

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARIUS IDEMQUE EDITOR: SOCIETAS RADIOLOGIAE ET
MEDICINAE NUCLEARIS INVESTIGANDAE SOCIALISTICAE
FOEDERATIVAE REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

SKOPJE

ANNO 4
FASC. 3

RENDGENDIAGNOSTIKA
RADIOTERAPIJA
NUKLEARNA MEDICINA

SEPTEMBAR
1970

Collegium Redactorum

M. Bašić, Zagreb — B. Bošnjaković, Beograd — M. Čurčić, Beograd — M. Dedić
Novi Sad — V. Gvozdanović, Zagreb — S. Hernja, Ljubljana — M. Magarašević,
Beograd — B. Mark, Zagreb — N. Martinčić, Zagreb — Z. Merkaš, Beograd —
J. Novak, Skopje — F. Petrovčić, Zagreb — B. Ravnihar, Ljubljana — M. Smok-
vina, Zagreb — M. Špoljar, Zagreb — B. Varl, Ljubljana

Editor principalis

D. Tevčev, Skopje

Redactors

I. Obrez, Ljubljana — S. Plesničar, Ljubljana — M. Prodan, Ljubljana — J. Škrk,
Ljubljana — L. Tabor, Ljubljana

Radiol. Jugosl.

UDK 615.849 (05) (497.1)

LEKTORI :

za srpsko-hrvatski jezik
NINKOVIĆ STEPAN, Ljubljana, Šarhova 34

za engleski jezik
prof. BOJAN-PETER MOLL, Ljubljana, Gornji trg 44

Izdavanje ovog časopisa pomogla je

**ELEKTRONSKA INDUSTRIJA — Niš, fabrika za proizvodnju rendgen
i elektromedicinskih aparata, Niš**

i sledeće ustanove, instituti, zavodi, bolnice, preduzeća i organizacije:

BOSNALIJEK, Sarajevo

CILAG-CHEMIE, Schaffhausen

ELEKTROMEDICINA, Ljubljana

FOTOKEMIKA, Zagreb

KRKA, Novo mesto

KEMOFARMACIJA, Ljubljana

KEMOSERVIS-FOTOMATERIAL, Ljubljana

KONGRESNI ODBOR VIII. KONGRESA RADIOLOGA JUGOSLAVIJE, Zagreb

LEK, Ljubljana

ONKOLOŠKI INŠTITUT, Ljubljana

ORWO-INTERIMPEX, Skopje

PLIVA, Zagreb

RADIOLOŠKI INSTITUT, Skopje

SCHERING, A. G., Berlin

SADRŽAJ

Radiološke promjene na arterijama gornjih ekstremiteta (Šimunić, S., V. Gvozdanović i F. Čustović) . . .	15
Intra-arterijalna kemoterapija tumora glave i vrata: iskustva stečena kod uvođenja i razvoja metode (Auersperg, M., M. Erjavec, I. Obrez i M. Us-Krašovec)	27
Rezultati lečenja jednokratno kontaktno zračenih karcinoma kože i usana (Kuhelj, J. i J. Škrk)	39
Prva zapažanja o režimu »split course« u radioterapiji malignoma (Budihna, M., J. Škrk i P. Fras)	43
Citološke i histološke promjene respiratornog epitela kunića u ranoj fazi nakon ozračenja za Co^{60} gama zračenja (Plamenac, P., A. Nikulin, B. Pikula i J. Đorđević)	47
Zelodčna sekrecija pri obsevani beli podgani (700 r) (Schauer, P., S. Klemenc-Sebek i S. Jurečić)	63
Logaritamska obrada vrijednosti J-131 nakon supresije štitnjače kod euti-reotičnih bolesnika (Sekso, M., Š. Špaventi i K. Banovac)	71

TABLE OF CONTENTS

Radiological changes on the arteries of the upper extremity (Šimunić, S., V. Gvozdanović and F. Čustović) . . .	15
Experience gained during the introduction and development of intra-arterial chemotherapy of the head and neck tumors (Auersperg, M., M. Erjavec, I. Obrez and M. Us-Krašovec)	27
Results of the single-dose contact-radiotherapy in carcinoma of the skin and lips (Kuhelj, J. and J. Škrk)	39
Preliminary observations on the »split-course« radiotherapy of malignant tumors (Budihna, M., J. Škrk and P. Fras)	43
Early cyto- and hystological changes of the rabbit's respiratory mucous membrane following Co^{60} gamma irradiation (Plamenac, P., A. Nikulin, B. Pikula and J. Đorđević) . . .	47
Gastric secretion in irradiated white rat (700 r) (Schauer, P., S. Klemenc-Sebek and S. Jurečić)	63
A logarithmic evaluation of the J-131 values following suppression of the thyroid gland in euthyretic patients (Sekso, M., Š. Špaventi and K. Banovac)	71

RADIOLOŠKE PROMJENE NA ARTERIJAMA GORNJIH EKSTREMITETA

Šimunić, S., V. Gvozdanović i F. Čustović

Uvod

UDK 616.134.2-073.755.4

Činjenica je da je čovjek već odavna osivio i prestao upotrebljavati gornje ekstremitete kao lokomotorne organe. Posljedica toga je da se i kod generaliziranih oboljenja arterija bolesnici znatno manje žale na subjektivne smetnje u rukama, nego u nogama. To je dovelo do krive pretpostavke, proširene u medicinskoj literaturi, da su učestalost i stupanj patoloških promjena manji na krvnim žilama gornjih, nego donjih ekstremiteta. Stoga se i angiografija gornjih ekstremiteta, za razliku od donjih, izvodi rijetko (2). Tako, jedino relativno oskudnim iskustvom većine autora stečenim na malom broju pregleda, možemo tumačiti »loš glas«, koji u literaturi prati brahijalnu angiografiju (2, 3). Pa ipak u nizu metoda, koje kliničaru stoje na raspolaganje u postavljanju dijagnoze oboljenja krvnih žila gornjeg ekstremiteta, jedno od najvažnijih mjesta zauzima brahijalna angiografija.

Metod rada

Sve naše brahijalne angiografije izvedene su metodom perkutane punkcije brahijalne arterije. Punkcija nije bila teža kod angiospastičke bolesti, kako bi se moglo očekivati. Ni u jednom slučaju brahijalna arterija nije bila kirurški preparirana (1). Punkcija brahijalne arterije se nije u praksi pokazala težom od punkcije femoralne ili karotidne arterije, a vršena je Wellauerovom iglom broj 12 ili 14, duljine 9 ili 7,5 cm s oštrim i tupim mandrenom, koja se pokazala najpodesnijom za punkciju. Svi su pregledi vršeni tehnikom serijskog snimanja (4 do 6 snimaka u razmaku od 1 do 3 sekunde) uz upotrebu Lysholmove rešetke. U našim ispitivanjima smo kao kontrastno sredstvo upotrebljavali UROTRAST 60 % (»KRKA« — Novo mesto) i UROGRAFIN 60 % (»SCHERING AG. — Berlin) u količini od 20 cm po svakoj seriji. Ubrizgavanje je vršeno manuelno, kontrakturentno.

Indikacije (1) za brahijalnu angiografiju su u cijelosti iste kao i za femoralnu, te prema našem dosadašnjem iskustvu smatramo, da kod svih generaliziranih bolesti krvnih žila treba izvršiti komparativna ispitivanja gornjih i donjih ekstremiteta. To se u prvom redu odnosi na obliterirajući trombangitis i obliterirajuću aterosklerozu.

Prikaz lokalizacije, opsega i karaktera patoloških promjena krvnih žila, brzine cirkulacije, kalibra i tipa kolateralne cirkulacije od najveće je važnosti pri donošenju odluke o vrsti terapije, prognozi obolenja, kontroli efekta konzervativne ili operativne terapije, te procjeni eventualne tendencije progresije patološkog procesa. Brahijalna je angiografija apsolutno indicirana pri studiju kongenitalnih malformacija krvnih žila, hemangioma, posttraumatskih arterio-venoznih fistula ili okluzija, tumora kostiju ili mekih tkiva. Od naročitog je interesa za studij anatomske preformiranih arterio-venoznih komunikacija, koje stupaju u funkciju kod povišenog otpora cirkulaciji na periferiji, bilo radi okluzija, stenoza ili spazama.

Kontraindikacije za brahijalnu angiografiju su identične onima kod femoralne angiografije.

Od mnogobrojnih komplikacija opisanih u literaturi (2, 3, 4, 5), koje obuhvaćaju raspon od lokalnog spazma i hematoma do trajnih ozljeda živčanih spletova, začepljenja brahijalne arterije i njezinih ogranaka mobiliziranih aterosklerotičnim plakovima, imali smo 4 slučaja spastičke kontrakcije brahijalne arterije i 5 slučaja hematoma nakon punkcije. Spazmi nisu ni u jednom slučaju onemogućili izvođenje pregleda, a mogli smo ih kupirati intraarterijelnom aplikacijom 5—10 cm 1% Novocaina. Hematomi nisu nastajali ako je nakon vađenja igle bila primijenjena umjerena lokalna kompresija kroz barem pet minuta. Ni u jednom slučaju nije došlo do pogoršanja uvjeta cirkulacije nakon brahijalne angiografije, a niti do ozljede živca. Uspoređujući tehniku punkcije, nuzpojave i komplikacije kod brahijalne i femoralne angiografije (koje rutinski primjenjujemo na Zavodu već preko 20 godina) nismo mogli utvrditi nikakvih razlika.

Material

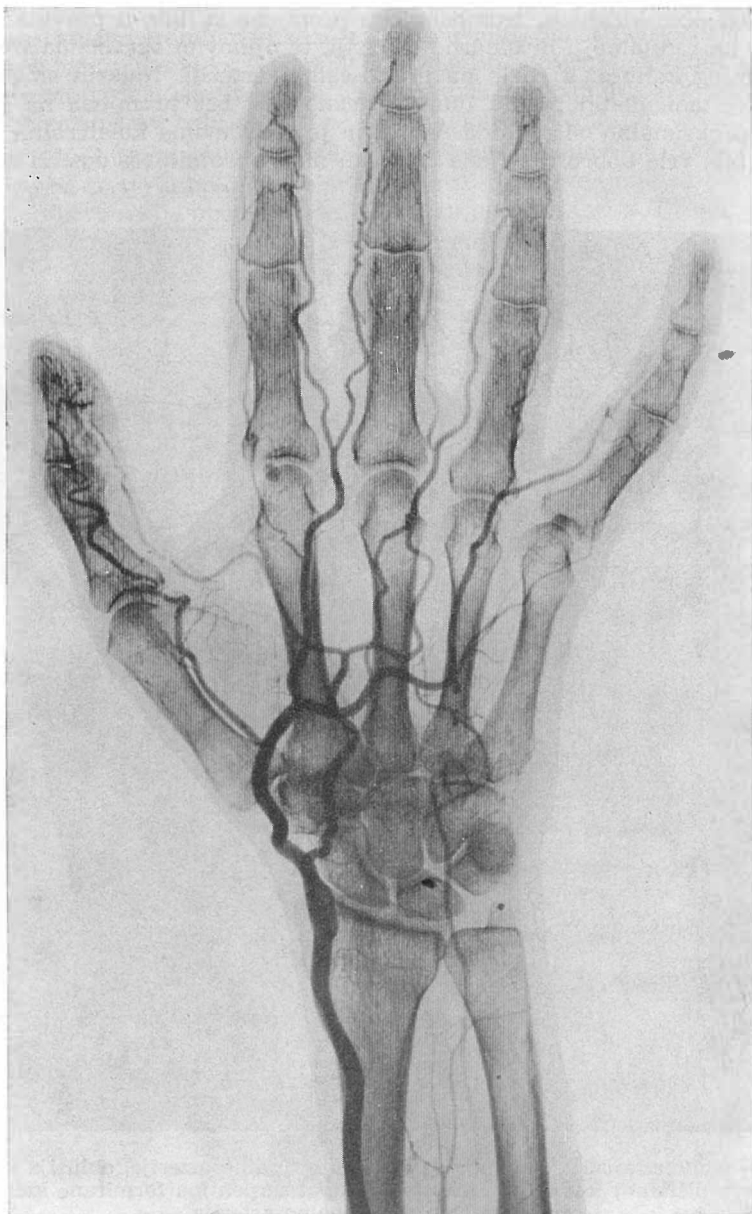
Ukupno je na Zavodu izvedena trideset i jedna brahijalna angiografija. Nakon perioda 1964—1968, kada se brahijalna angiografija izvodila tek sporadički (Gvozdanović, Vidović) uveli smo je u razdoblju 1968—69. kao rutinsku metodu.

Starost bolesnika se kretala od 25 do 83 godine. Pregledano je dvadeset i šest muškaraca i pet žena. Definitivna radiološka i klinička dijagnoza je bila u čest slučajeva trombangitis obliterans, četiri obliterirajuća arteroskleroza, pet Rayanudova bolest, četiri traumatska okluzija, dva hipertrofična osteoartropatija, jedan luetični arteritis i jedan slučaj kongenitalna anomalija.

Rezultati

Radiološke promjene kod oboljenja krvnih žila gornjeg ekstremiteta iste su kao i na donjem. Suprotno od podataka u literaturi (6) rezultati naših ispitivanja pokazuju da su učestalost kao i opseg patoloških promjena na krvnim žilama gornjeg i donjeg ekstremiteta praktički identični.

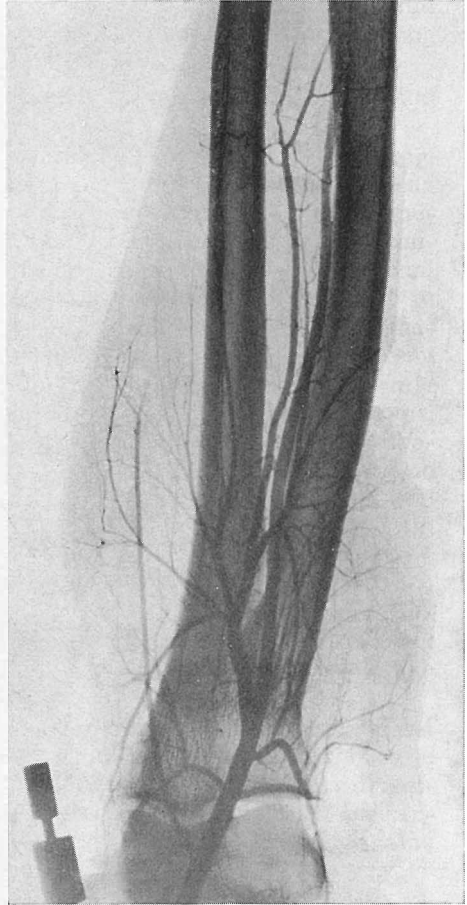
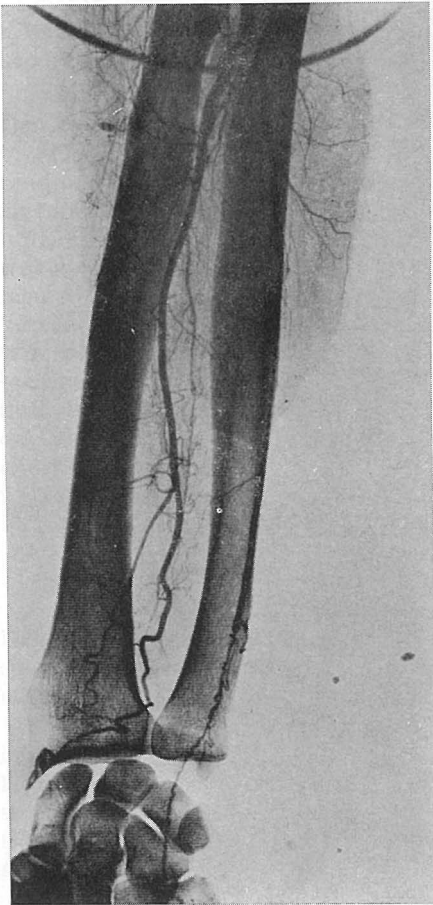
Uz upotrebu tehnike serijskog snimanja i primjenu fine rešetke studij patoloških promjena na sitnim ograncima brahijalne arterije i njezinih ogranakata bio je dapače lakši, nego formalne angiografije, jer je radi manjeg opsega gornjeg ekstremiteta prikaz tankih žila bolji.



Sl. 1. Obliterirajuća ateroskleroza, okluzija ulnarne arterije, hipertrofična radijalna in interosealna arterija, okluzija digitalnih arterija.

Kod slučajeva ateroskleroze našli smo tipične promjene, najčešće na arterijama većeg kalibra nadlaktice i podlaktice u obliku nepravilnih kontura stijenke poput zubaca ili platoa, uzrokovani ateromatozom intime, uz nejednaku širinu lumena. Kolateralni muskularni ogranci kod jakih stenoza ili kompletne okluzije bili su obično oskudno razvijeni (sl. 1).

Kod obliterirajućeg trombangitisa promjene su bile u pravilu lokalizirane na radijalnoj i/ili ularnoj arteriji, te njihovim ograncima srednjeg ili manjeg kalibra, a rjeđe na interosealnoj arteriji. Nalazili smo nagli, oštro ocrtni, glatki prekid lumena krvne žile, bez promjena na konturama proksimalno od prekida. U nekim je slučajevima kolateralna cirkulacija bila vrlo dobro razvijena u obliku mnogobrojnih tortuoznih musku-

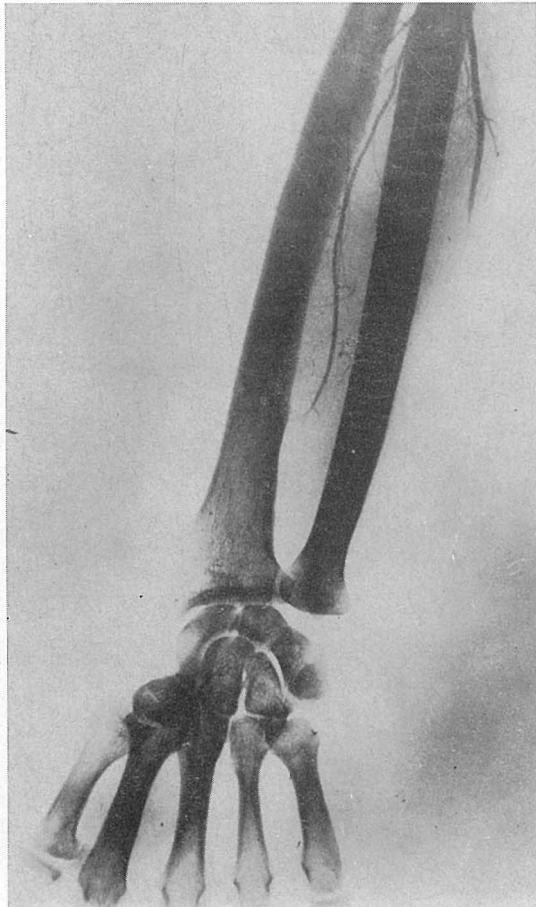


Sl. 2 — Obliterirajući trombangitis, okluzija radijalne arterije, okluzija ulnarne arterije u distalnoj trećini — u nastavku poput serpentina formirane kolaterale, hipertrofična interosealna arterija.

Sl. 3. Obliterirajući trombangitis, okluzija ulnarne arterije, okluzija interosealne arterije.

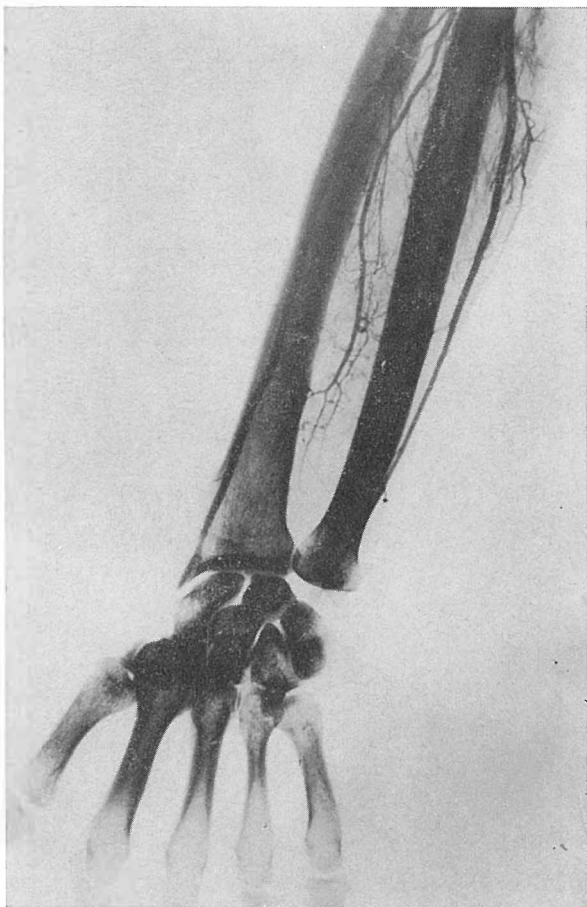
larnih arterija, tako da se cirkulacija distalno od mjesta prekida ponovno nastavljala. U drugim pak slučajevima distalno od kompletne okluzije, npr. ulnarne arterije, opskrba krvlju je vršena preostalom, ne zahvaćenom, dapače i dilatiranom radijalnom arterijom, i obratno. Tip kolateralne cirkulacije bio je različit od one kod arterioskleroze, što je vjerojatno uzrokovano s dobi bolesnika, jer je arterijalna mreža mlađih bolesnika s obliterirajućim trombangitisom bolje sačuvana. Smatramo prema tome, da su kolaterale u obliku »paukovih nogu« ili »krošnje drveta« opisivane u literaturi kao specifične za obiterirajući trombangitis (7), samo izraz razlike u starosti bolesnika, a ne samog obolenja (sl. 2 i 3).

Kod Raynaudove bolesti izvršili smo u svim slučajevima dvije kompletne serije snimanja. Osim lokalne anestezije na mjestu punkcije, nismo kod prve serije upotrebljavali nikakvu premedikaciju. Drugu seriju snima-



Sl. 4. M. Raynaud, prije aplikacije sfazmolitika, uzak lumen krvnih žila, samo do polovice podlaktice.

nja vršili smo u nastavku pregleda nakon prethodnog davanja 10 ccm 1 % Novocaina ili nakon zagrijavanja ekstremiteta. To nam je omogućilo razlikovanje organskih patomorfoloških promjena od funkcionalnih. Na snimkama prve serije krvne žile su bile u svim slučajevima uskog lumena, cirkulacija spora, a prikaz ogranaka slab. Upotrebljavajući potpuno istu tehniku injiciranja kontrasta i istu brzinu serijskog snimanja u oba pregleda, mogli smo kod tipične Raynaudove bolesti redovito utvrditi da je cirkulacija nakon primjene Novocaina bila znatno brža, lumen žila širi, a prikaz ogranaka izrazito bolji (sl. 4 i 5). Promjene u smislu difinitivne stenoze ili kompletne okluzije lumena uslovljene zadebljanjem intime nalazili smo samo na žilama malog kalibra, naročito na digitalnim arterijama, simetrično na obje ruke, većinom kod žena mlađih od 40 godina. Te su promjene bile identične u obje serije.



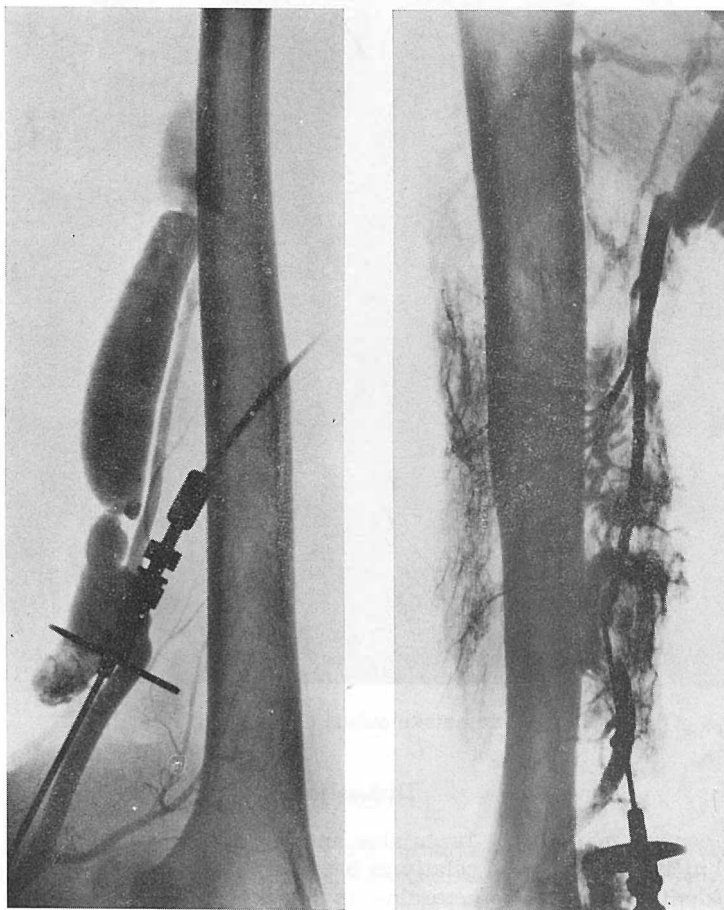
Sl. 5. M. Raynaud, isti slučaj kao i sl. 4, ali nakon aplikacije sfazmolitika, krvne žile prikazane do kraja podlaktice, šireg lumena.

Kod traumatskih arteriovenoznih fistula uspjelo nam je ubrzanim serijskim snimanjem prikazati punjenje drenažnih vena još u arterijelnoj fazi (sl. 6 i 7).

U slučaju lezije cirkulacije kao posljedica traume, našli smo okluzije digitalnih arterija (sl. 8).

Kod bolesnika sa kavernoznim hemangiomom našli smo mrljasto nepravilno nakupljanje kontrasta u šupljinama sličnim saću, sa pojedinim mjestimičnim konfluiranjem u veće nakupine, te naznačenu venoznu drenažu uz izrazito usporenu cirkulaciju (sl. 9).

Poznato je da hipertrofična osteoartropatija pokazuje znakove okluzije krvnih žila. Naša početna ispitivanja, potvrđuju ovakve nalaze drugih autora (8), (sl. 10).



Sl. 6. Posttraumatska fistula, istovremeni prikaz arterija i vena.

Sl. 7. Posttraumatska fistula.



Sl. 8. Posttraumatske okluzije digitalnih arterija.

Diskusija

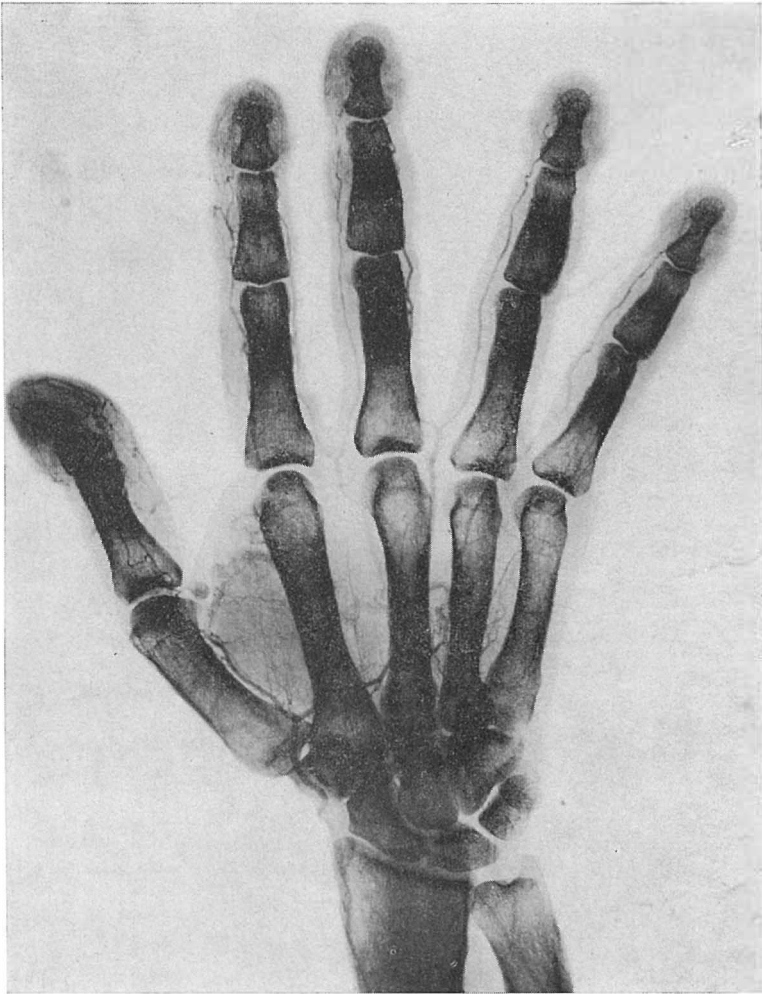
Na osnovu učinjene 31 brahijalne angiografije smatramo da je ta metoda tehnički jednostavna, relativno bezopasna, indikacije za njezinu primjenu identične kao i za femoralne angiografije, a naročito je treba primjenjivati radi komparacije s utvrđenim promjenama na donjim ekstremitetima, te posebno kod obliterirajuće ateroskleroze i obliterirajućeg trombangitisa.



Sl. 9. Vaskularna malformacija tipa kavernoznog hemangioma.

Sadržaj

Na temelju iskustva stečenog kod 31 brahijalne angiografije autori opisuju tehniku pregleda, indikacije i kontraindikacije, te radiološke promjene kod nekih perifernih vaskularnih bolesti gornjeg ekstremiteta. Posebno se naglašava vrijednost ove metode za komparativni studij radioloških promjena na gornjem i donjem ekstremitetu, a naročito kod obliterirajućeg trombangitisa i obliterirajuće ateroskleroze.



Sl. 10. Hipertrofična osteoartropatija, okluzije digitalnih arterija.

Summary

On the ground of the experience upon brachial angiography made on 31 patients, the authors have described the procedure's technique, its indications and contraindications, and the typical radiological changes on the upper extremities by some peripheral vascular diseases.

The value of this method in the comparative study of the radiological appearances on upper and lower extremities is pointed out, with a special emphasize on the diagnosis of obliterative thromboangiitis and obliterative peripheral atherosclerosis.

Literatura

1. Čustović, F., Gvozdanović, V., Šimunić, S. i Peršić, T.: Brahijalna angiografija. Lij. vjes., 91:1101, 1969.
2. Schobinger, R. A., Ruzicka, F. F.: Vascular Roentgenology, Macmillan Company, New York, 1964.
3. Abrams, H. L.: Angiography, Vol. 2, Little Brown, Boston, 1961.
4. Gvozdanović, V.: Angiografija, Medicinska enciklopedija, sv. I, Leksikografski zavod, Zagreb, 1957.
5. Vieten, H.: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Vol. X., Springer-Verlag, Stuttgart, 1964.
6. Wessler, S., Ming, S., C., Gurewich, V. i Freiman, G., D.: A. Critical Evaluation of Trombangitis obliterans. New Engl. J. Med., 262:1149, 1960.
7. Mc Kusick, V. A., Harris, W. S., Ottesen, O. E., Goodman, R. M., Shelley W. M. i Bloodwell, R. D.: Buerger's Disease: A Distinct Clinical and Pathologic Entity, J. A. M. A., 181:5, 1962.
8. Marshall, T. R., Neustadt, D., Chumpley, W. F. i Rasdan, M. L.: Hand Arteriography, Radiology, 86:299, 1966.

Dr. S. Šimunić

Zavod za radiologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu
Interna propedeutička klinika s poliklinikom
Medicinskog fakulteta u Zagrebu

THE INSTITUTE OF ONCOLOGY, LJUBLJANA
THE INSTITUTE OF ROENTGENOLOGY, LJUBLJANA

Auersperg M., M. Erjavec, I. Obrez, M. Us-Krašovec

EXPERIENCE GAINED DURING THE INTRODUCTION AND DEVELOPMENT OF INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY OF THE HEAD AND NECK TUMORS*

Introduction

UDK: 616-006.6-085.227.3-032.13:611.91.1.93

The application range of chemotherapeutics is limited by the tolerance of the highly susceptible normal tissues (bone marrow and intestinal mucosa) for a cytostatic. Dosages producing no appreciable side effects are mostly not high enough to be lethal to cancer cells. Therefore, methods have been designed by which the chemotherapeutic is delivered to the tumor through its arterial supply. Infusion of a cytostatic into small caliber arteries supplying lesser areas (head, neck, liver) allows the concentration of the drug in the tumor to be kept much higher than in intravenous application procedures (1, 2, 3). In arteries of a larger caliber, however, the cytostatic is rapidly diluted to a concentration approximately equal to that ensured by intravenous injection procedures (2).

In spite of the theoretical considerations supporting the application of intra-arterial chemotherapy (IAC), the results achieved by this method have been relatively modest. Sullivan reported that only 26 percent in his series of patients treated with IAC, had shown more than 50 percent of tumor regression; Harrison reported 12 percent, Lachapelle 33 percent, and Cachin 17 percent (5). There is no doubt that the reasons for such results are to be sought in the fact that there are still many unsolved problems regarding chemotherapy in general and the regional applications of drugs in particular.

High concentration of the cytostatic in the tumor, the duration of IAC course, the dosage schedule and the tumor sensitivity to the applied cytostatic are generally considered to be the factors primarily responsible for the success of regional chemotherapy.

* This study has been supported by Boris Kidrič Research Foundation, Contract No 302/69 Federal Foundation for Research Activities Contract No 1811/1-66.

It has been pointed out that in order to obtain a high concentration of the cytostatic in the tumor, it is imperative that the arterial catheter be correctly placed, and that all arterial side branches be carefully ligated. In this way it is possible to direct the flow of the cytostatic predominantly into the tumor and to reduce the infusion of the surrounding healthy tissue. The correct position of the catheter and the size of the infused region should be checked by methylene blue or fluoresceine injection into the cannulated artery (1, 5, 16, 23).

The duration of arterial infusion is largely based on experience and published data on the length of therapeutic course range from a few days to several weeks. Nor is there much agreement regarding the dosage schedule (1).

The choice of the cytostatic for intra-arterial chemotherapy is based, in most institutions, on the clinical effect of a cytostatic in tumors of related histology because, *in vitro* testing of the cytostatics in each individual case can be done only in few, well equipped laboratories and is very expensive. In addition, the tissue culture of the patient's tumor is not always successful while a positive correlation between tumor sensitivity determined *in vitro* and the clinical effect of the drug is found in only something over 50 percent of all cases (6, 7, 22, 24).

The purpose of the present work was to investigate some parameters closely related to the success of IAC i. e. the drug flow to the tumor and the tumor response to the drug.

It was believed that by the use of isotope methods designed for the study of the blood circulation a better understanding of the haemodynamics of the tumor region during infusion could be gained and, in turn, a more exact control of the flow of the cytostatic into the tumor region ensured.

Further, an attempt was made to find out whether a morphologic study of the behavior of the tumor cell population during IAC could yield data on tumor sensitivity which, like an *in vivo* test, would serve as a guide-line for the choice of the appropriate cytostatic.

Furthermore, we were interested in the tolerance of the normal tissue surrounding the primary site in cases where IAC was followed by a full course radiotherapy.

Materials and methods

In a series of 28 patients with advanced cancer of the head and neck treated by IAC, the flow of the infused drug was studied with the aid of isotopes while the changes occurring in the tumor during chemotherapy were followed by repeated thin needle aspiration biopsy.

Cannulation of the appropriate artery was accomplished in most cases retrogradely via the superficial temporal artery (Stille-Werner teflon catheter). During cannulation the methylene dye injection was used only for an approximate estimation of the catheter position, which subsequently, was accurately determined by isotope examination and corrected if necessary. A daily dose of 50 mg Methotrexate in heparinised saline (1 ml/500 ml)

was continuously infused over the 24-hour day. The cytostatic was neutralised by intramuscular injection of 25 mg Leukovorin daily.

In order to study the regional flow of the IAC we applied a method developed by Wagner et al. (25) for the investigation of the general blood circulation. In our work, the infusate was labeled with radioactive particles large enough to embolise in the first capillary bed. The radioactivity deposited in the tissues is thus proportional to the amount of material delivered locally. In the presence of arteriovenous (a/v) shunts, the labeled infusate partly bypassed the target region and the particles were brought to and trapped by the lung capillaries. Macroaggregated human albumin labeled with I-131 (17) or Tc-99m (14), iron hydroxide particles labeled with In-113m (15) and, most recently, microsieved Dowex 50 W resins labeled with In-113m (10) were used. After the administration of the isotope, color dot scintigrams and body profile curves were made. Details and results achieved by this techniques were published elsewhere (8, 9, 11).

The dynamics of the morphological changes in head and neck tumors during IAC was studied by repeated thin needle aspiration biopsy. The aspiration biopsy smears were stained according to the May-Grünwald-Giemsa method. The intensity of morphological changes in the tumor cells was classified into four categories and a retrograde comparison with the tumor regression, which likewise was classified into four categories, was made. In order to exclude a subjective interpretation of the results, the cytologist who classified morphological changes in the coded tumor smears was not made familiar with the clinical picture of the respective tumor.

In cases where the IAC was followed with percutaneous Co⁶⁰ irradiation, the technique consisted in applying two opposite portals covering the primary together with regional nodes. Daily doses varied between 160 to 200 rads, with a total tumor dose of 6000 rads in 35 days. The changes of the irradiated mucosae were evaluated by frequent clinical examination during the radiotherapy. The appearance and severity of the mucosal reaction of the infused and irradiated site were compared to the reaction of the non-infused, but only irradiated mucosae.

Comments on results

Accuracy of catheter position

Even though dye injections indicated a good initial position of the catheter in most of our patients, subsequent isotope examinations showed that it was correct only in about one third of all cases. By repeated (1 to 3) corrections of the catheter position an adequate flow of the infusate was obtained in another third of cases (Fig. 1; a, b). In the remaining cases, however, the catheter could not be positioned satisfactorily even after several attempts (11).

By comparing the distribution of the intra-arterially injected methylene blue with the scintigrams of the same region, some further shortcomings of the dye method for checking the position of the catheter were found:

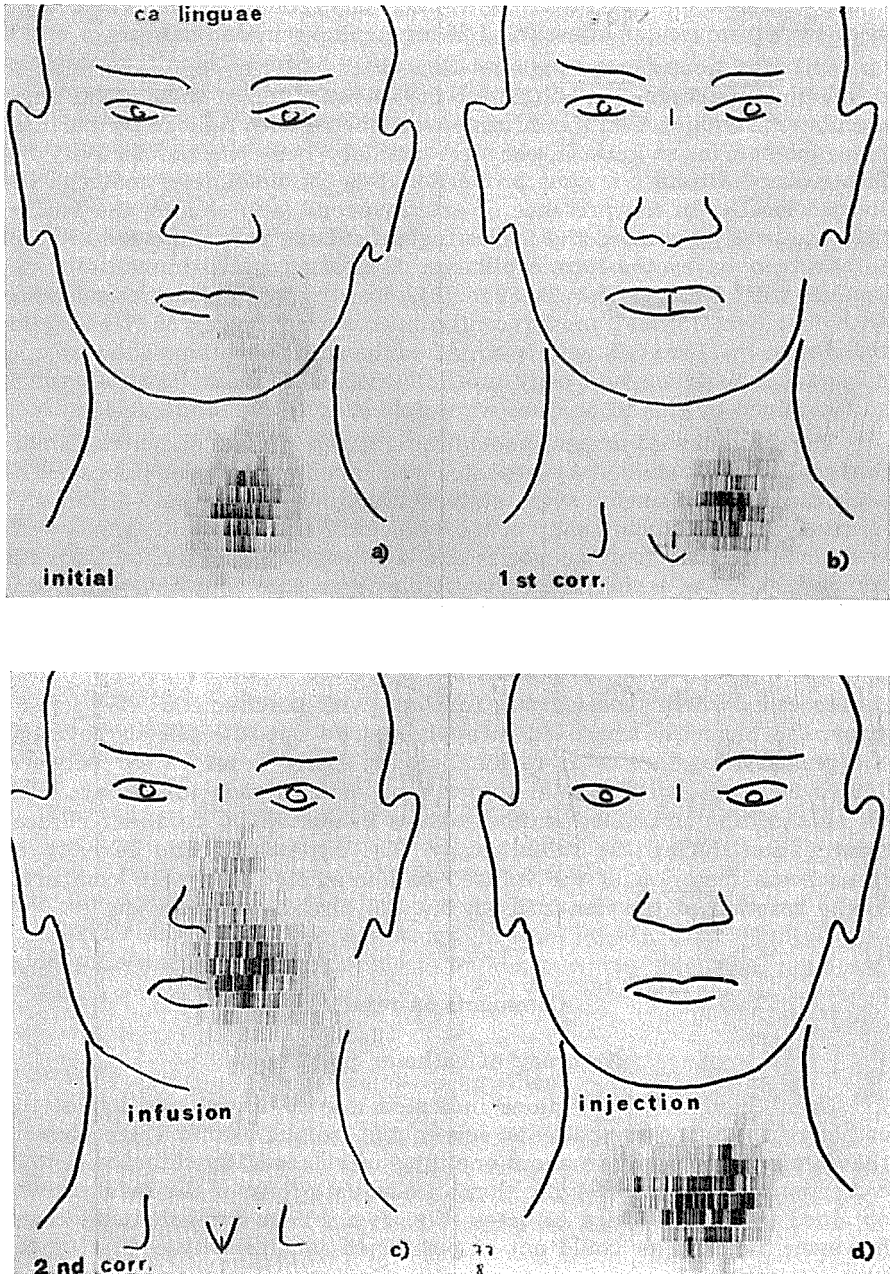


Fig. 1. Tumor of tongue, isotope monitoring of intraarterial chemotherapy: (a) initial distribution is not satisfactory; (b) 1st correction unsuccessful; (c) after 2nd correction the flow of infusion is adequate; (d) a simultaneous rapid injection of another isotope is distributed quite differently.

— the tumor blood supply can be inferred only through the coloration of the skin and mucosae, giving thus no information on the central region of the tumor:

— neither the infused volume nor the concentration ratio between the tumor and the surrounding tissue can be estimated.

In checking the position of the catheter with the dye, the latter is injected at the rate of about 1 ccm per 30 sec., whereas the chemotherapeutic itself is infused at the rate of 5 to 10 drops per min. On the basis of Rush's experiments on a model of plastic tubes (13) we assumed that this difference in the application rate would result also in a difference in the spatial distribution of the infused material. In the literature no related *in vivo* study could be found, but we supposed that rapid injection would give rise to a turbulent flow in the artery resulting in a thorough mixing of the material with the blood and its fairly uniform distribution along the arteries branching off near the tip of the catheter. Conversely, it was expected that a very slow infusion would produce a laminary flow of the material which the blood counterflow would carry to and unevenly distribute in the peripheral arterial branches. This assumption was verified with the aid of the simultaneous application of two different isotopes, one of which was injected while the other one was slowly infused in the same patient. In 2 out of 5 such experiments, scintigrams actually demonstrated an entirely different distribution pattern of the two isotopes (Fig. 1; c, d), proving that the results of dye check may be erroneous and misleading.

Constancy of drug distribution during IAC and the treatment policy

Observations made during the treatment showed that the spatial distribution of the infused material was extremely variable. At the time of the acute local toxic reaction two different phenomena were observed:

— if the toxic reaction manifested itself predominantly in the form of an oedema, the infused material was diverted to the neighboring arterial branches;

— if, however, an erythema was the leading symptom of the toxic effect, isotope examination showed a leakage of the drug out of the region via a/v shunts, which frequently was, associated with a general toxic reaction.

Besides the shunts appearing during IAC, in more than one-half of examined patients a/v shunts of various extent were discovered already before IAC. Patients with considerable primary shunting tolerated IAC poorly. Some of them developed leukopenia already after a single dose of 50 mg of Methotrexate.

By guiding IAC only on the basis of a relative decrease in the leukocyte count, which according to the reported data indicates that chemotherapy should be discontinued or the dosage lowered, the dangerous bone marrow depression can not be entirely avoided. Our observations showed that the drop in leukocyte counts occurred one to two days after the appearance of a/v shunts. Consequently, we believe that a/v shunts are an early and reliable sign indicating the necessity to discontinue IAC.

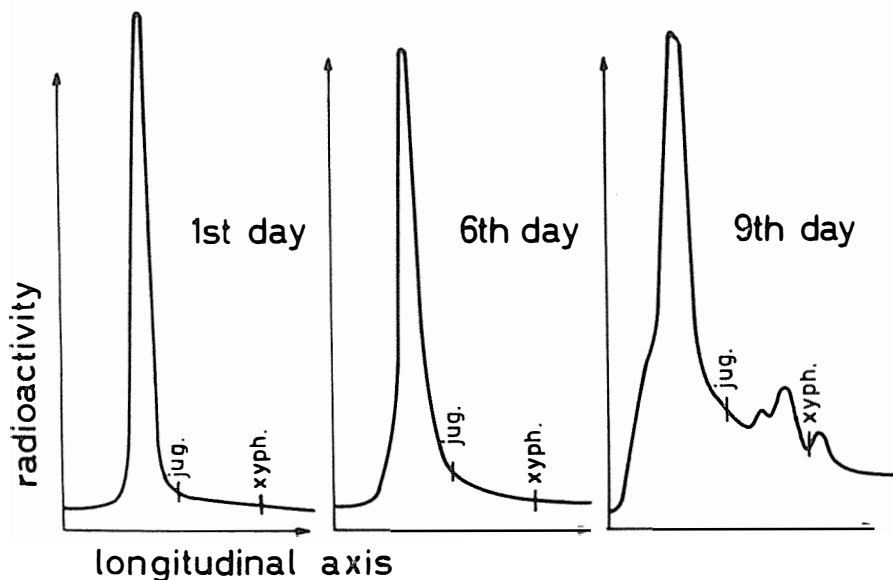


Fig. 2. Body profile curves after infusion of radioactive Dowex-50 W In-113 m (40-60 mikrons diameter) in a case of buccal cancer: onset of arteriovenous shunts detected by appearance of lung activity.

Use of antihistaminics

We believe that the fast desintegration of the tissues brought about by the cytostatic, causes the release of histamine and allied substances which, in turn, may affect the blood vessels, a phenomenon shown by isotopes as »shunts« which anatomically are, in all probability, abnormally dilated capillaries. Recently we attempted to control this phenomenon by applying antihistaminics. It was found that 24 hours after the intra-arterial application of 40 mg of Synopen (Geigy) in heparinised saline the shunts had almost completely disappeared. In cases in which the antihistaminics were not applied, IAC had to be discontinued for 5—18 days before shunts closed down.

In spite of our scanty experience in this regard, it is believed to be possible to influence the shunting mechanism by antihistaminics and thus ensure a more efficient conduct of chemotherapy.

Tumor sensitivity reflected by cell morphology

In a previous work, a morphological study of cells in malignant effusions during chemotherapy was carried out by means of exfoliative cytology. It was recognized that the effect of cytostatics is reflected in the cell morphology and that there is a certain correlation between the grade of cell damage and the clinical effect (3, 4, 18, 19, 20).

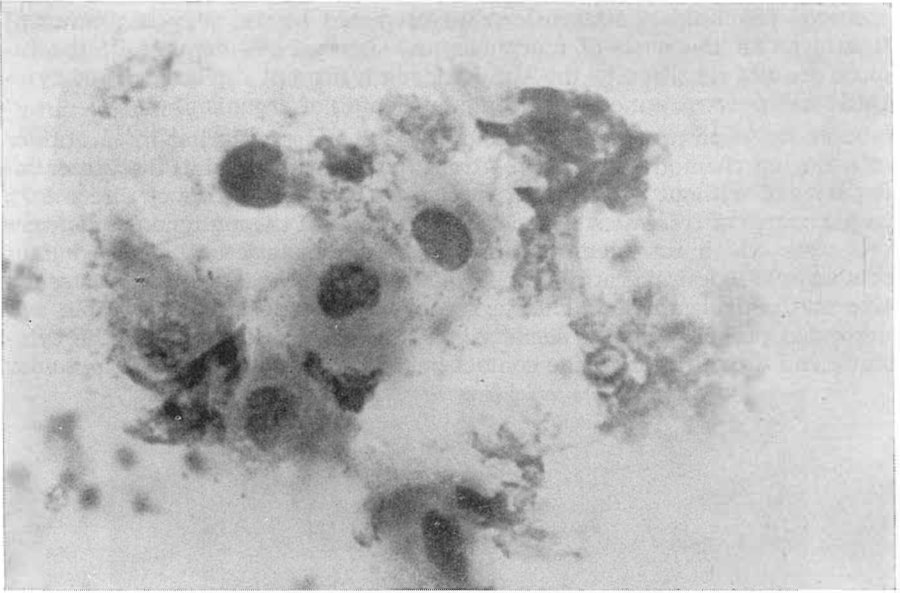


Fig. 3. Tumor of the tongue, aspiration biopsy before treatment: epidermoidal cancer cells.
M. G. G., 45×8

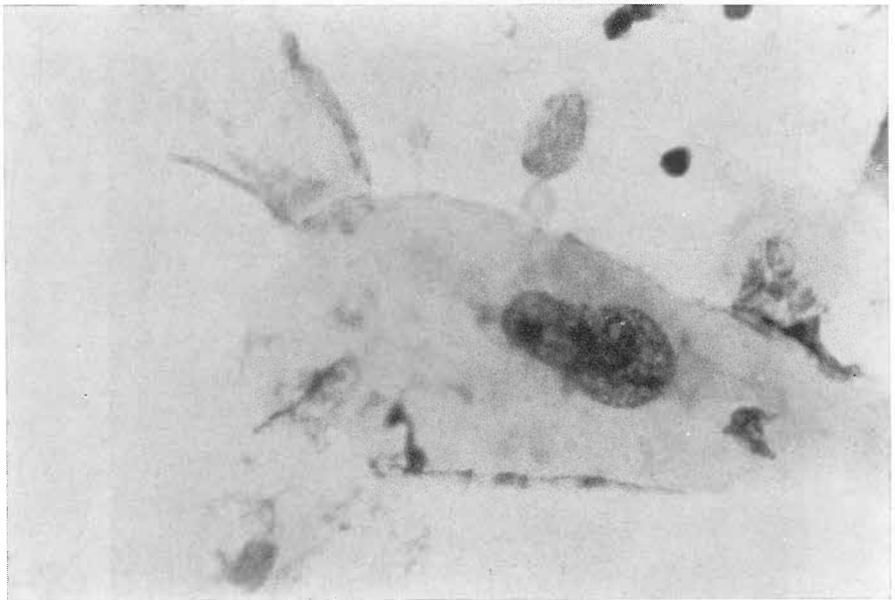


Fig. 4. The same case as Fig. 3 during IAC (150 mg Methotrexate i. c.).
M. G. G., 45×8

Hence, an attempt was made to find out whether in regional chemotherapy the clinical response can be predicted at the very beginning of treatment on the basis of morphological signs of cell damage. If the tumors are not sensitive to the applied drug a prompt replacement of cytostatic will prevent unnecessary toxic burdening of organism.

By the aspiration biopsy cytology the changes occurring in the tumor cells during chemotherapy can be traced without disturbing the tumor integrity and without exposing the patient to any major risk or discomfort. In the course of treatment degenerative changes of the malignant cells were observed, which reflected the effect of the cytostatic and resulted later in a complete desintegration of the cells inasmuch as the tumor was sensitive to the drug applied. The degree of cell alteration was variable and depended probably on the sensitivity of the tumor, the dosis of the cytostatic and the duration of the contact between the cytostatic and the tumor



Fig. 5. Tumor of tongue (T_3) before IAC.

tissue. Retrograde comparison disclosed that in cases with marked degenerative changes of malignant cells after the first doses of the cytostatic, the clinical response was most striking.

Early damage in the cells was detectable after the first doses of the drug whereas the clinical response was observed not earlier than on the 8th to 10th. day. In some cases the intensive initial morphological evidence of cell damage did not progress during chemotherapy. This inconsistency turned out to be partly due to the leakage or deviation of the cytostatic. In the remaining cases differently sensitive tumor cell strains or development of tumor resistance must be assumed.

Of 28 patients with head and neck tumors treated by IAC 14 had 50 to 100 percent regression of the tumor. Cytological reports correctly predicted the clinical outcome of therapy in 24 cases, 3 cases could not be

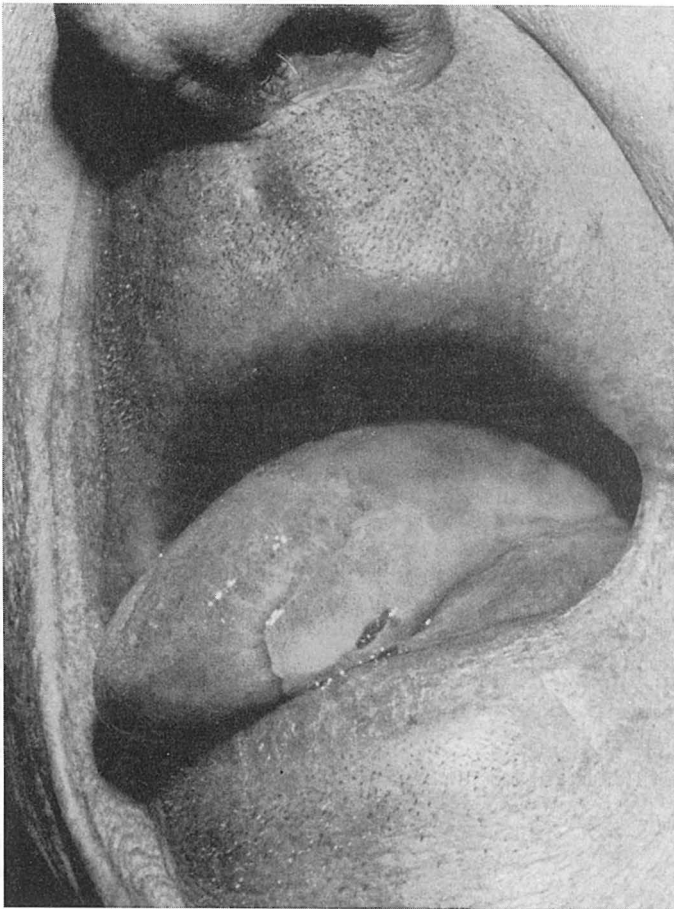


Fig. 6. The same case as Fig. 5.: Complete regression of the tumor after TD of 225 mg of Methotrexate i. a. (Selective infusion of the left lingual artery). Signs of local toxic reaction are seen.

evaluated because of unsuitable material, while in one case the cytological report did not tally with the clinical effect.

The percentage of significant tumor regressions (50⁰/₀–100⁰/₀) achieved in our series is considerably higher than that reported in the literature (5). Cytological results have so far not been used in the clinical work. Experience, however, seems to indicate that it will be possible immediately to replace an inadequate cytostatic and by doing so perhaps further improve the results.

According to our observations a full course of radiotherapy can be applied safely on a region previously treated by IAC (12). No gross changes in the severity of radiomucositis of the infused areas, compared to the non-infused side, were noted.

Conclusions

1. The intra-arterial (i. a.) infusion of isotope labeled particles seems to be a feasible method for accurate placement of i. a. catheter for IAC.
2. Primary arterio-venous shunts in the tumor area, or those secondary to chemotherapy, seem to be responsible for the general toxicity of the intra-arterially administered drug. The shunts can be monitored by profile counting after i. a. administration of particulated isotopes.
3. It seems that cytological examination of infused tumors can give important data on tumor sensitivity to the applied drug.
4. We believe that by implementing both methods the results of IAC can be further improved.
5. According to our experience, it seems that the combined treatment of head and neck tumors (IAC plus irradiation) could yield better results than IAC or irradiation alone.

Sadržaj

Kod proučavanja intraarterialne kemoterapije tumora glave i vrata upotreбили smo dve nove metode: intraarterialnu aplikaciju izotopa i uzostopne citološke analize tumora tokom terapije.

Upotreba izotopa omogućila je precizniju kontrolu pozicije katetra i s tim veću koncentraciju citostatika u tumoru u uporedjenju sa metodom intraarterijalnog bojenja tumorske regije.

Upotrebom izotopa došli smo i do nekih novih nepoznatih činjenica, kao tkzv. arteriovenozni šanti i skretanje infundiranog materijala iz tumorske regije, što može biti uzrokom slabih rezultata intraarterijalne kemoterapije.

Retrogradnim uporedjenjem kliničkih rezultata i citoloških promena na ćelijama tokom kemoterapije našli smo u većini primera pozitivnu korelaciju. Izgleda moguće, da bi se citomorfološke promene mogle upotrebiti za rano prognoziranje kliničkog efekta, u koliko tokom kemoterapije ne nastupe promene u distribuciji citostatika u tumorskoj regiji, ni u senzibilitetu tumora.

Summary

In the study of intraarterial chemotherapy of the head and neck two additional methods were used: intraarterial infusion of isotope labeled particles and repeated cytological analysis of tumors during chemotherapy.

Isotope application afforded a more accurate catheter positioning and, in turn, a higher concentration of the cytostatic in the tumor, than dye method.

Further, isotope application revealed some new factors, such as, arterio-venous shunts and deflections of the infused material, into neighboring arteries, which, if not taken into consideration, might become responsible for a certain percentage of failures in intraarterial chemotherapy.

Retrograde analysis of clinical response and cytological changes occurring during chemotherapy showed a positive correlation in the majority of cases.

It is assumed that cytomorphological changes in tumors after the first doses of cytostatics might be used for an early prediction of the clinical response provided that distribution is kept correct and that no changes of the tumor sensitivity occur.

References

1. Auersperg, M. and Us-Krašovec, M.: Regionarna kemoterapija. Elaborat I, II, Zvezni fond 1968.
2. Auersperg, M., Us-Krašovec, M. and Obrez, I.: Problems in intraarterial chemotherapy. I. Drug Dilution, Neoplasma, 16 (6), 1969.
3. Auersperg, M. and Us-Krašovec, M.: In vivo testing of cytostatics. A contribution to selective chemotherapy. Neoplasma, 16: 6, 1969, 605—607.
4. Auersperg, M. and Us-Krašovec, M.: In vivo sensitivity test for guided chemotherapy of malignant tumors. Proc. 6th international congress of chemotherapy V. 2, University Tokyo Press, 353, 1970.
5. Cachin, Y. and Richard, J.: La chimiothérapie par voi intraartérielle en cancérologie cervico-faciale. Cahiers du College de Médecine 7/2: 1—12, 1966.
6. Cobb, J. P. and Walker, O. G.: Comparative chemotherapy studies on primary short-term cultures of human normal, benign and malignant tumor tissues, a five year study. Proc. Amer. Ass. Cancer res. 3: 102, 1960.
7. Dowd, J. E., Di Paolo, J. A. and Watne, A. L.: Individualized chemotherapy by in vitro drug selection. AUICC 20: 277, 1964.
8. Erjavec, M., Auersperg, M. and Obrez, I.: Isotope scanning in intraarterial infusion Chemotherapy. Investig. Radiol. 5: 122 (1970).
9. Erjavec, M., Auersperg, M. and Obrez, I.: Radioactive isotopes in the control of intraarterial chemotherapy. Radiologia diagn. (In print.)
10. Erjavec, M., Jenko, M. and Ravnik, V.: More speed in In-113 m labelling of a lung scanning agent. Radiologia diagn. (In print.)
11. Erjavec, M., Auersperg, M. and Obrez, I.: Intraarterijelna radioterapija. Report on research contract, No. 1811-1-66 Federal Fondation for Research Activities. In preparation. Radiol. Iugosl.
12. Plesničar, S., Auersperg, M. Us-Krašovec, M. and Erjavec, M.: Normal tissue tolerance for intraarterial chemotherapy combined with radiation. Radiol. Iugosl. Vol. 4/2, 1970: 23—27.
13. Rush, B. F., Harie, N. and Klein, N. W.: Intra-arterial infusion of the head and neck. Anatomic and distributional problems. Ann. Surg. 110: 510—514 oct. 1965.
14. Stern, H. S., Zolle, I. and McAfee, J. G.: Preparation of technetium labelled serum albumin. Int. J. Appl. Rad. Isotop., 16, 283 (1965).
15. Stern, H. S., Goodwin, D. A., Wagner, H. N. Jr., Kramer, H. H.: In.113 m a short-lived isotope for lung scanning. Nucleonics, 24, 10, 57 (1966).
16. Sullivan, R. D., Watkins, E., Oberfield, R. and Khazei, A.: Current status of protracted arterial infusion. The Surgical Clinics of North Amer. 47 (3): 769—785, jun. 1967.
17. Taplin, G. V., Johnson, D. E. Dore, E. K., Kaplan, H. S.: Organ visualisation by photoscanning using micro- and macro-aggregates of radioalbumin. Medical radioisotope scanning II, IAEA, Vienna, p. 3.
18. Us-Krašovec, M. and Kolar, M.: Morfološke spremembe malignih celic po kemoterapiji. Zdr. Vestn. XXXVI, 1967.
19. Us-Krašovec, M.: Vpliv kemoterapevtikov na maligne celice v kulturi tkiva. Elaborat SBK, 1968.

20. Us-Krašovec, M. and Auersperg, M.: Testiranje malignih ćelija na citostatike in vivo. Zbornik smpozija »Citološki dnevi«, Ljubljana, februar 1969 (75—78).

21. Us-Krašovec, M. and Auersperg, M.: Effect of intraarterial chemotherapy on tumor cells. *Minerva Chirurgica*, XXIV, Oct. 1969, 1084—1085.

22. Watne, A. L., Di Paolo, J. A.: A correlation of clinical observation to in vitro sensitivity test for cancer chemotherapy. *Cancer Chemoth. Rep.* 25:109, 1962.

23. Watkins, E. Jr. and Sullivan, R. D.: Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gynec. et Obstr.* 118:1—19, 1964.

24. Wright, J. C., Cobb, P. J., Gumpport, S. L., Safadi, D., Walker, D. G. and Golomb, F. M.: Further investigation of the relation between the clinical and tissue culture response to chemotherapeutic agents on human cancer. *Cancer*, 15:281, 1962

25. Wagner, Jr., H. N., Stern, H. S., Rhodes, B. A., Reba, R. C., Hosain, F. and Zolle, I.: Design and development of new radiopharmaceuticals, in: *Medical radioisotope scintigraphy*, Vol. II, IAEA, Vienna, 1969, p. 3.

A c k n o w l e d g e m e n t

Authors appreciate critical remarks and generous help offered during this work by prof. dr. Božena Ravnihar, head of the institute.

Dr. M. Auersperg
Onkološki inštitut
LJUBLJANA

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

REZULTATI LEČENJA JEDNOKRATNO KONTAKTNO ZRAČENIH KARCINOMA KOŽE I USANA

Kuhelj, J., J. Škrk

Uvod

UDK 616.317-006.6+616.5-006.6-085.849.12

Doza zračenja sa kojom radioterapeuti leče manje karcinome kože i usana, jako varira. Neki autori (7, 9, 12) smatraju, da je kod kontaktnog zračenja jednokratna doza 2000 r kancericidna. Drugi (3, 5) međutim leče iste karcinome sa dva do tri puta višom dozom zračenja.

Na našem institutu zračili smo karcinome kože i usana obično sa dozom 6000 r, primenjeno frakcionirano u tri dana. Samo izuzetno smo zračili sa celom jednokratnom dozom od 5000—6000 r i svakako smo postizali dobar terapijski uspeh (13). Samo u izuzetnim slučajevima zračili smo karcinome kože i usana sa dozama od 2000—4000 r u jednoj seansi. Namena naše studije jeste ocena kancericidnosti takvih doza.

Material i metode

U razdoblju od 1959. do 1964. godine, na našem institutu zračili smo 1092 pacijenta sa karcinomom kože i usana. Velika većina tih bolesnika bila je zračena na uobičajen način, tj. sa 6000 r aplicirano u tri dana sa Philipsovim ili Chaoulovim rendgenskim aparatom (napon do 60 kV, KKD 20—60 mm). Među tim pacijentima bilo je 39 slučajeva histološki verifikiranih karcinoma pomenute lokalizacije, koji su bili izuzetno tretirani sa jednokratnom dozom od 2000—4000 r, kod inače nepromenjenih uslova. Sa Philipsovim aparatom zračili smo 38 slučajeva, jedan slučaj bio je zračen sa Chaoulovim rendgenskim aparatom za kontaktno lečenje.

Te slučajeve smo podelili: po histološkom tipu, lokalizaciji i premeru tumora, visini jednokratne aplicirane doze i po vremenskom razdoblju, u kojem smo pacijente posle zračenja kontrolisali. U slučajevima, kada tu-

Zahvaljujeva se prof. dr. B. Ravnihar za kritične pripombe in vzpodbude pri delu.

mor posle zračenja nije iščeznuo ili se pojavio klinički suspektan recidiv, nas je interesovalo na kojem mestu je ostao rezidium, odnosno gde i kada se recidiv pojavio.

Obradivani slučajevi bili su po histološkom tipu zastupani brojčano ovako:

— Ca basocellulare	20
— Ca planocellulare	11
— Ca mixtum (baso-planocellulare)	1
— Ca nespecificiran, neokvalifikovan	7

Kožnih karcinoma bilo je 32, karcinoma na usni 7. U 34 slučaja bio je diameter tumora manji od 4 cm, u 5 slučajeva diameter nije bio označen u dokumentaciji. U prvoj godini posle zračenja kontrolisali smo 6 slučajeva, od 1—3 godine 7 slučajeva, 21 slučaj duže od tri godine.

Rezultati

Rezultati kontrolisanih slučajeva prikazani su na tabeli. Iz tabele je razvidno, da je bilo lečenje uspešno u 34 slučaja. U dva slučaja zapazili smo ivični recidiv, koji smo histološki verificirali (1 Ca basocellulare, 1 Ca planocellulare).

U tri primera lezija je bila suspektna, histološki pregled tkiva oduzetog na sumnjivom mestu pokazao je samo nespecifično zapaljivo-atrofične promene, kao što se zapažaju kod radioloških lezija. Sva tri slučaja, kod kojih je bila zapažena nekroza, bili su zračeni sa jednokratnom dozom 4000 r. Od toga su bila dva slučaja kožnog karcinoma, te smo nekrozu primetili u prvoj godini posle zračenja. Treći slučaj bio je karcinom na donjoj usni, kod kojeg je nastala nekroza u trećoj godini posle zračenja.

Diskusija

Kožne karcinome možemo lečiti operativno, sa radioterapijom ili čak sa lokalnom kemoterapijom. Glavna prednost radioterapije jeste malo kozmetičko oštećenje, koje ostaje posle takvog lečenja. To je naročito značajno kod lečenja karcinoma lica. Pored toga, taj je postupak jednostavan i kratak, jer možemo kod malih tumora kože i usana primeniti jednokratnu kancericidnu dozu, a da ne prekoračimo toleranciju zdravog tkiva, koje smo zračili zajedno sa bolesnim tkivom.

Rezultati studije ukazuju, da možemo kod tumora, koji nisu veći od 4 cm, postići kancericidni efekat sa jednokratnom dozom od 2000—3000 r. Kod jednokratne doze od 4000 r izgleda, da se već prekoračuje tolerancija zdravog tkiva i prouzrokuje nekroza.

Ivični recidivi mogu nastati kao posledica tehničke greške kod zračenja (pomeren tubus) ili nepravilne ocene infiltracije tumora u zdravu okolinu (premalena sigurnosna ivica).

Sadržaj

Između 1092 slučaja karcinoma kože i usana, koji su bili lečeni na Onkološkom institutu u Ljubljani na različite načine, u razdoblju od 1959 do 1964. godine izabrali smo 39 slučajeva koji su bili za razliku od ostalih jednokratno zračeni sa dozama od 2000—4000 r. Svi slučajevi bili su pre zračenja histološko verificirani. Primjenjene doze su bile kancericidne, jer u zračenom polju nismo ni u jednom slučaju primetili recidiva. U tri slučaja, kada smo jednokratno primenili dozu od 4000 r, očigledno smo prekoračili toleranciju zdravog tkiva u zračenom području i na taj način prozrokovali lokalnu nekrozu.

Summary

Out of 1092 patients with skin and lip cancer treated in the Institute of Oncology in Ljubljana between 1959 and 1964, 39 cases treated radiologically, in a single with 2000—4000 r, in single-session, were analysed with respect to the results of treatment. No recurrences in the treatment field have been observed. In three cases radiation necrosis in treatment field developed.

Literatura

1. Archambeau, J. O. and Mathieu, G. R., Comparison of the Observed Results of Irradiation on the Skin with Those Expected from an Idealized Model. *Radiat. Res.* 40 (1969): 285.
2. Bašič, M., Principi rentgenske terapije karcinoma kože. *Radiol. Iug.* 1 (1964): 88.
3. Di Rienzo, S., Überlegungen zur Fraktionierung der Dosis bei der Strahlenbehandlung der Haut. *Strahlentherapie* 39 (1970): 9.
4. Dobrev, P. and Žekova, K., The Role of Unitial Treatment and Unitial Radiation Therapeutic Dose for the Cure of Skin Cancer. *Onkologija (Sofija)*, 6 (1969): 156.
5. Essen, C. F., Radiation Tolerance of the Skin. *Acta Radiol. Ther.* 8 (1969): 311.
6. Fletcher, G. H., *Textbook of Radiotherapy; Skin and Lip.* Lea & Febiger, Philadelphia, 1966: 137.
7. Freeman, R. G. and Knox, J. M., *Recent Results in Cancer Research, Vol. 11: Treatment of Skin Cancer; Radiation Therapy.* Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1967.
8. Hultberg, S., *Acta Radiol. Suppl.* 54: Untersuchungen über die Röntgenbestrahlung; Hautkarzinome-Lippenkarzinome. Hakan Ohlssons Boktryckeri, Lund, 1943: 45.
9. Johns, H. E., *The Physics of Radiology; Radiobiologija: Fractionation.* Ch. Thomas, Springfield, 1964: 681.
10. Little, J. B., Cellular Effects of Ionizing Radiation. *New Engl. J. Med.* 278 (1968): 308, 278 (1968): 369.
11. Moga, M., Nastić, Z., Röntgen terapija kožnih tumora. *Med. Pregl.* 20 (1967): 121.
12. Paterson, R., *The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy.* Edward Arnold LTD, London 1963: 174.
13. Žitnik, D., Beobachtungen bei Kontaktbestrahlung mit einer einmaligen massiven Dosis. *Strahlentherapie*, 122 (1960): 472.

PRVA ZAPAŽANJA O REŽIMU »SPLIT COURSE« U RADIOTERAPIJI MALIGNOMA

Budihna, M., J, Škrk, P. Fras

Uvod

UDK 615.849.2

Radioterapija »split course« jeste oblik periodičkog tretiranja, podeljen u dve ili više faza koje su medjusobno odvojene vremenskim intervalom. Teoretički bazira na razlikama u kinetici ćelijskih populacija između normalnog i malignog tkiva (1, 2, 8).

Obnavljanje normalnog tkiva kontrolišu homeostatski mehanizmi i produkti raspadajućih ćelija. Nasuprot tome, raščenje tumora ne kontrolišu ni homeostatski mehanizmi ni produkti raspada povredjenih ćelija (8). Ćelijski ciklusi malignih ćelija duži su od normalnih i mogu trajati čak nekoliko meseci. Zračenje sa dozama od 3000—4000 rad može ustaviti deobu malignih ćelija čak za nekoliko sedmica. Trajanje blokade ćelijske deobe zavisi od dužine ćelijskog ciklusa i od primljene doze (2, 3, 4). U pauzama normalno tkivo ozdravi, ako nije bilo i suviše povredjeno. Oksigenirane tumorske ćelije propadaju za vreme zračenja, na njihovo mesto uraščuju kapilare i dovode kiseonik u predele koji su bili ranije hipoksički ili anoksički (4, 7, 12, 13). Na takav način postaju delovi tumora koji su bili ranije rezistentni radiosenzitivni, jer je poznato da može molekularni kiseonik 2—3 puta povećati osetljivost na zračenje (13, 14).

Na Onkološkom institutu u Ljubljani počeli smo primenjivati režim »split course« u novembru 1967. godine. Cilj ove retrogradne studije jeste prikazivanje naših prvih utisaka o zračenju bolesnika sa tim režimom.

Material i metoda

U razdoblju od novembra 1967. do decembra 1968. zračili smo po režimu »split course« 39 bolesnika sa karcinomom u predelu glave i vrata, probavnog, respiratornog i uropoetskog trakta, a takodje i tumore centralnog nervnog sistema. Bolesnici, koje smo odabrali za taj režim, morali su

Zahvaljujemo se prof. dr. B. Ravnihar za koristne nasvete in vsem ostalim, ki so omogočili nastanek tega dela.

ispunjavati bar jedan od navedenih kriterijuma: visoku starost, slabo opšte stanje, lokalno ili regionalno veoma uznapredovali tumor. Najčešće smo odabrali zračenje sa podeljenom dozom zbog uznapredovalog tumora. Svi su tumori bili citološki ili histološki verificirani. Izuzetak je predstavljao jedan karcinom bronha i jedan karcinom želuca. Sve bolesnike zračili smo telekobaltom. Dnevna doza bila je obično 200 rad, samo katkada manja. Zračili smo šest puta sedmično. Zračenje smo prekidali kod tumorske doze 3000–3600 rada. Posle prekida u trajanju od tri sedmice, zračenje smo nastavljali na isti način. Merilo uspeha terapije bilo je trajanje remisije. Trajanje remisije po završenom zračenju izražavali smo brojem punih meseci, koji su protekli od zadnjeg dana zračenja do datuma kada smo prvi put klinički ustanovili progres. Bolesnike smo posmatrali od tri meseca do jedne godine.

Lokalizacija malignona	Broj primera	Remisija		
		bez remisije	manje od 3 meseca	više od 3 meseca
Glava i vrat	22	5	4	13
Jednjak	2	0	2	0
Želudac	3	1	2	0
Debelo crevo	3	1	0	2
Bronhus	5	4	0	1
Mokraćni mehur	2	0	0	2
Centralni živčani sistem	2	0	0	2
Ukupno	39	11	8	20

Rezultati

Pregled rezultata terapije prikazan je u tabeli. Kod 11 bolesnika nismo postigli remisiju ni u trajanju od jednog meseca. Medju bolesnicima sa karcinomom u predelu vrata i glave bilo je 5 slučajeva kod kojih posle završenog zračenja nije bio zapažen nikakav uspeh. Kod 4 bolesnika tumor se smanjio za vreme prvog dela zračenja i odmah posle zračenja, no počeo je rasti za vreme prekida zračenja. Samo kod jednog bolesnika nismo primećili nikakvog smanjenja tumora. Sva četiri bolesnika imali su veoma uznapredovale tumore koji su se širili u okolna tkiva. Kod petog bolesnika, kod kojeg nismo imali nikakvog uspeha, bio je zračen recidiv posle prethodnog zračenja i operacije. Svih pet bolesnika samovoljno je produžilo odmor od jedne do tri i po sedmice. Bez remisije su bili po jedan bolesnik sa karcinomom želuca i čmara i četiri bolesnika sa karcinomom bronha. Ovi bolesnici bili su u veoma lošoj fizičkoj kondiciji sa jako uznapredovalim tumorom. Kod svih je bila indicirana samo palijacija, jer su tri bolesnika sa karcinomom bronhusa umrla pre drugog dela zračenja, a jedan je umro u prvom mesecu posle završenog zračenja.

Kod osam bolesnika je remisija trajala samo kratko vreme, manje nego tri meseca. Bolesnici su bili u lošoj fizičkoj kondiciji sa veoma uznapredovalim tumorom i kod njih nismo ni očekivali neki veći terapijski uspeh.

Kod 20 bolesnika remisija trajala je više nego tri meseca.

Diskusija

Poznato je iz literature da je »split course« radioterapija bar toliko uspešna kao kontinuirana (6, 7, 8, 9). Na osnovu obrade našeg materijala naravno to još nismo zaključili, jer je broj slučajeva premalen te isuviše nehomogen, a vreme promatranja isuviše kratko.

No, zapazili smo neka klinička preimućstva takvog režima. Bolesnici podnose radioterapiju daleko bolje, ako ju podelimo u dva dela. Radiomukoziti, kao što su stomatit, ezofagit, cistit obično su iščezavali za vreme prekida. Imamo utisak da se je smanjio i broj onih oboljenja koja se javljaju kao posledica reakcije zračenja npr.: pothranjenost, bronhopneumonija, eksikacija. Opšta kondicija bolesnika, njihov krvni status, duševno stanje bili su znatno bolji kada su se vraćali na drugi deo zračenja. U predahu smanjio se tumor, a i tegobe koje su proizlazile neposredno iz njega. Ta zapažanja su u saglasnosti sa navodima literature (8, 10, 11, 15, 16, 17). Ipak, zapazili smo da u slučajevima kada je bio slab regres posle prvog dela zračenja i drugi deo nije bio efikasan. Smatramo da tu činjenicu možemo koristiti kao uputstvo kod daljeg postupka lečenja. Tako možemo npr. slabšnim bolesnicima uštediti dalje zračenje koje je nepotrebno, ako je tumor bio rezistentan ili obrnuto, ako je tumor bio senzibilan i pri kraju odmora ustanovimo da je postao tehnički operabilan, te nastavljamo lečenje sa operacijom. Izlečenje normalnog tkiva u pauzi omogućuje primenu većih polja ili pak primenu većih tumorskih doza. Možda bi mogao biti kod neuspešnih primera uspeh nešto veći, ako bismo omogućili tumorskoj stromi viši stepen oporavka sa nižom dnevnom dozom ali sa uključivanjem većeg broja predaha u toku celokupnog zračenja. Iskustvo pokazuje, da kod primenjene sheme zračenja, trajanje prekida ne sme biti duže od 3—4 sedmice, inače dolazi do progresa, naročito kod brzorastućih tumora, gde je kraća pauza bezbednija.

Smatramo da je režim »split course« podesan za slabšaše bolesnike i uznapredovale tumore. Njegovu shemu treba je podešavati prema prirodi tumora i fizičkom stanju bolesnika.

S a d r ž a j

Radioterapija »split course« je oblik periodičkog tretiranja malignih tumora, podeljenog u dve ili više faza, koje su međusobno odvojene sa vremenskim razmakom. Teoretički bazira na razlikama u kinetici ćelijske populacije medju normalnim i malignim tkivom.

Prikazani su prvi rezultati tretiranja malignih tumora različitog porekla sa podeljenom dozom kod 39 pacijenata. Dnevna primenjena doza bila je 200 rada kod totalne doze 6000—7200 rad. Ukupno tretiranje bilo je podeljeno u dve polovine sa razmakom od tri sedmice. Većina bolesnika bila je u godinama i sa uznapredovalim tumorskim raščćenjem. Vreme promatranja bilo je od tri meseca do jedne godine posle završenog tretiranja.

U predahu radiomorbidnost je prestala, opšta kondicija, krvna slika i duševno stanje veoma su se poboljšali. Zbog toga su bolesnici lakše podnosili drugi deo zračenja, nego kad bi ga podnosili bez pauze. Progredijence tumora za vreme tronedeljnog predaha nismo zapažali.

Summary

The split-course technique is a form of periodic radiation therapy, divided into two or more phases with a rest period (healing phase) inbetween. This technique is based on the theoretical differences in cell population kinetics in normal and malignant tissues.

The initial impression of our results of split-course therapy in thirty-nine malignant tumors of various origin is described. The daily dose consisted of 200 rads for a total dose of 6000—7200 rads. The entire treatment course was divided into two parts with an intervening three week rest period. The majority of patients were elderly and demonstrated advanced tumor growth. The observation period ranged from three months to one year following completion of therapy.

During the resting phase radiation morbidity regressed and general haematologic and psychic condition were improved. The patients tolerated split-course therapy better than conventional continued course irradiation without the resting phase. No progress of tumor growth was observed during the rest period.

Literatura

1. Sambrook, D. K., Theoretical Aspects of Dose-time Factors in Radiotherapy Technique. Part II.—Time Factors, *Clin. Radiol.*, 14 (1963):433.
2. Lamerton, L. F., Radiation Biology and Cell Population Kinetics. (The Tenth Douglas Lea Memorial Lecture), *Phys. in Med. Biol.* 13 (1968):1.
3. Fowler, J. F., Biological Foundation of Radiotherapy. Progress in Radiology. Proc. XI. Intern. Congress Radiol., 22—28 September 1965, Vol. I., Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
4. Van Putten, L. M., and Kallman, R. F.: Oxygenation Status of a Transplantable Tumor During Fractionated Radiation Therapy. *J. Nat. Cancer Inst.* 40 (1968):441
5. Cater, D. B., and Silver, I. A., Quantitative Measurements of Oxygen Tension in Normal Tissues and in the Tumors of Patients before and after Radiotherapy. *Acta Radiol.* 53 (1960):233.
6. Scanlon, P. W., The Effect of Mitotic Suppression and Recovery after Irradiation on Time-dose Relationships and Application of this Effect to Clinical Radiation Therapy. *Amer. J. Roentgenol.* 81 (1959): 33.
7. Holsti, L. R., Taksinen, P. J., Effect of unplanned Interruption of Radiation Therapy: A Retrospective Survey. *Acta Radiol. Ther.* 2 (1964):365.
8. Holsti, L. R., Clinical Experiences With Split-Course Radiotherapy: A Randomized Clinical Trial., *Radiology* 92 (1969):591.
9. Zuppinger, A., Die Röntgenbehandlung der Pharynx und Larynx-tumoren. *Strahlentherapie* 74 (1944):392.
10. Scalon, P. W., Split-dose Radiotherapy. Progress in Clinical Cancer, Edit. by Ariel, J., Grune-Stratton, New York, 1966, Vol. II:143-163.
11. Holsti, L. R., Split-course Radiotherapy of Cancer, *Acta Radiol. Ther.* 6 (1967):313.
12. Badib., A. O. and Webster, J. H., Changes in Tumor Oxygen Tension During Radiation Therapy. *Acta Radiol. Ther.* 8 (1969):247.
13. Rubin, Ph. and Casarett, G. W., Clinical Radiation Pathology. W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1968:24, 25, 26.
14. Fletcher, G. H., Textbook of Radiotherapy, General Consideration: Radiation Biology: A Basis of Radiotherapy, by Suit, H. D. Lea-Febiger, Philadelphia, 1966
15. Sambrook, D. K., Split-course Radiation Therapy in Malignant Tumors. *Amer. J. Roentgenol.* 91 (1964):37.
16. Scanlon, P. W., Devine, K. D., Woolner, L. B., and McBean, J. B., Cancer of the Tonsil: 131 Patients Treated in the II Years Period 1950 through 1960. *Amer. J. Roentgenol.* 100 (1967):894.
17. Scanlon, P. W., Rhode, R. E. Jr., Woolner, L. B., Devine, K. D., and McBean, J. B., Cancer of the Nasopharynx: 142 Patients in the II Year Period 1950—1960. *Amer. J. Roentgenol.* 99 (1967): 313.

INSTITUT ZA PATOLOŠKU ANATOMIJU
MEDICINSKOG FAKULTETA U SARAJEVU

RADIOLOŠKI INSTITUT MEDICINSKOG FAKULTETA U SARAJEVU

**CITOLOŠKE I HISTOLOŠKE PROMJENE RESPIRATORNOG EPITELA
KUNIČA U RANOJ FAZI NAKON OZRAČENJA SA Co⁶⁰
GAMA ZRACIMA**

Plamenac, P., A. Nikulin, B. Pikula i J. Đorđević

Uvod

UDK 616.233-001.28-092.18:578.08

Patološka anatomija radijacionih oštećenja plućnog tkiva je danas u općim crtama prilično poznata. Ipak je pretežan broj radova o lezijama plućnog tkiva nakon jednokratnog ili višekratnog ozračenja rentgenskim odn. gama zracima još uvijek posvećen tzv. poznim reakcijama, tipa radijacionog pneumonitisa odn. plućne fibroze. Proučavanje ranih promjena na plućima odn. bronhijalnom tkivu, koje uslijede u ranim danima nakon ozračenja, na ljudskom materijalu je skoro neizvedivo (Zollinger 45), a nije mu nažalost posvećena dovoljna pažnja ni u eksperimentalnom području. U svom opširnom, skoro monografskom iznosu promjena respiratornih organa nakon ozračenja, Ivanov (13) je prikazao podatke iz glavnih radova posvećenih ovom pitanju. Po njemu, u toku prvih časova nakon ozračenja dolazi do vazodilatacije na kapilarnom i prekapilarnom nivou te do izlaženja eritrocita u alveole i intersticij. Dolazi do povećanja produkcije sluzi, do piknoze jedara i drugih oštećenja bronhijalnih ćelija. Epitel se kasnije deskvamira, zidovi bronha bivaju upalno infiltrirani. Mijenjaju se kolagena vlakna i međustanična supstanca, što postepeno vodi ka plućnoj fibrozi. Često se u toku postradijacionog perioda javljaju metaplastične promjene na bronhijalnom i alveolarnom epitelu (16). U radovima nekih autora se pominje u prvim nedeljama nakon ozračenja i karakteristični trijas promjena u vidu alveolarne i bronhijalne epitelne anaplazije, reduplikacije i raskida elastičnih vlakana te pojave hijalinih membrana u alveolama (10, 15, 18).

Radijaciono oštećenje, fizikalno hemijskim putem i kroz oštećenje metabolizma, povlači za sobom niz promjena u mikro morfologiji celularnih struktura. Ovamo spadaju npr. bubrenje jezgara i cijele ćelije (38, 43), promjene permeabiliteta ćelijskih opni (9, 11, 33), promjene viskoziteta

citoplazme (42), povećanje indeksa loma svjetlosti u zračevoj ćeliji, alteracije vanjske membrane mitohondrija praćene gubitkom vezikularnih struktura endoplazmatskog retikuluma i zgrušavanjem mitohondrijalnog matriksa (14) itd.

Ovdje se mora napomenuti da je veći dio gornjih nalaza vezan na istraživanja nakon ozračenja konvencionalnim izvorima, tj. rentgen zracima. Uvođenjem u terapiju i drugih izvora zračenja (Kobalt-60 zraci, brzi elektroni itd.) se tek u novije vrijeme pojavljuju u literaturi i radovi o promjenama na tkivu nakon njihove upotrebe (10, 17). Posebno pada u oči i činjenica da je patologiji bronhija odnosno bronhijalnog epitela posvećivana do sada daleko manja pažnja nego ostalim strukturama plućnog tkiva, na što posebno upozoravaju Ruckes i Holstein (31).

Cilj ovog rada je proučavanje citoloških i histoloških promjena cilindričnog respiratornog epitela nakon ozračenja kobalt-60-gama zracima, posebno iz aspekta nekih novijih pretpostavki o nastanku radijacionog pneumonitisa.

Material i metoda rada

Za pokus je upotrebljeno 36 kunića oba spola prosječne teljesne težine 2500 gr. Prije i za vrijeme eksperimenta sve životinje su bile držane u istim uslovima života i mikroklimi te na istovrsnoj ishrani.

U svakoj grupi, uključivci i kontrolu bilo je po tri životinje, a 33 životinje iz pokusne grupe ozraćene su Kobalt-60-gama zracima, sa prednje i stražnje strane grudnog koša pri čemu je veličina polja iznosila 4×4 cm, distanca 50 cm. a intenzitet zračenja 89 r/min.

Sve životinje su ozraćene jednokratno. Data doza je iznosila 5372 r, a ostvarena (tumorska) doza u dubini 2 cm — 4760 r (88,7 %).

Životinje su žrtvovane u periodu od 12 sati do 10 dana nakon ozračenja (12-og sata, te svaki dan počev od prvog po tri životinje).

Nakon žrtvovanja su od svih životinja uzeti isjeći iz dušnika i glavnih bronhija sa okolnim plućnim parenhimom, te isjeći pluća radi proučavanja manjih bronhijalnih ogranaka. Svi isjeći su fiksirani u 10 % neutralnom formalinu i kalupljeni u parafin. Histološki rezovi su bojeni hematoksilinozinom. Za citološku analizu pravljani su razmazi bronhijalne sluzi, nježno pokupljene sa površine sluznice. Citološki razmazi su obrađeni i bojeni standardnom metodom po Papanicolaou.

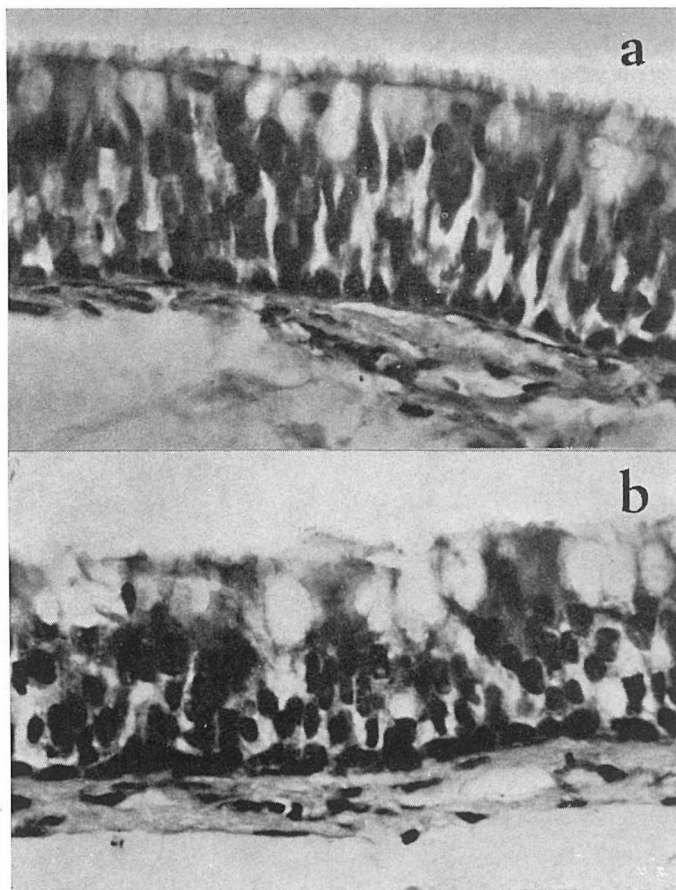
Rezultati

Prve tri životinje iz pokusne grupe su žrtvovane već 12 sati nakon ozračenja. Makroskopski je postojala diskretna hiperemija sluznice traheje i bronhija. Histološkim pregledom serije rezova iz bronha i traheje vidi se hiperemija krvnih sudova i nagomilavanje slabo eozinofilne tekućine u rastresitom tkivu submukoze. Na cilindričnom epitelu bronhijalne i trahealne mukoze se vidi mjestimice totalno gubljenje cilija a u ostalim djelovima su one reducirane ili izgledaju kao »uvenule«. Samo tu i tamo ciliarne stanice izgledaju normalne. U citološkim preparatima tj. razmazima

se vidi pored gubitka cilija da su cilindrične respiratorne stanice nabubrele, iritirane, gubeći svoj karakteristični kolumnarni izgled a u citoplazmi i jedrima se naziru sitne vakuole ispunjene bistrom lako eozinofilnom tekućinom.

Jedan dan nakon ozračenja hiperemija krvnih sudova submukoze je još izrazitija a submukoza je imbibirana i dalje lahko eozinofilnom tekućinom. Mukoza je lako nabubrela u cijelini a u njoj se vidi jasno bubrenje i povećana aktivnost vrčastih stanica (sl. 1, a i b). Cilindrične respiratorne stanice gube cilije i dalje. U citološkim preparatima degenerativne promjene na cilindričnom epitelu su još izrazitije, sa bubrenjem jedara i citoplazme te njihovom vakuolizacijom (sl. 2).

Dva dana nakon ozračenja promjene su slične onima gore opisanima ali postoji evidentno umnožavanje vrčastih stanica te jasno bubrenje ćelija



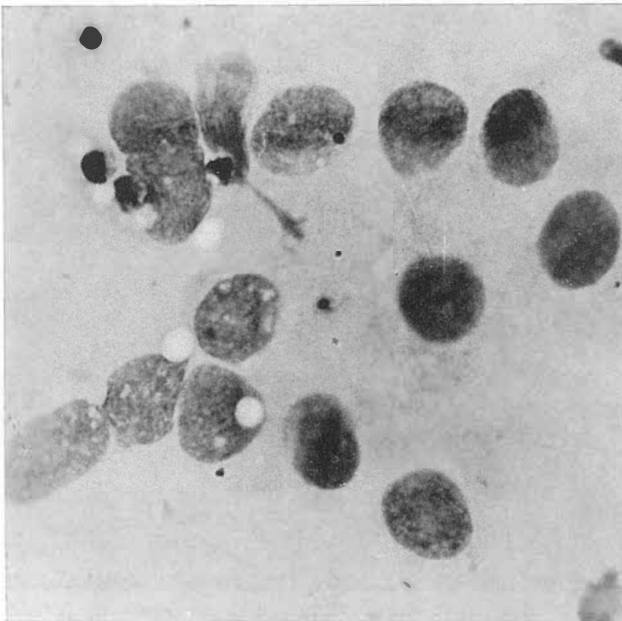
Sl. 1. a) Sluznica traheje kunića 24 časa nakon ozračenja. Aktivnost bazalnih stanica i umnožavanja vrčastih stanica. Na ovom vidnom polju cilije djelimično očuvane. HE, 400 \times . b) Početna stratifikacija epitela i pojačana aktivnost vrčastih stanica. Cilije su odsutne. HE, 400 \times

koje je vidljivo i na histološkim rezovima i u razmazima. Pojedine stanice pokazuju i lake nuklearne atipije a citoplazma im je svijetla, kao naduvena (sl. 3, a i b).

Kod životinja žrtvovanih tri dana nakon ozračenja vidi se ubjedljiva stratifikacija respiratorne mukoze (sl. 4, a) uz dalje umnožavanje vrčastih stanica. Na pojedinim mjestima stratificirana mukoza u svom srednjem dijelu kao da se raslojava stvarajući male rascjepe (slit formation) (sl. 4, b). Na citološkim preparatima se vidi bubrenje stanica sa pojavom vakuola, među kojima neke krupnije, kako u jedru tako i u citoplazmi, sadrže eozinofilnu bjelančevinastu tekućinu. Jezgre pojedinih stanica su lako nabubrele i njihova membrana je nejednolično rastegnuta, te mjestimice dolazi do njenog vrećastog izbočenja ispunjenog nuklearnim materijalom, što nalikuje prolapsu jezgrene supstancije (sl. 5, a).

Četvrtog dana nakon ozračenja promjene su slične onima iz trećeg dana samo je stratifikacija epitela i formiranje rascjepa još evidentnije. Nakupljena tečnost u submukozi je eozinofilnija a iz hiperemičnih krvnih sudova počinju emigrirati leukociti među kojima se vide i pojedinačni eozinofilni. Na citološkom materialu pojava nuklearnih izbočenja još evidentnija (sl. 5, b).

Kod životinja žrtvovanih pet dana nakon ozračenja se vidi u submukozi obilje upalnih ćelija među kojima je izrazito prisustvo eozinofilnih leukocita. Bazalna membrana epitela bubri i postaje eozinofilna. U stratificiranoj mukozi se vide pojedinačne i atipične hiperhromatične stanice a

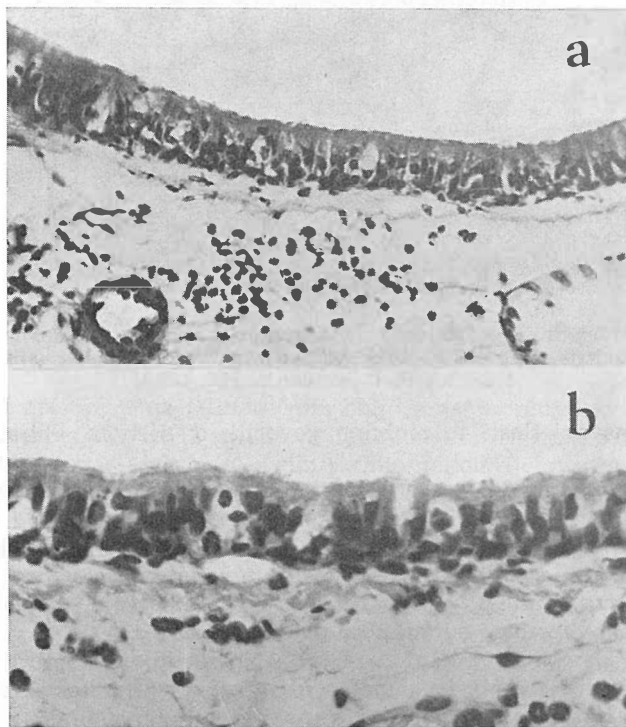


Sl. 2. Razmaz bronhijalne sluzi 2 dana nakon ozračenja. Prisustvo vakuola ispunjenih svijetlom tekućinom kako u jedrima tako i u citoplazmi cilindričnih respiratornih stanica. Papanicolaou, 1000 X

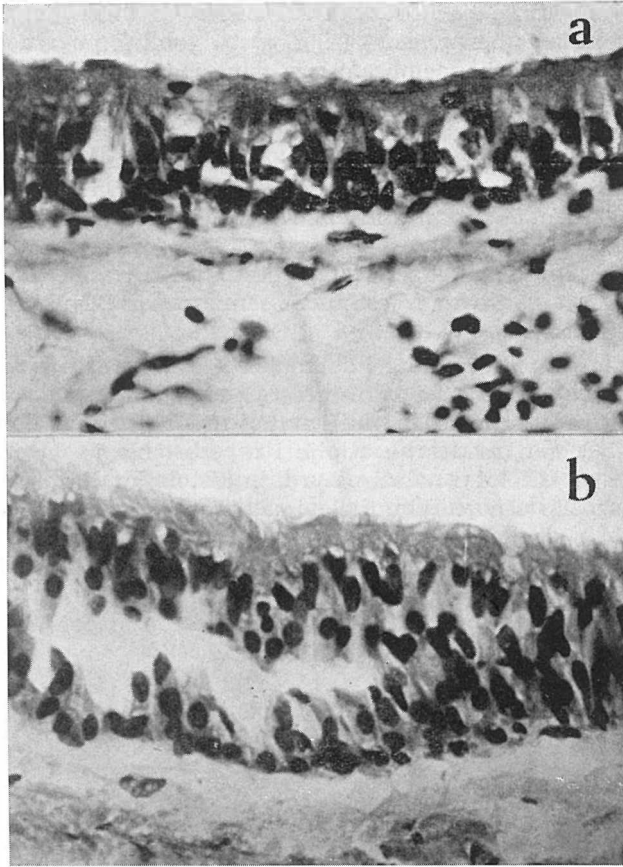
pojava stvaranja rascjepa je sasvim evidentna. Uz to se javlja i fenomen čišćenja (expulsion phenomenon) (sl. 6, a) tj. gubitak površnog sloja epitela tako da na bazalnoj membrani leže samo jedan ili dva sloja iritiranih često lako atipičnih hiperhromatičnih stanica (sl. 6. b).

Šestog dana nakon ozračenja promjene su još intenzivnije. Stratifikacija postaje tako izrazita da sasvim liči na bazalnu hiperplaziju (sl. 7). Formiranje rascjepa i čišćenje i dalje perzistiraju. Sa hiperplastične ili bolje rečeno bazalno-hiperplastične, stratificirane mukoze otkidaju se papilarni izdanci cilindričnih respiratornih stanica (slično sa »Creola body« kod astme) (sl. 8). U submukozi in dalje persistira izrazita eozinofilna upalna infiltracija, koja zahvata mjestimice i samu mukozu. Nuklearni prolapsi i dalje su prisutni.

Upalna infiltracija mukoze i submukoze je najizrazitija sedmog dana te se mjestimice vide i jači upalni infiltrati u kojima ima dosta limfocita, plazma stanica i histiocita. U stratificiranoj mukozu se vide do sada najizrazitije celularne in nuklearne atipije i hiperhromazije jezgra pojedinih stanica (sl. 9, a). Citološki nalazi potvrđuju histološke. Bazalna membrana je i dalje, naročito u pojedinim djelovima, izrazito eozinofilna i pojačanog



Sl. 3. a) Sluznica traheje kunića 2 dana nakon ozračenja. Jaka upalna pretežno leukocitarna infiltracija i hiperemija krvnih sudova u submukozi. HE, 250 X. b) Pojava krupnih nabubrelih stanica sa svijetlom citoplazmom i laganih celularnih atipija. HE, 250 X.



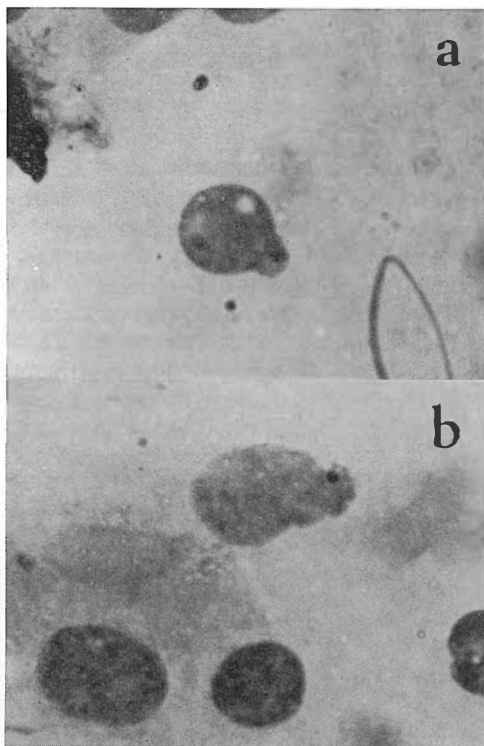
Sl. 4. a) Sluznica traheje kunića 3 dana nakon ozračenja. Celularne atipije postaju još izrazitije. HE, 400 \times . b) Fenomen stvaranja rascjepa (slit formation) 4 dana nakon ozračenja. HE, 400 \times .

indeksa loma svjetlosti te možemo govoriti o njenom »hijaloidnom« bubrenju.

Osmog dana nakon ozračenja promjene su sasvim identične onim viđenim sedmog dana (sl. 9, b). Nuklearna »izbočenja« su sve reda.

Devetog dana je bazalna membrana i dalje hijaloidno nabubrela. Vide se pokušaji regeneracije na mjestima ranijeg čišćenja sluznice, no u drugim područjima i dalje postoji stratifikacija te celularni abnormalitet. Upalna infiltracija sluznice i submukoze polako jenjava.

Desetog dana proces kao da se još za jednu nijansu smiruje, ali hijalinizacija bazalne membrane, upalna infiltracija submukoze i dalje persistiraju, dok se sluznica lagano restaurira uz dalju mjestimičnu stratifikaciju i celularne atipije (sl. 10, a). Nuklearnih izbočenja zapaženih u predhodnim danima više nema. Na citološkim preparatima celularne atipije sa bubrenjem stanica i njihovom vakuolizacijom postoje još uvijek, i ako u nešto manjoj mjeri (sl. 10, b).



Sl. 5. a) Trećeg dana nakon ozračenja pored vakuolizacije vidi se i formiranje prolapsa nuklearnog sadržaja. Papanicolaou, 1000 \times . b) Četvrtog dana nakon ozračenja nejednaki iregularni nukleusi i pojava nuklearnih izbočenja, Papanicolaou, 1000 \times .

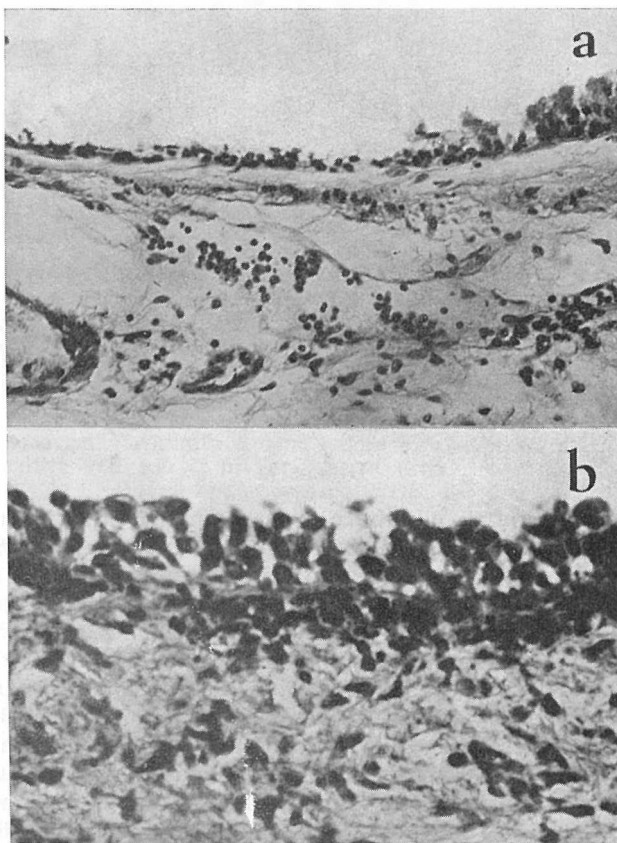
Diskusija

Studija promjena na cilindričnim stanicama bronhijalne mukoze i u zidu bronha u periodu od 12 sati do 10 dana nakon ozračenja gama zracima, pokazuje da one nastaju već u prvim satima nakon djelovanja radijacione energije. Dvanaest sati nakon ozračenja zapaženo je bubrenje jezgara i citoplazme i pojava vakuola ispunjenih vodenastom tekućinom, sličnih onima koje je nakon Kobalt-terapije opisala na cervikalnom epitelu R. Graham (8), a na ćelijama humanih ispljuvaka Mouriquand i sar. (19). Trećeg dana je bubrenje jezgara dostiglo takve razmjere, da njihova membrana popušta i stvaraju se vrećasta izbočenja u koja prolabira nuklearna substancia. Vakuole u jezgrima i citoplazmi svjedoče o poremećajima u celularnom prometu vode. Dinamika ovih zbivanja u prva tri dana je veoma komparabilna sa našim rezultatima interferentno-mikroskopskih mjerenja sadržaja suhe tvari i vode u bronhijalnim epitelnim ćelijama u istim eksperimentalnim uslovima kao i ovom radu (Nikulin i sar.) (26). Egzaktna mjerenja volumena jezgra putem interferentnog mikroskopa pokazuju međutim, da i 10-og dana još postoje signifikantne razlike volumena jezgre u

poređenju sa kontrolnim životinjama, dok je citoplazma tada već »odubrela«. Ovi nalazi dopunjuju citološke opservacije u ovom radu, gdje 10-og dana više nema jezgrenih izbočenja — prolapsa, i ako smo i dalje vidjeli da bubrenje ćelija još perzistira. Apsolutni sadržaj vode u našem naprijed citiranom radu također je 10-og dana još signifikantno iznad normalnih vrijednosti i u jezgri i citoplazmi.

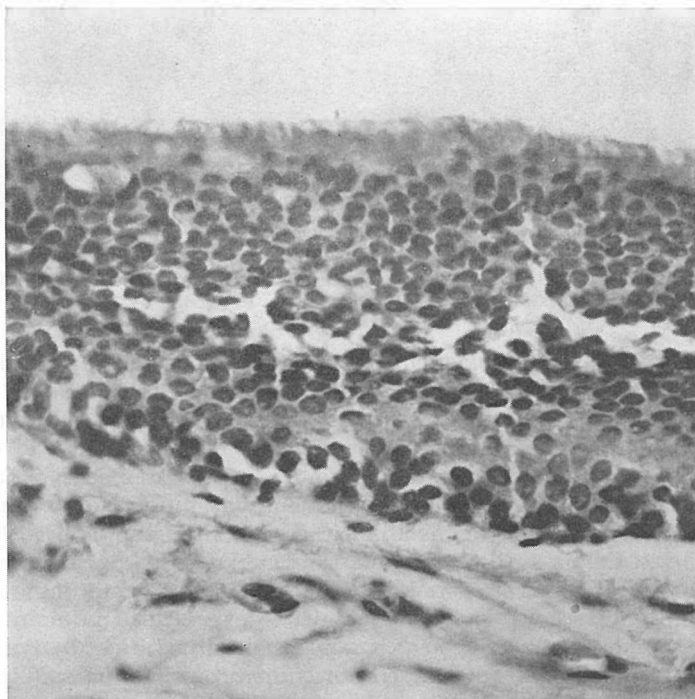
Iz naših citoloških i histoloških nalaza proizilazi da prve promjene na epitelu, a specijalno pojave celularnih degeneracija i atipija nastupaju znatno ranije nego se to obično spominje u literaturi (3, 5, 11, 29).

Brojni autori su u najrazličitijim patološkim stanjima, a najčešće u slučajevima bronhogenog raka opisivali pojavu najrazličitijih abnormaliteta cilindričnog bronhijalnog epitela (16, 19, 20, 22, 25, 27—30). Ove promjene su najranije uočene na citološkom materijalu tj. u sputumima bolesnika. Promjene su različitih tipova te postoje i razni deskriptivni termini koji

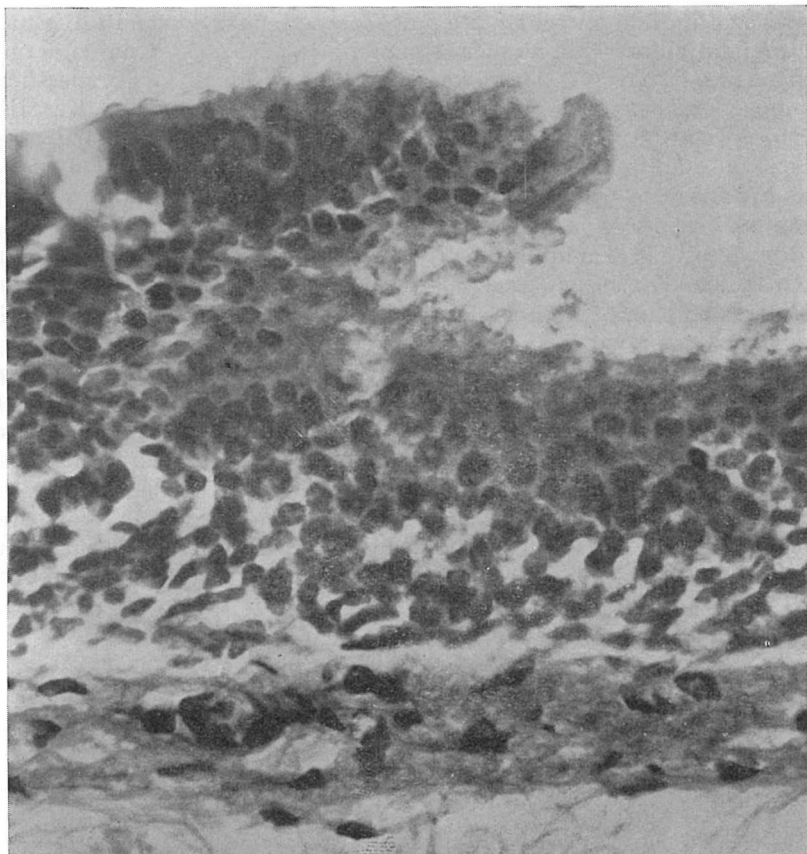


Sl. 6. a) Sluznica traheje kunića 5 dana nakon ozračenja. Fenomen pojave čišćenja (expulsion phenomenon) i jaka eozinofilna infiltracija submukoze. HE, 250 \times . b) Petog dana upala još izrazitija. Epitel iregularan, stanice sitne sa hiperhromatičnim jezdrima, HE, 400 \times .

ih označavaju. Neki autori govore o degeneraciji, neki o iritaciji ili o nalazu abnormalnih cilindričnih stanica. Promjene je prvi uočio i najbolje opisao Papanicolaou (27, 28) govoreći i o cilicitoftoriji kao o specifičnom tipu degenerativne lezije vezane za virusna obolenja pluća. Kasnije se vidjelo da ove promjene nisu nimalo specifične te su viđene i u drugim patološkim stanjima pa čak i kod ljudi u dubokoj starosti (30). Pojava stvaranja rascjepa (slit formation) koja se vidi na histološkom materijalu prema mišljenju Nasella (23) čini osnovu na kojoj počiva činjenica da mi deskvamirane bronhijalne ćelije i vidimo u citološkom materijalu tj. u sputumima. Tek nakon stvaranja rascjepa u mukozi dolazi do otpadanja dotične grupe stanica koju mi kasnije nađemo u sputumu bolesnika. Svakako da nakon stvaranja rascjepa slijedi čišćenje (expulsion) što se da vidjeti na histološkim preparatima. Čelijsko čišćenje sa degenerisanih areja predstavlja histološku bazu za pojavu kolumnarnih stanica u sputumima. Kauzalni odnos između javljanja abnormalnih cilindričnih stanica u sputumima i metaplazije ne može se reći da je sasvim ustanovljen mada se misli da postoji. Sasvim je moguće da niski epitel koji ostaje nakon čišćenja površinskih ćelija može predhoditi metaplastičnom procesu, koji prema većini autora pokazuje jasnu asocijaciju sa nastankom bronhijalnog karcinoma. Naša studija se odnosila na rane promjene u respiratornoj sluznici



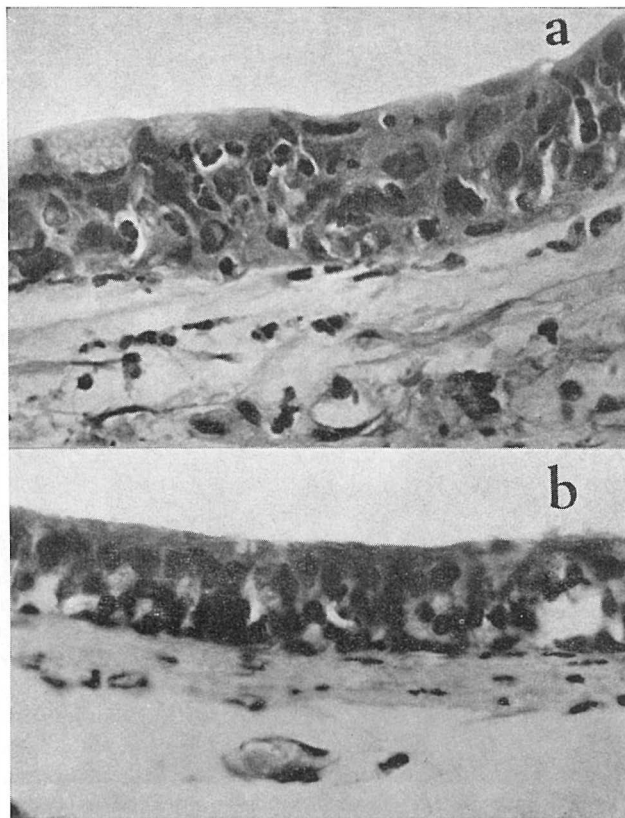
Sl. 7. Sluznica traheje kunića 6 dana nakon ozračenja. Pojava jake stratifikacije u formi bazalne hiperplazije i »slit formation«. HE, 400 X.



Sl. 8. Hiperplastična sluznica traheje 6-og dana nakon ozračenja sa tendencijom stvaranja proliferacija koje su sklone otkidanju te podsjećaju na »Creola body«. HE, 600 \times .

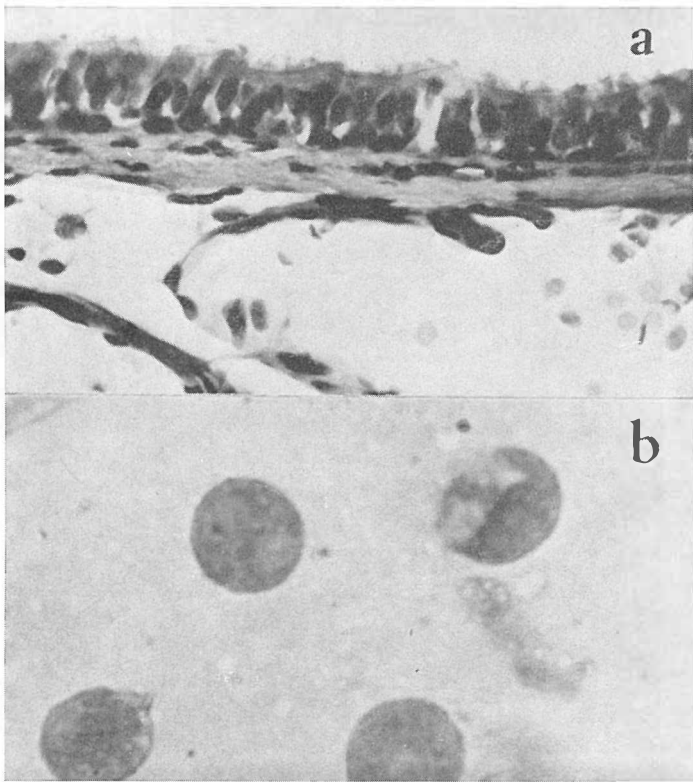
nakon ozračenja, te metaplastični proces kakav je opisan u poznijim stadijima nakon zračenja od brojnih autora, mi nismo zapazili. No sa pravom možemo smatrati da mu promjene, koje smo mi zapazili, vjerovatno predhode.

Posebno zanimljivi nalazi u našem radu su oni šestog dana. Tu je pored nabubrele i hijalinoidno promijenjene bazalne membrane, povećane produkcije sluzi, proliferacije cilindričnih epitelijskih ćelija poput »Creola body« nađena i intenzivna infiltracija mukoze i submukoze eozinofilnim leukocitima. Svi ovi nalazi su donekle slični onima kod bronhijalne astme, i navode na pomisao o mogućnosti alergične geneze ili u najmanju ruku o ulozi histamina oslobođenog u tkivu nakon iradijacije (1, 2). Pored iznošenja mikroskopskih nalaza na cilindričnim bronhijalnim epitelnim ćelijama u prvim danima nakon ozračenja, cilj ovog rada je također i diskusija o nekim mogućim patogenetskim aspektima radijacionog pneumonitisa, koji se naslućuju iz naših nalaza.



Sl. 9. a) Sluznica traheje kunića 7-og dana nakon ozračenja. Najizrazitije nuklearne atipije uz upalnu infiltraciju i mukoze i submukoze pretežno eozinofilnim leukocitima. HE, 400 \times . b) Osam dana nakon ozračenja mjesto na kome se vidi relativna normalizacija respiratorne mukoze. Cilije su i dalje odsutne. Bazalna membrana je i dalje hijalinizirana. HE, 400 \times .

Kojima i Tachikawa (1) dijele radijacioni pneumonitis u tri tipa: 1. alveolarno eksudativni tip, 2. intersticijalni tip i 3. mješoviti tip, a inače govore o inicijalnom, srednjem i poznom stadiju radijacionog pneumonitisa sa promjenama na alveolarnom epitelu, bronhijalnom epitelu i krvnim sudovima. Mancini i sar. (18) dijele postradijacione promjene na plućima u tri faze: ranu, evolutivnu i finalnu. Svaka od ovih faza se javlja u dvije forme. Jedna je septoalveolarna, koja je upalno eksudativnog tipa, i druga tzv. intraseptalna je produktivno eksudativnog tipa. Konačno su i Bennett i sar. 1969. godine (3) iznijeli histološke nalaze kod radijacionog pneumonitisa ljudi, gdje dominiraju zadebljanja alveolarnih septuma, proliferacija i deskvamacija atipičnih alveolarnih stanica, stvaranje hijalinih membrana i vaskularne promjene. Patogeneza radijacionog pneumonitisa nije ni do današnjih dana sasvim jasna. Sasvim je evidentno da je plućna fibroza kod radijacionog pneumonitisa progresivne prirode. U



Sl. 10. a) Deset dana nakon ozračenja vidi se normalizacija u progresiji. Bazalna membrana je i dalje hijalinizirana i zadebljana. HE, 400 \times . b) Vakuole u nukleusima ispunjene eozinofilnom tekućinom deset dana nakon ozračenja. HE, 1000 \times .

novije vrijeme sve češće se pominje i mogućnost alergične geneze (3, 15, 18) i to pretežno zbog sledećih momenata:

1. Individualne razlike: različita individualna susceptibilnost ka radijacionom pneumonitisu, te nepostojanje zakonitosti između doze zračenja i intenziteta lezija kako na humanom tako i na eksperimentalnom materijalu.

2. Histološka slika u toku glavnog reaktivnog perioda nalikuje onoj kod reumatičnog pneumonitisa.

3. Progresivna priroda plućne fibroze kod radijacionog pneumonitisa. Jedna od najkarakterističnijih bolesti bronha, koja je alergične prirode, je bez sumnje bronhijalna astma.

Kao posledica postojanja astmatičnog bronhitisa u sputumima pacijenata dolazi do pojave partikula proliferisane sluznice, tzv. »Creola body« (20, 21, 36) ili »Epithelialzellballen«. Pod ovim imenom ih opisuje još 1921. godine Von Hoesslin (41) u svojoj monografiji »Das Sputum«.

Pojava hijalinizacije bazalne membrane kod astmatičnog bronhitisa je prema većini autora redovit i patognomoničan nalaz (4, 6, 39). Jedino Glynn i Michaels (7) ne podvlače značaj ovoga nalaza jer su ga na

svom materijalu od 18 slučajeva nekomplcirane astme vidjeli svega dva puta, kao što i S a n e r k i n i E v a n s (36) i kod neastmatičnih bronhitisa nailaze na »Creola body«. S m i t h (34, 35) veruje da je zadebljanje i hijalinizacija bazalne membrane nazalne mukoze u vezi sa rezolucijom edema tokom ponavljanih ataka upalnog procesa te kondenzacije akumuliranih kompleksa plazmatskih proteina i mukopolisaharida što rezultira stvaranjem »hijalina«. Alergični inflamatorni procesi su poznati po jako izraženom poremećaju kapilarnog permeabiliteta i asociiranom povećanju proteina u intercelularnoj tekućini (30), što može objasniti promjene bazalne membrane koje su mnogo jače kod astme nego kod »čistog« bronhitisa (6).

Eozinofilna infiltracija je prema svim autorima najkarakterističnija i najredovitija pojava. Uloga eozinofila u tkivima sa hipersenzitivnim stanjima nije još sasvim jasna. Oni imaju po nekima ulogu detoksikatora (40) dezintegracije stranih ili razorenih tjelesnih proteina (44) ili imaju ulogu u stvaranju antitijela (37). Eksperimentalni radovi S p i e r s a (37) sugeriraju da lokalna tkivna eozinofilija nije manifestacija antigen-antitijelo reakcije, ili prateći inflamatorni odgovor, ali je asociirana sa ranim stadijem produkcije antitijela kod aktivno imuniziranih životinja.

Ukoliko prihvatimo mogućnost diskusije o alergičnoj prirodi plućne fibroze kod radijacionog pneumonitisa i sugestiju japanskih autora (15) da je proces uslovljen nastajanjem atipičnih alveolarnih stanica i njihovom deskvamacijom što se zbiva na početku srednjeg stadijuma radijacionog pneumonitisa tj. u drugom mjesecu nakon zračenja, moramo napomenuti da naši nalazi pokazuju da proces alergizacije počinje mnogo ranije.

K o j i m a i T a c h i k a w a (15) misle da atipične alveolarne stanice, deskvamirane, sa degenerisanog plućnog tkiva nakon zračenja mogu funkcionirati i kao antigen. Dakle reakcija plućnog tkiva na zračenje bi bila derivirana iz procesa autoenzibilizacije plućnog tkiva, tj. procesom koji je prouzrokovan samim zračenjem.

Naši nalazi na bronhijalnoj mukozi, iritacija i proliferacija cilindričnog epitela sa papilarnim — resičastim formacijama poput »Creola body«, vakuolizacija citoplazme pojedinih stanica, pojava infiltracije eozinofilnim leukocitima u submukozi i mukozi, nakupljanje bjelančevinaste tekućine u submukozi, te posledična hijalinizacija bazalne membrane su sve nalazi patognomonični za astmatični bronhitis. Sve ove nalaze smo vidjeli tokom prvih 10 dana nakon ozračenja, te nam to dozvoljava pomisao da autoenzibilizacija i alergična reakcija nastaju vrlo rano tj. u inicijalnom stadiju. Pitamo se, da li nabubrele, izmijenjene i atipične cilindrične respiratorne stanice nisu možda antigeni u cijelom ovom procesu.

S a d r Ź a j

Promjene u cilindričnim epitelnim ćelijama bronhijalnog stabla koje nastaju u toku prvih sati odn. dana nakon iradijacije Kobalt-60-gama zracima su relativno malo proučene. Većina morfoloških radova iz ovog područja bavi se pretežno izučavanjem morfopatogeneze radiacionog pneumonitisa, odn. plućne fibroze. Koristeći eksperimentalne životinje (kuniće), autori su citološkim i patohistološkim putem analizirali upravo te najranije izazvane postradijacione promjene na ćelijama bronhijalne mukoze. Već 12 sati nakon ozračenja pojavljuju

se bubrenje i vakuolizacija jezgara i citoplazme. Celularne promjene ovog tipa kulminiraju trećeg dana, ali i nakon 10 dana još perzistiraju. Počev od 4-og dana javljaju se u sluznici pojedinačni eozinofilni leukociti, kojih je najviše 6—7 dana. Uz pojavu hijalinoidnog bubrenja bazalne membrane, pojačanog lučenja sluzi, pojave epitelnih proliferacija tipa »Creola body« itd., promjene rane faze nakon ozračenja nalikuju na nalaze kod bronhijalne astme. U diskusiji o patogenizi postradijacionih promjena u plućima, a posebno bronhijalnom tkivu, autori se posebno osvrću na hipoteze Kojima e, Mancinia i dr. koji pretpostavljaju da u nastanku radijacionog pneumonitisa izvjesnu ulogu možda igra alergična reakcija. Ukoliko bi ta hipoteza bila prihvaćena, autori pretpostavljaju da bi onda u razvoju bronhijalnih i pulmonalnih lezija ulogu antigena mogle igrati degenerisane, atipične i oštećene respiratorne stanice sluznice bronha.

Summary

The changes in columnar epithelial cells of respiratory tree which appear during the first hours and day after irradiation with Cobalt-60-gama rays are relatively poor described: The most of this morphological papers from this subject were predominantly occupied in morphopathogenesis of radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis. Using experimental animals (rabbits), authors have been analysed by cytological and histological investigation almost those the earliest produced post-radiation changes on cells in bronchial mucosa. Already 12 hours after radiation appear swelling and vacuolisation of the nuclei and cytoplasm. Cells changes of this type culminate in third day, but they persist and after 10 days. Starting with the 4th day appear in mucosis single eosinophil leucocytes, which is the biggest number at 6th—7th day. By appearance of hyalinosis of basal membrana, increasing of mucosal secretion, appearance of epithelial proliferation like »Creola body« e. u. c., changes in early radiation phase are comparable to findings in bronchial asthma. In discussion about pathogenesis of post-radiation changes in lungs, and especially on bronchial three, authors point the hypothesis from Kojima, Mancini et al., who suppose that in origin of radiation pneumonitis certain role perhaps play allergic reaction. If this hypothesis is acceptable, authors suggest that in development of bronchial and pulmonary lesions degenerated and atypical columnar bronchial cells could be an antigen.

Literatura

1. Beaumariage, M. et Lecomte, J.: Irradiation per rayons X et liberation de l'histamine tissulaire. Arch. int. Pharmacodyn. 116: 257—260, 1958.
2. Beaumariage, M. et Lecomte, J.: Histamine endogene et collapsus après irradiation chez poussin. Arch. int. Pharmacodyn. 114: 466—470, 1958.
3. Bennett, D. E., Million, R. R. and Ackerman, L. V.: Bilateral radiation pneumonitis, a complication of the radiotherapy of bronchogenic carcinoma. Cancer. 23: 1001—1018, 1969.
4. Cardell, B. S.: Citat Huston-a i sar. (1953).
5. Du Mesnil de Remont, R.: Lehrbuch der Strohlenheilkunde, T. Euke Verl. Stuttgart, 1958.
6. Dunnill, M. S.: The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. J. Clin. Path. 13: 27—33, 1960.
7. Glynn, A. A. and Michaels, L.: Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. Thorax, 15: 142—153, 1960.
8. Graham, R. M.: The effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. Surg. Gynec. Obstet. 84: 154—161, 1947.
9. Henri, V. et Mayer, A.: Actions des Radiations du radium sur les coloides, l'hémoglobine, les ferments et les globules rouges. C. R. Acad. Sci. Paris, 138: 520—524, 1964.
10. Holsten, D. und Stender, H.: Die Wirkung von 180-kV-Röntgenstrahlen, Kobalt-60- γ -Strahlen und 17 MeV schnellen Elektronen auf das Lungengewebe. Strahlentherapie, 130: 34—42, 1966.

11. Holthusen, H.: Beiträge zur Biologie der Strahlen-Wirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 187: 1—14, 1921.
12. Houston, J. C., de Navasquez, S. and Trounce, S. R.: Clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. Thorax, 8: 207—213, 1953.
13. Ivanov, A.: Izmjenjenija organov dyhanija, u: Rukovodstvo po patologičkoj anatomii. Tom 8/2, Medgiz, 1962.
14. Klug, H.: Zur feinstrukturellen Strahlenreaktion der Nebennierenrindzellen nach einzeitigen Applikation von Röntgenstrahlen. Beitr. path. Anat. 136: 299—244, 1967.
15. Kojima, K. and Tachikawa, S.: Pathological Studies on radiation pneumonitis. Acta Path. Jap. 17: 33—341, 1967.
16. Koss, L. G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases. J. B. Lippincott edit. Philadelphia. 1961.
17. Krauz, D., Kunz, J. und Degner, W.: Vergleichende Untersuchung der Lungen veränderungen des Kaninchens nach Thoraxbestrahlung mit 200 kV-Röntgen, Kobalt-gamma-Strahlen und 17,3 Me V-Elektronen. Frankf. Z. Pathol. 76: 361—369, 1967.
18. Mancini, A., Tison, V., Baruzzi, G. e Feracini, R.: Morfologie e istogenesi della reazione polmonare da radiazioni ionizzanti nell'uomo. Arch. Ital. Anat. Istol. Patol. 61: 1—60, 1967.
19. Mauriquand, J., Faure, M. P. et Pison, H.: L'examen cytologique des crachats dans le diagnostic des cancers du poumon. Le Poumon et le Coeur, 23: 669—684, 1967.
20. Naylor, B.: The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma. Thorax, 17: 69—72, 1962.
21. Naylor, B. and Railey, C.: A pitfall in the cytodiagnosis of sputum of asthmatics. J. clin. Path. 17: 84—89, 1964.
22. Dasiell, M.: Metaplasia and atypical metaplasia in the bronchial epithelium: A histopathologic and cytopathologic study. Acta Cytol. 10: 421—427, 1966.
23. Nasiell, M.: Abnormal columnar cell findings in bronchial epithelium. A cytologic and histologic study of lung cancer and non-cancer cases. Acta Cytol. 11: 397—402, 1967.
24. Niggli, H. F.: Allgemeine Strahlenbiologie, Handb. allg. Pathol. Herausg.: Büchner, Letterer und Roulet, Bd.X/I, Springer, Verl. Berlin, 1960.
25. Nikulin, A. i Plamenac, P.: Atipične proliferacije i prekancerska stanja bronhijalnog epitela i plućni rak. Med. arhiv. 3/4: 5—18, 1968.
26. Nikulin, A., Pikula, B., Plamenac, P. und Djordjević, J.: Interfermenz-mikroskopische Trockengewichts, und Wassergehaltsbestimmungen in den Bronchialepithelzellen des Kaninchens nach Bestrahlung mit radioactiven Co⁶⁰. (u štampi).
27. Papanicolaou, G. N.: Degenerative changes in ciliated cells exfoliating from the bronchial epithelium as a cytologic criterion in the diagnosis of diseases of the lung. N. Y. State J. Med. 56: 2647—2650, 1956.
28. Papanicolaou, G. N., Bridges, E. L. and Raily, C.: Degeneration of the ciliated cells of the bronchial epithelium (ciliocytophoria) in its relation to pulmonary disease. Am. Rev. Resp. Dis. 83: 641—659, 1961.
29. Plamenac, P. and Nikulin, A.: Atypia of the bronchial epithelium in wind instrument players and in singers: a cytopathologic study. Acta Cytol. 13: 274—278, 1969.
30. Plamenac, P., Nikulin, A. and Kahvić, M.: Cytology of the respiratory tract in advanced age. Acta Cytol. (u štampi).
31. Ruckes, J. und Holstein, H.: Morphologische Befunde an Trachea und Bronchien nach Betatronbestrahlung von Bronchialkarzinomen. Strahlentherapie, 130: 515—520, 1968.
32. Segal, M. S. and Attinger, E. O.: Citat Dunnill-a (1960).
33. Sheppard, C. and Beyl, G.: Cation exchange in mammalian erythrocytes, proteolytic effect of x-rays on humna cells. J. gen. Physiol. 34: 691—704, 1951.
34. Smith, J. C.: Radiation pneumonitis. A review. Amer. Rev. Resp. Dis. 87: 647—655, 1963.
35. Smith, J. C.: Experimental radiation pneumonitis. Amer. Rev. Resp. Dis. 87: 656—665, 1963.

36. Sane rkin, N. G. and Evans, D. M. D.: The sputum in bronchial asthma: pathognomonic patterns. *J. Path. Bact.* 89: 535—541, 1965.
37. Spiers, R. S.: Proc. of the Sixth International congress of the International Soc. of Hematology, Grune, Stratton, New York, 1958.
38. Sussmann, H.: Korngrösse von Leberzellen der Maus nach Röntgen bestrahlung. *Oncologia (Basel)* 9: 373—381, 1956.
39. Tandon, H. D., Talwar, J. R., Dhar, S. N. and Wig, K. L.: Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma. *Indian. J. Path. Bact.* 9: 236—245, 1966.
40. Vaughn, J.: Function of eosinophil leucocytes. *Blood*, 8: 1—15, 1953.
41. Hoesslin, H. von.: *Das Sputum*. Springer, Berlin. 1921.
42. Wanner, H.: Über Wirkungen der Röntgenstrahlen auf das Plasma vegetativer Pflanzenzellen. *Habilit. Zürich* (1945). Citat Niggli-a (1960).
43. Wilson, M. and Stowell, R.: Cytological changes following roentgen irradiation of the liver in mice. *J. nat. Cancer Inst.* 13: 1123—1131, 1953.
44. Vintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 4th. Ed. 1956.
45. Zollinger, H.: *Radio-Histologie und Radio-Histopathologie*, in: *Handb. allg. Pathol. Bd.X/1*, Springer. Verl. Berlin. 1960.

Dr. Pavle Plamenac
Institut za Patološku anatomiju
Medicinskog fakulteta, Sarajevo

ŽELODČNA SEKRECIJA PRI OBSEVANI BELI PODGANI (700 r)

Schauer, P.,* S. Klemenc-Šebek** i S. Jurečič***

UDK 612.323-084:612.014.482.4

Naša raziskovanja smo napravili z namenom, da bi ugotovili vpliv žarkov gama na glavne sestavine želodčne sekrecije, kot so pepsin ter solna in totalna kislina. Hkrati smo opazovali tudi spremembe v celotnem dušiku želodčnega soka. Predvsem pa nas je zanimala poškodba pepsinske sekrecije.

Material in metode

Za poskuse smo uporabljali samce podgan Wistar rase, težke 200 do 250 g, pol leta stare.

Fistule smo vstavili v želodec na meji med fundusom in pilorusom. Živali, katere smo izbrali za pripravo fistule, smo pred operacijo stradali 24 ur. Na trebušni steni smo napravili rez dolžine 1 do 1,5 cm, ki je šel točno po srednji liniji. Prerezali smo kožo in linea alba, izvlekli želodec in prerezali želodčno steno na veliki krivini med fundusom in pilorusom. Nato smo vstavili fistulo; želodčno steno, mišične sloje in kožo pa smo zašili. Okolico rane smo nato posušili z alkoholom in vsaki podgani vbrizgali po 100.000 enot kristacilina.

Prvi dan po operaciji nismo dali živalim ne hrane ne vode. Naslednji dan pa so najprej dobile vodo in šele proti večeru nekoliko tekoče mlečne hrane (kruh namočen v mleku). Naslednja dva dni so dobile še tekočo hrano, toda v času običajnega obroka. Po petem dnevu pa so že prešle na običajno hrano.

* Sedanji naslov: Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta, Ljubljana.

** Sedanji naslov: Onkološki inštitut, Ljubljana, Vrazov trg 4.

*** Sedanji naslov: Katedra za živilsko tehnologijo, Biotehniška fakulteta, Ljubljana.

Vzorci smo začeli jemati 10 dni po vstavitvi fistule. Način jemanja želodčnega soka je bil naslednji: 16 do 18 ur pred jemanjem vzorca smo odvzeli hrano, 12 do 14 ur pred poskusom pa še vodo. Sam eksperiment pa je potekal takole: najprej smo želodec izprali s toplo vodo (37⁰ C) in nato eno uro zbirali bazalno sekrecijo. Nato smo sekrecijo stimulirali z 0,5 ml 7 0/0 etanola in jemali vzorce trikrat v presledkih po 30 minut. Sok smo nato centrifugirali 20 minut pri 3000 obratih in nato izmerili volumen. Aktivnost pepsina smo določali po Ansonovi metodi (Anson, 1939). Prosto kislino smo določali s titracijo na Toepferjev reagent z 0,01 n NaOH, totalno kislino pa s titracijo na fenolftalein. Dušik smo določali po mikro-Kjeldahl metodi (Dumazert in Marcelet, 1938).

Živali smo obsevali totalno s 700 r (13,3 r/min) iz kobaltovega izvora (Co⁶⁰, 300 C, bazenski tip). Pred obsevanjem smo živali stradali 16 do 18 ur, vodo pa smo jim odvzeli 12 do 14 ur pred obsevanjem. Prvi vzorec smo vzeli eno uro po obsevanju, nato pa vsak dan do vključno šestega dne. Pred obsevanjem smo 4 do 6 dni jemali vzorce želodčnega soka, kar nam je služilo kot kontrola.

Rezultati

Po obsevanju pride že v prvi uri do močnega znižanja v količini pepsina, tako v bazalni kot stimulirani sekreciji (81 0/0 v bazalni in 53 0/0 v stimulirani sekreciji). V 24. uri pa se količina pepsina izredno močno dvigne v obeh sekrecijah. Ostale dni je izločanje pepsina v želodčni lumen tako v bazalni kot stimulirani sekreciji z izjemo četrtega dne pod kontrolnimi vrednostmi (tab. I.). Koncentracija pepsina je v vseh dneh nižja od kontrol. Kaže pa, kakor gornje vrednosti za količino pepsina, takojšen padec in dvig v prvem dnevu. V naslednjih dneh do šestega je koncentracija zelo nizka (tab. II.).

T a b e l a I

Aktivnost pepsina (Ansonove enote $\times 10^{-4}$ / celotno količino želodčnega soka)

Čas po obs.	Bazalna sekrecija v 60 min.	Stimulirana sekrecija (0,5 ml 7 0/0 etanola)			
		90 min.	120 min.	150 min.	povpr. vred.
kontrole	21	45	45	45	45
1. ura	4	8	16	38	21
24. ura	34	75	60	85	73
48. ura	21	41	36	48	41
72. ura	16	27	28	34	30
96. ura	23	45	34	51	44
120. ura	10	17	23	25	21
144. ura	18	27	32	26	29

Tabela II

Koncentracija pepsina (Ansonove enote $\times 10^{-4}$ / ml želodčnega soka)

Čas po obs.	Bazalna sekrecija v 60 min.	Stimulirana sekrecija (0,5 ml 7 % etanola)			
		90 min.	120 min.	150 min.	povpr. vred.
kontrola	151	254	420	483	352
1. ura	37	23	122	289	144
24. ura	134	295	341	374	336
48. ura	77	224	330	361	305
72. ura	66	145	239	242	208
96. ura	70	243	256	360	286
120. ura	45	95	236	175	168
144. ura	153	332	477	419	409

Če primerjamo aktivnost pepsina takoj po obsevanju in v 24. uri s količino dušika v želodčnem soku, vidimo, da sledi padcu dušika padec aktivnosti. Ko se v 24. uri količina dušika poveša, se dvigne tudi aktivnost pepsina (tab. III.). V naslednjih dneh pa te pravilnosti ni več opaziti.

Tabela III

Dušikove spojine ($\mu\text{g N}$ / 10 μl žel. soka)

Čas po obs.	Bazalna sekrecija v 60 min.	Stimulirana sekrecija (0,5 ml 7 % etanola)			
		90 min.	120 min.	150 min.	povpr. vred.
kontrola	6	12	16	16	15
1. ura	4	6	13	15	1
24. ura	16	14	33	25	11
48. ura	4	11	19	13	14
72. ura	5	7	16	7	10
96. ura	4	99	7	5	7
120. ura	5	8	14	10	11
144. ura	3	9	16	10	12

Izločanje solne kisline kaže takoj po obsevanju močno inhibicijo (61 % za bazalno in 67 % za stimulirano sekrecijo). V 24. uri se sekrecija dvigne (80 % v bazalni in 63 % v stimulirani). Izločanje solne kisline ima za razliko od izločanja pepsina po obsevanju dva maksimuma in sicer prvega 24 ur, drugega pa 120 ur po obsevanju (90 % povišanje v bazalni in 51 % v stimulirani sekreciji (tab. IV.)). Totalna kislina je v bazalni sekreciji izrazito povišana le v prvem, znižana pa v šestem dnevu. V stimulirani sekreciji pa dobimo znižanje samo v prvem dnevu, v vseh drugih, razen v šestem, ko je močno znižana, pa je nekoliko pod kontrolnimi vrednostmi (tab. V.)

Tabela IV

Solna kislina (ml 0,01 n NaOH / celotno količino želodčnega soka)

Čas po obs.	Bazalna sekrecija v 60 min.	Stimulirana sekrecija (0,5 ml 7 % etanola)			povpr. vred.
		90 min.	120 min.	150 min.	
kontrola	0,2	0,5	0,5	0,5	0,5
1. ura	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
24. ura	0,4	0,8	0,8	0,8	0,8
48. ura	0,2	0,5	0,6	0,7	0,6
72. ura	0,3	0,5	0,5	0,7	0,5
96. ura	0,2	0,5	0,6	0,7	0,6
120. ura	0,4	1,0	0,5	0,9	0,8
144. ura	0,1	0,3	0,5	0,3	0,4

Tabela V

Totalna kislina (ml 0,01 n NaOH / celotno količino želodčnega soka)

Čas po obs.	Bazalna sekrecija v 60 min.	Stimulirana sekrecija (0,5 ml 7 % etanola)			povpr. vred.
		90 min.	150 min.	120 min.	
kontrola	0,7	1,8	1,7	1,6	1,7
1. ura	0,7	1,4	0,9	0,8	1,0
24. ura	1,9	3,4	2,5	3,3	3,1
48. ura	0,9	1,6	1,3	1,4	1,4
72. ura	1,0	1,5	1,1	1,8	1,5
96. ura	0,7	1,5	1,2	1,4	1,4
120. ura	0,7	1,8	1,0	1,8	1,5
144. ura	0,5	0,8	1,0	0,9	0,9

Volumen bazalne sekrecije se poviša takoj po obsevanju in ostane povišan ves čas opazovanja. S stimulacijo pa lahko znatno povečamo volumen sekrecije le v prvem in šestem dnevu (tab. VI.).

Tabela VI

Volumen želodčnega soka v ml

Čas po obs.	v 60 min. Bazalna sekrecija	Stimulirana sekrecija (0,5 ml 7 % etanola)			povpr. vred.
		90 min.	120 min.	150 min.	
kontrola	0,14	0,30	0,20	0,20	0,26
1. ura	0,17	0,35	0,21	0,19	0,27
24. ura	0,19	0,42	0,29	0,37	0,36
48. ura	0,15	0,29	0,17	0,23	0,23
72. ura	0,15	0,27	0,16	0,23	0,22
96. ura	0,23	0,29	0,21	0,24	0,25
120. ura	0,15	0,28	0,18	0,21	0,23
144. ura	0,15	0,33	0,48	0,42	0,42

Diskusija

Dobljeni rezultati kažejo fazno naravo sprememb — dviganje in padanje v količini neke komponente želodčnega soka v dneh po obsevanju. Najmočnejše spremembe so takoj po obsevanju in pa v 24. uri.

Sekrecija pepsina pade po močnem povišanju v prvem dnevu pod normalo, kjer ostane z izjemo četrtega dne do konca opazovanja. Seveda nam zgornji poskusi ne povedo ničesar o mehanizmu poškodbe pepsinske sekrecije; ne vemo, kateri mehanizem je okvarjen, sekrecijski ali sintetični oziroma oba.

Glede na volumen soka, ki je približno enak v prvi uri po obsevanju kontrolnemu, količina pepsina pa zmanjšana, bi lahko rekli, da je sekrecijski mehanizem v želodčni lumen inhibiran.

Seveda pa je lahko celotno izločanje normalno, če gre ostali del pepsina v kri. Za 24. uro po obsevanju pa moramo reči, da gre povečana količina v lumen na račun povečane sekrecije, kajti koncentracija tega encima je ostala na isti ravni. V ostalih časih pa pride pretežno do inhibicije pepsinske sekrecije.

Raziskovanja koncentracije pepsinogena v krvi so pokazala, da pride 1. uro po obsevanju do inhibicije izločanja pepsinogena v kri (Schauer in Šebek, 1965). Z gornjimi opazovanji vred bi lahko zaključili, da je prizadet sekrecijski mehanizem. V 24. uri je izločanje v kri normalno, v lumen pa povečano, torej kažejo ti rezultati poleg poškodbe sekrecije še na spremembo sinteze pepsinogena. 48 ur po obsevanju so vrednosti prav tako normalne.

Poskusi, kjer so preučevali učinke sevanja na želodec totalno obsevane miši, so dokazali, da žarki X (1320 r) močno poškodujejo zimogene celice (Helander, 1965). Ta raziskovalec je ugotovil, da zimogene granule po obsevanju izgube površinsko membrano, zaradi česar se njihova vsebina izlije. Po ugotovitvah Helanderja ostane sposobnost za sintezo pepsinogena tudi po obsevanju, saj je opazil nastajanje granul v bližini Golgijevega aparata. V nasprotju s tem pa je ugotovitev, da v zimogenih celicah upade količina RNA (Tillotson in Warren, 1953).

Naši poskusi, kjer smo opazovali spremembe v aktivnosti pepsina želodčne sluznice, kažejo, da naraste količina pepsinogena v glavnih celicah želodčne sluznice že takoj po obsevanju in ostane povišana ves čas opazovanja (Schauer in Šebek, 1966). Z gotovostjo še ne moremo reči, kateri mehanizem povzroči povečanje pepsinogena v želodčni sluznici. Možno je, da se po obsevanju sprošča proencim, ki je vezan na celične strukture ali pa se poveča sinteza tega proencima.

V poskusih, kjer smo zasledovali distribucijo pepsinske sekrecije pri totalno obsevani podgani, smo opazili, da izgine po obsevanju korelacija med lumenskim in krvnim pepsinogenom (Schauer, Šebek in Jurečič, v tisku). Poviša se izločanje v lumen, kar kaže na poškodovano distribucijo že takoj po obsevanju. V 24. uri pa se poveča izločanje pepsinogena v kri.

Vse torej kaže, da sta po obsevanju poškodovana tako sekrecijski kot sintetični mehanizem glavnih celic v želodčni sluznici bele podgane.

V naših poskusih smo tudi ugotovili, da v prvi uri po obsevanju upade sekrecija solne kisline pri podgani, vendar je že takoj po prvem dnevu in nadalje do petega dne povišana, medtem, ko pri psu upade v prvem in drugem dnevu ter ostane znižana lahko tudi več mesecev (Uspenskij. 1956).

Povzetek

Opazovali smo želodčno sekrecijo pri belih podganah, ki so bile obsevane totalno z žarki gama (700 r). Določali smo volumen, aktivnost in koncentracijo pepsina, dušikove spojine ter solno in totalno kislino.

Sekrecija pepsina je razen v 24. uri po obsevanju, v vseh opazovanih časih znižana. Poškodovan je tako sintetični kot tudi sekrecijski mehanizem tega encima.

Signifikantne spremembe, ki kažejo fazno naravo, smo opazili tudi v sekreciji solne kisline.

S a d r ž a j

Sekreciju želuca promatrali smo kod belih pacova ozračenih gama zracima (700 r). Odredjivali smo volumen, aktivnost te koncentraciju pepsina, dušične spojeve, kao i sonu i totalnu kiselinu.

Smanjena je sekrecija pepsina u svim časovima promatranja, osim 24 sati nakon ozračivanja. Sintetički kao i sekrecijski mehanizmi tog enzima oštećeni su.

Jake promene u sekreciji sone kiseline imaju fazni karakter.

S u m m a r y

The gastric secretion in white rats, totaly irradiated with gamma-rays (770 r) was studied. The changes in the volume, activity and concentration of pepsin, nitrogen compounds as well as hydrocloric and total acids were determined. With the exception of the 24-hour sample, in all other time intervals the secretion of pepsin was decreased. It was concluded that the mechanisms of synthesis and secretion of pepsin must have been damaged. Significant changes of phasic nature were found in the secretion of hydrocloric acid as well.

L i t e r a t u r a

Anson, M. L.: The estimation of pepsin, tpsin, papain and cathepsin with hemoglobin. *J. Gen. Physiol.*, 22, 79, 1939.

Dumazert, Ch., Marcelet, Y.: Sur un nouveau catalyseur de minéralisation en vue du dosage de l'azote par la méthode de Kjeldahl. *Bull. Soc. Chem. Biol.*, 20, 202, 1938.

Helander, H. F.: Early effects of X-irradiation on the ultrastructure of gastric fundus glands. *Radiation Res.*, 26, 244, 1965.

Schauer, P., Klemenc-Šebek, S.: Plasma pepsinogen after wholbody irradiation of rat. *Bull. Sci.*, 10, 7, 1965.

Schauer, P., Klemenc-Šebek, S.: Pepsinogen in rat gastric mucosa after whole-body irradiation. *Biol. vestnik*, 14, 17, 1966.

Schauer, P., Klemenc-Šebek, S., Jurečič, S.: Distribucija pepsinske sekrecije pri totalno obsevani podgani (700 r), v tisku.

Tillotson, F. W., Warren, S.: Nucleoprotein changes in the gastrointestinal tract following total-body roentgen irradiation. *Radiology*, 61, 249, 1953.

Uspenskij, I. N.: Vlijanie ionizirajuščego izlučeniya na dejatel'nost organov piščevaritel'nogo trakta. *Med. Radiol.*, 1, 66, 1956.

Doc. dr. Primož Schauer,
Medicinska fakulteta, Ljubljana
Inštitut za mikrobiologijo

OPĆA BOLNICA »DR MLADEN STOJANOVIĆ« ZAGREB
INTERNA KLINIKA

ZAVOD ZA RADIOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU

LOGARITAMSKA OBRADA VRIJEDNOSTI J-131 NAKON SUPRESIJE ŠTITNJAJE KOD EUTIREOTIČNIH BOLESNIKA

Sekso, M., Š. Spaventi i K. Banovac

UDK 616.441-085.849.2:581.2

Danas u medicini i ostalim prirodnim znanostima postoji težnja za što tačnijim rezultatima kako bi se na osnovi njih mogli postići precizniji zaključci.

Promatranje i procjenjivanje rezultata bez statističke obrade ponekad dovodi do krivih zaključaka, što može imati u medicini neželjenih posljedica. Nije zato začuđujući interes za primjenu različitih statističkih metoda obrade rezultata, bilo da su oni kvalitativni ili brojčani.

U jednom ranijem radu (Sekso i sur.) (1) prikazali smo statistički obrađene rezultate supresijskog testa štitnjače nakon davanja tiroksinskog preparata Thyral »Galenika«. U tom smo radu pretpostavili da je raspodjela rezultata simetrična, te smo zbog toga primijenili Student test i po njemu proveli statističku obradu. Nešto kasnije smo u radu Asfeldta (2), a zatim i Heatha (3) našli, da se ne može uvijek upotrebiti takav način statističke obrade. To je zbog toga što je raspodjela rezultata asimetrična te vrijednosti pokazuju veće ili manje odstupanje od stvarnih. Da bi se u tim slučajevima dobio tačan rezultat potrebno je izračunavati geometrijsku sredinu uz pomoć logaritamskih vrijednosti.

Iako se već uzimanjem anamnestičkih podataka i kliničkom pretragom može približno zaključiti o funkcionalnom stanju štitnjače, u nejasnim slučajevima a naročito u naučno istraživačkom radu kriteriji procjene moraju biti tačniji i moraju zadovoljavati određene numeričke vrijednosti.

Materijal

Ispitivanje je provedeno kod 48 ambulantnih bolesnika, kod kojih je detaljnim kliničkim pregledima isključena svaka bolest štitnjače. Učinili smo podjelu po spolu tako da smo imali 34 ženskih i 14 muških ispitanika. Dob se kretala između 27 i 60 godina. Prije supresijskog testa kod obih je

grupa ispitanika učinjen radiojodni test u bazalnim uvjetima, kako bi se isključile asimptomatske bolesti tireoideje. Gamascintigrafski prikaz i vrijednosti radiojodnog testa su zadovoljavali kriterije eutireoze (Sekso i suradnici) (1).

Metode

1. Izvođenje supresijskog testa

Davali smo tablete Thyral »Galenika« koje sadrže 100 mg osušene štitnjače, odnosno 0,1 mg organski vezanog joda. Test smo provodili 14 dana, svaki dan sa dvije tablete, ukupno 200 mg osušene štitnjače. Odmah nakon toga učinjen je radiojodni test. Mjerjenje nakupljanja J-131 u štitnjači vršeno je 2 sata, 24 i 48 sati nakon primjene traserske doze radiojoda.

2. Statistička obrada

Kako je na slici 1 vidljivo, raspored rezultata je asimetričan, te je radi toga izračunavana geometrijska sredina.

Geometrijska sredina izračunata je iz logaritama svake pojedine vrijednosti. Zbroj vrijednosti nakon logaritmiranja predstavlja geometrijsku sredinu (Heath) (3). Standardna devijacija je izračunata na stereotipičan način, s tim da se antilogaritmiraju konačni rezultati. Gornja granica supresijskog testa je određena dodavanjem dvije standardne devijacije geometrijskoj sredini. Statistička je značajnost rezultata određivana Student t-testom (Dokumenta Geigy) (4).

Rezultati

Na tabeli 1 prikazani su rezultati radiojodnog testa dobiveni nakon testiranja u bazalnim uvjetima i nakon davanja tiroksinskog preparata. Stupac X_1 predstavlja vrijednosti nakupljanja J-131 u bazalnim uvjetima, s rasponom u kojem se kreću oko aritmetičke sredine. Stupac X_2 predstavlja aritmetičku sredinu vrijednosti nakon supresijskog testa. Stupac $\log X'_2$

Tabela 1
Prikaz vrijednosti radiojodnog testa u bazalnim uvjetima testiranja i poslije supresionog testa

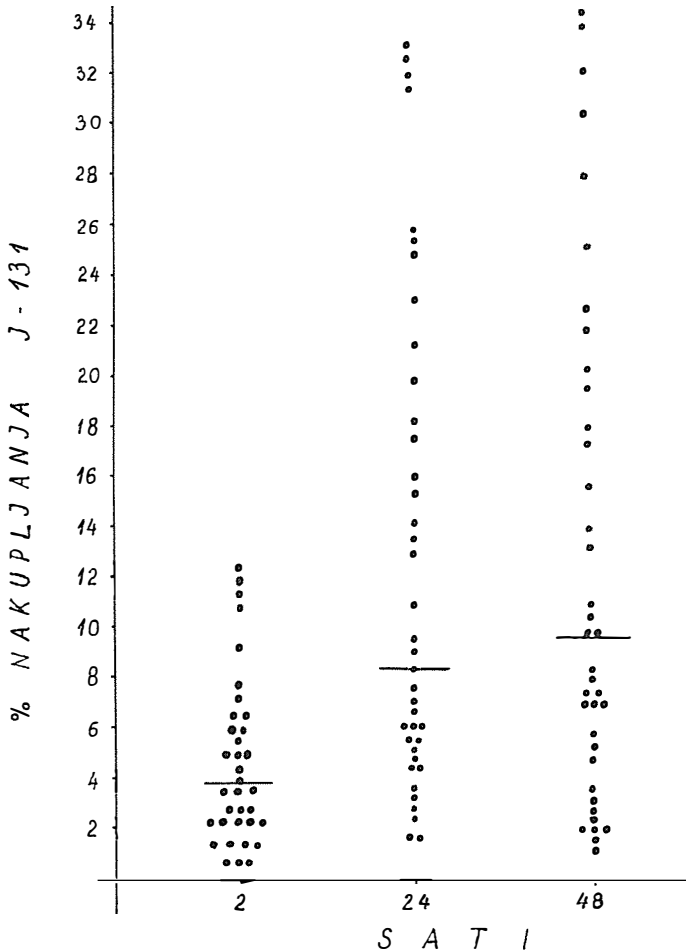
Nakupljanje J-131 poslije	x_1	x_2	$\log x'_2$	x'_2	P
2 sata	14.9	5.0	0.580	3.81	0.0025
	9.6	3.0	0.267		
24 sata	42.0	12.3	0.931	8.53	0.0005
	13.6	9.2	0.328		
48 sati	43.8	13.1	0.952	8.95	0.0005
	16.8	10.4	0.360		

aritmetička sredina u bazalnim uvjetima
aritmetička sredina poslije supresije
logaritamski izražena geometrijska sredina poslije supresije
geometrijska sredina poslije supresije
statistička značajnost razlike između x_1 i x'_2

daje logaritamski izraženu geometrijsku sredinu koja je dobivena logaritmiranjem svakog pojedinog rezultata.

Na slici 1 je prikazana asimetrična raspodjela rezultata nakon davanja Thyrala. Uočljiva je »kompresija« rezultata oko nulte vrijednosti, te »rep« prema većim rezultatima. Stupac X_2' na tabeli 1 prikazuje geometrijsku sredinu koja je dobivena antilogaritmiranjem vrijednosti stupca $\log X_2'$. Na tabeli 2 prikazani su sumarno rezultati ispitivanja. Naznačene su vrijed-

S L I K A 1



Slika 1. Grafički prikaz asimetrične raspodjele rezultata radiojodnog testa štitnjače poslije davanja tiroksinskog preparata. (Crte u stupcima označavaju geometrijsku sredinu).

Tabela 2
Bazalne vrijednosti i gornja granica supresionog testa

Nakupljanje J-131 poslije	Bazalno		Gornja granica nakon supresije
2 sata	14.9	9.6	10.03
24 sati	42.0	13.6	11.45
48 sati	43.8	16.8	11.67

nosti dobivene u bazalnim uvjetima testiranja te gornja granica nakon davanja tiroksina. Gornja granica dobivena je tako da su geometrijskoj sredini dodane dvije standardne devijacije iz stupca $\log X_2'$.

Statističkom obradom rezultata dobivena je značajna razlika između radiojodnog testa dobivenih u bazalnim uvjetima i rezultatima nakon supresijskog testa obrađivanih logaritamski. Uspoređujući vrijednosti dvo-satnog mjerenja značajnost razlike je na razini $p < 0,0025$, a za 24 i 48 satno mjerenje su značajnosti na razini $p < 0,0005$.

Diskusija

Od kada su Greer i Smith (5) 1954. godine, te Werner i Spooner (6) 1955. godine prvi opisali smanjeno nakupljanje radiojoda u štitnjači nakon davanja tiroksina, ova se pojava iskoristila za kliničko ispitivanje. Poznato je da nakon davanja hormona štitnjače dolazi do prekida povratne veze (feedback) hipofiza — štitnjača, jer povišena razina tiroksina inhibira izlučivanje TSH iz hipofize. Smanjenje razine TSH u krvi dovodi do kočenja funkcije štitnjače, koja će pod takovim uslovima smanjiti svoju potrebu za cirkulirajućim anorganskim jodom. Upravo je ovaj posljednji mehanizam, smanjenog primanja joda, upotrebljen kao laboratorijski test jer davanjem poznate količine J-131 možemo radioizotopnim brojačima u određenim vremenskim razmacima izmjeriti koliko se radioaktivnog joda nalazi u štitnjači. Kod hipertireotičnih bolesnika i bolesnika s toksičnim adenomom nije moguće suprimirati funkciju štitnjače dodavanjem tiroksina. Ta se pojava nesupresibilnosti tumači autonomijom žlijezde, koja nije pod uplivom TSH, te će usprkos davanja tiroksina i smanjenja endogenog TSH, nakupljanje radiojoda u žlijezdi ostati visoko.

Interesantno je još na ovom mjestu spomenuti pojavu hipertireoze »bez hipertireoze«. Misli se na pojačani rad žlijezde, koji se manifestira oligosimptomatskom slikom ili nikakvim simptomima bolesti. Nakupljanje joda 131 u štitnjači je normalno ili povećano, a bolest se tek otkriva nakon što se provede test supresije, jer se uvijek dobiva nesupresibilnost funkcije štitnjače.

Osim toga supresijski test štitnjače može poslužiti kao i kriterij za procjenjivanje uspjeha terapije bolesnika s hipertireozom. Ako se nakon konzervativne, radioizotopne ili kirurške terapije klinička slika hipertireoze smiri, stupnjem supresije može se procjeniti koliki je uspjeh terapije, pa je na taj način moguće tačnije odlučiti o daljnjem terapijskom postupku.

U praksi se često susreću lažno negativni rezultati supresijskog testa. U takovim slučajevima vrijednosti nakupljanja J-131 ostaju u istim grani-

cama kao i prije supresije. Najčešći je uzrok toj pojavi prerani prekid ili neredovito uzimanje hormona štitnjače, što dovodi do rebound fenomena tj. smanjenjem razine hormona štitnjače naglo se izlučuje hipofizarni TSH koji je do tog momenta bio suprimiran. Davanjem J-131 u toj fazi dati će lažno negativni rezultat, jer će pod uplivom endogenog TSH doći do pojačanog nakupljanja joda u štitnjači.

Imajući u vidu čitavu kompleksnost ovog problema vidljiva je važnost poznavanja i postavljanja što tačnijih kriterija za supresijski test štitnjače

Tako Greer i Smith (5) te Werner i Spooner (6) smatraju da je nakon davanja tiroksina nakupljanje J-131 u štitnjači ispod 20 % ona granica koja mora biti postignuta kako bi se moglo reći da se radi o eutireotičnom statusu. Ovi autori nisu primjenjivali logaritamske obrade, ali se s praktične strane u velikom postotku slučajeva dovoljno držati ovako postavljenih kriterija.

U ovom radu dobiveni su rezultati koji su niži od 20 % i iznose za dvosatno mjerenje 10,03 %, za 24 satno mjerenje 11,5 %, a za 48 satno mjerenje 11,67 %. Prava usporedba sa rezultatima Greera i Smitha (5) i Wenera i Spoonera (6) nije moguća zbog toga što je u ovom radu promatrana samo normalna grupa ispitanika bez difuzne, nodozne ili multinodozne gušavosti. Ovi autori su pri postavljanju svojih kriterija supresijskog testa obuhvatili sve eutireotične oblike gušavosti, koje kako pokazuju praksa nakupljaju više joda nego eutireotični ispitanici bez strume. Iz toga je razumljivo zašto su njihove vrijednosti veće od onih dobivenih u ovom radu.

Bez obzira na postojeće razlike, cilj ovog rada bio je da se ustanovi odstupanje aritmetičke sredine od geometrijske kod supresijskog testa štitnjače. Kako je prikazano na tabeli 1 razlike iako nisu velike ipak postoje, te se na osnovi toga mora za postavljanje kliničke dijagnoze držati tačnijeg kriterija, naročito u onim slučajevima gdje postoji sumnja na bolest štitnjače.

S druge strane je važnost ovih rezultata kao baze za komparaciju s rezultatima hipertireotičnih bolesnika i bolesnika s toksičnim adenomom.

Logaritamsku obradu rezultata primijenio je Asfeldt (2) kod kratkog deksametazonskog supresijskog testa kore nadbubrežne žlijezde, da bi dobio tačnije rezultate za uspoređivanje s onima kod raznih funkcionalnih i organskih poremetnji adrenalne žlijezde.

Heath (3) je ukazao da su koncentracije mnogih tjelesnih sastojaka, kao na primjer SGOT i masne kiseline u krvi, prikazano grafički ne samo asimetrično distribuirane, već da je standardna devijacija aritmetičke sredine za 10 % ili više veća od stvarne. Zato je preporučio da svi takovi primjeri moraju biti testirani logaritamski, odnosno da je potrebno tražiti geometrijsku sredinu rezultata.

Zaključak

U ovom radu određivani su kriteriji supresijskog testa štitnjače kod 48 eutireotičnih ispitanika bez guše.

Supresijski test provoden je sa 200 mg osušene štitnjače (Thyral »Galenika«) kroz 14 dana. Radiojodnim testom određivane su poslije toga vrijednosti nakupljanja J-131. Geometrijska sredina iznosi za dvosatno mje-

renje 3,81 ‰, za 24 satno 8,53 ‰, a za 48 satno 8,95 ‰. Gornja granica supresijskog testa iznosi za dva sata 10,03 ‰, za 24 sata 11,45 ‰ a za 48 sati 11,67 ‰

Statističkom obradom rezultata dobivena je signifikantna razlika prema vrijednostima radiojodnog testa u bazalnim uvjetima iste skupine ispitnika ($p < 0,0025$). Ukazana je prednost i tačnost izračunavanja geometrijske sredine pred aritmetičkom kod supresijskih testova.

Summary

In the present work the authors determined criteria for thyroid suppression test in 48 euthyreotic patients without symptoms of goiter.

Suppression test was carried out for two weeks by 200 mg desiccated thyroid (Thyral-Galenika). The uptake of I^{131} was determined by radioiodine test. The geometric mean was 3,81 ‰ for two hours measurements, for 24 hours 8,53 ‰ and for 48 hours 8,95 ‰. The upper limit of the suppression test was for two hours 10,03 ‰, for 24 hours 11,45 ‰ and 11,45 ‰ for 48 hours.

Statistical evaluation of the results showed significant differences to the values determined by radioiodine test at basic conditions in the same group of patients ($p < 0,0025$). The advantages and accuracy of geometric mean determination in comparison with the arithmetic one for the suppression test is discussed.

Literatura

1. Sekso M., Banovac K., Spaventi Š., Misjak M., Čabrijan T., Alač M. i Antoš M.: Anali bolnice »Dr M. Stojanović« 9:44, 1970.
2. Asfeldt V. H.: Acta Endocr. (Kbh). 61:219, 1969.
3. Heath D. F.: Nature (London), 213:1159, 1967.
4. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen 6. Auflage, 1960.
5. Greer M. A. i Smith G. E.: J. Clin. Endocr., 14:1374, 1954.
6. Werner S. C. i Spooner M.: Bull. N. Y. Acad. Sci., 31:137, 1955.

Dr Mladen Sekso
Interna Klinika Opće bolnice
»Dr M. Stojanović«, Zagreb

OBAVIJESTI

KALENDAR KONGRESA I STRUČNIH MANIFESTACIJA U ZEMLJI U 1971. GODINI

(podaci dobijeni do 31. XII. 1970. godine)

1. I Kongres psihoterapeuta Jugoslavije

Dubrovnik, april 1971. godine

Za sva obaveštenja obratiti se na adresu: Prof. dr. Duška Blažević, Centar za zaštitu mentalnog zdravlja, Rebro, Zagreb.

Detaljnija obaveštenja o ovom Kongresu doneta su u Biltenu br. 2/1970. godinu.

2. **XIV Kongres pneumoftiziologa Jugoslavije** održaće se 6, 7 i 8. maja 1971. godine u Zagrebu (umesto 13, 14 i 15. maja 1971. godine kako je to ranije objavljeno u Biltenu br. 6–7/1970).

3. **III Kongres kancerologa Jugoslavije** održaće se od 10. do 12. maja 1971. godine u Zagrebu, Studentski centar, Savska c. 25.

Preliminarni program:

Kongresne teme:

1. ORGANIZACIJA RANOG OTKRIVANJA RAKA U GRADOVIMA-REGIJAMA
 - Uvodni referat,
 - Koreferati,
 - Diskusija okruglog stola.
2. ISKUSTVA U RANOJ DETEKCIJI, DIJAGNOSTICI I TERAPIJI RAKA
 - Uvodni referat,
 - Koreferati,
 - Diskusija okruglog stola.
3. KEMOTERAPIJA U ONKOLOGIJI
 - Uvodni referat,
 - Koreferati,
 - Diskusija okruglog stola.
4. EKSPERIMENTALNA ONKOLOGIJA
 - Uvodni referat,
 - Koreferati,
 - Diskusija okruglog stola.

Prijave referata i koreferata s kratkim sadržajem (radi štampanja) primaju se **do 1. novembra 1970. godine**, na adresu: Udruženje kancerologa Jugoslavije, Zagreb, Šubićeva 9 (kongresna kancelarija), telefon: 416-820.

Kotizacija iznosi 250,00 Din. (25.000 st. din.) i uplaćuje se na žiro račun br. 301-9-1251, Naziv: III Kongres kancerologa Jugoslavije, Zagreb.

Organizacija smeštaja poverena je preduzeću »GENERALTURIST« u Zagrebu, Praška ul. br. 5.

4. **II Jugoslovenski fizijatrijski dani (sa internacionalnim učešćem)** održaće se od 27. do 29. maja 1971. godine u Ohridu. Domaćin sastanka je Sekcija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Makedonskog lekarskog društva.

Teme sastanka:

1. Spastičnost,
2. Ocene radne sposobnosti sa aspekta profesionalne rehabilitacije,
3. Slobodne teme iz fizijatrije.

Prijavu referata treba izvršiti do 30. oktobra 1970. godine na adresu: Savez lekarskih društava Jugoslavije (za II Jugoslovenske fizijatrijske dane), Beograd, Zeleni Venac 1/I.

Radove »in extenso«, spremne za štampu dostaviti na istu adresu **najkasnije do 1. februara 1971. godine**, jer je predviđeno da Zbornik sa radovima, koji budu prihvaćeni od strane Stručnog odbora, izađe iz štampe pre sastanka.

Ovi Fizijatrijski dani treba da imaju karakter predkongresnog sastanka, obzirom da se I Kongres fizijatara Jugoslavije predviđa za 1972. godinu.

Rad će se odvijati na plenarnim sednicama i po sekcijama, s tim što će se radu u sekcijama posvetiti više vremena, kako bi se detaljnije obradili pojedini problemi, bilo sa specijalističkih aspekata, bilo sa gledišta susednih disciplina.

5. **VI Kongres lekara SR Srbije** održaće se od 27. do 30. maja 1971. godine u Vrnjačkoj Banji. Program ovog Kongresa doneli smo u Biltenu br. 5/1970. godine.

Za bliža obaveštenja obratiti se na adresu: Sekretarijat Srpskog lekarskog društva, Beograd, Zeleni Venac 1/II, telefoni: 27-181 ili 27-122.

6. **IX Kongres pedijatara Jugoslavije** održaće se u Budvi, maja 1971. godine.

Detaljnije o ovom Kongresu doneli smo u Biltenu br. 2 od 1970. godine.

Za sva obaveštenja obratiti se na adresu: Udruženje pedijatara Jugoslavije, prof. dr Vukan Čupić, Institut za zdravstvenu zaštitu narodnog podmlatka SR Srbije, Novi Beograd, ul. Radoja Dakića br. 8.

8. **III Kongres lekara Jugoslavije** i Proslava 25-godišnjice Saveza lekarskih društava Jugoslavije, održaće se u SR Sloveniji, ujesen 1971. godine.

Teme Kongresa:

1. ZDRAVSTVENA DELATNOST U SVETLU ZDRAVSTVENIH POTREBA GRAĐANA,
2. PROBLEMI I MOGUĆNOSTI REHABILITACIJE BOLESNIKA U NAŠOJ ZEMLJI.

Organizacija ovog Kongresa poverena je Slovenskom zdravniškom društvu, Ljubljana, Komenskega br. 4.

9. II Jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi održaće se od 21. do 23. juna 1971. godine na Zlatiboru i Tari.

Program Simpozijuma:

Fiziologija, patofiziologija, patoanatomija i histologija, klinika, dijagnostika i terapija oboljenja štitaste žlezde.

Učesnici mogu prijaviti svoj ereferate i saopštenja iz čitave patologije štitaste žlezde.

Trajanje referata predvidjeno je 20 minuta, saopštenja 15, za prikaze 10 i za diskusiju 5 minuta, ponovljena diskusija do 3 minuta.

Zbornik radova će se štampati. Uslovi za štampanje radova u Zborniku su sledeći: referati mogu iznositi maksimum 8 kucanih stranica sa proredom, a prikazi maksimum 4 kucane stranice sa proredom.

Redakcioni odbor je ovlašćen da se strogo pridržava gornjih propozicija.

Prijave za učešće sa radovima primaju se do 31. XII 1970. godine. Radovi se primaju do 1. marta 1971. godine.

Kotizacija za učešće iznosi: 200 N. din. Sa uplaćenom kotizacijom svi učesnici imaju pravo na jedan primerak Zbornika radova.

Za sva obaveštenja obratiti se na adresu: Prof. dr Dušan S. Djurić — predsednik Organizacionog odbora, Interna »A« klinika Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Beograd, Višegradaska br. 26.

ORGANIZACIONI KONGRES IX KONGRESA RADIOLOGA
JUGOSLAVIJE POZIVA VAS NA UČEŠĆE NA KONGRESU
I MOLIM VAS DA PO MOGUĆNOSTI SUDJELUJETE
SA REFERATOM

KONGRES ODRŽAĆE SE MESECA JUNA 1972 U LJUBLJANI

STRUČNI PROGRAM KONGRESA:

I DIJAGNOSTIKA:

- A. **Glavna tema:** Savremena dijagnostika bolesti gastrointestinalnog trakta
1. Nove metode i tehnike
 2. Nova saznanja o anatomiji i patologiji gastroezofagealne jukcije
 3. Problem gastritisa
 4. Diferencijalna dijagnoza ulkus-karcinom želuca
 5. Dijagnostika obolenja hepatobiliarnog sustava
 6. Dijagnostika pankreasa
 7. Dijagnostika funkcionalnih poremećaja tankoga creva
 8. Kronični idiopatski ulcerozni kolitis
- B. **Druga tema:** Rendgenska dijagnostika u ginekologiji i obstetriciji
- C. **Slobodne teme**

II TERAPIJA:

- A. **Glavna tema:** Savremena radioterapija tumora glave i vrata
- B. **Slobodne teme**

III IZOTOPNA DIJAGNOSTIKA

- A. **Glavna tema:** Scintigrafija kao dopuna k rendgenskoj dijagnostici
- B. **Slobodne teme**

IV RADIOBIOLOGIJA:

- A. **Glavna tema:** Odnos doza—vreme u radioterapiji
- B. **Slobodne teme**

V RADIOFIZIKA

- A. **Glavna tema:** Fizikalni aspekti planiranja radioterapije
- B. **Slobodne teme**

VI ZAŠTITA OD JONIZIRAJUĆEG ZRAČENJA:

- A. **Glavna tema:**
1. Radiobiološki aspekti zaštite
 2. Radiofizikalni aspekti zaštite
 3. Pravni aspekti zaštite
- B. **Slobodne teme**

Sve dalje obavesti organizacioni odbor saobštavaće pojedinačno svim članovima Udruženja za radiologiju i nuklearnu medicinu Jugoslavije.