

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 20

1986

FASC. 4

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA



NYEGAARD
Contrast Media

Mijelografija

OMNIPAQUE™

ioheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U MIJELOGRAFIJI

vrlo niska neurotoksičnost

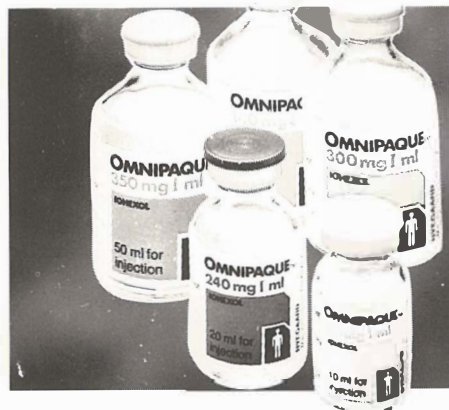
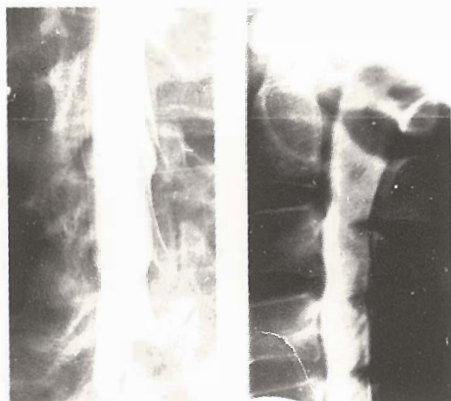
nikakvi ili klinički beznačajni učinci na
EEG, kardiovaskularne parametre i
rezultate laboratorijskih pretraga
cerebrospinalnog likvora

vrlo mala učestalost i slab intenzitet
subjektivnih reakcija bolesnika

odsustvo neočekivanih ili ireverzibilnih
reakcija

vrlo mala vjerojatnost kasnih upalnih
reakcija (arahnoiditis)

visokokvalitetni mijelogrami



IZ NYEGAARDA - INOVATORA U PODRUČJU KONTRASTNIH SREDSTAVA

Omnipaque je zaštićeno ime.

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Proizvođač Nyegaard & Co. A/S Oslo, Norveška

Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
M. R. LECLERC & CO. iz Schaffhausen/Švicarska.

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:

REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

ANNO 20

1986

FASC. 4

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh., Priština — Bičaku E., Priština — Borota R., Novi Sad — Brzaković P., Beograd — Fazarinc F., Celje — Granić K., Beograd — Grivčeva-Janošević N., Skopje — Ivančević D., Zagreb — Jevtić V., Ljubljana — Karanfilski B., Skopje — Katunarić D., Zagreb — Kićevac-Miljković A., Beograd — Kostić K., Beograd — Lovrenčić M., Zagreb — Mirić S., Sarajevo — Mušanović M., Sarajevo — Nastić Z., Novi Sad — Obrez I., Ljubljana — Odavić M., Beograd — Plesničar S., Ljubljana — Popović L., Novi Sad — Popović S., Zagreb — Škrk J., Ljubljana — Spaventi Š., Zagreb — Tabor L., Ljubljana — Varl B., Ljubljana — Velkov K., Skopje

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Plesničar S., Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Benulič T., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Guna F., Ljubljana — Pavčnik D., Ljubljana — Rudolf Z., Ljubljana
— Serša G., Ljubljana — Snoj M., Ljubljana

Izdavački savet — Advisory Board:

Lovrinčević A., Sarajevo (predsednik/president) — Benulić T., Ljubljana — Čatić DŽ., Sarajevo — Dedić M., Novi Sad — Dujmović M., Rijeka — Grunevski M., Skopje — Guna F., Ljubljana — Ivković T., Niš — Jašović M., Beograd — Kocić D., Sarajevo — Kovačević D., Zagreb — Ledić S., Beograd — Lovasić I., Rijeka — Milutinović P., Beograd — Mitrović N., Beograd — Obrez I., Ljubljana — Pocajt M., Maribor — Porenta M., Ljubljana — Radojević M., Skopje — Radović M., Titograd — Rudolf Z., Ljubljana — Stanković R., Priština — Šimonović I., Zagreb — Šimunić S., Zagreb — Tadžer I., Skopje

Izdavači — Publishers:

Udruženje za radiologiju Jugoslavije i/and Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

prof. dr. Stojan Plesničar, Ljubljana

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Olga Shrestha

Tajnica redakcije — Secretary:

Milica Harisch, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana

Telefon: 061/327 955 — Phone: 061/327 955

UDC i/and Key words: mag. dr. Eva Klemenčič, Inštitut za biomedicinsko informatiku, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Revija za rendgendlagnostiku, radioterapiju, onkologiju, nuklearnu medicinu, radiofiziku, radiobiologiju i zaštitu od ionizantnog zračenja — The review for radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology and radiation protection.

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly

Pretplata — za ustanove 10.000 din, za pojedince 3.000 din.

Subscription rate — for institutions 60 US \$, individual 30 US \$.

Primerak 1500 din — Single issue 20 US \$.

Broj čekovnog računa — Bank account number: 50101-678-48454

Broj deviznog računa — Foreign currency account number:

50100-620-010-257300-5130/6

LB — Gospodarska banka — Ljubljana

Reviju indeksiraju i/ili abstrahiraju — Indexed and/or abstracted by:

BIOMEDICINA IUGOSLAVICA, CHEMICAL ABSTRACTS, EXCERPTA MEDICA, MEDICO INFORMATIONSDIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY

Tiskala — Printed by:

Tiskarna Slovenija, Ljubljana

Izdavanje revije potpomaže Raziskovalna skupnost Slovenije u svoje ime i u ime istraživačkih zajednica svih drugih republika i pokrajina u SFRJ — The publication of the review is subsidized by all Yugoslav Assemblies of the Research Communities through the Assembly of the Research Community of Slovenia

Doprinosi ustanova na osnovu samoupravnih dogovora — Contribution on the basis of the self-managing agreements:

- Institut za rendgenologiju i onkologiju, UMC Sarajevo
- Inštitut za rentgenologijo, UKC Ljubljana
- Klinički bolnički centar Rijeka
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- Radiološka služba MC Mostar
- Sekcija za radiologiju Zbora liječnika Hrvatske, Zagreb
- Skupnost zavarovanja imovine in oseb »Croatia« n. sol. o. Zagreb, Poslovna enota v Novi Gorici
- Zdravstvena skupnost Slovenije, Ljubljana

Pomoć reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- | | |
|---|--|
| — BYK GULDEN, ZRN | — MEBLO, Nova Gorica |
| — predstavništvo FABEG, Zagreb | — MEDEX, Ljubljana |
| — CILAG-CHEMIE, Schaffhausen, Švica | — M. R. LECLERC & Co., Schaffhausen, Švica |
| — predstavništvo Agroprogres, Ljubljana | — predstavništvo Replek — Makedonija, Skopje |
| — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš | — NOVA, Ljubljana |
| — FOTOKEMIKA, Zagreb | — SALUS, Ljubljana |
| — INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI« BORIS KIDRIČ, Vinča | — SANOLABOR, Ljubljana |
| — INTERWERBUNG — ISOCOMMERZ, Berlin, DDR | — SIEMENS, Erlangen, ZRN |
| — posrednik OZEHA, Zagreb | — predstavništvo BANEX, Zagreb |
| — KEMOSERVIS-FOTOMATERIAL, Ljubljana | — TISKARNA SLOVENIJA, Ljubljana |
| — KRKA, Novo mesto | — TOSAMA, Domžale |
| — MACK, Illertissen | — VEB FOTOCHIMISCHE WERKE, Berlin |
| | — predstavništvo INTERIMPEX, Skopje |

UPUTSTVA AUTORIMA

Radiologia Iugoslavica objavljuje originalne naučne radove, stručne radove, pregledne radove, prikaze slučajeva i varia (recenzije, saopštenja, stručne obavesti i drugo) sa područja rendgendiagnostike, radioterapije, onkologije, nuklearne medicine, radiofizike, radiobiologije, zaštite od ionizirajućih zračenja i srodnih područja.

Radove upućivati redakciji preporučeno u 3 primeraka na naslov: Redakcija revije »Radiologia Iugoslavica«, Onkološki institut, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana. Radovi se objavljuju na jednom od jezika naroda i narodnosti SFRJ i engleskom jeziku.

Rukopisi, koji nisu napisani prema uputama biće odmah vraćeni autorima radi ispravke. Svi primljeni radovi šalju se na recenziju.

Redakcija si pridržava pravo, da traži od autora dopune i izmenu sadržaja, te jezične i stilske ispravke. Sve troškove dodatne obrade rada sa strane redakcije (prevodenje, lektorisanje, dodatna obrada grafičkog materijala, posebne želje autora) snosi autor rada.

Izbor i redosled objavljivanja su isključivo pravo redakcionog odbora uz suradnju izdavačkog saveta revije.

Autorima se preporučuje upotreba domaćih izraza, osim za pojmove koji su neprevodivi. Skraćenice u tekstu nisu dozvoljene, ukoliko nisu zvanične i tekstem objašnjene. Svi tehnički podaci moraju biti navedeni prema SI sistemu.

Za sve navode u svojim radovima odgovaraju autoru.

Radovi ne smeju biti duži od 8 mašinom pisanih stranica (ukupno sa grafičkim materijalom i literaturom), sa proredom broj 2, levi rub mora biti 40 mm, gornji i donji rubovi 40 mm, desni rub 25 mm. Sve strane moraju biti numerisane arapskim brojevima.

Prva strana rukopisa sadrži naziv ustanove i radne jedinice, naslov rada (i na engleskom jeziku), ime(na) autora, abstract (do 200 reči) i tekući naslov (running title). Redosled i oblik prve strane je prikazan na primeru:

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR
SARAJEVO
RO INSTITUT ZA RADIOLOGIJU
I ONKOLOGIJU

SEMINOMA — DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP

SEMINOMA — DIAGNOSTIC
AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Kostić-Radović F., Karišik M., Đorđević J.

Abstract — U abstractu (na engleskom jeziku) moraju biti navedeni svi podaci, koji u dovoljnoj meri prikazuju glavne navode rada.

Running title (skraćeni naslov): Kostić-Radović F. et al.: Seminoma, dijagnostika, terapija.

UDC i Key words: određuje redakcija.

Tekst podeliti na: Uvod, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Sažetak, Literatura, Adresa autora.

Grafički materijal (slike, tabele, grafikoni) slati u 2 primerka. Slike moraju biti čiste i kontrastne, tekst u slikama mora biti vidljiv i razumljiv i kod smanjenja na polovinu veličine. Na poledini mora biti olovkom označen arapski broj, prezime prvog autora i prve dve reči naslova rada te strelicom označen gornji rub. Tabele obavezno kucati na mašini bez vertikalnih linija. Grafikone i crteže crtati na belom tehničkom papiru formata A₄ i jednako kao slike označiti na poledini. Na grafičkom materijalu nisu dozvoljene naknadne popravke. Tekst uz slike i grafički materijal pisati na posebnoj listi dvojezično, na jeziku rada i na engleskom. Isto tako mora biti dvojezično ispisano i tekst u grafičkom materijalu. Tekst mora objasniti prikazane pojedinosti.

Sažetak — Je identičan abstractu, napisan na jeziku članaka.

Literaturu otkucati na posebnoj listi prema abecednom redu (prvog) autora. U tekstu citirati autore sa spiska literature sa arapskim brojem u zagradi.

— Za citat članaka iz revije:

1. Dent. R. G., Cole P.: In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br. J. Cancer 43 (2) 486—495, 1981.

— za citat (iz) knjige:

2. Bull J., McKissock W.: An atlas of positive contrast myelography. Grune & Stratton, New York, 1962 (23—41).

— za citiranje poglavlja iz knjige:

3. Evans R., Alexander P.: Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. U: Immunobiology of macrophage (Nelson D. S., ed.), Academic Press, New York, 1976 (45—74).

Referati se ne citiraju.

Iz radova koji se odnose na klinička istraživanja mora biti razvidno, da su se autori pridržavali Kodeksa etike zdravstvenih radnika SFRJ i Deklaracije Helsinki-Tokio.

Poslani radovi ne smeju biti publikovani ili u pripremi za tisk u bilo kojem drugom časopisu. Objavljeni radovi ili njihovi delovi mogu biti objavljeni u drugim revijama ili knjigama samo sa pismenom dozvolom redakcije.

Rukopisa i grafičkog materijala ne vraćamo.

Redakcija revije
»RADIOLOGIA IUGOSLAVICA«

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 20

1986

FASC. 4

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika — Diagnostic Radiology

- Komplikacije buloznog emfizema pluća
Complications of bullous lung emphysema (profess. paper)
Goldner B. 319
- Rendgenološka dijagnostika Meckelovog divertikla
Rentgenologic diagnosis of Meckel's diverticulum (profess. paper)
Pamučina P., Lovrinčević A., Lincender L., Rill I., Vrcić D. 325

Kompjuterizovana tomografija — Computerized Tomography

- Prikaz bolesnika sa migracijskim pseudotumorskim intrakranijalnim promjenama
Migrating intracranial pseudotumor — A case report (case report)
Šurdonja P., Nutrizio V. Jr, Nutrizio V. Sr. 331
- Velik neinvazivni timom — Prikaz primera
Large noninvasive thymoma — Case report (case report)
Brenčić E. 335

Ultrazvuk — Ultrasound

- Renal milk of calcium collection in Paget disease — Case report
(case report)
Kauzlarić D., Saglini V., Barmeir E. 339

Nuklearna medicina — Nuclear Medicine

- Autoimuni tiroiditis
Autoimmune thyroiditis (orig. sc. paper)
Budihna N., Porenta M., Zupanc D. 343
- Primena venoskenografije u dijagnostici venske tromboze
Radionuclide venography in diagnosis of venous thrombosis (profess. paper)
Karanfilski B., Vaskova O. 351
- Antigeni s i e hepatitisa B virusa u serumu, urinu i pljuvački pacijenata na hroničnoj hemodijalizi

Hepatitis B virus antigens s and e in the serum, urine and saliva of patients on maintenance hemodialysis (orig. sc. paper)	
Lečić N., Stefanović V., Grubor-Lajšić G., Miljković P.	357
Radioimunološko određivanje prostatične kisele fosfataze u pacijenata sa karcinomom prostate	
Radioimmunological determination of prostatic acid phosphatase in carcinoma of the prostate (orig. sc. paper)	
Ignjatović M., Stefanović V., Petronić D., Vidojković Z., Bošković A., Stanković J., Milosavljević B.	361
Efikasnost eluiranja i probio Mo-99 u eluatu univerzalnog Tc-99m generatora	
The influence of pH of eluence on the ^{99m}Tc elution efficiency and on ^{99m}Tc breakthrough in eluates of the universal ^{99m}Tc generator (profess. paper)	
Vuga D., Milenković S., Vučina J.	365
Naša iskustva u primeni Sefadeks hromatografije za analizu ^{99m}Tc -radiofarmaceutskih preparata	
Our experience in application of Sephadex chromatography for analysis of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals (orig. sc. paper)	
Maksin T., Jovanović V., Jovanović M. S.	369
Hemijske i biološke osobine ^{99m}Tc -dikarboksipropandifosfonata (DPD). I. Hemijska i radiohemijska ispitivanja ^{99}Tc -DPD i ^{99m}Tc -DPD	
Chemical and biological properties of ^{99m}Tc -dicarboxypropane diphosphate (DPD). I. Chemical and radiochemical examinations of ^{99}Tc -DPD and ^{99m}Tc -DPD (orig. sc. paper)	
Vanlić-Razumenić N.	375
Hemijske i biološke osobine ^{99m}Tc -dikarboksipropandifosfonata (DPD). II. Optimizacija ^{99m}Tc -DPD biološkim metodama	
Chemical and biological properties of ^{99m}Tc -dicarboxypropane diphosphate (DPD). II. Optimization of ^{99m}Tc -DPD by biological methods (orig. sc. paper)	
Vanlić-Razumenić N.	381
MTF gama kamere metodom direktne integracije funkcije ruba	
Gamma camera MTF obtained directly from the edge function (profess. paper)	
Kasal B., Lončarić S., Popović S.	385
Onkologija, radioterapija — Oncology, Radiotherapy	
Deljeno (split-course) obsevanje karcinoma epifarinksa	
Split-course irradiation of epipharyngeal carcinoma (orig. sc. paper)	
Budihna M., Šmid L.	391
Ispitivanje karcinoembrionalnog antigena u serumu pacijenata lečenih ponavljanim hemodijalizama	
An investigation of serum carcinoembryonic antigen in patients on maintenance hemodialysis (orig. sc. paper)	
Stefanović V., Grubor-Lajšić G., Lečić N.	399
Mogućnosti zaštite gonada u muškaraca pri telekobaltnoj terapiji malignoma testisa	
The possibilities of gonadal protection in radiotherapy of testicular malignancy (profess. paper)	
Pavlović P., Lovasić E., Krenajz B., Stipčić-Šolić N.	403
Varia	
Prikaz knjige — Book review	
Saopštenje — Communication	406

KOMPLIKACIJE BULOZNOG EMFIZEMA PLUĆA

COMPLICATIONS OF BULLOUS LUNG EMPHYSEMA

Goldner B.

Abstract — Emphysematous lung tissue with bullous lesions may be attacked by various pulmonary conditions which may modify the clinical manifestations and roentgenological pattern of a basic disease.

Bronchopneumonia and pneumonia as superimposed diseases can alter a X-ray picture of pulmonary emphysema. The inflammatory process actually outlines the emphysematous areas, producing an appearance that may simulate an extensive cavitory lung disease od "honeycomb" lung.

Infection of the bulla's cavities in a form of abscess or aspergiloma can change the usual appearance of pulmonary emphysema.

Bulla as an emphysematous formation can break out and subsequently, pneumothorax or pleural empyema alter the roentgenographic pattern of the primary disease and can directly endanger the life of the emphysematous patient.

In emphysema associated with cardiac failure, the interstitial pulmonary oedema causes the disappearance of the radiotransparency of the emphysematous lung. A fluid in the interstitial lung tissue decreases a pulmonary compliance which may explain the appearance of diaphragmatic elevation.

UDC: 616.24-007.242-06

Key words: pulmonary emphysema-complications

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 319—324, 1986

Uvod — Emfizem pluća nije jedinstven etio-patogenetski, morfološki, kliničko-rendgeno-loški, funkcijski i patohistološki entitet. Shodno morfološkim promenama u acinusu koji predstavlja jedinicu plućne strukture distalno od terminalne bronhiole i lokalizaciji patoloških vazdušnih prostora u njemu, razlikuju se četiri tipa emfizema od kojih se centroacinusni i panacinusni oblik ubrajaju u najčešće (14).

Centroacinusni (centrolobulusni) emfizem definiše proširenje i destrukcija vazdušnih prostora na nivou respiracijskih bronhiola prvog, drugog i trećeg reda. Proces se obično zaustavlja ispred alveolnih duktusa, što znači da su promene vezane za respiracijske bronhiole i male disajne puteve.

Panacinusni (panlobulosni) emfizem se odlikuje uvećanjem i destrukcijom disajnih puteva distalno od terminalnih bronhiola, što znači da se promene odvijaju u samom alveolnom parenhimu.

Centroacinusni emfizem pluća je uvek udružen sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom i predstavlja na izvestan način prirodni nastavak evolucije hroničnog bronhitisa zbog opstrukcije disajnih puteva, posebno onih malih. Panacinusni emfizem je bar u početku samostalno oboljenje koje se tek u odmakloj fazi komplikuje hroničnim bronhitisom.

Izolovani oblici centroacinusnog i panacinusnog emfizema pluća su retki, dok su mešane forme daleko češće. Centroacinusni tip emfizema se češće javlja nego panacinusni i čini više od 60 % svih emfizematičara. Primarni ili predominantni panacinusni oblik emfizema nalazi se u oko 20 % svih emfizematičara (1).

Periacinusni (paraseptalni ili subpleuralni) emfizem odlikuje povećanje vazdušnih prostora ispod pleure i duž pregrada od vezivnog tkiva na periferiji acinusa. Ovaj oblik emfizema ne remeti bitno plućnu funk-

ciju, ali može da bude odgovoran za nastanak spontanog pneumotoraksa u mladih osoba (14).

Iregularni (ožiljni ili paracikatriksni) oblik emfizema nastaje uvećanjem vazdušnih prostora oko ožiljnog vezivnog tkiva i ne pokazuje određen anatomske raspored u okviru acinusa. Deo pluća sa irregularnim emfizemom je obično mali, mada može da bude i znatan kod rasprostranjene fibroze pluća kakva se viđa kod pneumokonioze, sarkoidoze ili plućne tuberkuloze (14).

Osim pobrojanih anatomske tipova emfizema, opisani su i drugi oblici, od kojih bulozni emfizem predstavlja poseban kliničko-rendgenološki entitet. Ovaj oblik emfizema podrazumeva lokalizovan ili difuzan destruktivni proces u plućima koga odlikuje stvaranje dobro ograničenih šupljina različite veličine ispunjenih vazduhom (2, 5, 9, 13).

Bule predstavljaju emfizemske prostore čiji dijametar šupljine ispunjene vazduhom prelazi 1 cm. Za nastanak bula su odgovorni isti patogenetski mehanizmi koji dovode i do pojave emfizema. Bule odgovaraju sekundarno distendiranim plućnim lobulusima ili grupi lobulusa. Površno su lokalizovane i najčešće raspoređene duž prednje ivice srednjeg i gornjih plućnih režnjeva, odnosno u bazalnim delovima pluća (9).

Brojne komplikacije pogađaju bulama izmenjeno pluće, pa je cilj ovog rada prikaz rendgenoloških nalaza najčešćih pridruženih oboljenja koja predstavljaju posredne ili neposredne uzroke smrti bolesnika sa buloznim emfizemom pluća.

Materijal i metode — U 63 bolesnika sa opstrukcijskom bolesti pluća i pretežnim znacima za panacinusni emfizem, koji su lečeni više puta u toku niza godina u pulmološkom odeljenju Interne klinike, analizirani su rendgenološki nalazi pratećih bolesti pluća.

Dijagnoza emfizema pluća postavljena je na osnovu postojećih i važećih kliničkih, rendgenoloških i funkcijskih parametara koji se skupa smatraju pouzdanim kriterijumima za zaživotno otkrivanje emfizemske bolesti pluća (1, 2, 6, 15, 16). Bule su rendgenografski definisane kao avaskularni pro-

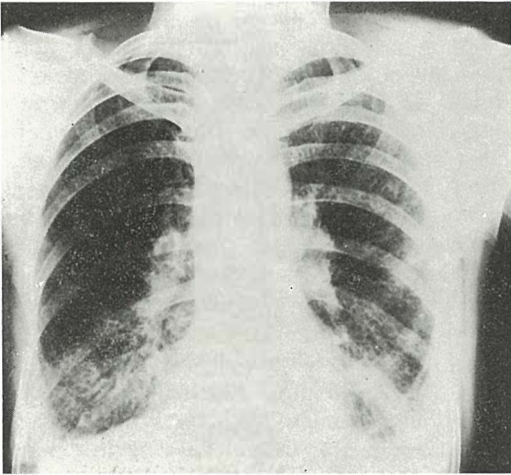
stori kružnog ili ovalnog oblika sa tananim, jedva naznačenim rubom koji opasuje vazduhom ispunjenu šupljinu promera većeg od 1 cm (4, 5, 11).

Rezultati — Na snimcima pluća i srca 28 (47,6 %) bolesnika oba pola i prosečne starosti 62 ± 3 godine života sa kliničko-rendgenološkim znacima za panacinusni i bulozni emfizem pluća, najčešće su bile zastupljene akutne pneumopatije prouzrokovane mešanom patogenom florom (tabela 1). Na prvom su mestu pneumonije i bronhopneumonije (slika 1, 2), a zatim apscesi razvijeni u emfizemskim bulama (slika 3). Drugu grupu sekundarnih oboljenja po učestalosti činili su pneumotoraksi nastali perforacijom emfizemskih bula (slika 4), ređe komplikovani izlivom, odnosno empijemom pleure. Infekcije sa mikozama, u prvom redu monilijom i aspergilomom (slika 4) nisu bile redak laboratorijski i rendgenološki nalaz. U ispljuvku većine bolesnika (23 — 82,1 %) nađena je candida albicans.

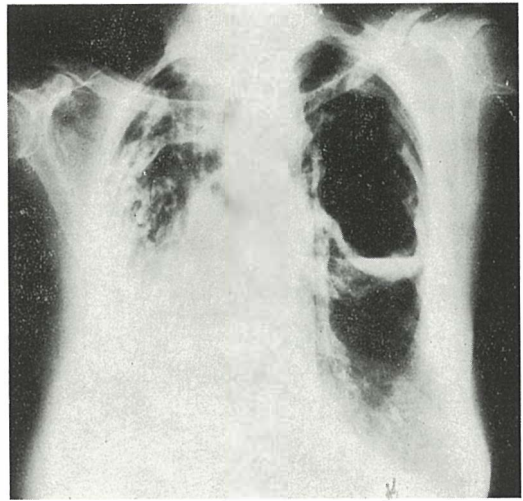
Intersticijski edem pluća u dekompenzovanom plućnom ili miopatskom srcu predstavljao je nalaz terminalnog stadijuma emfizema koji je menjao uobičajenu rendgenološku sliku i prognozu emfizemske bolesti pluća (slika 5).

Komplikacije Complications	Broj bolesnika No. of patients	%
Pneumonije i bronhopneumonije Pneumonia and bronchopneumonia	12	19,0
Apsces pluća Pulmonary abscess	4	6,3
Pneumotoraks Pneumothorax	4	6,3
Empijem pleure Pleural empyema	1	1,5
Aspergilom Aspergiloma	3	4,7
Candida albicans Candida albicans	23	82,1
Insuficijencija srca Cardiac failure	8	12,6

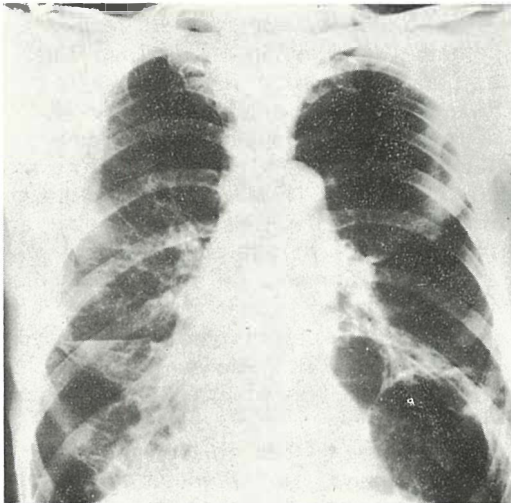
Tabela 1 — Komplikacije buloznog emfizema pluća prema učestalosti u 63 (100 %) bolesnika
Table 1 — Complications of bullous lung emphysema by frequency in 63 (100 %) patients



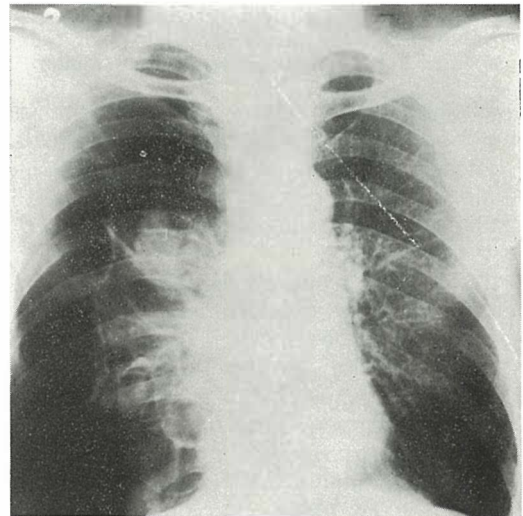
Slika 1 — Posteroanteriorni snimak pluća: bronhopneumonija obostrano bazalno menja izgled emfizemskog pluća simulirajući »sačasto pluće«
Fig. 1 — Posteroanterior chest radiograph: bilateral basal bronchopneumonia alters the pattern of emphysematous lung simulating "honeycomb lung"



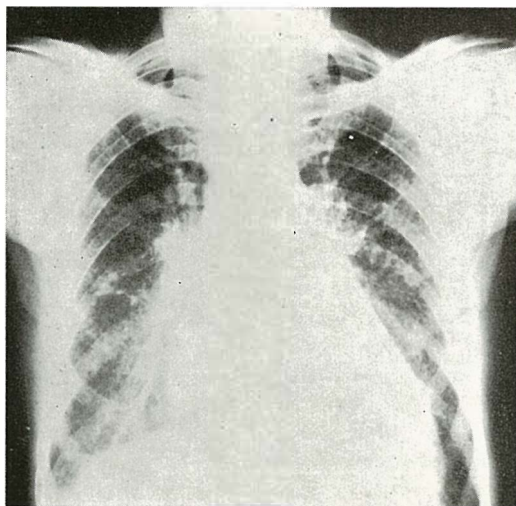
Slika 3 — Posteroanteriorni snimak pluća otkriva veliki apsces u gornjoj polovini levog pluća koji je nastao u buli. Desno fibrothoraks
Fig. 3 — Posteroanterior chest film reveals a huge abscess in the upper half of the left lung which has developed in bulla. Fibrothorax in the right side



Slika 2 — Posteroanteriorni snimak pluća pokazuje panacinusni emfizem sa dve velike bule u donjoj polovini levog pluća oivičene pneumoničnim senkama koje daju lažan izgled opsežnog kavitarnog plućnog oboljenja. Pneumonija srednjeg reznja i parakardijalno desno
Fig. 2 — Posteroanterior chest film demonstrates panacinar emphysema with two very large bullas in the lower part of the left lung which are outlined by pneumonic shadows producing a false pattern of an extensive cavitary lung disease. Middle lobe and right paracardial pneumonia



Slika 4 — Posteroanteriorni snimak pluća: panacinusni emfizem sa parcijalnim pneumotoraksom desnog pluća. Parakardijalno desno u kolabiranoj pluću nekoliko emfizemskih bula, a u suprahilusnom delu aspergilom ispunjava veliku buloznu šupljinu
Fig. 4 — Posteroanterior chest roentgenogram: panacinar emphysema with partial pneumothorax of the right lung. There are several bullas in the right paracardiac space of a collapsed lung. A large bulla's cavity in the right suprahilar zone is occupied by aspergilloma



Slika 5 — Posteroanteriorni snimak pluća prikazuje intersticijski edem koji umanjuje blještanje emfizemskog pluća. Kupola desne hemidijafagme je elevirana. Srce je povećano, a hilusne grane plućne arterije su proširene

Fig. 5 — Posteroanterior chest radiograph demonstrated an interstitial pulmonary edema which reduces the radiolucency of the emphysematous lung. The right diaphragm dome is elevated. The heart is enlarged and hilar branches of the pulmonary artery are prominent

Diskusija — Primarnom plućnom emfizemu mogu da se pridruže druga oboljenja i bolesna stanja ili da se razviju neobične komplikacije koje menjaju klinički tok i osobenosti rendgenološke slike vodeće bolesti pluća.

Emfizemsko pluće podloženo je infekcijama bakterijskog, virusnog i mikotičnog tipa (10, 13). Ova predispozicija svakako dolazi zbog oslabljene ventilacijske sposobnosti pluća, redukovane vaskulne mreže u plućima, oslabljenog refleksa kašlja kao i usled zamora respiracijske muskulature, koji skupa smanjuju odbrambene mehanizme kojima se pluća štite od nepoželjnih činilaca iz spoljašnje sredine.

Bronhopneumonična i pneumonična ognjišta u buloznom emfizemu mogu da imitiraju multikavitarnu plućnu bolest ili »sačasto pluće« (honeycomb) zbog rasporeda zapaljenjskih infiltrata oko emfizemskih bula (slike 1 i 2). Ovakvi nalazi treba da budu poznati radiolozima jer su mogući pogrešni dijagnostički zaključci, naročito ako se za »sačasto pluće« oglasi peribulozni pneumo-

nitis. »Sačasto pluće« se viđa u raznim plućnim bolestima sa intersticijskom fibrozom alveolnih zidova i bronhiola kod kojih dolazi do stvaranja cističnih promena. Male cistične formacije nastaju kao posledica promena na terminalnim bronhiolama zbog fibroze i distorzije bronha na koje se nadovezuju ventilacioni poremećaji. Šuštin-ski ciste u »sačastom pluću« predstavljaju »naduvane« alveole ili grupe alveola u mreži zadebljanih retikulinskih i kolagenih vlakana (5).

Bulozni apsces se najčešće slučajno otkriva u toku akutne respirativne infekcije emfizemskog pluća. Veličina apscesa srazmerna je veličini bule u koju se infekcija naselio, a nivo gnojnog sadržaja je uvek manji nego u slučaju primarno nastalog apscesa. Debljina zidova buloznog apscesa je po pravilu mala jer su zidovi bule tanki, a pojas peribuloznog pneumonitisa je neznan (slika 3).

U emfizemu pluća čestu komplikaciju predstavlja pneumotoraks nastao prskanjem intrapulmonskih bula za razliku od spontanog pneumotoraksa koji se razvija kao posledica rupture apeksnih subpleuralnih mehurića (blebs) (3, 12). Mada je još Laennec zapazio da emfizemsko pluće ne kolabira pri otvaranju grudnog koša, a sto godina kasnije (1934) Christie dokazao smanjene pleuralne pritiske u emfizemu, do danas nisu još poznati svi odgovorni mehanizmi za smanjenje retrakcijske sile pluća. Zbog prirode zbivanja, pneumotoraks u emfizemskoj bolesti pluća je najčešće parcijalan (slika 4). Pošto se vazduh u pleuralnoj šupljini ponaša kao strano telo, na kolabiranom pluću mogu da se istalože fibrinske naslage i bez pojave empijema, a fibrozni reaktivni procesi mogu da se razviju i u samom pluću. Ovakve promene otežavaju širenje pluća i povlačenje vazduha iz pleuralnog prostora (12).

Dugotrajna primena antibiotika i kortikosteroida u lečenju opstruktivne bolesti pluća doprinosi nastanku sekundarne mikotične infekcije aspergilusom i monilijom. Aspergilus može da se naseli na defektima sluznice bronhijalnog sistema, a naročito u delovima devitalizovanog plućnog parenhima. Zbog toga emfizemske bule pružaju

idealne uslove za infekciju i razvoj aspergiloma (8). Asimptomatski aspergilomi su ređki. Obično se ispoljavaju kašljem, hemoptizijama, groznicom, dispnejom, astmatiformnim disanjem, bolom u grudima, anoreksijom, opštom slabošću i umorom. U sva tri bolesnika sa aspergilusom nastanjenim u emfizemskim bulama dominirala je hemoptizija i tipičan rendgenografski nalaz pomičnog intrakavitarnog gljivičnog konglomerata kod promene položaja tela pri snimanju. Međutim rendgenološki fenomen »naseljene šupljine« sa srpastom svetlinom u gornjem delu nije uvek prisutan nalaz. Ukoliko masa živih fungi ispuni celu šupljinu vazdušni srp nedostaje, a kod opstrukcije drenažnog bronha šupljine u kojoj je aspergilom nastanjen i sekundarne infekcije, stvara se slika plućnog apscesa, jer pod anaerobnim uslovima aspergilus ugiba. Navode se i atipični oblici plućnog aspergiloma sa slikom vretenaste ili tumorske senke, segmentnih i lobarnih infiltracija (8). Stoga u bolesnika sa hroničnom opstrukcijskom bolesti pluća koji imaju recidivne hemoptizije i netipičan rendgenološki nalaz za aspergilom, dijagnoza se postavlja izolovanjem aspergilusa iz materijala dobijenog bronhoaspiracijom, kateter biopsijom, transtoraksnom punkcijom ili nalazom hifa i fragmenata micelijuma u sputumu. Izolovanjem aspergilusa iz sputuma direktnom mikroskopijom nativnog ili obojenog preparata ili u kulturi nije dokaz za aspergilom jer aspergilus može da bude deo normalne flore u usnoj šupljini i ždrelu (8).

U slučaju koga prikazujemo (slika 4) aspergilom je smešten u oveloj emfizemskoj buli koja pripada gornjem desnom plućnom režnju, koji je kao i ostali delovi pluća u parcijalnom kolapsu zbog pneumotoraksa nastalog prskanjem emfizemske bule.

Nakupljanje tečnosti u intersticijske prostore pluća kod akutnog popuštanja srca, smanjuje povećanu prozračnost emfizemskog pluća, a istovremeno i plućnu komplijansu. Pod ovim okolnostima, predhodno nisko položena, zaravnjena ili strma prečaga se umereno podiže, čime se prividno gubi važan rendgenološki znak za emfizem pluća (slika 5 a), (5, 7, 16).

Zaključak — Manje vredno pluće u buloznom emfizemu predstavlja pogodno tlo za razvoj brojnih bronhopulmonalnih oboljenja infektivne prirode uz koja sekundarni pneumotoraks i učestale dekompenzacije hroničnog plućnog ili miopatskog srca ne samo da menjaju rendgenološku sliku emfizema, već čine posredne ili neposredne uzroke smrti obolelih.

Sažetak

Emfizemsko pluće sa buloznim promenama podložno je različitim oboljenjima koja mogu da izmene kliničke manifestacije i rendgenološku sliku osnovnog oboljenja.

Bronhopneumonija i pneumonija kao pridružene bolesti mogu da stvore neuobičajene nalaze multikavitarnog oboljenja ili onog koje imitira »sačasto pluće« zbog zapaljenjskog procesa koji se raspoređuje oko emfizemskih bula.

Infekcijom bulozne šupljine može da nastane apsces ili aspergilom koji narušavaju poznatu sliku buloznog emfizema.

Bula kao emfizemska tvorevina može da prsne, pa stvoren pneumotoraks ili empijem pleure menjaju rendgenografski nalaz primarne bolesti i direktno ugrožavaju život bolesnika.

Intersticijski edem pluća koji je nastao u toku srčane dekompenzacije dovodi do iščezavanja povećane vazdušnosti emfizemskog pluća. Tečnost u intersticijskom tkivu smenjuje plućnu komplijansu zbog čega prečaga iz nižeg zauzima viši stav.

Literatura

1. Bogdanović M.: Klinička slika emfizema pluća. Klinički aspekti emfizema pluća. Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985 (101—106).
2. Boushy S. F., Kohen R., Biling D. M., Heiman M. J.: Bullous emphysema: clinical, roentgenological and physiologic study of 49 patients. Dis. Chest 54: 327—334, 1968.
3. Dines D. E., Clagett O. T., Payne W. S.: Spontaneous pneumothorax in emphysema. Mayo Clin. Proc. 45: 481—487, 1970.
4. Ellison G. R.: Bullous and Blebs diseases of the lung in general thoracic surgery. Tshields W. T. Sec. ed. Lea and Febiger, New York, 1983 (674—694).
5. Fraser G. R., Paré P. J. A.: Bullous disease of the lungs. U: Diagnosis of diseases of the chest. W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto. Sec. ed. Vol. II, 1979 (1420—1443).
6. Goldner B., Šerić M., Korneti V., Marinković J.: Rendgenološke slike emfizema — transfer faktor i komplijansa pluća. Klinički aspekti emfizema pluća. Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985 (179—184).

7. Hublitz V. F., Shapiro J. H.: Atypical patterns of congestive failure in chronic lung disease: influence and appearance and distribution of pulmonary edema. *Radiology* 93: 995—1006, 1969.
8. Jarebica M.: Plućni aspergilom — osvrt na naše slučajeve. *Pluć. bol. tuberk.* 1: 96—101, 1974.
9. Malenić S., Nikolić A., Jaković R., Ilić Z.: Dijagnostika i hirurška terapija lokalizovanog buloznog emfizema pluća. Klinički aspekti emfizema pluća. *Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985* (234—237).
10. Prija D., Rutar-Župančič M.: Najčešće komplikacije i uzroci smrti kod napredovanog emfizema. Klinički aspekti emfizema pluća. *Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985* (226—228).
11. Pugatch R.: The radiology of emphysema. *Clin. Chest Med.* 4 (3): 433—442, 1983.
12. Rebić P., Mandarić D., Jaković D.: Terapija spontanog pneumotoraksa u bolesnika od hronične opstruktivne bolesti pluća. *Pluć. bol. tuberk.* 35 (1—4): 52—58, 1983.
13. Rutar-Župančič M., Prija D., Remškar J.: Neobični klinički oblici plućnog emfizema. Klinički aspekti emfizema pluća. *Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985* (127—128).
14. Sekulić S.: Terminologija, definicija i klasifikacija emfizema pluća. Klinički aspekti emfizema pluća. *Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985* (11—16).
15. Slavković V.: Difuzijski kapacitet pluća za ugljen monoksid i emfizem pluća. Klinički aspekti emfizema pluća. *Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985* (85—86).
16. Šerić M., Goldner B., Korneti V.: Rendgenološka dijagnostika emfizema pluća. Klinički aspekti emfizema pluća. *Zbornik radova, Beograd, Sokobanja, 1985* (170—178).
17. Thurlbeck W. M., Simon G.: Radiographic appearance of the chest in emphysema. *Am. J. Roentgenol.* 130: 429—440, 1978.

Adresa autora: Doc. dr Branislav Goldner, radiolog i pneumoftizilog. OOUR Interna medicina Kliničkog centra Medicinskog fakulteta u Beogradu. 11000 Beograd, ul. Dr Subotića 13.

RENTGENOLOŠKA DIJAGNOSTIKA MECKELOVOG DIVERTIKLA

RENTGENOLOGIC DIAGNOSIS OF MECKEL'S DIVERTICULUM

Pamućina P., Lovrinčević A., Lincender L., Rill I., Vrcić D.

Abstract — The authors present three-year experience, acquired on 1061 examined patients, in rentgenologic diagnosis of Meckel's diverticulum. Meckel's diverticulum has been found in 6 (0.5 %) patients (4 males and 2 females), aged from 21 to 68 years. Enteroclysis was performed in 107 (10 %) cases, anomalies were detected in 3 patients. Conventional passage was performed in 954 (90 %) cases. Diverticulum was detected in two patients. In one patient, diagnosis was established during irrigography. One patient with Meckel's diverticulum had gastrointestinal bleeding; two patients had abdominal pain. In remaining three patients, the difficulties were not characteristic. Although the X-ray diagnostics has been considerably improved by enteroclysis, it remains difficult.

UDC: 616.344-007.64-073.75

Key words: Meckel's diverticulum-radiography

Process. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 325—329, 1986

Uvod — Meckelov divertikl je ostatak omfaloenteričnog kanala koji kod embriona čini komunikaciju između žumančane kese i crijeva. Žumančana kesa se zadrži u obliku sitnog mjehurića sve do petog mjeseca trudnoće a katkad i do rođenja, dok njezin spoj s crijevom izčezne, već krajem drugog mjeseca trudnoće (7, 8, 17, 20).

U nekim slučajevima obliteracija omfalo-enteričnog kanala je poremećena i može se razviti nekoliko tipova anomalija koje su klasificirali Caplan i Badner (4). Prema toj klasifikaciji su moguće sljedeće anomalije:

A. Fistula između pupka i ileuma gdje u toku intraembrionalnog razvoja omfalo-enterični kanal ostaje otvoren.

B. Pupčani sinus — kada samo distalni dio kanala zaostane u razvoju.

C. Fibrozna traka između ileuma i pupka.

D. Meckelov divertikl — kada proksimalni dio duktusa ostane otvoren.

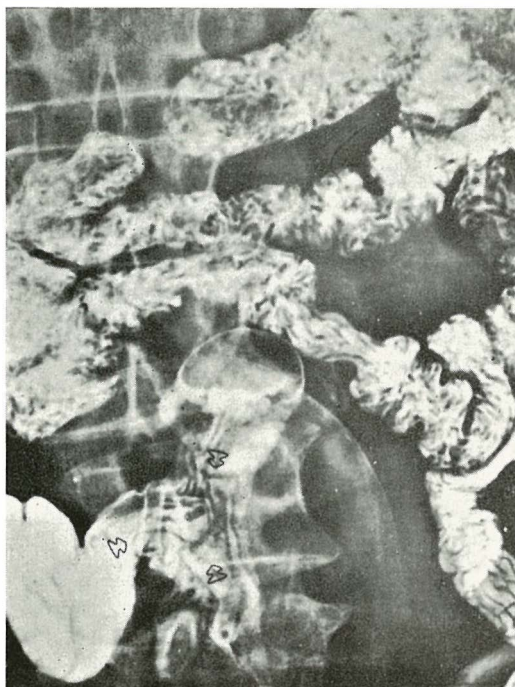
E. Kombinacije A-D.

Anomalije omfalo-enteričnog kanala su najčešće anomalije gastrointestinalnog trakta uopšte, a Meckelov divertikl čini 90 % od toga (16) tako da je prisutan u 2 % slučajeva cijele populacije (3, 6, 18, 19). Prvi pato-

anatski opis ove anomalije je dao Meckel 1809. godine (11), a prvu rentgenološku sliku i opis Case 1926. godine (5).

Meckelov divertikl predstavlja slijepu vreću, smještenu na antimezenteričnoj strani ileuma, udaljenu od ileocekalne valvule 20 do 90 cm, čija dužina varira od 5—12 cm (1, 3, 10). Građen je iz svih slojeva kao i ileum a u 16 % slučajeva (10, 17), a prema nekim autorima čak i u 25 % slučajeva (1) sadrži ektopičnu sluzokožu drugih dijelova gastrointestinalnog trakta i to najčešće želuca. Iz te ektopične sluznice želuca često se, razvija peptična ulceracija i dolazi do krvarenja.

Materijal i metode — U trogodišnjem periodu od novembra 1982. godine do decembra 1985. na Institutu za radiologiju u Sarajevu, na pregled tankog crijeva je upućeno 1061 pacijenata. Kod 5 (0,4 %) od tih pacijenata se klinički posumnjalo na Meckelov divertikl, a 28 (2,7 %) upućenih je imalo intestinalnu hemoragiju. Kod te dvije grupe pacijenata se je obratila posebna pažnja na Meckelov divertikl u toku pregleda.



Slika 1 — Meckelov divertikl sa tipičnim trouglastim izgledom sluzničkog reljefa

Fig. 1 — Meckel's diverticulum with typical triangular appearance of mucous relief

U 954 (90 %) slučajeva smo koristili konvencionalnu pasažu tankog crijeva poslije pregleda gastroduodenuma, a u 107 (10 %) smo izvršili pregled sa dvostrukim kontrastom pomoću sonde (2, 12, 15). U izvjesnom broju slučajeva smo kod irigografije dobijali dobar prikaz distalnog dijela ileuma pri čemu smo takođe obraćali pažnju na Meckelov divertikl.

Sve preglede smo izveli na rentgenskom aparatu Tridoros-1000 Siemens sa specijaliziranim stativom orbiscop.

Rezultati — Kod 6 (0,5 %) pacijenata od svih pregledanih je otkriven Meckelov divertikl. Od toga su 4 muškarca i dvije žene čija je starosna dob između 21 in 68 godina.

Kod 5 pacijenata kod kojih se klinički posumnjalo na Meckelov divertikl mi ga ni u jednom slučaju nismo uspjeli dokazati. Od 28 pacijenata sa intestinalnom hemoragijom samo kod jednog smo to uspjeli. Sljedeća dva pacijenta kod kojih je nađen Meckelov



Slika 2 — Meckelov divertikl dokazan u toku konvencionalne pasaže tankog crijeva. Tegobe pacijenta: povremeni proljevi

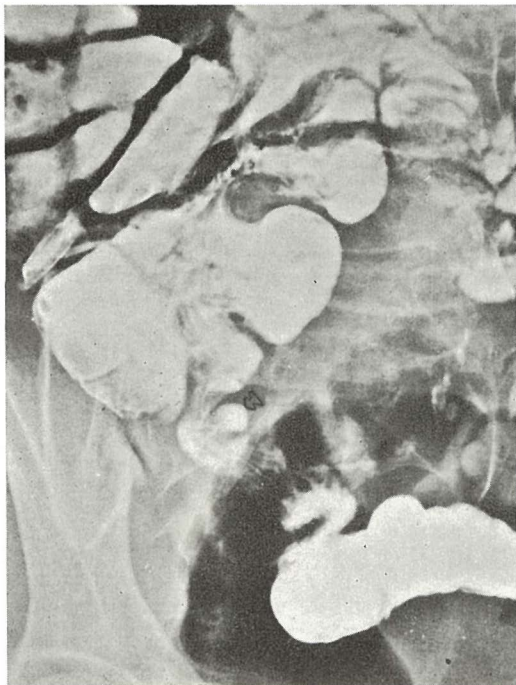
Fig. 2 — Meckel's diverticulum confirmed during conventional examination of passage of small bowel. Patient's difficulties — periodical diarrhoea

divertikl su imali bolove u stomaku dok je jedan došao na pregled tankog crijeva zbog anemije. Preostala dva su imali samo povremene tegobe od strane gastrointestinalnog trakta u vidu opstipacije odnosno dijareje.

Enteroklizom smo ovu anomaliju uspjeli prikazati u tri slučaja (slika 1), konvencionalnom pasažom u dva (slika 2), a jednom u toku irigografije (slika 3).

Tri od šest naših pacijenata su operisana zbog Meckelovog divertikla. Kod jednog od njih divertikl je bio vezan fibroznom vrpcom za pupak (slika 4), a kod dva je nađena ektopična sluznica želuca.

Diskusija — Kao što smo već u uvodu spomenuli Meckelov divertikl je najčešća urođena anomalija gastrointestinalnog trakta, ali je rentgenološki prikaz ove anomalije još uvijek relativno rijedak i težak. Međutim, činjenice da stariji autori kao što su

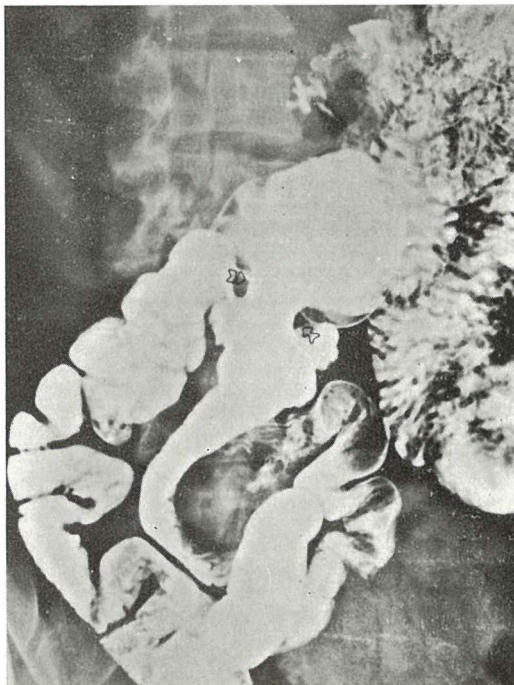


Slika 3 — Sitni Meckelov divertikl koji je krvorio i izazivao bolove. Dokazan u toku irigografije
Fig. 3 — Small Meckel's diverticulum, bleeding and causing pains. Confirmed during irrigography

Schinz, Porcher i Kirklin u toku svog plodnog rada, rentgenološki nisu imali priliku da dokažu niti jedan slučaj Meckelovog divertikla (8) i da je u jednom novijem istraživanju Maglinte (10) kod 415 pregledanih pacijenata otkrio ovu anomaliju kod 13 pacijenata, ukazuju koliki je učinjen napredak u rentgenološkoj dijagnostici Meckelovog divertikla.

Osnovni rentgenološki znaci ove anomalije su vrečasto proširenje crijeva ispunjeno kontrastom koje ima najčešće izgled sijalice (19) (slike 4, 5, 6), a od osalih sličnih promjena se razlikuje po izgledu sluzničkog reljefa na mjestu spoja Meckelovog divertikla sa ileumom, koji poprima triangularan izgled (10, 15) (slika 1, slika 3).

Dvije najčešće teškoće koje ometaju rentgenološku dijagnostiku Meckelovog divertikula su: s jedne strane superpozicija drugih vijuga tankog crijeva (slika 5), i s druge strane ispunjenost divertikla kontrastom tako da se ne može razlikovati od okolnih vijuga (14) (slika 4). Daljnje teškoće



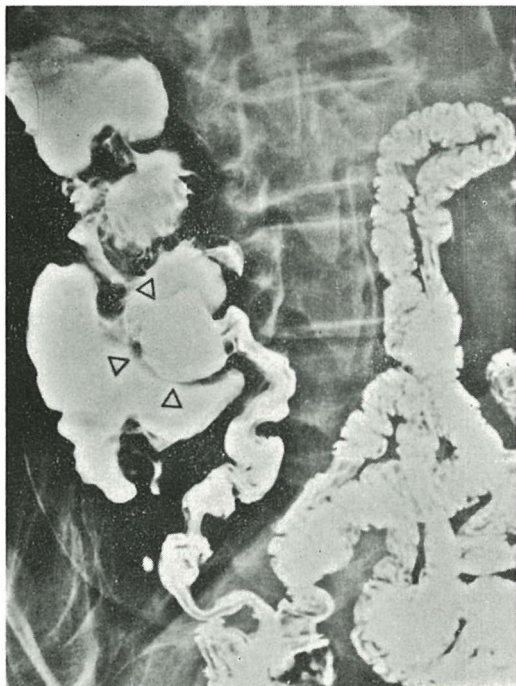
Slika 4 — Veliki Meckelov divertikl kod pacijenta starog 21 god. koji je izazvao jaku dilataciju vijuge crijeva sa koje polaze bolovi. Operativno odstranjen

Fig. 4 — Large Meckel's diverticulum in a 21 years old patient, causing strong dilatation of intestinal curve and pains. Operatively removed

su neispunjenost divertikla usljed uskog vrata tako da kontrast ne ulazi u njega i brzo pražnjenje malih divertikula sa širokim vratom.

Diferencijalna dijagnoza Meckelovog divertikla nije teška. Na prvom mjestu dolazi stečeni divertikl koji se za razliku od Meckelovog divertikla nalazi na mezenterijalnoj strani, obično ih ima više, prisutni su kod starijih osoba i tu se ne formira karakterističan triangularni izgled sluznice (slika 7).

Opisane su i duplikature crijeva koje su vrlo rijetke anomalije, one su mnogo duže i imaju paralelan tok sa crijevom za razliku od Meckelovog divertikla koji polazi okomito sa crijeva. Takođe treba isključiti superponirane, ortogradno pogođene susjedne vijuge tankog crijeva kao i pseudodivertikularna izvučenja zida crijeva nastala adhezijama u maloj zdjelici (9, 10, 19).



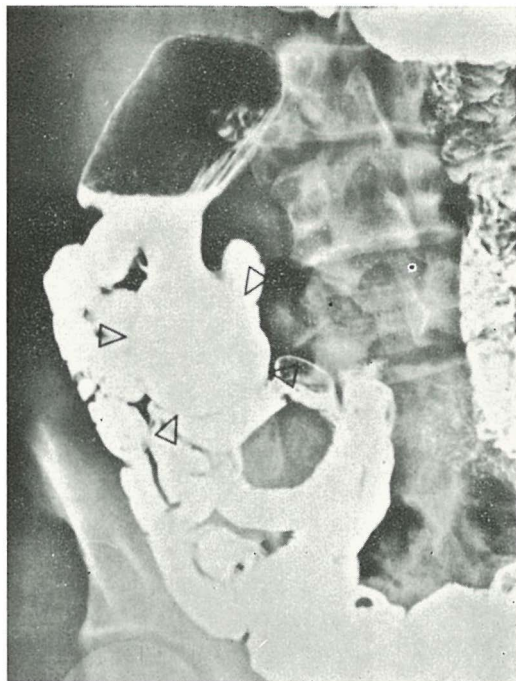
Slika 5 — Kod pacijenta starog 68 godina, Meckelov divertikl koji je činio povremene opstipacije

Fig. 5 — Meckel's diverticulum, causing constipation in 68 years old patient

Kao najčešći klinički simptomi kod pacijenata sa Meckelovim divertiklom se navode gastrointestinalno krvarenje, koje nastaje iz peptičke ulceracije nastale na ektopičnoj želudčanoj sluznici i bol u abdomenu koja može biti posljedica divertikulitisa rjeđe perforacije i intususcepcije (20). Takođe mogu da se jave muka, povraćanje i slika akutnog enteritisa sa povišenom temperaturom i sedimentacijom. Ukoliko Meckelov divertikl sadrži ektopičnu sluznicu želuca može se prikazati scintigrafski pomoću ^{99m}Tc Technetiumpertechnetata (13) koji je primjemčiv za sluznicu želuca, a ukoliko je došlo do krvarenja može se predstaviti i angiografski.

Angiografski prikaz je moguć ako je gubitak krvi veći od 0,5 ml/min. (9).

Zaključak — Preoperativna rentgenološka dijagnostika Meckelovog divertikla je i pored učinjenog napretka ostala još uvijek teška i relativno rijetka. Međutim, za



Slika 6 — Meckelov divertikl kranijalno usmjeren, fiksiran fibroznom vrpcom za pupak. Operativno odstranjen

Fig. 6 — Meckel's diverticulum cranially directed, fixed with navel by fibrous cord. Operatively removed



Slika 7 — Stečeni divertikl

Fig. 7 — Acquired diverticulum

kliničara su i te rijetke informacije vrlo značajne, za postavljanje definitivne dijagnoze i sprovođenje terapijskog tretmana.

Sažetak

Autori iznose trogodišnje iskustvo u rentgeno-
loškoj dijagnostici Meckelovog divertikla stečeno
pregledom 1061 pacijenta. Meckelov divertikl je
dijagnosticiran kod 6 (0,5 %) pacijenata od čega
su 4 muškarca i dvije žene, a čija je starosna
dob između 21 i 68 godina.

Enterokliza je izvedena u 107 (10 %) slučajeva
i anomalija je pri tom otkrivena kod 3 pacijenta,
a konvencionalna pasaža tankog crijeva kod 954
(90 %) slučajeva i divertikl je otkriven kod 2
pacijenta. Kod jednog pacijenta dijagnoza je
postavljena u toku irigografije. Jedan pacijent
sa Meckelovim divertiklom je imao gastro-
intestinalno krvarenje, i dva bol u abdomenu
dok kod ostala tri tegobe nisu bile karakteristične.
Iako je rentgenološka dijagnostika Meckelovog
divertikla znatno poboljšana primjenom
enteroklize ona i dalje ostaje teška.

Literatura

1. Anderson W. A. D.: Pathology, The C. V. Mosby Company, Saint Luis, 1966 (918).
2. Antes G., Lissner J.: Die Doppelkontrastdarstellung des Dünndarms mit Barium und Methylzellulose. Fortschr. 134 (1): 10—15, 1981.
3. Brombart M.: Gastrointestinal radiology. Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1980 (246—247).
4. Caplan M., Badner D.: X-Ray Demonstration of Meckel's diverticulum. Rev. Gastroenterol. 19: 873—880, 1952.
5. Case J. T.: Jejuno-Ileal diverticula. Acta radiol. 6: 230—240, 1926.
6. Dalinka K. M., Wunder F. J.: Meckel's Diverticulum and its complications with emphasis on roentgenologic demonstration. Radiology 106: 295—298, 1973.
7. Duančić Vj.: Osnovi embriologije čovjeka. 3. izd. Beograd-Zagreb, 1966 (28—29).
8. Fontaine R., Warter P., Wahl R., Weil F.: Apport de la radiologie dans la pathologie du diverticule de Meckel. J. Radiol. 42: 327—333, 1961.
9. Janson R., Klims G.: Angiographische Lokalisation eines Blutenden.
10. Maglinte D. D., Elmore M., Isenberg M., Dolan P.: Meckel diverticulum: Radiologic demonstration by enteroclysis.
11. Meckel J. F.: Über die Divertikel am Darmkanal. Arch. Physiol. 9: 421—428, 1809.
12. Pamučina P., Lovrinčević A., Rill I., Lincender L., Šekara V., Čatić Dž.: Enterokliza — pregled tankog crijeva dvostrukim kontrastom pomoću sonde. Radiol. Jugosl. 18 (2) 103—107, 1984.
13. Rosenthal L., Henry N. J., Murphy D. A., Freeman M. L.: Radiopertechetate imaging of the Meckel's diverticulum. Radiology 105: 371—373, 1972.
14. Schlutz G., Zeller C. H., Pauline D. Mugel J. L., Kempf F.: Le diverticule de Meckel de L'Adulte. J. Radiol. 63 (10): 543—548, 1982.
15. Selink J. L.: Radiological atlas of common diseases of the small bowel H. E. Stenfort kroese B. V., Leiden, 1976 (338—346).
16. Soderlung S.: Meckel's diverticulum. A clinical and histologic study. Acta chir. scand. (suppl.) 248: 1—233, 1959.
17. Stein N. G., Bennett H. H., Finkelstein A.: The preoperative roentgen diagnosis of Meckel's diverticulum in adults. AJR 79: 815—822, 1958.
18. Šljivić B.: Sistematska i topografska anatomija. Abdomen i karlica. Naučna knjiga, Beograd, 1979 (83—84).
19. Teschendorf W., Wenz W.: Roentgenologische Differentialdiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978 (247—249).
20. Whith F. A., Oh S. K., Weber A. L., James A. E.: Radiologic manifestations of Meckel's diverticulum. AJR 118: 86—94, 1973.

Adresa autora: Pamučina dr Pero, Institut za radiologiju i onkologiju, Moše Pijade br. 25, 71000 Sarajevo.

AMIPAQUE®

METRIZAMID

RENTGENSKO KONTRASTNO SREDSTVO ZA SUBARAHNOIDALNO PODRUČJE

Indikacijsko područje

LUMBALNA MIJELOGRAFIJA

TORAKALNA MIJELOGRAFIJA

CERVIKALNA MIJELOGRAFIJA

VENTRIKULOGRAFIJA

Pakovanje

kutija od 5 kompleta sadrži

- bočice sa 3,75 g. suve substance metrizamida
i bočice sa 20 ml sredstva za topljenje
(natriumbikarbonat otopina 50 ppm)

Kutija od 5 kompleta sadrži

- bočice sa 6,75 g. suve substance metrizamida
i bočice sa 20 ml sredstva za topljenje
(natrium bikarbonat otopina 50 ppm)



CILAG-CHEMIE AG · 8201 Schaffhausen/Schweiz

Zastupništvo za Jugoslaviju:

AGROPROGRES — Ljubljana, Kardeljeva cesta 16

Telefon: 061/219 122

**PRIKAZ BOLESNIKA SA MIGRACIJSKIM PSEUDOTUMORSKIM
INTRAKRANIJALNIM PROMJENAMA**

MIGRATING INTRACRANIAL PSEUDOTUMOR — A CASE REPORT

Šurdonja P., Nutrizio V. Jr., Nutrizio V. Sr.

Abstract — Intracranial migrating pseudotumor disorder is described. Long term, five-year follow up of the patient and the morphological characteristics of the lesion proved that the process was of vascular nature.

UDC: 616.831.9-002.155

Key words: pseudotumor cerebri

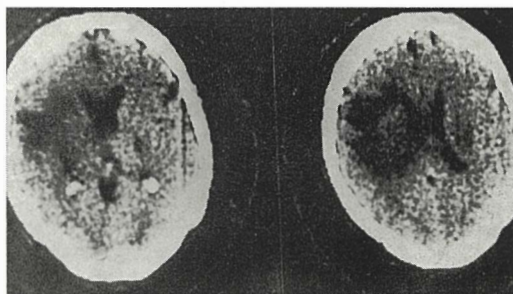
Case report

Radiol. lugosl. 20(4) 331—334, 1986

Uvod — Nonne postavlja patološko-anatomski pojam pseudotumorskih intrakranijskih promjena kao lokalni ili opći znak postojanja intrakranijskog ekspanzivnog procesa (1, 2, 4, 7) što može biti uzrokovano lokalnim ili općim edemom mozga, trombozom sinusa, vaskularnim inzultom te postojanjem posttraumatske ili posthemoragične cistične tvorbe koja pokazuje sklonost povećanju (6). Klinička i radiološka obrada u ovakvim slučajevima ukazuje na postojanje intrakranijskog ekspanzivnog procesa što se praćenjem bolesnika kroz duže vrijeme može potpuno isključiti (3, 5).

Prikaz bolesnika — Bolesnik B. A., rođen 1920. godine. Prvi put primljen na kliniku 1978. godine zbog sindroma naglo razvijene desnostrane hemiplegije. Iz vanjske ustanove donosi nalaz cerebralne angiografije bez priloženih snimaka a kao supstrat opisana je trombotička opstrukcija lijeve prednje cerebralne arterije. Iz statusa nađe se: da je bolesnik pri svijesti, nepokretan, emocionalno labilan uz dizatriju i motoričnu afaziju. Desno pareza VII moždanog živca. Vlastiti refleksi desno poja-

čani, Ahilov klonus desno, Babinski desno pozitivan. Obostrano papila nejasnih granica ne promijera. Uvriježene laboratorijske pretrage osim povišene sedimentacije u granicama normale. EEG: lakše nespecifična iregularna osnovna aktivnost. Gama scintigram: žarišni proces obostrano parijetalno. Kompjuterizirana tomografija prikazuje lijevo (slika 1 a i b) veliku nepravilno

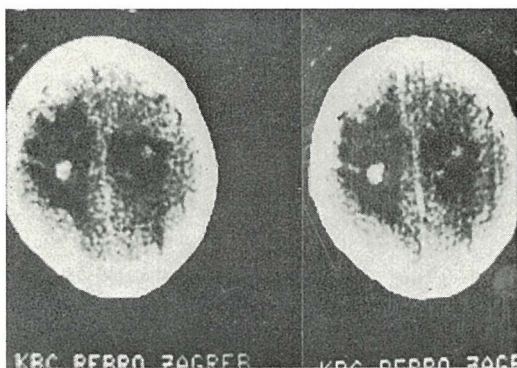


Slika 1 a i b — Kompjuterizirana tomografija lijevo temporoparijetalno prikazuje veliku zonu smanjenog koeficijenta apsorpcije uz blagi pomak šireg ventrikularnog sistema

Fig. 1 a and b — On CT scans in the left temporo-parietal region a zone of decreased absorption coefficients and discrete dislocation of moderately dilated ventricular system is seen

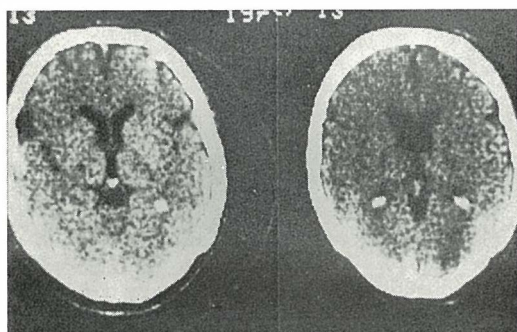
oblikovanu zonu smanjenog koeficijenta apsorpcije koja neznatno dizlocira nešto širi ventrikularni sistem. Kortikalno obostrano (slika 2 a i b) sa primjenom kontrastnog sredstva vidljive opsežne zone smanjenog koeficijenta apsorpcije sa središnjim okruglastim zonama koje dobro imbibiraju kontrastno sredstvo. Tijekom boravka bolesnik se detaljno obradi. Na osnovi kliničke slike i nalaza kompjuterizirane tomografije smatra se da se radi o multiplim cerebralnim metastazama. Primarni tumor nije mogao biti dokazan, proces se proglašava inkurabilnim. Uz primjenu simptomatske terapije bolesnik upućen u rehabilitacioni centar »Lipik« gdje nakon boravka od 3

mjeseca uslijedi izrazito poboljšanje sindroma desnostrane hemipareze kao i psihoorganskog sindroma. Kontrolna kompjuterizirana tomografija godinu dana nakon prvog boravka na klinici prikaže potpunu regresiju zone smanjenog koeficijenta apsorpcije lijevo. Ventrikularni sistem normalno položen uz naznačeno proširenje fissura Sylvii (slika 3 a i b). Kortikalno u slojevima sa i bez primjene kontrastnog sredstva obostrano su izčezle zone smanjenog koeficijenta apsorpcije i nama patološke inhibicije (slika 4 a i b). U kolovožu



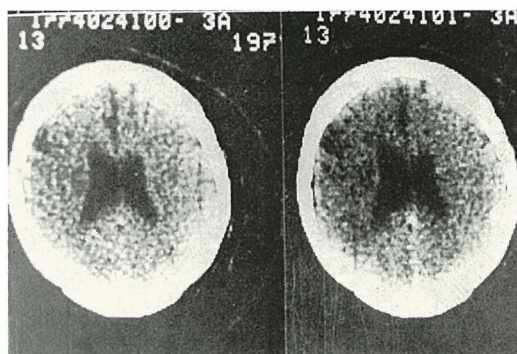
Slika 2 a i b — Kortikalno obostrano vidljive zone smanjenog koeficijenta apsorpcije sa središnjim okruglastim zonama intenzivne imbibicije kontrastnim sredstvom

Fig. 2 a and b — Bilaterally in the cortex zones of decreased absorption coefficients with centrally located rounded areas of intensive imbibition with contrast medium



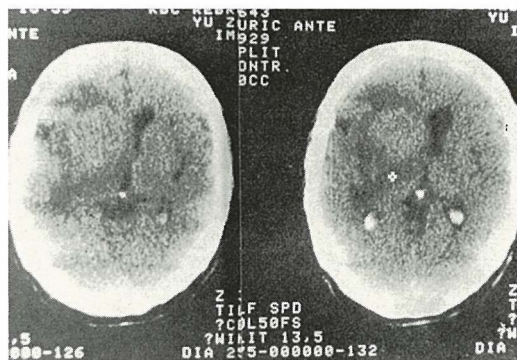
Slika 3 a i b — Nakon godinu dana potpuna regresija promjena temporo-parijetalno lijevo

Fig. 3 and b — One year later — a complete regression in the left temporo-parietal region



Slika 4 a i b — Kortikalno obostrano potpuno iščezle zone smanjenog koeficijenta apsorpcije kao i zone patološke imbibicije

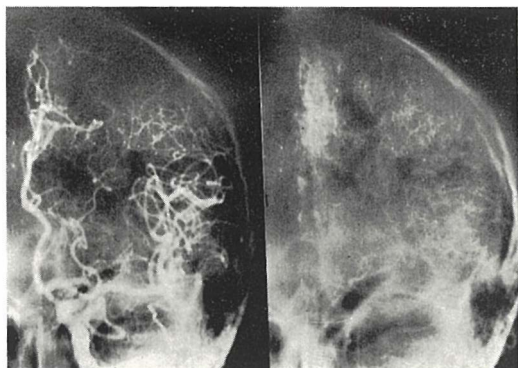
Fig. 4 a and b — Zones of decreased absorption coefficient and pathological imbibition with contrast medium disappeared



Slika 5 a i b — Nakon šest mjeseci prikaže se desno frontoparijetalno dobro imbibirana tumorska tvorba uz brisanje strukture prednjeg dijela frontalnog roga. Postoji dizlokacija ventrikularnog sistema i jači okolni edem

Fig. 5 a and b — Six months later, well imbibed tumor in the right fronto-parietal region with loss of anterior part frontal horn is seen. Ventricular dislocation and surrounding edema are present

1980. godine stanje bolesnika se pogoršalo, javlja se psihorganski sindrom sa intenzivnim glavoboljama koje se medikamentozno ne stišavaju. Bolesnik ponovno primljen na kliniku. Kompjuterizirana tomografija prikazuje sada okruglasto formiranu tumoroznu tvorbu desno frontoparijetalno, koja vrlo dobro imbibira kontrastno sredstvo. Ventrikularni sistem dizlociran od desna u lijevo sa brisanjem struktura prednjih dijelova frontalnog roga uz postojanje opsežnog perifokalnog edema (slika 5 a i b). Učinjena cerebralna angiografija desno (slika 6 a i b) pokazuje u frontalnoj projekciji da je prednja cerebralna arterija potisnuta u lijevo. Arterija perikaloza napeta i potisnuta prema gore. Venozna faza pokazuje izraziti pomak dubokih vena od središnje linije. Na profilnoj projekciji tok frontoparijetalne grane srednje cerebralne arterije naglo je prekinut. Ascendentne grane srednje cerebralne arterije napete, međusobno razmaknute (slika 7 a i b). Gamascintigram: postoji duboki žarišni proces frontotemporalno desno uz središnju liniju. Na temelju neuro-radioloških nalaza proces se smatra inkurabilnim, preporučena je simptomatska terapija i daljnja kontrola. U veljači 1982. godine načini se kontrolna kompjuterizirana tomografija koja prikazuje potpuno iščeznuće ekspanzivnog procesa desno frontoparijetalno sa stvaranjem zone smanjenog ko-

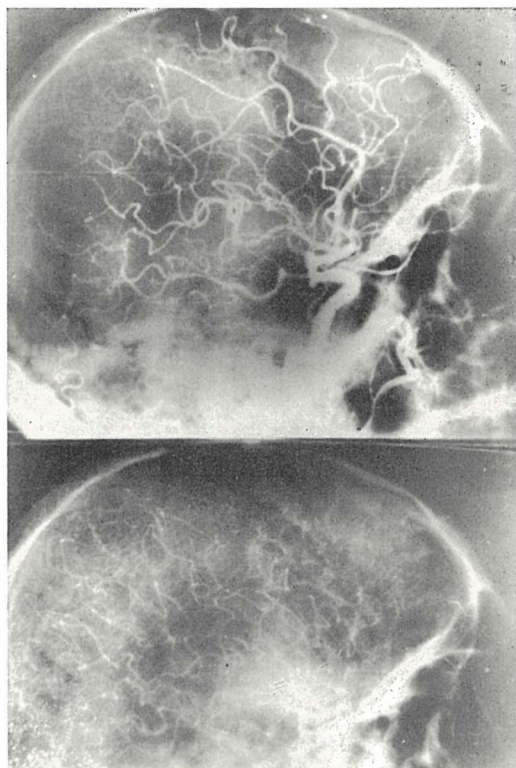


Slika 6 a i b — Arterijalna faza cerebralne angiografije, anterioposteriorna projekcija, vidljiv pomak prednje cerebralne arterije u lijevo. U venoznoj fazi izraziti pomak dubokih vena

Fig. 6 a and b — Anterior-posterior projection — arterial phase of cerebral angiography. Anterior cerebral artery is dislocated to the left. Deep veins are dislocated

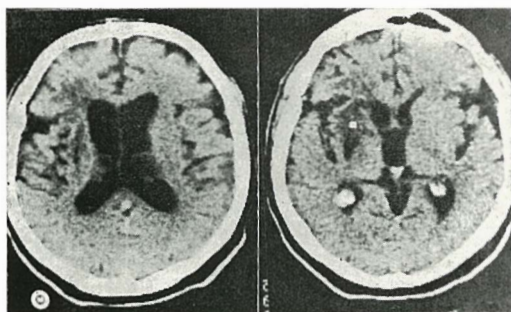
eficijenta apsorpcije formirane poput zareza koja izgledom i smještajem prvenstveno odgovara vaskularnoj leziji (slika 8 a i b). Kontrolni nalaz u listopadu 1983. godine prikazuje nalaz identičan onome iz veljače 1983. godine.

Zaključak — Problem dijagnoze migracijskih pseudotumorskih promjena kompleksan je u cjelokupnoj obradi. U našem slučaju učinjenom gamascintigrafijom, cerebralnom angiografijom kao i kompjuteriziranom tomografijom nismo mogli sa sigurnošću zaključiti koja je etiologija migra-



Slika 7 a i b — Cerebralna angiografija, profilna projekcija, nakon tri centimetara nagli prekid toka frontoparijetalne grane srednje cerebralne arterije. Podignuta prednja cerebralna arterija. Venozna faza — patološka imbibicija bazalnih ganglija širi se prema gore i naprijed

Fig. 7 a and b — Cerebral angiography — lateral projection. Abrupt vascular cut off of the anterior fronto-parietal branch of the middle cerebral artery 3 cm after branching. Anterior cerebral artery is elevated. Pathological imbibition of the basal ganglia seen in venous phase is spreading in the superior and anterior direction



Slika 8 a i b — Kontrolni pregled 1982. godine —ekspanzivni proces desno potpuno iščezao. Desno fronto-parijetalno poput zareza formirana zona smanjenog koeficijenta apsorpcije, vaskularne naravi. Ventrikularni sistem normalno položen znaci jače atrofije

Fig. 8 a and b — Check up in the year 1982. The expansive process has vanished. In the right fronto-parietal region a coma shaped zone of decreased absorption coefficient is seen. Normal position of ventricular system. Cerebral atrophy

cijskog ekspanzivnog procesa. Tek dugotrajnim praćenjem bolesnika tokom pet godina mogli smo sa sigurnošću zaljučiti da se radi o vaskularnom procesu čija je krajna etiologija ostala nejasna. Dugogodišnjim iskustvom primjene kompjuterizirane tomografije od 1975. godine nismo utvrdili niti jedan slučaj migracijskih pseudotumorskih intrakranijalnih promjena koje smo mogli pratiti kroz duži vremenski period.

Sažetak

Prikazan je slučaj migracijskog pseudotumornog intrakranijalnog oboljenja. Dugotrajno praćenje bolesnika tokom pet godina dalo je realan rezultat i sa sigurnošću moglo se zaljučiti da se radi o vaskularnoj naravi procesa.

Literatura

1. Glavan I.: Živčane bolesti. Medicinska knjiga, Beograd, 1951 (438—439).
2. Klinička onkologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1975 (172—177).
3. Mraček Z.: Pseudotumorous form of a demyelinating lesion in the CNS. *Cesk. Neurol. Neurochir.* 46 (5): 293—300, 1983.
4. Robbins S.L.: Patologijske osnove bolesti. Školska knjiga, Zagreb, 1979 (1643—1654).

5. Zbrojkiewicz J. S.: Case of coexistence of meningeomas and malignant astrocytoma. *Neurol. Neurochir. Pol.* 16 (6): 655—657, 1983.

6. Zimmerman H. M.: The pathology of primary brain tumors. *Semin. Roentgenol.* 19 (2): 129—138, 1984.

7. Zulch K. J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung. Cit. Nonne M., Barth J. A. Leipzig, 1957 (195—196).

Adresa autora: Prim. dr Pavle Šurdonja, Neurokirurška klinika Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 41000 Zagreb.

VELIKI NEINVAZIVNI TIMOM — PRIKAZ PRIMERA

LARGE NONINVASIVE THYMOMA — CASE REPORT

Brenčič E.

Abstract — In the present report a case of a 21 years old woman with a large non-invasive thymoma is described. The patient was clinically symptomless, however, the X-ray picture of the lung revealed "cardiomegaly". During hospitalisation a large tumor of the anterior mediastinum was diagnosed. During anterior mediastinoscopy a biopsy was performed and a subsequent histological examination revealed a thymoma of lymphocytic type. The tumor was surgically removed and the recorded weight was 2000 grams. The computed tomography was helpful particularly in determination of the size and extension of the tumorous growth.

UDC: 616.438-006.6-073.75

Key words: thymoma, thoracic radiography

Case report

Radiol. jugosl. 20(4) 335—337, 1986

Uvod — Timus je organ, ki ga s težavo lokaliziramo s konvencionalnimi rentgenskimi (rtg) metodami. V primeru majhnega tumorja sta pregledna slika pljuč in tomografija neučinkoviti. Angiografija, venografija in pneumomediastinoskopija so invazivne metode (2).

V primerjavi s konvencionalno rentgensko tehniko je računalniška tomografija (CT) bolj občutljiva in specifična metoda pri odkrivanju bolezenskih procesov v mediastinumu, predvsem pri iskanju tumorjev timusa pri bolnikih z miastenio gravis. Spoznavanje razlik v velikosti, konturi in gostotah normalnega timusa na CT-ju je pomembno, ker ga lahko zmotno vrednotimo kot bolezenski proces v mediastinumu (2). Pri mlajših bolnikih je atenuacijska vrednost parenhima timusa enaka kot atenuacijska vrednost mišic, le-ta med 20—40 letom pada. Parenhim nadomešča maščoba kot difuzna ali fokalna maščobna infiltracija (4). Bolezenski procesi, lokalizirani v mediastinumu, so lahko benigni in maligni. Pogosti tumorji v sprednjem mediastinumu so timomi.

Primer — 21-letna bolnica je bila sprejeta v Center za bolezni srca in ožilja za-

radi rtg znakov »kardiomegalije«. Imela je pogoste gnojne angine. Po preboleli angini devet mesecev pred sprejemom je bila poslana na rtg prsnih organov zaradi predvidene tonzilektomije. Rtg preiskava prsnih organov je odkrila »kardiomegalijo« (slika 1).

Zaradi dolgotrajne leukocitoze z limfocitozo je bila poslana k hematologu, ki je menil, da gre za stanje po infektu. Zadnjo angino je prebolela dva meseca pred hospitalizacijo. Bolnica se je ves čas počutila zdravo, brez težav in je bila normalno telesno aktivna.

Ob sprejemu je bila neprizadeta, kardialno kompenzirana, primerno prekrvljena. V somatskem statusu je bilo vse brez posebnosti, le srčni iktus je bil pomaknjen v levo in slišen je bil sistolni klik.

Izvidi preiskav v času hospitalizacije so bili:

Laboratorijski izvidi — L 13,6; E 4,68; Hb 137; Ht 0,42; MCV 90; MCH 29,3; MCHC 325; trombocitov 253; SR 1; DKS v mejah normale. Vse biokemične preiskave krvi so bile v mejah normale. EKG — v mejah normale.

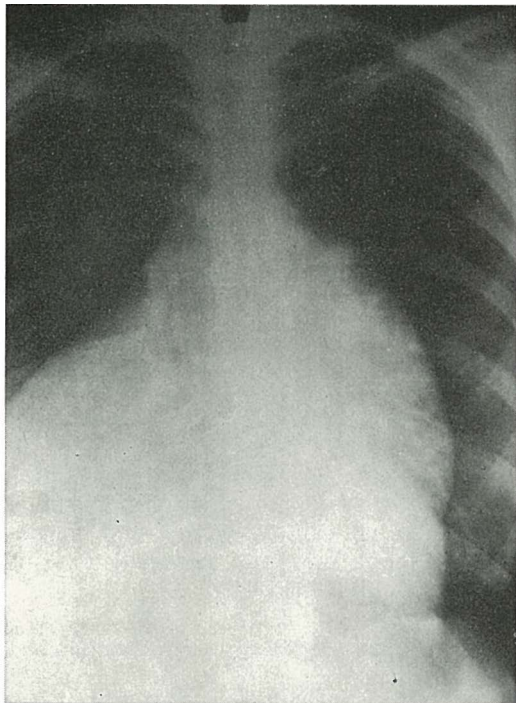
Ehokardiogram — vse srčne votline so normalne velikosti. Desni atrij je vtisnjen od zunaj po tumorju. Perikardialnega izliva ni.

Ponovno slikanje prsnih organov v AP in stranski projekciji je zgostitev tkiva ocenilo kot tumorsko maso v sprednjem mediastinumu (slika 2). Opisana je bila tudi atelektaza desnega srednjega in spodnjega pljučnega režnja.

CT preiskava je pokazala ostro omejen tumor, ki je izpolnjeval sprednji mediastinum od juguluma do diafragme (slika 3). Tumor je bil nehomogen, izpolnjen z maščobnim tkivom z vmesnimi trakastimi zgostitvami (sliki 4 a, 4 b). Glede na to je bila podana domneva, da gre za benigni tumor timusa — lahko timolipom. Atelektaze pljuč ni bilo videti.

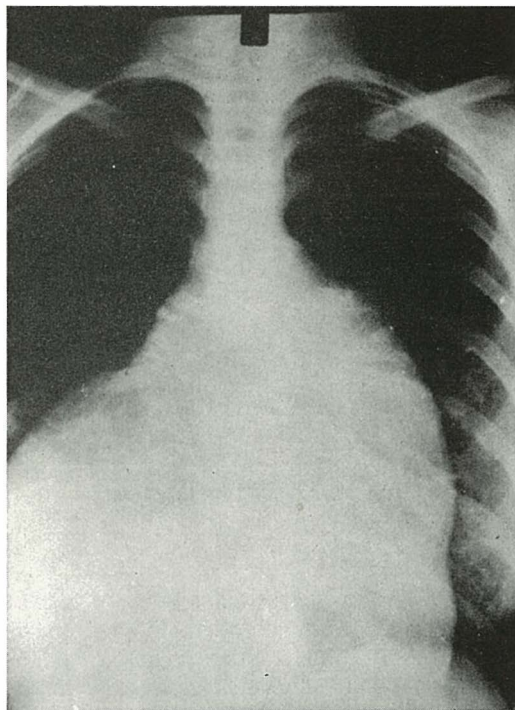
Na podlagi izvidov rtg pljuč in srca, ehokardiografije, CT in bronhoskopije je bilo

ugotovljeno, da gre pri bolnici za tumor mediastinuma. Citološka punkcija je nakazala možnost limfoma.



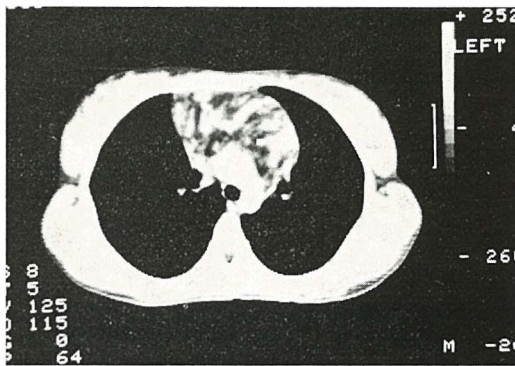
Slika 1 — Slika prsnih organov septembra 1985. Velika homogena zgostitev v spodnji polovici toraksa

Fig. 1 — X-ray picture of lung and heart. September 1985. Large homogeneous density in the lower part of thorax



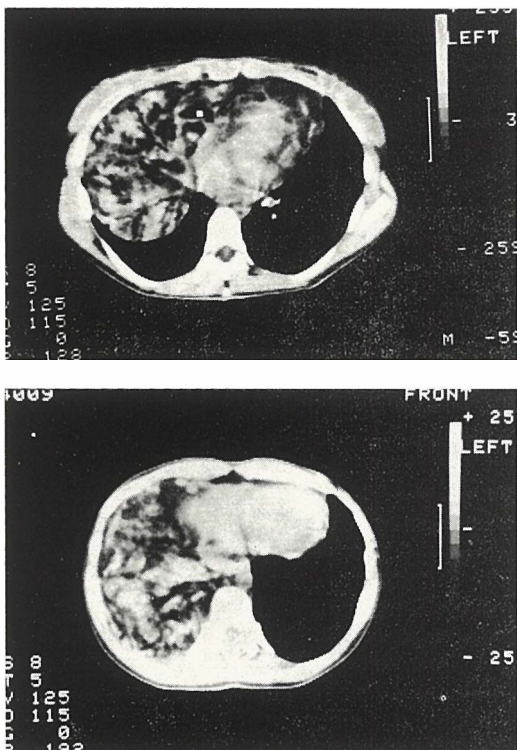
Slika 2 — Slika prsnih organov junij 1986. Zgostitev v spodnji polovici toraksa ne kaže dinamike v primerjavi s sliko septembra 1985

Fig. 2 — X-ray picture of lung and heart, June 1986. Density in the lower part of thorax does not reflect any dynamics compared to the picture taken in September 1985



Slika 3 — Ostro omejen tumor v višini arcusa aorte z delno maščobno infiltracijo

Fig. 3 — Sharply limited tumor on the level of aortic arch with partial fat infiltration



Slika 4 a, b — Tumor, ki se širi ob srcu v desni hemitoraks z delno maščobno infiltracijo

Fig. 4 a, b — Tumor which develops around the heart in to the right hemithorax with partial fat infiltration

Bolnica je bila mediastinoskopirana in nato operirana. Pri anteriorni mediastinoskopiji je bil odvzet košček tkiva, iz katerega je bil sestavljen tumor. Histološki izvid zmrzlega reza je bil timom — limfocitni tip. Zaradi tega je bila napravljena lateralna torakotomija. Iz operativnega zapisnika vidimo, da je tumor ležal v sprednjem mediastinumu in je segal od juguluma do diafragme tako, da se je navzdol širil ob srcu pretežno v desni hemitoraks. Ležal je ekstrapleuralno. Pleuralna votlina je bila prosta, pljuča zdrava, eksudata ni bilo. Tumor je bil v celoti odstranjen. Timom je tehtal 2000 gr. Po operativnem izvidu je bil proces benigni.

Diskusija — Diferencialna diagnoza tumorja v sprednjem mediastinumu je težka, predvsem v primeru naše bolnice. Bolnica je bila brez težav in brez znakov miaste-

nie gravis. Po retrogradni analizi slik CT preiskave in ob uporabi literature bi lahko kot rezultat diferencialne diagnoze prišla v poštev cistični teratom in limfom. Atenuacijske vrednosti limfoma in mišic so lahko enake, medtem ko je atenuacijska vrednost cističnega teratoma manjša, enaka vrednosti maščobe in vode (1). Pri retrogradnem pregledu slik prsnih organov v razmaku 9 mesecev tkivna zgostitev v mediastinumu ni kazala dinamike v zmanjšanju ali povečanju. Pri preiskavi je bistvena ocena omejitve tumorske mase in izključitev infiltrativne rasti, kar govori v večini primerov za benigni tumor, vendar zasledimo v literaturi, da manj kot 2% inkapsularnih tumorjev recidivira po operaciji (1, 3).

Zaključek — V prikazanem primeru vidimo, da se je rezultat CT preiskave skladal z opisom tumorja pri operaciji. CT diagnoza tumorja timusa bazira na prikazu mase, ki v celoti obliterira timus oziroma izhaja iz enega izmed režnjev. CT preiskava je občutljiva in specifična metoda, vendar nam ne daje ocene histološkega tipa tumorja, poda nam le domnevo.

Povzetek

Članek prikazuje primer 21-letne bolnice, ki je bila klinično brez težav. Na rentgenskem slikanju pljuč in srca je bila odkrita »kardiomegalija«. S CT preiskavo je bil prikazan velik tumor v sprednjem mediastinumu, ki se je širil ob srcu in izpolnjeval desni hemitoraks v spodnji tretjini vse do diafragme. Podana je bila domneva, da gre za timom. Tumor je bil v celoti operativno odstranjen, tehtal je 2000 gr. Histološko je bil potrjen benigni timom limfocitnega tipa.

Literatura

1. Baron R. L., Lee S. K. T., Sagel S. S., Levitt R. G.: Computed Tomography of the Abnormal Thymus. Radiology 142: 127—134, 1982.
2. Baron R. L., Lee S. K. T., Sagel S. S., Peterson R. R.: Computed Tomography of the Normal Thymus. Radiology 142: 121—125, 1982.
3. Fechner R. E.: Recurrence of Noninvasive Thymomas. Report of Four Cases and Review of Literature. Cancer 23 (6): 1423—1427, 1969.
4. Moore A. V., Korobkin M., Olanow W., Heaston D. K., Ram P. C., Dunnick N. R., Silverman P. M.: Age-Related Changes in the Thymus Gland: CT — Pathologic Correlation. AJR 141: 241—246, 1983.

Naslov avtorja: As. dr. Erika Brenčič, Inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.



Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

HEXABRIX

- kontrastno sredstvo niskog osmoaliteta, smanjene toksičnosti i gotovo bezbolan u primeni.

INDIKACIJE:

Sva arteriografska ispitivanja, zatim cerebralna angiografija, inflebografija, kao i selektivna koronarografija.

PAKOVANJA:

- Hexabrix amp. (5 amp. $\times$ 10 ml)
- Hexabrix amp. (20 amp. $\times$ 20 ml)
- Hexabrix boč. (2 boč. $\times$ 50 ml)
- Hexabrix boč. (1 boč. $\times$ 100 ml)
- Hexabrix inf. (1 boč. $\times$ 200 ml bez pribora za infuziju)

DIMER X ampule 5 $\times$ 5 ml

- kontrast za lumbosakralnu mielografiju

TELEBRIX

- kontrast za urografije, angiografije, periferne i selektivne arteriografije.

PAKOVANJA:

- Telebrix 300 amp. (20 amp. $\times$ 30 ml sa špricom)
- Telebrix 300 amp. (20 amp. $\times$ 30 ml bez šprica)
- Telebrix 380 amp. (20 amp. $\times$ 30 ml sa špricom)
- Telebrix 380 amp. (20 amp. $\times$ 30 ml bez šprica)
- Telebrix 380 za inf. (2 boč. $\times$ 50 ml)
- Telebrix 300 za inf. (2 boč. $\times$ 50 ml)
- Telebrix 30 za inf. (1 boca $\times$ 100 ml)
- Telebrix 45 za inf. (1 boca $\times$ 250 ml)



Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz/SR Nemačka



FABEG
Inostrana zastupstva
Beograd Kosovska 17/M
telefoni: 321-440 i 321-791

Predstavništvo:
Zagreb, Savska cesta 41/M
telefoni: 539-355 i 539-476

RENAL MILK OF CALCIUM COLLECTION IN PAGET DISEASE — CASE REPORT

Kauziarić D., Saglini V., Barneir E.

Abstract — Milk of calcium is a rare form of calcium deposition within renal calyceal diverticulum. The ultrasound findings of this bizarre entity in a patient with Paget disease are presented.

UDC: 616.71-002.27:616.61-003.84

Key words: osteitis deformans, kidney diseases, calcinosis, ultrasonic diagnosis

Case report

Radiol. Jugosl. 20(4) 339—341, 1986

Introduction — Deposition of milk of calcium occurs in the gallbladder, bronchogenic cysts and in the urinary tract. The crystals in the suspension of milk of calcium in the urinary tract have been shown to contain calcium carbonate, calcium phosphate and calcium oxalate (3). There are two types of renal collection of milk of calcium. The first and most frequent type consists of suspended collection of calcium salts in renal cysts or calyceal diverticula usually with a narrow or obliterated communication with the renal pelvis (4, 5). The second type is less common and occurs in cases with obstruction or hydronephrosis (10). Obstruction and infection are the predispositions to the formation of milk of calcium.

Case report — 86 year old patient, always in good health, without known renal disease was hospitalized because of acute cardiac decompensation. He presented urine retention with consequent infection and prostatic hyperplasia, findings confirmed by further nephro-urological examinations.

From a biohumoral point of view there was a modest renal insufficiency (electrolytes — except hypercalcemia — within normal limits, increased calciuria). Slight increase of the serum alkaline phosphatase as an expression of a morbus Paget, casually discovered during the X-ray examinations (right clavicle and pelvis), was detected.

The radiographic features of milk of calcium on plain abdominal radiographs or excretory urography were: a high density freely moving collection with dependent layering (fig. 1, 2).

The sonographic appearance of milk of calcium within a calyceal diverticulum was: highly echogenic, gravity dependent material within a cystic structure in the kidney with low-grade shadowing (fig. 3 a, 3 b).

Discussion — Most cases of milk of calcium in the urinary tract reported in literature had no metabolic or endocrine abnormality. Some reported cases, however, had an associated hypercalcemic state, i. e. primary hyperparathyroidism (2) and milk alkali syndrome (7). In our case, hy-

percalciuria was found to be associated with Paget disease. Conventional radiography, ultrasonography and excretory urography, established the diagnosis of milk of calcium within a calyceal diverticulum.

Only a few cases describing the sonographic features of this rare entity have

been reported (1, 6, 8, 9, 10). The association of this entity with Paget disease has not yet been described.

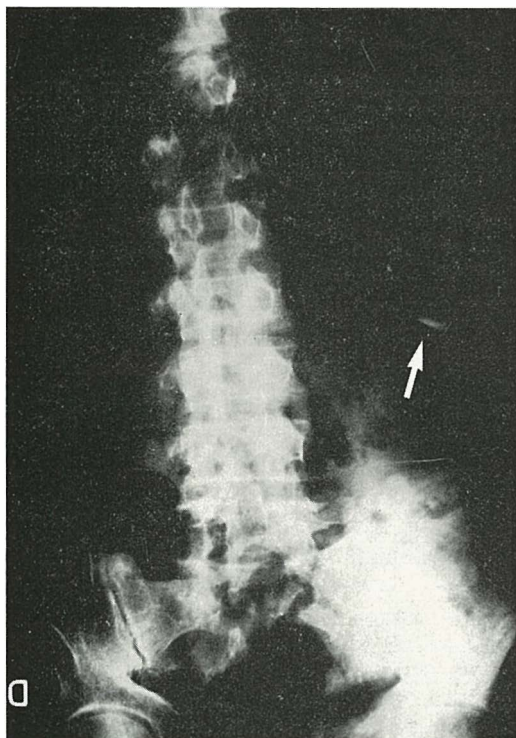


Fig. 1 — Abdominal X-ray done in erect patient position. Linear calcification (arrow) is seen in the left upper quadrant. Left ala ossis ilei is increased in size and density (Paget's disease)



Fig. 2 — Supine X-ray of left hypochondrium. Ovale and granular appearance of calcium milk cyst (arrows)

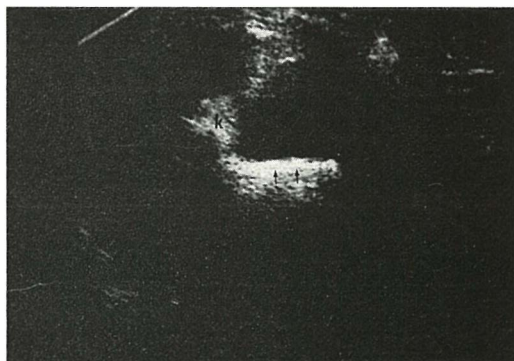


Fig. 3 a — Left lateral decubitus sonogram. Kidney morphologically appears normal in size and structure. Close to the lower pole there are cystic cavities with horizontal dense echoes in caudal portion of the cyst (arrows). C — cyst, K — kidney

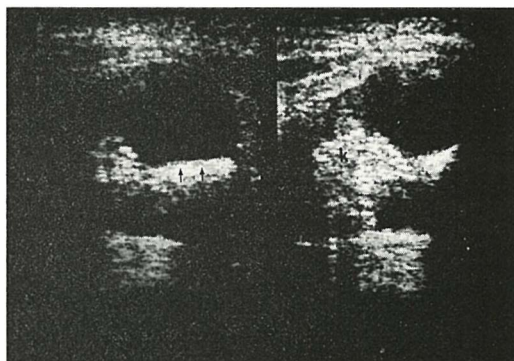


Fig. 3 b — Real time sonograms in two different positions representing calcium milk cyst (arrows)

Conclusion — We presented case of milk of calcium in a calyceal diverticulum in a patient with Paget disease. The diagnosis was made by ultrasound and further supported by conventional abdominal radiography and excretory urography. Failure to recognize this benign entity may lead to unnecessary radiological and urological intervention.

References

1. Becker J. A., Stafano S.: Milk of calcium in a renal cyst: a sonolucent mass effects. *J. Clin. Ultras.* 3: 135—137, 1975.

2. Harell G. S.: Milk of calcium renal stone in primary hyperparathyroidism. *Ann. Int. Med.* 70: 577—581, 1969.

3. Healey T. B., Way G., Grundy W. R.: Milk of calcium in calycine diverticula. *B. J. Radiol.* 53: 845—852, 1980.

4. Herman R. D., Leoni J. V., Matthews G. R.: Renal milk of calcium associated with hydronephrosis. *A. J. Roentgenol.* 130: 572—574, 1978.

5. Howell R. D.: Milk of calcium renal stone. *J. of Urol.* 82: 197—199, 1959.

6. Leitner M., Wolf G.: Kalkmilchzyste der Niere. *Fortschr. Roentgenstr.* 132: 593—594, 1980.

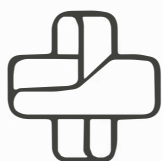
7. Rice J. F., Ling J. T., Eichenberg H. U., Amin M.: Renal milk of calcium and hydronephrosis. *J. Urol.* 110: 488—489, 1973.

8. Schabel S. I., Rittenberg G. M., Moore T. E., Lowrance W.: Ultrasound demonstration of milk of calcium within a calyceal diverticulum. *J. Clin. Ultras.* 8: 154—155, 1980.

9. Standertskjöld-Nordestam C. G., Kothari K., Lamont B. M., Spataro R. F.: Milk of calcium renal cyst evaluated by ultrasound and computed tomography. *E. J. Radiol.* 3: 227—230, 1983.

10. Widder D. J., Newhouse J. H.: The sonographic appearance of milk of calcium in renal calyceal diverticuli. *J. Clin. Ultras.* 10: 448—450, 1982.

Author's address: Dr. D. Kauzlarić, M. D., Ospedale Distrettuale "La Carità", Reparto di Radiologia, 660J Locarno — Switzerland.



TOSAMA

Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

Komprese vseh vrst

Gazo sterilno in nesterilno

Elastične ovoje

Virfix mrežo

Micropore obliže

Obliže vseh vrst

Gypsona in mavčene ovoje

Sanitetno vato PhJ III

Zdravniške maske in kape

Sanitetne torbice in omarice

Avtomobilske apoteke

Za potrebe medicinskih snimanja proizvodimo:

- medicinski rendgen film »SANIX R-90«,
za brzu strojnu obradu
- medicinski rendgen film »ORWO HS-90«,
za brzu strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film za mamografiju »SANIX M«,
za strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film — zubni »SANIX Super D-10«
- medicinski rendgen film za panoramska snimanja
čeljusti »STATUS«
- film za koronarografiju

Za potrebe fotomikrografiranja:

- mikrofilm NF sa kemikalijama za obradu,
podesan za razne sisteme

Za potrebe fotolaboratorija:

- za snimanja u crno-bijeloj tehnici KB filmove
osjetljivosti 14, 17 i 21 DIN
- za izradu crno-bijelih fotografija fotografske papire
EFKEBROM, EMAKS i EMAKS PE
- za snimanja u kolor tehnici kolor-negativ film
EFKECOLOR i EFKECHROME
ARSOCOLOR i ARSCHROME

Za sve detaljne obavijesti i primjenu na raspolaganju vam
stoje naši stručnjaci

fotokemika®

TVORNICA FILMOVA I FOTO-PAPIRA
ZAGREB, HONDLOVA 2

AVTOIMUNI TIROIDITIS

AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Budihna N., Porenta M., Zupanc D.

Abstract — The examination of 14 female patients with asymptomatic thyroiditis confirm that lymphocyte thyroiditis (7 patients) and primary mixoedema (7 patients) could not be separated by clinical investigations (22 symptoms and 13 signs). The limited diagnostic significance of a single commonly used laboratory test was found. Also thyroglobulin and microsomal autoantibodies often do not show distinctly pathologic values. The most important is the cytology of fine needle biopsy of the thyroid. If cytologic material is not available, and no distinctly positive thyroid antibodies are present, the diagnosis of lymphocyte thyroiditis should be based on a combination of history, clinical data, hormone testing, radionuclide imaging and follow up of clinical and laboratory status.

UDC: 616.44-002-056

Key words: thyroiditis-diagnosis, autoimmune diseases

Orig. sc. paper

Radiol. lugosl. 20(4) 343—349, 1986

Uvod — Avtoimuni tiroiditis, imenovan tudi kronični ali limfocitni tiroiditis, se pojavlja v treh oblikah, kot Hashimotov tiroiditis, asimptomatski atrofični tiroiditis in kot spontani miksedem ali idiopatski miksedem (2). Z ozirom na različne diagnostične kriterije in populacijske razlike je pogostnost avtoimunega tiroiditisa, kot jo navajajo avtorji, različna, 3—4 % populacije (3), 2 % vseh obduciranih belk (5). Navajajo tudi 5,4 % frekvenco ščitnične disfunkcije v poporodnem obdobju, ki naj bi bila posledica variante limfocitnega tiroiditisa, ki ga v literaturi imenujejo neboleči ali tihi tiroiditis (painless, silent tiroiditis); teoretično še ni pojasnjeno, ali je slednji oblika avtoimunega tiroiditisa ali bolezen sui generis (5). Ni še znano, ali ta vodi v kronično hipotirozo ali je le začasna motnja. Starejše ženske imajo do 16 % vsaj blago limfocitno infiltracijo ščitnice, kar klinično običajno ni zaznavno (9). Tudi v skupini juvenilnih golš je limfocitni tiroiditis pogost, saj se kar v dveh tretjinah pojavlja limfocitni infiltrat (9). Juvenilna hipotiroza je največkrat posledica avtoimunega tiroiditisa (8).

Diagnoza limfocitnega tiroiditisa, zlasti pa atrofične oblike, je vezana na dokaz ščit-

ničnih, zlasti mikrosomalnih in tiroglobulinskih avtoprotiteles (2). V nejasnih primerih, ko so protitelesa negativna, ali pa je diferencialno diagnostično potrebno izključiti drug proces, je pomembna tudi citološka analiza ščitničnih sprememb (10). Pojavlja se citološka slika različno številnih tirocitov z znaki povečane aktivnosti, proliferativnih oblik do atipije. Značilne so tudi onkocitno transformirane celice, ki jih v literaturi imenujejo tudi Huerthlove celice ali Askanazijeve celice. Najbolj diagnostično pomembne so limfoidne celice od zrelih limfocitov, limfoblastov, plazmatk, do retikularskih celic. V zgodnjih fazah vnetja se pojavljajo tudi epiteloidne in orjaške celice. Nekrotično tkivo in vezivo je opazno v kasnejših fazah vnetja.

Podatkov o pogostnosti limfocitnega tiroiditisa v Sloveniji nimamo. Domnevamo pa, da je pri nas diagnoza avtoimunega tiroiditisa in hipotiroze v zadnjih letih pogostejša, delno verjetno na račun izboljšane diagnostike. Diagnoze nebolečega tiroiditisa pri nas skoraj ne poznamo. Ne vemo, kakšno je epidemiološko stanje pri naši populaciji v poporodnem obdobju.

Želeli smo ugotoviti, kateri simptomi in znaki avtoimunega tiroiditisa so pri nas pomembni za diagnozo avtoimunega tiroiditisa, kakšne so citološke spremembe, ki jih najpogosteje srečujemo, kakšno vlogo ima določanje koncentracije protiteles in katere funkcijske motnje nastopajo pri bolnikih.

Metode in materiali — Celotni trijodtirozin (T3), celotni tiroksin (T4) in TSH so bili določeni s standardnimi radioimunskimi metodami. Normalna vrednost T3 je med 1,4—3,25 nmol/l, T4 je 59—163 nmol/l, TSH je 0,9—3,7 mE/l. Intravenozni TRH test smo izvedli z vbrizgom 200 µg TRH, TSH smo določali bazalno in 30 minut po vbrizgu TRH. Ščitnična mikrosomalna (MIK) in tiroglobulinska (Tg) avtoprotelesa so bila določena s standardno metodo aglutinacije ovčjih eritrocitov. Normalne vrednosti so po navedbah večine avtorjev negativni ali pa nizki titri mikrosomalnih in tiroglobulinskih protiteles. Nizki titri Tg znašajo pri nas do 1 : 80, MIK pa do 1 : 400. TSH receptor blokirajoča protitelesa (TBII) smo določali po metodi Scherwig G., Rees B. Smith (7).

Scintigrafijo ščitnice smo opravili 20 minut po intravenoznem vbrizgu ca. 80 MBq Tc 99m-pertechnetata na kameri gama ali vrstičnem scintigrafu. Intenzivnost kopičenja radiofarmacevtika v ščitnici smo ocenjevali vizuelno. Enako smo ocenjevali velikost ščitnice, homogenost kopičenja v ščitnici, hladna ali vroča žarišča.

Citološka analiza: Ščitnico smo punktirali po načelih tankoigelnje biopsije. S standardno tehniko obarvane razmaze smo razčlenili glede na številnost in prisotnost zgoraj omenjenih celičnih elementov. Za citološko diagnozo limfocitnega tiroiditisa so najpomembnejše nezrele limfoidne celice, ki skupaj s posameznimi nekrotičnimi elementi in plazmatkami po naših merilih zadoščajo za diagnozo. Nereprezentativni celični vzorec ni diagnostičen.

Bolniki — Pregledali smo 14 bolnic, ki smo jih razdelili v dve skupini po 7. Skupina A je imela citološko za limfocitni tiroiditis značilne spremembe, skupina B je ustrezala diagnozi spontanega miksedema in pri njej zaradi atrofične ščitnice punkcija

ni bila mogoča. Pri jemanju anamneze smo bili posebno pozorni na podatke o utrujenosti, nespečnosti, depresivnosti, nervozni, motnjah spomina oziroma koncentracije, disfagiji, občutku pritiska v vratu, bolečini v vratu, palpitacijah, opresijah, motnjah dihanja, termofobiji, intoleranci mraza, polifagiji, inapetenci, obstipaciji, hujšanju, debelenju, menstrualnih motnjah, sterilnosti, pojačanem znojenju oziroma izboljšanju bolezenskih simptomov po zdravljenju s tiroksinom. V statusu smo ocenjevali predvsem spremembe kože, edematoznost, psihomotorično upočasnjenost, pulz, krvni pritisk, Queteletov indeks [$2 \times$ telesna teža (kg)/telesna višina (m)], velikost in konzistenco ščitnice ter starost ob začetku bolezni.

Rezultati — Navedeni so v tabelah 1—5. Queteletov indeks je pri skupini A določen štirikrat in znaša povprečno $25 \pm 4,7$, pri skupini B pa $27 \pm 1,6$, določen šestkrat. Povprečen pulz skupine A je 73 utripov v minuti, skupine B pa 75 utripov v minuti. Krvni pritisk v skupini A je povprečno 119/81, v skupini B pa 126/83. Povprečna starost bolnic skupine A je 31 let, razpon od 21 do 48 let, skupine B 47 let, z razponom od 28—68 let. Razlika v starosti obeh skupin je statistično pomembna, $p < 0,05$, $t = 2,41$, $NI = 12$. Razlike v frekveni anamnestičnih simptomov in kliničnih znakov med skupinama A in B po χ^2 testu niso signifikantne. Tudi frekvenca patoloških znakov, opaznih na scintigramih obeh skupin, se po χ^2 testu medsebojno ne razlikuje. Mikrosomalna protitelesa v skupini A oziroma B so pozitivna v 85,7 %. V skupini A ima titer višji ali enak od 1 : 1600 — 71 % bolnic, v skupini B pa 57 %. Tiroglobulinska protitelesa so pri skupini A v 28,5 % negativna in v 57 % nizko pozitivna. V skupini B je 71 % tiroglobulinskih protiteles nizko pozitivnih in 14 % negativnih. TBII protitelesa so pozitivna pri eni hipertirotični in dveh hipotirotičnih bolnicah.

Diskusija — Anamnestični podatki naših bolnic se razen podatka o utrujenosti ne pojavljajo dovolj pogosto, da bi bili za diagnozo odločilni oziroma so nespecifični. Le kombinacija simptomov, ki se pojavljajo pri

Simptom Symptoms	Skupina A (No-7) Limfocitni tiroiditis Group A (No-7) Lymphocyte thyroiditis		Skupina B (No-7) Idiopatska hipotiroza Group B (No-7) Primary hypothyroidism	
	Incidenca Incidence	%	Incidenca Incidence	%
Utrujenost Fatigue	5	63	7	100
Nespečnost Insomnia	1	14	4	57
Depresivnost Depression	2	28	0	0
Nervoza Nervousness	4	57	4	57
Pozabljivost Forgetfulness	2	28	0	0
Disfagija Dysphagia	3	43	3	43
Tišcanje v vratu Throat sticking	4	57	3	43
Bolečine v vratu Neck lump	1	14	1	14
Palpitacije Palpitation	1	14	4	57
Opresije Precardial pain	2	28	3	43
Dispnoe Dyspnoe	2	28	1	14
Termofobija Thermophobia	1	14	4	57
Mrazenje Sensation of cold	2	28	4	57
Polifagija Poliphagia	1	14	0	0
Obstipacija Obstipation	2	28	2	28
Hujšanje Weight loss	2	28	0	0
Debelenje Weight gain	1	14	4	57
Oligomenoreja Oligomenorrhoe	2	28	1	14
Hipofertilnost Hypofertility	1	14	0	14
Metraragija Metroragia	1	14	0	0
Znojenje Sweating	2	28	1	14
Zboljšanje po tiroksinu Improvement during Th. with thyroxine	5	71	6	85
Simptomi skupaj (154 = 100 %) Symptoms together (154 = 100 %)	47	31	52	34

Tabela 1 — Bolezenski simptomi
Table 1 — Clinical symptoms

Znak Signs	Skupina A (No-7) Limfocitni tiroiditis		Skupina B (No-7) Idiopatska hipotiroza	
	Group A (No-7) Lymphocyte thyroiditis		Group B (No-7) Primary hypothyroidism	
	Incidenca Incidence	%	Incidenca Incidence	%
Debela suha koža Drycoarse skin	2	28	4	57
Edemi Edema	1	14	1	14
Upočasnjenost Sluggishness	1	14	1	14
Trda ščitnica Firm goiter	6	85	4	57
Normalna velikost ščitnice Normal thyroid	1	14	4	57
Zmerno povečana ščitnica Moderately enlarged goiter	5	71	1	14
Precej povečana ščitnica Very enlarged goiter	2	28	2	28
Bradikardija (f/min. 60) Bradycardia (f/min. 60)	1	14	0	0
Sistolni tlak (150) Systolic pressure (150)	1	14	0	0
Diastolni tlak (100) Dyastolic pressure (100)	0	0	1	14
Znaki skupaj (77 = 100 %) All signs (77 = 100 %)	20	26	18	23

Tabela 2 — Bolezenski znaki
Table 2 — Clinical signs

več kot 50 % naših hipotiroz, nas opozarja na možnost te bolezni: utrujenost, nervoza, občutek pritiska v vratu, izboljšanje simptomov po terapiji s tiroksinom. Čeprav ima skupina B bolj napredovalega bolezen, vendar ni signifikantne razlike med frekvenco simptomov pri obeh. Tudi klinični znaki se pri obeh skupinah ne ločijo, razen da je ščitnica pri skupini B na splošno manjša kot pri skupini A. Zelo značilna znaka pri obeh skupinah sta trša konsistenca ščitnice in nehomogenost scintigrama ob nizkem in redkeje visokem kopičenju indikatorja v ščitnici. Zgolj upoštevanje sicer splošno priznanega kriterija močno zviša-

nega titra MIK oz Tg protiteles bi nas v skupini A v 28,5 % ne privedlo do diagnoze. Nizki titri MIK in Tg protiteles pri skupini B so zaradi napredovalega uničenja žleze razumljivi. Zaradi pogosto nizkih titrov protiteles se strinjamo z nekaterimi avtorji, ki menijo, da so tudi nizki titri pomemben indikator avtoimunega procesa v ščitnici (1). Nizki titri Tg so po literaturnih podatkih v 12 % v zvezi z obdukcijsko dokazanim avtoimunim tiroiditisom, medtem ko visoki titri ustrezajo 75–96 % razširjenosti avtoimunega tiroiditisa (2). Pozitivna mikrosomalna avtoprotelesa verjetnost analogno še zvišajo. Podobno kot navajajo

Tabela 10: Št. bolnišničnih izvedenih																
Št. bolnice No. of patients	Skupina A Group A								Skupina B Group B							
	1	2	3	4	5	6	7	skupaj total	1	2	3	4	5	6	7	skupaj total
Normalna Normal thyroid						+		1								0
Zmanjšana Diminished thyroid	+							1					+	+	+	3
Povečana Enlarged thyroid		+	+	+	+		+	5	+		+	+				3
Nehomogen Non homogenous	+	+			+	+	+	5	+		+	+	+	+	+	6
Nizko kopičenje Low uptake					+	+	+	3					+	+	+	3
Visoko kopičenje High uptake	+		+	+				3				+				1
Hladni fokusi Cold spots							+	1			+					1
Vroči fokusi Hot spots								0								0

Tabela 3 — Scintigrafske spremembe ščitnice

Table 3 — Scintigraphic changes of thyroid

	Skupina A (limfocitni tiroiditis) Številka bolnika							Skupina B (idiopatska hipotiroza) Številka bolnika						
	Group A (lymphocyte thyroiditis) No. of patients							Group B (primary hypothyroidism) No. of patients						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
TT4 (nmol/l)	140	68	113	190	24	86	113	81	11	65	69	26	7	106
TT3 (nmol/l)	2,01	2,07	2,61	3,8	0,31	1,56	—	1,69	—	2,57	1,7	0,91	0,59	2,23
TSH (bazal.) (mIU/l)	3,7	27,1	1,5	0,5	60,0	12,3	—	34,0	20,0	5,1	24,1	20,0	60,0	2,7
TSH (TRH) (mIU/l)	20,0	—	11,0	0,6	—	40,0	—	—	—	—	—	—	—	—
MIKR. (titer 1 :)	400	1600	1600	1600	0	6400	25.000	102.400	400	400	1600	1600	102.400	0
TG (titer 1 :)	0	80	20	160	0	20	80	5120	20	0	20	80	10	2560
TBII (%)	0	2	—	43	0	11	3	0	7	—	—	76	89	—

Tabela 4 — Vrednosti ščitničnih hormonov, TSH in ščitničnih avtoproteiteles

Table 4 — Levels of thyroid hormones, TSH and thyroid autoantibodies

drugi avtorji, so tudi pri treh naših bolnicah visoko pozitivna TBII protitelesa (4, 8). TBII protitelesa so zaradi svoje funkcije udeležena pri etiopatogenezi hiper in hipotiroze. Osnovne vrednosti T3 in T4 so bile pri večini bolnic normalne. TSH je bil izho-

dishčno v več kot polovici primerov zvišan, v mejnih in normalnih primerih pa smo s TRH testom dokazali latentno disfunkcijo ščitnice. V enem primeru detaljne hormonske preiskave niso bile opravljene in smo diagnozo hipotiroze postavili ex iuvantibus.

Bolnik št. Patient No.	Normalni tirociti Normal thyrocytes	Koloid Colloid	Nekroza Necrosis	Onkociti Onkocytic cells	Fibroza Fibrosis	Normalni limfociti Normal lymphocytes	Limfoblasti Lymphoblasts	Piazmatke Plasma cells	Retikularne celice Reticulum cells	Epiteloidne celice Epitheloid cells
3 B	++	++	+	+	+		(+)			
2 A			++	+		+	+++	++	++	
3 A	+		+			+	++	++	+	
4 A	+++		++	+	+	++	+++	+	+	+
7 A	++		+		++		++	+		
6 A	++		++			(+)			+	+
5 A	+++		++	+		+	+	+		
1 A			+	+		+	++	+		

Legenda:

(+) le redki
+ posamezni
++ zmerno povečano število
+++ zelo številni

Legend:

(+) few only
+ some
++ increased in number
+++ numerous

Tabela 5 — Citološka analiza punktatov ščitnice
Table 5 — Cytological findings in fine needle aspirate

Ob upoštevanju navedenega je razumljivo, da je citološka diagnoza pri bolnikih s pomanjkanjem kliničnih znakov in simptomov disfunkcije ščitnice oziroma limfocitnega tiroiditisa pomembna, saj je diagnoza z njeno pomočjo pogosto več let ali kar desetletij prej postavljena kot bi bila le na podlagi biokemičnih in scintigrafskih testov, na kar lahko sklepamo tudi iz razlike v starosti med našima skupinama bolnic. V skupini A je bila citološka diagnoza večkrat odločilnega pomena. Najpomembnejše spremembe v citološki sliki so bile pri naših bolnicah nezrele limfoidne celice. Ostale znake (nekrozo, onkocite, vezivo) je potrebno, če nastopajo izolirano, vrednotiti ob upoštevanju klinične slike. Kot sicer je tudi pri citološki diagnozi povednejša kombinacija več patoloških elementov, žal pa citološka diagnoza zaradi večkrat nereprezentativnih vzorcev ni vedno možna. Zato je v takih primerih za diagnozo avtoimunega tiroiditisa koristno upoštevanje Fisherjevih diagnostičnih kriterijev (3), dopolnjenih z določanjem mikrosomalnih in TBII protiteles, najznačilnejših anamnestičnih podatkov in TRH testom: čvrsta ali grudasta ščitnica, Tg protitelesa v titru več kot 1 : 10, neena-

komen scintigram ščitnice, pozitiven perkloratni test, zvišan TSH. Avtor meni, da dva ali več izpolnjenih kriterijev napovedujejo Hashimotov tiroiditis, kar po našem mnenju analogno velja tudi za druge oblike avtoimunega tiroiditisa.

Povzetek

Pregled 14 bolnic z asimptomatskim tiroiditisom je pokazal, da na osnovi kliničnega pregleda (22 simptomov in 13 znakov) ni mogoče razmejiti limfocitnega tiroiditisa (7 bolnikov) od spontanega miksedema (7 bolnikov). Rezultat posameznega laboratorijskega testa, vključno določanja tiroglobulinskih in mikrosomalnih protiteles ima omejeno diagnostično vrednost, ki pogosto ne da jasno patoloških vrednosti. Za dokaz limfocitnega tiroiditisa je najpomembnejša citološka analiza punktata. Če s punkcijo ne dobimo dovolj diagnostičnega materiala, pomaga pri diagnosticiranju kroničnega tiroiditisa kombinacija vseh kliničnih, hormonalnih, avtoprotelesnih in scintigrafskih podatkov ter trend sprememb njihovih patoloških vrednosti.

Literatura

1. Althaus B. et al.: Autoimmunantikörperprofil bei idiopathischer Hypothyreose und bei Hypothyreose nach Radiojodbehandlung wegen Morbus Basedow: Vergleich mit einem Normal-

- kolektiv aus der weiblichen Bevölkerung. Schweiz Med. Wschr. 113: 1319—1327, 1987.
2. Bonnyns M., Vanhaelst L., Bastenie P. A.: Asymptomatic Atrophic Thyroiditis. Hormone Res. 16: 338—344, 1982.
3. Fisher D. A., Beall G. N.: Hashimoto's Thyroiditis. Pharmac. Ther. C. 1: 445—448, 1976.
4. Karlsson et al.: Thyroid blocking Antibodies in Thyroiditis. Acta. Med. Scand. 215: 461—466, 1984.
5. Levine S. N.: Current Concepts of Thyroiditis. Arch. Intern. Med. 143: 1952—1956, 1983.
6. Pokorn D.: Prehrana, telesna teža in antropometrija. Medicinski razgledi 23: 575—602, 1984.
7. Scwerig G., Rees B. Smith: An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies. Clinical Endocrinol. 17: 409—417, 1982.
8. De Vissher M., Ingenbleek Y.: Hypothyroidism. V: The Thyroid gland (De Vissher M., ed.), Raven Press, New York, 1980 (377—412).
9. Volpé R.: Autoimmunity in Thyroid disease. V: Autoimmunity in the endocrine System (Volpé R., ed.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York 1981 (19—93).
10. Weiss M. L. et al.: Zytologie und Histomorphologie der Thyroiditis. Radiobiol. Radiother. 25: 759—764, 1984.

Naslov avtorja: Budihna Nataša, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Univerzitetna klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

Kemo servis-fotomaterial p. o.

LJUBLJANA, TRG OSVOBODITVE 2

Telefon: 214 500

Žiro račun: 50100-601-10500

Telex: 31240 yu kefo

p. p.: 270

delovna organizacija za promet s fotografskim in laboratorijskim blagom
s prodajalnami:

Cankarjeva 7, tel. 210 060

Kardeljeva 4, tel. 221 981

Titova 40 — Atrij, tel. 315 981

Trg osvoboditve 2, tel. 214 471

nudi iz širokega asortimana blaga domačega, inozemskega porekla za laboratorije
v bolnišnicah, ostalih zdravstvenih ustanovah in inštitutih po blagovnih skupinah:

- kemikalije vseh čistoč, reagensi in radiofarmacevtiki domačih
in tujih proizvajalcev,
- laboratorijsko steklo, plastika, porcelan,
- kovinski pribor za zobozdravstvo, kirurgijo in laboratorije,
- laboratorijsko opremo in pohištvo,
- filter papir in ves laboratorijski pribor, ki se uporablja v laboratorijih,
- blago za fotografijo, polaroid filmi, barvni in črno beli filmi, pribor
in potrošni material,
- proizvodnja blaga v sodelovanju z malim gospodarstvom za laboratorije,
medicino in fotografijo,
- prek poslovne skupnosti IRIS posredovanje zunanjetrgovinskih storitev.

Dostava blaga kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

PRIMENA VENOSKENOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI VENSKE TROMBOZE

RADIONUCLIDE VENOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF VENOUS TROMBOSIS*

Karanfilski B., Vaskova O.

Abstract — Radionuclide venography using ^{99m}Tc -albumin microspheres was performed in 78 patients who were clinically suspected to have deep-vein thrombosis of the lower extremities or pelvis.

Of 78 venograms, 35 (44.8 %) were positive for thrombosis, 3 (3.8 %) were equivocal and 40 (51.3 %) were normal.

Radionuclide venography has been shown to be a reproducible, safe, accurate, simple and easily performed examination which is useful in assessing thromboembolic disease, particularly in the deep venous system of the lower extremities and pelvis.

Since pulmonary scintigram may also be performed in conjunction with radionuclide venogram, the patients were screened for possible pulmonary emboli. Five scintigrams were positive.

UDC: 616.147-073:539.163

Key words: thrombophlebitis, radionuclide imaging, phlebography

Profess. paper

Radiol. jugosl. 20(4) 351—355, 1986

Uvod — Primena novijih dijagnostičkih metoda ukazuje da je pulmonalna embolija mnogo češća nego što se je ranije mislilo (10). Patoanatomske studije pokazuju da 50—80 % bolesnika sa pulmonalnom embolijom ima trombozu donjih ekstremiteta. Tri četvrtine ovih tromboza se ne otkriva za vreme života (17). Pošto tako veliki broj slučajeva sa trombozom klinički protiče asimptomatski, bilo je potrebno, da se pronađu nove metode za njihovu efikasnu dijagnostiku.

Kontrastna venografija je dugo upotrebljavana metoda za dijagnosticiranje venskih tromboza (2). Manje invazivne su ultrazvučna metoda, pletizmografija, termografija i metoda sa markiranim fibrinogenom. Tehničke teškoće i dijagnostički problemi su razložili što ove metode nisu dobile širu kliničku primenu.

Radionuklidna venografija zbog svoje neinvazivnosti i velikih dijagnostičkih mogućnosti široko se primenjuje u dijagnostici

tromboembolične bolesti donjih ekstremiteta i karlice (9, 15, 24).

U ovom saopštenju želimo, da prikazemo svoja iskustva sa serijom bolesnika, kod kojih smo venoskenografiju izvodili sa makroagregatima humanog albumina markiranim sa Tc-99m.

Materijal i metode — Venoskenografija je izvedena kod ukupno 78 bolesnika kod kojih je predhodno na osnovi kliničke slike bila postavljena dijagnoza tromboze vena donjih ekstremiteta odnosno karlice. Najveći broj bolesnika je pre testiranja već bio stavljen na antikoagulantnu terapiju.

Bolesnike smo postavljali u ležećem položaju na leđa na pokretnom ležaju ispod gama kamere. Na obe noge smo postavljali zategnute elastične poviske iznad skočnog zgloba distalno na podkolenici da bi usmerili venski protok isključivo kroz duboki venski sistem. U jednu od vena stopala na dorzumu, obostrano smo uvodili iglu od bebi sistema i to suprotno od pravca toka krvi u venskom sistemu. Kroz sistem smo u više navrata istovremeno u oba ekstremiteta ubrizgavali 0,1 do 0,2 ml (zavisno od

* Rad je prezentiran na XX Jugoslovenskom sastanku za nuklearnu medicinu, Sarajevo, oktobar 1985.

aktiviteta) preparat makroagregata humanog albumina markiranih Tc-99m (komercijalni preparat MAA Tc-99m proizveden u Institutu za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči), a odmah zatim 3—5 ml fiziološkog rastvora.

Postepeno smo na perzistoskopu i na ekranu kompjutera (Scintiview II) pratili protok radioaktivnog preparata kroz venski sistem u predelu podkolenice, nadkolenice, ilijačne vene i vene cave inferior. Posebne slike ovih regija dobijali smo dislokacijom pokretnog ležaja na kojem bolesnik leži. Za svaku pomenutu poziciju davali smo novu dozu radioaktivnog preparata. Ukupna aplicirana doza za skenografiju venskog sistema iznosi 120—320 MBq.

U slučaju, da je potrebno prikazivanje površnog venskog sistema, procedura se ponavlja na isti način posle skidanja elastičnih poveski.

Nakon ove t.z. »dinamične« venoskenografije izvodi se regionalno »statično« skenovanje (podkolenica, nadkolenica, iliačna vena i vena cava), ali bez ubrizgavanja radioaktivnog preparata. Ako u venama otkrijemo akumulaciju odnosno zadržavanje radioaktivnog preparata, pacijenta teramo da u toku 5 minuta izvodi vežbe odnosno plantarnu fleksiju stopala. Nakon toga ponovo se izvodi »statična« skenografija.

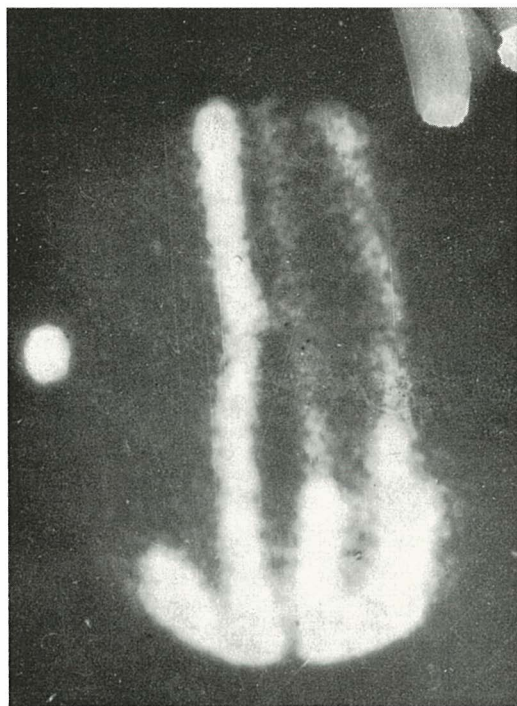
Posle skeniranja venskog sistema pravimo skenografiju pluća u AP, DL, LL i PA poziciji.

Rezultati — Od ukupno 78 ispitivanih osoba normalnu prohodnost dubokog venskog sistema donjih ekstremiteta i karlice našli smo kod 40 (51,3 %). Kod 35 bolesnika (44,8 %) nalaz je bio u prilog tromboze, a kod 3 bolesnika (3,8 %) nalaz je bio nesiguran. Kod tri bolesnika imali smo pozitivni skenografski nalaz na plućima u prilog embolije sa ispadima u perfuziji. Na slikama je prikazano nekoliko tipičnih pozitivnih nalaza u prilog tromboze.

Za pozitivan nalaz u smislu tromboze proglašavali smo venoskenografski nalaz koji ispunjava jedan od sledećih kriteriuma:

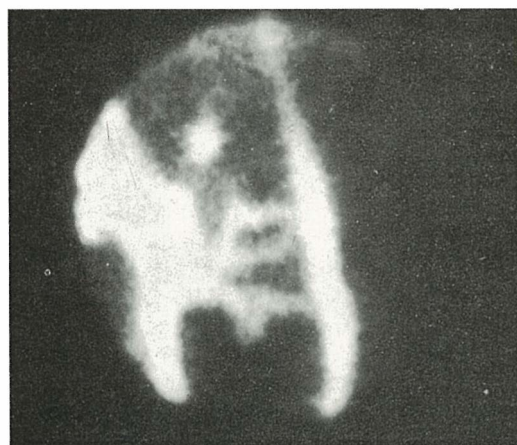
a) U protočnom — »dinamičnom« venoskenu parcijalni prekid i neprikazivanje jednog segmenta venskog sistema.

b) Aberantni protok radiopreparata kroz kolateralne sudove, posebno u ilijačnoj ili abdominalnoj regiji.



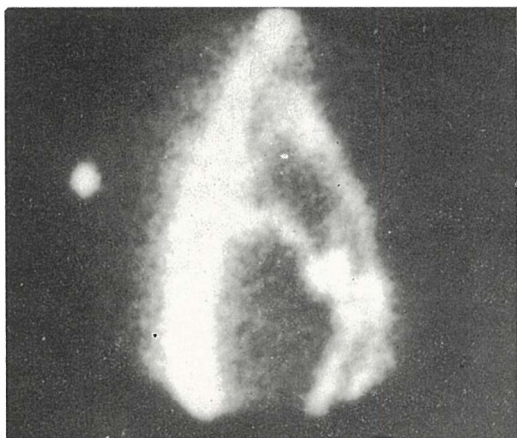
Slika 1 — Tromboza sa opstrukcijom duboke vene desne nadkolenice

Fig. 1 — Thrombosis and obstruction in deep vein of the right thigh



Slika 2 — Tromboza sa opstrukcijom desne ilijačne vene sa razvojem kolateralala

Fig. 2 — Thrombosis and obstruction in the right iliac vein with collateral flow



Slika 3 — Tromboza sa opstrukcijom leve ilijalne vene sa razvojem venske kolateralne cirkulacije

Fig. 3 — Thrombosis and obstruction in the left iliac vein with collateral flow

c) Prisustvo »zone« akumulacije u »statičnom« skenogramu nakon vežbi odnosno fizičkog opterećenja ekstremiteta. Izležavanja »tople« zone nakon opterećenja označava stazu.

Diskusija — Klinička slika sama po sebi nije dovoljna za dijagnozu duboke venske tromboze. Potrebna je objektivna metoda kojom bi se dijagnoza duboke venske tromboze potvrdila, jer antikoagulantna terapija nosi rizik za bolesnika od hemoragije a ne-lečena tromboza od pulmonalne embolije (12, 16).

Standardna dijagnostička metoda za duboku vensku trombozu je kontrastna venografija. Međutim ozbiljne komplikacije koje mogu da nastanu u toku njenog izvođenja kao što su gangrena i nekroza kože (18) i tromboza izazvana samom procedurom (1) ograničavaju njenu širu primenu. Takođe postoji rizik od hipersenzitivne reakcije na kontrastno sredstvo. Primena novih u vodi rastvorljivih kontrastnih sredstava smanjuje rizik od venografije (19, 20), a poboljšana tehnika reducira moguće komplikacije (11).

Činjeni su napor da se pronađu nove jednostavne, pogodne, sigurne i time prihvatljivije dijagnostičke metode. U tu svrhu korišćen je markirani fibrinogen. Ova metoda je dosta pouzdana (90 %) ali vreme ispitivanja traje 72 časa. Pletizmografija i

ultrazvuk su neinvazivne metode ali su nepouzdate kod bolesnika sa hroničnom venskom i srčanom insuficijencijom. Pošto zavise od krvnog protoka ove metode često ne otkrivaju sveže i male trombe koji ne remete bitno venski protok krvi (6).

Upotreba markiranih albuminskih makroagregata za detekciju dubokih venskih tromboza bazira na opservacijama Webber-a i sar. (22) koji su zapazili, da se markirani makroagregati albumina nakupljaju (adheriraju) i na taj način obeležavaju in vivo mesta endotelijalnih povreda i formiranja koaguluma i ukazuje na mogućnost ovog preparata da lokalizira tromb ako se naprave statične slike nakon njegovog injiciranja. Ove opservacije u detekciji dubokih venskih tromboza prvi su primenili Rosentall i sar. (13) tako što su pored »statičnog« izvodili i »dinamično« prikazivanje venskog sistema. Ovi autori su i uveli termin radionuklidna venografija.

Više autora je objavilo i evaluiralo svoja iskustva i rezultate sa ovom metodom u korelaciji sa kontrastnom venografijom (4, 5). Tako su Webber i sar. (23) našli da ove metode koreliraju dobro u 77 % ispitivanih slučajeva pri čemu su komparisali samo statični a ne i dinamički venoskenogram.

Henkin i sar. (9) nalaze da ove dve metode koreliraju u 96 % slučajeva, Rio i sar. (15) u 89 %, Ennis i sar. (5) u 95 %, a Cordoba i sar. (4) u 94,4 %, odnosno u 98,5 % kada je trombotični proces lokaliziran u venama nadkolenice ili karlice. Vlahos i sar. (21) nalaze 100 % korelaciju kada je proces lokaliziran u venama karlice i 95 % ako je lokalizacija procesa u venama nadkolenice.

Želimo da ukažemo da je teško procenjivati komparativne rezultate jer se u studijama koriste i različite modifikacije metode a i različiti kriteriumi. Webber i sar. (22) su приметili da mala količina markiranih makroagregata zaostaje u venama nadkolenice i kod zdravih osoba bez tromboze. Rosentall i sar. (13) su pokazali da akumulacija markiranih makroagregata pored tromba i endotelijalnih oštećenja može da označava i vensku stazu. U takvim slučajevima staza nije trajna i nestaje posle fizičkog opterećenja ekstremiteta. Prema iskustvima ovih

autora blokada vene koja onemogućava kontakt markiranih makroagregata sa trombom ne dozvoljava i njegovo obeležavanje i prikazivanje.

Henkin i sar. (9) ukazuju na dobru korelaciju između nalaza »toplih« zona i tromba. Yao i sar. (25) potvrđuju da su »topele« zone siguran indikator tromboze. Rhodes i sar. (14) i Charkes i sar (3) naglašavaju da obeleženi makroagregati adheriraju na tromb kad je fibrin već formiran. Oni ukazuju da markirani fibrinogen (jod 131 ili 125) obeležava tromb u ranijoj fazi kada se koagulum formira.

Hayt i sar. (8) su pokazali da je obeležavanje tromba moguće ali je slabije kod bolesnika koji primaju heparin, a da dugotrajna antikoagulantna terapija ne utiče na obeležavanje tromba.

Gomes i sar. (7) upozoravaju na faktore koji mogu da uslove pogrešnu interpretaciju venoskenografskog nalaza. Tako varikozne vene mogu da pokažu promene u protoku obeleženih makroagregata i ako trombi nisu prisutni. Obeleženi makroagregati mogu da se akumuliraju na mestima insercije većih venskih valvula gde su staza i vrtlog krvi normalno prisutni. Retencija takođe može da nastane na mestima ranije venepunkcije. Postoperativna opstrukcija ilijačne vene uslovljava stazu distalno u ekstremitetu, razvoj kolateralna i pojavu »toplih« zona. Sa starenjem tromba smanjuje se lepljivost makroagregata na njegovu površinu koju postepeno prekriva endotel. Lymphedema i celulitis takođe mogu da dovedu do staze sa nenormalnim venskim protokom i retencijom makroagregata.

Zaključak — Izvođenje venoskenografije zahteva oko 30 minuta. Poznavanje anatomije dubokog venskog sistema donjih ekstremiteta je neophodno za dobru interpretaciju nalaza. Radiofarmaceutik koji se koristi ne treba da recirkulira. Za vreme izvođenja venoskenografije aplikacija izotopa se ponavlja više puta. Ako izotop recirkulira fon se povećava sa svakom novom aplikacijom i pravi interpretaciju rezultata nemogućom. Izotop takođe treba da omoguću vizualizaciju pluća zbog česte mogućnosti plućne embolije kod bolesnika sa trombozom.

Precizni mehanizam prikazivanja tromba ovom metodom nije sasvim jasan. Webber i sar. (23) navode da elektrostatično privlačenje i odbijanje nastaje između koaguluma, venskog zida i radiofarmaka. Radiofarmaceutici različitog tipa imaju različitu distribuciju površinskog naboja. Ispitivanja Henkin-a i sar. (9) pokazuju da je akumulacija makroagregata na mesto tromboze različito i da zavisi od toga u kojoj fazi evolucije tromboze se vrši ispitivanje.

Sažetak

Radionuklidna venografija je primenjena kod 78 bolesnika klinički suspektih za trombozu dubokih vena donjih ekstremiteta i karlice. Za venoskenografiju smo koristili makroagregate humanog albumina obeležene sa Tc-99m.

Pozitivan nalaz za trombozu dobili smo kod 35 bolesnika (44,8 %), od 40 ispitanika (51,3 %) nalaz je bio negativan a kod 3 (3,8 %) nije mogao da bude interpretiran.

Naša iskustva potvrđuju da je radionuklidna venografija jednostavna, neinvazivna i pouzdana metoda u detekciji tromboze dubokih vena donjih ekstremiteta i karlice.

Kod svih ispitanika takođe je izvedena i skenografija pluća. Kod 5 bolesnika našli smo pozitivan nalaz u prilož pulmonalne embolije odnosno defekte u perfuziji.

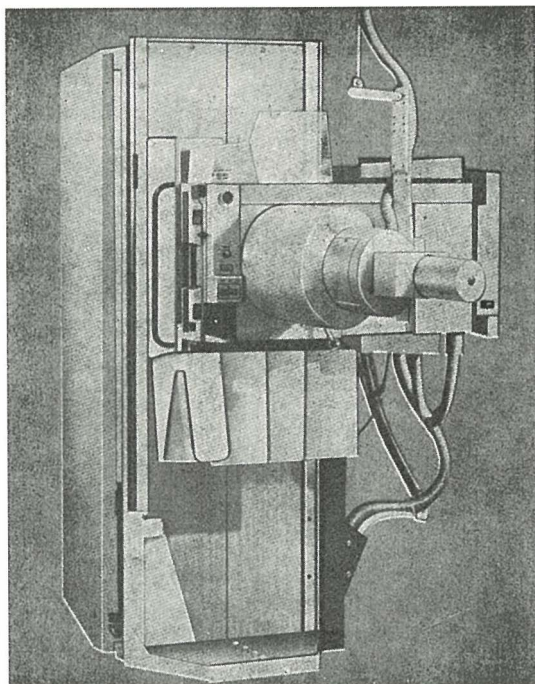
Literatura

1. Albrechtsson U., Olsson C. G.: Thrombotic side-effects of lower limb venography. *Lancet*, i: 723, 1976.
2. Browse N. I.: Diagnosis of deep vein thrombosis. *Br. Med. Bull.* 34: 163, 1978.
3. Charkes N. D., Malmud L. S., Stern H.: Comparative evaluation of current scanning agents for thrombus detection. U: *Radiopharmaceuticals* (Subramanian G., Rhodes B. A., Cooper J. F. ed.), Society of Nuclear Medicine, New York, 1975 (525—534).
4. Cordoba A., Figueras N., Garcia R.: Scintiscanning in venous thrombosis of the lower extremities. *Surg. Gyn. Obstet.* 145: 533, 1977.
5. Ennis J. T., Elmes J. R.: Radionuclide venography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Radiology* 125: 441, 1977.
6. Flanagan D. P., Goodreau J. J., Burnham S. J., Bergan J. J., Yao J. S.: Vascular-laboratory diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Lancet* ii: 331, 1978.
7. Gomes A., Webber M., Buffkin D.: Contrast venography Vs Radionuclide venography: A study of discrepancies and their possible significance. *Radiology* 142: 719, 1982.

8. Hayt D. B., Blatt C. J., Patel H.: Radionuclide venography by antegrade and retrograde whole body gamma camera imaging methods. *Clin. Nucl. Med.* 1: 198, 1976.
9. Henkin R. E., Yao S. T., Quinn J. L.: Radionuclide venography in lower extremity venous disease. *J. Nucl. Med.* 15: 171, 1974.
10. Kakkar V. V., Howe C. T., Nicolaiades A. N.: Deep vein thrombosis of the leg, — is there a "high risk" group? *Am. J. Surg.* 120: 572, 1970.
11. Kristiansen P., Bergentz E., Bergqvist D., Nylander G.: Thrombosis after elective phlebography as demonstrated with the ¹²⁵Iodine test. *Acta Radiol.* 22: 577, 1981.
12. Mant J. M., O'Brien B. D., Thong K. L., Hammond G. W., Burtwhistle R. V., Grace M. G.: Haemorrhagic complication of heparin therapy. *Lancet* i: 1133, 1977.
13. Rosenthal L., Greyson N. D.: Observations on the use of ^{99m}Tc albumin macroaggregates for detection of thrombophlebitis. *Radiology* 94: 413, 1970.
14. Rhodes B. A., Bell W. R., Prautika S.: Tracer methods for the detection of blood clots. U: *Radiopharmaceuticals* (Subramanian G., Rhodes B. A., Cooper J. F. eds.), Society of Nuclear Medicine, New York, 1975 (519—524).
15. Ryo U. Y., Qazi M., Srikantaswamy S.: Radionuclide venography: correlation with contrast venography. *J. Nucl. Med.* 18: 11, 1977.
16. Sandler D., Duncan J., Ward P., Lamond A., Sherriff S., Martin J., Blake G., Rasmay L., Ross B., Walton L.: Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* i: 716, 1984.
17. Secker-Walker R., Potchen E. J.: Radiology of venous thrombosis-current status. *Radiology* 101: 449, 1971.
18. Thomas M. L., McDonald L. M.: Complications of ascending phlebography of the leg. *Br. Med. J.* ii: 317, 1978.
19. Thomas M. L., Briggs G. M., Khan B. B.: Contrast agent-induced thrombophlebitis following leg phlebography: meglumine ioxaglate versus meglumine iothalamate. *Radiology* 147: 399, 1983.
20. Thomas M. L., Keeling F. P., Piaggio R. B., Treweek P. S.: Contrast induced thrombophlebitis following leg phlebography: iopamidol versus meglumine iothalamate. *Br. J. Radiol.* 57: 205, 1984.
21. Vlahos L., McDonald A. F., Causer D. A.: Combination of isotope venography and lung scanning. *Br. J. Radiol.* 49: 840, 1976.
22. Webber M. M., Bennett L. R., Cragin M., Webb R.: Thrombophlebitis-Demonstration by scintiscanning. *Radiology* 92: 620, 1969.
23. Webber M. M., Victory W. K., Cragin M. D.: Demonstration of thrombophlebitis and endothelial damage by scintiscanning. *Radiology* 100: 93, 1971.
24. Webber M. M.: Labelled albumin aggregates for detection of clots. *Semin. Nucl. Med.* 7: 253, 1977.
25. Yao J. S. T., Henkin R. E., Bergan J. J.: Venous thromboembolic disease: Evaluation of a new methodology in treatment. *Arch. Surg.* 109: 664, 1974.

Adresa autora: Prof. dr Borislav Karanfilski, MF Skopje, Institut za patofiziologija i nuklearna medicina, Vodnjanska 17, 91000 Skopje.

DIJAGNOSTIČKI RENDGEN STATIV



UNDISTAT 3

UNDISTAT 3 sa automatskim uređajem za ciljano snimanje je ekonomičan dijagnostički rendgen uređaj sa mnogostranim mogućnostima primene. Undistat 3 je naročito pogodan za opremanje ordinacija radiologa i internista. Uređaj za ciljano snimanje može da bude po želji isporučen sa ekranom ili sa rendgenskim pojačavačem slike i TV lancem. Takođe je predviđena mogućnost montaže i korišćenja kamera pojačavača slike sistema SIRCAM 70 ili SIRCAM 100 za tehniku indirektnog snimanja. Mnogobrojne mogućnosti kombinacije i nadgradnje, kao npr. za tele-snimanja i snimanja iznad stola pomoću rastera, proširuje opseg primene ovog uređaja.

Pomoću motornog pogona, zadnji zid Undistata 3 može da se dovode u položaj do 15 stepeni trendelenburg. Pokretna ploča za pacijenta se, pomoću motornog pogona, može pokretati podužno za ± 40 cm i poprečno za ± 10 cm.

UNDISTAT 3 se može isporučiti i kao tele-stativ sa jednim ili dva rendgen zračnika, sa stubnim ili plafonskim stativom za nošenje rendgen zračnika.

ELEKTRONSKA INDUSTRIJA
FABRIKA RENDGEN APARATA — NIŠ
JUGOSLAVIJA

ANTIGENI s i e HEPATITIS B VIRUSA U SERUMU, URINU I PLJUVAČCI PACIJENATA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI

HEPATITIS B VIRUS ANTIGENS s AND e IN THE SERUM, URINE
AND SALIVA OF PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Lečić N., Stefanović V., Grubor-Lajšić G., Miljković P.

Abstract — The presence of hepatitis B virus antigens s and e in serum, urine and saliva of 42 patients on maintenance hemodialysis was studied. Hepatitis B virus antigens s and e were determined by solid phase radioimmunoassay methods. Based on the presence of antigens s and e in serum, patients were divided in three groups: 7 patients with HBs antigen (1st group), 22 patients with HBs and HBe antigens (2nd group), and 13 patients without HBs/HBe antigens (3rd group). Out of 7 patients of the first group (with HBs antigen in serum), 2 patients had HBs antigen in urine also, but none in saliva. In all patients of the second group HBs antigen was present also in urine; HBe antigen was found in urine of 21 out of 22 investigated patients. HBs antigen was found in saliva of 12 patients of the same group, however HBe antigen was found in none patient. HBs antigen was not found in urine or saliva of any patient of the third group.

The fact that in patients with serum HBe antigen HBs antigen was found in urine and saliva more often than in patients with HBs antigen only, indicated that the possibility of extraparental spreading of hepatitis B virus infection is greater in the former group of patients.

UDC: 616.61-008.64-085:616.36-002-097:616.988

Key words: hemodialysis, hepatitis B e antigens, hepatitis B surface antigens

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 357—359, 1986

Uvod — Prevencija infekcije hepatitis B virusom (HBV) je veoma značajna u centrima za dijalizu gde mogućnost širenja ove infekcije predstavlja veoma ozbiljan problem. Zato se proučavanju mogućnosti sprečavanja širenja infekcije hepatitis B virusom posvećuje velika pažnja. U tom cilju se vrši stalna kontrola lica na prisustvo HBV-markera, posebno i odvojeno lečenje HBV-pozitivnih pacijenata, upotreba isključivo HBs antigen negativnih krvi za transfuziju i razne higijenske mere. Jedna od veoma važnih mera prevencija je rano otkrivanje prisustva HBV markera.

Opasnosti od infekcije B virusom su izloženi ne samo pacijenti na hroničnoj hemodijalizi i medicinski radnici u ovim odeljenjima već i osobe iz bliže okoline pacijenata. Radi boljeg uvida u mogućnosti infekcije B virusom mnogi autori ističu neophodnost ispitivanja prisustva ovog virusa u pljuvački (2, 8), spermi (2), urinu (3), u

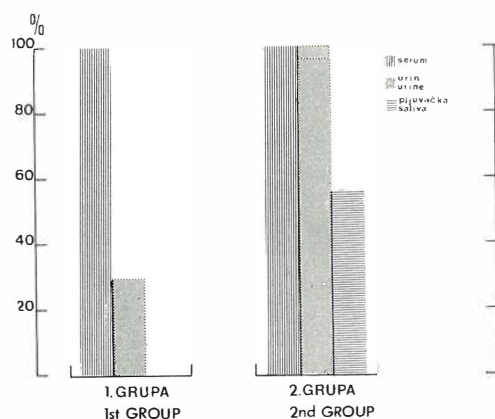
majčinom mleku (4), jer ove telesne tečnosti mogu biti potencijalni prenosioci. U cilju sagledavanja mogućnosti neparentalnog širenja infekcije ispitano je prisustvo HBs i HBe antigena u serumu, urinu i pljuvački 42 pacijenata koji se leče ponavljanim hemodijalizama.

Materijal i metode — Ispitano je prisustvo HBs i HBe antigena u serumu, urinu i pljuvački 42 pacijenata na hroničnoj hemodijalizi. Ovi markeri HBV-virusa određeni su radioimunološki nekompetitivnim »send-vič« testom, gotovim kompletima firme »Sorin« Biomedica. Na osnovu prisustva s i e antigena u serumu svi pacijenti su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu sačinjava 7 pacijenata sa HBs antigenom u serumu. Pacijenti druge grupe, njih 22, imaju HBs i HBe antigen. Treću grupu sačinjava 13 pacijenata koji u serumu nemaju niti jedan od ovih antigena.

Grupa (serum-HBV pozitivni) Group (serum-HBV positive)	N	Urin — pozitivni Urine — positive		Pljuvačka — pozitivni Saliva — positive	
		HBs	HBe	HBs	HBe
1. HBs antigen pozitivni pacijenti HBs antigen positive patients	7	2	—	—	—
2. HBs i HBe antigen pozitivni pacijenti HBs and HBe antigen positive patients	22	22	21	12	—
3. HBs antigen negativni pacijenti HBs antigen negative patients	13	—	—	—	—

Tabela 1 — HBs antigen u serumu, urinu i pljuvački ispitanika

Table 1 — HBs and HBe antigens in serum, urine and saliva of the patients studied



Slika 1 — Prisustvo HBs antigena (u %) u serumu, urinu i pljuvački pacijenata na hroničnoj hemodijalizi

1 grupa — pacijenti sa pozitivnim HBs antigenom u serumu

2 grupa — pacijenti sa pozitivnim HBs i HBe antigenom u serumu

Fig. 1 — The presence of HBs antigen (%) in the serum, urine and saliva of patients on maintenance hemodialysis

1st group — Serum HBs antigen positive patients

2nd group — serum HBs and HBe antigen positive patients

Dužina lečenja dijalizom u ispitanih pacijenata je različita, od 5—78 meseci, prosečno 37 ± 8 meseci. Pacijenti se dijaliziraju 12—15 sati nedeljno, obično u tri seanse, na pločastim ili kapilarnim dijalizatorima. U ovom centru za dijalizu jednom mesečno određuje se HBs antigen u serumu, a jednom u šest meseci se ispituju markeri hepatitis B virus infekcije (antigeni s i e, antitela s, e i c).

Rezultati — Rezultati su dati u tabeli 1.

U prvoj grupi su pacijenti samo sa HBs antigenom u serumu. U okviru ove grupe HBs antigen je nađen u urinu dva pacijenta, a u pljuvački ni kod jednog od sedam ispitanika. U drugoj grupi, od 22 pacijenata u čijem serumu je određen HBs i HBe antigen, u 22 pacijenata je u urinu, a u 12 u pljuvački nađen je HBs antigen. HBe antigen je dokazan u urinu 21 pacijenta, dok u pljuvački nije nađen. To je prikazano na slici 1. U 13 pacijenata treće grupe ni u jednom uzorku nije konstatovano prisustvo HBs ili HBe antigena.

Diskusija — Ranije je dokazano da je prisustvo e antigena i DNA polimerazne aktivnosti indikator infektivnosti krvi HBs pozitivnih osoba. Ispitivanja Altera i sar. (1) su pokazala da je u osoba slučajno inokulisanih sa HBe antigen pozitivnih krvi došlo do razvoja hepatitisa u 14 od 18 slučajeva, a niti u jednog od 12 HBe negativnih osoba. Samo prisustvo e antigena u serumu pacijenata bilo bi, dakle, indikator povećanja infektivnosti.

Rezultati jedne porodične studije su pokazali da prenošenje hepatitisa pacijenata sa hemodijalizom nije samo parenteralno nego je moguće infektivnim materijalom kao što je krv, pljuvačka ili feces. Učestalost hepatitisa u HBs antigen pozitivnih članova porodice pacijenata sa hemodijalize je 6—8 puta veća nego u drugoj populaciji (7). Prevalencija hepatitis B infekcije u porodičnom kontaktu inficiranih pacijenata sa hemodijalize je dva puta veća nego li u

porodicama dobrovoljnih davalaca krvi koji su nosioci HBV-virusa (6). Dalje studije su ustanovile povećanu zaraznost u porodicama nosilaca HBe antigena i DNA polimerazne aktivnosti. Perrillo i sar. su pratili porodične kontakte 74 osoba od kojih je 30 imalo HBe antigen, a 44 su imali anti-HBe (5). Oni su ustanovili da supružnici i seksualni partneri HBe antigen ili DNA polimeraza pozitivnih nosilaca HBs antigena su izloženi većem riziku da dobiju hepatitis B infekciju.

Prethodna ispitivanja ukazuju na povećalu učestalost moguće ekstraparenteralne infekcije hepatitis B virusom, povezanu sa prisustvom HBe antigenom. Ispitivanje izneto u ovome radu, koje se odnosi na prisustvo ovih markera ne samo u serumu, već i u urinu i pljuvački pacijenata na hemodijalizi, imalo je za cilj sagledavanje mogućnosti neparenteralnog širenja infekcije.

Rezultati do kojih se došlo ukazuju da je mogućnost infekcije daleko veća u pacijenata sa HBs i HBe antigenom u serumu od onih samo sa HBs antigenom. Odnosno, u svih pacijenata sa HBe antigenom u serumu nađen je HBs antigen u urinu. Činjenica da se u skoro polovine pacijenata ove grupe HBs antigen nalazi i u pljuvački ukazuje na mogućnost širenja hepatitis B virusa i ovim putem.

Radi boljeg organizovanja zaštite svih lica iz okoline mogućeg prenosioca, nameće se neophodnost ispitivanja u serumu ne samo HBs, već i HBe antigena. Određivanje HBs antigena u urinu i pljuvački pacijenata na hroničnoj hemodijalizi može ukazati na mogući put neparenteralnog širenja hepatitisa B virus infekcije.

Zaključak — Ispitivanje hepatitis B virusa s i e u serumu, urinu i pljuvački pacijenata na hroničnoj hemodijalizi je pokazalo značajno veću učestalost HBs antigena u urinu i pljuvački pacijenata koji u serumu imaju HBe antigen. Ovim se nalazom može objasniti češća ekstraparenteralna infekcija u članova porodica HBe pozitivnih pacijenata na hroničnoj hemodijalizi.

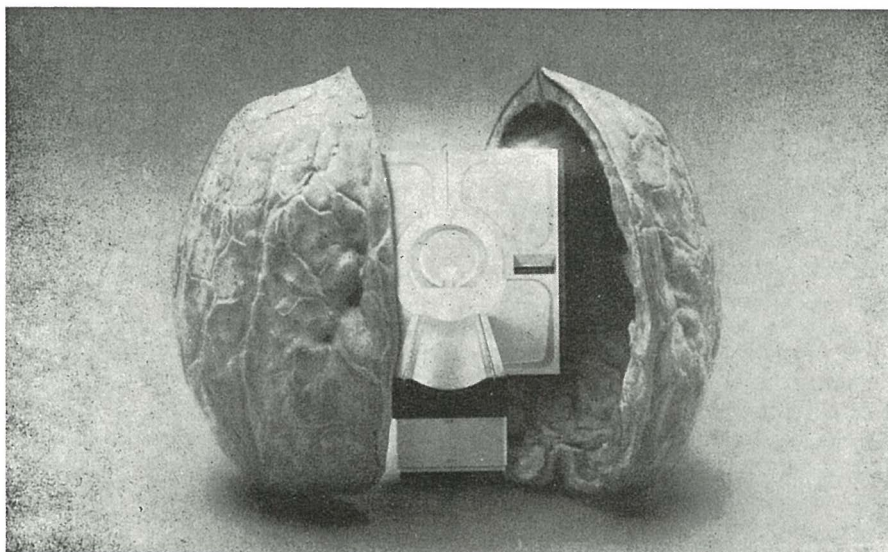
Sažetak

Prikazani su rezultati ispitivanja antigena s i e hepatitis B virusa u serumu, urinu i pljuvački 42 pacijenata na hroničnoj hemodijalizi. Antigeni s i e hepatitis B virusa određivani su nekompetitivnim »sendvič« radioimunološkom metodom. Na osnovu prisustva antigena s i e u serumu pacijenti su podeljeni u tri grupe. U serumu 8 pacijenata utvrđeno je prisustvo HBs antigena (1. grupa), u 22 pacijenata HBs i HBe antigen (2. grupa), dok u ostalih 13 pacijenata nije utvrđeno prisustvo ovih antigena (3. grupa). Od sedam pacijenata prve grupe (samo sa HBs antigenom u serumu) u dva je nađeno prisustvo ovog antigena u urinu, a u pljuvački ni kod jednog. U svih 22 pacijenata druge grupe u urinu je nađeno prisustvo HBs antigena, a u 21 pacijenta konstatovan je i HBe antigen. Prisustvo HBs antigena u pljuvački nađeno je u 12 pacijenata ove grupe dok HBe antigen nije utvrđen ni kod jednog. HBs antigen nije dokazan u urinu ili pljuvački niti jednog pacijenta treće grupe. Činjenica da je nađen HBs antigen u urinu i pljuvački, a HBe antigen u urinu većeg broja pacijenata sa pozitivnim HBe antigenom u serumu, pokazuje da je mogućnost neparenteralnog širenja hepatitis B virus infekcije u pacijenata sa HBe antigenom veća od onih samo sa HBs antigenom u serumu.

Literatura

1. Alter H. J., Seeff L. B., Kaplan P. M. et al.: The infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N. Engl. J. Med.* 295: 909—913, 1976.
2. Heathcote J., Cameron C. H., Dane D. S.: Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1: 71—73, 1974.
3. Hourani M. R., Mayer G. H., Greenbaum D. S. et al.: Hepatitis B surface antigen in urine of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 13: 324—328, 1978.
4. Linnemen C. C. and Golberg S.: HBsAg in breast milk. *Lancet* 2: 155, 1974.
5. Perrillo R. P., Gelb L., Campbell C. et al.: Hepatitis Be antigen, DNA polymerase activity, and infection of household contacts with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 76: 139—1325, 1979.
6. Szmuness W., Prince A. M., Hirsch R. L. et al.: Familial clustering of hepatitis B infection. *N. Engl. J. Med.* 289: 1162—1166, 1973.
7. Szmuness W., Prince A. M., Grady G. F. et al.: A point — prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *J. A. M. A.* 227: 901—906, 1974.
8. Vallerejos V. M., Visona K. A., Guitierrez A. et al.: Role of saliva, urin and feces in the transmission of type B hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 291: 1375—1378, 1974.

SIEMENS



Pružá vam jedinstvenu nezavisnost kod planiranja MR-uređaja ...
MAGNETOM-Siemens — sa sopstvenom zaštitom.

Rezultat ovih pionirskih istraživanja je novi Siemens-MR-sistem ...
MAGNETOM sa sopstvenom zaštitom.

Sada, prvi put, smanjuje Siemens-ova sopstvena zaštita kritično rastojanje
između MR-sistema i drugim magnetno osetljivih dijagnostičkih uređaja
za više od 50 %.

Kompletno, bez inače neophodne zaštite prostorija ... vezane sa komplikovanim
i skupim građevinskim radovima koji često vode do velikih troškova
kod postavljanja MR-uređaja.

Siemens AG

Medical Engineering Group
Henkestraße 127,
D-8520 Erlangen

Banex

Trg. Sportova 11, Poštanski fah 48
YU-41000 Zagreb
Tel. (041) 31 33 34
Jurija Gagarina 216, Blok 61
YU-11070 Beograd
Tel. (011) 15 00 65

Banex-Meditehna

Novi Skopski Sajam,
Belasica bb, Rayon 40
YU-91000 Skopje
Tel. (091) 20 30 73

RADIOIMUNOLOŠKO ODREĐIVANJE PROSTATIČNE KISELE FOSFATAZE U PACIJENATA SA KARCINOMOM PROSTATE

RADIOIMMUNOLOGICAL DETERMINATION OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE IN CARCINOMA OF THE PROSTATE

Ignjatović M., Stefanović V., Petronić D., Vidojković Z., Bošković A., Stanković J.,
Milosavljević B.

Abstract — The significance of prostatic acid phosphatase determination for a diagnosis of prostatic carcinoma was studied. 18 patients with an adenocarcinoma of the prostate before treatment, 10 treated prostatic carcinoma patients, 50 patients with an adenoma of the prostate and 16 healthy males were examined. Prostatic acid phosphatase was determined by a radioimmunoassay (RIA) and comparatively according to the hydrolysis of α -naphthylphosphate inhibited with tartarate. Out of 18 patients with prostatic carcinoma increased prostatic acid phosphatase was found in 16 by the RIA method and in 8 only according to the enzymatic activity. In adenoma patients falsely positive values were found in 4 (8%) patients by the RIA method and in 9 (18%) patients with the colorimetric determinations. A significant level of correlation was found between RIA and colorimetric method. Radioimmunity determination of prostatic acid phosphatase, due to the greater sensitivity and greater specificity, was found much more reliable for a diagnosis of prostatic carcinoma.

UDC: 616.65-006.6-074

Key words: prostatic neoplasms, radioimmunoassay, acid phosphatase

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 361—364, 1986

Uvod — Iako se karcinom prostate smatra za relativno benigni tumor, po broju smrtnih slučajeva je na trećem mestu, iza karcinoma kolona/rektuma i pluća. U vreme postavljanja dijagnoze oko 70% pacijenata već ima rak izvan prostate. Značajan napredak u hirurškoj tehnici i radio terapiji dovodi do izlječenja odnosno bolje prognoze samo u pacijenata sa lokalizovanim karcinomom prostate. Otuda i značaj rane dijagnoze. Za ranu dijagnozu raka prostate digitalni rektalni pregled je još uvek osnovni pregled. Međutim ni najbrižljivijim rektalnim tušeom ne može se otkriti više 10 do 20% karcinoma lokalizovanog unutar prostate. Studija bioloških markera, koji bi omogućavali dijagnozu karcinoma prostate u ranom stadijumu, započela je otkrićem povišene aktivnosti kisele fosfataze, 1938. godine (6). Sve do skora, premda je aktivnost enzima merena u serumu i koštanoj srži primenom različitih supstrata i inhibi-

tora, nije mogla da se prikaže aktivnost kisele fosfataze samo prostatičnog porekla. Primena imunoloških metoda dala je značajan doprinos tačnijem prikazivanju prostatične kisele fosfataze u serumu ispitanika (9, 11).

Cilj ovog rada je bio da se na našem materijalu ispita značaj radioimunološkog određivanja prostatične kisele fosfataze u dijagnostici karcinoma prostate.

Pacijenti i metode — Ispitano je 18 pacijenata sa dokazanim karcinomom prostate, 50 pacijenata sa adenomom prostate i 16 zdravih osoba. Dijagnoza karcinoma prostate je postavljena na osnovu kliničke sumnje posle rektalnog pregleda a histološki potvrđena na materijalu dobivenom transrektalnom biopsijom žlezde Travenol iglom, li kod nekih, gde je transrektalna biopsija bila negativna, na materijalu dobivenim posle adenomektomije. U cilju odre-

divanja stadijuma karcinoma po TNM-UICC sistemu korišćene su, prema potrebi, neke od sledećih metoda: scintigrafija skeleta sa ^{99m}Tc -MDP, konvecionalna ili ciljana radiografija skeleta, limfografija i kompjuterizovana tomografija. Dijagnostička limfadenektomija nije rađena. Na osnovu lokalnog nalaza i nalaza dobijenih gore navedenim dijagnostičkim postupcima, 18 pacijenata sa karcinomom prostate razvrstani su u sledeće stadijume: T₁ — 2 pacijenta, T₂ — 4, T₃ — 8 a T₄ — 4 pacijenata.

Dijagnoza adenoma prostate postavljena je klinički, a neki od ovih pacijenata su naknadno bili operisani i dijagnoza potvrđena histološkim pregledom. Kontrolnu grupu sačinjavalo je 16 muškaraca istog uzrasta u kojih je isključeno oboljenje prostate. Krv je uzimana ujutru natašte i serum izdavan centrifugiranjem na 2000 g, 15 minuta. Do određivanja serum je čuvan zamrznut na -20°C .

Prostatična kiselna fosfataza određivana je radioimunološki gotovim kompletom firme Farnos Diagnostica, Finska. To je metod sa dva antitela od kojih je drugo antitelo kovalentno vezano za čvrste čestice. Uporedno je određivana aktivnost kisele fosfataze kolorimetrijski na osnovu hidrolize α -naftil-fosfata i posebno aktivnost inhibira-

ne sa tartaratom (Phosphatrate acid, General Diagnostic). Statistička analiza urađena je na kalkulatoru LOGOS 80. Date su srednje vrednosti $\pm$ standardna greška. Statistička značajnost procenjena je Studentovim t-testom. Korelacija metoda ispitivanja učinjena je regresionom analizom.

Rezultati — U tabeli 1 date su srednje vrednosti kisele fosfataze u ispitanika. U pacijenata sa nelečenim adenokarcinomom prostate, prostatična kiselna fosfataza bila je značajno povišena upoređena sa nivoom u zdravih osoba, a radioimunološki određena statistički se značajno razlikovala od srednje vrednosti u pacijenata sa adenomom prostate. Prostatična kiselna fosfataza dokazana je i u grupi lečenih pacijenata, međutim srednje vrednosti su bile na nivou kontrolne grupe. Povišene vrednosti prostatične kisele fosfataze nađene su RIA metodom u 16/18 pacijenata sa karcinomom i 4 pacijenta sa adenomom prostate. Tartaratom inhibisana aktivnost kisele fosfataze bila je povišena u 8/18 pacijenata sa adenokarcinomom i 9/50 pacijenata sa adenomom prostate. Pacijenti u kontrolnoj grupi i lečeni pacijenti sa adenokarcinomom nisu imali povišene vrednosti prostatične kisele fosfataze u serumu, određene bilo

Grupa Group	Broj ispitanika No. of examines	Prostatična kiselna fosfataza* Prostatic acid phosphatase*	
		RIA ($\mu\text{g/l}$) RIA ($\mu\text{g/l}$)	kolorimetrijski (IU/l) colorimetric (IU/l)
Zdravi muškarci Healthy men	16	$1,20 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,03$
Adenom prostate Prostatic adenoma	50	$1,45 \pm 0,25$	$0,59 \pm 0,08^a$
Adenokarcinom prostate Prostatic adenocarcinoma	18	$7,32 \pm 2,01^{a, b}$	$0,78 \pm 0,18^a$
Karcinom posle lečenja Carcinoma — after treatment	10	$1,11 \pm 0,15$	$0,20 \pm 0,02$

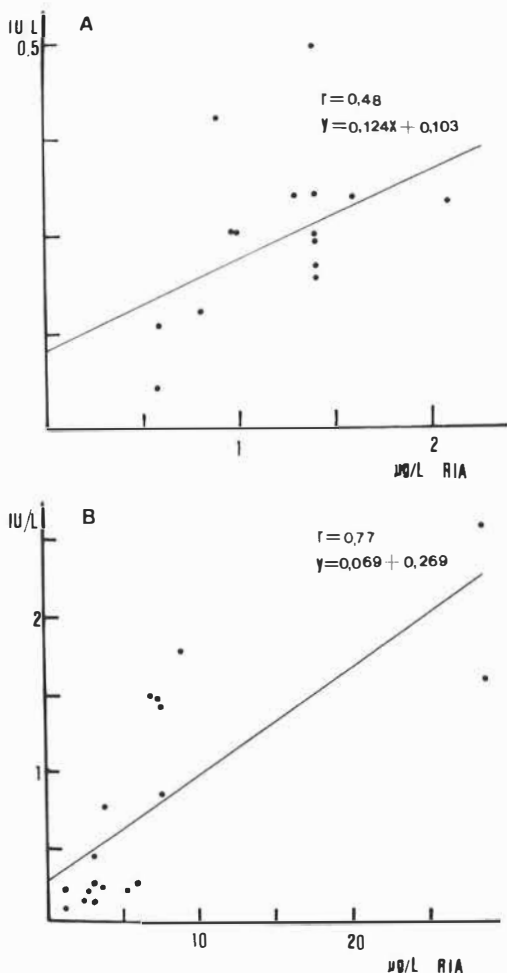
* Normalna vrednost za RIA metodu je do $2,0 \mu\text{g/l}$, a za kolorimterijsku metodu (tartaratom inhibisana aktivnost fosfataze) je do $0,5 \text{ IU/l}$.

* Normal value for the RIA method is up to $2.0 \mu\text{g/l}$, and for colorimetric method (tartarate inhibitable phosphatase activity) up to 0.5 IU/l .

a) nasuprot kontrole $p < 0,001$
vs. control $p < 0.001$

b) nasuprot adenoma prostate $p < 0,001$
vs prostatic adenoma $p < 0.001$

Tabela 1 — Prostatična kiselna fosfataza u pacijenata sa adenokarcinomom i adenomom prostate
Table 1 — Prostatic acid phosphatase in patients with adenocarcinoma and adenoma of the prostate



Slika 1 — Korelaciona analiza prostatične kisele fosfataze određene RIA metodom (enzimski protein) i kolorimetrijski (enzimska aktivnost) u zdravih osoba (A) i pacijenata sa karcinomom prostate (B)

Fig. 1 — Correlation analysis of prostatic acid phosphatase determined by RIA (enzyme protein) and by colorimetry (enzyme activity) in healthy men (A) and in prostatic carcinoma patients (B)

kojom od ovih dveju metoda. Na slici 1 prikazana je korelacija dveju metoda za određivanje prostatične kisele fosfataze u kontrolnoj grupi (A) i pacijenata sa karcinomom prostate (B). U zdravih osoba nađena je značajna ($r = 0,48$), a u grupi pacijenata sa karcinomom visoka ($r = 0,77$) korelacija ovih metoda.

Diskusija — Rezultati izneti u našem radu pokazuju da radioimunološka metoda za određivanje prostatične kisele fosfataze ima veću osetljivost (pozitivna u pacijenata sa dokazanim karcinomom prostate) i veću specifičnost (negativne u muškaraca koji nemaju ovo oboljenje), nego li kolorimetrijska metoda. Razlika između kolorimetrijske i radioimunološke metode ogleda se u tome što se prvom određuje enzimska aktivnost a drugom molekula enzima. Kako je prostatična kiselna fosfataza antigeno različita od drugih kiselih fosfataza, antitela će »prepoznati« samo kiselu fosfatazu prostatičnog porekla (7). Oдавde proističe specifičnost koja se ne može postići uobičajenim kolorimetrijskim metodama. Međutim, nalaz prostatične kisele fosfataze u serumu pacijenata nakon prostatektomije, bez dokazanih metastaza, ranije opisan a zapažen i u našem radu, sugerira da prisutno antitelo u radioimunološkom kompletu za određivanje nije potpuno specifično za prostatičnu kiselu fosfatazu. Tome u prilog govori i nalaz prostatične kisele fosfataze u serumu žena što je opisano (2), a mi smo, korišćenjem RIA mogli da ustanovimo (rezultati ovde nisu dati).

Korišćenjem RIA dobiven je niži procenat lažno pozitivnih rezultata u pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate. Foti i saradnici (4) su našli da kolorimetrijska metoda daje 26 % lažno pozitivnih vrednosti a RIA samo 5,5 %, Quinones i saradnici (10) na 22 pacijenata sa adenomom prostate nalaze 9 % lažno pozitivnih rezultata RIA metodom a 27 % enzimskim određivanjem prostatične kisele fosfataze.

U našem radu lažno pozitivne vrednosti nađene su u 8 % i 18 %, za RIA odnosno enzimsko određivanje u grupi pacijenata sa adenomom prostate. Značajan procenat povišenih vrednosti neki autori nalaze u adenomu prostate sa retencijom urina, nakon kateterizacije i korišćenjem pojedinih komercijalnih testova (2, 5). Naši pacijenti nisu bili nosioci stalnog katetera niti je pravljen rektalni tuš 48 h pre uzimanja uzorka krvi za analizu.

Značajno visok procenat povišenih vrednosti prostatične kisele fosfataze pacijenata sa karcinomom prostate, dobivenih u na-

šem radu, može se objasniti pre svega raširenošću tumora. Zbog malog broja slučajeva, naročito u ranom stadijumu, mi nismo analizirali vrednosti prostatične kisele fosfataze po stadijumima oboljenja. U prvoj velikoj seriji koja je procenjivala RIA metodu (113 pacijenata sa karcinomom prostate, 83 sa drugim malignitetom, 28 totalnih prostatektomija i 50 kontrola) nađeno je da RIA može da otkrije 33 % pacijenata sa stadijumom A, 79 % sa stadijumom B, 71 % sa stadijumom C, i 92 % sa stadijumom D, dok za enzimsku aktivnost to iznosi 12 %, 15 %, 29 % i 60 % (3). Posle ovih rezultata o visokom procentu povišene kisele fosfataze u ranom stadijumu oboljenja mnoge studije nisu mogle da ovo potvrde. Tako su Bruce i sar. (1) našli samo 8 % povišenih vrednosti u intrakapsularnom karcinomu, a Quinones i sar. (10) u 13 %. Pontes i sar. (8) su procenjivali serumsku kiselu fosfatazu, pre i posle hirurškog određivanja stadijuma. U svakom slučaju gde su našli povišene vrednosti prostatične fosfataze limfne žlezde su bile zahvaćene.

Zaključak — Uzimajući rezultate u celini, nađeno je da je RIA metoda određivanja prostatične kisele fosfataze značajno više specifična i osetljiva nego li kolorimetrijska metoda. Novija istraživanja pokušavaju da nedostatke određivanja prostatične kisele fosfataze u serumu nadoknade određivanjem iste i u koštanoj srži, ili istovremeno određivanjem više bioloških markera (9).

Sažetak

Ispitivan je značaj određivanja prostatične kisele fosfataze za dijagnostiku karcinoma prostate. Ispitano je 18 pacijenata sa adenokarcinomom prostate pre lečenja, 10 tretiranih karcinoma, 50 pacijenata sa adenomom prostate i 16 zdravih muškaraca. Prostatična kisela fosfataza je određivana radioimunološki (RIA) i upoređena njena aktivnost prema hidrolizi α -naftilfosfata, inhibirana tartaratom.

Od 18 pacijenata sa nelečenim karcinomom prostate povišene vrednosti prostatične kisele fosfataze nađene su u 16 pacijenata RIA metodom, a samo u 8 određivanjem aktivnosti enzima. Nasuprot tome lažno pozitivne vrednosti u pacijenata sa adenomom prostate zabeležene su u 4 (8 %) pacijenta RIA metodom i 9 (18 %) pa-

cijenata kolorimetrijskim određivanjem. Niska aktivnost prostatične kisele fosfataze nađena je u lečenih pacijenata. Korelaciona analiza pokazala je značajan stepen podudarnosti radioimunološke i kolorimetrijske metode. Zključeno je da radioimunološko određivanje prostatične kisele fosfataze, zbog veće senzitivnosti i veće specifičnosti, daje veću pouzdanost u dijagnostici adenokarcinoma prostate.

Literatura

1. Bruce A. W., Mahon D. E., Morales A., Clark A. F., Belleville W. D.: An objective look at acid phosphatase determination: A comparison of biochemical and immunological methods. *Brit. J. Urol.* 51: 213—217, 1979.
2. Bruce A. W., Maham D. E., Sullivan L. D., Goldenberg L.: The significance of prostatic acid phosphatase in adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 25: 357—360, 1981.
3. Foti A. G., Cooper J. F., Hershman H., Malvaez R. R.: Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *New Engl. J. Med.* 297: 1357—1361, 1977.
4. Foti A. G., Hershman H., Cooper J. F.: Comparison of human prostatic acid phosphatase by measurement of enzymatic activity and by radioimmunoassay. *Clin. Chem.* 23: 95—97, 1977.
5. Griffiths J. C.: Prostate specific acid phosphatase: Re-evaluation of radioimmunoassay in diagnosing prostatic disease. *Clin. Chem.* 26: 433—436, 1980.
6. Gutman A. B., Gutman E. B.: An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest* 17: 473—479, 1938.
7. Pontes J. E.: State of the art in the immune diagnosis of early adenocarcinoma of the prostate. *Urol. Clin. North. Amer.* 7: 667—673, 1980.
8. Pontes J. E., Choe B. K., Rose N. R., Ercole C., Pierce J. M.: Clinical evaluation of serum prostatic acid phosphatase. *J. Urol.* 126: 363—365, 1981.
9. Pontes J. E.: Biological markers in prostate cancer. *J. Urol.* 130: 1037—1047, 1983.
10. Quinones G. R., Rohrer T. J., Drago J. R., Demers L. M.: Will prostatic acid phosphatase by radioimmunoassay increase the diagnosis of early prostatic cancer. *J. Urol.* 125: 361—364, 1981.
11. Wathon R. A., Tang D. B.: The predictive value of prostatic acid phosphatase as a screening test for prostatic cancer. *New Engl. J. Med.* 303: 497—499, 1980.

Adresa autora: Prof. dr Milić Ignjatović, Urološka klinika Niš, Braće Tasković 48, 18000 Niš.

**EFIKASNOST ELUIRANJA I PROBOJ Mo-99 U ELUATU
UNIVERZALNOG Tc-99m GENERATORA**

THE INFLUENCE OF pH OF ELUENCE ON THE ^{99m}Tc ELUTION
EFFICIENCY AND ON ^{99}Mo BREAKTHROUGH IN ELUATES
OF THE UNIVERSAL ^{99m}Tc GENERATOR

Vuga D., Milenković S., Vučina J.

Abstract — The universal ^{99m}Tc generator produced by the Boris Kidrič Institute of Nuclear Sciences, Vinča, is based on (F.P.) ^{99}Mo . Examined was the influence of pH of eluence on the ^{99m}Tc elution efficiency and on ^{99m}Mo breakthrough in eluates of ^{99m}Tc generators as well as the pH changes during passing of eluence through the generator column. It was found that pH of the eluence (0.9 % NaCl) in the region of 3—6.2 does not significantly influence the ^{99m}Tc elution efficiency, especially at higher elution volumes. Particularly important is to controll the ^{99}Mo breakthrough, especially when the generators are eluted twice on the same day. Our results show that the ^{99}Mo breakthrough at first morning elution was always under the permissible value, and the additional elutions on the same day are possible with the ^{99}Mo content being still in the permissible region. Possible variations of pH of eluence are of minor influence on the ^{99}Mo breakthrough.

UDC: 539.163.039:546.718

Key words: radionuclide generators, technetium, molybdenum, radioisotopes

Profess. paper

Radiol. jugosl. 20(4) 365—367, 1986

Uvod — Kod primene ^{99m}Tc generatora koji su proizvedeni na bazi fisionog ^{99}Mo vrlo je bitno pitanje radionuklidne čistoće eluata. Sadržaj ^{99}Mo mora biti ispod 1 (0/00) u odnosu na ^{99m}Tc . Ovi generatori pokazuju bolje elucione karakteristike u odnosu na ^{99}Mo dobijen nuklearnom (n, gama) reakcijom (2). Kako se u primeni danas koriste znatno manje hromatografske kolone, bilo je od interesa da se ispita uticaj pH eluensa na proboj ^{99}Mo , u funkciji vremena korišćenja. Kod ^{99m}Tc generatora izrađenih na bazi ^{99}Mo dobijenog (n, gama) reakcijom, proboj može da varira u granicama od 10^{-3} % do 25 %, što se može objasniti polimerizacijom MoO_4^{2-} jona koja zavisi od koncentracije molibdata i pH rastvora (1). Kada su koncentracije ispod 10^{-3} mol/dm³ pojava polimerizacije je neznatna, mada se merenjem elektroforetske pokretljivosti može pratiti do 10^{-6} mol/dm³ (1). Treba takođe imati u vidu da fisioni ^{99}Mo sadrži izotopni

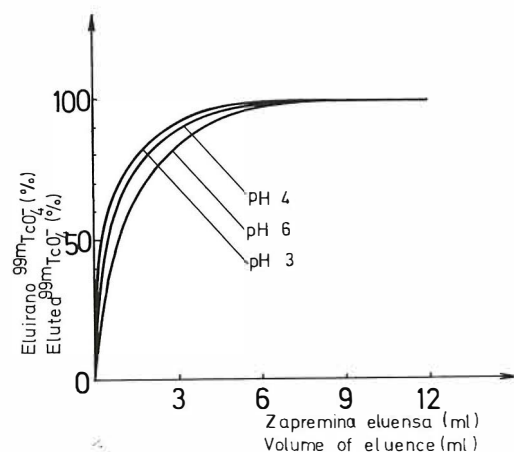
nosač zbog pratećih nuklearnih reakcija, pri čemu se po definiciji podrazumeva da nosač nije dodat, a specifična aktivnost je veća od 185 TBq/g. Takođe u slučaju korišćenja jednog ^{99m}Tc generatora u istom danu, potrebno je da se obezbedi potrebna radionuklidna čistoća ^{99m}Tc eluata.

U ovom radu ispitivane su karakteristike rada univerzalnog ^{99m}Tc generatora (3). Određena je efikasnost eluiranja ^{99m}Tc u zavisnosti od elucione zapremine i pH eluensa praćena je radionuklidna čistoća eluata tokom korišćenja generatora, kao i u slučaju višekratnog eluiranja u toku istog dana.

Matrijali i metode — Za istraživanje uticaja pH eluensa na proboj ^{99}Mo korišćeni su univerzalni ^{99m}Tc generatori koji se komercijalno proizvode u Institutu za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči, aktivnosti od 7,4 do oko 60 GBq. Eluiranje je vršeno fi-

ziološkim rastvorom (Zavod za transfuziju krvi, Beograd). Po potrebi podešavanje pH vršeno je dodavanjem $6 \text{ mol/dm}^3 \text{ HCl}$. Merenje $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ^{99}Mo vršeno je na Digital Calibrator, Nucl. Ass. (USA).

Rezultati i diskusija — Efikasnost eluiranja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generatora u zavisnosti od elucione zapremine i pH eluensa prikazana je na slici 1. Kao što se vidi, sa povećanjem kiselosti eluensa neznatno raste i efikasnost eluiranja za prva 3 ml, mada se sa 6 ml u svim slučajevima postiže oko 98 %



Slika 1 — Efikasnost eluiranja $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generatora u zavisnosti od elucione zapremine i pH eluensa
Fig. 1 — The influence of elution volume and pH of eluence on the efficiency of elution of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -generator

prinosa. Nezavisno od korišćenog pH eluensa, pH eluata je bio uvek u intervalu između 5,6 i 6,2 za sve navedene zapremine.

Kao što je već rečeno veličina proboja ^{99}Mo u elutima $^{99\text{m}}\text{Tc}$ je jedna od važnih karakteristika rada $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatora. U tabeli 1 su dati rezultati eluiranja univerzalnog $^{99\text{m}}\text{Tc}$ egneratora. Generatori su eluirani svakodnevno u intervalima od 24 h sa eluensom fiziološkim rastvorom, čiji je pH bio u intervalu 3—6,2. Zapremina eluensa je iznosila 3 ml. Merene su aktivnosti $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i ^{99}Mo u eluatu i određivan je proboj ^{99}Mo . U tabeli se vidi da je proboj bio najveći prvog dana eluiranja, a zatim se svakim danom smanjuje i ustaljuje do vrednosti platoa. Značajno je da je proboj ^{99}Mo u svim slučajevima daleko ispod granice od 1 (o/oo), čak i slučaju snažnog $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatora od 59 GBq. U tabeli 1 su dati rezultati dobijeni eluiranjem generatora sa eluensom čiji je pH bio 3, 4 i 6,2. U našim istraživanjima utvrđeno je da ova promena pH eluensa nema bitnijeg uticaja na proboj ^{99}Mo .

Tokom redovne primene $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatora u nuklearno medicinskim ustanovama može se javiti potreba da se u toku istog dana izvrši 2 ili više eluiranja. U tom slučaju takođe proboj ^{99}Mo mora biti ispod dozvoljene granice. Ispitivani su generatori aktivnosti oko 20 GBq. Rezultati naših eksperimenata dati su u tabeli 2. Generator je redovno eluiran ujutro sa 3 ml fiziološkog rastvora, a zatim ponovo posle 5 h sa istom

A_{Tc} (GBq)	pH = 3	A_{Tc} (GBq)	pH = 4	A_{Tc} (GBq)	pH = 6,2
	$A_{\text{Mo}}/A_{\text{Tc}}$ (o/oo)		$A_{\text{Mo}}/A_{\text{Tc}}$ (o/oo)		$A_{\text{Mo}}/A_{\text{Tc}}$ (o/oo)
51,61	0,929	69,85	0,778	65,12	0,473
38,70	0,070	53,57	0,111	47,43	0,112
28,60	0,069	37,89	0,091	35,70	0,097
23,75	0,056	32,15	0,070	29,64	0,089
18,17	0,040	24,68	0,051	22,12	0,078
13,91	0,042	19,42	0,061	17,54	0,060
10,91	0,034	15,50	0,056	13,95	0,062
8,29	0,031	11,91	0,050	11,32	0,064
6,55	0,020	8,95	0,036	8,32	0,051
4,92	0,021	6,84	0,040	6,18	0,064
3,96	0,024	5,33	0,040	5,10	0,060

Tabela 1 — Proboj ^{99}Mo u eluatu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatora u zavisnosti od pH eluensa. Eluens 0,9 % NaCl, zapremina 3 ml, interval između eluiranja 24 h

Table 1 — The dependance of ^{99}Mo breakthrough in the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators eluates on pH of eluence. Eluence — 0.9 % NaCl, volume of eluence — 3 ml, time interval between two elutions — 24 hours

Eluiranje (dani) Elution (days)	Br. eluiranja* No. of elution*	^{99m} Tc (GBq)	⁹⁹ Mo (MBq)	⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc (o/oo)
1	1	22,57	1,18	0,05
	2	10,69	1,55	0,14
2	1	16,58	1,18	0,07
	2	7,77	0,96	0,12
3	1	13,00	0,70	0,05
	2	6,55	0,63	0,10
4	1	10,8	0,74	0,07
	2	5,00	0,26	0,05
5	1	7,02	—	—
	2	3,77	—	—
6	1	4,26	1,11	0,26
	2	3,03	0,85	0,28

* Prvo eluiranje izvršeno u 7,30; drugo u 12,30.

* First elution performed at 7,30 AM; second at 12,0 PM.

Tabela 2 — Proboj ⁹⁹Mo u eluatima ^{99m}Tc pri dnevnom prvom i ponovljenom eluiranju istog dana, Eluens: 0,9 % NaCl, pH = 6,2, zapremina eluensa 3 ml

Table 2 — ⁹⁹Mo breakthrough in the ^{99m}Tc eluates at first and repeated elution on the same day. Eluence: 0.9 % NaCl, pH 6.2, volume of eluence — 3 ml

zapreminom eluensa tokom 6 dana. Na osnovu rezultata datih na slici 1 i tabeli 1 korišćen je komercijalni fiziološki rastvor čiji je pH bio 6,0—6,2. Na osnovu tabele 2 moglo bi se zaključiti da ovakav postupak rada nema znatniji uticaj na radionuklidnu čistoću eluata ^{99m}Tc. Eluati se mogu normalno koristiti u predviđene svrhe jer je proboj ⁹⁹Mo u svim slučajevima daleko ispod dozvoljenog nivoa.

Zaključak — Na osnovu izvršenih eksperimenata vidi se da je uticaj pH eluensa neznatan na proboj ⁹⁹Mo u ispitivanim uslovima. Efikasnost eluiranja takođe u datim uslovima ne zavisi bitno od pH eluensa i iznosi oko 90 % za elucionu zapreminu od 3 ml. Značajno je da pH eluata takođe ne zavisi bitno od pH eluensa što se postiže povoljno odabranim adsorbensom za ^{99m}Tc-generator. Radionuklidna čistoća u odnosu na proboj ⁹⁹Mo je najčešće za red veličine bolja nego što je propisano u toku dve nedelje korišćenja generatora. Pri višekratnom eluiranju ^{99m}Tc generatora u toku radnog dana, proboj ⁹⁹Mo je uvek ispod dozvoljene granice.

Sažetak

Ispitan je uticaj pH eluensa na efikasnost eluiranja ^{99m}Tc i proboj Mo-99 u eluatima Tc-99m generatora. Prednost Tc-99m generatora izrađe-

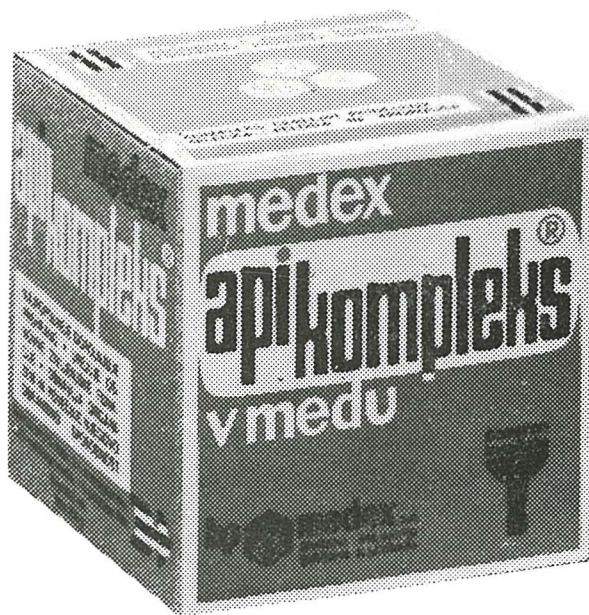
nih na bazi fisionog ⁹⁹Mo je u boljim elucionim karakteristikama u poređenju sa generatorom proizvedenim na bazi (n, gama) Mo-99 kao i u pogledu primesa Mo-99 u funkciji pH eluensa. Ovi generatori imaju znatno niži nivo kontaminacije sa Mo-99. Ova činjenica je značajna ako se uzmu u obzir moguće varijacije pH usled uticaja stakla i same kolone. Posebno u slučaju eluiranja Tc-99m generatora više puta u toku dana od bitne je važnosti da se prati proboj Mo-99 kod sukcesivnih eluiranja. Naša istraživanja pokazuju da je kod prvog jutarnjeg eluiranja sadržaj Mo-99 niži od maksimalno dozvoljenog i da su tokom dana moguća dodatna eluiranja pri čemu je sadržaj Mo-99 u granicama dozvoljenog. Moguće varijacije pH eluensa kod Tc-99m na bazi fisionog Mo-99 nemaju bitan uticaj na proboj Mo-99 u eluat ^{99m}Tc.

Literatura

1. Burclove J., Prašilova J. and Beneš P.: The State and Adsorption Behaviour of Traces of Molybdenum (VI) in Aqueous Solutions. J. Inorg. nucl. Chem. 35: 909—919, 1973.
2. Lavi N.: The Study of Conditions for the Preparation and Application of ⁹⁹Mo-^{99m}Tc Generators Starting from irradiated Molybdenum Metal. J. Radionucl. Chem. 42: 25—34, 1978.
3. Milenković S. M., Vučina J. L., Jačimović Lj., Memedović T. V., Karanfilov E. S.: Razvoj i priprema ^{99m}Tc generatora. Radiol. Jugosl. 17: 181—183, 1983.

Adresa autora: Dipl. farm. Dragan Vuga, RO institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič« Vinča, OOUR Institut za radioizotope »RI«, 11001 Beograd, p. p. 522.

apikompleks[®]



Apikompleks iz čebeljih pridelkov povečuje obrambno sposobnost organizma, nas brani v času prehladov in grip.

hp  medex
ljubljana

**NAŠA ISKUSTVA U PRIMENI SEFADEKS HROMATOGRAFIJE
ZA ANALIZU ^{99m}Tc -RADIOFARMACEUTSKIH PREPARATA**

**OUR EXPERIENCE IN APPLICATION OF SEPHADEX CHROMATOGRAPHY
FOR ANALYSIS OF ^{99m}Tc -RADIOPHARMACEUTICALS**

Maksin T., Jovanović V., Jovanović M. S.

Abstract — A great deal of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals has not found its official place in the national pharmacopoea yet, although they have a broad application in nuclear medicine. In addition, up to the present time, there are no sufficient data on chemical content and structure of some ^{99m}Tc radiopharmaceuticals, since they are not precisely chemically defined yet, owing to their disparity of organic ligands and ^{99m}Tc . All this entails difficulties in standardization of quality and in establishing the corresponding method for their control.

This paper considers the results on radiochemical purity of ^{99m}Tc -EHIDA, ^{99m}Tc -HSA, ^{99m}Tc -DTPA and ^{99m}Tc -MDP obtained by Sephadex chromatography. Analyses were done in the function of ionic strength and kind of eluates, as well as in the function of time which passes from the labeling to the beginning of analysis for the period from 3 to 360 minutes.

The lower content of ^{99m}Tc hydrolyzate was established, i.e. fractions bound on Sephadex with eluate of ionic strength of $\mu 0,02$ were compared to the ionic strength of $\mu 6$. Also, the lower content of ^{99m}Tc hydrolyzate was obtained with the extension of time from the labeling to the analysis for: ^{99m}Tc -EHIDA from $13,1 \pm 0,57\%$, ^{99m}Tc -HSA from $12,9 \pm 1,8$ to $3,4 \pm 0,6\%$, ^{99m}Tc -DTPA from $7,1 \pm 1,2$ to $0,1\%$ and ^{99m}Tc -MDP from $8,8 \pm 2$ to $2,3 \pm 0,5\%$.

As the most convenient eluate the Sn-chelate was used for the analysis of ^{99m}Tc -Sn radiopharmaceutical since it prevents dissociation of the complex and the interaction with Sephadex.

UDC: 539.163-06:546.718

Key words: nuclear medicine, radionuclide imaging, technetium, chromatography

Orig. sc. paper

Radiol. lugosl. 20(4) 369—373, 1986

Uvod — Upotreba hromatografije na Sefadeksu predložena je sa strane Eckelmana i saradnika (2) 1971. godine, za izdvajanje pertehnetata i ^{99m}Tc -hidrolizata od obeleženog radiofarmaceutika. Izgledalo je da je pronađena pouzdana i brza metoda za određivanje hemijskih stanja ^{99m}Tc u obeleženim jedinjenjima i radiofarmaceuticima, kasnije modifikovana tehnika skeniranja kolone sa Sefadeksom (GCS) (3).

Međutim, Sefadeks G-25 gel hromatografija, korišćena duži niz godina, pokazala je izvesne nedostatke. Valk i sar. (3) su došli do zaključka da rezultati dobijeni primenom ove metode ponekad nisu u saglasnosti sa biološkim ponašanjem ispitivanog preparata, pa zbog toga nisu pouzdani za kontrolu

kvaliteta, dok Agha i sar. (1) istu metodu preporučuju za rutinsku kontrolu nekih radiofarmaceutika: ^{99m}Tc -HSA, ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -DTPA.

Različita iskustva u primeni ove metode poznata u literaturi, kao i naše iskustvo u dugotrajnoj kontroli radiofarmaceutika ukazalo je na činjenicu da su potrebna detaljnija ispitivanja gel hromatografije na Sefadeksu G-25 kao što su: vrsta eluensa, različita jonska jačina odgovarajućeg eluensa, vreme uzimanja uzorka za analizu i mogućnost iznalaženja neke alternativne ili dopunske metode za analizirane radiofarmaceutike: ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -HSA, ^{99m}Tc -MDP.

Materijal i metode — Ispitani radiofarmaceutici: HIDA, HSA, DTPA i MDP su proizvedeni u Institutu za radioizotope, Vinča, kao i $\text{Mo-}^{99m}\text{Tc}$ generator čijim eluatom je vršeno obeležavanje.

A) Sefadeks hromatografija — upotrebljena je kolona ($1,5 \times 9 \text{ cm}$) napunjena Sefadeksom G-25 koja se komercijalno proizvodi u »Pharmacia fine chemicals«. Uzorci od $100 \mu\text{l}$, obeleženih radiofarmaceutika, nanošeni su na pripremljene kolone u vremenskim intervalima od 3 do 300 minuta. Eluiranje je vršeno sa sledećim eluensima: NaCl jonske jačine $\mu = 0,02$ i $\mu = 3$, NaHCO_3 jonske jačine $\mu = 0,02$ i $\mu = 3$, Sn-HIDA ($25 \times 1 \text{ ml}$). Za eluiranje ^{99m}Tc -hidrolizata tj. vezane frakcije sa kolone uzeto je 10 ml $0,1 \%$ H_2O_2 u $0,1 \text{ N HCl}$, posle čega je nastavljeno eluiranje sa prethodnim eluensom.

B) Papirna hromatografija — za potpunu informaciju o kvalitetu radiofarmaceutika korišćena je Gelman Instant thin Layer chromatography SA i SG ($2 \times 14 \text{ cm}$) kao stacionarna faza i odgovarajuća mobilna faza: za ^{99m}Tc -DTPA aceton i $0,9 \%$ NaCl , za ^{99m}Tc -HIDA 2 N NaCl i 80% metanol, za ^{99m}Tc -MDP metanol i aceton ($1:1 \text{ v/v}$) i $0,9 \%$ NaCl .

C) Niskonaponska elektroforeza je korišćena za analizu ^{99m}Tc -HSA. Barbituratni pufer je upotrebljen kao elektrolit a razvijanje traka Whatman No 3 MM trajalo je 2 sata pri naponu od 200 V .

Rezultati i diskusija — Rezultati u tabeli 1 pokazuju promenu vrednosti procenta frakcije vezane na koloni u zavisnosti od vrste eluensa, jonske jačine i vremena vršenja analize nakon obeležavanja ^{99m}Tc -HIDA. Najveća vrednost procenta vezane frakcije za kolonu je dobijena 3 minuta nakon obeležavanja (13%), ali se vidi da ta vrednost ne zavisi od vrste eluensa već samo od njegove jonske jačine. Posle 5 časova procenat vezane frakcije je oko 2% . Ukoliko se kao eluens upotrebi Sn-HIDA dobija se najmanji procenat ove frakcije koji od 5% posle 3 minuta opadne na $1,5 \%$ posle 5 časova odležavanja preparata.

Pošto se ne dobijaju reproducibilni i pouzdani rezultati za ^{99m}Tc -hidrolizat ovom

Eluensi Eluates	Vreme (min) Time (min)			
	3	60	120	300
Fosfatni pufer Phosphate buffer $\mu = 0,02$	12,8	7,2	4,2	2,1
NaCl $\mu = 0,02$	13,1	5,5	3,0	2,5
NaHCO_3 $\mu = 0,02$	13,0	6,2	3,9	2,0
Sn-HIDA	5,0	4,0	2,5	1,5

Tabela 1 — Procenat vezane frakcije na Sefadeks G-25 koloni u zavisnosti od vrste upotrebljenog eluensa i vremena proteklog od obeležavanja do analize ^{99m}Tc -HIDA

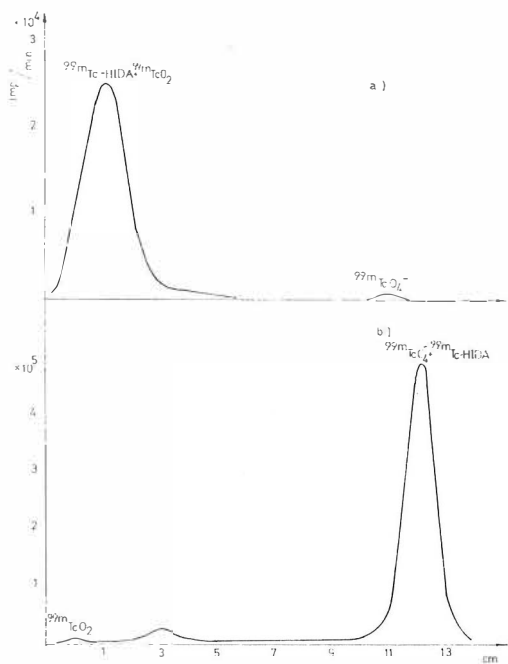
Table 1 — The percentage of bound fraction on Sephadex G-25 column depending on the kind of eluate used and the time period from the labelling to the beginning of analysis ^{99m}Tc -HIDA

metodom, u našoj laboratoriji se za rutinsku kontrolu kvaliteta ^{99m}Tc -HIDA koristi ITLC (SG) hromatografija na papiru sa ($8:2 \text{ v/v}$) metanolom kao mobilnom fazom za razdvajanje ^{99m}Tc -hidrolizata od obeleženog radiofarmaceutika i $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Procenat TcO_4^- se određuje razvijanjem ITLC (SA) trake u 2 N NaCl . Posle razvijanja i sušenja traka, trake se seku po 1 cm i mere u brojaču (slika 1).

Tabela 2 prikazuje rezultate ^{99m}Tc -hidrolizata dobijene analizom ^{99m}Tc -HSA primenom Sefadeks G-25 hromatografije. Primenom različitih eluenasa (fosfatni pufer, NaHCO_3 , NaCl) različitih jonskih jačina ($\mu = 0,02$, $\mu = 0,3$, $\mu = 6$) dobija se dosta visok procenat vezane frakcije na koloni od $19,5 \%$ do $11,5 \%$ 3 minuta nakon obeležavanja radiofarmaceutika. Ukoliko se eluiranje ^{99m}Tc -HSA sa kolone vrši neobeležanim Sn-HSA procenat zaostale radioaktivnosti je daleko manji ($3,3 \%$) već nakon 3 minuta posle obeležavanja radiofarmaceutika, što opadne na $1,8 \%$ posle 5 časova.

Za rutinsku kontrolu ^{99m}Tc -HSA koristi se niskonaponska elektroforeza čiji su rezultati prikazani na slici 2. Redukovani tehnecijum ostaje na startu dok ^{99m}Tc -HSA migrira u električnom polju kao naelektrisana čestica u pravcu anode kao i slobodni perhnetat.

U tabeli 3 dati su rezultati dobijeni analizom ^{99m}Tc -DTPA za procenat ^{99m}Tc -hidro-



Slika 1 — Radiohromatogram ^{99m}Tc -HIDA-e na ITLC (SA) u 2N NaCl (a); i ITLC (SG) u 80 % metanolu (b)

Fig. 1 — Radiochromatogram of ^{99m}Tc -HIDA using ITLC (SA) in 2N NaCl (a) and ITLC (SG) in 80 % methanol (b)

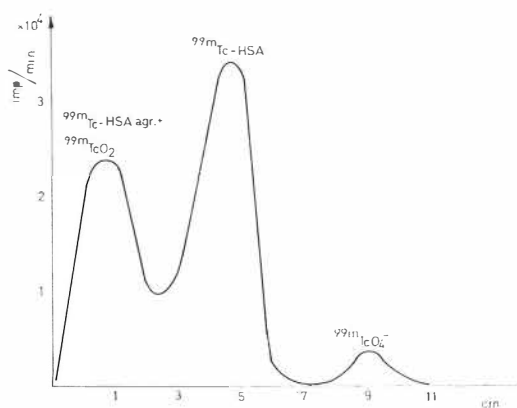
Eluensi Eluates	Vreme (min) Time (min)			
	3	60	120	300
Fosfatni pufer Phosphate buffer $\mu = 0,02$	11,5	6,4	6,8	4,0
NaCl $\mu = 0,02$	12,9	12,6	7,4	3,4
NaCl $\mu = 3$	15,00	11,0	5,1	4,5
NaHCO_3 $\mu = 0,02$	14,2	10,7	6,4	4,9
NaHCO_3 $\mu = 0,3$	19,5	15,3	13,8	10,2
Sn-HSA	3,3	3,6	3,2	1,8

Tabela 2 — Procenat vezane frakcije na Sefadeks G-25 koloni u zavisnosti od vrste upotrebljenog eluensa i vremena proteklog od obeležavanja do analize ^{99m}Tc -HSA

Table 2 — The percentage of bound fraction on Sephadex G-25 column depending on the kind of eluate used and the time period from the labelling to the beginning of analysis ^{99m}Tc -HSA

lizata, tj. vezane frakcije na koloni u zavisnosti od vrste eluensa i vremena odležavanja preparata nakon obeležavanja. Iz prikazanih rezultata se vidi da vrsta eluensa sem Sn-DTPA kao ni njihova jonska jačina ne utiču bitno na procenat vezane frakcije kao ni vreme duže od 3 minute. Procenat vezane frakcije se kreće u granicama od 0,9 % do 0,1 % sem za vrednosti dobijene za 3 minuta. Sefadeks G-25 hromatografija se može primeniti u rutinskoj kontroli ^{99m}Tc -DTPA obzirom da se tu radi o jakom kompleksu.

Ipak, pored ove metode u rutinskoj kontroli se radi i ITLC (SA) hromatografija (slika 3) gde



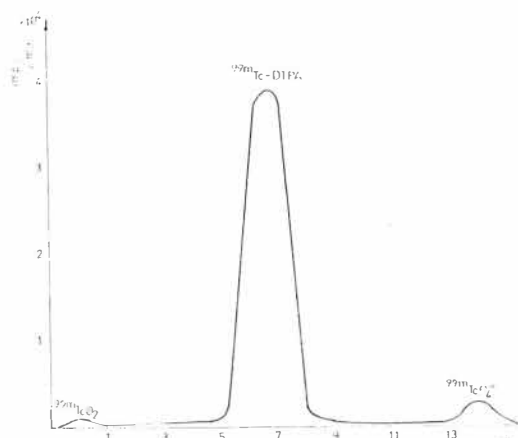
Slika 2 — Elektroforegram ^{99m}Tc -HSA

Fig. 2 — Electrophoregram of ^{99m}Tc -HSA

Eluensi Eluates	Vreme (min) Time (min)			
	3	60	120	300
NaCl $\mu = 0,02$	1,5	0,9	0,5	0,1
NaCl $\mu = 3$	2,9	0,4	0,4	0,3
NaHCO_3 $\mu = 0,02$	7,6	0,5	0,3	0,3
NaHCO_3 $\mu = 0,3$	8,3	0,7	0,4	0,4
Sn-DTPA	1,3	0,7	0,3	0,3

Tabela 3 — Procenat vezane frakcije na Sefadeks G-25 koloni u zavisnosti od vrste upotrebljenog eluensa i vremena proteklog od obeležavanja do analize ^{99m}Tc -DTPA

Table 3 — The percentage of bound fraction of Sephadex G-25, column depending on the kind of eluate used and the time period from the labelling to the beginning of analysis ^{99m}Tc -DTPA



Slika 3 — Radiohromatogram ^{99m}Tc -DTPA upotrebom ITLC (SA) u acetonu i 0,9 % NaCl

Fig. 3 — Radiochromatogram of ^{99m}Tc -DTPA using ITLC (SA) in acetone and 0.9 % NaCl

se traka prvo razvija u acetonu do 14 cm pri čemu migrira TCO_4^- sa $R_f = 1$. Ista traka se posle sušenja razvija u 0,9 % NaCl do 6 cm pri čemu migrira obeleženi ^{99m}Tc -DTPA, a ^{99m}Tc -hidrolizat ostaje na nuli. Na ovaj način moguće je odrediti procenat obeležavanja ^{99m}Tc -DTPA, što primenom Sefadeks G-25 hromatografijom nije u potpunosti moguće.

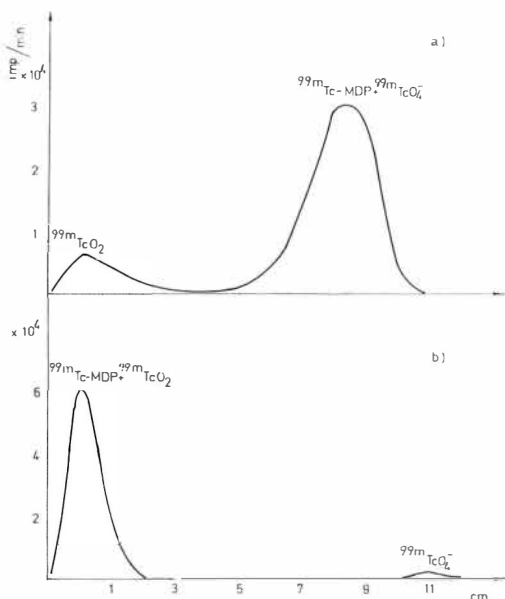
Za ^{99m}Tc -MDP rezultati su dati u tabeli 4. Procenat frakcije vezane za kolonu ne zavisi od vrste eluenta sem za Sn-MDP već od jonske jačine, kao i vremena izvođenja analize od trenutka obeležavanja. Eluensi sa većom jonskom jačinom daju veći procenat vezane frakcije na koloni i to za NaCl $\mu = 6$ 19 %, za NaHCO_3 $\mu = 0,3$ 15,5 %, dok je za iste eluense sa $\mu = 0,02$ ta vrednost 8,2 %, odnosno 10,2 %. Ukoliko se eluiranje vrši helatom tj. sa Sn-MDP-om dobija se najmanja vrednost procenta vezane frakcije 1 %.

Pošto se ne dobijaju reproducibilni rezultati za vrednost ^{99m}Tc -hidrolizata ovom metodom u rutinskoj kontroli se koristi tankoslojna hromatografija na slika-gelu (slika 4). Razvijanjem trake (2×14 cm) u smeši metanol : aceton (1 : 1 v/v) dolazi do razdvajanja pertehnetata od obeleženog MDP-a i ^{99m}Tc -hidrolizata. Za razdvajanje ^{99m}Tc -hidrolizata druga traka se razvija u 0,9 % NaCl pri čemu on ostaje na nuli a obeležena komponenta sa pertehnetatom migrira.

Eluensi Eluates	Vreme (min) Time (min)			
	3	60	120	300
Fosfatni pufer Phosphate buffer $\mu = 0,02$	10,5	5,8	3,0	1,8
NaCl $\mu = 0,02$	8,2	2,6	2,5	2,3
NaCl $\mu = 3$	19,0	12,2	11,9	9,2
NaHCO_3 $\mu = 0,02$	10,2	6,2	2,1	2,7
NaHCO_3 $\mu = 0,3$	15,5	9,2	7,9	4,5
Sn-MDP	1,0	0,7	0,5	0,3

Tabela 4 — Procenat vezane frakcije na Sefadeks G-25 koloni u zavisnosti od vrste upotrebljenog eluenta i vremena proteklog od obeležavanja do analize ^{99m}Tc -MDP

Table 4 — The percentage of bound fraction of Sephadex G-25 column depending on the kind of eluate used and the time period from the labelling to the beginning of analysis ^{99m}Tc -MDP



Slika 4 — Radiohromatogram ^{99m}Tc -MDP-a na silika gelu razvijanjem u 0,9 % NaCl (a) i apsolutnom metanolu i acetonu (1 : 1 v/v) (b)

Fig. 4 — Radiochromatogram of ^{99m}Tc -MDP using silica gel in 0.9 % NaCl (a); absolute methanol and acetone (1 : 1 v/v) (b)

Zaključak — Na osnovu rezultata prikazanih u ovom radu, može se zaključiti da Sefadeks G-25 hromatografija nije adekvatna metoda za određivanje ^{99m}Tc -hidrolizata kada se eluiranje vrši uobičajenim eluensom, dok se zadovoljavajući rezultati dobijaju primenom odgovarajućeg Sn-helata kao eluensa, što nije baš najpogodnije za rutinske kontrole zbog poskupljivanja same analize. Procenat Tc-hidrolizata bi trebalo da raste ili stagnira u zavisnosti od vremena obeležavanja radiofarmaceutika i vršenja analize a ne da opada, kao što je slučaj sa ispitivanim radiofarmaceuticima. To se može objasniti verovatnom interakcijom hidroksilnih grupa iz samog Sefadeksa G-25 sa ^{99m}Tc iz preparata ili pak nekim drugim valentnim stanjem tehnecijuma koje se razlikuje od onog koji je uobičajen za svaki preparat.

Sažetak

Veći deo ^{99m}Tc -radiofarmaceutskih preparata prema nacionalnim farmakopejama nije oficinalan, i ako se u znatnim razmerama primenjuju u nuklearnoj medicini. Sem toga do danas se ne raspolaže sa dovoljno važnim podacima o hemijskom sastavu i strukturi nekih ^{99m}Tc -radiofarmaceutika jer isti nisu hemijski precizno definisani jedinjenja radi dispariteta organskog liganada i ^{99m}Tc . Sve ovo dovodi do poteškoća u standardizaciji kvaliteta i postavljanju odgovarajuće metode za njihovu kontrolu.

U radu će biti razmatrani rezultati radiohemijske čistoće ^{99m}Tc -diethylacetanilid-iminodisircetne kiseline (^{99m}Tc -EHIDA-e), ^{99m}Tc -humanog seruma albumina (^{99m}Tc -HSA), ^{99m}Tc -kalcijum trinatrijumova so dietiltriiminopenta-sircetne kiseline (^{99m}Tc -DTPA) i ^{99m}Tc -metilendifonata (^{99m}Tc -MDP-a) dobijeni Sefadeks hromatografijom. Analize su rađene u funkciji jonske jačine i vrste eluensa, kao i vremena proteklog od obeležavanja do analize u periodu od tri do 360 min.

Utvrđen je niži sadržaj ^{99m}Tc -hidrolizata tj. vezane frakcije na Sefadeks-u sa eluensom jonske jačine $\mu\text{-}0,02$ u odnosu na jonsku jačinu $\mu\text{-}6$. Takođe niži sadržaj ^{99m}Tc -hidrolizata dobijen je sa produženjem vremena od obeležavanja do analize za: ^{99m}Tc -EHIDA-u od $13,1 \pm 2$ do $2,5 \pm 0,57\%$, ^{99m}Tc -HSA od $12,9 \pm 1,8$ do $3,4 \pm 0,6\%$, ^{99m}Tc -DTPA od $7,1 \pm 1,2$ do $0,1\%$ i ^{99m}Tc -MDP od $8,8 \pm 2$ do $2,3 \pm 0,5\%$.

Kao najpodesniji eluens pokazao se odgovarajući Sn-helat za analizirani ^{99m}Tc -Sn radiofarmaceutik budući da sprečava disocijaciju kompleksa i interakciju sa Sefadeks-om.

Literatura

1. Agha N. H., Karim N. M. A., Dahir N. D.: Comparative study of different gel for quality control of ^{99m}Tc -radiopharmaceutical kits. J. Radiation. Nucl. Chem. 90 (1) : 3, 1985.
2. Eckelman W. C., Meinken G., Richards P.: Chemical state of ^{99m}Tc in biomedical products. J. Nucl. Med. 12 : 596, 1971.
3. Persson R, B. R., Darte L.: Gel chromatography column Scanning for the analysis of ^{99m}Tc -labelled compounds. J. Chrom., 101 : 315, 1974.
4. Valk P. E., Dils C. A., Mc Rae J.: A possible artifact in gel chromatography of some ^{99m}Tc -chelates. J. Nucl. Med., 14 : 235, 1973.

Adresa autora: Maksin Tatjana, RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, 11001 Beograd — Vinča,

Rezultat vlastite sinteze — Krkini benzodiazepinski preparati:

APaurin* (diazepam)

dražeje, tablete, injekcije

- **benzodiazepinski preparat širokog spektra**

Medaurin* (medazepam)

kapsule

- **anksiolitik izbora za liječenje somatizirane anksioznosti**

Lexaurin* (bromazepam)

tablete

- **siguran dnevni anksiolitik**

ODIPAM* (klobazam)

tablete

- **suvremeni dnevni anksiolitik**

Fluzepam* (flurazepam)

kapsule

- **benzodiazepinski hipnotik**

Detaljnije informacije i literaturu možete dobiti od proizvođača.

* zaštićeno ime



KRKA

Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

HEMIJSKE I BIOLOŠKE OSOBINE

^{99m}Tc -DIKARBOKSIPROPANDIFOSFONATA (DPD)

I. HEMIJSKA I RADIOHEMIJSKA ISPITIVANJA ^{99}Tc -DPD I ^{99m}Tc -DPD*

CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES

OF ^{99m}Tc -DICARBOXYPROPANE DIPHOSPHONATE (DPD)

I. CHEMICAL AND RADIOCHEMICAL EXAMINATIONS OF ^{99}Tc -DPD AND ^{99m}Tc -DPD

Vanlić-Razumenić N.

Abstract — The interaction of Tc, Sn (II), and DPD (2,3-dicarboxypropane-1,1-diphosphonic acid) was examined by spectrophotometric method which resulted in the following conclusions: 1) DPD forms complexes with bivalent tin in neutral and acidic media in the concentration range of DPD 0.1—0.3 mmol/l and Sn up to 0.1 mmol/l ($\lambda_{\text{max}} = 204$ and 224 nm); 2) the complex formation between Tc-99 and DPD was found in the concentration ranges of DPD 1—30 mmol/l, Sn 0.2—10 mmol/l, and Tc 0.1—0.3 mmol/l in a wide pH range (3—12). Two complexes of DPD with Tc can be formed, depending on pH and molar ratio Sn : Tc — Complex I ($\lambda_{\text{max}} = 410$ nm), or Complex II ($\lambda_{\text{max}} = 515$ nm). Furthermore, the reaction conditions of ^{99m}Tc -DPD complex formation were studied in order to obtain the skeletal imaging agent. The influence of pH, molar ration and concentration of reactants was examined by radiochromatography and the optimum conditions for an efficient labelling were found.

UDC: 539.163.06

Key words: radionuclide imaging, technetium, dicarboxylic acids, diphosphonates, spectrophotometry

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 375—379, 1986

Uvod — U nuklearno-medicinskoj dijagnostici se koristi za scintigrafiju skeleta čitav niz kompleksa Tc-99m sa raznim fosfatnim i fosfonatnim derivatima. Osim kliničkih i biomedicinskih podataka, u literaturi ima dosta objavljenih podataka iz oblasti radiofarmaceutskih istraživanja kao i iz oblasti hemije kompleksa za čitav niz skeletnih radiofarmaceutika kao što su ^{99m}Tc -pirofosfat (1), ^{99m}Tc -MDP (1, 5, 9), ^{99m}Tc -EHDP (1—6) i ^{99m}Tc -HMDP (10). Za razliku od pomenutih radiofarmaceutika, u vezi najnovijeg predloženog radiofarmaceutika ^{99m}Tc -DPD u oblasti radiohemije i hemije kompleksa raspoložemo samo oskudnim podacima (11).

Budući da je za pripremu radiofarmaceutskih preparata neophodno dublje poznavanje mehanizma obeležavanja sa Tc-99m,

kao i interakcije između Tehnecijuma, stanona i kompleksirajućeg agensa, u prvoj fazi razvoja je ispitana pomenuta interakcija pomoću spektrofotometrijske metode, kao i reakcija obeležavanja DPD sa Tc-99m radiohemijskim metodama.

Polazna supstanca 2,3-dikarboksipropan-1,1-difosfonska kiselina je sintetizovana u našoj laboratoriji (7, 13) i proverena je hemijska čistoća savremenim fizičko-hemijskim metodama: određena je tačka topljenja, određen je sadržaj kristalne vode, urađena elementarna analiza, snimljeni UV, IR i NMR spektri. Ustanovljen je visok stepen čistoće sintetizovane supstance.

Materijali i metode — Polazna supstanca DPD je, kao što je rečeno u uvodu, sintetizovana u našoj laboratoriji, prečišćena rekristalizacijom i izvršena je višestruka provera hemijske čistoće. Tehnecijum-99m je korišćen u obliku eluata iz domaćeg gene-

* Rezultati ovog rada su referisani na XX jugoslovenskom sastanku za nuklearnu medicinu u Sarajevu, oktobra 1985.

ratora, dok je Tc-99 nabavljen u obliku amonijumpertehnetata od firme Amersham. Za redukciju tehnećijuma je korišćen stanohlorid dihidrat p. a. firme Merck. Svi rastvarači korišćeni za analizu i hromatografiju bili su hemijske čistoće p. a.

Za hromatografske analize je korišćen papir firme Whatman, dok su za tankoslojnu hromatografiju korišćene kupovne ploče firme Merck dimenzija 2×20 cm i debljine sloja silikagela 0,2 mm. »Instant« tankoslojna hromatografija (ITLC) po metodi Cohena (8) je rađena na papirima firme Gelman »SG« (impregnisanim silikagelom) uzastopno u dva rastvarača: prvo u metiletilketonu, pa u acetatnom puferu 1 mol/l, pH 4,75.

Vidljivi i ultraljubičasti spektri su snimljeni na spektrofotometru UV 5260 firme Beckman. Radioaktivnost je merena u gama-scintilacionom brojaču firme ICN-333, Belgija.

Rezultati — Na osnovu snimanja ultraljubičastih spektara rastvora Sn (II)-DPD u opsegu koncentracije DPD 0,1—0,3 mmol/l i SnCl_2 0,005—0,1 mmol/l u opsegu pH 4—9, konstatovano je da dolazi do stvaranja dva moguća kompleksa Sn-DPD: u kiselj sredini (pH 4—6) se grade kompleksi okarakterisani maksimumom apsorpcije na 204 i 224 nm, dok se u alkalnoj sredini gradi kompleks sa $\lambda_{\text{max}} = 204$ nm. Primeri dobijenih spektara su prikazani na slici 1.

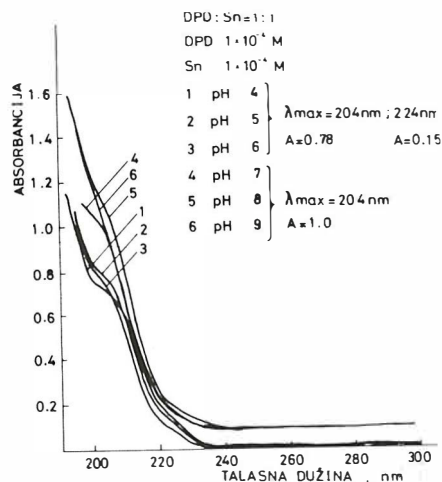
Preliminarni rezultati ispitivanja građenja ^{99m}Tc -DPD kompleksa su prikazani na slici 2.

Koncentracija reagenasa u ispitivanim rastvorima su bile DPD 1—30 mmol/l i SnCl_2 0,2—10 mmol/l, dok je pH vrednost bila u opsegu 3 do 12. Iz dijagrama prikazanog na slici 2 se vidi da se mogu nagraditi dva kompleksa ^{99m}Tc -DPD u zavisnosti od koncentracije i molskih odnosa reagenasa, kao pH sredine: Kompleks I sa maksimumom apsorpcije na 410 nm, ili Kompleks II sa $\lambda_{\text{max}} = 515$ nm.

Za ispitivanje radiohemijskog sastava rastvora ^{99m}Tc -DPD korišćene su papirna hromatografija i ispitivan je čitav niz hromatografskih sistema. Metode koje smo odabrali kao najpogodnije prikazane su u tabeli 1.

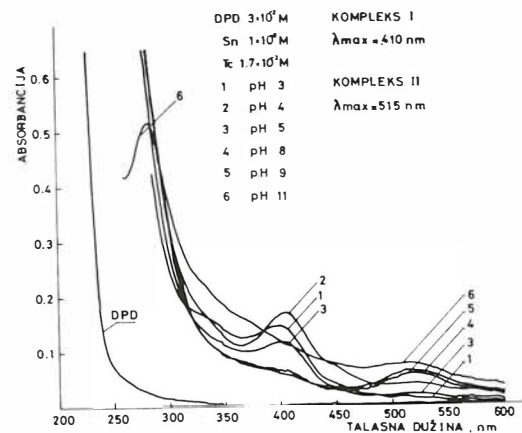
Budući da se za pripremu »kitova« obično uzima kompleksirajući agens u višku i da je u literaturi o difosfonatnim reagensima za scintigrafiju skeleta (^{99m}Tc -DPD i ^{99m}Tc -MDP) taj odnos sličan, usvojili smo odnos DPD : Sn = 20 : 1 i dalje je ispitan uticaj koncentracije reagenasa na prinos obeležavanja, t. j. na radiohemijsku čistoću injekcionih rastvora. Dobijeni rezultati su prikazani na slici 3 i slici 4.

Na osnovu rezultata iz slike 3 odabran je pH obeležavanja 7,5—8, dok podaci sa slike



Slika 1 — Apsorpcioni spektri Sn-DPD kompleksa

Fig. 1 — Absorption spectra of Sn-DPD complexes



Slika 2 — Apsorpcioni spektri ^{99m}Tc -DPD kompleksa

Fig. 2 — Absorption spectra of ^{99m}Tc -DPD complexes

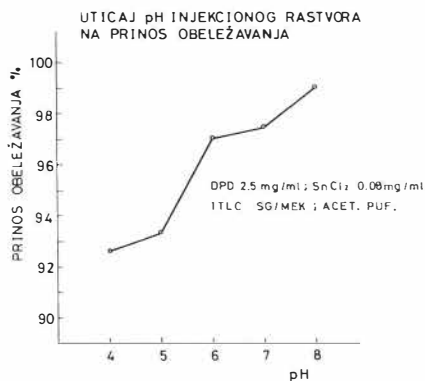
Metoda Method	Nosač Carrier	Mobilna faza Mobile phase	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ R_f	$^{99m}\text{TcO}_2$ R_f	^{99m}Tc -DPD R_f
Ulazna hromatografija Ascending chromatography	Hartija Whatman 1 Paper	Metanol : voda (80 : 20) Methanol : water	0,70—0,75	—	0
TLC	Silikagel Silica-gel	Etanol : voda (80 : 20) Ethanol : water	0,70—0,75	—	0
TLC	Silikagel Silica-gel	Voda Water	—	00,70—0,75	
TLC	Silikagel Silica-gel	Aceton Acetone	0,80—0,90	—	0
ITLC/SG	Hartija impregnirana silikagelom Silica-gel impregnated paper	1. Metiletil keton 2. Acetatni puffer 1M 1. Methylethylketone 2. Acetate buffer 1M	0,1	0	0,6

TLC — tankoslojna hromatografija; ITLC — instant hromatografija

TLC — thin-layer chromatography; ITLC — instant TLC

Tabela 1 — Radiohromatografske metode koje su korišćene za ispitivanje rastvora ^{99m}Tc -DPD

Table 1 — Radiochromatographic methods used for the examination of ^{99m}Tc -DPD solutions



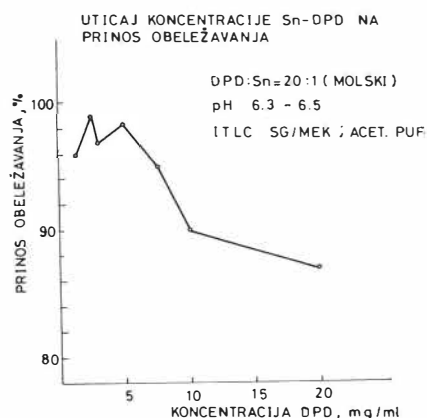
Slika 3 — Uticaj pH na prinos obeležavanja ^{99m}Tc -DPD ispitivan ITLC hromatografijom

Fig. 3 — The influence of pH to ^{99m}Tc -DPD labelling yield studied by ITLC chromatography

4 kazuju da su niže koncentracije DPD povoljnije za građenje ^{99m}Tc -DPD kompleksa.

Diskusija — Fizičko-hemijska i radiohemijska ispitivanja reakcije građenja kompleksa DPD i tehnecijuma opisana u ovom radu izvršena su u cilju dobijanja ^{99m}Tc -DPD preparata za primenu u radiodijagnostici oboljenja i oštećenja skeleta.

U cilju optimizacije uslova za pripravljanje liofilizovane neaktivne komponente za obeležavanje tehnecijumom- 99m , prethodno su spektrofotometrijskom metodom ispi-



Slika 4 — Uticaj koncentracije Sn-DPD na prinos obeležavanja ^{99m}Tc -DPD ispitivan ITLC hromatografijom

Fig. 4 — The influence of Sn-DPD concentration to ^{99m}Tc -DPD labelling yield studied by ITLC chromatography

tane interakcije stano- i stani-jona i DPD, kao i interakcije Tc i DPD u rastvorima različitih pH i različitih koncentracija reaktanta. Interakcija stano-jona i DPD kao liganda u kompleksu je od značaja u proizvodnji liofilizovanih neaktivnih komponenti (»kitova«) uopšte, pošto je poznato da kvalitet kitova obično varira od partije do partije i da je veliki problem obezbediti stalan kvalitet kitova. Stoga su ispitivanja građe-

nja kompleksa od značaja za razjašnjenje ove pojave.

Reakcija građenja kompleksa dvovalentnog kalaja i DPD je praćena snimanjem ultraljubičastih spektara rastvora različitih koncentracija (DPD 0,1—0,3 mmol/l i SnCl_2 0,005—0,1 mmol/l) i različitih pH (4, 5, 6, 7, 8 i 9) i konstatovano je da dolazi do stvaranja dva moguća kompleksa: u kiseljoj sredini (pH 4—6) se grade kompleksi okarakterisani maksimumom apsorpcije na 204 i 224 nm, dok se u neutralnoj i alkalnoj sredini (pH 7—9) gradi samo jedan kompleks sa $\lambda_{\text{max}} = 204$ nm. Takođe je ispitano da li postoji mogućnost za građenje kompleksa između četvorovalentnog kalaja i DPD snimanjem ultraljubičastih spektara kiselih rastvora (pH 3) sa koncentracijama SnCl_4 1,125 mmol/l i konstatovano je da se ne gradi nikakav kompleks u tim uslovima. Ovi rezultati su važni za proces proizvodnje kitova. Naime, u literaturi (12) su izneta mišljenja da Sn (IV) kao uvek prisutna nečistoća (Sn (II)-hlorid analitičkog stepena čistoće sadrži do 5 % Sn (IV)-hlorida) kod nekih preparata utiče pri kasnijem obeležavanju na stvaranje smeše nekoliko ^{99m}Tc -kompleksa koji se negativno odražavaju na njihovu dijagnostičku primenu. Mi smo ovde došli do zaključka da nečistoća Sn (IV) ne može da utiče na budući kvalitet proizvoda, a takođe u slučaju interakcije Sn (II) i DPD nema problema s obzirom da u kiseljoj sredini i pri koncentracijama koje se koriste pri izradi kitova dolazi do građenja samo jednog kompleksa Sn (II)-DPD.

Budući da su sistemi Sn, Tc i liganda (u ovom slučaju je DPD ligand) veoma složeni, bilo je takođe značajno za ostvarivanje optimalnih uslova reakcije obeležavanja DPD sa ^{99m}Tc u radiofarmaceutskom preparatu da se podrobnije ispita interakcija Tc i DPD. Stoga su spektrofotometrijski ispitani uslovi formiranja ^{99m}Tc -DPD kompleksa kao modela za ^{99m}Tc -DPD. Dugoživeći izotop ^{99m}Tc je korišćen umesto ^{99m}Tc , pošto ovaj izotop ima neke karakteristike koje su neophodne za hemijska istraživanja: mnogo duže vreme poluraspada i veće koncentracije. Korišćeni su rastvori sa opsegom koncentracija DPD 1—30 mmol/l, SnCl_2 0,2—10 mmol/l i Tc 0,1—0,3 mmol/l, dok je pH

vrednost bila u opsegu 3 do 12. Utvrđeno je da se u zavisnosti od pH sredine i molskog odnosa reagenasa mogu stvoriti dva takva kompleksa: kompleks I sa maksimumom apsorpcije na 410 nm, ili kompleks II sa $\lambda_{\text{max}} = 515$ nm. Ova saznanja su značajna za poznavanje radiofarmaceutskih rastvora ^{99m}Tc -DPD u kojima su slični koncentracioni opsezi DPD (1—20 mmol/l) i Sn (0,1—10 mmol/l), premda je koncentracija Tc mnogo manja, pošto nju diktira sam način dobijanja iz ^{99m}Tc -generatora (u elutiama koji se koriste u nuklearnoj medicini je koncentracija ^{99m}Tc oko 10^{-5} mmol/l).

U fazi razvoja, kao i kasnijem radu u pripremi ovog radiofarmaceutskog preparata, potrebno je praćenje reakcije obeležavanja radiohemijskom analizom. Tako su ovde primenjene razne hromatografske metode i odabrane su najpogodnije. Za određivanje sve tri standardne radiohemijske komponente rastvora (^{99m}Tc -DPD, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ i ^{99m}Tc -hidrolizata) odabrali smo tankoslojnu hromatografiju u dva rastvarača (voda, zatim aceton) i ITLC/SG hromatografiju na istom nosaču sa dva uzastopna razvijanja (prvo metiletiketon, zatim acetatni pufer) koje su navedene u tabeli 1.

Takođe, pomoću niza obeležavanja sa ^{99m}Tc , određen je optimalan sastav neaktivne komponente (koncentracija reagenasa, molski odnos i pH) kao što je navedeno u rezultatima rada, koje smo kasnije proverili i biološkim metodama.

Sažetak

Interakcija Tc, Sn (II) i DPD je ispitana spektrofotometrijskom metodom i konstatovano je: 1. građenje kompleksa Sn (II)-DPD u opsegu koncentracija DPD 0,1—0,3 mmol/l i Sn do 0,1 mmol/l u kiseljoj i neutralnoj sredini ($\lambda_{\text{max}} = 204$ i 224 nm); 2. građenje kompleksa ^{99m}Tc -DPD u opsegu koncentracija DPD 1—30 mmol/l, Sn 0,2—10 mmol/l i Tc 0,1—0,3 mmol/l u širokom opsegu pH (3 do 12). Utvrđeno je da se u zavisnosti od pH sredine i molskog odnosa Sn:Tc mogu stvoriti dva kompleksa ^{99m}Tc -DPD: Kompleks I ($\lambda_{\text{max}} = 410$ nm) ili Kompleks II ($\lambda_{\text{max}} = 515$ nm). Takođe su ispitani uslovi stvaranja ^{99m}Tc -DPD kompleksa koji se koristi kao radiofarmaceutski preparat za scintigrafiju skeleta. Radiohromatografskim metodama je ispitan uticaj pH, kao i molskog odnosa i koncentracije reagenasa na prinos obeležavanja i određeni su uslovi koji obezbeđuju visok procenat obeležavanja.

Literatura

1. Russel C., Cash A.: Complexes of Technetium with Pyrophosphate, Etidronate, and Medronate. *J. Nucl. Med.* 20: 532—537, 1979.
2. Inoue O., Yamaguchi T., Ikeda I.: In vitro and in vivo behaviour of four different ^{99m}Tc -EHDP complexes. *Nucl. Med.* 21: 227—231, 1982.
3. Van den Brand J., Das H.: Gel chromatographic separation and identification of Tc (Sn) EHDP complexes using radiotracers ^{32}P , ^{99m}Tc , ^{113}Sn . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 32: 637—644, 1981.
4. Pinkerton T., Heinemann W., Deutsch E.: Separation of Tc-EHDP Complexes by HPLC. *Anal. Chem.* 52: 1106—1110, 1980.
5. Srivastava S., Meinken G., Richards P., Ford L., Benson W.: HPLC characterization of clinically used ^{99m}Tc bone agents. III World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Paris, Sept. 1982.
6. Münze R.: Verbindungen des Technetium (IV) mit Hydroxyäthylendiphosphonsäure. *J. Label. Comp. Radiopharm.* 15: 215—225, 1978.
7. Vanlić-Razumenić N.: Sinteza DPD i optimizacija uslova za pripremu ^{99m}Tc -DPD preparata za scintigrafiju skeleta. Knjiga sažetaka sa 19. jugoslovenskog sastanka za nuklearnu medicinu u Zadru, sept. 1984 (64).
8. Cohen Y., Besnard M.: A rapid method of radiochemical purity determination for Tc-99m radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.* 22: P74, 1981.
9. Libson K., Deutsch E.: Structural characterization of a ^{99}Tc -Diphosphonate complex. *J. Am. Chem. Soc.* 2476—2478, 1980.
10. Gouillardou D., Conti M., Bourdoiseau M.: Influence de la charge et du rapport étain-ligand dans la fixation osseuse des produits radiopharmaceutiques ostéotropes marqués au Tc-99m. *Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds. Conference Proceedings, Tokyo, Oct. 1984. IAEA, Vienna 1985* (169—178).
11. Shukla S., Manni G., Cipriani C.: Dependence of the quality of bone image on the chemical nature of Tc-99m species present in the radiopharmaceutical. *J. Label. Comp. Radiopharm.* 21: 11—12, 1984.
12. Ikeda I., Inoue O., Kurata K.: Preparation of various Tc-99m dimercaptosuccinate complexes and their evaluation as radiotracers. *J. Nucl. Med.* 18: 1222—1229, 1977.
13. Vanlić-Razumenić N., Vukičević N.: The synthesis and physico-chemical properties of 2,3-dicarboxypropane-1,1-diphosphonic acid — a ligand for preparing the ^{99m}Tc -labelled skeletal imaging agent. *J. Serb. Chem. Soc.* 51: 63—66, 1986.

Adresa autora: Dr. Sci. Nadežda Vanlić-Razumenić, OOUR Institut za radioizotope »RI«, RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča, 11000 Beograd.

VII. Kongres kancerologa Jugoslavije

Novi Sad, oktobar 1987

TEME KONGRESA:

- I — Karcinom dojke i karcinom genitalnih organa žene
- II — Maligne neoplazme gastrointestinalnog trakta
- III — Slobodna saopštenja

Adresa organizacionog odbora:

Organizacioni odbor VII. Kongresa kancerologa Jugoslavije, 21204 Sremska Kamenica, Institutski put br. 3 — Institut za onkologiju.



**RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE
»BORIS KIDRIČ«, VINČA
OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«**

11001 Beograd, p. p. 522
Telefon: (011) 438-134
Telex: YU 11563
Telegram: VINČA INSTITUT

PROIZVODI, SNABDEVA I VRŠI USLUGE

za nuklearno medicinske centre u zemlji i inostranstvu:

RADIOFARMACEUTICI:

bazirani na radioaktivnim izotopima:
Jod-131, Jod-125, Hrom-51, Zlato-198, Fosfor-32
i Sumpor-35

Tc 99m GENERATORI:

radioaktivnosti:
od 3,7 GBq (100 mCi) do 29,6 GBq (800 mCi)

PRIBOR ZA IN VIVO ISPITIVANJA:

18 raznih preparata

PRIBOR ZA IN VITRO ISPITIVANJA:

T3-RIA, T4-RIA, insulin-RIA i HR-RIA

USLUŽNE DELATNOSTI:

kontrola radiofarmaceutskih preparata, aktivacione
analize i stručne konsultacije

HEMIJSKE I BIOLOŠKE OSOBINE
 ^{99m}Tc -DIKARBOKSIPROPANDIFOSFONATA (DPD)
II. OPTIMIZACIJA ^{99m}Tc -DPD BIOLOŠKIM METODAMA

CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES
OF ^{99m}Tc -DICARBOXYPROPANE DIPHOSPHONATE (DPD)
II. OPTIMIZATION OF ^{99m}Tc -DPD BY BIOLOGICAL METHODS

Vanlić-Razumenić N.

Abstract — The optimization of the reaction conditions for the preparation of Sn-DPD freeze-dried kits was performed. Some radiochromatographic results were checked by determination of the organ distribution of ^{99m}Tc -DPD injection solutions. Bone-seeking properties of ^{99m}Tc -DPD injection solutions as well as for reconstituted kits were examined by the assessment of biodistribution and by whole-body scanning of the experimental animals (rats). The influence of pH, molar ratio and concentration of reactants on the biologic behaviour was examined, as well as the shelf-life and the bench-life of ^{99m}Tc -DPD preparations. The shelf-life was confirmed to be at least six months, while the bench-life of the injection solutions was at least six hours.

UDC: 539.163.06

Key words: radionuclide imaging, bone diseases, technetium, diphosphonates, dicarboxylic acids

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 381—384, 1986

Uvod — U poslednje vreme se koristi čitav niz derivata difosfonske kiseline obeležen ^{99m}Tc kao radiofarmaceutski preparati za scintigrafiju košanog sistema: ^{99m}Tc -MDP (6, 7), ^{99m}Tc -EHDP (1, 10), razni derivati hidroksimetilendifosfonske kiseline i amino-difosfonske kiseline (5, 9), i u novije vreme ^{99m}Tc -DPD (3, 4, 8). Primenom ^{99m}Tc -DPD se postiže bolji odnos deponovanja u kostima u odnosu na meko tkivo i brži klijens iz krvi (8) i sa tog razloga je ovaj preparat odabran u našoj laboratoriji sa ciljem da se napravi novi radiofarmaceutik za scintigrafiju skeleta.

Materijali i metode — Polazna supstanca DPD je sintetizovana u našoj laboratoriji, prečišćena rekristalizacijom i izvršena je provera hemijske čistoće određivanjem tačke topljenja, elementarnom analizom i snimanjem UV, IR i NMR spektara. Za obeležavanje je korišćen ^{99m}Tc -pertehnetat iz domaćeg generatora, dok je za redukciju korišćen stanohlorid dihidrat pro analysi (Merck). Za biološke eksperimente su korišćeni Wistar pacovi težine 70—100 g.

Živi pacovi, butne kosti i mišićno tkivo je mereno na vagi i obračunato: kosti kao 5 %

od telesne težine, krv oko 7 % od telesne težine. Pošto kod preparata za scintigrafiju kostiju nije dovoljan samo visok procenat deponovanja u kostima kao kriterijum za kvalitet radiofarmaceutika, postavljene su kao kriterijumi izvedene veličine: količnici K_1 (% gr femura/% ml krvi) i K_2 (% gr femura/% gr mišićnog tkiva).

Dobijeni rezultati biodistribucije su upoređeni sa biološkim karakteristikama kompleta za obeležavanje DPD firme Hoechst (»Teceos«).

Rezultati — Zavisnost osteotropnih osobina preparata određena je metodom biodistribucije i rezultati su prikazani na slici 1. Ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima radiohemijskih ispitivanja opisanih u I. delu ovoga rada, pa je konstatovano da je pH 7,5—8 najpovoljniji za postizanje što većeg procenta akumulacije u kostima u što manji procenat zaostajanja u krvotoku i mekom tkivu (količnici K_1 i K_2).

Takođe je ispitana farmako-kinetika preparata u organima pacova u vremenu 0,25 do 24 časa i rezultati su prikazani na slici 2.

Na osnovu dijagrama iz slike 2 utvrđeno je da je najpovoljnije vreme za scintigrafiju

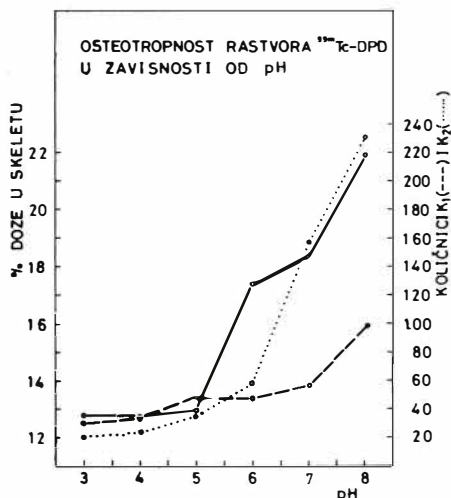
2—3 časa p.i., pošto u tom vremenskom intervalu % doze/gr femura iznosi 4—6 %; % doze/gr mišićnog tkiva je 0,02—0,04; $K_1 = 50$ —90; $K_2 = 100$ —200.

Biodistribucija domaćeg preparata upoređena je sa biodistribucijom koju smo dobili posle primene uvoznog preparata firme Hoechst i zaključeno je da domaći preparat

u potpunosti odgovara po svojim karakteristikama. Ovi rezultati su prikazani u tabeli 1.

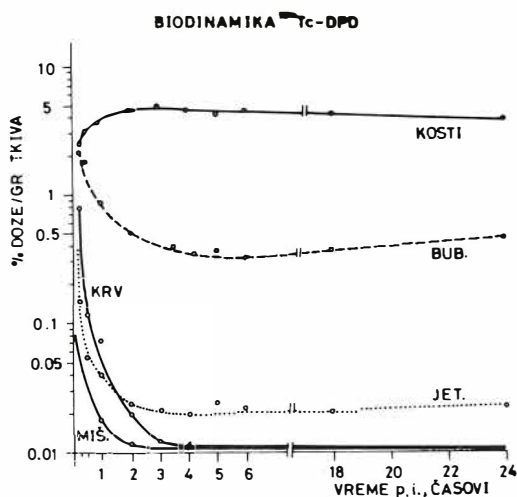
Neaktivna liofilizovana komponenta pokazala je konstantne karakteristike u toku šestočasovnog ispitivanja, a injekcioni rastvori su se pokazali stabilni u toku šest časova posle obeležavanja ako se štite od svetlosti.

Diskusija — Kao što je pomenuto u uvodu, postoji niz ^{99m}Tc -preparata na bazi fosfonata obeleženih Tc-99m. Od preparata namenjenih za vizualizaciju skeleta se očekuje da obezbede: što bolji kvalitet slike,



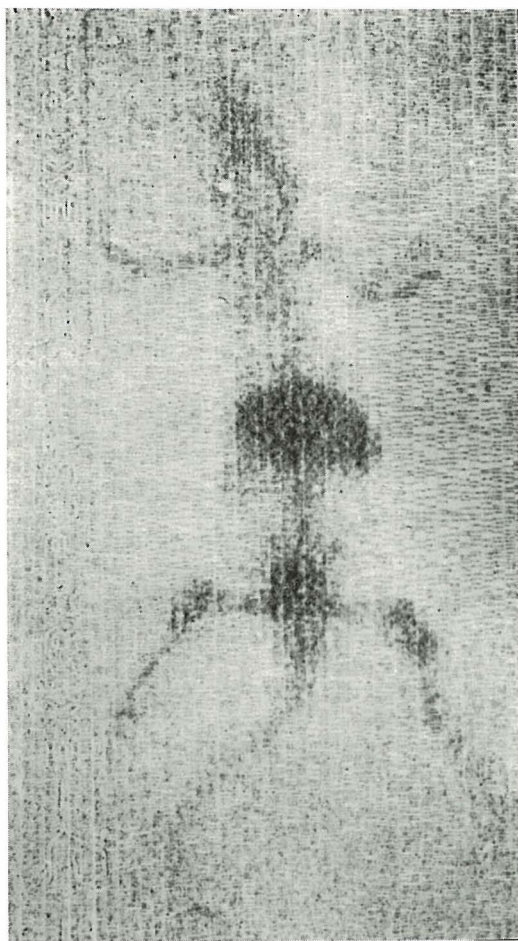
Slika 1 — Osteotropnost rastvora ^{99m}Tc -DPD u zavisnosti od pH

Fig. 1 — Relationship between osteotropic characteristics of ^{99m}Tc -DPD solutions and pH



Slika 2 — Biodinamika ^{99m}Tc -DPD

Fig. 2 — Biodynamics of ^{99m}Tc -DPD solutions (time-activity course, expressed in % dose/gr of wet tissue in different time intervals p.i.)



Slika 3 — Scintigram pacova 2 h p.i. ^{99m}Tc -DPD (0,2 ml; 11,1 MBq; 0,2 mg DPD)

Fig. 3 — Rat scan 2 hours p.i. ^{99m}Tc -DPD (0.2 ml; 11.1 MBq; 0.2 mg DPD)

Vreme p. i. min. Time p. i. min.		% u skeletu (5 % T. T.) % dose in the skeleton (5 % B.W.)	K_1	K_2	% u jetri % dose in the liver
15	(T)	$25,4 \pm 2,1$	6,3	20,46	$32,96 \pm 3,4$
	(V)	$25,9 \pm 2,8$	6,0	19,30	$40,12 \pm 4,1$
60	(T)	$28,6 \pm 1,9$	19,6	70,73	$20,97 \pm 2,9$
	(V)	$29,7 \pm 2,3$	45,4	68,10	$40,15 \pm 3,9$
120	(T)	$32,1 \pm 2,3$	104	75,32	$24,16 \pm 2,7$
	(V)	$35,10 \pm 2,5$	105	119,20	$39,80 \pm 2,5$
180	(T)	$27,8 \pm 2,5$	221,5	47,50	$26,88 \pm 3,1$
	(V)	$25,9 \pm 3,1$	116	60,30	$41,20 \pm 3,2$

T — Teceos; V — Vinča.

Tabela 1 — Biološke karakteristike ^{99m}Tc -DPD preparata (uvoznog i domaćeg) određene na pacovima

Table 1 — Biologic characteristics of ^{99m}Tc -DPD preparations (imported and domestic production) determined in rats

što veću mogućnost detekcije lezije i što kraće vreme koje prethodi snimanju. Zaključci novijih diskusija u vezi kostnih preparata (2), od kojih su posebno istaknuti ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HMDP i ^{99m}Tc -DPD (3) mogu se sumirati na sledeći način: da su sva tri pomenuta preparata veoma korisna za dijagnostiku, da među njima postoje izvesne razlike (u vrednostima količnika radioaktivne doze u normalnoj kosti prema mekom tkivu; u leziji prema mekom tkivu; u leziji prema normalnoj kosti, u postojanosti obeleženog injekcionog rastvora in vitro; kao i jedna mala razlika u brzini depoziranja u kostnom tkivu), ali da su svi u principu korisni za dijagnostiku. U vezi raznovrsnosti ^{99m}Tc -preparata za vizualizaciju koštano-gustog sistema, jasno je (2) da su u raznim kliničkim situacijama potrebni različiti radiofarmaceutski preparati i da se oni koriste u zavisnosti od kliničkog slučaja i od ciljeva dijagnostike vezanih za dati slučaj.

Zaključak — U vezi ^{99m}Tc -DPD preparata, pravljen je i ispitivan zbog nekih osobina kojima se razlikuje od ^{99m}Tc -MDP: nešto bržeg klirensa iz krvotoka, većeg procenta akumulacije u kostima i veće stabilnosti in vitro. Stoga je posle pripreme ^{99m}Tc -DPD i njegovog radiohemijskog ispitivanja izvršeno biološko ispitivanje preparata. Ispitivanjem biološke raspodele, određivanjem količnika K_1 i K_2 , upoređenjem zavisnosti prisnosa obeležavanja u funkciji pH određene radiohemijskom metodom sa stepenom akumulacije u kosti, utvrđeno je da preparat poseduje zadovoljavajuće karakteristike

za nuklearno-medicinsku primenu i da pokazuje veće količnike K_1 i K_2 u odnosu na zdravu kost od ^{99m}Tc -MDP, kao i da po kvalitetu odgovara proizvodu firme Hoechst.

Sažetak

Izvršena je optimizacija »kit«-a Sn-DPD za kliničko obeležavanje odnosno za dobijanje ^{99m}Tc -DPD radiofarmaceutika za scintigrafiju skeleta. Rezultati dobijeni radiohemijskim ispitivanjem su provereni određivanjem biodistribucije preparata u organizmu oglednih životinja (pacova), kao i snimanjem skenova. Ispitani su optimalni uslovi (koncentracija, molski odnos reagenasa i pH) u cilju dobijanja ^{99m}Tc -DPD kompleksa sa najboljim osteotropnim osobinama (visok procenat akumulacije u skeletu uz što manju akumulaciju u mekom tkivu). Ispitana je stabilnost liofilizovanog reagenasa u toku 6 meseci, kao i stabilnost injekcionog rastvora u toku 6 časova.

Literatura

1. Castronovo F., Callahan R.: New bone scanning agent: Tc- 99m -labelled 1-Hydroxyethylidene-1, 1-disodium phosphonate. J. Nucl. Med. 13: 823—827, 1972.
2. Creutzig H.: The diagnostic efficacy of bone-seeking agents. Letter to the Editor. Eur. J. Nucl. Med. 8: 232, 1983.
3. Pauwels E., Blom J., Camps J., Hermans J., Rijke A.: A comparison between the diagnostic efficacy of ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -DPD and ^{99m}Tc -HDP for the detection of bone metastases. Eur. J. Nucl. Med. 8: 118—122, 1983.
4. Schwarz A., Kloss G.: ^{99m}Tc -DPD — a new skeletal imaging agent. J. Nucl. Med. 22: 77, 1981.
5. Smith M., Martin W., McKillop J., Fogelman I.: Improved lesion detection with Dimethyl-

amino-diphosphonate: A report of two cases. Eur. J. Nucl. Med. 9: 519—520, 1984.

6. Subramanian G., McAfee J., Blair R., Kallfelz F., Thomas F.: Tc- 99m -MDP — a superior agent for skeletal imaging: Comparison with other Tc complexes. J. Nucl. Med. 16: 744—755, 1975.

7. Vanlič-Razumenić N., Đokić D., Paunković N., Gorkić D.: Studies of the chemical and biological properties of the skeletal imaging agent ^{99m}Tc -Methylene Diphosphonate. Nucl. Med. 21: 150—156, 1982.

8. Vorne M., Vähätalo S., Lantto T.: A clinical comparison of ^{99m}Tc -DPD and two ^{99m}Tc -MDP agents. Eur. J. Nucl. Med. 8: 395—397, 1983.

9. Wang T., Rawwaz R., Johnson L., Mojdehi G., Johnson P.: Bonesseeking properties of ^{99m}Tc Carbonyldiphosphonic acid, Dihydroxy-methylene diphosphonic acid and Monohydroxy-methylene phosphonic acid. J. Nucl. Med. 21: 767—770, 1980.

10. Yano Y., McRae J., Van Dyke D.: ^{99m}Tc -labelled stannous Ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate: a new bone scanning agent. J. Nucl. Med. 14: 73—78, 1973.

Adresa autora: Dr Sci. Nadežda Vanlič-Razumenić, OOUR Institut za radioizotope »RI«, RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča, 11000 Beograd.



SALUS

DELOVNA ORGANIZACIJA ZA PROMET
S FARMACEVTSKIMI, MEDICINSKIMI,
VETERINARSKIMI IN DRUGIMI PROIZVODI

Sedež: Ljubljana, Kamniška c. 20

Osnovna dejavnost »SALUSA« je:

oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov
in drugih delovnih organizacij s farmacevtskimi,
medicinskimi, veterinarskimi in drugimi proizvodi
tako domačih kot tujih proizvajalcev.

Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno
od 7. do 17. ure, razen sobote.

P. O. B.
01-278

TELEGRAM:
SALUS-LJUBLJANA

TELEFON:
(061) 312 743, 311 942, 320 751,
320 753, 320 791, 322 497,
311 933, 322 876, 312 524

TELEX: 31-336 YU SALUS

TEKOČI RAČUN PRI SDK LJUBLJANA
50102-601-20860

MTF GAMA KAMERE METODOM DIREKTNE INTEGRACIJE FUNKCIJE RUBA

GAMMA CAMERA MTF OBTAINED DIRECTLY FROM THE EDGE FUNCTION

Kasal B., Lončarić S., Popović S.

Abstract — Edge response function measurement is recognized as a quick and simple way of getting gamma camera MTF. The basic disadvantage of this technique is considered to be its intermediate step when a line spread function is calculated by numerical differentiation of the experimental edge response data. Our method of direct integration avoids the need for LSF calculation and is, as far as computing is concerned, a quicker method. The results of both methods are compared with the referent MTF obtained by the classical way when a line source of radioactivity is imaged and the MTF is calculated by Fourier transformation of the LSF. The oscillations from the referent curve are noticed.

UDC: 539.163.08

Key words: radionuclide imaging, gamma rays, evaluation studies

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 385—389, 1986

Uvod — Modulaciona prenosna funkcija — MTF ima veliko značenje u praćenju stanja i kontroli kvalitete gama kamere te kod izbora optimalnog uređaja, kolimatora i izotopa za određenu vrstu pretrage (1, 2, 11). Opis sistema isključivo uz pomoć indeksa rezolucije u praksi je nerealan. Takav idealni sistem (krivulja A u primjeru na slici 1) sve bi predmete veće od neke diskretne granične vrijednosti »vidio« savršeno, a tek neznatno manje predmete uopće ne bi »vidio«. Realna modulaciona prenosna funkcija (krivulja B u primjeru na slici 1), za razliku od idealizirane, pokazuje da se veliki predmeti preslikavaju sa kontrastom bliskim jedinici, dok se mali, finije linijske strukture, prenose sa bitno smanjenim kontrastom. Degradacija kontrasta je postepena, a granica razlučivanja se nalazi na mjestu $MTF = 0$ (2 linije/cm na slici 1). Inverzna vrijednost prostorne frekvencije na tom mjestu daje indeks rezolucije sistema (u našem primjeru bi bilo $1/(2 \text{ linije/cm}) = 0,5 \text{ cm}$).

Najčešće se MTF računa na osnovu izmjerene funkcije širenja slike linijskog ra-

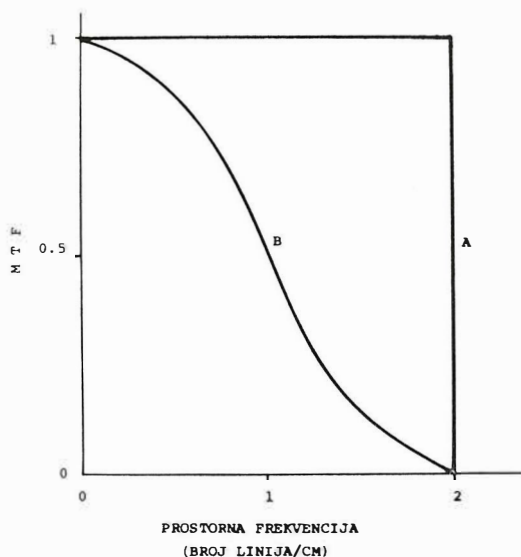
dioaktivnog izvora LSF (»line spread function«) uz pomoć Fourierove transformacije:

$$MTF(\nu) = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} LSF(x) \cdot e^{ikx} dx}{\int_{-\infty}^{\infty} LSF(x) dx} \quad (1)$$

Koristeći činjenicu da se derivacijom tzv. »error« funkcije dobiva Gaussova funkcija, zaključujemo da je slika linijskog izvora $LSF(x)$ data kao gradijent slike poluravnine $RUB(x)$ odnosno

$$LSF(x) = \frac{d}{dx} RUB(x) \quad (2)$$

Znači, LSF se može dobiti numeričkom derivacijom slike ruba olovne ploče pa se tek u drugom koraku provodi Fourierova transformacija.

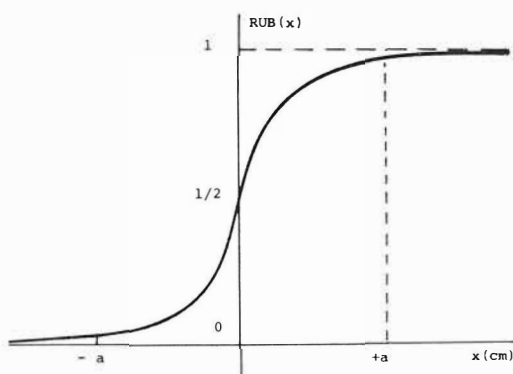


Slika 1 — Modulaciona prenosna funkcija idealnog sistema (krivulja A) i realnog sistema za stvaranje slike (krivulja B)

Fig. 1 — MTF of a perfect imaging system (line A) compared to a real one (line B)

U ovom radu MTF se dobiva uz pomoć slike ruba, ali parcijalnom integracijom formule za MTF.

Materijal i metode — U skladu s nekim ranijim pokušajima u radiologiji (8), pretpostavljeno je da funkcija RUB (x) pada na nulu za vrijednosti $x < -a$, odnosno dostiže svoj maksimum za sve $x > +a$ (Slika 2). Ova je aproksimacija to bolja, što je para-



Slika 2 — Tipičan oblik funkcije RUB (x) sa naznačenim vrijednostima parametra a

Fig. 2 — A typical RUB (x) function showing the truncation level a

metar a veći, sloj raspršujućeg materijala manji, a kvaliteta uređaja bolja. Tada relacija (1) postaje:

$$MTF(\nu) = \frac{\int_{-a}^{+a} \frac{d RUB(x)}{dx} \cdot e^{ikx} dx}{\int_{-a}^{+a} \frac{d RUB(x)}{dx} dx} \quad (3)$$

Nakon jednostavne integracije nazivnika, a primjenom formule za parcijalnu integraciju u brojniku izraza (3) (vidi Dodatak), dobivamo

$$MTF(\nu) = \left| \cos ka + C_1 \cdot \int_{-a}^a RUB(x) \sin kx dx + i \cdot \left[C_2 \sin ka - C_1 \cdot \int_{-a}^a RUB(x) \cos kx dx \right] \right| \quad (4)$$

Izraz (4) može se još više pojednostaviti povoljnim izborom parametara a tako da bude $a = 2\pi n/k$, pa dobivamo

$$MTF(\nu) = \left| 1 + C_1 \cdot \int_{-a}^a RUB(x) \sin kx dx - i \cdot C_1 \int_{-a}^a RUB(x) \cos kx dx \right| \quad (5)$$

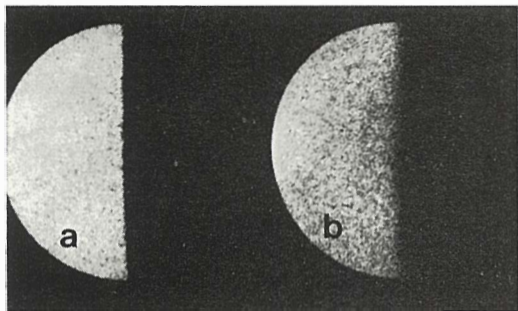
Vidimo da je na ovaj način eliminiran računski korak u kojem se LSF računa iz mjerene funkcije RUB (x), čime je cijeli postupak skraćen.

U eksperimentalnom dijelu, najprije je za 24 razne debljine, tkivu sličnog raspršavajućeg materijala snimljen linijski izvor i, pod istim uvjetima, oštri ravni rub olovne ploče. U slučaju debljeg sloja raspršujućeg sredstva (slika 3 b), olovni rub se prikazuje neoštro i nosi u sebi informaciju o degradaciji rezolucije i kontrasta u odnosu na sliku načinjenu bez raspršujućeg medija (slika 3 a). Integracijom duž slike predmeta, radi bolje statistike i vršenjem odgovarajućih korekcija za mogući pomak »peaka« u odnosu na centar matrične ćelije (4), generirane su 24 LSF i 24 funkcije ruba. Na osnovu izmjerenih LSF funkcija, klasičnom metodom su izračunate MTF funkcije da bi poslužile kao referenca za usporedbu.

Funkcije ruba korištene su dvojako: MTF funkcije nađene su našom metodom direktne integracije i indirektnom metodom preko numeričke derivacije.

Rezultati — Na slici 4 (puna linija) uspoređen je rezultat naše metode sa referentnom MTF funkcijom dobivenom od izmjerene LSF (crtkana krivulja) za jedan tipični slučaj.

Na slici 5 sa referencom je na jednak način uspoređena indirektna metoda gdje se LSF računa u međukoraku numeričkim

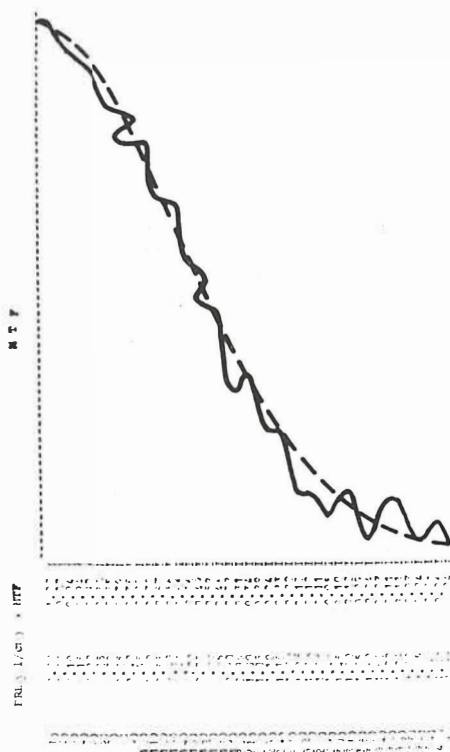


Slika 3 — Primjer slike ruba: a — bez raspršujućeg sredstva, b — sa 190 mm tkivu ekvivalentnog materijala

Fig. 3 — Examples of the gamma camera images of an edge: a — sharp edge with no scattering medium, b — the same edge with 190 mm tissue equivalent material

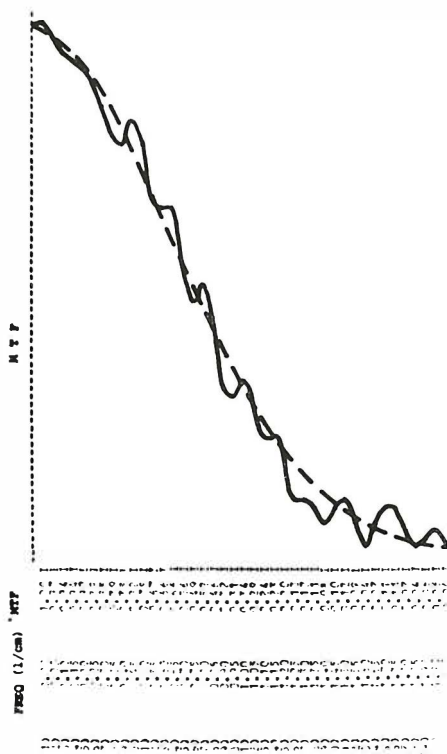
deriviranjem funkcije ruba. Na obje slike uočavamo oscilacije MTF funkcija generiranih pomoću funkcije ruba oko referentne funkcije, dok se ista prikazuje kao glatka krivulja. Tri su moguća osnovna uzroka za pojavu tih oscilacija: a) integracija skraćene funkcije unutar konačnog intervala (3, 5, 7), b) nedovoljni broj impulsa po ćeliji za dobru statistiku i c) specifični inherentni šum mjerenja koji sadrži kosinusnu komponentu (7, 9). Unatoč vidljivim oscilacijama, MTF funkcija dobivena našom metodom dobro slijedi oblik referentne MTF funkcije, dobivene snimanjem linijskog izvora.

Diskusija — Ispitivanja na simuliranom modelu pokazuju, da se poboljšanjem statistike brojenja po matričnom elementu, oscilacije bitno smanjuju. Zbog toga će se u narednim eksperimentima, prilikom snima-



Slika 4 — Usporedba rezultata dobivenih našom metodom (puna linija) i klasičnom metodom snimanja linijskog izvora (crtkana linija)

Fig. 4 — Comparison of the MTFs resulting from our method (full line) and classical method when a line source is imaged (dashed line)



Slika 5 — Usporedba MTF krivulja dobivenih metodom derivacije funkcije ruba (puna linija) i klasičnom metodom (crtkana linija)

Fig. 5 — Comparison of the MTFs obtained by edge function gradient method (full line) and by classical method (dashed line)

nja ruba, akumulirati veći totalni broj impulsa.

Parametar a određen je veličinom vidnog polja gama kamere i načinom snimanja (»zoom mode«) pa se ne može proizvoljno povećavati. Greške koje dolaze zbog takvog, reduciranog intervala integracije, u radu koji je u toku, nastojat će se ukloniti teoretskom ekstrapolacijom (6, 10) funkcije $RUB(x)$ na područja ($-\infty < x < -a$) i ($a < x < +\infty$).

Teoretska mogućnost da se oscilacije javljaju zbog inherentnog eksperimentalnog šuma, pokušat će se ukloniti promjenom debljine i načina rezanja olovne ploče.

Zaključak — Unatoč pojavi oscilacija, koje će biti uklonjene, vidimo da MTF funkcija dobivena našom metodom dobro slijedi onu dobivenu snimanjem linijskog izvora.

Smatramo da je ova metoda barem jednako dobra kao ona sa derivacijom funkcije ruba, a kompjuterski je brža. Pored toga, snimanje ruba olovne ploče bitno je jednostavnije od punjenja i snimanja linijskog izvora pa određivanje MTF može postati češći rutinski test.

Dodatak — Određivanje MTF uz pomoć funkcije $RUB(x)$ opisano je izrazom (3).

$$MTF(\nu) = \frac{\left| \int_{-a}^{+a} \frac{dRUB(x)}{dx} \cdot e^{ikx} dx \right|}{\left| \int_{-a}^{+a} \frac{dRUB(x)}{dx} dx \right|} = \left| \frac{B}{N} \right| \quad (3)$$

Jednostavnom integracijom nazivnika dobivamo

$$N = \int_{-a}^{+a} \frac{dRUB(x)}{dx} dx = RUB(a) - RUB(-a) \quad (6)$$

Na izraz u brojniku primijenimo formulu za parcijalnu integraciju oblika

$$\int u dv = u \cdot v - \int v du \quad (7)$$

Tada je

$$B = \int_{-a}^{+a} \frac{dRUB(x)}{dx} \cdot e^{ikx} dx = \left[RUB(x) \cdot e^{ikx} \right]_{-a}^{+a} - ik \cdot \int_{-a}^{+a} RUB(x) \cdot e^{ikx} dx \quad (8)$$

Odnosno,

$$B = RUB(a) \cdot e^{ika} - RUB(-a) \cdot e^{-ika} - ik \cdot \int_{-a}^{+a} RUB(x) \cdot e^{ikx} dx \quad (9)$$

Uvrštavanjem izraza (6) i (9) u izraz (3) imamo za MTF

$$\text{MTF}(\nu) = \left| \frac{\text{RUB}(a) \cdot e^{ika} - \text{RUB}(-a) \cdot e^{-ika} - ik \cdot \int_{-a}^{+a} \text{RUB}(x) \cdot e^{ikx} dx}{\text{RUB}(a) - \text{RUB}(-a)} \right| \quad (10)$$

Ako u izrazu (10) uvedemo transformaciju

$$e^{ikx} = \cos kx + i \cdot \sin kx,$$

dobivamo izraz (4)

$$\text{MTF}(\nu) = \left| \cos ka + C_1 \cdot \int_{-a}^a \text{RUB}(x) \sin kx dx + i \cdot \left[C_2 \sin ka - C_1 \cdot \int_{-a}^a \text{RUB}(x) \cos kx dx \right] \right| \quad (4)$$

Pri tome su konstante C_1 i C_2 definirane kao

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{k}{\text{RUB}(a) - \text{RUB}(-a)} \\ C_2 &= \frac{\text{RUB}(a) + \text{RUB}(-a)}{\text{RUB}(a) - \text{RUB}(-a)} \end{aligned} \quad (11)$$

Sažetak

Metoda određivanja modulacione prenosne funkcije (MTF) gama kamere snimanjem oštrog ravnog ruba olovne ploče ne koristi se baš često, jer se u međukoraku, kad se LSF ("Line spread function") računa derivacijom funkcije ruba, unose velike računске pogreške. Našom metodom direktne integracije izbjegava se računanje LSF, a MTF se određuje direktno iz mjerene funkcije ruba što je kompjuterski brži postupak. U svrhu evaluacije metode, pod istim fizikalnim uvjetima, modulacione prenosne funkcije određivane su još i klasičnom metodom te metodom deriviranja funkcije ruba. Korelacija rezultata je dobra, iako rezultirajuće MTF funkcije pokazuju izvjesne oscilacije oko stvarne vrijednosti.

Literatura

1. Beck R. N., Gottschalk A.: Fundamental problems in scanning. C. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1969.
2. Craddock T. D., Reid W. B.: A new method of assessing performance of cintilation cameras and scanners. Phys. Med. Biol. 11 (3): 423—435, 1966.
3. Doi K., Rossmann K.: Truncation errors in calculating the MTF of radiographic screen-film systems from the line spread function. Phys. Med. Biol. 17 (5): 638—647, 1972.

4. LaFara R.: Computer Methods for Science and Engineering, Intertext Books, Hayden Book Co., New Jersey, 1973.

5. Metz C. E., Strubler K. A., Rossmann K.: Choice of line spread function sampling distance for computing the MTF of radiographic screen-film systems. Phys. Med. Biol. 17 (5): 638—647, 1972.

6. Overington I., Brown M. B.: Some simple mathematical methods for derivation of optical image quality data from edge sharpness. SPIE Proc. Vol. 98. Assessment of imaging systems, Sira, London, Nov. 1976.

7. Sanderson G. K.: Erroneous perturbations of the modulation transfer function derived from the line spread function. Phys. Med. Biol. 13: 661—663, 1968.

8. Schneiders N. J. and Bushong S. C.: Single-step calculation of the MTF from ERF. Med. Phys. 5 (1), 1978.

9. Slaymaker F. H.: Noise in MTF measurements. Appl. Opt. 12: 2709, 1973.

10. Tatian B.: Asymptotic expansions for correcting truncation error in transfer function calculations. J. Opt. Soc. Am. 61 (9), 1971.

11. Tyson R. K., Amtey S. R.: Practical considerations in gamma camera LSF measurement. Med. Phys. 5 (6): 1978.

Adresa autora: Božidar Kasal, Zavod za nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Zagreb, Rebro, Kišpatićeva 12, 41000 Zagreb.

Citozin-Arabinozin (Citarabin, INN)
Antimetabolit za cistostatsku terapiju
hemoblastoza i malignih limfoma

Alexan[®]

Indikacije

Akutne nelimfoblastične i limfoblastične leukemije,
akutne egzacerbacije kronične leukemije;
maligni limfomi tipa nehodgkinovog limfoma.

Na zahtjev šaljem literaturu.

Potpune informacije sadržava stručni prospekt



Heinrich Mack Nachf.
Chem.-pharm. Fabrik
7918 Illertissen/Bayern
B. R. Deutschland

DELJENO (SPLIT-COURSE) OBSEVANJE KARCINOMA EPIFARINKSA

SPLIT-COURSE IRRADIATION OF EPIPHARYNGEAL CARCINOMA

Budihna M., Šmid L.

Abstract — At the Institute of Oncology in Ljubljana 74 patients were treated for squamous cell carcinoma of the nasopharynx in the period from 1963 to 1978. The 5-year survival was 28/74 (38 %), although 6 patients were treated for palliation only. The early stage of tumour (T1), the age up to 50 years, the total tumour dose > 65 Gy and the poor histological differentiation in patients over 50 years of age were statistically significant favourable prognostic factors. The 5-year survival of patients treated by the split-course radiation technique (21/49 — 43 %) was not statistically significantly different from the 5-year survival of patients treated by continuous radiation technique (7/19 — 37 %). The distribution of patients by stage, age and histological differentiation was similar in both treatment groups. There were statistically significantly more patients treated with TD > 65 Gy in the split-course treatment group. By means of the isoeffect line ($TD = 1930 \cdot T_0^{0.31}$) it was found that the total tumour dose of the split-course radiation treatment had to be increased for $0.36 \text{ Gy} \pm 0.03 \text{ Gy}$ per day of the rest interval in the split-course treatment in order to achieve the same result as with the continuous radiation treatment. The increment of the tumour dose was needed to kill the acceleratedly growing tumour cells which survived the first part of the split-course treatment. The doubling time of those cells calculated by means of the survival curve was 4.3 ± 0.5 days.

UDC: 616.321-006.6:618.849

Key words: pharyngeal neoplasms, radiotherapy-methods, epipharynx

Orig. sc. paper

Radiol. lugosl. 20(4) 391—398, 1986

Uvod — Obsevanje karcinomov v dveh delih (split-course) nekateri še vedno priporočajo (17). Teoretična osnova za to naj bi bila razmeroma počasna mitotska aktivnost v tumorju v premoru deljenega obsevanja (22), obenem pa okrevanje normalnih tkiv, ki smo jih obsevali (15).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo pogosto uporabljali deljeno obsevanje karcinomov različnih lokalizacij. Rezultati z deljenim obsevanjem karcinoma larinksa pa so močno nakazovali, da tumor med premorom ne miruje, temveč najverjetneje pospešeno raste (7).

Namen te retrospektivne študije je primerjati rezultate deljenega in nedeljenega obsevanja karcinoma epifarinksa in poskušati ugotoviti prednosti ali slabe strani deljenega obsevanja pri tem obolenju.

Material in metode — Bolniki — Od 1. januarja do 31. decembra 1978. leta je

Register raka za SR Slovenijo zabeležil 106 bolnikov z malignimi tumorji epifarinksa (21): 5 sarkomov mehkih tkiv, 21 malignih limfomov, 2 adenoidno-cistična karcinoma in 78 epidermoidnih karcinomov (E. C.). Od 78 E. C. jih je bilo 74 zdravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, 45 moških in 29 žensk, starih od 10—84 let, dve tretjini bolnikov je bilo starejših od 50 let.

Diagnoza in klasifikacija — Razsežnost primarnega tumorja smo ugotavljali s pomočjo posteriorne rinoskopije, z direktno preiskavo epifarinksa, rentgenskim posnetkom brez kontrasta in z njim, ter s tomografijo.

Tumorje smo retrospektivno reklasificirali po TNM sistemu, ki ga je priporočila UICC (27), (tabela 1).

Histologija — Vsi tumorji so bili histološko verifikirani in klasificirani po originalnih izvidih patologa v naslednje skupine: dobro diferencirani E. C. (9 s porože-

Stadij Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Skupaj Total	(%)
T ₁	1	4	2	3	10	(13)
T ₂	3	4	1	9	17	(23)
T ₃	2	4	3	10	19	(26)
T ₄	9	6	4	9	28	(38)
Skupaj Total	15	18	10	31	74	(100)
(%)	(20)	(24)	(15)	(41)	(100)	

Tabela 1 — Porazdelitev bolnikov po T in N stadiju

Table 1 — The distribution of patients by T and N stage

nevanjem in 18 brez poroženjevanja, skupaj 27 bolnikov) in slabo diferencirani E. C. (7 s poroženjevanjem, 16 brez poroženjevanja, 11 limfoepiteliomov in 9 anaplastičnih karcinomov, skupaj 43 bolnikov). Štirje tumorji niso bili oklasificirani po stopnji malignosti.

Metastaze na vratu smo verificirali s citologijo.

Zdravljenje — S kobaltovimi žarki smo obsevali 68 bolnikov, 6 pa z ortovoltnimi žarki. V vseh primerih smo z dvema stranskima poljema pokrili epifarinks, orofarinks in bazo lobanje, zadeščno četrtno nosne votline in zgornjo tretjino vratu. Limfatično področje spodnjih 2/3 vratu in supraklavikularnih regij smo obsevali s poljem od spredaj z zaščito larinksa in hrbtnjače. Tako smo obsevali do tumorske doze 35–45 Gy. Nato smo pomaknili spodnjo mejo stranskih polj navzgor, tako da je bil zgornji del orofarinksa še vključen. Dodali smo 8 cm visoko sprednje polje na epifarinks in paraaringealne bezgavke z zaščito oči. Zgornja meja sprednjega vratnega polja je mejila na spodnjo mejo epifaringealnih polj.

Nedeljeno obsevanje smo uporabljali v večini primerov v prvih letih opazovanega obdobja. Deljeno obsevanje smo včasih uporabljali le pri bolnikih z napredujočimi tumorji. Od leta 1970 dalje pa smo obsevanje vse pogostejše prekinjali ne glede na stadij tumorja.

Šest bolnikov smo obsevali le paliativno, ker je bilo njihovo splošno stanje slabo. Preostalih 68 bolnikov smo obsevali kurativno, 19 z nedeljenim obsevanjem s celotno tumorsko dozo 50–65 Gy (povprečje

61,6 Gy), 49 pa z deljenim obsevanjem s celotno tumorsko dozo 60–80 Gy (povprečje 71,3 Gy). Dnevna tumorska doza je znašala 1,5–2 Gy v največ primerih 5x tedensko. Dnevna in celotna tumorska doza je bila manjša pri večjih obsevalnih volumnih. Premor je trajal 2–3 tedne. Pri 4 bolnikih se je podaljšal do 7 tednov bodisi zaradi interkurentne bolezni, bodisi zaradi slabega sodelovanja bolnika. Vsi bolniki, obsevani s kobaltovimi žarki, so imeli narisano izodozno razporeditev. Hrbtenjačo smo izključili iz obsevanja po dozi 40 do 46 Gy. Če pa je bil tumor blizu hrbtnjače, tega nismo naredili.

»Profilaktična doza« na bezgavke je bila do 40 Gy pri neprekinjenem obsevanju, 50 pri pr ekinjenem. Paliativno obsevanih bolnikov nismo upoštevali pri primerjavi rezultatov prekinjenega in neprekinjenega obsevanja.

Zaradi boljše primerjave obeh načinov obsevanja smo poiskali posamezne za 5-letno preživetje pomembne parametre in njihovo pogostnost v obeh skupinah.

Preživetje smo računali od prvega dne zdravljenja. Vse bolnike, ki so umrli prej kot v 5 letih, smo šteli za neozdravljene. Najkrajša doba opazovanja je bila 5 let.

Statistične metode — Signifikantnost razlike med dvema skupinama smo testirali z log rank testom (20). Razliko v pogostnosti nastopanja prognostično pomembnih dejavnikov v skupinah smo testirali s testom hi-kvadrat, pomembnost prognostičnih faktorjev pa smo določali z multivariatno analizo po metodi podobni »Automatic Interaction Detection« (AID) (25) in »Association Analysis« (11).

Ocenjevanje repopulacije — Poslužili smo se modifikacije metode s pomočjo izoeftne premice in preživetne krivulje, ki smo jo že objavili (7). Domnevali smo: a) 64 Gy podeljenih neprekinjeno, 5 × 2 Gy tedensko ozdravi 80 % tumorjev velikosti 1 ccm (= 10⁹ celic), b) vse celice v tumorju so klonogene, c) rast celic v tumorju je eksponencialna, d) občutljivost tumorskih celic na obsevanje je enaka v obeh delih obsevanja. Namesto klasične formule

za preživetje (S)
$$S = [1 - (1 - e^{-\frac{d}{D_{50}}})^2] N,$$

kjer je d dnevna tumorska doza, d_0 je doza, ki zmanjša tumorsko populacijo na 37 % prvotne, N pa število frakcij obsevanja, smo se poslužili inačice modernejšee »kvadratične enačbe« (10):

$$-\frac{\ln S}{\alpha} = n(d + kd^2) \quad (1),$$

pri čemer je $\ln S$ naravni logaritem preživetja, n število frakcij, d je dnevna tumorska doza, k je konstanta in znaša 0,0026. Faktor α smo izračunali upoštevajoč domneve pod a) in b):

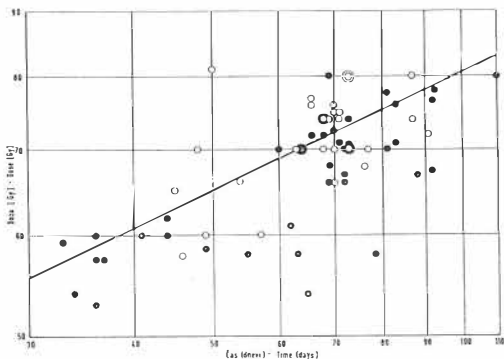
$$\alpha = \frac{22,335}{9728} = 0,0023$$

Sedaj lahko izračunamo negativni logaritem preživetne frakcije:

$$-\ln S = n\alpha(d + kd^2) \quad (2),$$

kjer oznake pomenijo isto kot v formuli (1).

Regresijsko premico, izračunano po metodi najmanjših kvadratov na podlagi podatkov za dozo in čas ozdravljenih bolnikov, smo imenovali izoeffektno premico (slika 1). Z njeno pomočjo smo poiskali celot-



Slika 1 — Karcinom epifarinksa obsevan z deljenim ali nedeljenim obsevanjem, s kurativno dozo. Regresijska premica (izoeffektna premica) je bila izračunana na osnovi podatkov za dozo in čas vseh ozdravljenih tumorjev (beli krogi). Črtkani krogi: neozdravljeni tumorji

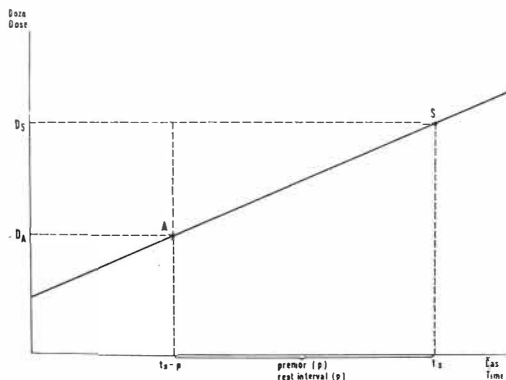
Fig. 1 — Carcinoma of the nasopharynx treated with the curative intent by split-course and continuous radiation treatment. The regression line (isoeffect line) was calculated on the basis of the data for dose and time per cured tumors (empty circles). Dashed circles: failures

no tumorsko dozo nedeljenega obsevanja (D_A), ki bi imela na tumor enak učinek kot celotna tumorska doza posameznega deljenega obsevanja (D_S) (slika 2). Število frakcij obsevanja D_A (n_A) je enako številu obsevalnih frakcij prekinjenega obsevanja D_S (n_S); čas, v katerem bi podelili D_A pa bi bil krajši toliko, kolikor znaša premor prekinjenega obsevanja, kjer smo aplicirali D_S . D_A lahko izračunamo iz D_S

$$D_A = D_S \left(\frac{t_s - p}{t_s} \right)^n \quad (3),$$

kjer pomeni:

- t_s = celokupni obsevalni čas prekinjenega obsevanja izražen v dnevih,
- p = premor v deljenem obsevanju izražen v dnevih,



Slika 2 — Določanje tumorske doze (D_A) hipotetičnega nedeljenega obsevanja (A), ki bi imela enak učinek na tumor, kot ga je imela tumorska doza (D_S) nedeljenega obsevanja (S). D_A in D_S ležita na izoeffektni premici. Čas, v katerem bi podelili D_A , je za dolžino premora krajši od časa (t_s), v katerem smo podelili D_S . Lahko tudi vidimo, da za enak učinek na tumor, kot ga dosežemo s tumorsko dozo nedeljenega obsevanja (D_A), moramo tumorsko dozo povečati za ($D_S - D_A$), če obsevanje prekinemo

Fig. 2 — The derivation of tumor dose (D_A) of the hypothetical continuous treatment (A) which would have the same effect on the tumor as the tumour dose (D_S) of the split-course radiation treatment. D_A and D_S are on the isoeffect line. The time in which D_A was applied is shorter than t_s in which the D_S was applied, for the duration of the rest interval. It can also be seen that in order to achieve the same effect on the tumour, the tumour dose of the continuous radiation treatment should be increased (for $D_S - D_A$) when the treatment is split

— n = eksponent nagiba izoefektne premice.

Ker imata obe obsevanji, D_S in D_A enak učinek, ker tumor po prvem delu obsevanja še ni uničen in ker $D_S > D_A$, in ob upoštevanju uvodne domneve pod točko d), sklepamo, da se preživele tumorske celice med premorom razmnožujejo in da je tumorska doza $D_S - D_A$ bila ravno pravišnja, da je uničila prirastek.

Za ocenitev velikosti prirastka moramo najti celokupno dozo nedeljenega obsevanja D_B , ki ima enako dnevno dozo kot nedeljeno obsevanje D_S . Izračunamo jo s pomočjo D_A :

$$\begin{aligned} n_S \alpha (d_A + k d_A^2) = \\ = n_B \alpha (d_S + k d_S^2) = -\ln S \end{aligned} \quad (4),$$

sledi:

$$n_B = \frac{n_S (d_A + k d_A^2)}{d_S + k d_S^2},$$

kier

n_s = število frakcij pri posameznem prekinjenem sevanju.

d_s = dnevna doza prekinjenega obsevanja,

d_A = dnevna doza neprekinjenega obsevanja, ki ima enako število frakcij kot prekinjeno obsevanje,

n_B = število frakcij neprekinjenega obsevanja s celotno tumorsko dozo D_B in z dnevno dozo d_S ;

torej

$$D_B = n_B \cdot d_S \quad (5)$$

To neprekinjeno obsevanje bi steriliziralo 80 % tumorjev velikosti 1 ccm, kjer so vse celice klonogene. Ker je občutljivost tumorskih celic na obsevanje enaka v obeh delih obsevanja, je prirastek S_r enak številu živih celic, ki so še ostale v tumorju pri deljenem obsevanju, ko smo dosegli tumorsko dozo D_B , ko bi neprekinjeno obsevanje že ozdravilo tumor (slika 3):

$$S_r = (n_s - n_B) \propto (d_s + kd^2) \quad (6).$$

Če celice rastejo eksponencialno, potem je število živih celic ob koncu premora deljenega obsevanja (S_t):

$$S_t = S_0 \cdot 2^{\frac{p}{DT}} \quad (7),$$

kier

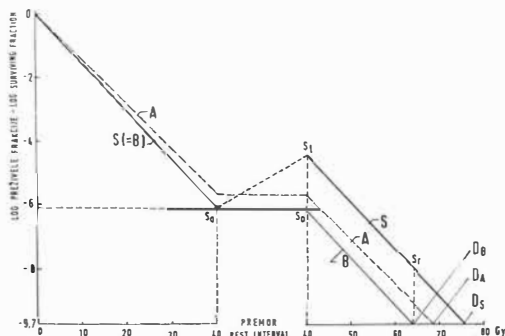
S_0 = število živih tumorskih celic v začetku premora deljenega obsevanja,

p = trajanje premora v dnevih,

DT = podvojitveni čas tumorskih celic.

Od tod izhaja:

$$DT = \frac{\log 2 \cdot p}{\log S_t - \log S_o}$$



Slika 3 — Preživetne krivulje za deljeno obsevanje (S) in za hipotetični nedeljeni obsevanji A in B (glej tekst). D_S , D_A in D_B so celotne tumorske doze za teh obsevanj, ki bi zmanjšale celično populacijo tumorja 1 cm^3 (10^9 celic) na $10^{-9.7}$ kjer je verjetnost ozdravitve tumorja približno 80 %. Sr kaže, kolikšni del tumorja še živi, ko smo s prekinjenim obsevanjem (S) dosegli tumorsko dozo D_B , pri kateri bi bil tumor že ozdravljen, če bi ga obsevali (z enako dnevno dozo kot pri prekinjenem obsevanju) brez prekinitev (B), oziroma, če ne bi bilo repopulacije med premorom. Ta del tumorja je verjetno zrasel v premoru od S_0 (celice, ki so preživele prvi del deljenega obsevanja) do S_1 (žive tumorske celice ob koncu premora)

Fig. 3 — The survival curves for the split-course treatment (S) and the hypothetical continuous treatments A and B (see text). D_S , D_A and D_B are the total tumour doses of those treatment which would reduce the tumour cell population of 1 ccm (10^9 cells) down to 10^{-9} ,⁷ where the chances to cure the tumour would be approximately 80 %. Sr shows what fraction of the tumour remains viable in the split-course treatment (S) when the tumor dose D_B (the daily dose being the same as in the split-course treatment) is reached; at that dose the tumor would be already cured if the treatment had been continuous (B) or if there were no repopulation in the rest interval. This fraction equals exactly the repopulation from S_0 (the viable cells which survived the first part of the split-course treatment) to S_t (the viable cells at the end of the rest interval)

Ker $\log S_t - \log S_0$ opisuje prirastek tumorja in je enak S_t v enačbi (6) (slika 3), sedaj lahko izračunamo podvojitveni čas.

Rezultati — Pet let po začetku obsevanja je bilo živih 28 (38 %) bolnikov, od katerih je bil eden z recidivo karcinoma v epifarinksu, ostalih 27 pa je bilo brez obolenja. Celokupno 5-letno preživetje po T in N stadiju za neprekinjeno in prekinjeno obsevanje kažeta tabeli 2 in 3. Celokupno preživetje je bilo v obeh skupinah približno enako: 43 % za prekinjeno in 37 % za neprekinjeno obsevanje. Enajst bolnikov je umrlo samo zaradi tumorja v epifarinksu, 16 zaradi primarnega tumorja in regionarnih metastaz, 11 zaradi oddaljenih metastaz (od katerih so štirje bolniki še imeli tumor prisoten v epifarinksu in v regionarnih bezgavkah, pri 7 bolnikih pa ni bilo znakov za loko-regionarno prisotni karcinom). Osem bolnikov je umrlo zaradi interkurentnega obolenja, vendar smo v tej študiji menili, da

jim karcinoma nismo ozdravili z obsevanjem.

Bolniki s karcinomom epifarinksa v stadiju T₁ so imeli statistično signifikantno boljše preživetje ($8/9 = 89\%$) od vseh ostalih ($20/59 = 34\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 6,9$; d. f. = 1; $p < 0,01$). Pri bolnikih s karcinomom v stadijih T₂, T₃ in T₄ ozdravitev primarnega tumorja ni bila odvisna od stadija (tabeli 2 in 3). Ravno tako ni bila ozdravitev odvisna od regionarnega stadija pri N₀, N₁ in N₂. Bolniki s fiksiranimi bezgavkami (N₃) pa so preživel znatno slabše ($7/28 = 25\%$) od ostalih ($21/40 = 53\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 6,6$; d. f. = 1; $p < 0,01$). Vpliv starosti, histološke diferenciacije in višine celotne tumorske doze na 5-letno preživetje, smo opazovali samo pri bolnikih z obolenjem v T₂, T₃ in T₄ stadiju. To smo storili zato, ker so bili bolniki z obolenjem v T₁ stadiju vsi razen enega, mlajši kot 50 let in so vsi razen enega imeli slabo diferenciran karcinom epifarinksa. To bi povzročilo zbiranje bolnikov z dobro prognozo v posameznih skupinah in ocena naštetih vplivov na ozdravitev bi bila pristranska. Bolniki, stari 50 let in mlajši so ozdraveli v večjem odstotku ($11/12 = 52\%$) kot bolniki, stari več kot 50 let ($9/38 = 24\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 6,8$, d. f. = 1, $p < 0,001$); bolniki, obsevani s celotno tumorsko dozo več kot 65 Gy, so ozdraveli v večjem odstotku ($17/41 = 41\%$) kot bolniki, obsevani s tumorsko dozo 50 do 65 Gy ($3/18 = 17\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 3,9$; d. f. = 1; $p < 0,05$). Histološka diferenciacija karcinoma ni imela vpliva na preživetje pri bolnikih, starih 50 let in manj, imela pa je močan vpliv pri bolnikih iznad 50 let: bolniki s slabo diferenciranim karcinomom so ozdraveli v 24 % ($9/38$), medtem ko nobeden od 14 bolnikov z dobro diferenciranim karcinomom ni preživel 5 let ($0/14 = 0\%$) ($\log$ rank, $X^2 = 9,9$; d. f. = 1; $p < 0,005$).

Med ženskami in moškimi ni bilo razlike v 5-letnem preživetju.

Bolniki z ugodno (neugodno) prognozo so bili približno enakomerno zastopani v obeh skupinah z različnim načinom zdravljenja. Edinole bolniki, obsevani s celotno tumorsko dozo 50–65 Gy so bili bistveno krepkeje zastopani ($p < 0,001$) v skupini z neprekinjenim obsevanjem.

Stadij Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Skupaj Total	(%)
T ₁	—	1/1	—	2/2	3/3	(100)
T ₂	—	1/2	0/1	0/3	1/6	(17)
T ₃	—	1/1	0/1	1/3	2/5	(40)
T ₄	—	0/2	—	1/3	1/5	(20)
Skupaj Total (%)	—	3/6 (50)	0/2 (0)	4/11 (36)	7/19 (37)	

Tabela 2 — 5-letno preživetje po T in N stadiju. Nedeljeno obsevanje

Table 2 — 5-year survival of patients related to T and N stage. Continuous radiation treatment

Stadij Stage	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Skupaj Total	(%)
T ₁	1/1	2/3	2/2	—	5/6	(83)
T ₂	2/3	1/2	—	1/5	4/10	(40)
T ₃	1/2	2/3	2/2	1/6	6/13	(46)
T ₄	2/9	2/2	1/3	1/6	6/20	(30)
Skupaj Total (%)	6/15 (40)	7/10 (70)	5/7 (71)	3/17 (18)	21/49 (43)	

Tabela 3 — 5-letno preživetje po T in N stadiju. Deljeno obsevanje

Table 3 — 5-year survival of patients related to T and N stage. Split-course radiation treatment

Enačba izoeftne premice je bila $TD = 1930 \cdot T^{0.31}$, kjer pomeni TD celotno tumorsko dozo, ki jo podelimo v času T.

Celice, ki so preživele prvi del obsevanja, podvojijo svoje število v $4,3 \pm 0,5$ dneva.

Pri prekinjenem obsevanju karcinoma epifarinksa smo morali povečati tumorsko dozo za $0,36 \pm 0,03$ Gy na dan premora, da smo dosegli enak učinek kot pri neprekinjenem obsevanju.

Učinek obsevanja na zdrava tkiva — Mukozitis, suha usta in izguba okusa so bile zgodnje težave pri obsevanju. Med premorom so te težave praktično izginile. Težave, ki jih je povzročal tumor, so se v premoru še nadalje zmanjšale. Pozni nezaželeni učinki so bili največkrat zobna karies s pomanjkanjem sline. Pri dveh bolnikih se je sluh občutno poslabšal zaradi zmanjšanja prehodnosti Eustachijevih tub. Pri dveh bolnikih se je pojavil Lhermittov znak, ki je pri enem bolniku izginil, pri drugem pa ne. Ocenjena doza na hrbtnjačo je bila pri prvem bolniku 46—50 Gy, pri drugem pa nad 64 Gy. Na splošno so bile težave po obsevanju izrazitejšje pri višjih dozah in večjih obsevalnih volumnih.

Diskusija — Rezultati zdravljenja bolnikov s karcinomom epifarinksa v opazovalnem obdobju pri nas so podobni, kot so jih dobili drugod (3, 4, 8, 9).

Pri naših bolnikih se prognoza ni povsem ujemala niti s T stadijem niti z N stadijem. O podobnih opažanjih poročajo tudi drugi (5, 6, 8, 9, 19). Pri nas bi to lahko pojasnili mogoče z razmeroma majhnim številom opazovanih bolnikov in z dejstvom, da v opazovanem obdobju nismo imeli na razpolago računalniške tomografije. Zatorej smo najbrž ocenili stadij včasih previsoko, včasih prenizko. Poleg tega je bilo med bolniki s T₂ in T₃ stadijem razmeroma več fiksiranih metastaz na vratu (N₃), kot jih je bilo pri bolnikih s tumorjem v stadiju T₄.

Pri prekinjenem obsevanju smo obsevali tumorje z višjo dozo kot pri neprekinjenem obsevanju. Pokazalo se je tudi, da smo z višjo tumorsko dozo obsevanja, ne glede na način obsevanja, dosegli več ozdravitev kot z nižjo. Kljub temu pa ni statistično pomembne razlike v rezultatih enega in drugega načina obsevanja. To je presenetljivi-

vo, saj je bila porazdelitev bolnikov po teži obolenja v obeh skupinah podobna. Potreba po večji dozi pri deljenem obsevanju bi teoretično lahko nastala iz dveh razlogov: a) tumorske celice, ki so preživele prvi del obsevanja, so bolj odporne proti obsevanju, b) med premorom se preživele tumorske celice delijo hitreje kot pred začetkom obsevanja.

Andrews (1) misli, da je malo verjetnosti, da bi se inherentna občutljivost celic med obsevanjem večala. Pretok krvi skozi tumor se lahko za nekajkrat zmanjša med kurativnim obsevanjem (26). S tem bi se zmanjšala oksigenacija in z njo občutljivost celic na obsevanje. Vendar so meritve pokazale (2), da je pa oksigenacija v tumorju v drugem delu obsevanja boljša kot pred obsevanjem. Vzrok za to je verjetno v tem, da obsevanje veliko učinkoviteje prizadene tumor kot pa njegovo žilje. Na sliki 3 lahko vidimo, da se število živih celic v tumorju zmanjša za približno milijonkrat v primerjavi z začetno vrednostjo, kar verjetno pojasnjuje boljšo oksigenacijo tumorskih celic v drugem delu obsevanja. Zato smo menili, da se je število tumorskih celic v premoru pomnožilo, in si tako razlagali potrebo po znižanju doze pri prekinjenem obsevanju.

Znižanje doze, ki je potrebno zaradi premora, smo ocenjevali s pomočjo regresijske linije, ki smo jo imenovali izoeftna premica zato, ker smo jo izračunali na podlagi podatkov za dozo in čas samo ozdravljivih tumorjev in ker so bili rezultati obeh načinov obsevanja enaki. Dobljeni nagib izoeftne premice za karcinom epifarinksa je podoben tistemu, ki smo ga dobili za laringealni karcinom (7), in nagibom izoeftnih premic, dobljenih za karcinome drugih lokalizacij (12, 14, 23, 24).

Izračunali smo, da znaša potrebno povečanje doze pri deljenem obsevanju na dan premora 0,36 Gy. Približno enako je potrebno povečati celotno tumorsko dozo na dan premora tudi pri karcinomu larinksa (7, 16). Če doze pri prekinjenem obsevanju ne zvišamo, so rezultati slabši kot pri neprekinjenem obsevanju (18).

Podvojitveni čas preživelih tumorskih celic, izračunan na opisani način, 4,3 dni, ve-

Ija za primer, če so vse celice klonogene. Če pa domnevamo, da je klonogenih le 1 % celic, je podvojitveni čas 5,4 dni. Ta čas je mnogo krajši kot je podvojitveni čas klinično vidnega tumorja. Morda bi skrajšanje podvojitvenega časa lahko obrazložili s tem, da imajo celice, ki so preživele prvi del deljenega obsevanja, ker jih je približno milijonkrat manj, mnogo boljše pogoje za življenje. Trajanje podvojitvenega časa v primeru prekinjenega obsevanja se ne razlikuje mnogo od tistega, ki ga opisujejo za recidive operiranih karcinomov po operaciji zgornjega prebavnega in respiratornega trakta (13).

Zaključki — Pri deljenem obsevanju mora biti celotna tumorska doza večja kot pri nedeljenem obsevanju, ker se med premorom tumorske celice, ki so preživele prvi del obsevanja, pospešeno množijo.

Deljeno obsevanje je primerno le pri oslabilih bolnikih, ki niso sposobni prestati nedeljenega obsevanja.

Povzetek

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v razdobju od 1963 do 1973 obsevali 74 bolnikov zaradi epidermoidnega karcinoma epifarinksa. Petletno preživetje je bilo 28/74 (38 %), čeprav je 6 bolnikov bilo obsevanih le paliativno.

Nizki tumorski stadij (T_1), starost do 50 let, celotna tumorska doza večja od 65 Gy in pri bolnikih, starejših od 50 let, slaba histološka diferenciacija, so bili statistično pomembni dobri prognostični dejavniki. Petletno preživetje bolnikov, obsevanih z deljenim obsevanjem (split-course) (21/49 = 43 %) se ni statistično pomembno razlikovalo od preživetja bolnikov, obsevanih z nedeljenim obsevanjem (7/19 = 37 %), čeprav so bili bolniki po stadiju, starosti in diferenciaciji približno enakomerno porazdeljeni v obe skupini z različnim obsevanjem, in čeprav je bilo v skupini z deljenim obsevanjem statistično pomembno več obsevanih s tumorsko dozo, večjo od 65 Gy.

S pomočjo izoeffektne premice ($TD = 1930 \times x T_0^{0.31}$) smo ugotovili, da je bilo potrebno zvišati celotno tumorsko dozo deljenega obsevanja za $0,36 \pm 0,3$ Gy na en dan premora zato, da je bil dosežen enak učinek obsevanja kot z nedeljenim obsevanjem. Povečanje doze je bilo potrebno zaradi pospešenega deljenja tumorskih celic v premoru deljenega obsevanja. Podvojitveni čas za celice, izračunan s pomočjo preživetne krivulje, je znašal $4,3 \pm 0,5$ dneva.

Literatura

1. Andrews R. J.: The radiobiology of human radiotherapy. Saunders, Philadelphia, 1968 (45).
2. Badib O. A., Webster J. H.: Changes in tumor oxygen tension during radiation therapy. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 8: 247—57, 1969.
3. Bedwinek J. M., Perez C. A., Keys D. J.: Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 45: 2725—9, 1978.
4. Baker S. R.: Nasopharyngeal carcinoma: clinical course and results of therapy. *Head Neck Surg.* 3: 8—14, 1980.
5. Bertelsen K., Andersen A. P., Elbrond O., Lund C.: Malignant tumours of the nasopharynx. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 14: 177—86, 1975.
6. Bohorquez J.: Factors that modify radio-response of cancer of the nasopharynx. *Am. J. Roentgenol.* 126: 863—76, 1976.
7. Budihna M., Škrk J., Šmid L., Furlan L.: Tumor cell repopulation in the rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 156: 402—8, 1980.
8. Cachin Y., Schwaab G., Sancho-Garnier H., Marandas P.: Clinical aspects and natural history of nasopharyngeal carcinoma in Western Europe. In: Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control (De-Th G., Ito Y. eds.) International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1978 (131—45). (IARC scientific publications; 20).
9. Cellai E., Chivacci A., Olmi P., Carcangiu M. L.: Carcinoma of the nasopharynx. *Acta Radiol. Oncol.* 21: 87—103, 1982.
10. Douglas B. G.: Implications of the quadratic cell survival curve and human skin reaction "tolerance doses" on fractionation and superfractionation dose selection. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 1143—53, 1982.
11. Everitt B.: Cluster analysis. Heinemann Educational Books, London, 1977 (21—3).
12. Fletcher G. H., Shukovsky L. J.: Isoeffect exponents for the production of dose response curves in squamous carcinomas treated between 4 to 8 weeks. *J. Radiol. Electrol.* 57: 825—7, 1976.
13. Galante E., Gallus G., Chiesa F., Bono A., Betoni I., Molinari R.: Growth rate of head and neck tumours. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18: 707—12, 1982.
14. Ghossein N. A., Bataini J. P., Ennuyer A., Stacey P., Krishnaswamy V.: Local control and site of failure in radically irradiated supraglottic laryngeal cancer. *Radiology* 112: 187—92, 1974.
15. Holsti L. R.: Clinical experience with split-course radiotherapy. A randomized clinical trial. *Radiology* 92: 591, 1969.
16. Holsti L. R., Salmo M.: Split-course radiotherapy of cancer of the larynx: ten years results of a randomized study. In: UICC conference on clinical oncology, Lausanne 1981. Book of conference abstracts. International Union Against Cancer, Geneva 1981, (38).
17. Marcial V. A., Hanley J. A., Davis L. W., Hendrickson F., Ortiz H.: Split-course radiation therapy of carcinoma of the base of the tongue: results of a prospective national collaborative

clinical trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 437—43, 1983.

18. Parsons J. T., Bova F. J., Million R. R.: A reevaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int. J. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1645-52, 1980.

19. Perez C. A., Ackerman L. V., Mill W. B., Ogura J. H., Powers W. E.: Cancer of the nasopharynx. *Cancer* 24: 1—17, 1969.

20. Peto R., Pike M. C., Armitage P. et al.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br. J. Surg.* 35: 1—39, 1977.

21. Ravnihar B., ed.: Cancer in Slovenia 1963—1978. Institute of Oncology, Ljubljana, 1966—1982.

22. Sambrook D. K.: Theoretical aspects of dose-time factors in radiotherapy technique. Part II. Time factors. *Clin. Radiol.* 14: 433, 1963.

23. Shukovsky L. J., Baeza M. R., Fletcher G. H.: Results of irradiation in squamous cell carcinomas of the glossopalatine sulcus. *Radiology* 120: 405-8, 1976.

24. Shukovsky L. J., Fletcher G. H.: Time-dose and tumour volume relationships in the irradiation of squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. *Radiology* 107: 621-6, 1973.

25. Sonquist J. A., Morgan J.: The detection of interaction effects. Survey research center monograph 35. 6th ed. University of Michigan, Ann Arbor, 1970.

26. Tanaka Y.: Regional tumours blood flow and radiosensitivity. In: Fraction size in radiology and radiotherapy (Sugaharata T., Revesz L., Scott O. C. A., eds.) Urban & Schwarzenberg, München, 1974, (13—18).

27. TNM classification of malignant tumours. 3rd ed. International Union Against Cancer, Geneva, 1982.

Naslov avtorja: Doc. dr. Budihna Marjan, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 61000 Ljubljana.

**ISPITIVANJE KARCINOEMBRIONALNOG ANTIGENA U SERUMU
PACIJENATA LEČENIH PONAVALJANIM HEMODIJALIZAMA**

**AN INVESTIGATION OF SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN
IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS**

Stefanović V., Grubor-Lajšić G., Lečić N.

Abstract — In 20 patients with chronic renal failure, 185 patients on maintenance hemodialysis and 11 kidney graft recipients the serum level of CEA was determined. A highly significant increase ($p < 0.001$) of CEA in patients on maintenance hemodialysis and a moderate increase ($p < 0.05$) in transplant patients was found. The increased CEA level is explained by an effect of uremia and disordered metabolism of CEA due to the hepatitis B virus infection, especially common in patients on chronic hemodialysis.

UDC: 616.61-008.64-085:616.006.6-097

Key words: hemodialysis, carcinoembryonic antigen

Orig. sc. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 399—402, 1986

Uvod — Učestalost malignih neoplazmi je značajno veća u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (8, 14), posebno u pacijenata lečenih ponavljanim hemodijalizama (4, 10, 14). I pored izveštaja koji govore o češćoj pojavi raka kod pacijenata koji se leče primenom veštačkog bubrega neophodna je šira potvrda. Međutim, nedvosmisleno je utvrđeno da je rak češći u pacijenata sa presađenim bubregom (4, 5, 13). Uremija značajno menja imuni sistem pacijenata i može da doprinese razvoju neoplazme (9). U pacijenata sa presađenim bubregom doživotna imunosupresija u cilju očuvanja kalemata povećava rizik od neoplazme.

Do sada nije bilo izveštaja o nivou tumorskih antigena u serumu pacijenata na hroničnoj hemodijalizi. Cilj ovog rada je da se u serumu pacijenata na hroničnoj hemodijalizi, u kojih je kliničkim metodama isključen tumor, odredi nivo karcinoembriionalnog antigena (CEA). Uporedo su ispitani pacijenti sa manjim stepenom bubrežne slabosti — u azotemiji, i pacijenti sa presađenim bubregom.

Materijal i metode — Ispitano je 185 pacijenata na programu hronične hemodijali-

ze u centrima Niš, Leskovac, Piroć i Kladovo. Prvo ispitivanje sprovedeno je 1981. godine kod svih ispitanika, dok su kod 45 pacijenata izvršena ponovljena određivanja CEA 1982. i 1983. godine. CEA je određen takođe kod 20 pacijenata u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, sa serumskim kreatininom od $202\text{--}635\text{ }\mu\text{mol/l}$, srednja vrednost $355 \pm 137\text{ }\mu\text{mol/l}$. Ispitano je i 11 pacijenata sa presađenim bubregom 6—72 meseca nakon kalemljenja. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 45 zdravih osoba oba pola, zapošljenih u centrima za hemodijalizu.

Periferna krv je centrifugirana na 3000 o/min a izdvojeni serum zamrzavan na -20°C do određivanja. CEA je određivan radioimunološkom analizom (RIA), korišćenjem komercijalnog testa firme CIS International.

CEA-CEAK-PR je direktni kompetitivni test za određivanje CEA u serumu ili plazmi. CEA korišćen u ovom testu dobijen je iz hepatičnih metastaza raka kolone. Princip određivanja se zasniva na kompetitivnom vezivanju obeleženog ^{125}J CEA i CEA u uzorku (standardu ili serumu) za ograničen broj mesta vezivanja CEA antitela. Po-

sle inkubacije i odvajanja slobodne od vezane faze metodom sekundarnog antitela, određuje se količina oboježenog CEA vezanog za antitela, koja je obrnuto proporcionalna količini neobeženog CEA prisutnog u uzorku.

HBs i HBe antigen, antitela s, e i c hepatitis B virus infekcije, određeni su kod 155 pacijenata RIA metodom, kompletima firme Abbott. Statistika — izračunate su srednje vrednosti $\pm$ standardna devijacija (SD) ili $\pm$ standardna greška (SG). Statistička značajnost procenjena je Student testom. Korelacija pojedinih vrednosti CEA dobivenih dvema metodama izvršena je regresivnom analizom.

Rezultati — Rezultati su izloženi sumarno u tabeli 1. Srednje vrednosti CEA u pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom su više nego u kontrolnoj grupi, međutim, ne postoji statistička značajnost. U pacijenata na hroničnoj hemodijalizi, u sve tri godine ispitivanja, povećanje nivoa CEA je statistički visoko značajno ($p < 0,001$). Nema razlike u nivou CEA, po godinama ispitivanja. CEA je značajno povišen i u pacijenata sa presađenim bubregom ($p < 0,05$). Ako se gornja granica nor-

male fiksira na srednju vrednost ± 2 SD, tj. 21,5 $\mu\text{g/l}$, onda samo jedna osoba iz kontrolne grupe ima povišenu vrednost. Od 20 pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom 5 (25 %) ima povišen CEA, a od 11 transplantiranih bolesnika CEA je povišen u 3 (27 %).

Na slici 1 analiziran je uticaj dužine dijalize na nivo CEA. Srednja vrednost CEA ne razlikuje se značajno u pojedinim grupama. Povišen CEA nađen je kod 20 (43,5 %) pacijenata koji se dijaliziraju do godinu dana, 43 (47,2 %) pacijenata na dijalizi od 1—3 godine i kod 25 (52 %) pacijenata na dijalizi duže od 3 godine.

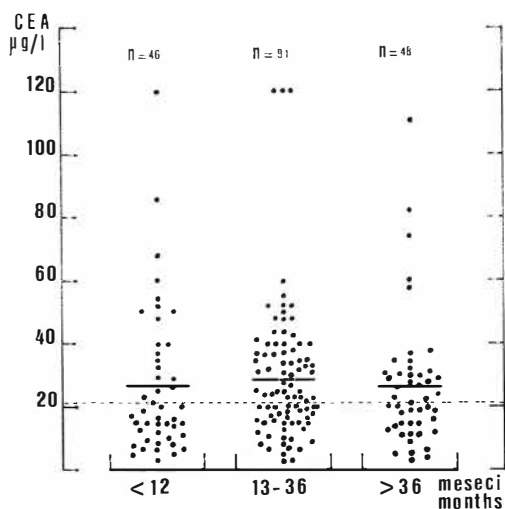
Uticaj osnovne bolesti na nivo CEA u serumu pacijenata na hroničnoj hemodijalizi, dat je na slici 2. Pacijenti su podeljeni u četiri grupe zavisno od toga da li je osnovna bolest glomerulonefritis (GN), pijelonefritis (PN), endemska nefropatija (EN), ili druge bubrežne bolesti (DBB) — policistična bolest bubrega, dijabetična nefropatija i dr. Srednja vrednost CEA nešto je viša u pacijenata sa EN, međutim, nema statistički značajne razlike prema grupama ispitanika. Povišen CEA nađen je kod 34 (54,8 %) pacijenata sa glomerulonefritismom, 25

Grupa Group	Broj ispitanika No of patients	CEA — CIS $\mu\text{g/l} \pm \text{SG}$
Kontrola Control	45	$9,3 \pm 0,9$
Hronična bubrežna insuficijencija Chronic renal failure	20	$12,7 \pm 2,6$
Pacijenti na hemodijalizi Hemodialysis patients		
1981.	185	$28,4 \pm 1,3^{**}$
1982.	45	$24,5 \pm 2,8^{**}$
1983.	45	$27,2 \pm 2,3^{**}$
Pacijenti sa kalemom bubrega Kidney graft recipients	11	$15,4 \pm 2,2^*$

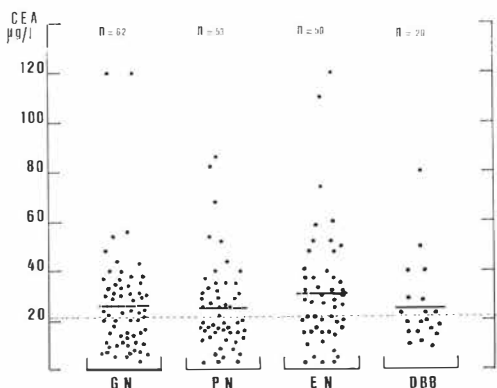
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Tabela 1 — Nivo CEA u serumu pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i kalemom bubrega

Table 1 — CEA levels in the sera of patients with chronic renal failure and kidney graft recipients

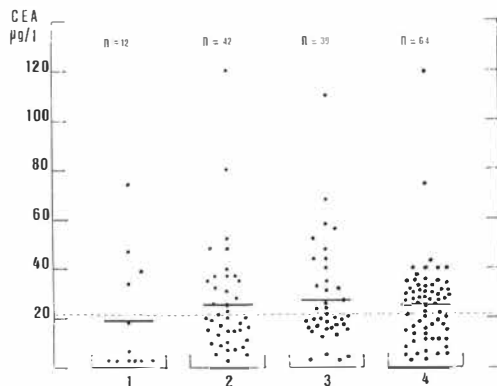


Slika 1 — Uticaj dužine lečenja hemodijalizom na nivo CEA. Puna crta predstavlja srednju vrednost, a isprekidana normalnu vrednost + 2 SD
Fig. 1 — The effect of the length of hemodialysis treatment upon the CEA level. Solid line represents mean value, a broken line represents value + 2 SD



Slika 2 — Uticaj osnovne bolesti na nivo CEA u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi

Fig. 2 — The effect of underlying kidney disease upon CEA level in patients on maintenance hemodialysis



Slika 3 — Markeri hepatitisa B virus infekcije i nivo CEA u serumu pacijenata na hemodijalizi. 1 — odsustvo bilo kog markera; 2 — HBsAg pozitivni pacijenti; 3 — HBeAg pozitivni pacijenti; 4 — prisutna antitela HBs i HBe

Fig. 3 — Markers of hepatitis B virus infection and serum CEA level in patients on maintenance hemodialysis. 1 — none HB virus marker; 2 — HBsAg positive patients; 3 — HBeAg positive patients; 4 — patients with HB virus antibodies s and e

(47,2 %) pacijenata sa pijelonefritismom, 28 (56 %) pacijenata sa endemskom nefropatijom i 9 (45 %) pacijenata sa drugim bubrežnim bolestima bubrega.

Posebno je u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi analiziran odnos markera hepatitisa B virus infekcije i nivoa CEA (slika 3). Analizirane su četiri grupe pacijenata: 1 — odsustvo bilo kog markera; 2 — HBsAg po-

zitivni; 3 — HBeAg pozitivni; 4 — prisutna antitela HBs i HBe. Srednje vrednosti CEA ne razlikuju se značajno u ispitivanim grupama. Povišene vrednosti CEA nađene su kod 4 (33,3 %) ispitanika grupe 1, 18 (42,8 %) ispitanika grupe 2, 16 (41 %) ispitanika grupe 3, i 37 (57,8 %) ispitanika grupe 4.

Diskusija — CEA je otkriven 1965. godine u karcinomu kolona (3). Opisan je u brojnim neoplastičnim oboljenjima kolona, pankreasa, dojke, bronha i dr. (1, 7, 12). Međutim, može se naći i u nemalignim inflamatornim oboljenjima, kao što je alkoholna ciroza jetre (6, 11). Kako se CEA metaboliše u jetri pretpostavljeno je da se pri akutnom hepatocelularnom zapaljenju povećava nivo CEA u serumu. Gitnick i Molnar (2) su ustanovili da je CEA često indikator razvoja hepatitisa javljajući se ranije nego povišenje SGPT. Takođe je nađeno da je serum pacijenata sa non-A i non-B hepatitisom često CEA pozitivan. Hepatitis je vrlo čest u pacijenata na hemodijalizi i samo 18 od 185 naših ispitanika sa hronične hemodijalize nije imalo kontakt sa virusom B (odsustvo antigena i antitela). Otuda se povišenje CEA, nađeno u naših pacijenata na hemodijalizi, može bar delom objasniti hepatitis B-virus infekcijom. Koliko je udeo non-A non-B hepatitisa ne može da se proceni jer je njegovo dokazivanje, bar za sada, nedovoljno egzaktno.

Povećanje CEA u pacijenata u azotemiji, a takođe u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi može da se objasni uticajem uremije. Do sada je bilo nekoliko saopštenja o češćoj pojavi neoplazmi pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i onih na hroničnoj hemodijalizi. Ovi početni nalazi zahtevaju potvrdu na većem broju slučajeva. Herr i sar. (4) su uporedili učestalost neoplazmi u 499 pacijenata na dijalizi i 121 primaoca kalemata bubrega. Do razvoja neoplazmi je došlo u 15 pacijenata na hroničnoj hemodijalizi (3 %) i 6 primaoca kalemata (4,9 %), što značajno prevazilazi učestalost u opštoj populaciji istog uzrasta. Do smrtnog ishoda je došlo kod 10 pacijenata na dijalizi (67 %) i 1 primaoca kalemata (16 %). U pacijenata na hemodijalizi najčešće su neoplazme mezenhimnog porekla

dok je u pacijenata sa presađenim bubrežnom najčešći površni rak kože. Razlike u tipu tumora i smrtnosti objašnjene su različitim uticajem imunosupresije — endogene uremija u pacijenata na hemodijalizi a medikamentozna u transplantiranih bolesnika.

U ovom radu je dokazano da osnovna bubrežna bolest, koja je dovela do propadanja parenhima i hemodijalize, nema značajnu ulogu u povišenju CEA. Dužina lečenja hemodijalizom, takođe, ne utiče na povišenje CEA.

Pacijenti na hemodijalizi su anemični i često primaju krv. Opisano je da se davanjem HBsAg negativne, CEA pozitivne krvi, često prenosi hepatitis ili hronično CEA nosilaštvo (2). Moguće je da je povećanje CEA, u nekih od naših pacijenata, nastalo na ovaj način.

Zaključak — Sprovedenim ispitivanjima ustanovljeno je statistički značajno povišenje CEA u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi i primalaca kalema bubrega. Povišenje CEA objašnjeno je delovanjem uremije i poremećajem metabolizma ovog antigena u jetri zbog hepatitisa B virus infekcije kojom su posebno izloženi pacijenti na hroničnoj hemodijalizi.

Sažetak

U serumu 20 pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, 185 pacijenata na hroničnoj hemodijalizi i 11 osoba sa presađenim bubrežnom, određen je nivo CEA. Nađeno je visoko značajno povišenje ($p < 0,001$) CEA u pacijenata na hemodijalizi a umereno povišenje ($p < 0,05$) u pacijenata sa presađenim bubrežnom. Povišenje CEA objašnjeno je delovanjem uremije i poremećajem metabolizma CEA u jetri nastalog zbog hepatitisa kome su posebno izloženi pacijenti na hroničnoj hemodijalizi.

Literatura

1. Le Gerfo P., Krupey J., Hansen H. J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 285: 138—141, 1971
2. Gitnick G. L., Molnar I. G.: Carcinoembryonic antigen: transmission by blood products. *Cancer* 42: 1568—1573, 1978.
3. Gold P., Freedman S. O.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 121: 439—459, 1965.
4. Herr H. W., Engen D. E., Hostetler J.: Malignancy in uremia in dialysis versus transplantation. *J. Urol. (Baltimore)* 121: 584—586, 1979.
5. Hoover R., Fraumeni J. F.: Risk of cancer in renal — transplant recipients: *Lancet* ii: 55—57, 1973.
6. Khwo S. K., Mac Kay I. R.: Carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas. *J. Clin. Pathol.* 26: 470—475, 1973.
7. Krebs B., Turchi P., Bonet C., Schneider M., Lalanne C. M., Namer M.: Carcinoembryonic antigen assay in breast and bronchus cancers. *Europ. J. Cancer* 13: 375—376, 1977.
8. Matas A. J., Simmons R. L., Kjellstrand C. M., Buselmeier T. J., Najarian J. S.: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1: 883—886, 1975.
9. Merrill J. P.: The immunologic capability of uremic patients. *Cancer Res.* 28: 1449—1454, 1968.
10. Miach P. J., Dawborn J. K., Hipell J.: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. *Clin. Nephrol.* 5: 101—104, 1976.
11. Moore T., Dhar P., Zamacheck N., Ambrose K., Gottlieb, Zupchick H.: Carcinoembryonic antigen (s) in liver disease. *Gastroenterology* 63: 88—94, 1972.
12. Moore T. L., Kupchik H. Z., Marcon N., Zamcheck N.: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am. J. Dig. Dis.* 16: 1—7, 1971.
13. Penn I., Starzl T. E.: Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14: 407—417, 1972.
14. Sutherland G. A., Glass J., Gabriel R.: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 18: 182—184, 1977.

Adresa autora: Dr Vladislav Stefanović, Institut za nefrologiju i hemodijalizu, Braće Taskovića 48, 18000 Niš.

**MOGUĆNOSTI ZAŠTITE GONADA U MUŠKARACA
PRI TELEKOBALTNJOJ TERAPIJI MALIGNOMA TESTISA**

**THE POSSIBILITIES OF GONADAL PROTECTION IN RADIOTHERAPY
OF TESTICULAR MALIGNANCY**

Pavlović P., Lovasić E., Krenajz B., Stipčić-Šolić N.

Abstract — The increasing survival among young patients with malignant tumours of testis treated by Co-60 teletherapy had stimulated the authors to study the importance of gonadal irradiation and their protection.

During the radiotherapy the authors protected the normal testis displacing it outside the field of irradiation and by using the 2 cm thick lead protection.

In a group of 59 treated patients with testicular malignancies they found that with the regular protection the gonadal doses were significantly reduced (75—110 cGy). Observing some young patients the permanent genetic damage have not been found and they had normal sexual activities as well as the healthy descents in some cases.

This report includes only a small group of patients and because of the importance of problem suggests an extended study in several oncological institutions.

UDC: 616.68-006.6:615.849.114

Key words: testicular neoplasms-radiotherapy, radiation protection, genitalia male

Profess. paper

Radiol. Jugosl. 20(4) 403—405, 1986

Uvod — Šira primjena visokovoltazne radioterapije u liječenju tumora donjeg abdomena u blizini ili na jednom od reproduktivnih organa tijekom proteklih decenija, naglasila je problem ne samo somatske, nego osobito gonadalne zaštite pri ozračivanju. Broj mladih ljudi koji ozdrave nakon takvog zračenja stalno je u porastu, samim time još je bitnije da se omogući i njihov povratak u normalne životne djelatnosti kako na poslu, tako i u obiteljskom životu.

Upravo visokovoltazna radioterapija, kao i telekobaltno zračenje, pored brojnih drugih prednosti posjeduju i svojstvo da je komponenta raspršenog zračenja u dubini od 10 cm (prosječna dubina ozračivanja u tijelu) skoro tri puta manja nego li kod primarnog snopa dubinske rendgenske terapije (3, 5). Na taj je način djelomično olakšana zaštita određenih organa, pogotovo gonada, a uz to se primijenjuju i posebne tehnike zračenja zdjeličnog pojasa. Primjena obrnutog Y polja uz olovnu zaštitu testisa smanjuje dozu njihovog ozračivanja i za 50 % (2). Na zaštićenom testisu se ipak u toku zračenja, obično frakcionirano tijekom četiri tjedna, kumulira doza od 100

do 200 cGy (1). Takve doze neće izazvati ireverzibilno oštećenje testisa, kao što se dešava kod jednokratnog ozračivanja dozom od 400 cGy i više.

Danas je uobičajeno da se kod mladih osoba oba spola provede dobra gonadalna zaštita u toku zračenja. Naime, ispitivanja koja bi prikazala točnu dozu ozračivanja gonada prilikom različitog zračenja donjeg abdomena još nisu vršena. Posljednjih godina na to se nadovezuje i štetan utjecaj kemoterapije na gonade, pa je potrebno taj utjecaj razlučiti od utjecaja zračenja, a isto tako i mogućnosti sprovođenja zaštitnih mjera (6, 8).

Od brojnih malignih oboljenja gdje se u toku radioterapije ozračuju i gonade, za naše ispitivanje odabrali smo naročito aktuelne tumore testisa.

Materijal i metode — U razdoblju od petnaest godina (1968.—1983. godine) na našem zavodu liječeno je zračenjem 59 bolesnika sa različitim malignim tumorima jednog testisa.

Prema životnoj dobi raspodijelili smo ih u dvije skupine. Starije od 40 godina, kak-

vih je bilo 19, isključili smo iz daljnje ispitivanja. U skupini od 40 bolesnika mlađe životne dobi učestalost je bila slijedeća:

od 1—10 godina starosti 1 bolesnik
od 11—20 godina starosti 3 bolesnika
od 21—30 godina starosti 17 bolesnika
od 31—40 godina starosti 19 bolesnika

Prema patohistološkoj dijagnozi nakon operativnog zahvata, u ovoj skupini bilo je 17 seminoma, a u ostala 23 slučaja različite vrste karcinoma, malignih teratoma, te sarkoma najčešće rotundocelularnog tipa.

Zračenje smo vršili pomoću Co-60 teleterapijskog uređaja tipa »THERATRON B« s aktivnosti izvora od 3000—4000 Ci. Direktnim poljem obuhvatili smo operativno polje odstranjenog testisa i istostrane prepone, dakle veoma blizu zdravog testisa.

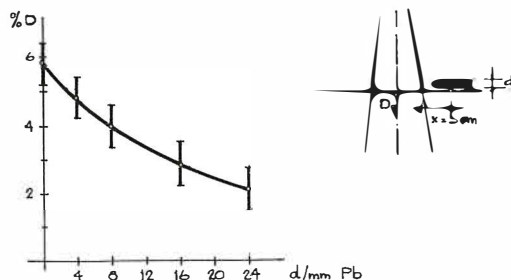
U nastavku tog polja sa dva veća suprotna polja obuhvatili bi središnji dio abdomena sa limfnim putevima i žlijezdama sve do dijafragme.

Doze zračenja za seminome bile su 3000 do 3600 cGy tijekom četiri dana, a za karcinome, teratome i ostale malignome do 5000 cGy tijekom 6 tjedana. Kod svake seanse zračenja naročito se je pazilo da se zdravi testis prebaci i što više odmakne prema drugoj nozi, a zatim pokrije širokim olovnim zaštitnikom debljine 2 cm.

Petogodišnje preživljavanje u oboljelih od seminoma imali smo kod 11 bolesnika ili 64,7%, a kod ostalih bolesnika samo u 9 slučajeva ili 39,1%. Ovdje moramo napomenuti da za četvrtinu bolesnika iz drugih regija nemamo podatka jer nisu kasnije dolazili na kontrole u naš zavod.

Rezultati — Da bi se ustanovila efikasnost zaštite preostalog testisa, izvršeno je niz ispitivanja atenuacije sekundarnog zračenja u zavisnosti od niza uvjeta zračenja, a naročito zavisno o debljini olovne zaštite. Ispitivanja su vršena pomoću ionizacijske komore volumena 0,2 cm³ uz standardne karakteristike našeg telekobalnog uređaja (7, 10, 12) (slika 1)

Prema prikazanoj krivulji na slici 1 uočava se da uz olovnu zaštitu od 20 mm doza u točki koja je udaljena 3 cm od ruba zračenog polja iznosi samo 75—110 cGy, što



Slika 1 — Atenuacija raspršenog zračenja na udaljenosti 3 cm od ruba zračne površine u ovisnosti o debljini olovne zaštite

Fig. 1 — Attenuation of scattered beam in lead measured in distance 3 cm from the edge of the primary beam

neće izazvati ni privremenu sterilnost. Treba navesti da bi pri dozama od 3000—5000 cGy, premda fracioniranim, testis bez zaštite primio je od 180—300 cGy, dakle doze koje ipak izazivaju privremenu sterilnost.

Retrogradnim ispitivanjem pokušali smo ispitati u kojoj su mjeri održane normalne funkcije gonada u naših bolesnika iz fertilne grupe. Ispitivanje je bilo teško i delikatno, obzirom na kooperabilnost bolesnika, te ih više iznosimo u vidu zapažanja.

Podatke smo dobili za 11 bolesnika. Functio coiundi nakon zračenja kod svih ovih je bolesnika bila normalna. Niti jedan bolesnik nije navodio bilo kakvu smetnju u seksualnoj sferi i odnosajima sa partnerkama — suprugama.

Spermatogrami, ispitivani u nekoliko slučajeva, nisu pokazivali bitnije promjene. Dapače, dva mlada bolesnika su nakon nekoliko godina (3—5 godina pa i više) dobili po dvoje potpuno normalne i zdrave djece, a kod trećeg bolesnika supruga je zatrudnjela, ali pobacila u toku trudnoće. Ostali ispitanici su već imali djecu prije nastanka tumora, pa prema njihovim navodima nisu imali potrebe za daljnjim potomstvom.

Diskusija — Sve veća preživljenost bolesnika mlađe životne dobi zračenih zbog malignih tumora u blizini ili na samim reproduktivnim organima aktualizirala je problem gonadalnog ozračivanja i mogućnosti zaštite (9, 11).

Prema nekim autorima kod testikularne doze od 100 cGy potpuni oporavak sperma-

togeneze nastupa za 9—18 mjeseci, a kod doze od 200—300 cGy treba preko dvije godine. Zato se kod uobičajenih tehnika zračenja malignih tumora donjeg abdomena mora osobito kod mladih osoba redovno primjenjivati maksimalna zaštita gonada.

Danas još uvijek nema dovoljno radova s ispitivanjima o smanjenoj fertilnosti, genetskim oštećenjima i karcinogenezi u bolesnika koji su izlječeni nakon radioterapije. Zato su i doze potrebne da izazovu trajnu sterilizaciju testisa ili ovarija prema Lushbaughu tako različite da neminovno zahtijevaju istraživanje ovog veoma teškog i delikatnog problema (4).

Zaključak — Tijekom primjene telekobaltne terapije malignih tumora donjeg abdomena ili jednog reproduktivnog organa u fertilnoj dobi potrebno je sprovoditi redovitu i maksimalnu zaštitu gonada. Tako je kod malignoma jednog testisa jačim pomakom i olovnom zaštitom drugog testisa moguće znatno reducirati dozu njegova ozračenja. Prema našim ispitivanjima s olovnom zaštitom od 2 cm uz standardno doziranje (3000—5000 cGy) zdravi testis primi u tom slučaju svega 75—110 cGy frakcionirano tijekom 4—6 tjedana. Ta doza ne izaziva značajna genetska oštećenja, što smo utvrdili i kod jedne manje skupine naših bolesnika sa malignomom jednog testisa.

Interesi za točna saznanja o mogućim genetskim oštećenjima uslijed zračenja, kao i najnovijem utjecaju kemoterapije bez sumnje su veliki poticaj za daljnja još opsežnija ispitivanja.

Sažetak

Sve veća preživjelost bolesnika sa malignim tumorima jednog testisa mlađe životne dobi koji su primali telekobaltnu terapiju potakla je autor na proučavanje važnosti gonadnog ozračivanja i mogućnosti njihove zaštite. Pri tom zračenju autori zaštićuju zdravi testis pomakom od polja zračenja i olovnom zaštitom od 2 cm. Ispitivanjima su ustanovili da je primljena gonadna doza značajno reducirana (na 75—110 cGy) pri sprovođenju redovite zaštite koja je vršena i kod 59 liječenih bolesnika sa tumorom testisa. Kod nekih mlađih bolesnika zapaženo je da nakon zračenja nisu nastupila trajnija genetska oštećenja što se je manifestiralo njihovim normal-

nim seksualnim aktivnostima kao i zdravim potomstvom u nekoliko slučajeva.

Obzirom da se radi o naknadnim ispitivanjima koja su obuhvatila manju skupinu bolesnika a zbog važnosti ovog problema potrebno je da se ova ispitivanja koordinirano sprovedu u širem opsegu i u više institucija.

Literatura

1. De Vita V. C., Hellman S., Rosenberg S. A.: *Cancer — principles and practice of oncology*, Lippincott comp., Philadelphia, 1982.
2. Jackson H. L., Haas A. C., Sooby D. et al.: The gonadal exposure of boys and young men treated with inverted "Y" fields: Its reduction and genetic significance. *Radiology* 96: 181, 1979.
3. Lalanne C. M., Tubiana M.: Principes généraux de la radiothérapie de haute énergie des cancer. *Rev. praticien*, XVI/11: 1421, 1966.
4. Lushbaugh C. C., Casarett G. W.: The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy. A review. *Cancer* 37: 1111, 1976.
5. Martin J., Burg C.: Notions sur les effets somatiques et génétiques des radiations ionisantes. *Rev. praticien*, XVI/11: 1389, 1966.
6. Matus-Ridley M., Nicosia S. V., Meadows A. T.: Gonadal effects of cancer therapy in boys. *Cancer* 55: 2353, 1985.
7. McGovern J. M., Keyes W. I., Brown L. D.: Reducing electron contamination of cobalt — 60 teletherapy beam. *Brit. J. Radiol.* 52: 748, 1979.
8. Nicosia S. V., Matus-Ridley M., Meadows A. T.: Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 55: 2364, 1985.
9. Petrić T., Rerevski M., Stojanović D., Ljubenović Ž.: Zaštita gonada u radiografiji karlice. *Radiol. Jugosl.* 12: 281, 1978.
10. Smith C. W., Sutherland W. H.: Electron contamination of telecobalt beam. *Brit. J. Radiol.* 49: 562, 1976.
11. Stefanov A., Velkov K., Evtimovski M.: Problemi zaštite kritičnih organa kod teleterapije Co-60. *Radiol. Jugosl.* 7: 285, 1973.
12. Stipčić-Šolić N.: Raspršeno zračenje telekobaltnog uređaja. *Zbornik radova XX simpozija fizičara za medicinsku fiziku, SFRJ, str. 48—54, Rijeka, 1983.*

Adresa autora: Prof. dr Predrag Pavlović, Zavod za radioterapiju i onkologiju Kliničkog bolničkog centra — Rijeka.

RADIOLOGIJA PROBAVNOG KANALA

Branko Plavšić

Školska knjiga, 1986 god., 284 str., cena 4500 dinara.

Knjiga predstavlja prvi savremeni udžbenički prikaz radiološke dijagnostike probavnog trakta u nas. Radi boljeq razumevanja patoloških promena, autor je ukratko opisao radiološku anatomiju i fiziologiju motiliteta pojedinih organa, zatim metodologiju radiološke dijagnostike a najveći prostor knjige je posvetio radiološkoj patologiji organa probavnog trakta, od ždrela i jednjaka, kardijske i želuca, dvanaestnika i tanog creva, ileocekalne regije i kolona. Metodologija pregleda ovog dela digestivnog trakta uglavnom bazira i dalje na klasičnim metodama od nativnog snimka i pregleda barijumske kontrastnim sredstvom sa raznim modifikacijama pregleda enteroklizom, dvostrukim kontrastom i farmakodijagnostičkim sredstvima. Autor je ukratko opisao i druge komplementarne i ređe upotrebljavane metode kao ultrazvuk, kompjuterizovanu tomografiju, arteriografiju, limfografiju, radioizotopsku dijagnostiku kao i interventne metode. Vredno je spomenuti i odvojen prikaz metodologije pregleda probavnog trakta kod dece ispod četiri godine.

Autor kritički opisuje simptomatologiju pojedinih patoloških supstrata, sa diferencijalnom dijagnozom promena, konfrontirajući mišljenja i drugih autora, napominjući da su morfološke promene često puta nespecifične da bi se mogla sigurno odrediti njihova etiologija bez biopsije i mikroskopske analize. Najvažnije promene su popraćene vrlo dobro reprodukcijom originalnih rendgenskih snimaka, retko posuđenih i od drugih autora, a među njima ima i ređe viđenih u medicinskoj literaturi. Praktično nije propušteno, a da se barem telegrafski ne spomene, ni jedan patološki entitet kod pojedinih organa, od kongenitalnih do vaskularnih, hormonskih, inflamatornih, neoplastičnih i drugih oboljenja.

Autor je koristio vrlo obimnu medicinsku literaturu domaćih i stranih autora, uglavnom naj-savremenijih do 1985. godine. Literatura je citirana posle svakog poglavlja posebno.

Autor je klinički radiolog koji se pretežno bavio radiodijagnostikom probavnog trakta sa dugogodišnjim iskustvom i očito pratio pomno medicinsku literaturu iz te oblasti. Knjiga je rezultat njegovog dugogodišnjeg rada u saradnji sa kliničarima, u prvom redu gastroenterolozima i patolozima. Iako je autor strogo ograničen na radiološku dijagnostiku, knjiga bi sigurno dobila kvalitet više da je u saradnji bar u ograničenom obimu zastupljena komparativna gastroenterološka endoskopija da se kod nekih radioloških morfoloških promena dobije bolji direktnoskopski uvid u izgled tih promena.

Ova knjiga je ispunila jedan prazan prostor u našoj udžbeničkoj medicinskoj publicistici, čita se lako jer je pisana razumljivim stilom,

iako ponekad neki domaći termini odudaraju od uobičajenih. Ona je namenjena u prvom redu studentima medicine u delovima dijagnostike bazičnih metoda i bolesti probavnog trakta, zatim postdiplomcima i to u prvom redu specijalizantima radiologije i interne medicine. Verujem da će i specijalisti radiologije i drugih kliničkih disciplina moći da u knjizi nađu potsetnik za neke probleme u efemernom praktičnom radu i široki izbor literature za detaljnije analize i mišljenja u ovoj oblasti. Prof. dr Stanko Ledić

POSTGRADUATE COURSE ON OESOPHAGEAL CANCER (ESO)

Budimpešta, 18. do 20. avgusta 1986

Tečaj spada u vrstu mnogih postdiplomskih tečajev, ki jih v Milanu in v drugih mestih Evrope organizira ESO (European School of Oncology). ESO je nedržavna in neprofitna organizacija s sedežem v Milanu, ki izobražuje strokovnjake iz zahodne in vzhodne Evrope. Vsebinsko sestanka je po predhodnih vprašanih slušateljev sestavljal vodja tečaja, kirurg, prof. dr. R. Giuli iz Pariza. Slučajno ali namenoma je bil tako dan večji poudarek kirurškemu zdravljenju, medtem ko so bila ostala področja (radioterapija, kemoterapija) slabše zastopana. Program je bil sestavljen po že ustaljenem načinu: od epidemiologije, dijagnostike, vse do zdravljenja. Posebno vrednost sestanka so predstavljale diskusije, v katerih je blestel prof. dr. R. Giuli: vse komentarije je spremljal z dokumentiranimi podatki.

Rak požiralnika je obolenje, ki ima često že ob diagnosticiranju lokalne in/ali oddaljene zasevke. Zaradi tega so se posamični načini zdravljenja pokazali manj uspešni, boljše rezultate dobimo s kombiniranim načinom zdravljenja, toda le pri bolnikih v študiji. Kombinirano zdravljenje še vedno ni priporočljivo kot rutinsko zdravljenje.

Na tečaju smo obdelali obsežno problematiko raka požiralnika, vendar se je prav zaradi obširnosti (in mnogih nedokončanih študij) končal brez čvrstih in ozko usmerjenih zaključkov — ostaja vtis, da rak požiralnika lahko razdelimo v le dve veliki skupini: v zgodnji (early) rak in ostale raka požiralnika. Bolnike prve skupine lahko diagnosticiramo le v pokrajinah z visoko pojavnostjo obolenja (npr. LR Kitajska) in tudi uspešno operativno zdravimo (takih bolnikov je v Evropi malo). Za ostale bolnike pride najčešče v poštev kombinirano zdravljenje (operacija, radioterapija, kemoterapija), izbira najbolj ugodnega načina pa je odvisna od poteka obolenja in določeni zdravstveni ustanovi. Pri napredovanih rakah izgleda, da omogoča najugodnejše rezultate kombinacija obsevanja in kemoterapije (platinol, 5 FU).

V sosednjem prostoru je istočasno potekal podoban ESO tečaj o prehrani rakavega bolnika. Škoda, da ta problematika ni bila intenzivneje predstavljena na našem tečaju — vendar so nas organizatorji oskrbeli z zajetno in izbrano literaturo in tako uspešno nadomestili to pomanjkljivost.

T. Benulić

Dvije doze po 120 mg na dan

Garamycin*

gentamicin injekcije 120 mg/1,5 ml

Kada je otežana trokratna primjena, Garamycin se može dati u dvije doze po 120 mg na dan (na 12 sati).

Liječenje Garamycinom svakih 12 sati:

- smanjuje rizik za bolesnika pri iv. primjeni jer je smanjen broj injekcija u jednom danu
- za trećinu smanjuje posao medicinskog osoblja
- za trećinu smanjuje potrošnju šprica i igala za injiciranje

- Visoko djelotvoran u liječenju sistemskih i lokaliziranih infekcija
- Sigurnost liječenja uz pravilnu primjenu
- 20-godišnje kliničko iskustvo
- 30 međunarodnih simpozija
- 10 tisuća i više publiciranih kliničkih izvještaja
- 40 miliona i više liječenih bolesnika

Oprema

10 ampula po 20 mg/2 ml
10 ampula po 80 mg/2 ml
10 ampula po 120 mg/1,5 ml

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



**KRKA, tovarna zdravil, n. sol. o.,
Novo mesto**

BAKTERICIDNI KEMOTERAPEUTIK SA SNAŽNIM DJELOVANJEM
NA OBLIGATNE ANAEROBE I PROTOZOE

EFLORAN[®] (metronidazol)

iv. infuzija 500 mg

tablete 400 mg

- široki spektar djelovanja koji obuhvaća obligatne anaerobe i protozoe
- brzo baktericidno djelovanje
- djelotvoran prema anaerobima koji su rezistentni na antibiotike
- ne dovodi do rezistencije bakterija
- dobra distribucija u tkiva i tjelesne tekućine, osobito u CČZ
- u terapijskim dozama netoksičan i gotovo bez popratnih pojava
- mogućnost liječenja trihomonijaze samo jednokratnom dozom
- Krkina sinteza i tehnologija

Indikacije

- **liječenje i sprečavanje anaerobnih infekcija**
- ulcerozni gingivitis
- infekcije izazvane *Trichomonasom* u oba spola
- amebijaza
- lamblijaza

Terapiju anaerobnih infekcija obično započinjemo intravenskom aplikacijom Eflorana kao polaganom intravenskom infuzijom. Parenteralnu terapiju treba promijeniti u oralnu čim je moguće.

Osobito želimo naglasiti mogućnost jednostavnog i pouzdanog liječenja trihomonijaze samo jednokratnom dozom:

5 tableta u jednokratnoj dozi ili 2 tablete ujutro i 3 tablete uvečer.

Neophodno je istodobno liječiti oba partnera.

Oprema

10 tableta po 400 mg metronidazola

bočica od 100 ml (500 mg) metronidazola za iv. infuziju.

Za detaljne informacije i literaturu obratiti se proizvođaču!



Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

Blokira dopaminske receptore u predjelu gornjeg gastrointestinalnog trakta i hemoreceptorskoj okidačkoj (»trigger«) zoni, ne prelazeći hematoencefalnu barijeru.

Tametil*

(domperidon)

digestivni regulator i antiemetik

Indikacije

- digestivni poremećaji koji su uzrokovani prepolaganim pražnjenjem želuca ili ezofagealnim refluksom (mučnina, povraćanje, žgaravica, podrigivanje, meteorizam, osjećaj napetosti u abdomenu, osjećaj bola u abdomenu)
- mučnina i povraćanje različite geneze

Doziranje

Digestivni poremećaji

Odrasli: 1 tableta ili 1 ml kapi 3 puta na dan pola sata prije obroka, ev. još jednom prije spavanja (po potrebi doza se može udvostručiti).
Djeca: 1 kap na 1 kg tjelesne težine 3 puta na dan, ev. još jednom prije spavanja (po potrebi doza se može udvostručiti).

Mučnina i povraćanje

Odrasli: 1—2 ampule iv. ili im. (maksimalna dnevna doza: 1 mg na 1 kg tjelesne težine)
odnosno 2 tablete ili 2 ml kapi 3 puta na dan prije obroka, ev. još jednom prije spavanja (po potrebi doza se može udvostručiti).
Djeca: 2 kapi na 1 kg tjelesne težine 3 puta na dan prije obroka, ev. još jednom prije spavanja.

Oprema

30 ili 100 tableta po 10 mg
30 ml kapi (1 ml = 28 kapi = 10 mg)
10 ampula po 2 ml (2 ml = 10 mg)

Za detaljne informacije i literaturu obratite se proizvođaču.

* zaštićeno ime



KRKA KRKA, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

OR WO

Röntgenfilm HS 90

Standardni rentgen film za medicinsku rentgen dijagnostiku.

Razvija se zajedno sa folijom za pojačanje.

Prilagođen za brzu obradu kao i za sporiju obradu
u automatima za razvijanje rentgen filmova
i za ručnu obradu.



Visoki sjaj
Optimalni sadržaj informacije
Konstantni parametri kvaliteta

Rentgen filmovi iz Nemačke Demokratske Republike

Generalni zastupnik za SFRJ Interimpex-promet, Skopje

Za vreme Lajpciškog sajma (prolećnog i jesenjeg) posetite nas u sajamskoj zgradi »Bugra«-Gutenbergplatz
gde ćete dobiti kompletne informacije.

VEB FOTOCHIMISCHE WERKE BERLIN
Preduzeće u VEB
Fotohemijskom kombinatu Wolfen

OR WO

ORWO-EXPORT-IMPORT
Narodno preduzeće za spolnju trgovinu
Nemačke Demokratske Republike