

محاسبه شاخصهای زمانی گذر پرتوداروی $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ از کلیه سالم

حسین رجبی^۱، بهاره شالچیان^۱، ناهید یعقوبی^۲، احمد بیطرفان رجبی^۱، فریدون راستگو^۲،
سید حسن فیروزآبادی^۲

^۱ گروه فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و ^۲ بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان قلب شهید رجایی

چکیده

رنوگرافی یکی از متداولترین آزمایشات پزشکی هسته‌ای است. اساس این آزمایش محاسبه چگونگی و سرعت گذر یک ماده رادیو اکتیو از کلیه از طریق ثبت فوتونهای خارج شده از بدن است. ماده رادیو اکتیو عموماً از طریق تزریق وریدی وارد بدن بیمار شده و از طریق گردش خون به کلیه‌ها می‌رسد. در طی مسیر حرکت، این مواد در خون پراکنده شده و با آهنگ متغییر و نا مشخصی به کلیه وارد می‌شوند. تغییر آهنگ در ورود پرتودارو به کلیه سبب تغییر شکل در رنوگرام می‌گردد و زمانی که تزریق بصورت بولوس کامل انجام نگیرد در تفسیر ایجاد اشکال می‌نماید. از نظر ریاضی رنوگرام تابع کار کلیه نیست بلکه حاصل پیچش (Convolution) تابع کار کلیه و آهنگ ورود پرتو دارو به کلیه است. لذا چنانچه توابع ورودی و رنوگرام در دست باشند با استفاده از تکنیک واپیچ (Deconvolution) می‌توان تابع کار کلیه را به دست آورد. استفاده از تابع کار کلیه بجای رنوگرام دارای دو مزیت اساسی است. اولاً تابع کار مستقل از آهنگ ورود پرتودارو به کلیه و در نتیجه مستقل از چگونگی تزریق است. و ثانیاً شاخصهائی که از تابع کار به دست می‌آیند برعکس شاخصهائی استخراج شده از رنوگرام دارای ارزش فیزیولوژیک هستند. در نتیجه ارزش تشخیصی آنها به شدت بیشتر است. در تحقیق حاضر با استفاده از رنوگرام استاندارد ۳۰ فرد سالم بدون هیچگونه سابقه ناراحتی کلیوی تابع کار کلیه با روش واپیچ محاسبه شده و با استفاده از آن شاخصهائی گذر پرتو داروی $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ از کلیه محاسبه شدند. این شاخصها عبارتند از کمترین زمان، بیشترین زمان، میانگین زمانی و اندکس زمانی. هر یک از این شاخصها بطور جداگانه برای کلیه و پارانشیم کلیوی محاسبه شدند و محدوده سالم آنها مشخص گردید. از میان شاخصهائی فوق میانگین زمانی پارانشیم کلیوی از نظر آماری دارای بیشترین اعتبار تشخیصی است.

واژه‌های کلیدی: زمان گذر، رنوگرافی، $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ، Deconvolution

مقدمه

رنوگرام نمودار فعالیت-زمان بدست آمده از تصاویر متوالی کلیه پس از تزریق پرتودارو به بیمار است. این منحنی که نشاندهنده تغییرات غلظت پرتو دارو در کلیه نسبت به زمان است اطلاعات کاملی را در مورد نحوه کارکرد کلیه درخود دارد که هیچ آزمایش دیگری جایگزین آن نیست. هر چند به صورت نظری رنوگرام حاوی تمامی اطلاعات لازم در مورد کارکرد کلیه است اما تفسیر این منحنی همواره به آسانی

امکان پذیر نیست.

در بسیاری از موارد متخصصان جهت حصول اطمینان در تفسیر به تصاویر کلیه و در برخی از موارد به تصاویر مثانه نیز رجوع می‌نمایند. این مشکل از آنجا ناشی می‌شود که رنوگرام بیانگر کارکرد نسبی کلیه است و نه کارکرد مطلق آن(۱). در نتیجه تمام شاخصهائی که بطور مستقیم از رنوگرام استخراج می‌شوند مفهوم فیزیولوژیک ندارند و تنها در تشخیص افتراقی قابل استناد می‌باشند. در واقع رنوگرام به طور

تحریک شده و پاسخ سیستم به تحریک جهت درک رفتار سیستم مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. باید توجه داشت که در حالت کلی پاسخ یک سیستم به تحریک لزوماً بیانگر رفتار واقعی آن نیست (۵).

از نظر ریاضی می‌توان به هر سیستم سه تابع ریاضی نسبت داد. این توابع عبارتند از، تابع ورودی (عامل تحریک)، تابع خروجی (پاسخ سیستم) و تابع کار سیستم (نمودار-۱). در یک سیستم خطی ناوابسته به زمان، در حالت کلی تابع خروجی حاصل پیچش (Convolution) تابع ورودی و تابع کار سیستم است (۲). واضح است که در این حالت خروجی سیستم مستقل از تابع ورودی نیست و نمی‌تواند مستقیماً نشانگر رفتار سیستم باشد. تنها در یک حالت خاص که تابع ورودی بصورت تابع دیراک (نمودار-۱، ج) فرض شود تابع خروجی برابر تابع کار سیستم خواهد بود. تابع دیراک، یک تابع نظری ایده آل است که عملاً دسترسی به آن مقدور نیست لذا پاسخ سیستمها همواره متفاوت از رفتار آنهاست. این مسئله در مطالعات بالینی از اهمیت خاص برخوردار است زیرا از یک طرف آگاهی از رفتار واقعی سیستمها مشکل می‌شود و از طرف دیگر امکان مقایسه نتایج آزمایشات از بین می‌رود.

در عمل سعی می‌شود که تابع ورودی حتی المقدور تقریبی از تابع دیراک (تحریک تیز) باشد (۶). اما عموماً این تقریب به گونه ای نیست که بتوان پاسخ سیستم را معادل رفتار آن در نظر گرفت. در برخی از مطالعات (همانند رنوگرافی) سعی می‌شود که با استفاده از توابع ورودی استاندارد حداقل امکان مقایسه نتایج آزمایشات (تشخیص افتراقی) حفظ گردد. اما در عمل این امر همیشه مقدور نمی‌باشد و با اندک تغییر در شکل تابع ورودی (نمودار-۱، الف و ب) پاسخ سیستم به طور محسوس تغییر می‌کند (۱).

تنها راه ممکن برای آگاهی از رفتار سیستم در چنین مواردی استفاده از روش ریاضی واپس‌پیچ (Deconvolution) است. واپس‌پیچ، وارون عمل پیچش است. بدین معنی که با استفاده از تابع خروجی و تابع ورودی، تابع کار سیستم محاسبه می‌گردد. چند روش کلی جهت انجام عمل واپس‌پیچ وجود دارد که متداولترین آنها استفاده از تبدیل لاپلاس (۷)، تبدیل فوریه (۸)، تبدیل زد (۹) و روش ماتریس (۱۰) است.

غیر مستقیم و از طریق بررسی اختلاف ورود و خروج پرتودارو به کلیه نشانگر کارکرد آن است (۲). اگر پرتودارو به سرعت وارد کلیه بشود رنوگرام یک کلیه سالم دارای قله ای تیز در حدود ۵-۳ دقیقه خواهد بود. اما اگر پرتو دارو به آرامی و کند وارد کلیه گردد به همان نسبت از تیزی قله کاسته شده و از نظر زمانی نیز دچار تأخیر خواهد شد. به عبارت دیگر رنو گرام یک کلیه سالم می‌تواند در اثر تزریق کند و بطنی طرحی کاملاً نا سالم داشته باشد (۱).

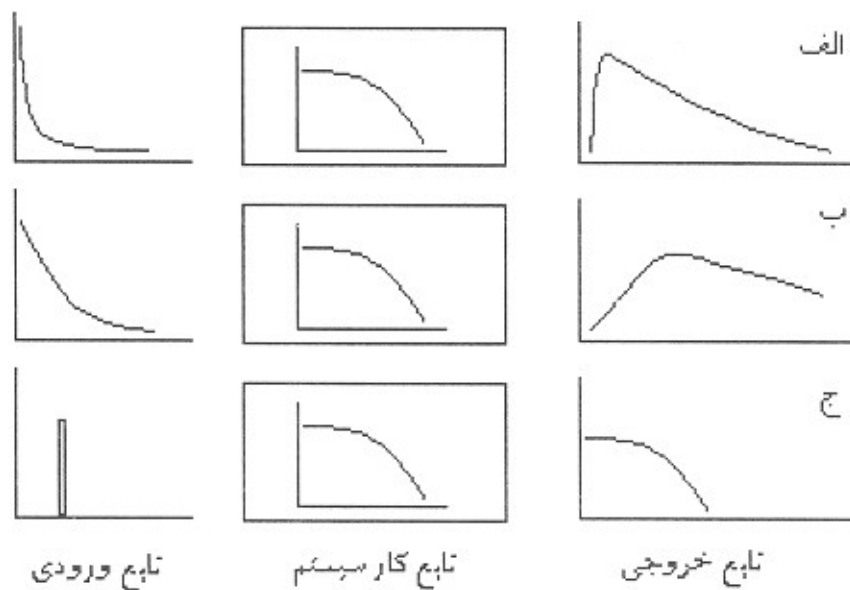
هر چند این نکته برای متخصصین ناشناخته نیست و همواره تأکید شده است که در رنوگرافی باید پرتو دارو بصورت وریدی، در حجم کم و کاملاً سریع (Bolus) تزریق گردد (۳) اما همواره اینگونه تزریق با موفقیت همراه نیست، بخصوص زمانی که بیمار دچار مشکلات عروقی است یا فاقد همکاری لازم در زمان تزریق است. میزان مهارت تزریق کننده نیز می‌تواند مزید بر این علت باشد. در نتیجه همواره محتمل است که تزریق بصورت بولوس کامل انجام نگیرد و به این علت طرح رنوگرام غیر طبیعی شود. در چنین موارد، امکان تمیز کلیه سالم از کلیه نا سالم تنها با استفاده از رنوگرام مقدور نمی‌باشد و متخصص ناچار است با کمک تصاویر متوالی کلیه و میزان پرتو دارو در مثانه بیمار، آزمایش را تفسیر نماید. اینگونه تفسیر کاملاً وابسته به مهارت مفسر (Subjective) و خطا پذیر است و علاوه مقایسه نتایج آزمایشات یک بیمار در زمانهای مختلف را تقریباً غیر

ممکن می‌سازد. شاید ساده ترین راه حل در چنین مواردی تکرار آزمایش به نظر برسد اما تکرار آزمایش از نظر حفاظت بیمار، هزینه و وقت همواره امکان پذیر نیست و احتمال عدم موفقیت در تزریق بعدی نیز وجود دارد.

راه حل اساسی این مشکل استفاده از روشهای ریاضی جهت حذف اثرات کیفیت تزریق از رنوگرام و بدست آوردن منحنی فعالیت خالص کلیه است (۴).

تئوری

در بسیاری از آزمایشات غیر تهاجمی، ارگان مورد بررسی بصورت جعبه سیاه (Black box) در نظر گرفته می‌شود. در اینگونه مطالعات سیستم بگونه ای



نمودار-۱: به هر سیستم می‌توان سه تابع ریاضی نسبت داد. سیستم تنها بوسیله یک زوج از این توابع بطور کامل قابل توصیف است. تابع سوم بوسیله معادلات ریاضی قابل مقایسه است. در حالت کلی تابع سیستم ثابت است و تابع فرومی با تغییر تابع ورودی (الف و ب) تغییر می‌کند. تنها در صورتیکه تابع ورودی بصورت تابع دیراک (ج) باشد تابع فرومی با تابع سیستم یکسان است.



نمودار-۲: تابع کار یک نفرین منفرد (الف) به صورت یک تابع تک پله ای است. تابع کار کلیه مجموع توابع کار (ب) نفرینها است. کمترین زمان گذر مربوط به نفرینهای سریع و فعال و بیشترین زمان گذر مربوط به نفرینهای کند و کم فعالیت است. میانگین زمانی فعالیت متوسط نفرینها را نشان می‌دهد. اندکس زمانی بر مسب تعریف مسامت زیر منمنی در فاصله بین دو زمان فوق تقسیم بر ارتفاع است.

جدول-۱: میانگین و انحراف معیار شاخصهای زمانی گذر پرتودارو

شاخص	ارگان	تمام کلیه	پارانشیم کلیوی
کمترین زمان گذر (ثانیه)		۱۵۸ ± ۳۸	۱۳۲ ± ۲۴
بیشترین زمان گذر (ثانیه)		۴۲۰ ± ۱۶۰	۳۶۰ ± ۱۰۹
میانگین زمانی (ثانیه)		۲۶۲ ± ۸۶	۲۰۵ ± ۳۵
ایندکس زمانی (ثانیه)		۱۲۰ ± ۶۸	۸۹ ± ۲۶

اگر فرضاً همه ملکولهای پرتودارو همزمان وارد کلیه شوند خروج آنها همزمان نخواهد بود. ملکولهایی که از نفرونهای سالم عبور میکنند سریعتر و ملکولهایی که از نفرونهای آسیب دیده عبور می کنند کندتر از کلیه عبور می کنند. کمترین زمان گذر مربوط به نفرونهای کاملاً سالم و بیشترین زمان گذر مربوط به نفرونهای کاملاً ناسالم است. میانگین زمانی متوسط زمان گذر پرتودارو را بدست می دهد. ایندکس زمانی در حقیقت حاصل تفریق میانگین زمانی و کمترین زمان است.

مواد و روشها

از ۳۰ داوطلب سالم (مرد ۲۱، زن ۹) در گروه سنی ۲۴-۵۰ سال بدون هیچگونه سابقه بیماری کلیوی جهت این تحقیق استفاده شد. این تعداد از میان ۳۶ نفر داوطلب انتخاب شدند. بقیه موارد به علت اختلاف قابل توجه کلیه چپ و راست، حرکت در حین تصویر برداری و رونوگرام مشکوک از مطالعه حذف شدند. به همه داوطلبان ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمایش ۲۵۰cc آب نوشانیده شد. تصویر برداری در وضعیت طاقباز (Supine)، زاویه دید از پشت، کلیه ها و قلب در میدان مفید دوربین (Siemens Basicam/Orbiter) با استفاده از همسوساز سوراخ موازی همه منظوره (low-nergy general-purpose parallel-hole collimator) و پنجره انرژی ۲۰٪ انجام گرفت. پس از تزریق وریدی MBq ۲۰۰-۳۰۰ پرتو داروی ^{99m}Tc-DTPA (در حجم ml ۰/۶ تا ۰/۴) مجموعاً ۱۳۴ تصویر (۶۴×۶۴ پیکسل) در دو مرحله خونرسانی (Perfusion)، ۱۶ تصویر ۲/۵ ثانیه ای و کارکرد (Function)، ۱۲۸ تصویر ۱۰ ثانیه ای برداشته شد.

یک بسته نرم افزاری کامل جهت پردازش داده ها به زبان MEDICL بر روی کامپیوتر متصل به دوربین (Microdelta) تولید گردید. صحت عملکرد و دقت نرم افزار فوق بوسیله فانتوم نرم افزاری دیگری که برای این منظور تولید شده بود مورد بررسی قرار گرفت. جهت انجام عمل واپیچ و محاسبه شاخصهای زمانی چهار ROI برای هر کلیه در نواحی زیررسم گردید.

ناحیه کلیه: با استفاده از تصویر ترکیبی ۲ تا ۳ دقیقه در مرز خارجی کلیه
 ناحیه لگنچه: با استفاده از تصویر میانگین در مرز میان لگنچه و پارانشیم کلیه
 ناحیه قلب: با استفاده از تصویر ترکیبی مرحله خونرسانی در ناحیه بطن چپ قلب
 ناحیه زمینه: در ناحیه زیر کلیوی
 برای هر یک از نواحی فوق منحنی فعالیت-زمان تولید و پس از یکسان سازی زمانی دو مرحله تصویر برداری با فیلتر دیجیتالی خاصی که به همین منظور طراحی گردیده بود (۱۱) توفه زدائی گردید. با تفریق منحنی لگنچه از کلیه، منحنی پارانشیم بدست آمد و با روش روتلند (۱۳،۱۲) شمارش زمینه داخل رگی (Intravascular background) از هر یک از منحنی های فوق کاسته شد. منحنی قلب (بطن چپ) به عنوان ورودی سیستم کلیه و پارانشیم کلیوی در نظر گرفته شد و عمل واپیچ با استفاده از روش ماتریس انجام گرفت. توابع کار کلیه و پارانشیم بطور مستقل محاسبه و با استفاده از آنها شاخصهای گذر پرتودارو استخراج گردید.

نتایج

یکی از مهمترین مسائل در استفاده از نرم افزارهای کلینیکی ارزیابی و اعتبار سنجی آنها قبل از بکار گیری عملی است. تولید نرم افزار کاربردی (Application software) در پزشکی هسته ای فرایندی پیچیده و

۲۰۵ " قرار می‌گیرد. حد فاصل دو بازه فوق که بطور تخمین شامل ۴٪ از موارد میشود را می‌توان مقادیر مشکوک در نظر گرفت که نیاز به شواهد بیشتر جهت قضاوت دارند. برآورد فاصله اطمینان (دامنه سالم و ناسالم) مشابه روش فوق برای سایر شاخصها بکار برده نشد. زیرا شرط اساسی تعیین فاصله اطمینان نرمال بودن توزیع داده هاست. آزمون تی (t-test) هیچ تفاوت معنی داری را مابین کلیه چپ و راست و همچنین مابین افراد مذکر و مؤنث نشان نداد.

بحث

رنو گرافی ساده ترین، سریعترین و مطمئن ترین روش ارزیابی کارکرد کلیه است. این روش کاملاً غیر تهاجمی است و میزان دز جذبی بیمار در مقایسه با سایر روشهای پرتو نگاری ناچیز (دوز مؤثر معادل عموماً کمتر از ۴ میلی سیورت) و به همین دلیل یکی از متداولترین آزمایشات تشخیصی اورولوژی است. با وجود همه محاسن، رنوگرافی دارای یک اشکال اساسی است و آن نسبی بودن نتایج است. شاخصهایی که بطور مستقیم از رنوگرام بدست می‌آیند مفهوم فیزیولوژیک ندارند و تنها در تشخیص افتراقی کارکرد کلیه چپ و راست و یا یک کلیه در دو آزمایش قابل استفاده هستند. علت این امر آنست که رنوگرام حاصل تلفیق رفتار کلیه، گردش خون و سرعت ورود پرتودارو به گردش خون است (۱). از نگاه ریاضیات، رنوگرام تابعی است حاصل از پیچش تابع کار کلیه و تابع ورودی آن (تغییرات غلظت پرتو دارو در ابتدای ورود به کلیه). بر اساس قوانین ریاضی رنوگرام در صورتی میتواند تابع کار کلیه در نظر گرفته شود که تابع ورودی بصورت تابع دیراک باشد. در عمل همواره سعی می‌شود که پرتودارو در حجم کم و سرعت (بولوس) تزریق گردد بطوریکه بتوان تغییرات آنرا در زمان تقریبی از تابع دیراک در نظر گرفت. هر چند در لحظه تزریق چنین فرضی تقریباً صادق است اما پرتو دارو پیش از رسیدن به کلیه باید از مسیر گردش خون کوچک از قلب بگذرد و سپس از طریق آنورت و سرخرگ کلیوی وارد کلیه گردد. در طی این مسیر نسبتاً طولانی پرتودارو در خون پراکنده میشود و در نتیجه هنگام ورود به کلیه نمی‌توان آنرا بصورت تابع دیراک در نظر گرفت. برای دستیابی به تابع کار کلیه دو

تخصصی است که نیاز به شناخت ماهیت داده ها، آشنائی کامل به روشها و آگاهی از اعتبار واقعی نتایج بدست آمده دارد. جهت انجام محاسبات این تحقیق چند نرم افزار از شرکتهای و مراکز تحقیقاتی مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. متأسفانه هیچیک از آنها دقت لازم برای این تحقیق را نداشتند. در این تحقیق زمان طولانی صرف انتخاب بهترین روش جهت نوبه زدائی، کاهش شمارش زمینه و انتخاب روش واپیچ گردید و بر این اساس نرم افزار لازم طراحی و سپس بوسیله قانتوم نرم‌افزاری اعتبارسنجی گردید. نتایج این اعتبارسنجی بطور جداگانه در حال بررسی برای چاپ است.

زمانهای گذر محاسبه شده برای کلیه و پارانشیم کلیوی در جدول ۱- خلاصه شده اند. بطور کلی شاخصهای محاسبه شده برای پارانشیم دارای انحراف معیار کوچکتری نسبت به شاخصهای کلیه می‌باشند. در وحله اول به نظر میرسید بواسطه شمارش بالاتر و نوبه کمتر در ناحیه کلیه نسبت به پارانشیم شاخصهای کلیوی باید به طور نسبی دارای انحراف معیار کمتر از پارانشیم

باشند. هرچند این استدلال به تنهایی صحیح است، اما باید به این نکته توجه داشت کلیه یک سیستم واحد نیست و از حداقل دو جزء متوالی تشکیل شده است. کلیه شامل پارانشیم و لگنچه است که شاخصهای هر کدام توزیع مربوط به خود را دارند. هر چند می‌توان توزیع این شاخصها را نرمال فرض کرد. اما توزیع برآیند دو بخشی و غیرنرمال و در نتیجه انحراف معیار بزرگ خواهد بود. جهت بررسی صحت این استدلال آزمون نرمالیتی (Shapiro-Wilk) بر روی تمام داده‌ها انجام گرفت. نتایج این آزمون نشان داد که شاخصهای پارانشیم کلیوی بیش از شاخصهای کلیوی از توزیع نرمال تبعیت می‌کنند. این نتیجه صحت توجه فوق را نشان می‌دهد. از میان شاخصهای محاسبه شده توزیع میانگین زمانی پارانشیم کلیوی بیش از همه به توزیع نرمال نزدیک است. بر این اساس با اطمینان ۹۵٪ می‌توان فرض کرد که میانگین زمانی گذر پرتوداروی مورد مطالعه از بافت پارانشیم یک کلیه سالم در محدوده $2 \times 35 \pm 205$ " قرار می‌گیرد. به همین ترتیب میانگین زمانی گذر این پرتودارو از یک کلیه ناسالم با اطمینان ۹۹٪ در خارج از بازه $3 \times 35 \pm$

روش متصور است.

در روش اول که آنرا روش مستقیم می توان نامید، پرتودارو باینستی مستقیماً در شریان کلیوی و بصورت بولوس تزریق گردد تا بتوان ورودی کلیه را بصورت تابع دیراک فرض کرد. صرفنظر از مشکلات اجرایی، این روش دارای یک محدودیت بزرگ است و آن بازگشت مجدد (Recirculation) پرتودارو به کلیه است. حتی در یک کلیه سالم و کاملاً فعال تمام پرتوداروی وارد شده به یکباره تصفیه نشده و بخش قابل توجهی از آن در خون باقی میماند که پس از یک گردش کامل دوباره به کلیه باز میگردد. بازگشت مجدد سبب می شود که نتوان ورودی را بصورت تابع دیراک نگهداشت. واضح است که ممانعت از بازگشت مجدد حداقل در مورد انسان امکان پذیر نیست.

روش دوم برای دستیابی به تابع کار کلیه استفاده از روش واپیچ است (۲). در این روش باید علاوه بر رنوگرام (به عنوان تابع خروجی کلیه) تابع ورودی آن نیز در دست باشد. برای این منظور بایستی یک ROI بر روی شریان کلیوی رسم کرد و منحنی فعالیت-زمان حاصل به عنوان تابع ورودی کلیه در نظر گرفته شود. در عمل منحنی حاصل از شریان کلیوی به علت پائین بودن شمارش دارای نوفه و آلودگی زمینه نسبتاً زیاد است و به همین دلیل غیر قابل استفاده در روش واپیچ است. روش واپیچ به شدت نسبت به نوفه حساس است و اندک نوفه سبب خطای قابل توجه در محاسبات می شود (۱۱). به همین دلیل اکثر محققان بجای شریان کلیوی از ناحیه بطن چپ قلب برای بدست آوردن تابع ورودی استفاده می کنند. هرچند منحنی فعالیت-زمان ناحیه قلب و شریان کلیوی کاملاً یکسان نیستند اما این اختلاف به اندازه ای نیست که سبب خطای قابل ملاحظه ای در کمی سازی بشود. مشکلی که در مورد ناحیه قلب وجود دارد آنست که متخصصین پزشکی هسته ای گاهی تمایل دارند که

حداقل قسمتی از مثانه بیمار نیز در میدان دید دوربین قرار داده شود. در این صورت اگر قد بیمار از متوسط بلندتر باشد امکان پوشش همزمان قلب و مثانه وجود نخواهد داشت. جهت رفع این مشکل برخی از محققین بجای قلب ناحیه کبد را مورد استفاده قرار داده اند. تجربیات ما نشان داده است که منحنی فعالیت-زمان کبد به علت تفاوت زیاد با منحنی شریان کلیوی

و وجود آلودگی زمینه سبب خطای چشمگیر در کمی سازی میشود.

یکی از مشکلات اساسی در استفاده از تکنیک واپیچ حساسیت بسیار زیاد آن به خطا بخصوص در نقاط ابتدائی منحنی ها است. هر خطائی در محاسبه یک نقطه سبب سرایت خطا در محاسبه نقاط بعدی می شود. از این نظر اجرای موفقیت آمیز تکنیک بسیار مشکل و نیاز به دانش کافی دارد. در حال حاضر فقط چند مرکز محدود در دنیا از این تکنیک در تشخیص های روزانه خود استفاده می کنند. هر چند در بسیاری از بسته های نرم افزاری پزشکی هسته ای بخشی به واپیچ اختصاص داده شده است اما عموماً این نرم افزارها فاقد صحت لازم در کاربرد عملی هستند. این مشکلات و عدم موفقیت ها در استفاده بالینی از تکنیک سبب شده است تا برخی از محققان اساساً امکان استفاده از این تکنیک را در رنوگرافی مورد شبهه قرار دهند (۱۷-۱۴). این گروه در اثبات نظر خود دلایلی نیز ذکر کرده اند. از جمله مهمترین دلایل غیر خطی بودن و غیر ثابت بودن رفتار کلیه ذکر شده است. در این مورد باید توجه داشت که در اکثر مطالعات زیستی رفتار سیستم مورد مطالعه بواقع خطی نیست اما برای سادگی محاسبات این رفتارها تقریباً خطی در نظر گرفته می شوند. کلیه نیز از این امر مستثنی نیست. کلیه بواقع یک سیستم خطی نیست اما میزان غیر خطی بودن تابع غلظت مواد آلاینده خون است. با توجه به مقدار فوق العاده کم پرتو داروی تزریق شده سیستم پالایش کلیوی بسیار از حالت اشباع خود فاصله دارد. لذا عموماً میتوان فرض کرد که با افزایش مقدار پرتوداروی تزریقی ارتفاع منحنی رنوگرام به همان نسبت افزایش می یابد و این دقیقاً به معنی خطی بودن رفتار کلیه است. واضح است که در مورد کلیه های به شدت کم کار فرض خطی بودن عموماً صادق نیست.

در طول ۳۰ تا ۲۰ دقیقه زمان تصویر برداری کلیه عموماً مانند یک سیستم ثابت عمل می کند مگر در موارد خاص مثل تزریق داروهای ادرارآور یا تخلیه ناگهانی لگنچه در اثر انقباض و فشار. این گونه موارد به آسانی قابل درک هستند لذا با فرض عدم وقوع آنها دلیلی وجود ندارد که رفتار کلیه را غیر ثابت بدانیم. بعلاوه اگر نتوانیم که رفتار کلیه را حتی برای چند

کار) نفرونها شکل پله ای دارد (نمودار-۲، الف). با این نگاه تفاوت تابع کار نفرونها تنها در عرض هر یک از پله ها خواهد بود. هر چه سرعت تصفیه گلومرولی بیشتر باشد عرض کمتر خواهد بود و بالعکس. با توجه به توزیع آماری سرعت تصفیه گلومرولی در نفرونها می توان ثابت نمود که برآیند فعالیت همه نفرونها (تابع کار کلیه) مشابه نمودار-۲، ب است. با توجه به شکل تابع کار کلیه مفاهیم کمترین زمان گذر، بیشترین زمان گذر، میانگین زمانی و اندکس زمانی به ساده گی قابل درک است.

مزیت عمده استفاده از این شاخصها بجای شاخصهای مستخرج از رنوگرام مفهوم فیزیولوژیک آنهاست. برای مثال میانگین زمانی بیان کننده سرعت متوسط گذر ملکولهای پرتودارو از کلیه است و بستگی به سرعت فیلتراسیون گلومرولی دارد. در حالیکه زمان رسیدن به قله در رنوگرام به عواملی چون سرعت ورود پرتودارو به کلیه دارد لذا مفهوم فیزیولوژیک آن کاملاً روشن نیست. در اثر تزریق نامناسب زمان رسیدن به قله رنوگرام می تواند چندین دقیقه به تأخیر افتد. پردازش آماری ما نشان می دهد که از میان شاخصهای مورد بحث میانگین زمانی پارانشیم کلیوی دارای بیشترین اعتبار است. پیشنهاد اساسی ما آنست که این شاخص در تفسیرهای روزمره بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

دقیقه ثابت و تقریباً خطی فرض کنیم نه تنها تکنیک واپیچ بلکه تمام روشهای کمی سازی مورد تردید قرار خواهند گرفت. فرض خطی و ثابت بودن همانقدر برای این تکنیک واپیچ ضروری است که برای سایر تکنیکهای کمی سازی. البته باید به این نکته اقرار داشت در برخی از موارد رفتار کلیه بطور آشکار از حالت خطی خارج میشود. اما این موارد کمتر از ۱۰٪ را شامل میشود. لذا عدم موفقیت در کاربرد تکنیک را باید به عدم موفقیت کاربر نسبت داد نه به ماهیت کار. بر اساس تجربه ما به شرط شناخت کافی از مشکلات و بکارگیری راه حل مناسب تکنیک واپیچ در حداقل ۹۰٪ از آزمایشات رنوگرافی قابل انجام است. به هر صورت باوجود مخالفتها همچنان محاسبه زمان گذر یکی از زمینه های اصلی در تحقیقات مربوط به کلیه در پزشکی هسته ای (۱۸،۱۷) می باشد.

کلیه عضوی است متشکل از حدود ۵ میلیون نفرون. هر نفرون برای خود تابع کار مستقلی دارد. شکل تابع کار هر نفرون بسیار ساده است. یک ملکول پرتودارو در لحظه ای از زمان وارد کلیه می شود. برای مدت زمان کوتاهی در کلیه می ماند و سپس از آن خارج می شود. در این حالت می توان فرض کرد که میزان اکتیویته درون یک نفرون از لحظه ورود یک ملکول پرتودارو تا لحظه خروج آن ثابت و پس از آن برابر صفر است. بنابراین منحنی فعالیت-زمان (تابع

منابع

- 1) Diffey B.L., Hall F.M., Piepsz A., Erbsmann F. Renal deconvolution and the poor injection. J Nucl Med 1978; 3:145-46.
- 2) Stephenson J.L. Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an indicator. Bulletin of Mathematical Biophysics 1948; 10:117-21.
- 3) Zieler K.L. Equation for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. Circ Res 1965; 16:309-21.
- 4) Lawson R.S. Application of mathematical methods- in dynamic nuclear medicine studies. Phys Med Biol 1999; 44:R57-R98.
- 5) Dimitrova NA, Dimitrov GV, Dimitrov AG. Calculation of spatially filtered signals produced by a motor unit comprising muscle fibres with non-uniform propagation. Med Biol Eng Comput 2001 Mar; 39(2):202-7.
- 6) Britton K.E., Maissey M.N., Hilson A.J.W. Renal radionuclide studies: Clinical nuclear medicine 2nd ed, Chapman and Hall, London 1991; 91-130.
- 7) Lassen N.A. Perl W. Tracer kinetic methods in medical physiology. Raven press New York, 1978.

- 8) Niemi A.J. On discrete deconvolution, *Med Biol Enginee* 1976; 14: 582-84.
- 9) Bererhi H. z-transform method for deconvolution as applied to the renogram. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 161-67.
- 10)Valentinuzi M.E., Montaldo Volachec E.M. Discrete deconvolution. *Med Biol Enginee* 1975; 13 :123-25.
- 11)Rajabi H., Pant G.S. Optimum filtration for time-activity curves in nuclear medicine. *Nucl Med Commun* 2000; 21(9):823-8.
- 12)Ruthland M. A single injection technique for subtraction of blood background in ¹³¹I-hippuran renograms. *Brit J Radiol* 1979; 52:134-37.
- 13)Martel A.L. Tindale W.B. Background subtraction in ^{99m}Tc-DTPA renography using mutiple background regions: a comparison of methods. *Nucl Med Commun* 1994; 15:636-642.
- 14)Kempi V., Sutton D.G. Estimating the diagnotic yields resulting from renography and deconvolution parameters: A logistic regression analysis. *J Nucl Med* 1995; 36(1): 147-52.
- 15)Russel C.D., Japanwalla M., Khan S., Scoot J.W., Dubovsky E.V. Techniques for measuring renal transit time. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1372-78.
- 16)Ham. H.R. Is renography suitable for deconvolution analysis? (Letter to the editor). *J Nucl Med* 1996; 37:403-4.
- 17)Kuyvenhoven J.D., Ham H., Piepsz A. Is deconvolution applicable to renography? *Nucl Med Commun* 2001; 22:1255-1260.
- 18)Bajen MT, Mora J, Grinyo JM, Castelao A, Roca M, Puchal R, Gonzalez J, Martin-Comin J. Study of renal transplant by deconvoluted renogram with ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine (Mag3). *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20(6):453-61.
- 19)Ruthland M. Mean transit times without deconvolution, reconsidered. *Nucl Med Commun* 2002 Jan; 23(1):91-6.