



**UNIVERSITATEA „BABEŞ – BOLYAI” CLUJ – NAPOCA
FACULTATEA DE ŞTIINŢA ŞI INGINERIA MEDIULUI**



**ASPECTE BIOFIZICE ŞI DE RADIOPROTECŢIE ÎN
INVESTIGAŢIILE DINAMICE ALE FICATULUI ÎN MEDICINA
NUCLEARĂ**

REZUMATUL TEZEI DOCTORALE

Doctorand : Cioban (Pîgleşan) Cecilia-Diana

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Constantin Cosma

CUPRINS

Introducere.....p3.

SELECȚIE BIBLIOGRAFICĂ

I. Aparatura de medicină nucleară.....p5

I.1 Camera de scintilație.....p5

I.2 Principiu generatori de uz medical - Generatorul de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ p5

I.3 Camera de scintilație SPECT Orbiter Siemens.....p6

II. Caracteristici ale produselor radiofarmaceutice.....p7

III Investigații scintigrafice hepatice clasice.....p8

III.1 Scintigrafia dinamică hepato-biliară.....p8

III.2 Scintigrafia hepatică cu radiocoloizi.....p9

III.3 Recto-portoscintigrafia.....p10

CONTRIBUȚII PERSONALE

IV Utilizarea neconvențională a unor radiotrasori pentru reintroducerea scintigrafiei dinamice hepato-biliare(SDHB) și a scintigrafiei hepatice (SH).....p11

IV.1 Justificarea practică a obiectivelor propuse.....p11

IV.2 Studiul compoziției chimice, a radiochimiei, al dozimetriei și al farmacocineticii $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Tetrofosmin pentru utilizarea acestuia SDHB.....p12.

IV.3 Rezultate obținute și discuții.....p13

IV.4 Utilizarea $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Nanocoll la realizarea scintigrafiei hepatice..... p18

IV.5 Rezultate obținute și discuții.....p20

V. Observații asupra formei curbelor dinamice obținute la recto-portoscintigrafie și angioscintigrafia hepatică.....p22

V.1 Studiu asupra formulei de calcul a indicelui de șunt calculat pentru cazurile normale la recto-portoscintigrafie.....p24

VI Concluzii finale.....p26

Cuvinte cheie:

medicină nucleară, scintigrafie dinamică hepato-biliară, scintigrafie hepatică, recto-portoscintigrafie, radiotrasor, radiofarmaceutic, Tetrofosmin, Nanocoll

***Numerotarea figurilor este cea folosită în teză

Introducere

Descoperirea radioactivității naturale în anul 1896 a marcat omenirea prin apariția unui domeniu nou al științei și anume fizica nucleară.

Odată cu evoluția cercetărilor au apărut nenumărate aplicații practice ale fizicii nucleare ce au reușit să influențeze aproape toate sectoarele de activitate, medicina fiind printre primele care s-a bucurat de beneficiile noilor descoperiri.

Nevoia de a stabili diagnostice medicale cu o cât mai mare acuratețe a accentuat dorința de a putea vizualiza diverse organe și structuri interne ale organismului uman prin mijloace neinvazive, fapt ce a generat în ultimii cincizeci de ani o evoluție uimitoare a unui domeniu care s-a impus de-a lungul anilor sub numele de imagistică medicală.

Una dintre metodele care se pretează acestui scop este marcarea organelor interne cu un anumit izotop și apoi vizualizarea acestora cu o aparatură specifică de detecție, metodă ce a prins contur după anii de început ai fizicii nucleare când s-au pus în evidență proprietățile fizice ale radionuclizilor.

Medicina nucleară ca ramură a imagisticii medicale ce presupune vizualizarea organelor interne în urma marcării acestora cu un radionuclid, urmată de reconstrucția imaginii cu ajutorul unei aparaturi de detecție a radiației gamma, a evoluat odată cu diversificarea aparaturii de detecție a radiațiilor și a găsirii izotopilor cu calități corespunzătoare acestui scop și s-a impus prin tehnicile de diagnostic in vivo și in vitro.

Din anul 1996 m-am alăturat echipei Laboratorului de Medicină Nucleară al Spitalului Clinic de Adulți Cluj-Napoca condusă de Prof.Dr.Sabin Cotul.

Am avut deosebita onoare de a face primii pași în meseria de fizician de medicină nucleară condusă de cei care au înființat prima unitate de acest gen din Cluj-Napoca și au creat o adevărată școală în acest domeniu.

Deschiderea către nou și spre cercetarea continuă existentă în laboratorul nostru au contribuit la menținerea medicinei nucleare ca o ramură importantă în domeniul imagisticii medicale, deși în ultimii ani s-au dezvoltat multiple posibilități de investigație neinvazivă a organelor interne.

Un exemplu în acest sens sunt studiile continue asupra datelor oferite de scintigrafiile dinamice hepatice, care în prezent se efectuează în țara noastră numai în laboratorul nostru și care aduc informații de natură funcțională a ficatului pe lângă cele de natură morfologică.

Tradiția asupra cercetării tuturor informațiilor oferite de scintigrafiile dinamice hepatice a început odată cu studiile domnului Prof.Dr Sabin Cotul, studii ce s-au concretizat în mai multe cărți și publicații naționale și internaționale.

Cercetările asupra acestor investigații au fost continuate de către dr.Mircea Dragotescu cu o serie de publicații și articole de nivel național și internațional la o parte dintre acestea având onoarea să fiu coautor.

Dificultatea de interpretare a investigațiilor scintigrafice dinamice și realizarea relativ dificilă ce depinde de o echipă de lucru sincronizată, au dus în timp la micșorarea numărului de unități de medicină nucleară ce le efectuează.

Această situație s-a resimțit și pe piața de radiofarmaceutice care în ultimii ani nu a mai oferit o gamă de produse farmaceutice necesare realizării investigațiilor scintigrafice hepatice.

Cererea de scintigrafii dinamice hepatice venită din partea medicilor clinicii noastre și a altor clinici din orașul nostru m-a determinat să studiez posibilitatea de a efectua astfel de examinări utilizând neconvențional radiofarmaceuticele comercializate în prezent în țara noastră.

Acest studiu urmărește reintroducerea în practica clinică a două tipuri de examinări scintigrafice hepatice: scintigrafia dinamică hepato-biliară și scintigrafia hepatică cu radiocolizi.

În acest scop am studiat bibliografia din domeniu, proprietățile farmacocinetice ale produselor radiofarmaceutice pe care le-am avut la dispoziție, compoziția chimică a acestora, precum și datele de dozimetrie, urmate de stabilirea unui protocol de lucru.

Respectarea normelor de radioprotecție și aspectele economice implicate în realizarea scintigrafiilor dinamice hepatice cu noile tipuri de produse farmaceutice propuse spre utilizare au fost preocupări continue pe durata cercetărilor.

Toate imaginile scintigrafice prezentate în această lucrare sunt obținute în cadrul laboratorului nostru de către aceeași echipă condusă de dr.Mircea Dragotescu, coordonator al activității laboratorului, medic primar de medicină nucleară, doctor în medicină.

Interpretările imaginilor scintigrafice și considerațiile de natură medicală au fost făcute de către dr. Mircea Dragoteanu.

Pe lângă reintroducerea în practica clinică a investigațiilor menționate am contribuit la desfășurarea unui studiu cu scopul de a explica aspectul curbelor recto-portoscintigrafice din punct de vedere al fenomenelor biofizice și asupra modului de calcul a indicelui de șunt porto-cav.

I. Aparatura de medicină nucleară

I.1 Camera de scintilație-alcătuire

Camera de scintilație reprezintă ansamblul de aparate ce permite detecția radiației gamma emisă de o sursă și reconstrucția imaginii acelei surse de radiație prin identificarea spațială a punctelor din care radiațiile au fost emise, fiind compusă din detectorul propriu-zis și instalația auxiliară. (Mateescu Ghe., 2000)

Tehnica de efectuare a imaginilor scintigrafice are ca scop reconstrucția bidimensională sau tridimensională (în cazul tomografiilor) a imaginii unui anumit organ sau țesut în urma marcării acestuia cu un produs radiofarmaceutic (PRF), acest lucru fiind posibil în urma reconstituirii biodistribuției izotopului respectiv într-un volum dat.

În detector are loc procesul de interacțiune în care particula incidentă își cedează energia parțial sau total, iar instalația auxiliară transformă informația furnizată de detector într-o mărime accesibilă (curent electric sau pulsuri).

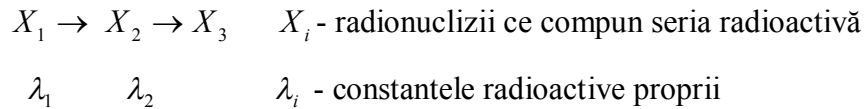
I.2 Principiu generatori de uz medical - Generatorul de $^{99}Mo / ^{99m}Tc$

Generatorii sunt obținuți știindu-se faptul că dezintegrarea unui număr mare de radionuclizi nu duce la elementul stabil într-o singură etapă, acest lucru realizându-se într-o succesiune de pași, fiecare fiind caracterizat de un timp de înjumătățire propriu, corespunzător noului radionuclid obținut. (Mateescu Ghe., 2000)

Radionuclidul de la care se pornește se numește părinte, cel obținut într-o etapă intermediară se numește descendent, ultimul element din lanț fiind elementul considerat stabil (fiind caracterizat de un timp de înjumătățire foarte lung).

Generatorul de uz medical este un sistem care produce în mod constant un izotop gamma radioactiv, de viață relativ scurtă, acesta fiind obținut ca descendent. (Mateescu Ghe., 2000)

O serie radioactivă ce caracterizează un generator de uz medical se reprezintă ca:



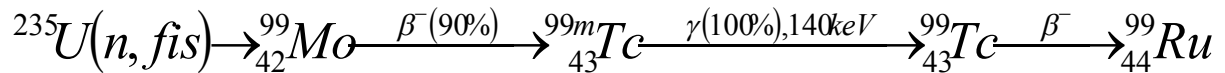
în această serie al treilea nucleu fiind stabil. (Mateescu Ghe., 2000)

Având în vedere constantele radioactive proprii, situația caracteristică unui generator de uz medical este cea a echilibrului următor în care între acestea există relația $\lambda_1 < \lambda_2$.

În anul 1958 Walter Tucker și Margaret Green au realizat practic primul generator de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, acesta devenind în timp cel mai utilizat generator de uz medical datorită atât proprietăților fizice optime cât și a celor de a forma compuși organici cu tropism pentru diverse organe ale tehnēiului.

Tehnologia de realizare a generatorilor de uz medical este relativ simplă și se bazează pe eluția unei coloane cromatografice realizată dintr-un material poros (de obicei alumină - Al_2O_3), care absoarbe izotopul părinte, izotopul de interes medical (descendentul), fiind extras prin spălare cu un solvent organic (de obicei ser fiziologic – soluție de NaCl în apă distilată, cu o concentrație de 9‰).

Seria radioactivă care conduce la obținerea 99m-tehnēiului este următoarea:



$^{99m}_{43}\text{Tc}$ are un timp de înjumătățire de 6,05h și se dezintegrează în proporție de 98,6% prin emisie de cuante gamma cu energia de 140keV.

Aparatură utilizată la realizarea tezei

I.3 Camera de scintilație SPECT Orbiter Siemens

Camera de scintilație SPECT Orbiter Siemens din dotarea laboratorului nostru este fabricată în anul 1994 de către Siemens Medical Systems Inc. USA.

Scintigrafiile hepatice: dinamice, statice, tomografice – ca obiect de studiu în realizarea tezei de doctorat - necesită utilizarea unui colimator Hi Res Paralel cu dimensiunile fantelor calibrate pentru energia de 140KeV.

Cristalul de scintilație din NaI impurificat cu Tl are un diametru de 40cm, pe suprafața căruia se găsesc un număr de 37 fotomultiplicatori.

Sistemul spectrometric permite o lărgime a peck-ului energetic de $\pm 5\%$.

Achiziția imaginilor scintigrafice precum și prelucrarea informațiilor se realizează cu un calculator Power MacIntosh, programul utilizat ICON, fiind dedicat acestui tip de aplicații medicale (achiziție și prelucrare a imaginilor). (Manual tehnic al camerei de scintilație Pho Gamma SPECT Orbiter Siemens)

II. Caracteristici ale produselor radiofarmaceutice

Izotopul gamma radioactiv ajunge în organul țintă prin intermediul unui produs farmaceutic de care este legat, acel produs având caracteristicile unui medicament cu tropism pentru organul sau țesutul de studiat. (Cotul S, 1988)

Compușii chimici astfel marcați devin produse radiofarmaceutice (PRF) și pot fi folosiți atât pentru investigații în scop diagnostic, cât și în scop terapeutic.

Informațiile de natură morfologică sau funcțională obținute cu ajutorul PRF depind de farmacocinetica PRF, de tropismul pentru anumite organe și constituie o sursă de informații prețioasă în stabilirea unui diagnostic corect.

Procesele biofizice de transport a produselor radiofarmaceutice până în organul de interes medical și de cele de fixare vor determina tipurile de investigații ce se pot efectua asupra organului respectiv. Principalele mecanisme care intervin în localizarea anumitor PRF în diferite organe sunt :

1. Transportul activ - în cadrul căruia PRF conține substanțe metabolizate în mod uzual în organul de studiat

2. Transportul pasiv – are loc fără consum energetic în sensul gradientului de concentrație (dinspre compartimentul cu concentrație mare înspre compartimentul cu concentrație redusă)

Transportul pasiv implică microtransportul caracteristic moleculelor mici, ionilor, gazelor și macrotransportul pentru particule cu dimensiuni mai mari.

Din categoria microtransportului fac parte difuzia simplă, difuzia favorizată, transportul prin canale ionice și pori.

Din categoria macrotransportului fac parte fagocitoza și pinocitoza.

III. Investigații scintigrafice hepatice clasice

III.1 Scintigrafia dinamică hepato-biliară

Principiul clasic pe care se bazează realizarea scintigrafiei dinamice hepato-biliare este urmărirea farmacocineticii anumitor compuși liposolubili și anioni organici ce nu pot fi evacuați din organism pe cale renală sunt preluați din circulație prin transport activ de celulele hepatocite ale parenchimului hepatic, urmând apoi traseul de evacuare al bilei, în competiție cu aceasta, prin căile biliare intrahepatice, vezica biliară, duoden și intestinul subțire. (Cotul S, 1988; Grigorescu M, 2009)

Compusul dedicat pentru scintigrafia clasică hepato-biliară este HIDA: diethylphenyl-carbamoylmethyl/-iminodiacetic acid, care în urma reacției de legare de ^{99m}Tc formează un produs ce poate fi injectat intravenos pacienților. (Prospect tehnic HIDA)

Curbele dinamice normale indică o creștere progresivă a activității pe unitatea de arie la nivelul ficatului urmată de o scădere în momentul în care bila se acumulează la nivelul colecistului.

Creșterea activității la nivel intestinal are loc în momentul în care bila marcată radioactiv ajunge la acest nivel din colecist prin căile biliare extrahepatice.

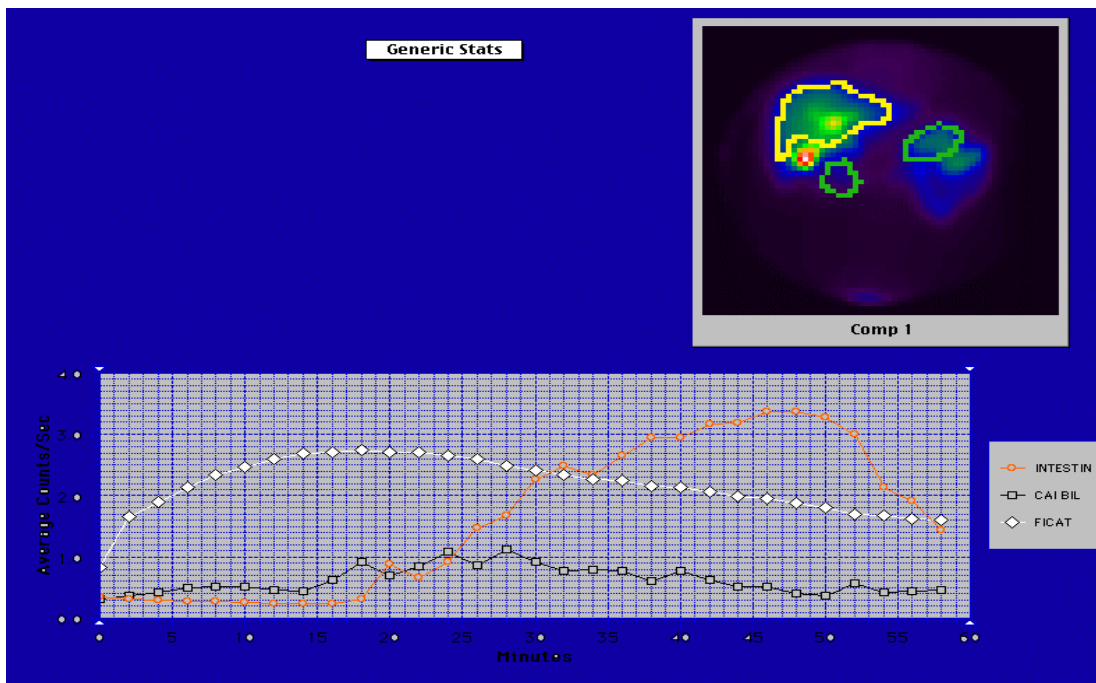


Fig. III 3.1 Scintigrafie dinamică hepato-biliară cu ^{99m}Tc -HIDA cu reprezentarea grafică a curbelor dinamice obținute pe ficat, căi biliare și intestin

III.2 Scintigrafia hepatică cu ^{99m}Tc - fitat de sodiu

Principiul pe care se bazează această investigație este reprezentat de capacitatea celulelor Kupffer ale ficatului de a extrage din circulație substanțele cu aspect particulat ce ajung la acest nivel și de a îngloba aceste substanțe prin procesul de fagocitoză.

Fagocitoza este din punct de vedere biofizic un fenomen de transport pasiv în cadrul căruia particulele coloidale sunt interceptate de celulele macrofage ale sistemului respectiv, fiind un fenomen de macrotransport.

^{99m}Tc - fitat-ul de sodiu devine coloid in vivo (după injectarea intravenoasă), în urma legării de ionii de Ca^{2+} din sânge, fiind rapid extras din circulație de către celulele Kupffer ale ficatului. (FYTON – Prospect tehnic)

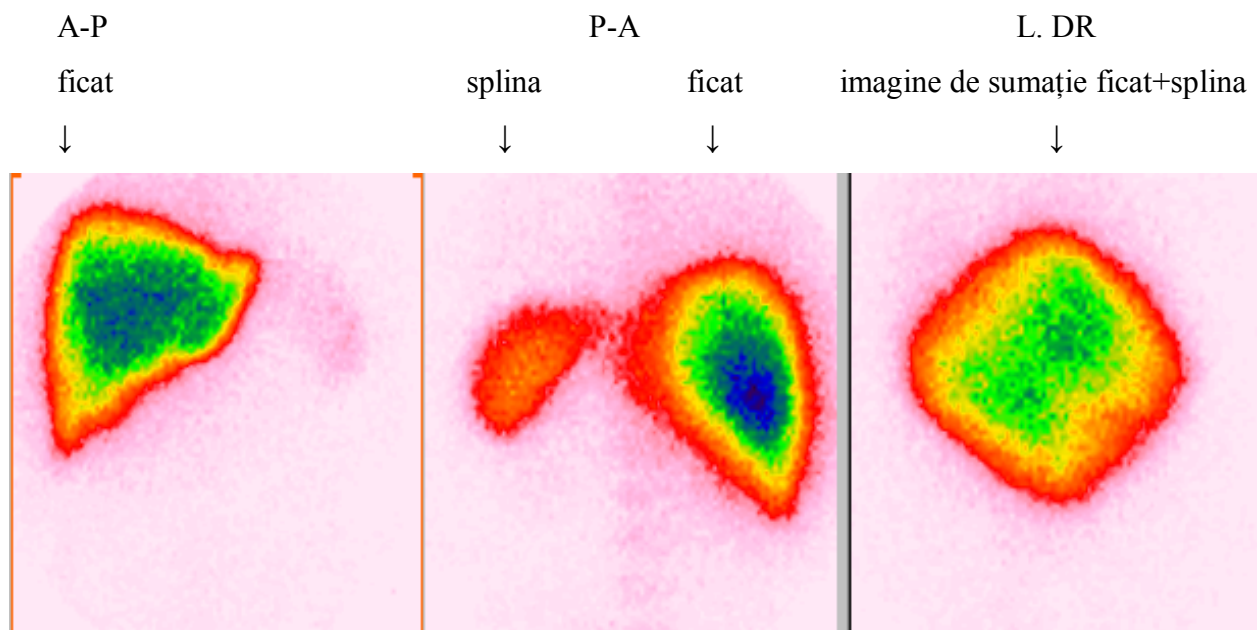


Fig III.4.2.1 Scintigrafie hepatică planară cu ^{99m}Tc - fitat de sodiu în incidențele A-P, P-A, L.Dr

Angioscintigrafia hepatică clasică presupune injectarea intravenoasă în bolus la plica cotului a unei doze de 260-370MBq (7-10mCi) de ^{99m}Tc - fitat de sodiu, achiziția de imagini în regim de dinamică rapidă fiind începută simultan cu injectarea, cu baza de timp de o imagine pe secundă, timp de un minut. (Grigorescu M, 2009; Dragoteanu M, 2004)

Indicele de perfuzie arterială hepatică se calculează pe considerentul că bolusul arterial pătrunde practic simultan în rinichi și ficat datorită emergenței foarte apropiate la nivelul aortei a arterelor renale, respectiv a arterei hepatice. Afluxul de traser provenit exclusiv din artera

hepatică se regăsește în segmentul arterial, aportul suplimentar din vena portă fiind indicat de segmentul corespunzător intervalului situat imediat după peak-ul renal (Fig.III.4.1.1). (Dragoteanu, 2004)

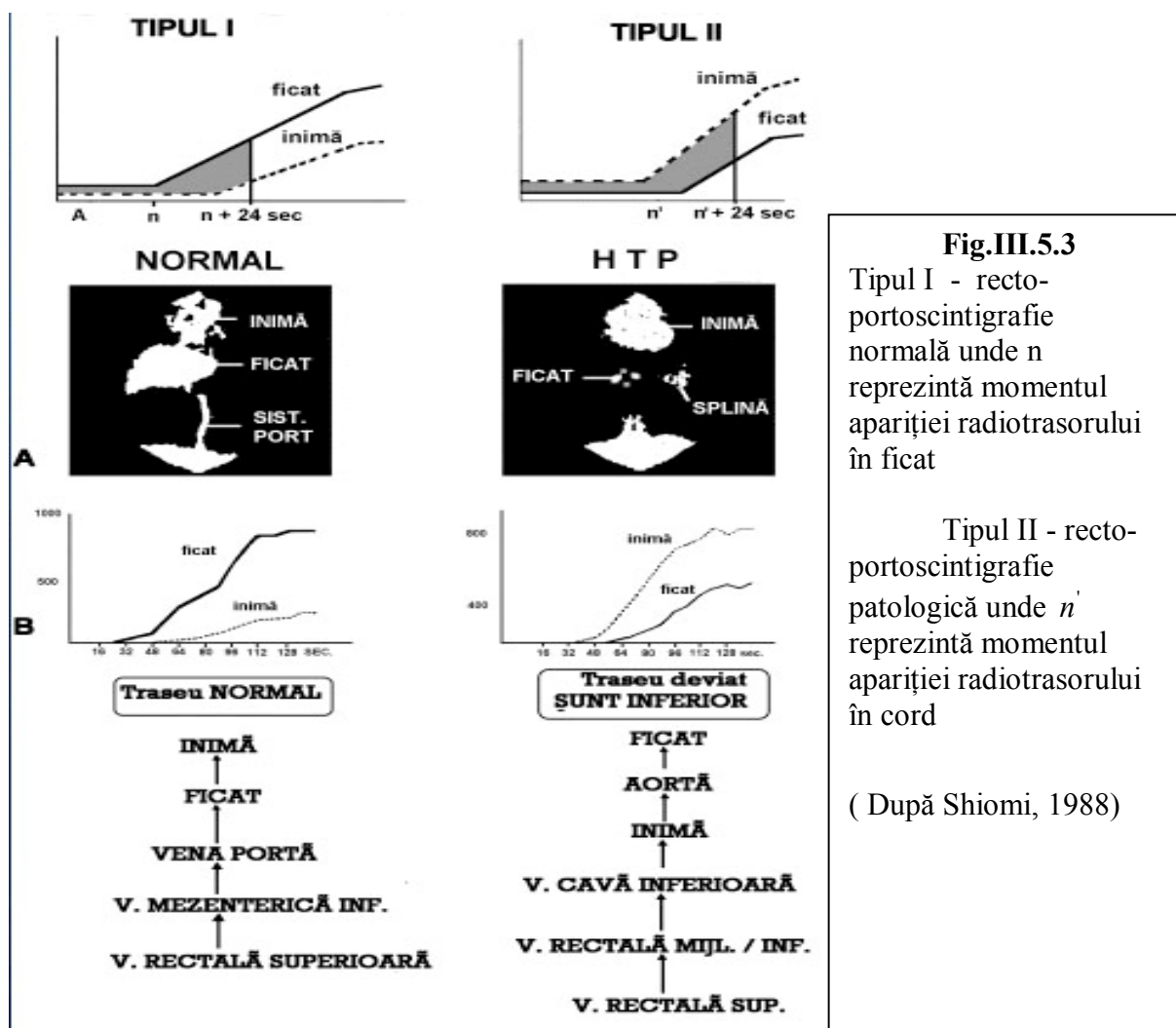
Valorile normale ale acestui parametru sunt situate între 25-40%.

III.3 Recto-portoscintigrafia

A fost elaborată ca o metodă de evaluare a șunturilor apărute între vena portă și vena cavă în cadrul hepatopatiilor cronice difuze, pentru stabilirea stadiului afecțiunii.

Examinarea recto-portoscintigrafică cu ^{99m}Tc - pertechnetat a fost introdusă în cadrul laboratorului nostru în anul 1985 de către Prof.Dr.Cotul Sabin.

Shiomi și colab. au descris în 1988 două modele pentru recto-portoscintigrafie: normal și patologic.



CONTRIBUȚII PERSONALE

IV Utilizarea neconvențională a unor radiotrasori pentru reintroducerea scintigrafiei dinamice hepato-biliare(SDHB) și a scintigrafiei hepatice (SH)

IV.1 Justificarea practică a obiectivelor propuse

Pentru anii '70 și '80 investigația imagistică standard în aprecierea ficatului din punct de vedere morfo-funcțional a fost scintigrafia. (Cotul S, 1988)

Examinarea scintigrafică hepatică oferă metode de investigație diferențiată a parenchimului, căilor biliare, mezenchimului, circulației arteriale și porto-hepatice.

Dezvoltarea tehnică din ultimele decenii a contribuit la apariția altor tipuri de examinări imagistice performante pentru evaluarea anatomică a ficatului: CT, RMN, PET, ecografia, care oferă o rezoluție superioară scintigrafiei.

Medicina nucleară și-a menținut totuși un loc important în domeniul imagisticii medicale prin investigațiile ce oferă date de ordin funcțional și fiziopatologic, mai puțin accesibile examinărilor eminamente morfologice.

Scintigrafiile dinamice hepatice prin importanța de necontestat a informațiilor oferite de parametrii calculați sunt un exemplu în acest sens.

Angioscintigrafia hepatică prin indicele de perfuzie arterială hepatică aduce informații despre raportul în care perfuzia ficatului se realizează din artera hepatică, respectiv din vena portă.

Studii, efectuate o parte în premieră în cadrul laboratorului nostru, au evidențiat posibilitățile de evaluare prin IPH a diferențierii caracterului benign sau malign al tumorilor de la nivelul ficatului și a hipertensiunii portale. (Dragoteanu M, 2004; Ioana G, 2008)

Scintigrafia hepatică cu hematii proprii marcate precedată de scintigrafia cu radiocoloid a este singura metodă imagistică ce permite diagnosticul diferențial al hemangioamelor hepatice cu diametrul de peste 1,5cm.

Rezultatele obținute de-a lungul timpului au menținut-o ca metoda cea mai precisă pentru stabilirea caracterului de hemangiom al unei tumori descrisă ca lacunară la scintigrafia cu radiocoloid. (Cotul S, 1971; Grigorescu M, 2004)

Scintigrafia dinamică hepato-biliară explorează căile biliare intra și extrahepatice, interpretarea curbelor dinamice oferind una dintre modalitățile de diagnostic pentru mai multe afecțiuni cum ar fi: colecistita acută, colecistita cronică, dischinezia biliara, carcinomul vezicular,

evaluarea postoperatorie a tractului biliar, detectarea pierderilor biliare, monitorizarea drenajului prin anastomozele realizate chirurgical etc. (Grigorescu M, 2004)

Calculul parametrilor rezultați în urma achiziției de date cu o aparatură de detecție performantă și necesitatea interpretării medicale a unor dinamici dificile au fost factorii principali în restrângerea numărului de unități de medicină nucleară în care aceste metode se găsesc în uzul curent.

Cadrul legislativ din țara noastră permite achiziționarea produselor farmaceutice utilizate în medicina nucleară numai de către firmele autorizate CNCAN pentru comercializarea izotopilor cu care sunt marcate și impune omologarea acestora pentru piața internă. Achitarea unei taxe anuale deloc neglijabile pentru obținerea acestor omologări a constituit pentru puținele firme care aprovizionează acest domeniu un factor determinant în dispariția de pe piața românească a farmaceuticelor cu cerere mai redusă.

Printre produsele dedicate marcării cu ^{99m}Tc nu au mai fost disponibile fitatul de sodiu necesar efectuării scintigrafiei hepatice cu radiocoloid și HIDA (derivat al acidului iminodiacetic) pentru scintigrafia dinamică hepato-biliară.

Solicitările frecvente din partea medicilor pentru efectuarea acestor tipuri de scintigrafii m-au determinat să studiez farmacocinetica, mecanismele de localizare și dozimetria produselor farmaceutice disponibile, chiar dacă sunt dedicate altor tipuri de examinări scintigrafice în scopul reintroducerii celor două examinări.

IV.2 Studiul compoziției chimice, a radiochimiei, al dozimetriei și al farmacocineticii ^{99m}Tc - Tetrofosmin pentru utilizarea acestuia SDHB

La începutul anului 2009 laboratorul nostru a fost aprovizionat cu farmaceuticul Myoview – substanța activă Tetrofosmin pentru efectuarea scintigrafiilor miocardice de perfuzie.

Eliminarea pe cale hepato-biliară și apariția radiotrasorului la nivelul intestinului aduc dificultăți la interpretarea scintigrafiilor miocardice de perfuzie.

Studiul bibliografiei la care am avut acces referitoare la încercările de a grăbi evacuarea hepato-biliară a ^{99m}Tc -Tetrofosmin în scopul obținerii unor imagini scintigrafice ale miocardului cu rezoluție mai bună, mi-a pus problema posibilității de a utiliza acest produs radiofarmaceutic pentru efectuarea scintigrafiei dinamice hepato-biliare. (Boz A, 2003; Boz A, 2001; Cerng SC,

2006; Gruning T, 2006; Higley B, 1993; Hofman M, 2006; Lyngholm AM, 2008; Peace RA, 2005; van Dongen, 2000; Masatake H, 2008; Germano G, 1994)

Substanța activă din produsul Myoview este tetrofosminul de sodiu

[6,9-bis(2-ethoxyethyl)-3,12-dioxa-6,9-diphosphatetradecane] în cantitate de 0,23mg/flacon.
(www.gehealthcare.com/caen/md/docs/myoviewpieng.pdf.)

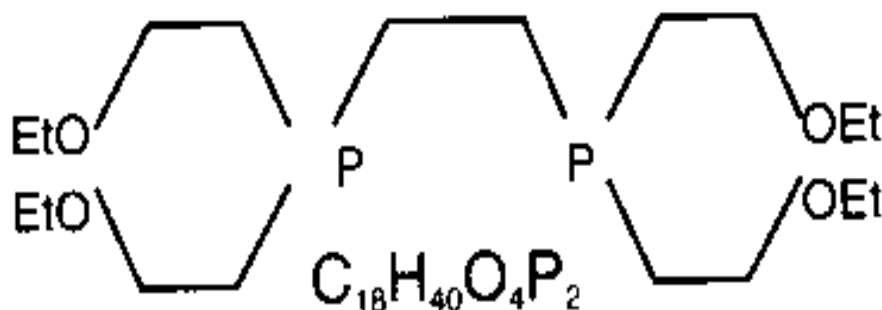


Fig . IV.2.1 Formula chimică a tetrofosminului (Higley B., 1993)

Comparativ cu derivații acidului iminodiacetic utilizați în mod uzual pentru scintigrafia dinamică hepato-biliară care sunt din punct de vedere chimic trimeri (triliganzi) cu greutate moleculară mare, tetrofosminul intră în aceeași categorie de substanțe chimice fiind deasemenea un polimer.

Tetrofosminul este un dimer cu greutatea moleculară 382, iar după legarea de ^{99m}Tc formează un complex molecular cu greutatea moleculară 895. (Guhlke S, 2007; Taillefer R, 2001)

Administrarea de doze de 8-10 de ori mai mici pentru investigația propusă de noi decât cele administrate pentru scintigrafia miocardică de perfuzie duce la obținerea unor valori ale iradierii interne (exprimate prin doza efectivă) destul de mici pentru ca scintigrafia dinamică hepato-biliară cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin să fie justificată și din punct de vedere al radioprotecției.

IV.3 Rezultate obținute și discuții

Calitativ, imaginile scintigrafice pentru dinamica hepato-biliară obținute cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin au fost apreciate de către medicul secției noastre ca fiind interpretabile din punct de vedere medical.

A fost apreciat faptul că vizualizarea cordului nu constituie un impediment pentru interpretarea dinamicii hepato-biliare cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin și nici nu impune utilizarea unei doze mai mari decât la investigația similară cu ^{99m}Tc -HIDA.

Prezint mai jos câteva afecțiunile în care am documentat posibilitatea utilizării diagnostice a scintigrafiei dinamice hepato-biliare cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin.

1. **Diskinezia biliară** - tulburări de motilitate a colecistului prin scăderea fracției de ejecție sau prin prelungirea timpului de evacuare bilio-intestinal (Grigorescu M., 2004)

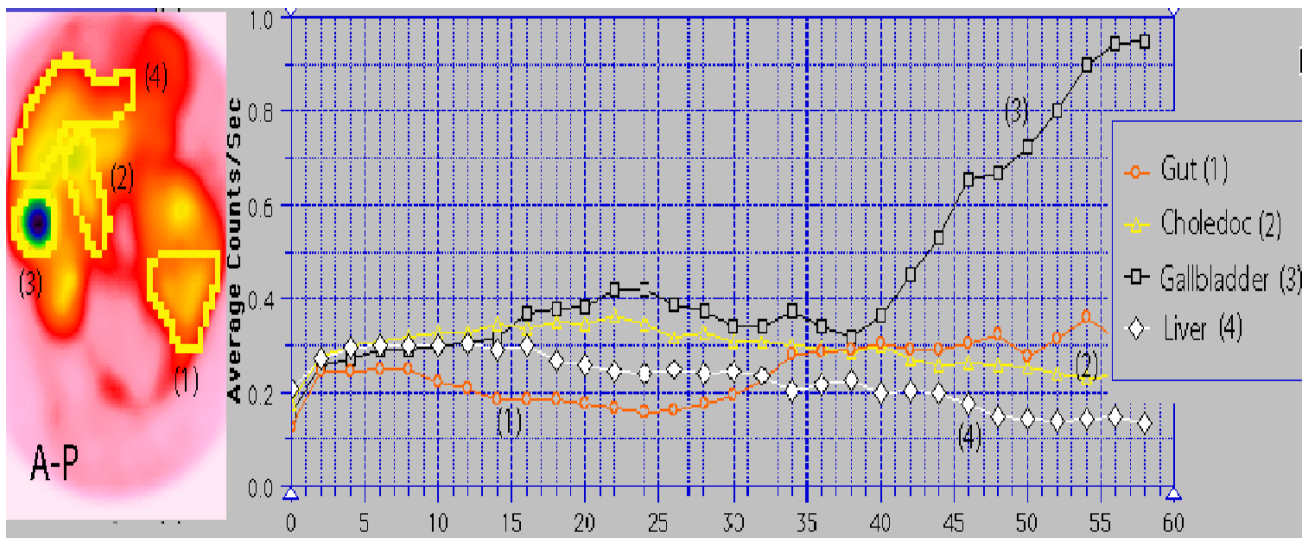


Fig. IV.2.4.1 Diskinezie biliară manifestată prin absența golirii colecistului (3) la 35min post injectare și stază la nivelul coledocului (2) [Aria intestinală (1), Ficat (4)]

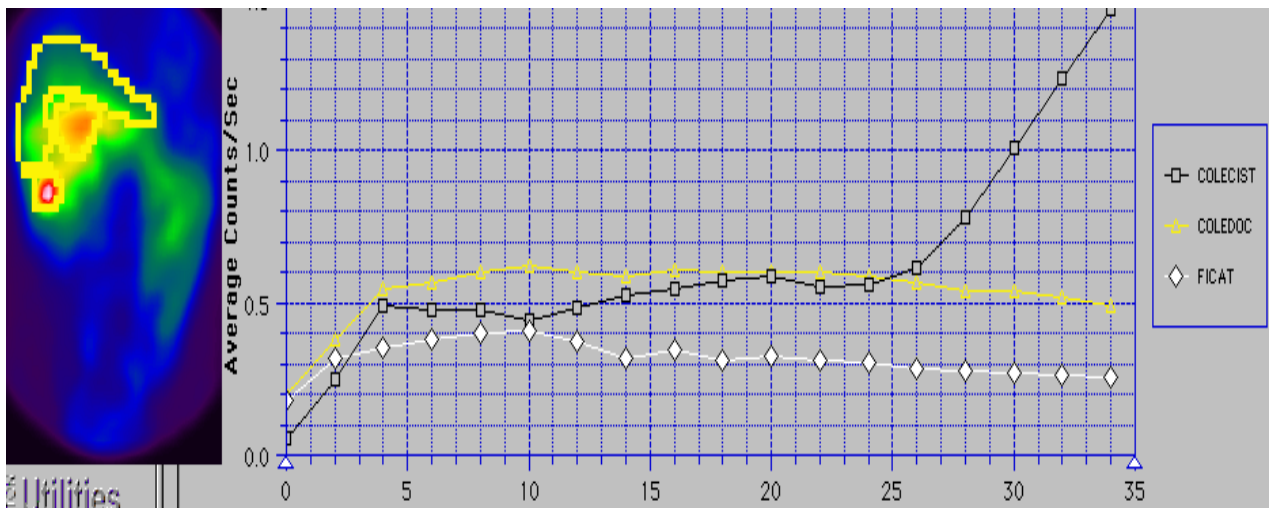


Fig. IV.2.4.2 Diskinezie biliară manifestată absența golirii colecistului la 35min post injectare

Farmacocinetica radiotrasorului propus pentru efectuarea scintigrafiei dinamice hepato-biliare ne permite să evaluăm apariția tardivă a colecistului la 2h și chiar 3h post injectare.

(Fig. IV.2.4.5 și Fig. IV.2.4.6)

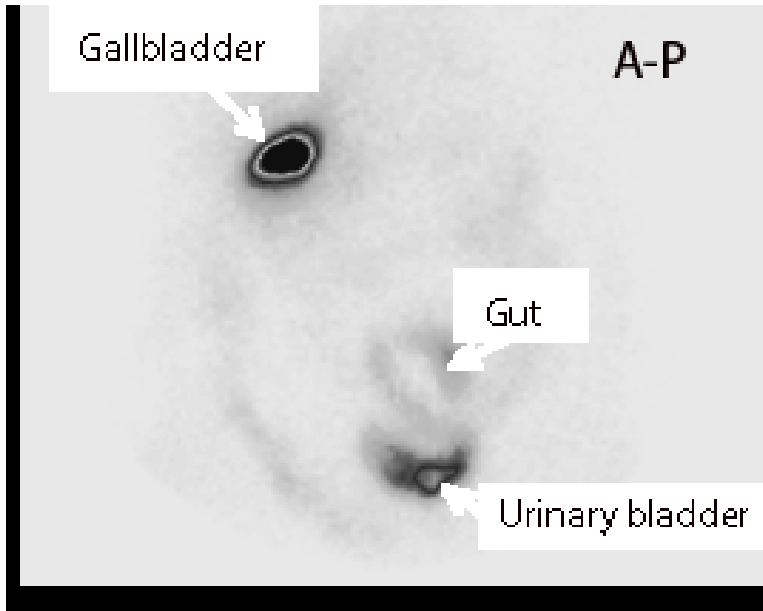


Fig. IV.2.4.5 Imagine scintigrafică statică recoltată la 2h post administrare de radiotrasor cu evidențierea apariției tardive a colecistului (gallbladder) și a ariei intestinale (gut) într-un caz de diskinezie biliară

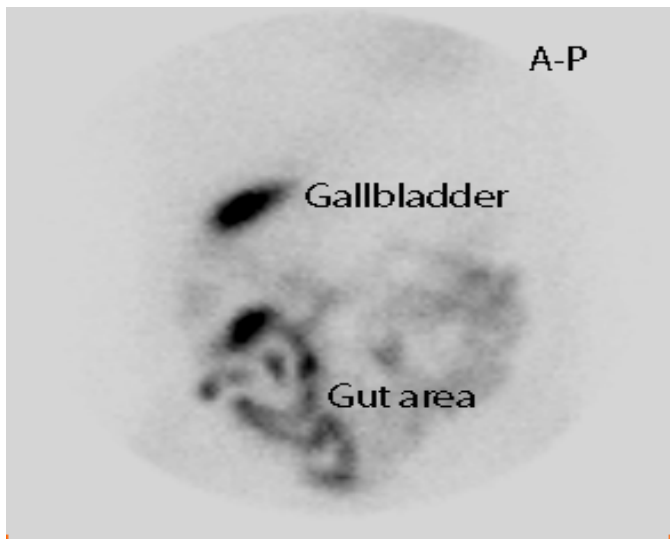


Fig. IV.2.4.6 Imagine scintigrafică statică recoltată la 3h post administrare de radiotrasor (același caz ca și în figura de mai sus) cu evidențierea apariției tardive a colecistului (gallbladder) și eliminării bilei înspre aria intestinală (gut area) după administrarea unei mese bogate în grasimi

2. **Stază intrahepatică tranzitorie** – eliminarea radiofarmaceuticului la nivelul căilor biliare intra sau extrahepatice este întârziată datorită prezenței unui obstacol incomplet

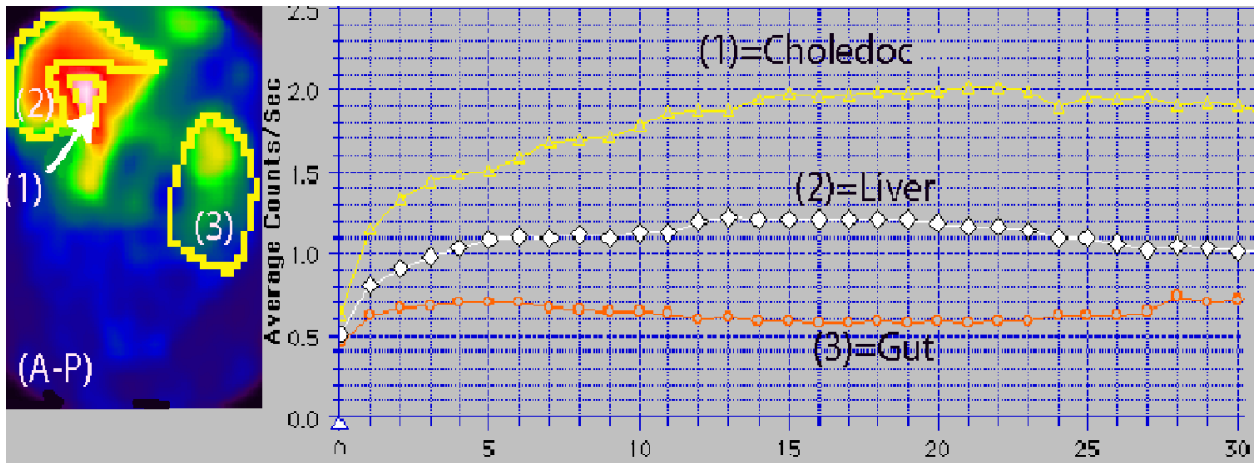


Fig. IV.2.4.7 Stază tranzitorie la nivelul coledocului (1) cu întârzierea apariției radiotrasorului la nivelul intestinului (3)

3. **Fistule biliare** – postoperatorii sau posttraumatice se vizualizează ca și traiecte radioactive anormale ce nu respectă anatomia căilor biliare (Grigorescu M., 2004)

Pentru vizualizarea fistulelor biliare cantitatea de radiotrasor ce le străbate trebuie să fie suficient de mare din cauza dimensiunilor mici ale acestora.

Obținerea unor imagini suficient de clare pentru evidențierea unei fistule bilio-intestinale postoperatorii (Fig.IV.2.4.6) pledează încă o dată pentru utilitatea ^{99m}Tc -Tetrofosmin la efectuarea scintigrafiei dinamice hepato-biliare.

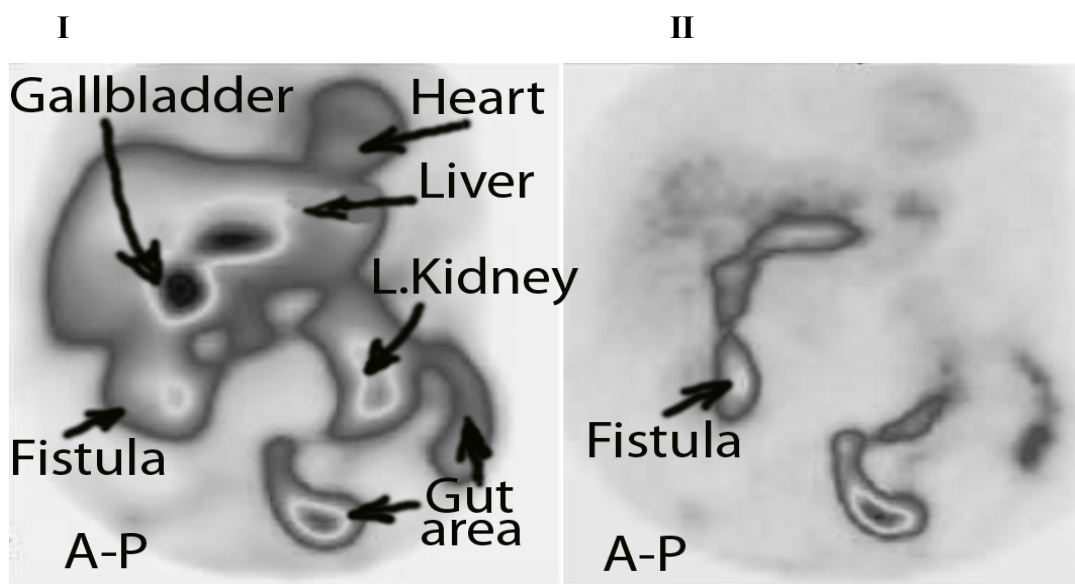


Fig.IV.2.4.9 Fistulă bilio-intestinală:

- I - imagine statică a ariei abdominale în incidența A-P obținută la 1h post-injectare
- II - imagine statică în incidența A-P obținută la 2h post-injectare, cu evidențierea radiotrasorului înafara căilor anatomiche de evacuare de la nivelul colecistului (fistula)

Vizualizarea arborelui biliar intrahepatic, a coledocului și a colecistului au fost apreciate ca având o rezoluție suficient de bună pentru a fi interpretate din punct de vedere scintigrafic.

În consecință, se pot evalua zonele de stază intra și extrahepatice având în vedere farmacocinetica traserului la nivelul acestora.

Cantitatea de traser care se evacuează pe cale biliară este suficientă pentru a permite ridicarea de curbe dinamice (număr de impulsuri pe unitatea de arie de interes în funcție de timp) cu rezoluție cantitativă și temporală bune.

Totodată sunt vizualizabile traiecte înguste de tipul fistulelor bilio-intestinale sau bilio-bronșice.

Dinamica miocardică a ^{99m}Tc -Tetrofosmin permite vizualizarea tardivă bună a căilor biliare prin imagini statice recoltate până la 4h postinjectare.

Doza similară cu cea de la investigația cu ^{99m}Tc -HIDA permite respectarea strictă a normelor de radioprotecție, iradierea pacientului și a personalului fiind neglijabile.

Din punct de vedere al radioprotecției consider că obiectivele prezentului studiu sunt conforme și cu apelul ICRP lansat către comunitatea de medicină nucleară prin grupul de protecție a pacienților care sunt investigați prin administrarea de produse radiofarmaceutice încă din anul 1971, repetat în anul 1988 în publicația ICRP 53, de a obține ”maximum posibil de informații din orice investigație pentru care se administrează produse radiofarmaceutice”.(Sgouros S., 2009)

În contextul în care traserul ^{99m}Tc -Tetrofosmin este cel de elecție pentru scintigrafiile miocardice de perfuzie (la care doza administrată este de 8 – 10 ori mai mare ca la scintigrafia hepato-biliară), efectuarea de scintigrafii dinamice hepato-biliare cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin prin utilizarea traserului rezidual de la scintigrafiile miocardice este avantajoasă din punct de vedere economic.

Deoarece compusul folosit nu conține iod, scintigrafia dinamică hepato-biliară cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin poate fi efectuată la pacienți alergici, la care nu se pot folosi substanțe de contrast iodate.

Ca și limită a metodei precizez faptul că timpii de apariție a acestui radioatrasor la nivelul căilor biliare intra și extra hepatice, respectiv a intestinului nu au fost stadializați.

IV.4 Utilizarea ^{99m}Tc - Nanocoll la realizarea scintigrafiei hepatice

Singurul farmaceutic disponibil în prezent în țara noastră este aflat în formă coloidală “in vitro” cu dimensiuni ale particulelor coloidale în limita celor extrase din sânge de sistemul de celule macrofage al ficatului, de ordinul micrometrilor, este produsul numit Nanocoll produs de firma GE Healthcare.

Am studiat farmacocinetica acestui produs în scopul evaluării potențialului său de a fi utilizat la realizarea scintigrafiei hepatice clasice (în cele trei tipuri oferite de laboratorul nostru: angioscintigrafie, scintigrafie hepatică planară și tomoscintigrafie SPECT), deși acest farmaceutic este destinat, conform prospectului, limfoscintigrafiei - injectat subcutanat și scintigrafiei de măduva osoasă - la injectarea intravenoasă precum și celei pentru detectarea inflamațiilor localizate înafara ariei abdomenului .

Radiofarmaceuticul este extras din circulație, după injectarea intravenoasă, de către sistemul reticulo-endotelial la nivelul ficatului, splinei și a măduvei osoase, o mică parte fiind eliminată în urină.

Chiar și la administrarea subcutanată a fost evidențiată prezența unei fracțiuni din cantitatea de ^{99m}Tc - albumină coloidală la nivelul ficatului.

IV.5 Rezultate obținute și discuții

Am comparat din punct de vedere calitativ imaginile scintigrafice hepatice obținute cu ^{99m}Tc - Nanocoll cu cele obținute cu radiofarmaceuticul clasic ^{99m}Tc - fitat de sodiu existente în baza de date a laboratorului nostru.

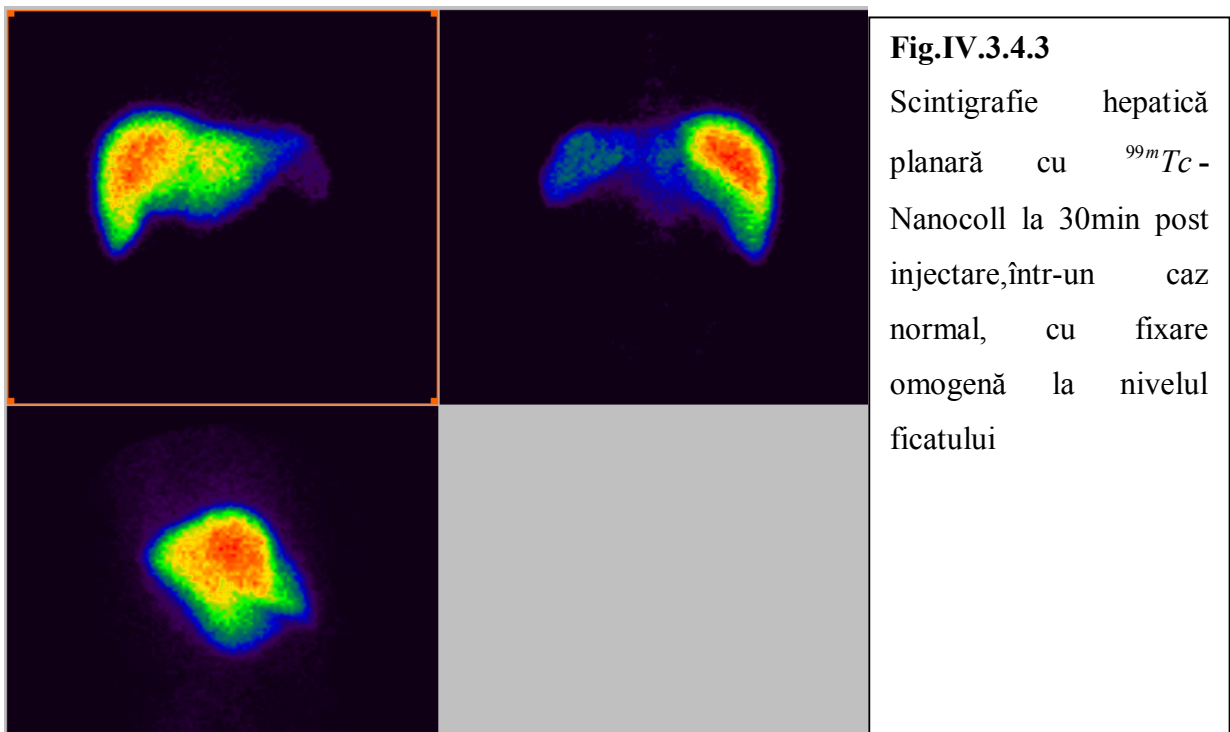
Scintigrafiile hepatice cu ^{99m}Tc - Nanocoll au fost considerate la interpretarea medicală ca fiind comparabile din punct de vedere calitativ cu cele obținute în mod clasic cu ^{99m}Tc - fitat de sodiu, metoda nou propusă reușind să o înlocuiască cu real succes pe cea clasică.

Prezint câteva imagini semnificative pentru: angioscintigrafie hepatică, scintigrafii hepatice planare și tomoscintigrafii obținute în laboratorul nostru cu radiofarmaceuticul ^{99m}Tc - Nanocoll.

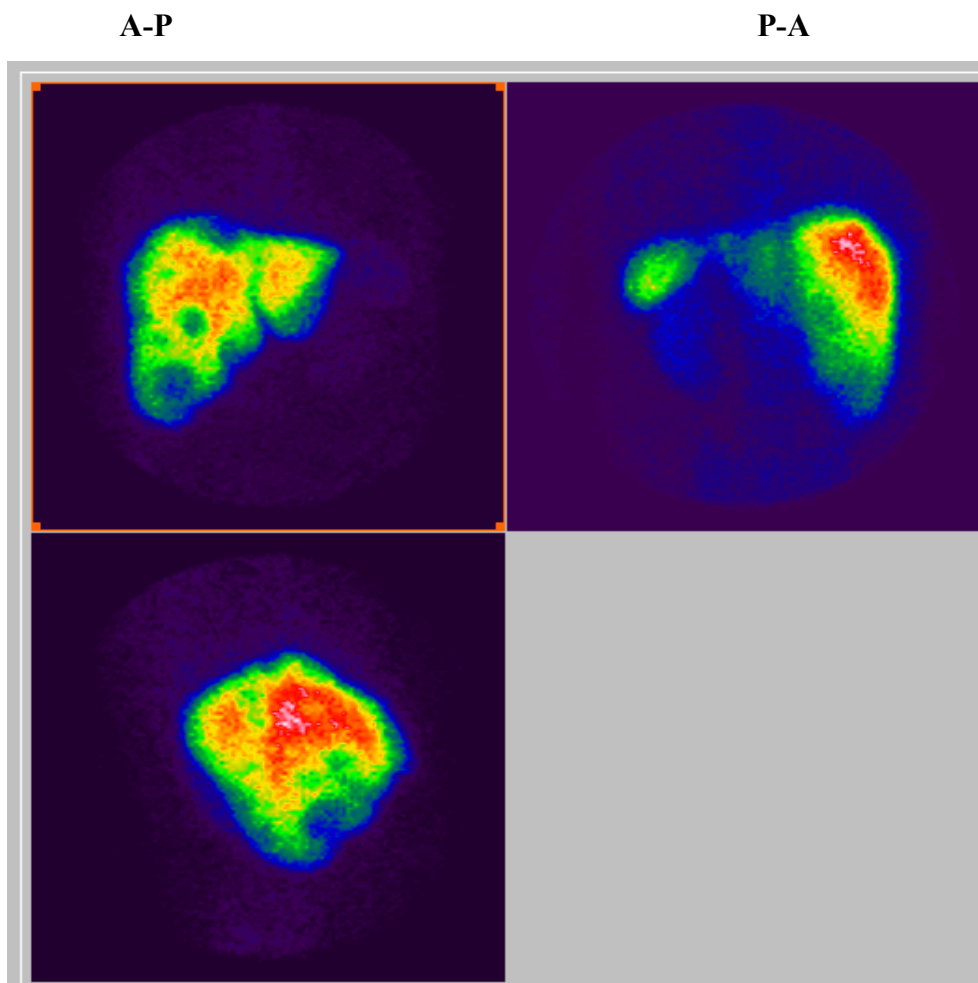
Procentul de radiotrasor preluat la nivelul celulelor Kupffer ale ficatului din doza injectată este suficient astfel încât să se obțină imagini scintigrafice cu o rezoluție suficient de bună pentru a fi interpretate din punct de vedere medical.

A-P (FICAT)

P-A(Splina+Ficat)



Lat.Dr(imagine de sumăție ficat+splină în inc. Lateral Dreapta)



Lat. Dr.

Fig. IV.3.4.5 Scintigrafie hepatică planară cu ^{99m}Tc - Nanocoll la 30min post injectare, la un pacient diagnosticat cu metastaze hepatice – zonele circulare cu absența fixării radiotrasorului bine vizibile la nivelul ariei hepatice

IV.5 Rezultate și discuții

Se constată că radiofarmaceuticul ^{99m}Tc - Nanocoll injectat intravenos este preluat imediat din circulație de către celulele Kupffer, vizualizarea optimă a ficatului realizându-se după aproximativ 15-30 minute post injectare.

Protocolul de lucru în cazul realizării celor trei tipuri de scintigrafii (angioscintigrafie, scintigrafie planară și tomoscintigrafie) impune înregistrarea angioscintigrafiei concomitent cu administrarea în bolus (volum mic al dozei de 0,2-0,3ml) a radiotrasorului urmată de scintigrafia planară la 15-30 minute post injectare, apoi de tomoscintigrafia hepatică.

Din punct de vedere al calității imaginilor am constatat faptul că la administrarea dozelor de ^{99m}Tc - Nanocoll preparate cu întreaga cantitate de Nanocoll dintr-un flacon, chiar dacă doza presupune prezența numai a unei părți din numărul de nanoparticule prezente în flacon, imaginile hepatice obținute sunt prea ”intense” față de fondul circulant.

Înregistrarea imaginilor scintigrafice se face după un cod de culori (în cazul imaginilor color) sau a unei scări de gri-uri cu diverse intensități în cazul imaginilor alb-negru, fiecărei culori sau nivel de gri corespunzându-i un anumit număr de impulsuri înregistrate.

Intensitatea culorilor înregistrate este direct proporțională cu numărul de impulsuri provenite din aria expusă câmpului detectorului și este raportată la zona cu cea mai mare activitate.

Un număr mare de nanoparticule prezent în zonele normale ale ficatului face ca intensitatea cu care sunt înregistrate acestea să ”acopere” zonele ce ar trebui să apară hipofixante, fapt ce poate face mai dificilă interpretarea datelor scintigrafice.

Pentru îmbunătățirea calității imaginilor scintigrafice am constatat că este necesară diminuarea numărului de nanoparticule din flacon înainte de prepararea radiofarmaceuticului.

Acest lucru este posibil prin introducerea unei cantități mici (aproximativ 1ml) de ser fiziologic în flacon, urmată de îndepărtarea a cel puțin jumătate din cantitatea de ser cu nanoparticule.

Dozele de radiofarmaceutic se prepară adăugând pertechnetatul de Na peste nanoparticulele din flacon.

Controlul numărului de nanoparticule de albumină umană prezente într-o doză duc la îmbunătățirea semnificativă a sensibilității imaginilor scintigrafice obținute.

Imaginile scintigrafice prea intense se explică prin faptul că în cazul ^{99m}Tc - Nanocoll legarea tehneciului de nanoparticule se face in vitro, aproape toate particulele prezente în flacon fiind legate de ^{99m}Tc , radiofarmaceuticul obținut fiind în formă coloidală încă de la injectare pe când la administrarea de ^{99m}Tc - fitat de Na, numai o parte din acesta devine radiocoloid post injectare în prezența ionilor de calciu din sânge.

Un număr mare de nanoparticule captate de mezenchimul hepatic duce la o activitate crescută la nivelul ariilor hepatice normale, fapt care determină creșterea activității și în zonele limitrofe ariilor hipofixante, care pot fi mai greu decelate la scintigrafia planară.

Activitatea crescută la periferia ariilor hepatice hipofixante face ca aceste zone să pară mai mici decât în realitate.

Pentru a obține imagini scintigrafice hepatice cu o sensibilitate crescută am constatat că scoaterea a jumătate din particulele nanocoloidale din flacon înainte de marcarea cu tehneciu este un procedeu obligatoriu.

Efectuarea la o singură injecție de radiotrasor a trei investigații scintigrafice hepatice constituie o motivație de a continua efectuarea scintigrafiei hepatice și cu ^{99m}Tc - Nanocoll, atât din punctul de vedere al radioprotecției cât și din cel financiar.

V. Observații asupra formei curbelor dinamice obținute la recto-portoscintigrafie și angioscintigrafia hepatică

Scopul acestui studiu este de a explica aspectul curbelor dinamice obținute la recto-portoscintigrafie, curbe de tip pantă ascendentă (cu aspect de acumulare de radiotrasor), în timp ce pertechnetatul de Na este un radiotrasor ce nu se fixează la nivel vascular și nici la nivelul ficatului.

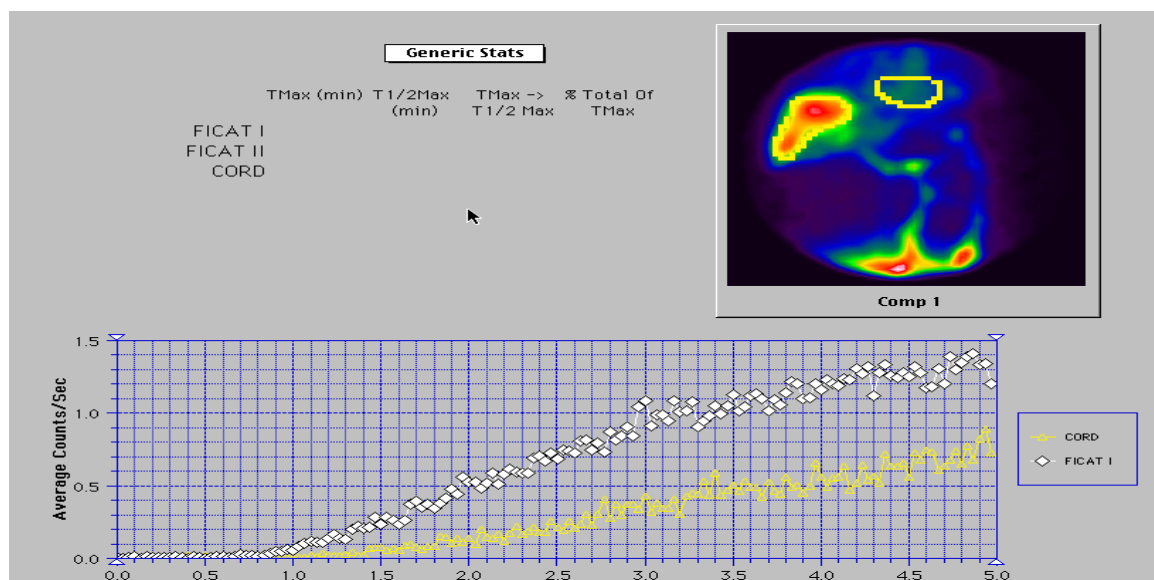


Fig. V.2.1.1 Curbe recto-portoscintigrafice într-un caz normal, în care curba hepatică o precede pe cea cardiacă cu 24s.

Se observă că din momentul în care activitatea este suficientă pentru înregistrarea curbelor dinamice acestea au un aspect de acumulare până în momentul în care intră în platou.

Comportamentul dinamic al radiotrasorului vascular, devine în acest caz interpretabil numai în contextul biofizic datorat absorbției transrectale.

Radiotraserul odată absorbit este continuu spălat de fluxul sangvin din venele rectale superioare urmând apoi întregul circuit al circulației sangvine din organism.

Absorbția pertechnetatului de la nivel rectal se face în sensul gradientului de concentrație al acestuia, deci presupune un mecanism de absorbție pasivă (conform definiției acesteia).

Numai absorbția prin canale ionice sau absorbția prin mecanismul de difuzie facilitată explică forma curbelor dinamice obținute la această examinare.

Pe de altă parte forma curbei ridicată la nivelul venei mezenterice inferioare este tot de pantă ascendentă (Fig V.2.1.3).

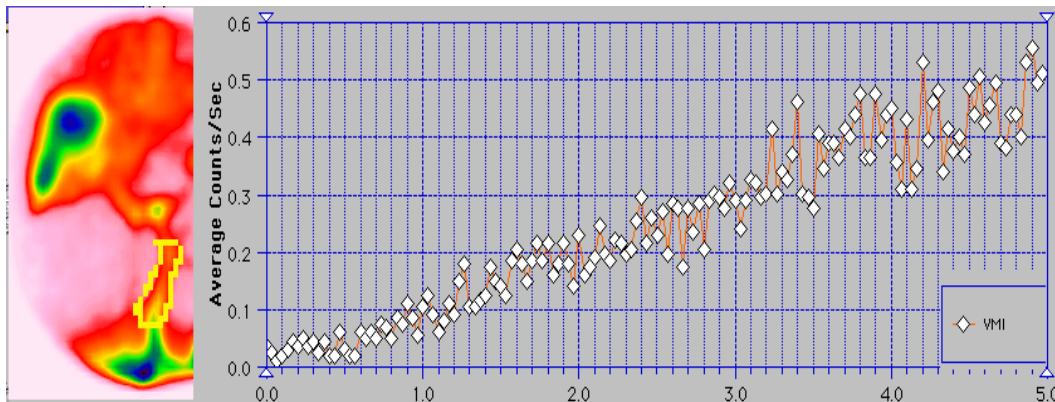


Fig V.2.1.3 Curbă dinamică recto-portoscintigrafică ridicată pe vena mezenterică inferioară(VMI)

Radiotraserul odată pătruns la nivelul ficatului rămâne la nivelul acestuia timp de 24s într-un caz normal.(Fig. V.2.1.1)

Aspectul așteptat al curbei hepatice ar fi cel dat de sumarea cantităților de radiotraser venite la nivel hepatic din VMI → integrala funcției ce caracterizează curba pe VMI → aspect de parabolă.

Aspectul înregistrat nu corespunde cu cel așteptat și a fost interpretat din punct de vedere medical ca și un mecanism de protecție al ficatului în fața dublei perfuzii.

Acest mecanism are rezonanță și la angioscintigrafia hepatică cu pertechnetat de Na unde radiotraserul injectat în bolus are un comportament dinamic așteptat la nivel cardiac (ntrare – ieșire), iar la nivel hepatic curba înregistrată este tot de tip pantă ascendentă (deși acest radiotraser nu se fixează la nivel hepatic).

V.1 Studiu asupra formulei de calcul a indicelui de șunt calculat pentru cazurile normale la recto-portoscintigrafie

Shiomi & colab au propus primii două modele ale situațiilor înregistrate la recto-portoscintigrafie și formule de calcul a indicelui de șunt porto-cav (ISPC).

$$(I) \quad ISPC = \frac{C_A(t_0+24s)}{C_A(t_0+24s) + F_A(t_0+24s)} \times 100 (\%)$$

$$(II) \quad ISPC = \frac{C_A(t'_0+24s)}{C_A(t'_0+24s) + F_A(t'_0+24s)} \times 100 (\%)$$

Cele două formule de calcul corespund celor două situații: normală (I) și patologică (II) (Shiomi S., 1988)

C_A - aria de sub curba cardiacă

F_A - aria de sub curba hepatică

t_0 - momentul apariției radiotrasorului în ficat (pentru formula I)

t'_0 - momentul apariției radiotrasorului în cord (pentru formula II)

24s – timpul mediu, în secunde, necesar pentru traversarea ficat - cord înregistrat la pacienții sănătoși.

Propunerea făcută de către echipa din care am făcut și eu parte este ca prima formulă de calcul a ISPC propusă de Shiomi&colab să fie modificată astfel încât să fie luate în considerare ariile delimitate de curbele dinamice unde radiotrasorul are același tip de comportament dinamic.

Astfel propunem că numai aria corespunzătoare ultimelor 6s(în cazul calculului ISPC în laboratorul nostru) de sub curba hepatică să fie luată în considerare deoarece acest ultim interval poate fi aproximat cu un comportament dinamic similar cu cel din cord.

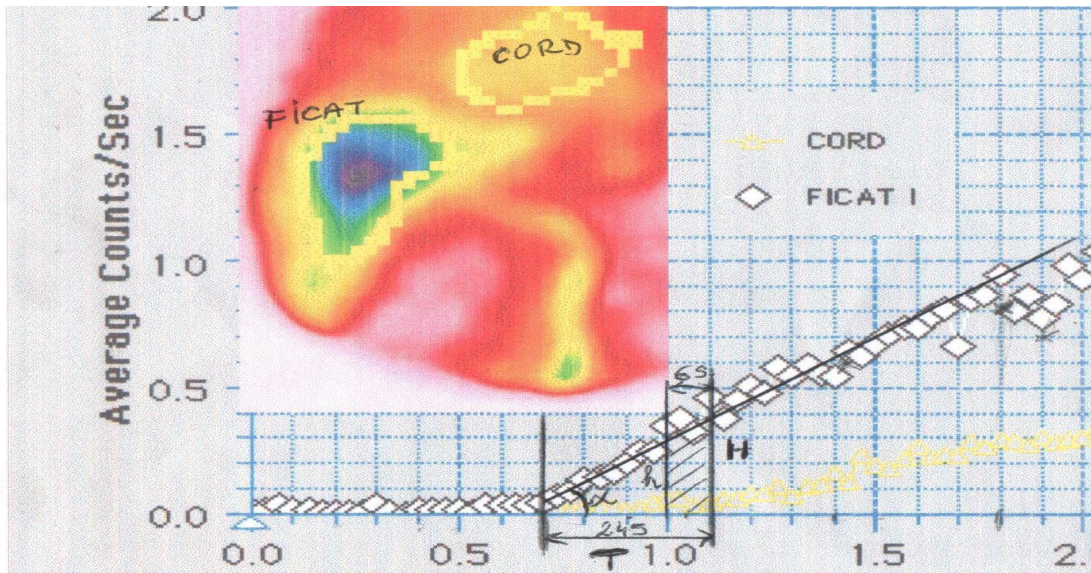


Fig.V.3.2 Reprezentarea grafică a celor două curbe hepatică și cardiacă, cu marcarea fracțiunii din aria hepatică ce poate fi comparată cu aria de sub curba cardiacă.

H – înălțimea curbei hepatice la momentul $t_0 + 24s$

T – intervalul de timp considerat

α – valoarea unghiului pe care îl face curba hepatică cu abscisa

h – înălțimea curbei hepatice la începutul ultimului interval de 6s

Aria hașurată pe grafic – aria de sub curba hepatică la nivelul căreia considerăm un comportament al radiotrasorului de la nivelul ficatului similar celui de la nivelul cordului
În aceste condiții obținem o nouă valoare pentru indicele de șunt porto-cav, pe care îl vom

nota $ISPC_{\sim F}$.

Obținem:

$$ISPC_{\sim F} = \frac{16ISPC}{9ISPC + 7}, \text{ un indice de șunt porto-cav cu valori ușor mai mari decât cel}$$

calculat de Shiomi&colab, dar apreciem noi corecte din punct de vedere al comportamentului fiziologic al radiotrasorului.

Concluzii finale

VI. Concluzii finale

VI.1 Utilizarea neconvențională a unor radiotrasori

1. Realizarea scintigrafiei dinamice hepato-biliare cu ^{99m}Tc -Tetrofosmin radiofarmaceutic dedicat scintigrafiei miocardice de perfuzie este posibilă pentru diagnosticarea diskineziilor biliare, zonelor de stază de la nivelul căilor biliare intra și extra hepatice, fistulelor biliare.

Administrarea de doze de 8-10 ori mai mici decât la scintigrafia miocardică de perfuzie recomandă această investigație și din punct de vedere al radioprotecției.

2. Realizarea scintigrafiei hepatice cu ^{99m}Tc -Nanocoll radiofarmaceutic dedicat limfoscintigrafiei și scintigrafiei de măduvă osoasă este posibilă și permite evaluarea scintigrafică pentru aceleași boli evaluate cu ^{99m}Tc -fitat de Na.

Rezoluția imaginilor scintigrafice hepatice obținute cu radiotrasorul propus poate fi îmbunătățită cu scăderea numărului de nanoparticule (până la aproximativ 1/3 din cele existente într-un flacon) la prepararea radiofarmaceuticului.

În bibliografia studiată am întâlnit studii în legătură cu evaluarea scintigrafică cu ^{99m}Tc -Nanocoll a transplantului hepatic. Propunerea mea în legătură cu această investigație este cea de realizare a celor trei tipuri de examinări: angioscintigrafie, scintigrafie hepatică planară și tomoscintigrafie în baza aceleiași injectări.

O astfel de realizare reduce iradierea internă pentru pacient, iar din punct de vedere economic se pot înregistra la o singură administrare de radiotrasor trei tipuri de scintigrafii.

VI.2 Aspecte biofizice și a dinamicii radiotrasorului la recto-portoscintigrafie

VI.2.1 Interpretarea formei curbelor dinamice la recto-portoscintigrafie

Forma curbelor recto-portoscintigrafice poate fi interpretată numai în condițiile studiului tipului de traversare transmembranară a ^{99m}Tc -pertechnetatului de Na.

Aspectul pe porțiunea inițială (între 1-3min) de pantă ascendentă poate fi explicat numai printr-un mecanism ce presupune o viteză crescătoare în intervalul menționat caracteristică fenomenului de transport prin canale ionice sau celui de difuzie facilitată.

Forma curbelor dinamice de tip pantă ascendentă ridicate la nivelul ficatului atât la recto-portoscintigrafie cât și la angioscintigrafia hepatică cu pertechnetat de Na, în condițiile în care

acest radiotrasor nu prezintă un mecanism de fixare la nivel hepatic, arată modul de comportament al ficatului (de protecție) în fața dublei perfuzii arterială și portală.

VI.2.2 Observații asupra modului de calcul al indicelui de șunt porto-cav la recto-portoscintigrafie

În cazul primei formule de calcul a ISPC calculat de Shiomi&colab. (Shiomi S., 1988) echipa din care am făcut și eu parte a propus luarea în considerare a comportamentului fiziologic al radiotrasorului la traversarea ficatului corelat cu cel de la nivelul cordului.

Se obține în aceste condiții un indice de șunt porto-cav cu valori ușor mai mari decât cel obținut din formula propusă de Shiomi&colab.

Bibliografie

Alecu L., Mateescu Gh. ș.a.(1997) *Upgrading of gamma camera*. Proc.Suppl.BPL, 5

Ballinger JR, Mather SJ, O'Dohery MJ,(2009) *Radiopharmaceutical clinical trials is more than sievert and bequerels*. Eur. J. Nucl. Med and Molecular Imaging;8, 1217-1370

Berning DE, Schroeder NC, Chamberlin RM.(2005). *The autoreduction of pertechnetate in aqueous, alkaline solutions*. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry **263** (3): 613–618

Bienenstock EA, Rush C.(1998) *Tc-99m-sestamibi esophageal activity during myocardial imaging*. Clin Nucl Med.; 23:259–261

Boz A, Gungor F, Karayalçin B, Yildiz A.(2003) *The effects of solid food in prevention of intestinal activity in Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy*. J Nucl Cardiol. Mar-Apr;10(2):161-7.

Boz A, Yildiz A, Güngör F, Karayalçin B, Erkiliç M.(2001) *The volume effect of the stomach on intestinal activity on same-day exercise--rest Tc-99m tetrofosmin myocardial imaging*. Clin Nucl Med. Jul;26(7):622-5.

Burdine JA, Murphy PH, DePuey EG.(1997) *Radionuclide computed tomography of the body using routine radiopharmaceuticals. II Clinical applications.* J Nucl Med.;20:108–114.

Campello L, Cobelli C.(1978) *Parameter estimation of biological stochastic compartmentals models – an application.* IEEE Trans. On Biomed. Engin.,BME25, 2, 139

Chatziioannou SN, C Alfaro-Franco C., Moore WH, Alanis-Williams L, Dhekne RD, Ford P V.(1999) *The significance of incidental noncardiac findings in Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging: illustrated by a case.* Tex Heart Inst J. 26(3): 229–23

Cherng SC, Chen YH, Lee MS, Yang SP, Huang WS, Cheng CY.(2006) *Acceleration of hepatobiliary excretion by lemon juice on 99mTc-tetrofosmin cardiac SPECT.* Nucl Med Commun. Nov;27(11):859-64.

Codorean Ioan, Bugeag Gh.(1985) *Imaginea scintigrafică în practica clinică,* Edit. Militară București, p. 21-22

Codorean I.(2001) *Imagistica scintigrafică în practica clinică.Actualități în cardiologie și pneumologie,* Edit. Militară București 2001, p.198-203

Cosma C. (1997) *Fizica atomică și nucleară.* Edit. Universității Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca

Cotul S, Acalovschi M. Scintigrafia secvențială hepatobiliară. În: Cotul S (sub red).(1988) *Scintigrafia secvențială în gastroenterologie.* Cluj-Napoca: Ed. Dacia,,: p.88-117

Cotul S, Dejica D, Dragoteanu M. Explorarea radioizotopică a hipertensiunii portale. În: Vlad L (sub red). *Chirurgia hipertensiunii portale.*(1997) Cluj-Napoca: Ed Casa Cărții de știință: p.99-118

Cotul S, Decostre PH.(1971) *La scintigraphie combinée avec a scintillations (colloides sulfurés de Tc- 99m et Tc-99m albumine) dans le diagnostic différentiel des tumeurs hépatiques.* Rev Roum Med Int; 8: 17-20

Dilworth, Jonathan R.; Parrott, Suzanne J. (1998). *The biomedical chemistry of technetium and rhenium.* Chemical Society Reviews **27**: 43–55.

Dewi M. Lewis,(2009) *99 Mo supply-the times they are a changing.* Eur.J. Nucl. Med and Molecular Imaging; 9, 2009, 1371-1538

van Dongen AJ, van Rijk PP.(2000) *Minimizing liver, bowel, and gastric activity in myocardial perfusion SPECT.* J Nucl Med. 41(8):1315-7

Dragoteanu M, Cotul SO, Pîgleșan C, Tamaș S.(2004) *Liver angioscintigraphy: clinical applications.*Rom J Gastroenterol. Mar;13(1):55-63. Review.PMID: 15054528 [PubMed -

indexed for MEDLINE] available at: 

Ell P.J., Holman B.L.(1982) *Computed emission Tomography.* – Oxford Univ. Press., N.Y. – Toronto

Ell P.J.(1991) *Clinicians's guide to nuclear medicine.* Churchill Livingstone, London

Eckerman KF. Enzo A.(2008) *Radionuclide Data and Decay Schemes.* Reston. VA: SNM.

Ellis RE. (1971) *Prolection of the Patient in Radionuclide Investigations.* Amsterdam. The Netherlands: ICRP 17

Emsley J.(2001) *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements.* New York: Oxford University Press

FYTON – Sumary of product characteriscs, Institute of Iotopes Co., Ltd., Budapest, available at: http://www.izotop.hu/pdf/spc/fyton_a.pdf

Germano G, Chua T, Kiat H, Areeda JS, Berman DS.(1994) *A quantitative phantom analysis of artifacts due to hepatic activity in technetium-99m myocardial perfusion SPECT studies*. J Nucl Med;35:356–359

Grigorescu Mircea, (2004) *Tratat de Gastroenterologie*, Editura Medicală Natională, București, p 1167-1189

Grüning T, Brogsitter C, Khonsari M, Jones IW, Nevin SM, Burchert W.(2006) *Can administration of metoclopramide reduce artefacts related to abdominal activity in myocardial perfusion SPECT?* Nucl Med Commun.27(12):953-7

Guhlke S, Verbruggen AM, Vallabhajosula S. Radiochemistry and Radiopharmacy In: Biersack HJ, Freeman LM.(2007) *Clinical Nuclear Medicine*, Springer, p 41-43

Higley B, Smith FW, Smith T, et al.(1993) *Technetium-99m-1, 2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino]ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent*. J Nucl Med. 34(1):30–8


Hofman M, McKay J, Nandurkar D.(2006) *Efficacy of milk versus water to reduce interfering infra-cardiac activity in 99mTc-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy*. Nucl Med Commun. Nov;27(11):837-42.

Holmberg SB, Hafström L, Jacobsson L.(1998) *Phagocytosis and dynamic RES scintigraphy: an evaluation of commercial colloids in rats*. Anticancer Res.8(6):1291-5.

ICRP Publication 53.(1988) *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals*, Annals of the ICRP;18:1-1.

Ioana Grigorescu, M.D. Grigorescu, Z. Sparchez, M.Dragoteanu, S. Iobagiu, Cecilia Pîgleșan, O. Pascu.(2008) *Aspecte ale vascularizatiei nodulilor hepatici hiperecogeni*

[Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, Vol.17, Suppl.1-2008, www.jgld.ro]

Available at: 

Instrucțiuni tehnice contaminometru Inspector

Jaszczac RJ, Murphy PH, Huard D, Burdine JA.(1977) *Radionuclide emission computed tomography of the head with Tc-99m and a scintillation camera*. J Nucl Med. 18: 373-380

Jaszczac RJ, et al(1980) *SPECT: single photon emission computed tomography*. – IEE – Trans. on Nucl. Scie., NS-27, 3, 1137

Jaszczak RJ, Whitehead FR, Lim CB, Coleman RE.(1982) *Lesion detection with single-photon emission computed tomography (SPECT) compared with conventional imaging*. J Nucl Med.;23:97–102.

Kahki V, Zakavi S, Davoudi Y.(2007) *Normal values of gallbladder ejection fraction using 99mTc-sestamibi scintigraphy after a fatty meal formula*. JGLD 16(2):157-161

Kotsalou I, Georgoulas P, Fournalis S, Zoumboulidis A, Giaslakitotis K, Androulaki A, Chronopoulos P, Dimakopoulos N.(2008) *Incidental pathologic extracardiac uptake of 99mTc-tetrofosmin in myocardial perfusion imaging*. Hell J Nucl Med. Jan-Apr;11(1):43-5.

Lamont AE, Joyce JM, Grossman SJ.(1996) *Acute cholecystitis detected on a Tc-99m sestamibi myocardial imaging*. Clin Nucl Med. 6;21(11):87

Levenson SH, Wiggins PA, Giles GR.(1985) *Deranged liver blood flow patterns in the detection of liver metastasis*. Surgery, 72, 128-130

Loevinger R, Budinger TF, Watson EE.(1991) *MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations*. Revised Edition. New York. NY: The Society of Nuclear Medicine.

Lyngholm AM, Pedersen BH, Petersen LJ.(2008) *Randomized, single-blind, factorial design study of the interaction of food and time on intestinal activity in 99mTc-tetrofosmin stress myocardial perfusion scintigraphy*. Nucl Med Commun. Sep;29(9):759-63.

Masatake H, Hajime M, Rie F, Koichi I et al.(2008) *Reduction of infracardiac intestinal activity by a small amount of soda water in technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion scintigraphy with adenosine stress*, Journal of Nuclear Cardiology, Volume 15, Issue 2, 241-245

Mateescu Ghe., Craciunescu T.(2000) *Ingineria Medicinii Nucleare*, Edit. Horia Hulubei București 2000, p. 25-29, p. 69-75, p. 213-218

Mateescu Ghe.(1978) *The Compton effect in the multichannel collimated scintigraphy*.- Rev Roum. Phys., 23, 2, 179

Mateescu Ghe. ș.a.(1981) *Medicina nucleară: introducere în computerizarea investigațiilor in vivo cu radionuclizi*. – Broș. ICEFIZ, RB-6, București, Măgurele

Manual de utilizare al generatorului de 99m-Tc Drygen GE

Manual de utilizare al generatorului de 99m-Tc Romtec

Manual tehnic al camerei de scintilație Pho Gamma SPECT Orbiter Siemens

Manual tehnic al calibratorului de doze Curiementor

Monitorul Oficial al României, Nr. 404 bis.(2000, 29 august) *Ordin al Președintelui Comisiei Naționale pentru Controlul Activităților Nucleare pentru aprobarea Normelor Fundamentale de Securitate radiologică*

Newman HF, Cohen IB.(1949) *Estimation of the portal circulation time in man*. J Lab Clin Med; 34: 674-676

NSR-04. CNCAN(2002) *Norme privind radioprotecția persoanelor în cazul expunerilor medicale*, București

NSR-06, CNCAN(2002) *Norme de dozimetrie individuală*, București

Oncescu M.(1996) *Conceptele Radioproteției*. Edit. Horia Hulubei, București, Măgurele

Papilian V.(1979) *Anatomia omului*. Vol.II, Edit. Didactică și Pedagogică, București

Peace RA, Lloyd JJ.(2005) *The effect of imaging time, radiopharmaceutical, full fat milk and water on interfering extra-cardiac activity in myocardial perfusion single photon emission computed tomography*. Nucl Med Commun.26(1):17-24

Popescu A. (1994) *Fundamentele biofizicii medicale*, Edit. ALL, București

Prospect tehnic HIDA – [inclus în kit]

Rehm PK, Atkins FB, Ziessman HA, et al.(1996) *Frequency of extra-activity and its effect on Tc-99m MIBI cardiac SPECT interpretation*. Nucl Med Commun. 17:851.–856

Rosenthall L.(1988) *Hepatobiliary Imaging*. In: Gottschalk A., Hoffer PB, Potchen EJ. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Baltimore: Williams&Wilkins, vol 2, 582-608

Sarper RW, Fajman E, Rypins J.(1981) *A non-invasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow, by hepatosplenic radionuclide angiography*. Radiology, 141, 179-184

Schwochau K.(1994) *Technetium Radiopharmaceuticals-Fundamentals, Synthesis, Structure, and Development*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **33** (22): 2258–2267

Schwochau K.(2000) *Technetium-Chemistry and Radiopharmaceutical*. Wiley-VCH Verlag, Weinham

Shiomi S, Kuroki T, Kurai O et al.(1988) *Portal circulation by Technetium-99m pertechnetate per-rectal scintigraphy*. J Nucl Med 29: 460-465

Shiomi S, Kuroki T, Ueda T et al.(1995) *Clinical usefulness of evaluation of portal circulation by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate*. Am J Gastroenterol 90: 460-465

Sgouros G., Stelson A.(2009) *From the Medical Internal Radiation Dose Committee*. Journal of Nuclear Medicine, Feb.

Taillefer R.(2001) Radiofarmaceuticals, in DePuey E.G, Garcia EV, Berman DS, 2nd ed. *Cardiac SPECT Imaging*, Lippincott Williams & Wilkins

Technical leaflet – Mioview, [package insert]. Prescribing information available at: www.gehealthcare.com/caen/md/docs/myoviewpieng.pdf

Technical leaflet, Nanocoll – GE Healthcare - [package insert]

Todd-Pokropek A. Theory of tomographic reconstruction. In: Ahluwalia BD.(1989) *Tomographic Methods in Nuclear Medicine: Physical Principles, Instruments, and Clinical Applications*. Boca Raton, FL: CRC Press: 3–33.

Watson TS., Cloutier RJ.(1995) *A history of medical internal dosimetry*. Health Phys. 69:766-782.