

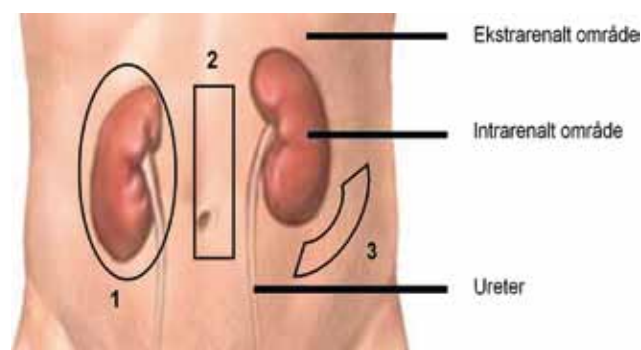
Baggrundsarealer og estimering af den relative renale funktionsfordeling

Artiklen er baseret på et bachelorprojekt udført i 2008 på Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk afdeling på Hvidovre Hospital. Formålet med projektet var at undersøge betydningen af baggrundsarealets indtegnning og placering på et scintigram på estimatet af den relative renale funktionsfordeling (RRF), og dermed konsekvensen for renografiens kategorisering som normal/grænsetilfælde/abnorm med henblik på renovaskulær hypertension. Undersøgelsens konklusion blev, at en automatisk generering af regionen medførte den højeste reproducerbarhed af estimatet. Når to perirenale regioner blev betragtet som reference, jf. figur 1, medførte en alternativ placering af arealet en systematisk afvigelse på estimatet af RRF på grund af et uakkurat skøn af baggrundsaktiviteten. Konsekvensen heraf blev, at en intrarenal region medførte en relativ stor andel af falsk positivt kategoriserede renografier, mens to inferolaterale regioner medførte en relativ stor andel af falsk negativt kategoriserede renografier.

DEN RELATIVE RENALE FUNKTIONSFORDELING

Renografien er en nuklearmedicinsk undersøgelse af nyrefunktionen, hvor patienten indgives et organspecifikt radioaktivt sporstof. Der foretages en dynamisk billedoptagelse af sporstoffets ekstraktion fra plasma og akkumulering i nyrene, idet mængden af radioaktivitet i det renale område over tid registreres. Den glomerulære filtrationsrate (GFR) er et udtryk for nyrefunktionen og angiver den hastighed, med hvilken nyren renser plasma for en given substans over glomerulus. Når der anvendes et sporstof, som udelukkende ekstraheres fra plasma ved glomerulær filtration, afspejler dets akkumulering i nyrene således GFR. Den samlede renale akkumulering af sporstoffet i en given periode er 100 %. Opdeles denne på hver nyres funktionsandel, fremkommer den relative renale funktionsfordeling (RRF), som optimalt er 50%/50% (referenceinterval (%): 50/50-56/44).

En type af undersøgelsen er Captopril-renografien, der er indikeret af sekundær hypertension. Denne kan være forårsaget af en stenosering af den renale arterie eller en af dens store forgreninger (renovaskulær hypertension). Den deraf følgende



FIGUR 1: BEGREBSDEFINITIONER

Den fysiske placering af de relevante områder i forhold til nyrene; (1) perirenalt område (2) interrenalt område (3) inferolateralt område.

renale hypoperfusion aktiverer renin-angiotensin-systemet, hvis overordnede formål er at opretholde en normal renal perfusion. Nyren kan helt eller delvist opretholde GFR på trods af det reducerede perfusionstryk, bl.a. via en vasokonstriktion. En generel konsekvens heraf bliver den omtalte systemiske hypertension.

Captopril er en såkaldt ACE-inhibitor, der medfører en inaktivering af renin-angiotensin-systemet. Ved indgivelse heraf vil der således ske et generelt blodtryksfald samt et fald i GFR i den stenoserede nyre. Dette kan observeres ved hjælp af renografien som en asymmetri i den renale akkumulering af det glomerulært filtrerede radiofarmaka, og resultatet bliver dermed en skævhed i RRF.

Et asymmetrisk aktivitetsoptag som resultat af Captopril-renografien er isoleret en sensitiv indikator for renovaskulær hypertension. Sensitiviteten kan forøges ved at supplere en abnorm Captopril-renografi med en konventionel renografi uden indgivelse af ACE-inhibitor. Ved at konstatere størrelsen af en eventuel difference i RRF mellem de to renografier, og dermed mellem nyrefunktionen med og uden ACE-inhibering, fortolkes undersøgelsen med henblik på en lav, intermediær eller høj sandsynlighed for renovaskulær hypertension. Jo større differencen er, desto højere er sandsynligheden. Således er såvel reproducerbarheden som akkuratessen af estimatet på RRF af betydning for undersøgelsens konklusion.

BAGGRUNDSAKTIVITET

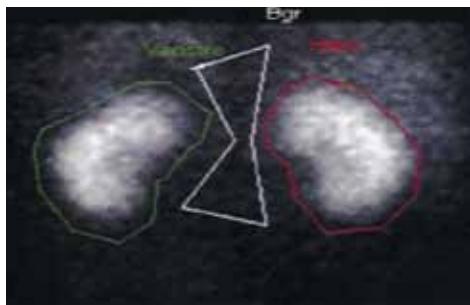
Den akkumulerede mængde sporstof skal registreres, før nyrene påbegynder udskillelsen til blæren. På dette tidspunkt er noget sporstof endnu ikke filtreret af glomerulus og forefindes

Af bioanalytiker //
Susanne Jonassen
Cytogenetisk sektion, Kromosomlab., Klinisk Genetisk Afdeling,
Rigshospitalet

Vejledere//
Inge Buch, underviser
Bioanalytikeruddannelsen København
Birte Lønborg-Jensen, bioanalytikerunderviser
Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital

FIGUR 2: ANVENDTE BAGGRUNDSREGIONER-AF-INTERESSE

Skitser af de anvendte baggrunds ROIs, og hvorledes de blev lagt på scintigrammerne i forhold til de renale ROIs.



(a) Manuel interrenal ROI

Vilkårligt areal. Manuelt placeret således at det overlappede aorte og vena cava inferior samt undgik pelvis og ureteres.

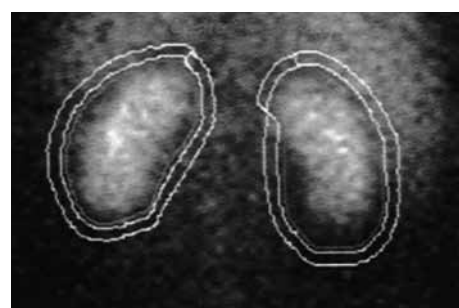
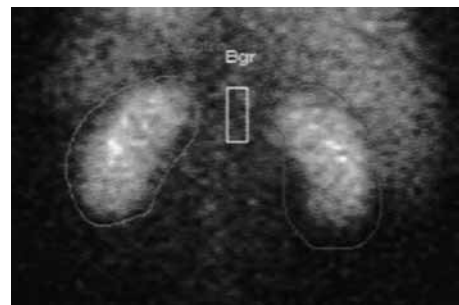


(c) Semi-automatisk inferolateral standard ROI

Semi-lunart inferolateralt areal; 2 pixels bredt og i en vinkel på 45°, automatisk placeret ved 90° – 180° på højre nyre, og 180° – 270° på venstre nyre. Afstanden til konturen af den renale ROI er 1 pixel i en række punkter langs profilen. Der blev justeret manuelt på placeringen såfremt der i andre punkter var sammenfald med den renale ROI.

(b) Semi-automatisk interrenal standard ROI

Rektangulært areal; 3x10 pixels, manuelt placeret således at det overlappede aorta og vena cava inferior samt undgik pelvis og ureteres.



(d) Automatisk perirenal standard ROI

Perirenalt areal; 2 pixels bredt, automatisk placeret i en afstand af 1 pixel fra den renale ROI.

i større eller mindre mængde i væv og organer. Denne nonspecifikke aktivitet, der er såvel intrarenal som ekstrarenal af intravaskulær og interstitiel karakter, betegnes baggrundsaktiviteten. For et glomerulært filtreret sporstof med en lav ekstraktionsfraktion kan denne udgøre 50 %-80 % af den totale ukorrigerede renale aktivitet. Baggrunden vil således introducere bias i den kvantitative måling af den akkumulerede renale aktivitet, såfremt der ikke korrigeres herfor. Betydningen er mere signifikant, des skævere funktionsfordelingen er, idet blodvolumen i en funktionsnedsat nyre reduceres, og den ekstrarenale baggrundsaktivitet forøges.

Aktiviteten over tid (counts/min) i det renale område registreres af et gamma-kamera. Efterfølgende kvantificeres henholdsvis det renale og baggrundens aktivitetsoptag ved at definere regioner-af-interesse (ROIs) på det resulterende scintigram, jf. figur 2, idet den akkumulerede aktivitet over tid i hver region kan beregnes. De renale ROIs indtegnes ofte manuelt langs nyrenes konturer med udeladelse af pelvis og ureter. Der er ikke konsensus med henblik på udformning og beliggenhed af baggrundens ROIs, men korrektionsprincippet er, at regionen størrelsesnormaliseres til den renale ROI, hvorefter aktiviteten subtraheres.

Pga. de varierende proportioner af interstitielle og vaskulære komponenter i hvert organ samt fra individ til individ er en estimering af den sande baggrund kompliceret. Målet er at definere en baggrunds-ROI, som er et kompromis mellem de forskellige strukturer med henblik på en approksimering. En række videnskabelige studier har resulteret i, at en international konsensus-komite anbefaler, at baggrundsarealet placeres som to perirenale ROIs, som inddrager et udsnit af alle struk-

turer i umiddelbar nærhed af den renale ROI. Denne lejring betragtes som et kompromis mellem andre alternativer (5).

METODE

Der blev udvalgt en stikprøve på 195 renografier. Renografierne blev bearbejdet på en Xeleris™ functional imaging Workstation (GE-Healthcare). Der blev anvendt den originale software (RENAL), som blev programmeret med henblik på de aktuelle krav. For samtlige renografier blev RRF ved dobbeltbestemmelse genberegnet ved anvendelse af standardiserede baggrunds-ROI, henholdsvis (a) et manuelt vilkårligt interrenalt, (b) et semi-automatisk standardiseret rektangulært intrarenalt, (c) et semi-automatisk standardiseret semi-lunart inferolateralt og (d) et automatisk standardiseret perirenalt, se figur 2. Der blev ikke ændret på andre parametre ved scintigrammerne end baggrundsarealets udformning og beliggenhed.

DATAANALYSE

For hver af de fire anvendte baggrunds-ROIs blev reproducerbarheden af estimatet på RRF udtrykt ved imprecisionen som standard-deviationen (SD) i enheden procent af differencen mellem to bestemmelser. En eventuel systematisk afvigelse i form af akkuratessen for de alternative baggrunds-ROIs blev vurderet ud fra middeldifferencen \pm inakkuratessen udtrykt som SD af differenserne i enheden procent mellem referenceestimatet og det alternative estimat.

Der blev foretaget en metodesammenligning mellem referencemetoden, der blev defineret som to perirenale ROIs, og hvert af de tre alternativer ved hjælp af lineær regressionsanalyse. På den baggrund var det muligt at vurdere størrelse og

retning af en eventuel konstant og proportional fejl mellem metoderne, og dermed den akkumulerede systematiske afvigelse. Regressionsanalysen blev udført for såvel venstre som højre estimerede funktionsandel, da den konstante fejl blev antaget at kunne variere hermed. Derved kunne det afgøres, om en baggrunds-ROI medførte en eventuel systematisk større fejl på den ene funktionsandel, som kunne forklare en generel afvigelse. Der blev optegnet tilhørende differensplot til vurdering af en mulig systematik i afvigelsen mellem metodernes estimater afhængigt af størrelsen af funktionssymmetri/-asymmetri.

Endelig blev renograferne opdelt i fire kategorier af estimatet på RRF (%): (1) 50/50-56/44: normal; (2) 57/43-59/41: grænseområde; (3) 60/40-69/31: abnorm og (4) 70/30-100/0: svært abnorm. Antallet af renografer i hver kategori for hvert anvendt baggrunds-ROI blev beregnet for en vurdering af stikprøvens fordeling.

RESULTATER

Med henblik på impræcisionen var denne for de perirenale ROIs optimal ($SD = 0$). De semi-automatiske typer havde en minimal impræcision ($SD < 1\%$), mens det manuelle interrenale areal medførte den dårligste reproducerbarhed ($SD < 2,5\%$). Der sås i disse tilfælde en stigende tendens i impræcisionen med stigende asymmetri i funktionsfordelingen.

Vedrørende akkuratessen, når de perirenale ROIs blev betragtet som reference, var den konstante systematiske afvigelse udtrykt ved middeldifferencen generelt større for de interrenale arealer end for det inferolaterale areal, se tabel 1. Samme var gældende for inakuratessen udtrykt ved SD, hvilken desuden generelt udviste en stigende tendens med stigende asymmetri i RRF.

Ud fra den lineære regressionsanalyse mellem de perirenale ROIs og det manuelle samt det semi-automatiske interrenale ROI kunne den systematiske afvigelse mellem estimererne på venstre funktionsandel forklares med en konstant fejl på henholdsvis -10 og $-11,6\%$. Dette indikerede størrelsesordenen af en underestimering i forhold til reference-værdien. For den højre funktionsandel var den manuelle metode ikke behæftet med en konstant fejl på estimatet, mens den semi-automati-

ske medførte en konstant fejl på $-2,8\%$. Metodesammenligningen konstaterede en proportional fejl på ca. 12% af referenceestimatet på såvel venstre som højre side ved den manuelle interrenale ROI, og ca. 14% ved den semi-automatiske interrenale ROI.

Ud fra differensplottene kunne det konstateres, at de interrenale ROIs systematisk underestimerede den venstre funktionsandel, når denne var $< 60\%$, og svagt overestimerede samme $> 60\%$. Korresponderende dette blev den højre funktionsandel $> 40\%$ tilsvarende overestimeret, og $< 40\%$ underestimeret. Størrelsen af differenserne var generelt stigende med øget asymmetri i RRF, se figur 3.

Den lineære regressionsanalyse mellem de perirenale og de inferolaterale ROIs viste at afvigelsen mellem estimererne kunne tilskrives en konstant fejl, der for venstre funktionsandel var af størrelsesordenen 7% og for højre funktionsandel 10% . Dette var ensbetydende med, at den inferolaterale ROI generelt overestimerede de individuelle funktionsandele i forhold til den perirenale ROI. Den proportionale fejl var ca. -17% af referenceestimatet. Ud fra differensplottet blev det skønnet, at den inferolaterale ROI i området for en venstre funktionsandel $< 40\%$ systematisk overestimerede denne og i området $> 40\%$ systematisk underestimerede den. Således blev den højre funktionsandel $< 60\%$ korresponderende overestimeret, og $> 60\%$ underestimeret, se figur 4.

Sammensætningen af stikprøven på de fire kategorier af RRF afhængigt af anvendt baggrunds-ROI blev illustreret ved hjælp af søjlediagrammer, se figur 5. Overordnet blev der iagttaget en markant forskydning i stikprøvens sammensætning afhængigt af anvendelsen af to individuelle arealer kontra det ene interrenale. Tendensen var, at stikprøven bevægede sig fra det normale område til en jævn fordeling over hele måleområdet med de interrenale ROIs. Der kunne i alle tilfælde konstateres nogen omrokering af referenceestimererne mellem kategorierne.

DISKUSSION

Med henblik på reproducerbarheden medførte den automatiske procedure den laveste impræcision. Hvad den manuelle og semi-automatiske procedure angår, vil de større kontraster i aktivitetsfordelingen ved en asymmetrisk renal funktion medføre, at en marginal ændring i arealet og/eller dets beliggenhed mellem to bestemmelser får relativt større betydning på estimatet. Det blev konstateret, at reproducerbarheden blev bedre, des mere automatiseret og standardiseret baggrundsarealet og dets lægning var.

Vedr. valget af den perirenale ROI som reference har blandt andre Moonen og Granerus (2) anført, at den ekstrarenale baggrund var afhængig af nyrernes position i forhold til leveren og andre abdominale organer, som kunne variere i størrelse og placering. De fandt, at den perirenale ROI, som tilpassede sig nyrernes form samt relative placering og afspejlede forskelle i aktivitetsniveauet af det omgivende væv, var et optimalt alternativ til estimering af baggrundsaktiviteten. Afhængigt af nyrernes lokalisering i abdomen inkorporerede den perirenale ROI automatisk mere eller mindre vaskulært samt interstitielt væv og ændrede dermed baggrundsaktiviteten i overensstemmelse med den faktiske baggrund (2,3).

TABEL 1: AKKURATESSE AF RRF

RRF kategori	Baggrunds ROI		
	Manuel interrenal	Semi-automatisk interrenal	Semi-automatisk inferolateral
50/50 – 56/44	**3,8±6,5	**4,1±6,1	**1,9±3,2
57/43 – 59/41	*3,5±8,0	2,3±5,8	*2,7±3,9
60/40 – 69/31	*4,3±9,3	*4,2±9,5	2,0±6,3
70/30 – 100/0	1,4±6,0	1,4±6,2	0,9±6,5

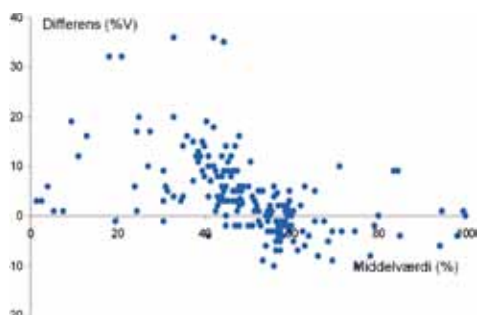
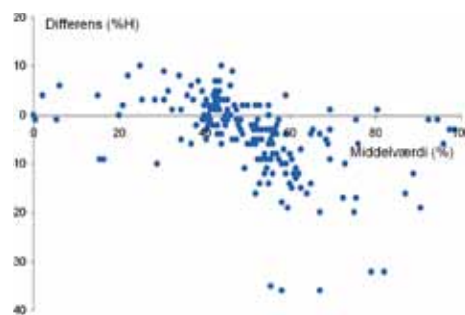
* Difference på middelværdier afviger signifikant fra 0 ($p < 0,05$)

**Difference på middelværdier afviger signifikant fra 0 ($p < 0,0001$)

Akkuratessen af RRF angivet ved middelværdien \pm SD i % af differenserne for bestemmelserne af venstre nyres funktionsandel mellem reference-metoden og den aktuelle baggrunds ROI opdelt på RRF kategorier.

FIGUR 3. DIFFERENS PLOT

Plot af differensen mellem to bestemmelser mod de to bestemmelses middelværdi mellem den perirenale og den semi-automatiske interrenale ROI.

**(a)** Differensplot for venstre renale funktionsandel**(b)** Differensplot for højre renale funktionsandel

På det grundlag var en generel konstant systematisk afvigelse på estimererne af RRF at forvente, jf. tabel 1. Årsagen til stigende inakkeratesse med øget asymmetri i RRF skal formodentligt findes i, at de interrenale og inferolaterale regioner ikke evner at tilpasse sig de ændringer, som en asymmetrisk funktionsfordeling medfører i baggrundsaktivitetens sammensætning.

I forbindelse med regressionanalysen for de interrenale ROIs var fejlene modsatrettede for venstre funktionsandel, mens højre andel primært blev påvirket af den proportionale fejl. Det interrenale areal er beliggende over aorta og vena cava inferior og afspejler dermed især den vaskulære komponent. Det er karakteristisk, at højre nyre er beliggende ved leveren, og at miltens indflydelse på baggrunden for venstre nyre er begrænset i forhold hertil. Ud fra tanken om individuel korrektion baseret på den enkelte nyres faktiske baggrundsaktivitet er korrektionen med en primært vaskulær baggrund på venstre nyre således for stor. Dette vil forklare den generelle tendens til underestimering af venstre funktionsandel, samt at regressionanalysen ikke afspejler en signifikant konstant fejl på estimatet af den højre funktionsandel.

Resultaterne indikerer, at når den venstre funktionsandel er $> 60\%$, og den højre $< 40\%$ udlignes baggrundsarealets mangler pga. forskydninger i den individuelle baggrund. I forbindelse med lavere funktion af den højre nyre får den ekstrarenale

baggrundsaktivitet større betydning i forhold til den intrarenale vaskulære. Overkorrektionen af den venstre renale ROI vil tilnærme sig nul, idet den vaskulære komponent får relativt større betydning.

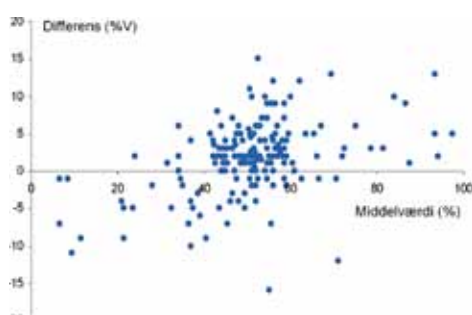
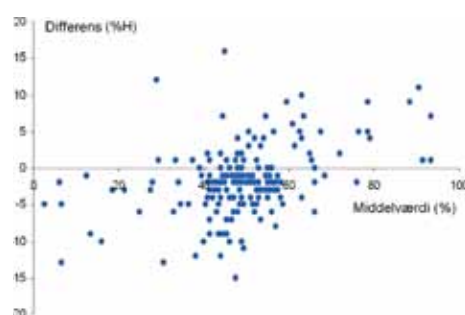
Dette resultat underbygges af Moonen og Granerus (3), der konkluderede, at den interrenale ROI forårsagede en signifikant systematisk fejl i estimeringen af RRF på grund af den eksisterende venstre/højre sideforskel i baggrundsaktiviteten, som regionen ikke tog højde for. Generelt blev der overkorrigeret på grund af en overestimering af den intrarenale vaskulære komponent og en underestimering af det ekstrarenale interstitielle element. Overkorrektionen var udpræget på venstre side.

Regressionanalysen for den inferolaterale ROI viste, at der på begge funktionsandele blev introduceret såvel en konstant fejl som en proportional fejl. Det er formodentligt det inferolaterale areals manglende hensyn til den vaskulære bestanddel, der afspejles i regressionsligningens konstante overestimering. Som det fremgår af figur 4, manifesteres underkorrektionen for den vaskulære komponent i særdeleshed for højre nyre, jf. leverens beliggenhed. Dette medførte en overestimering af funktionsandelene $< 60\%$ i størrelsesordenen $0-15\%$, og en korresponderende underestimering af den venstre andel $> 40\%$.

Vedrørende det inferolaterale areal konstaterede Moonen og

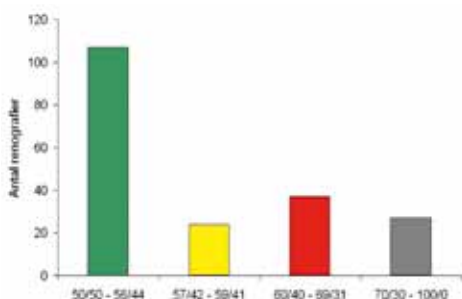
FIGUR 4. DIFFERENS PLOT

Plot af differensen mellem to bestemmelser mod de to bestemmelses middelværdi mellem den perirenale og den semi-automatiske inferolaterale ROI.

**(a)** Differensplot for venstre renale funktionsandel**(b)** Differensplot for højre renale funktionsandel

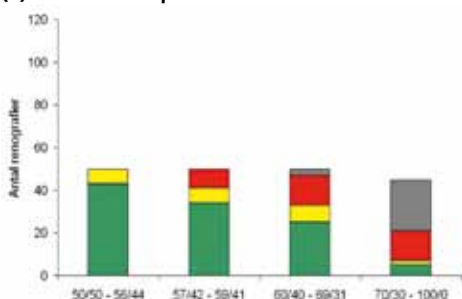
FIGUR 5. STIKPRØVENS FORDELING PÅ RRF-KATEGORIER AFHÆNGIGT AF ANVENDT BAGGRUNDS ROI

Antallet af bestemmelser i RRF-kategorierne normal – svært abnorm afhængigt af typen af anvendt baggrundsareal. Udgangspunktet er stikprøvens fordeling ved anvendelsen af den perirenale ROI, der udgør referenceregionen. For de øvrige ROIs er stikprøvens sammensætning illustreret som en omrokering af reference-renografierne.



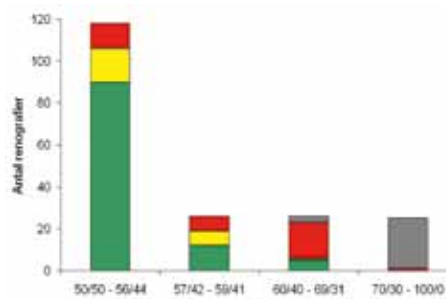
RRF KATEGORI

(a) Automatisk perirenal ROI



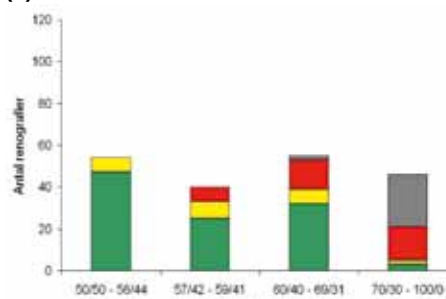
RRF KATEGORI

(c) Manuel interrenal ROI



RRF KATEGORI

(b) Semi-automatisk inferolateral ROI



RRF KATEGORI

(d) Semi-automatisk interrenal ROI

Granerus (3) og Peter et al (4), at det underestimerede den vaskulære komponent og dermed baggrundsaktiviteten generelt. I særdeles evnede den inferolaterale ROI ikke at kompensere for indflydelsen af leveren på højre side. Siden blev det bl.a. af Martel et al (1) anvendt i kombination med et kardialt ROI som repræsentant for den vaskulære bestanddel, hvilket medførte en bedre akkuratasse.

Med henblik på stikprøvens sammensætning på kategorierne af RRF afveg denne betydeligt fra reference-stikprøven, illustreret ved figur 5a, ved anvendelse af de interrenale ROI. Dette grunder i den tidligere påviste systematiske afvigelse mellem estimerne. Først og fremmest faldt kategorien af normale renografier betragteligt, jf. figur 5c og 5d. Størstedelen blev kategoriseret som grænsetilfælde, men ca. 30 % af de normale reference-estimer blev grupperet som abnorme/svært abnorme. Det er en væsentlig pointe, at gruppen af normale renografier bestemt med den interrenale ROI kun bestod af normale renografier og grænsetilfælde, og at ingen abnorme renografier blev klassificeret som værende normale. Ligeledes må det bemærkes, at alle svært abnorme renografier forblev abnorme. Således var den største svaghed ved den interrenale ROI, at 30 % af de normale renografier/ grænsetilfælde blev kategoriseret som abnorme og dermed falsk positive svar.

Med henblik på de inferolaterale ROIs forblev stikprøvens antalsmæssige fordeling cirka som ved anvendelse af de perirenale ROIs men med nogen omrokering, jf. figur 5b. I modsætning til den interrenale ROI omfattede den normale kategori for det inferolaterale areal også abnorme referencerenografier i størrelsesordenen 32 %. Yderligere 19 % blev kategoriseret

som grænsetilfælde. Omvendt blev 5 % af de normale – og grænsetilfælde kategoriseret som abnorme, mens samtlige svært abnorme renografier blev kategoriseret som abnorme. Således var den største svaghed i forbindelse med den systematiske fejl på estimatet ved den inferolaterale ROI, at en forholdsvis stor andel abnorme renografier blev kategoriseret som normale/grænsetilfælde, og dermed falsk negative svar. □

Referencer:

- 1 Martel, A. L. et al. (1994). *Background subtraction in 99Tcm-DTPA renography using multiple background regions: a comparison of methods. Nuclear Medicine Communications*, 15, 636-642.
- 2 Moonen, M. & Granerus, G. (1991). *Effects of extra-renal background subtraction and kidney depth correction in the measurement of GFR by gamma camera renography. Nuclear Medicine Communications*, 12, 519-527.
- 3 Moonen, M. & Granerus, G. (1992). *Subtraction of extra-renal background in 99mTc-DTPA renography: comparison of various regions of interest. Clinical Physiology*, 12, 453-461.
- 4 Peters, A. M. et al. (1988). *Appropriate selection of background for 99Tcm-DTPA renography. Nuclear Medicine Communications*, 9 (12), 973-85.
- 5 Prigent, A., et al. (1999). *Consensus Report on Quality Control of Quantitative Measurements of Renal Function Obtained from the Renogram: International consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. Seminars in Nuclear Medicine*, XXIX (2), 146-159.