picco parenchimale (tempo necessario per raggiungere il picco di attività parenchimale)
- T_{1/2} di escrezione: tempo necessario affinché si dimezzino i conteggi durante la fase di escrezione
- Tempi medi di transito
- Indice di funzione parenchimale relativa di ciascun rene (espresso come percentuale rispetto alla funzione renale globale)^[2]

6.4.3 Stima della funzionalità renale

L'indagine descritta permette anche la valutazione della funzione depuratrice del rene. Mediante diverse procedure di calcolo è possibile infatti quantificare la funzionalità tubulare dei reni ed il flusso plasmatico renale efficace (ERPF)

La clearance di una sostanza è definita come la quantità di plasma che viene depurata dai reni nell'unità di tempo e può essere espressa dalla funzione:

$$Clearance = \frac{concentraz_{urine} \times flusso_{urine}}{concentraz_{plasma}} [ml/min]$$

Per quanto riguarda il MAG-3 essendo eliminato quasi esclusivamente per via tubulare, la sua clearance esprime la velocità di estrazione tubulare, che può essere impiegata per calcolare una stima del ERPF. esso possiede una clearance di 250 ml/min e una frazione di estrazione dal sangue del 40-50%.

La frazione di estrazione dei radiofarmaci tubulari è maggiore rispetto a quelli glomerulari. Di conseguenza i radiofarmaci tubulari vengono, più di

frequente, utilizzati nell'insufficienza renale e nelle immaturità del sistema (bambini).

La clearance di una sostanza escreta dal rene può essere calcolata in tre modi:

- Rate di sparizione dal sangue (metodo dei campioni di sangue)
- Rate di apparizione nelle urine (misura delle urine a diversi tempi)
- Uptake nei reni (metodo della gamma-camera)

Il primo metodo del campionamento dell'attività plasmatica effettuato attraverso multipli prelievi di sangue permette di tracciare una curva attività/tempo decrescente. Estrapolando la pendenza della curva nelle varie fasi (solitamente si considerano due fasi, una più ripida, riflette il passaggio del radiofarmaco dal plasma agli spazi extravascolare mentre la seconda parte, più lenta, riflette l'uscita del farmaco dal sistema) è possibile calcolare la clearance del radiofarmaco. Tale metodica risulta molto accurata ma non è impiegata nella routine per il numero di prelievi ematici necessari punto una versione semplificata si basa sull'esecuzione di un solo prelievo ad un tempo predefinito (44 minuti post-somministrazione) poiché, come dimostrato da Bubeck, il conteggio della radioattività del plasma prelevato ad un tempo definito è inversamente proporzionale alla clearance renale secondo un algoritmo ricavato empiricamente dall'analisi di numerosi pazienti:

$$\text{Clearance MAG3} = \text{TER} [\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2] = A + B * \ln(A_{inj}/\text{CN})$$

in cui

$$C = A_{\text{plasma}}/V_{\text{plasma}}[\text{kBq}/\text{ml}]$$

$$\text{CN} = C * \text{BSA}/1.73$$

$$A = -517 e^{-0.011 t}$$

$$B = 295 e^{-0.016 t}$$

$$A_{inj} = \text{attività somministrata}$$

$$t = \text{tempo del campionamento}$$

Naturalmente per effettuare questo tipo di valutazioni è necessario avere un gamma counter per la misura della radioattività presente nel plasma. A livello di software di analisi, oltre alla misura dei conteggi per minuti ricavata dal gammacounter, devono essere inseriti alcuni dati come ad esempio l'attività iniettata al paziente, il peso e l'altezza per il calcolo della BSA e il minuto a cui è stato effettuato il prelievo.

Senza effettuare il prelievo ematico possiamo utilizzare il metodo camera-based, che utilizza esclusivamente la gamma camera, per calcolare l'estrazione renale

Questo metodo si basa sul lavoro di Schlegel del 1976 in cui dimostra, per via sperimentale, che per un farmaco ad estrazione tubulare (hippuran $^{131}/^{123}\text{I-OIH}$, poi $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$) la concentrazione renale della radioattività tra il primo ed il terzo minuto post-somministrazione (fase di clearance) è proporzionale al ERPF. Sono state sviluppate diverse tecniche di valutazione camera-based, basate sull'integrale del renogramma in un intervallo di tempo prestabilito, ma anche in alcuni casi sulla pendenza della curva nei medesimi tempi ^[6]. Questi studi sperimentali hanno confrontato i dati ottenuti dalla gammacamera con i valori di ERPF ricavati con il metodo del campione di sangue, e calcolata l'equazione empirica di regressione.

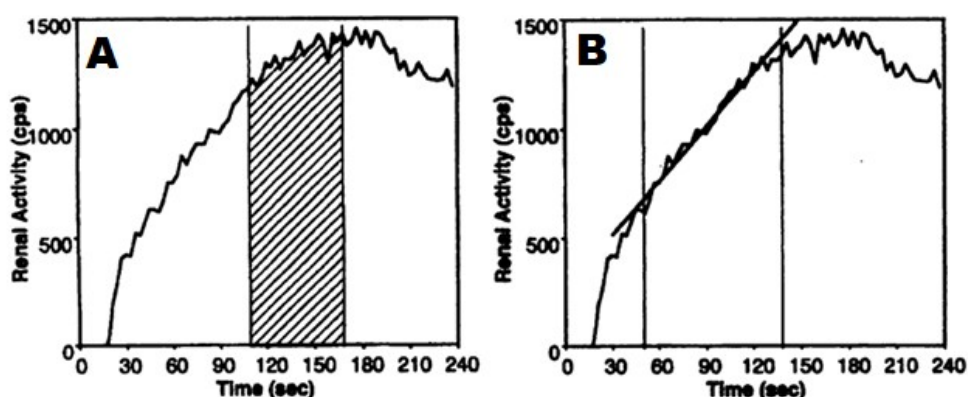


Fig.9 Rappresentazione dei due metodi camera-based: A) il metodo basato sull'integrale, B) il metodo basato sulla pendenza ^[6]

Attualmente sono disponibili nelle workstation di elaborazione delle immagini scintigrafiche diversi metodi di quantificazione della clearance camera-based.

Nella stazione Xeleris (General Electric), per il radiofarmaco MAG-3, sono disponibili:

METODO SCHLEGEL-modified: i conteggi dei reni da 1 a 2 minuti post-iniezione sono corretti per l'attenuazione e normalizzati sui conteggi della siringa piena meno la vuota, ottenendo la quantità K:

$$K_{Sn} = \frac{(Conteggi_{reneSn} - Conteggi_{fondoSn})/D_{Sn}^2}{Conteggi_{siringa\ piena} - Conteggi_{siringa\ vuota}}$$

$$K_{Dx} = \frac{(Conteggi_{reneDx} - Conteggi_{fondoDx})/D_{Dx}^2}{Conteggi_{siringa\ piena} - Conteggi_{siringa\ vuota}}$$

dove D^2 indica il fattore di attenuazione dovuto alla profondità del rene.

Questi due valori sono poi utilizzati per calcolare l'ERPF secondo l'equazione empirica di Schlegel-modificata:

$$ERPF = 5,029 \times [0,3698707 \times (K_{Sn} + K_{Dx}) - 0,000231476 \times (K_{Sn} + K_{Dx})^2] \quad [\text{ml/min}]$$

METODO GATES-modified: i conteggi dei reni da 2 a 3 minuti post-iniezione sono corretti per l'attenuazione e normalizzati come sopra. Questi valori sono poi convertiti in ERPF tramite l'equazione di regressione di Gates-modificata:

$$ERPF_{Gates} = 14,98 \times (K_{Sn} + K_{Dx}) - 8,28 \quad [\text{ml/min}]$$

In entrambi i casi, si valuta anche la funzionalità renale relativa (espressa come %) di un rene rispetto alla funzionalità totale mediante la seguente formula:

$$U\%_{SN} = \frac{Conteggi_{netti,reneSN}}{(Conteggi_{netti,reneSN} + Conteggi_{netti,reneDX})}$$

$$U\%_{DX} = \frac{Conteggi_{netti,reneDX}}{(Conteggi_{netti,reneSN} + Conteggi_{netti,reneDX})}$$

7. MATERIALI E METODI

7.1 PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

I pazienti che devono eseguire una scintigrafia renale dinamica devono bere un quantitativo d'acqua pari a 7 ml/kg (circa 500ml) durante i 30-60 min precedenti all'esame al fine di avere una buona idratazione e facilitare il transito renale del radiofarmaco. E' consentita una leggera colazione (non meno di 3 ore prima dell'esame per il test al captopril). Prima dell'inizio dell'esame si invita il paziente a svuotare la vescica, si effettua l'anamnesi, il controllo della creatinina tramite appositi esami del sangue e del quesito clinico-diagnostico, si indaga su terapie o farmaci in uso dal paziente al momento dell'esame e se ha effettuato procedure diagnostiche precedentemente all'esame. L'ultima cosa da fare prima dell'inizio dell'esame è posizionare la siringa contenente il radiofarmaco sopra la gamma camera ed effettuare un'acquisizione statica di 1 min per valutare il numero di conteggi totali. Non possono sottoporsi all'esame donne in stato di gravidanza, mentre quelle in allattamento devono sospenderlo per le 24 ore successive all' esame.

7.2 PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE DELL'ESAME

L'indagine viene comunemente eseguita in posizione supina con gamma camera posizionata posteriormente e più vicina possibile al paziente. Lo xifoide e il pube dovrebbero trovarsi in prossimità del margine superiore e inferiore del campo di vista. Così facendo i due reni, anche se ectopici o ptosici, dovrebbero trovarsi al centro del FOV. Per aiutarci con la centratura possiamo usare dei marker radioattivi per evidenziare i punti di repere sopracitati. Nel caso si debba studiare un rene trapiantato si utilizza una gamma camera in posizione anteriore.

Protocollo di acquisizione:

- Collimatore: LEHR
- Finestra: 140.5 keV \pm 10%
- Posizione: detettore posteriore alla minima distanza
- Zoom: 1.14
- Matrice: 128*128 (siringa 256*256)

L'acquisizione dinamica inizia al momento dell'iniezione del radiofarmaco per via endovenosa grazie ad un accesso precedentemente predisposto. Lo studio si divide in una prima fase vascolare o di flusso durante il primo minuto post-iniezione, acquisita con massima risoluzione temporale (1-2 sec/frame) per evidenziare il primo passaggio renale del radiofarmaco. Successivamente avremo un'acquisizione dinamica più lenta (20 sec/frame) che comprende una fase corticale o parenchimale della durata di 1-2 min che evidenzia l'estrazione parenchimale del radiofarmaco e una fase di escrezione della durata di 35-40 min fino al termine dell'esame per seguire l'escrezione del radiofarmaco. I calici e la pelvi di norma iniziano ad accumulare il radiofarmaco dopo 3-5 min dall'iniezione. Nei successivi 10-15 min l'attività nel parenchima renale va progressivamente diminuendo, mentre aumenta quella vescicale. Al termine dell'acquisizione dinamica si invita nuovamente il paziente ad andare a svuotare la vescica e si effettua un'immagine statica di circa 1 min post-minzione con lo scopo di evidenziare, dopo ortostatismo, possibili stasi a livello delle vie urinarie o la presenza di ptosi renale. Durante il tempo che il paziente impiega per la minzione si posiziona la siringa vuota del radiofarmaco usato per l'esame sopra la gamma camera effettuando un'acquisizione statica di 1 min per calcolare la dose residua in essa. Terminato l'esame il paziente può tornare a casa con l'unica accortezza di mantenersi il più distante possibile da donne in stato di gravidanza e bambini piccoli per le successive 24 ore in quanto, anche se in quantità lieve, essi continueranno ad emanare radiazioni.

7.3 MISURA A DIVERSE ALTEZZE DELLA SIRINGA PRE-SOMMINISTRAZIONE

Poiché durante l'esame andremo a misurare con la gamma camera i conteggi nell'unità di tempo emessi dalla siringa pre e post iniezione, è fondamentale capire quanto la distanza siringa-detettore influisca su questo valore e di conseguenza trovare la distanza più adatta alla siringa per le misurazioni. Fino ad ora la siringa veniva posta su un supporto ad una distanza di circa 20-30cm dal detettore posteriore poiché coincide con la distanza rene-detettore. Nel nostro caso abbiamo utilizzato una siringa riempita con 50 MBq di radiofarmaco alle ore 9.15. Successivamente alle ore 9.18 l'abbiamo posta sopra al detettore numero 2, dotato di collimatori LEHR (low energy high resolution), su un supporto di polistirolo alto 10 cm e abbiamo acquisito un'immagine statica di 1 minuto rilevando un totale di 270.000 conteggi. Abbiamo poi ripetuto le acquisizioni da 1 minuto a 20, 30 e 40 cm di distanza dal detettore, sempre su vari supporti di polistirolo, rispettivamente alle ore 9.21, 9.22 e 9.25 rilevando 261.000, 254.000 e 249.000 conteggi.

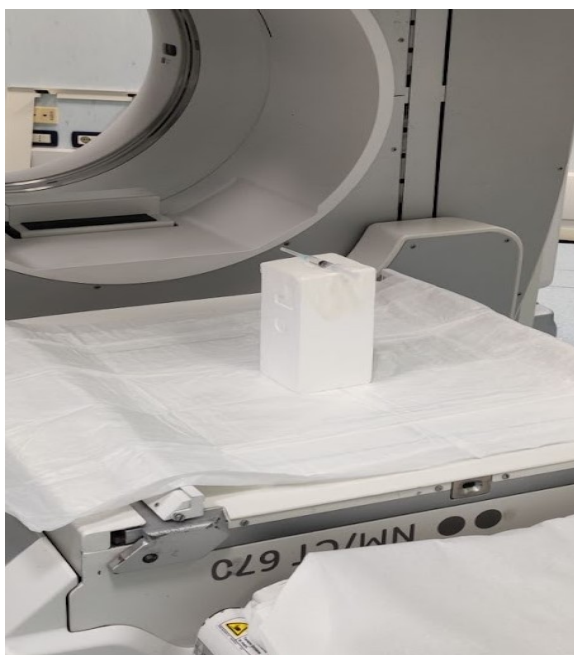


Fig.10 Acquisizione statica di 1 minuto della siringa a varie distanze dal detettore.

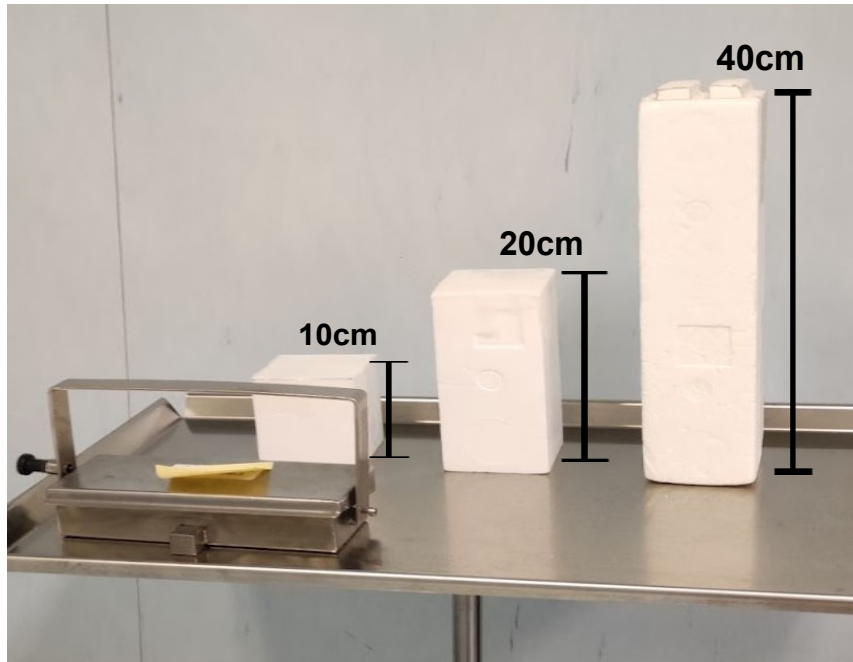


Fig.11 Supporti di polistirolo di varie altezze (10, 20, 40cm) e contenitore piombato contenente la siringa.

7.4 ELABORAZIONE ESAMI

Per capire quale tra questi due algoritmi è migliore e sostituibile al metodo Bubeck (con prelievo) abbiamo preso un campione di 10 pazienti sottoposti a scintigrafia renale dinamica con $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ e abbiamo elaborato i dati relativi ai loro esami con diversi algoritmi.

Nella raccolta dati di questa tesi sono stati selezionati 10 pazienti che hanno effettuato il prelievo ematico al 44° minuto post-iniezione e che a tutti sono stati somministrati 20 mg di diuretico Lasix al 20° minuto.

Successivamente abbiamo inserito i dati di ciascun paziente nel software di elaborazione per ricavare i valori di ciascun algoritmo.

Abbiamo selezionato il tipo di algoritmo con il quale elaborare i dati (Gates modificato, Schlegel modificato o Bubeck) e inserito i seguenti dati:

- Tipo di farmaco usato
- Età

- Altezza
- Peso
- Eventuale somministrazione del diuretico
- Dosaggio del diuretico (standard 20mg)
- Tempo di somministrazione del diuretico (standard 20 minuti post iniezione).

Kidney state:	<input type="text" value="Two Kidneys"/>
Radiopharmaceutical:	<input type="text" value="Tc MAG3"/>
Clearance Method:	<input type="text" value="Single Sample"/> <input type="text" value="Bubeck"/>
Age:	<input type="text" value="64"/> <input type="text" value="Years"/>
Height(cm):	<input type="text"/>
Weight(kg):	<input type="text"/>
Pediatric state:	<input type="text" value="No"/>
Rt kidney depth (cm):	<input type="text"/>
Lt kidney depth (cm):	<input type="text"/>
ACE inhibitor:	<input type="text" value="No"/>
ACE dose (mg):	<input type="text"/>
Diuretic:	<input type="text" value="No"/>
Diuretic dose (mg):	<input type="text"/>
Diuretic time (min):	<input type="text" value="0"/>

Fig. 12 Schermata del software di elaborazione nella quale inserire i dati relativi a ciascun paziente.

Dopodiché abbiamo disegnato manualmente le ROI attorno a ciascun rene e in aorta addominale. Per l'algoritmo Bubeck abbiamo anche inserito i dati relativi al prelievo ematico, il minuto a cui è stato effettuato e la dose residua nel plasma del paziente dopo l'esame. Per quanto riguarda gli altri due algoritmi non è servito inserire questi ultimi dati, tuttavia il programma chiedeva di inserire in più l'attività iniettata inizialmente al paziente.

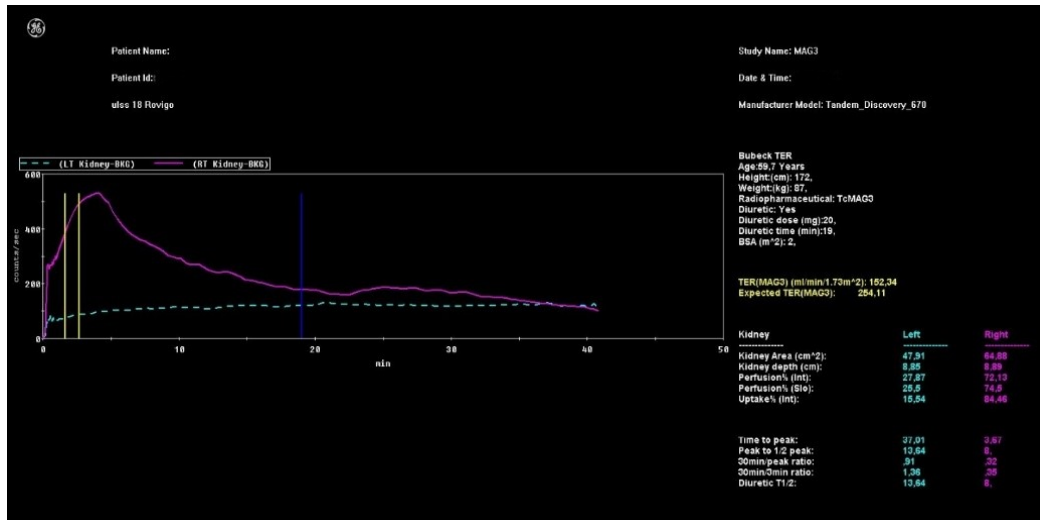


Fig.13 Elaborazione dati secondo algoritmo di Bubeck

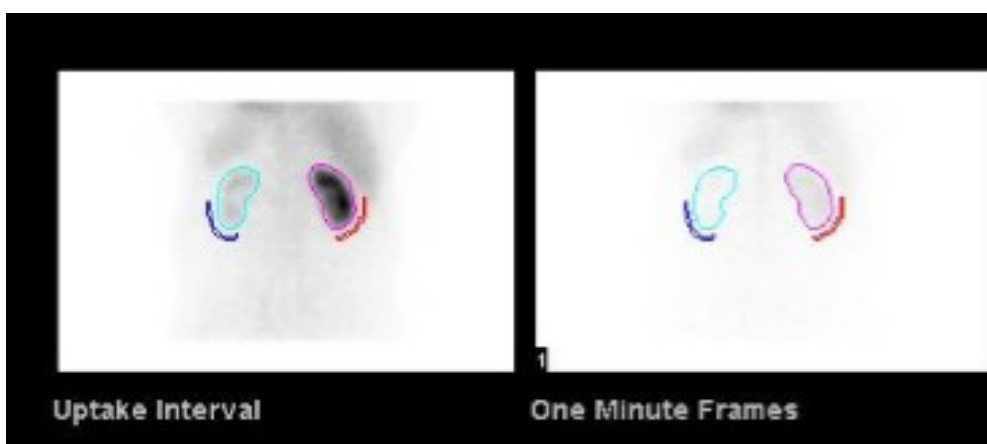


Fig.14 ROI tracciate per ciascun rene

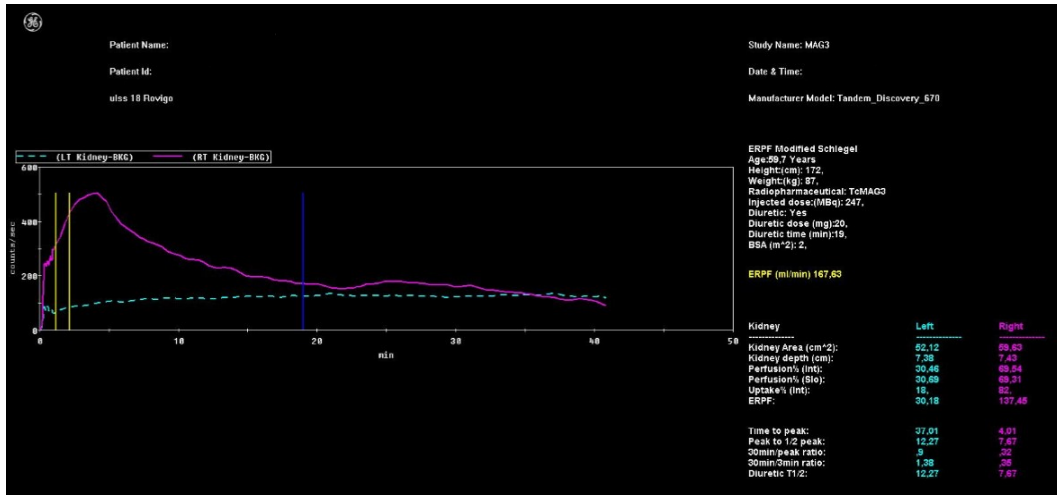


Fig.15 Elaborazione dati per algoritmo di Schlegel modificato

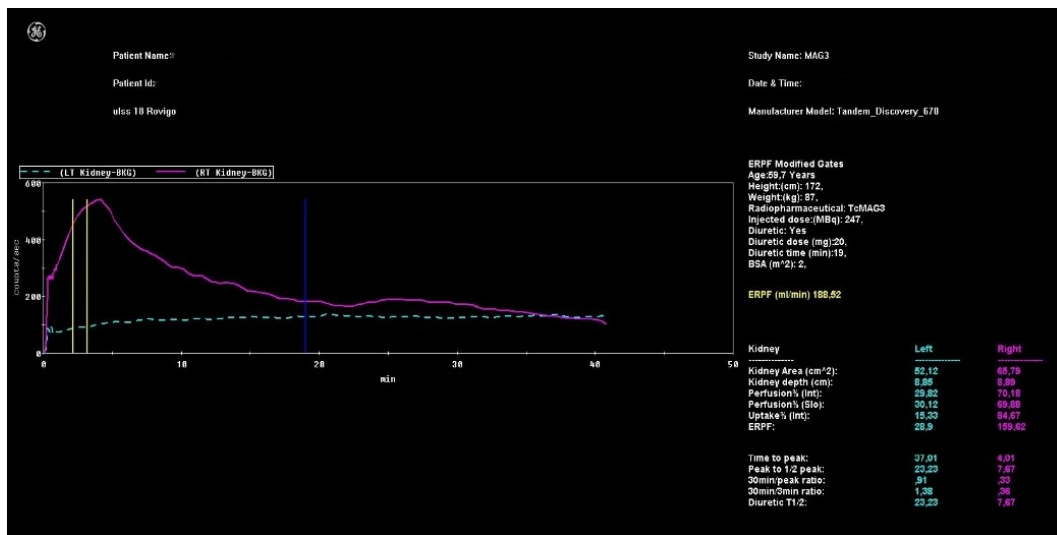


Fig.16 Elaborazione dati per algoritmo Gates modificato

8. RISULTATI

8.1 ALTEZZA DELLA SIRINGA PER CONTEGGI PRE- E POST-SOMMINISTRAZIONE

Dopo aver effettuato quattro misure della medesima siringa contenente il ^{99m}Tc -medirenoscent a diverse altezze dal detettore sono stati calcolati i seguenti dati:

- Attività del radiofarmaco ad ogni acquisizione tenendo conto del tempo trascorso dalla preparazione della dose di 50MBq avvenuta alle 9.15 secondo la formula:

- $A(t) = A(0) \times 2^{\Delta t/T_{1/2}}$

es: per la prima acquisizione avremo: $50\text{MBq} \times 2^{\frac{-3\text{min}}{360\text{min}}} = 49,71\text{MBq}$

- Il rateo di conteggio normalizzato:

- $Cn = \frac{\text{conteggi totali}}{\text{tempo acquisiz.} \times \text{Attività}}$

es: $\frac{270.000}{60\text{sec} \times 49,71\text{MBq}} = 90,52$

- La media dei Cn: 87,24 ottenuti alle 4 diverse altezze

- Lo scarto% di ciascuna misura della media :

- $\frac{Cn - \text{media}}{\text{media}}$

es: $\frac{90,52 - 87,24}{87,24} = 3,76$

Unendo i dati ricavati per ciascuna delle 4 acquisizioni abbiamo creato la seguente tabella.

orario	A (MBq)	distanza (cm)	conteggi totali	Cn	scarto dalla media
09:18:00	49,71	10	270000	90,52	3,76%
09:21:00	49,43	20	261000	88,01	0,88%
09:22:00	49,33	30	254000	85,82	-1,63%
09:25:00	49,05	40	249000	84,61	-3,01%

Tabella 1. Misurazioni della siringa a diverse altezze

Il grafico seguente riporta il rateo di conteggi normalizzati (Cn) per le 4 diverse altezze (10, 20,30 e 40cm) a cui è stata posta la siringa dal collimatore.

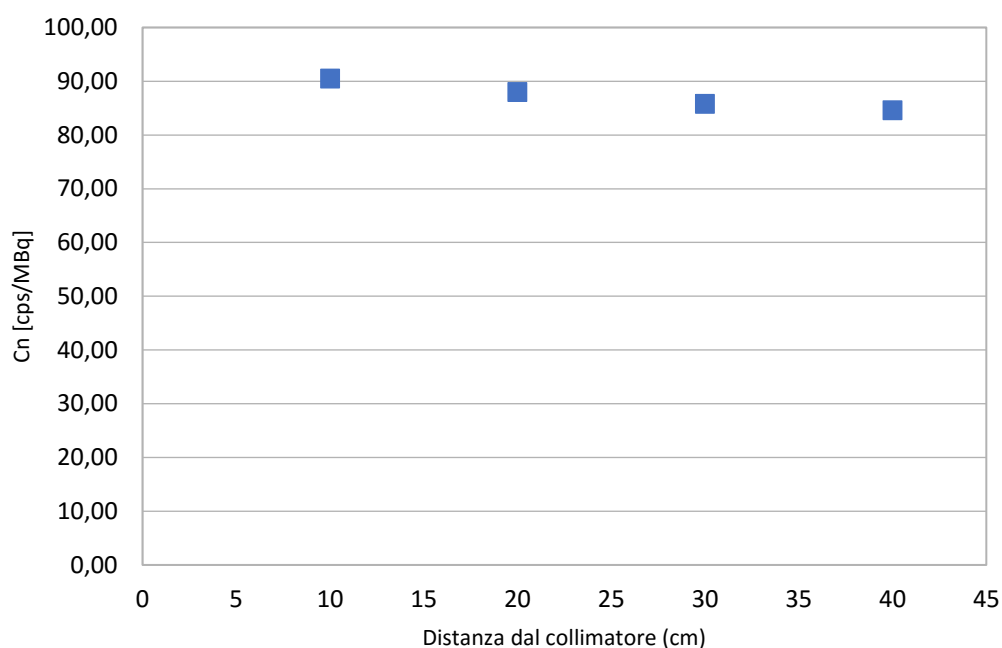


Fig.17 rateo di conteggi normalizzati per le diverse altezze della siringa

Dai valori ricavati e tenendo conto del decadimento radioattivo nel tempo trascorso tra le varie acquisizioni, notiamo che il valore maggiore in termini assoluti per quanto riguarda lo scarto della media è di 3,76%, valore abbastanza contenuto e accettabile poiché inferiore al 5%.

8.2 STIME DELLA FUNZIONALITÀ RENALE

I dati ottenuti dall'elaborazione delle scintigrafie renali e dai campioni di plasma relativi a ciascun paziente per ciascuno dei tre algoritmi sono mostrati in tabella

	Pz.1	Pz.2	Pz.3	Pz.4	Pz.5
età	73	59	39	72	40
BSA (m ²)	1,91	2	1,83	1,95	1,73
Attività (MBq)	236	247	213	251	205
expected TER	213,51	254,11	315,32	214,11	313,50
TER Bubeck	204,84	152,34	294,64	96,19	273,05
ERPF Schlegel tot.	227,53	167,63	283,52	105,68	238,98
<i>scarto% ERPF Schlegel vs TER Bubeck</i>	11%	10%	-4%	10%	-12%
ERPF Schlegel dx	135,49	137,45	114,46	76,08	123,4
ERPF Schlegel sx	92,07	30,18	169,06	29,61	115,57

	Pz.6	Pz.7	Pz.8	Pz.9	Pz.10
età	35	74	60	50	64
BSA (m ²)	1,65	1,8	1,6	1,81	1,81
Attività (MBq)	208	262	167	202	252
expected TER	326,22	209,26	251,38	282,59	241,08
TER Bubeck	287,42	238,68	259,68	276,49	251,03
ERPF Schlegel tot.	224,29	232,84	208,49	221,43	303,5
<i>scarto% ERPF Schlegel vs TER Bubeck</i>	-22%	-2%	-20%	-20%	21%
ERPF Schlegel dx	107,17	126,43	94,88	200,4	141,56
ERPF Schlegel sx	117,12	106,41	113,6	21,02	161,94

Tabelle 2A e 2B: confronto tra algoritmo Bubeck e Schlegel mod.

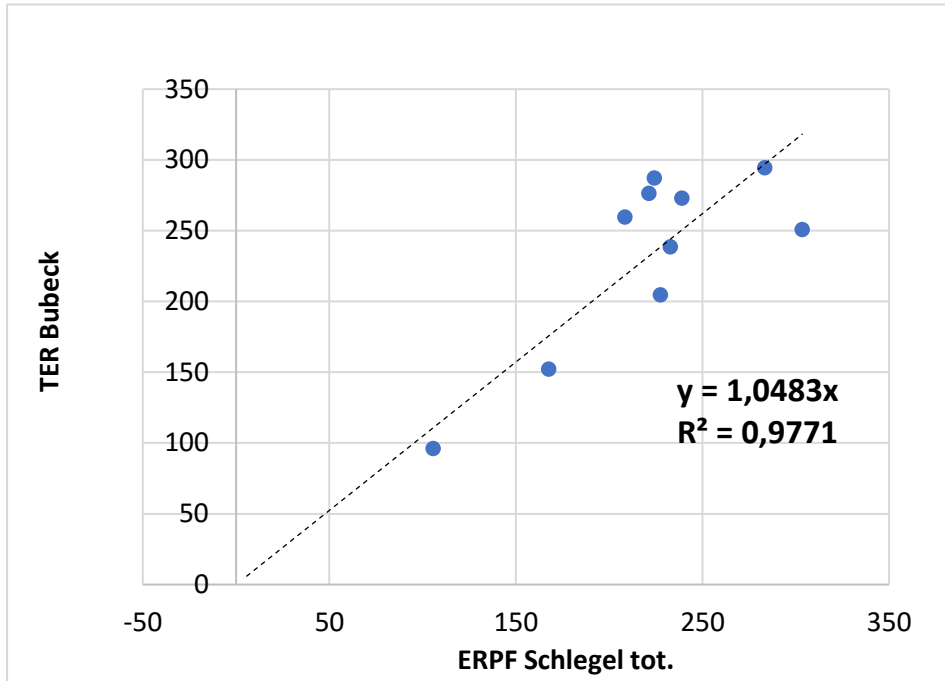


Fig.18 Rappresentazione della relazione tra i valori di TER ricavati con il metodo di Bubeck e quelli di ERPF ricavati con il metodo di Schlegel modificato

Il grafico di Figura 18 è utile per stimare un fattore di conversione tra la misura di ERPF con metodo di Schlegel modificato ed il valore di TER ricavato sul medesimo paziente con metodo di Bubeck.

	Pz. 1	Pz. 2	Pz. 3	Pz. 4	Pz. 5
età	73	59	39	72	40
BSA (m ²)	1,91	2	1,83	1,95	1,73
Attività (MBq)	236	247	213	251	205
expected TER	213,51	254,11	315,32	214,11	313,50
TER Bubeck	204,84	152,34	294,64	96,19	273,05
ERPF Gates tot.	278,37	188,52	351,62	118,58	299,04
scarto% ERPF Gates vs TER Bubeck	36%	24%	19%	23%	10%
ERPF Gates dx	166,57	159,62	140,44	90,1	158,78
ERPF Gates sx	111,8	28,9	211,18	28,48	140,26

	Pz. 6	Pz. 7	Pz. 8	Pz. 9	Pz. 10
età	35	74	60	50	64
BSA (m ²)	1,65	1,8	1,6	1,81	1,81
Attività (MBq)	208	262	167	202	252
expected TER	326,22	209,26	251,38	282,59	241,08
TER Bubeck	287,42	238,68	259,68	276,49	251,03
ERPF Gates tot.	331,75	309,68	326,42	317,39	393,21
scarto% ERPF Gates vs TER Bubeck	15%	30%	26%	15%	57%
ERPF Gates dx	156,34	172,56	151,4	292,2	178,68
ERPF Gates sx	175,4	137,13	175,03	25,19	214,53

Tabelle 3A e 3B: confronto tra algoritmo Bubeck e Gates mod.

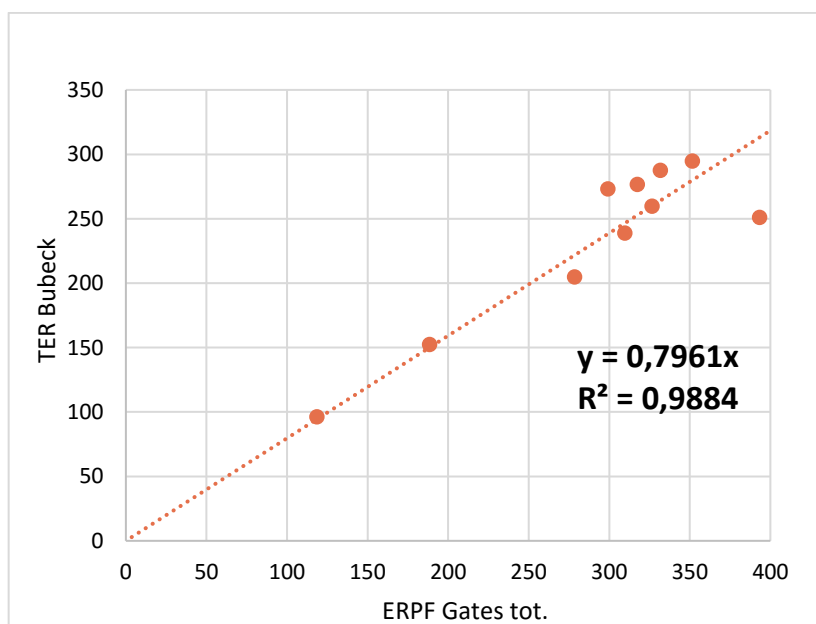


Fig.19 Rappresentazione della relazione tra i valori di TER ricavati con il metodo di Bubeck e quelli di ERPF ricavati con il metodo di Gates modificato

Nelle precedenti tabelle si mette in mostra il rapporto tra gli algoritmi Schlegel e Gates con Bubeck per i 10 pazienti sottoposti all'esame. Gli scarti% ERPF Schlegel vs TER Bubeck variano da un minimo di -22% fino a un massimo di +21%, portando a una media totale del 3%. Per quanto riguarda lo scarto% ERPF Gates vs TER Bubeck i valori oscillano da un minimo del +10% fino a un massimo del +57%, portando così ad avere una media del 25%. I valori così trovati sono stati inseriti in due grafici (uno per

Schlegel e uno per Gates) e successivamente ricavati per ciascuno il coefficiente angolare, l'errore standard e il coefficiente di determinazione al fine di verificare quale dei due algoritmi fosse il più simile a Bubeck o eventualmente ci fosse un fattore correttivo da applicare ai metodi basati su gamma camera nel caso in cui si verificasse l'impossibilità di effettuare la misura del campione di plasma, fondamentale per poter utilizzare il metodo di Bubeck.

9. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questa tesi è nata con lo scopo di mettere a confronto i diversi algoritmi di elaborazione di una scintigrafia renale sequenziale con ^{99m}Tc -Medirenoscent presenti su una gamma camera di nuovo utilizzo; tuttavia nel corso di implementazione del protocollo acquisitivo ci si è trovati di fronte ad un'altra criticità: quanto la distanza tra la siringa, contenente il radiofarmaco, e il rivelatore della gamma camera inficiasse sul numero di conteggi rilevati nell'unità di tempo. Il protocollo acquisitivo prevede infatti, la misura dei conteggi della siringa contenente il radiofarmaco sia prima che dopo la somministrazione al paziente, appoggiandola su un supporto sopra al detettore. Dalle prove condotte in questa tesi possiamo affermare che l'altezza a cui è posta la siringa non influenza significativamente il numero di conteggi, questo perché nel nostro caso abbiamo usato un detettore a cui è applicato un collimatore a fori paralleli che ha quindi capacità di schermare la conicità del fascio. Se il detettore fosse libero, senza collimatori, in condizioni di buona geometria allontanando la sorgente, ad esempio ad una distanza doppia, ci si attenderebbe che il conteggio si riducesse ad $\frac{1}{4}$ secondo la legge dell'inverso del quadrato della distanza. Il fatto che nelle misure raccolte in questa tesi la riduzione sia entro il 5% è riconducibile alla presenza dei collimatori a fori paralleli, che schermano tutti i fotoni emessi in direzione non perfettamente ortogonale al detettore. Il risultato che si è ottenuto è molto confortante, in quanto si può cambiare il supporto, variando la distanza siringa-detettore, senza avere variazioni rilevanti nei conteggi delle siringhe pre e post iniezione.

Per quanto riguarda il confronto tra gli algoritmi di elaborazione, esistono più metodi per ottenere valori quantitativi della funzionalità renale. Lo standard tra gli algoritmi è quello di Bubeck basato sul prelievo di campioni di sangue dal paziente, sull'utilizzo di una centrifuga per separare il plasma e su un gamma counter per determinare i cpm in 1 cc di plasma. In questa tesi si è deciso di elaborare l'esame di diversi pazienti, in prima istanza con

il metodo di Bubeck e poi con i metodi di Schlegel modificato e Gates modificato che non richiedono, quest'ultimi, il prelievo ematico.

Dall'elaborazione e analisi dei dati è emerso che l'algoritmo più simile e sostituibile al metodo Bubeck è l'algoritmo Schlegel modificato, in quanto i valori numerici si avvicinano tra loro. Questa valutazione ci permette di capire che tra i 2 algoritmi vi è un rapporto di 1:1 in termini di risultati numerici, per cui non vi è necessità di moltiplicare per nessun coefficiente correttivo il valore ERPF ottenuto con il metodo di Schlegel mod. per ottenere il valore di TER; cosa non altrettanto vera nel caso in cui si desiderasse ottenere un valore di TER partendo dall'ERPF ottenuto con il metodo di Gates mod.

Il risultato ottenuto in termini operativi è molto utile perché nel caso in cui si sia impossibilitati ad effettuare un prelievo ematico al paziente entro tempi utili, oppure a contare il campione di plasma con il gamma counter, è possibile risalire al TER con un metodo indiretto che non prevede procedure invasive da effettuare sul paziente.

10. BIBLIOGRAFIA

[1] Associazione italiana di Medicina Nucleare – AIMN-
<https://www.aimn.it>

[2] Volterrani D. *Fondamenti di medicina nucleare tecniche e applicazioni*. Springer.2010.

[3] Cecchin D.; Bui F. (2022) Medicina Nucleare – Pagine Didattiche.
<https://www.unipd.it/nucmed/TF/TF.camera.ita.html>

[4] GE, Discovery NM 630 & Discovery NM/CT 670, Nuclear Medicine Imaging Systems, Quality Control Guide, Technical Publication Rev.1, Direction 5419820-1EN (2011).

[5] Scheda Tecnica, Medirenoscint. MEDI-RADIOPHARMA KFT, AIC: 045669. <https://www.aifa.gov.it>

[6] Inoue Y, Ohtake T, Yokoyama I, Yoshikawa K, Asai S, Ohtomo K. Evaluation of renal function from ^{99m}Tc-MAG3 renography without blood sampling. J Nucl Med. 1999 May;40(5):793-8.