

UDC 616-006(05)(497.1)

CODEN RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 24

1990

FASC 1

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

LJUBLJANA

Nova generacija cepiv

HEPAGERIX B®

injekcije

cepivo proti hepatitisu B, izdelano z genetskim inženiringom

- metoda genetskega inženiringa izključuje prisotnost človeške krvi
- popolnoma varno in široko preskušeno cepivo
- visoko učinkovito cepivo, ki varuje pred vsemi znanimi podvrstami hepatitisa B in pred hepatitisom D
- dosega skoraj 100 % serokonverzijo
- lahko ga dajemo v vseh starostnih obdobjih
- vsi ga dobro prenašajo

Bazično cepljenje opravimo s 3 intramuskularnimi dozami po eni izmed shem (0, 1, 6) ali (0, 1, 2):

- a) osebe, ki so izpostavljene manjšemu ali zmernemu tveganju infekcije:
prva doza: dan po izbiri **(0)**
druga doza: mesec dni po prvi dozi **(1)**
tretja doza: 6 mesecev po prvi dozi **(6)**
- b) osebe, ki potrebujejo hitro zaščito ali so pogosteje izpostavljene infekciji:
prva doza: dan po izbiri **(0)**
druga doza: mesec dni po prvi dozi **(1)**
tretja doza: 2 meseca po prvi dozi **(2)**

Odrasli in otroci starejši od 10 let: 20 µg proteina površinskega antigena v 1 ml suspenzije.

Novorojenčki in otroci do 10 let: 10 µg proteina površinskega antigena v 0,5 ml suspenzije.

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



KRKA

tovarna zdravil, p. o., Novo mesto

angiomed®



RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

LJUBLJANA

ANNO 24

1990

FASC. 1

Redakcijski odbor – Editorial Board

Bajraktari Xh, Priština – Benulić T, Ljubljana – Bicaku E, Priština – Borota R, Novi Sad – Brzaković P, Beograd – Fazarinc F, Celje – Granić K, Beograd – Grivčeva–Janošević N, Skopje – Ivančević D, Zagreb – Jevtić V, Ljubljana – Karanfilski B, Skopje – Kičevac – Miljković A, Beograd – Kostić K, Beograd – Leković A, Rijeka – Lovrenčić M, Zagreb – Mirić S, Sarajevo – Mušanović M, Sarajevo – Nastić Z, Novi Sad – Odavić M, Beograd – Plesničar S, Ljubljana – Popović L, Novi Sad – Popović S, Zagreb – Škrk J, Ljubljana – Spaventi Š, Zagreb – Tabor L, Ljubljana – Varl B, Ljubljana – Velkov K, Skopje

Glavni i odgovorni urednik – Editor-in-Chief:
Benulić T, Ljubljana

Tehnički urednik – Technical Editor:
Serša G, Ljubljana

Uredici – Editorial Staff:

Bebar S, Ljubljana – Guna F, Ljubljana – Kovač V, Ljubljana – Pavčnik D, Ljubljana – Plesničar S, Ljubljana – Rudolf Z, Ljubljana – Snoj M, Ljubljana

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

Izdavači — Publishers:

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

Izdavački savet — Advisory Board:

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

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Shrestha Olga

UDC i/and Key words:

mag. dr. Klemenčić Eva, Institut za biomedicinsko informatiku, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardaševića v Ljubljani

Tajnica redakcije — Secretary:

Harisch Milica, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

Onkološki institut, Zaloška cesta 2, 61000 Ljubljana
Telefon: 061/327 955 — Phone: 061/327 955

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly:

Pretplata — za ustanove 1000 din, za pojedince 250 din.
Subscription rate — for institution 80 US \$, individual 40 US \$.
Primerak — za ustanove 300 din, za pojedince 80 din.
Single issue — for institutions 30 US \$, individual 20 US \$.

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

Broj deviznog računa — Foreign currency account number: 50100-620-010-257300-5130/6

LB — Gospodarska banka — Ljubljana

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

BIOMEDICINA IUGOSLAVICA, R.R. BOWKER ULRICH'S INTERNAT. PERIOD DIRECTORY, CHEMICAL ABSTRACTS EXCERPTA MEDICA, MEDICO INFORMATIONS DIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY

International reprint Corporation 968 Admiral Callaghan Lane, # 268
P.O. Box 12004, Vallejo, CA 94590, Tel. (707) 553-9230, Fax: (707) 552-9524.

Tisk — Printed by:

Tipograf, Rijeka

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 24

1990

FASC.1

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika – Diagnostic radiology

- Neselektivna venska kateterizacija u dijagnostici primarnog hiperparatiroidizma
Non-selective venous catheterisation in the diagnosis of primary hyperparathyroidism
(profess paper)
Klanfar Z, Misjak M, Rižnar V, Petric V, Lovrenčić M 1
- Opstruktivni hidrocefalus uzrokovan ektopičnom bazilarnom arterijom i gigantskom
aneurizmom bazilarne arterije
Obstructive hydrocephalus caused by the ectopic basilar artery and a gigantic
aneurysm of the basilar artery (case report)
Janković S, Devčić S 7
- Parcijalna splenična embolizacija (PSE) u liječenju portalne hipertenzije s hipersplenizmom
u dječjoj dobi
Partial splenic embolization (PSE) in the treatment of portal hypertension with
hypersplenism in childhood (profess paper)
Radanović B, Šimunić S, Konja J, Bradić I, Oberman B, Jernej B 10
- Algoritamski pristup u dijagnostici intraabdominalnih abscesa
Algorithmic approach to the diagnosis of intraabdominal abscesses (orig sci paper)
Hristić Dj, Dodić M, Goldner B, Marković S 17
- Naše komplikacije kod perkutane transluminalne renalne angioplastike (PTRA)
Our complications of percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) (orig sci paper)
Šimunić S, Radanović B, Mandić A, Mareković Z, Winter-Fudurić I, Marinković M,
Šoša T, Roglič M jr. 21
- Kavernozografija u zdravljenje venske impotence
Cavernosography and treatment of venous impotence (orig sci paper)
Pavčnik D, Šurlan M 25
- International labour organization classification in early asbestosis: Yes or no?
(profess paper)
Boschi S, Dujčić Ž, Tocilj J 29
- Rana dijagnoza radikularnog sindroma
Early diagnosis of radicular syndrome (profess paper)
Dimitrijević J, Gluhbegović L, Stanković D, Vidović Dj, Lončarević N 33
- Ekperimentalna rendgenkontrastna elektroneurografija n. ulnarisa u predelu nadlaktice
Experimental X-ray contrast electroneurography of the ulnar nerve in the region of
beachium (orig sci paper)
Penev B, Goldner B, Pišteljić D, Nakev K 37

Kompjuterizovana tomografija – Computerized tomography

- Kompjuterizirana tomografija u određivanju tretmanskog volumena kod zračenja
karcinoma dojke
Computed tomography (CT) in the determination of treatment volume in irradiation of
breast cancer (orig sci paper)
Bašić-Cabaravdić H, Drljević A, Strinić S, Mušanović M, Radović F 43

The importance of high-resolution CT in the early diagnosis of asbestos-related lung parenchymal disease (profess paper) Boschi S, Vitezica Ž, Dujić Ž, Tocilj J	47
---	----

Ultrazvuk – Ultrasound

Ispitivanje promjera portalne veze ultrazvučnom metodom u zdravih ispitanika i bolesnika s hroničnim difuznim bolestima jetre Investigation of portal vein diameter with ultrasound method in healthy subjects and patients with chronic diffuse liver diseases (orig sci paper) Bilić A, Demšar M, Ljubičić N, Pilaš V, Bakula B, Anić T	51
Korelacija sonografskog i patoanatomskog nalaza kod afunkcionalnog bubrega Correlation of sonographic studies and pathologic findings in the diagnosis of functionless kidney (profess paper) Karapavlović M, Stojkov J, Trkuljić S	55

Nuklearna medicina – Nuclear medicine

Nuklearno-medicinska dijagnostika Sudeckovog sindroma Nuclear medicine diagnostics of Sudeck's syndrome (orig sci paper) Todorović-Tirnančić M, Stanković Dj, Todorović V, Glišić R, Sekulić D	61
--	----

Eksperimentalna onkologija – Experimental oncology

Molekularni mehanizmi rezistencije na kemoterapijske agense Molecular mechanisms of chemotherapeutic drug-resistance (review paper) Osmak M	65
Multiple irradiations with gamma rays change the sensitivity of mammalian cells to chemotherapeutic drugs (orig sci paper) Osmak V, Vukelić Ž, Francetić B, Petrović D, Ferle-Vidović A, Beketić L	71
Low intensity direct current as an antitumor agent? (orig sci paper) Miklavčič D, Serša G, Magister S, Reberšek S, Vodovnik L	75
CEA, MCA and CA 125 tumor markers in pregnant women (orig sci paper) Novaković S, Serša G, Krošl G, Plesničar S	79
Nondestructive analysis of trace elements in nucleic acids (orig. sci. paper) Huljev D	85

Varia

Research activity at the Institute of oncology in Ljubljana (report) Rudolf Z	91
Izvedeniško mnenje: Sodišču združenega dela V C (report) Golouh R	96
In memoriam : dr. Milan Moga	99
New Achievements in Radiotherapy Bistrović M.	100
Indeks autora, 1989. – Author's index, 1989	105
Stvarni indeks, 1989. – Subject index, 1989	107



NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

joheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ ARTERIOGRAFIJI

- dobra opća podnošljivost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na hemodinamičke i kardiovaskularne parametre
- značajno smanjena učestalost i težina subjektivnih reakcija bolesnika u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima
- nikakav učinak na enzime jetre i gušterače
- izuzetno rijetka pojava alergijskih reakcija
- visokokvalitetni angiogrami

**IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime

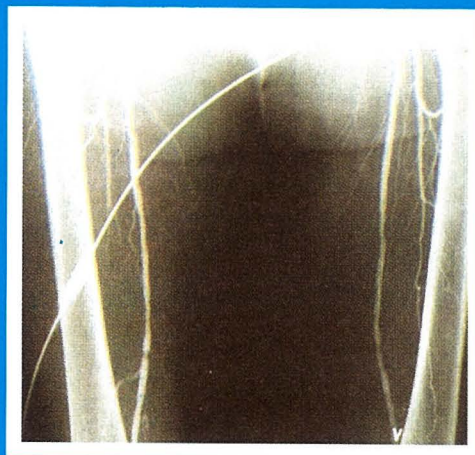
SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431





NYCOMED
Contrast Media

Kardioangiografija

OMNIPAQUE™

joheksol
neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

Glavne prednosti Omnipaquea u kardioangiografiji

- vrlo dobra podnošljivost nakon aplikacije u koronarne arterije
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na krvni pritisak, akciju srca i EKG parametre
- smanjena učestalost i intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima
- izuzetno rijetka pojava alergijskih reakcija
- visokokvalitetni angiogrami

**IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

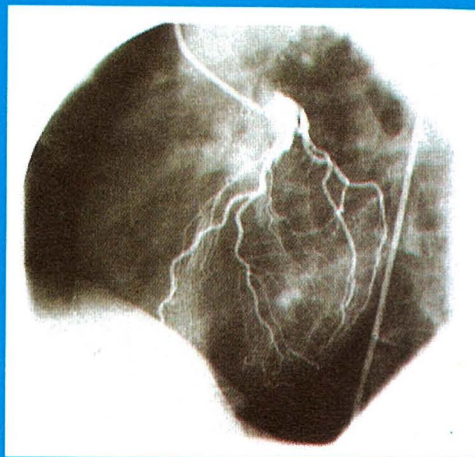
Omnipaque je zaštićeno ime

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431



BRALCEM, SODELAVCEM

Z začetkom 24. letnika naše revije so pred uredniki ponovno enake težave kot se pojavljajo že vrsto let. Zaradi neprestanih podražitev papirja kot tudi cen storitev bomo v tem letu le z največjim skupnim trudom uspeli zagotoviti redno izhajanje revije. S prošnjami za sofinanciranje smo se, in se še obračamo na vse radiološke in nuklearno-medicinske ustanove v SFRJ, za katere upamo, da bodo njihovi vodstveni delavci kot tudi sodelavci in bralci uspeli pridobiti denar za revijo. Kljub slabim izkušnjam iz preteklih let upamo na ugodnejši odziv, predvsem zaradi znanih stabilizacijskih prizadevanj v Jugoslaviji. Ker je revija jugoslovanska, je skrajni čas, da k sofinanciranju učinkovito pristopijo tudi druge republike in pokrajini in ne kot je bilo v preteklih letih, ko je večina sredstev prišla iz ene republike. Ceno revije (naročnino) smo letos prilagodili tiskarskim stroškom tako, da bomo z njo lahko krili stroške tiskanja ene do dveh številke. Vedeti moramo, da je višina naročnine odvisna od denarnih gibanj v Jugoslaviji in bo se spreminjala od številke do številke.

Posebej pozivamo člane obeh predsedstev in predsednike sekcij kot tudi člane obeh Združenj, da se v svojih kolektivih zavzamejo za ugodno rešitev naših pozivov za sofinanciranje revije.

Še naprej si bomo prizadevali za najvišji možni strokovni nivo revije. Ob tej priliki se zahvaljujemo vsem avtorjem in recenzentom, ki so korektno opravili svoje delo. Ker vse do danes s pripravo rokopisov nismo imeli spornih situacij, vse kaže, da je bilo delo dobro opravljeno. V

bodoče si želimo več prispevkov, ki bi jih lahko uvrstili med originalna znanstvena dela in bi bili pisani v angleščini ter tako lažje primerljivi z rezultati drugih avtorjev. Posebno pozornost bomo namenili citiranju literature po kateri bralci sklepajo na sodobnost obravnavane problematike kot tudi na avtorjevo razgledanost na določenem področju. Ker se je v svetu uveljavil vancouverški sistem citiranja, smo k temu načinu pristopili v letniku 1989 tudi v naši reviji.

Ker je letos potekel mandat članov redakcijskega kolegija in izdajateljskega sveta, smo o tem že pred časom obvestili oba ustanovitelja: Združenje za radiologijo in Združenje za nuklearno medicino Jugoslavije. Kljub temu, da vse do danes nismo prejeli niti odgovora, upamo da bosta obe predsedstvi in njihove sekcije zbrali dovolj moči, da bodo v oba odbora pravočasno delegirali za revijo zainteresirane predstavnike.

S srečno dotiskanim letošnjim letnikom, bo v letu 1991 pred nami jubilejni 25. letnik revije. Da obletnica ne bi minila neopazno, v uredništvu pripravljamo izdajo posebne številke revije, najverjetneje v angleščini, v kateri bi predstavili vrhunske dosežke naših avtorjev. Bralce in sodelavce bomo o uresničevanju zamisli sproti obveščali in jih pravočasno povabili k sodelovanju. Upamo na ugoden odziv tako pri avtorjih kot tudi pri sponzorjih revije.

Glavni in odgovorni
urednik:
dr. Benulič Tomaž

SOLVOLAN[®] (ambroksol)

tablete, sirup

nov sintetični mukolitik in bronhosekretolitik

- uravnava intracelularno patološko spremenjeno sestavo izločka v dihalih
- stimulira nastajanje in izločanje surfaktanta iz celic pljučne strukture
- povečuje baktericidnost alveolarnih makrofagov
- zmanjšuje adhezijo bakterij in levkocitov na sluznico dihalnih poti
- sprošča zastojni in žilavi izloček s stene bronhijev in olajšuje izkašljevanje
- odstranjuje bronhialni izloček s spodbujanjem mukociliarnega prenosnega sistema in neposrednim vplivom na delo cilij
- zmanjšuje viskoznost bronhialne sluzi
- ublažuje neproduktivni kašelj
- olajšuje dihanje

Oprema

20 tablet
100 ml sirupa

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



KRKA

tovarna zdravil, p. o., Novo mesto

NESELEKTIVNA VENSKA KATETERIZACIJA U DIJAGNOSTICI PRIMARNOG HIPERPARATIROIDIZMA

NON-SELECTIVE VENOUS CATHETERISATION IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Klanfar Z,¹ Misjak M,² Rižnar V,² Petric V,³ Lovrenčić M¹

Abstract – We have applied venous catheterization in 20 patients with primary hyperparathyroidism, taking blood samples from large veins of the neck. Detection of a parathormon gradient by radioimmunoassay of venous samples enabled localization of hormonally hyperactive glandular tissue. All patients underwent surgery. In 13 patients (65%), pathological processes were correctly localized in the region of one of the four normally positioned parathyroid glands. In 3 patients (15%), a high bilateral parathormon concentration was found in the neck, and surgery revealed multiple adenomas in 2 patients, and hyperplasia in 1 patient. In 2 patients, (10%) the side of the neck was correctly established, but it was not determined in which parathyroid gland adenoma was located. In 2 patients (10%), both lower glands were suspected as sites of pathological process, and surgery established adenoma in one of them.

UDC: 616.447-008.61 :616.14-089.819.1

Key words: hyperparathyroidism–diagnosis, veins, catheterization

Profess paper

Radiol Jugosl 1990; 24: 1–6.

Uvod – Primarni hiperparatiroidizam (PHPT) najčešće uzrokuju solitarni (83%) ili multipli (4,3%) dobroćudni adenomi, primarna hiperplazija glavnih (7,6%) ili svjetlih (3,6%) stanica paratiroidnih žlijezda i vrlo rijetko karcinom (1,7%) (1). Dijagnoza bolesti temelji se na biokemijskim i hormonalnim pretragama a zadatak radiološke dijagnostike je lokalizacija patološkog, sekretorno hiperaktivnog glandularnog tkiva. Liječenje je isključivo operativno (1).

Pojedine dijagnostičke metode gube svoj značaj zbog niske osjetljivosti i nepouzdanih lokalizacijskih rezultata (pretraga jednjaka barijskim kontrastnim sredstvom, tirolimfografija, termografija, arteriografija, flebografija, scintigrafija radioaktivnim selenometioninom) dok druge pokazuju sve bolji uspjeh (ultrazvuk, talijsko-tehnecijski sup-trakcijski sken, CT, kateterska metoda uzimanja uzoraka venske krvi, magnetska rezonanca) (2–13).

U ovom radu želimo na vlastitom materijalu prikazati radiološki dio pretrage koja se sastoji od kateterskog uzimanja uzoraka venske krvi iz drenažnog područja paratiroidnih žlijezda i naknadnog određivanja koncentracije parathormona (PTH) u odabranim uzorcima pomoću radioimuno-ološke metode (14–17). Kateteriziranje je mo-

guće provesti kao selektivni ili neselektivni postupak ovisno da li se ulazi u tiroidne vene ili se krv uzima iz velikih vena vrata i gornjeg torakalnog otvora na utoku tiroidnih vena.

Radi se o invazivnoj i relativno skupoj dijagnostičkoj metodi koja nije bez rizika. Za njezino provođenje nužan je timski rad iskusnih praktičara koji je primjenjuju u strogo indiciranim slučajevima. Zbog visoke osjetljivosti i pouzdanosti njezina je uloga osobito značajna kod bolesnika s dvojbom ili neuspješnom lokalizacijom patološkog žarišta drugim metodama ili bolesnika s neuspješnom operacijom i recidivom PHPT.

Za njezino uspješno korištenje neophodno je poznavanje anatomske topografije paratiroidnih žlijezda, normalnih i aberantnih venskih tokova kojima se dreniraju i najčešćih mjesta ektopije paratiroidnog glandularnog tkiva (18–19).

Prikazom anatomskih detalja, tehničkih osobitosti metode i operativno verificiranih rezultata želimo doprinijeti na poboljšanju preoperativne dijagnostike i lokalizacije PHPT.

Materijal i metoda – Proveli smo kateterizaciju vena i uzimanje uzoraka krvi u 20 bolesnika s PHPT. Bilo je 14 žena i 6 muškaraca prosječne životne dobi 44,8 godina (23–68 godina). U 7

bolesnika bila je izražena hiperkalcemija dok je u 11 dokazana nefrolitijaza. Koštane promjene, najčešće difuzna osteoporoza, bile su prisutne u 7 bolesnika. Po završetku dijagnostičkog postupka svi su bolesnici operirani.

Koristeći Seldingerovu metodu uvođenja i transfermoralni pristup kateter smo uz dijaskopsku kontrolu vodili do mjesta uzimanja uzoraka. U početku smo upotrebljavali mekane poliuretanske katetere s postraničnim ptvorima pri vršku koje smo kasnije zamijenili tvrdim polietilenskim (5, 6, 7).

Položaj vrška katetera provjeravali smo ubrizgavanjem manjih količina nejonskog niskoo-smolarnog kontrastnog sredstva joheksola («Omnipaque«).

Kod svih smo bolesnika primijenili neselektivnu metodu kateteriziranja. Uzimali smo 10–12 uzoraka od 5 ml krvi na utoku medijastinalnih i tiroidnih vena t.j. obostrano iz unutarnjih jugularnih vena na mjestu utoka gornjih i srednjih tiroidnih vena, obostrano iz potključnih vena centralno od utoka medijastinalnih vena, više uzoraka iz lijeve brahiocefalične vene na utoku donjih tiroidnih vena te iz desne brahiocefalične i gornje šuplje vene. Jednom bolesniku selektivno smo kateterizirali zajedničko deblo donjih tiroidnih vena i proveli flebografiju. Mjesta uzimanja uzoraka krvi označavali smo na anatomskoj shemi venskog sustava vrata.

Uzorke krvi pohranili smo u heparinizirane epruvete uronjene u posudu s ledom. Daljnji dijagnostički postupak provodio se u endokrinološkom laboratoriju gdje je radioimunološkom metodom (RIA) određivana koncentracija PTH u krvnim uzorcima.

Rezultati – U uzorcima krvi svih bolesnika dokazana je povišena koncentracija PTH. Koncentracijski gradijent PTH u pojedinim uzorcima omogućio je na temelju orijentacijske anatomske sheme mjesta odabiranja ovih uzoraka preoperativnu lokalizaciju ili lateralizaciju patološkog žarišta. Usporedba ovih podataka s operativnim nalazima prikazana je u tabeli 1.

U 13 bolesnika operacijom je potvrđena točnost preoperativne lokalizacije adenoma paratiroidnih žlijezda.

U 2 bolesnika koncentracijski gradijent PTH upućivao je na patološki proces jedne strane ali točnija lokalizacija u gornju ili donju paratiroidnu žlijezdu nije bila moguća. U jednoga od ovih bolesnika operativno je dokazana hiperplazija svih paratiroidnih žlijezda dok je u drugoga pro-

nađen adenom u jednoj paratiroidnoj žlijezdi označene strane.

U 3 bolesnika povišena koncentracija PTH dokazana je obostrano. U dvoje ovih bolesnika operacijom su dokazani multipli adenomi a u trećega hiperplazija svih paratiroidnih žlijezda.

U 2 bolesnika dokazan je koncentracijski gradijent-PTH u području donjih paratiroidnih žlijezda. U oba su bolesnika operacijom odstranjeni solitarni adenomi iz desne donje paratiroidne žlijezde.

Ukupno su operacijom odstranjena 3 adenoma iz gornje lijeve, 6 iz donje lijeve i 6 iz donje desne paratiroidne žlijezde. Jedan je adenom bio ektopičan, smješten u tkivu štitne žlijezde. Niti jedan adenom nije dokazan u medijastinumu. U dvoje bolesnika dokazana je hiperplazija paratiroidnih žlijezda a u dvoje hiperplazija s adenomom. U 16 bolesnika adenomi su bili solitarni, u 2 bolesnika multipli.

U 17 od 20 bolesnika (85%) opisanom metodom postigli smo egzaktnu preoperativnu lokalizaciju patološkog procesa. U ostala 3 bolesnika točno smo odredili stranu vrata (lateralizacija žarišta) ili šire lokalizirali patološko tkivo.

U jednog smo bolesnika proveli flebografiju tiroidnog venskog spleta koja nije pokazala dijagnostičku vrijednost.

Diskusija – Normalno smještene paratiroidne žlijezde dreniraju se putem tiroidnog venskog spleta iz kojeg obostrano izviru po tri tiroidne vene. Gornje tiroidne vene, lijeva i desna, najkonstantnijeg su položaja. Mogu se izljevati zasebno ili preko zajedničkog tiringlofovokaljnog debela u unutarnje jugularne vene iznad razine vokalnih nabora (18,19). Srednje tiroidne vene najužeg su lumena i znatno variraju brojem i kalibrom. Uljevaju se u unutarnje jugularne vene pri njihovom završetku ili, rijetko, u potključne ili brahiocefalične vene (20). Donje tiroidne vene su najšireg lumena. Mogu se obje uljevati u lijevu brahiocefaličnu venu ili se desna uljeva u desnu brahiocefaličnu venu neposredno uz njen utok u gornju šuplju venu. U 60% slučajeva postoji zajedničko deblo donjih tiroidnih vena koje uvire u lijevu brahiocefaličnu venu (21). Kako je protok krvi kroz tiroidni venski splet usmjeren lateralno i kaudalno, donje tiroidne vene funkcioniraju na svakoj strani vrata kao glavni drenažni put i za gornje i za donje paratiroidne žlijezde (14, 18, 19, 22). Stoga su ovi uzorci krvi u dijagnostičkom smislu najvažniji.

Osim poznavanja anatomije i razumijevanja hemodinamike u opisanj zoni za interpretaciju

Tabela 1 – Metoda neselektivne venske kateterizacije u dijagnostici PHPT: usporedba preoperativne lokalizacije i operativnih nalaza.

Table 1 – Non-selective venous catheterization method in PHPT diagnostics: comparison of preoperative localization and surgery findings.

Ime	Spol	Dob	Lokalizacija metodom venske kateterizacije	Operativni nalaz	
Name	Sex	Age	Localization by venous Catheterisation method	Surgery findings	
1.	B.L.	M	54	U području L paratir. žlijezda L. parathyroid glands	Hiperplazija Hyperplasia
2.	B.D.	Ž(F)	39	Desna donja Right lower	Adenom D donje Adenoma – R. lower
3.	K.T.	Ž	33	Desna donja Right lower	Adenom D donje Adenoma – R. lower
4.	G.M.	Ž	35	U području lijevih paratir. žlijezda L. parathyroid glands	Adenom L gornje Adenoma – R. lower
5.	M.V.	Ž	26	Lijeva donja Left lower	Adenom L donje Adenoma – L. lower
6.	P.N.	Ž	56	Desna donja Right lower	Adenom u donjem polju D reznja štitnjače Adenoma in the lower part of the right thyroid lobe
7.	K.S.	M	29	Lijeva gornja Left upper	Adenom L gornje Adenoma – L. upper
8.	L.B.	Ž	63	Lijeva donja Left lower	Adenom L donje Adenoma – L. lower
9.	P.Š.	Ž	53	Lijeva gornja Left upper	Adenom L gornje Adenoma – L. upper
10.	M.K.	Ž	53	Obostrano na vratu Neck, bilateral	Multipli adenomi obostrano Bilateral multiple adenomas
11.	R.A.	Ž	53	Desna donja Right lower	Adenom D donje Adenoma – R. lower
12.	P.A.	Ž	23	Donje žlijezde Lower glands	Adenom D donje Adenoma – R. lower
13.	H.Š.	Ž	68	Donje žlijezde Lower glands	Adenom D donje Adenoma – R. lower
14.	Ž.V.	M	35	Obostrano na vratu Neck, bilateral	Multipli adenomi obostrano Bilateral multiple adenomas
15.	H.D.	Ž	62	Lijeva donja Left lower	Adenom L donje Adenoma – L. lower
16.	M.B.	M	32	Desno, vjerojatno donja Right, probably lower	Adenom D donje Adenoma – R. lower
17.	P.B.	Ž	50	Obostrano na vratu Neck, bilateral	Hiperplazija Hyperplasia
18.	Š.H.	Ž	45	Lijeva donja Left lower	Adenom L donje Adenoma – L. lower
19.	Č.I.	M	39	Lijeva donja Left lower	Adenom L donje Adenoma – L. lower
20.	G.M.	M	49	Lijeva donja Left lower	Adenom L donje Adenoma – L. lower

Legenda: PHPT = Primarni hiperparatiroidizam, D = desno, L = lijevo

Legend: PHPT = Primary hyperparathyroidism, D = right, L = left

laboratorijskih nalaza (gradijenta PTH) potrebno je nešto znati i o aberantnim utocima tiroidnih i medijastinalnih vena i ektopiji paratiroidnog glandularnog tkiva. Opisane su anomalne komunikacije donjih tiroidnih vena s venom timikom, ve-

nom azigos i drugim medijastinalnim venama. Zato je ponekad moguće dokazati koncentracijski gradijent PTH u medijastinalnim venama i kod adenoma smještenih u vratnoj regiji (18).

Najveće teškoće javljaju se ipak pri lokalizaciji prekobrojnih i ektopičnih paratiroidnih žlijezda u vratnoj regiji i medijastinumu. Ukoliko paratiroidne žlijezde tokom embrionalnog i fetalnog razvoja migriraju u medijastinum one povlače za sobom i svoje vene i arterije (9, 23, 24). Stoga se mnoge medijastinalno smještene paratiroidne žlijezde i adenomi dreniraju kranijalnim putem kroz donje tiroidne vene. Opisana je i njihova izravna venska drenaža u obje brahiocefalične vene kao i u timičnu venu (19, 21, 25, 26, 27). Za lokalizaciju adenoma u medijastinum potrebno je dokazati koncentracijski gradijent PTH u medijastinalnim venama ili u potključnim venama gdje uviru a ne samo u brahiocefaličnim venama. Koncentracijski gradijent PTH u brahiocefaličnim venama gotovo je uvijek posljedica adenoma vratne lokalizacije (14, 18).

Paratiroidni adenom smješten u vratu uzrokuje unilateralno visoku koncentraciju PTH, dok je njeno povišenje kod multiglandularne hiperplazije i multiplih adenoma obostrano i obično nejednako (10). Pri interpretaciji laboratorijskih nalaza vrijedi pravilo da se nalaz venskog uzorka smatra pozitivnim ukoliko je koncentracija PTH u njemu najmanje dvostruko veća od prosječne koncentracije PTH u perifernoj krvi (8, 10, 28). Važno je također znati da adenom jedne paratiroidne žlijezde uzrokuje hormonsko supresiju ostalih žlijezda. Stoga se kod adenoma u medijastinumu može naći niska koncentracija PTH u donjim tiroidnim venama kao odraz sekrecijske supresije paratiroidnih žlijezda u vratu (14).

Za uzimanje uzoraka krvi može se koristiti selektivna i neselektivna metoda kateteriziranja. Kod selektivne kateterizacije uvodi se vršak katetera u lumen tiroidnih i medijastinalnih vena. Upotrebljavaju se kateteri malog kalibra s produženim tankim vrhom ili koaksijalni kateterski sistemi kako bi se izbjeglo zatvaranje lumena vene (fenomen klina). Druga tehnička mogućnost je posebni kateterski sistem promjenjivog zavoja vrška (Müller – USCI) (10).

Premda u venama tiroidnog spleta općenito nema valvula iznimno one mogu biti razvijene u donjim tiroidnim venama što otežava kateteriziranje i uzimanje uzorka krvi (18, 20). Selektivno kateteriziranje je mukotrпно, dugotrajno i ne uvijek uspješno. Jedna veća studija opisuje uspješnu kateterizaciju donjih tiroidnih vena u 53% neoperiranih i samo u 29% prethodno operiranih bolesnika (recidivi PHPT) (2). Uzimanje relativno velike količine krvi iz vena uskog lumena je sporo jer obično nije moguće upotrijebiti sukciju već se krv uzima kap po kap. Korisno je upotrijebiti silu

težu spuštanjem »glave« katetera ispod razine tijela bolesnika (20, 29). To zahtijeva brojne kontrole položaja vrška katetera prosvjetljavanjem a potrošnja kontrastnog sredstva je znatna. Operirani bolesnici s recidivom PHPT osobit su problem jer podvezivanje vena, njihova deformacija u zoni oživljavanja i nastanak novih venskih kolaterala otežavaju kateteriziranje i određivanje mjesta hipersekrecije PTH (9). U takvoj situaciji može pomoći arteriografija gdje će suptrahirani angiogrami venske faze pretrage dati uvid u promjenu angioarhitekture (10, 22, 29). Talijsko-tehnecijski suptrakcijski sken kod ovih je bolesnika možda najznačajniji dijagnostički postupak.

Mi smo u svom radu pretežno koristili neselektivnu metodu uzimanja uzorka krvi koja je manje precizna od selektivne ali ima i određenih prednosti. Budući da se uzorci krvi uzimaju iz velikih vena kateteriziranje kraće traje, manja je količina upotrijebljenog kontrastnog sredstva za prosvjetljavanje je reducirano. Tehničku poteškoću mogu predstavljati valvule u venama pa je korisno upotrijebiti žicu vodilju i čvršće polietilenske katetere (18, 21).

Preoperativnom lokalizacijom patološkog procesa skratili smo vrijeme operacije, poboljšali rezultate liječenja a u slučaju solitarnih adenoma poštedjeli bolesnika obostrane eksploracije vrata. Ujedno smo smanjili broj recidiva PHPT koji iziskuju tehnički teške i prognostički neizvjesne reoperacije.

Procjene uspješnosti selektivne i neselektivne metode znatno se razlikuju. Podaci za selektivnu metodu variraju od 78% do 100% (14, 21, 28, 30). Slabiji rezultati zabilježeni su uglavnom kod prethodno operiranih bolesnika s recidivom PHPT. Uspješnost neselektivne metode kreće se od 24% do 83% s najčešće spominjanih 50–60% (14, 21, 28, 30).

Mi smo u vlastitoj skupini bolesnika neselektivnim postupkom točno lokalizirali žarišta hormonske hipersekrecije u 65% bolesnika. U ostalih 35% označili smo približno smještaj patološkog žarišta ili odredili stranu vrata što je značajan podatak za operatera.

U jedne bolesnice razvile su se komplikacije pretrage. Klinički i scintigrafski je dokazana postangiografska tromboza jedne potključne vene koja je na antikoagulantnu terapiju brzo regresirala.

Zaključak – Od svih metoda koje koristimo za preoperativnu lokalizaciju hiperaktivnih žarišta kod PHPT, tehnika venske kateterizacije s određivanjem koncentracije PTH u odabranim uzorcima krvi danas je među najpreciznijima. Među-

tim, invazivnost metode i opremljenost radiološkog odjela i endokrinološkog laboratorija znatno ograničavaju njenu primjenu. Stoga smatramo da prednost treba dati ultrazvučnoj pretrazi vrata uz ciljanu citološku punkciju suspektog žarišta a kateterizaciju vena primijeniti u slučaju negativnih nalaza drugih dijagnostičkih postupaka i kod postoperativnog recidiva bolesti. Buduća iskustva će pokazati da li će dijagnostički uspjesi neinvazivnih postupaka (CT, magnetska rezonanca) u našim zdravstvenim ustanovama dostići dobre rezultate ovdje opisane metode.

Sažetak

Kateterskom metodom uzeli smo uzorke krvi iz velikih vena vrata u 20 bolesnika s primarnim hiperparatiroidizmom. U njima je radioimunološkom metodom određena koncentracija parathormona (PTH) a prema dobivenom koncentracijskom gradijentu lokalizirali smo hormonski hiperaktivno glandularno tkivo. Svi rezultati su operativno verificirani.

U 13 bolesnika (65%) patološki je proces točno lokaliziran u područje jedne od četiri normalno smještene paratiroidne žlijezde. U 3 bolesnika (15%) visoka koncentracija PTH dokazana je obostrano u venama vrata. Kod operacije su u 2 bolesnika pronađeni multipli adenomi a u 1 bolesnika hiperplazija paratiroidnih žlijezda. U 2 bolesnika (10%) točno je određena strana vrata ali ne i sjedište adenoma. U 2 bolesnika (10%) označene su obje donje paratiroidne žlijezde kao moguće sjedište patološkog procesa. Operacijom su dokazani adenomi u jednoj od označenih paratiroidnih žlijezda kod oba bolesnika.

Metodu treba primijenjivati selektivno u indiciranim slučajevima pri čemu će pomoći opisani anatomski detalji i tehničke osobitosti selektivnog i neselektivnog postupka kateteriziranja.

Literatura

- Misjak M. Primarni hiperparatiroidizam. U: Sekso M i sur. ed. Odabrana poglavlja iz interne medicine. Zagreb: Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinička bolnica »Dr M. Stojanović«, 1978: 116–30.
- Wasson E C, Smith J L, Usselman J A. Localisation of a parathyroid adenoma by thermography. *Western J Medicine* 1974; 121(2): 144–6.
- Shimkin P M, Doppman J L, Powell D, Marx S J, Ketcham A S. Demonstration of parathyroid adenomas by retrograde thyroid venography. *Radiology* 1972; 103: 63–7.
- Newton T H, Eisenberg E. Angiography of parathyroid adenomas. *Radiology* 1966; 86: 843–50.
- Sommer B, Welter H F, Spelsberg F, Scherer U, Lissner J. Computed tomography for localizing enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6(3): 521–6.
- Shimshak R R, Schoenrock G J, Taekman H P, Cianci P, Chambers R F. Preoperative localization of a parathyroid adenoma using computed tomography and thyroid scanning. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3(1): 117–9.

- Järhult J, Kristoffersson A, Lundström B, Öberg L. Comparison of ultrasonography and computer tomography in preoperative location of parathyroid adenomas. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 583–7.
- Brennan M F, Doppman J L, Krudy A G, Marx S J, Spiegel A M, Aurbac G D. Assessment of techniques for preoperative parathyroid gland localization in patients undergoing reoperation for hyper – parathyroidism. *Surgery* 1982; 91: 6–11.
- Davies D R, Ives D R, Shaw D G, Thomas B M, Watson L. Selective venous catheterisation and radioimmunoassay of parathyroid hormone in the diagnosis and localisation of parathyroid tumours. *Lancet* 1973; 19: 1079–82.
- Doppman J L. Parathyroid localization. *Arteriography and venous sampling*. *Radiolog Clin North Amer* 1976; XIV(2): 163–88.
- Halbgsuth A. Imaging of a parathyroid adenoma with magnetic resonance tomography. *RoFo* 1984(Dec); 141(6): 705–6.
- Babić Lj, Borota R, Kaluđerški S. Scintigrafija paratiroidnih žlijezda – prva iskustva. *Radiol Jugosl* 1986; 20(suppl III): 63–6.
- Winzelberg G G, Hydovitz J D, O'Hara K R et al. Parathyroid adenomas evaluated by, Tl-201/Tc-99m Pertechnetate subtraction scintigraphy and high-resolution ultrasonography. *Radiology* 1985; 155: 231–5.
- Shimkin P M, Powell D, Doppman J L et al. Parathyroid venous sampling. *Radiology* 1972; 104: 571–4.
- Reiss E, Cantenbury J M. Application of radioimmunoassay to differentiation of adenoma and hyperplasia and to preoperative localization of hyper – functioning parathyroid glands. *New Engl J Med* 1969; 280: 1381–5.
- Misjak M, Rižnar V, Lovrenčić M, Petric V, Sekso M, Zjačić-Rotkvić V. Selektivno određivanje parathormona kod primarnog hiperparatiroidizma. *Radiol Jugosl* 1982; 16: 455–8.
- Rižnar V, Dorn G, Rešetić J, Sekso M, Misjak M. Sekretacija parathormona in vivo i in vitro. Zbornik rezimea radova V. kongresa medicinskih biokemičara Jugoslavije. Skopje, 1979.
- Shimkin P M, Doppman J L, Pearson K D, Powell D. Anatomic considerations in parathyroid venous sampling. *Am J Roent* 1973; 118: 654–62.
- Doppman J L, Hammond W G. The anatomic basis of parathyroid venous sampling. *Radiology* 1970; 96: 603–10.
- Kadir S. Angiography of the parathyroid and adrenal glands. U: Kadir S. ed. *Diagnostic angiography*. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1986: 510–35.
- Dunlop D A B, Papapoulos S E, Lodge R W, Fulton A J, Kendall B E, O'Riordan J L H. Parathyroid venous sampling: anatomic considerations and results in 95 patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Radiol* 1980; 53: 183–91.
- Wells S A, Doppman J L, Bilezikian J P et al. Repeated neck exploration in primary hyperparathyroidism: Localization of abnormal glands by selective thyroid arteriography, selective venous sampling, and radioimmunoassay. *Surgery* 1973; 74(5): 678–86.
- Doppman J L, Marx S J, Brennan M F et al. The Blood supply of mediastinal parathyroid adenomas. *Ann Surg* 1977; 185: 488–90.
- Tegtmeier C J, Alrich E M, Keats T E. Angio-

graphy of mediastinal parathyroid adenomas. Am J Roent 1976; 127: 243-6.

25. Reitz R, Pollard J, Wang C et al. Localization of parathyroid adenomas by selective venous catheterization and radioimmunoassay. New Eng J Med 1969; 281: 348-51.

26. Doppman J L, Wells S A, Shimkin P M et al. Parathyroid localization by angiographic techniques in patients with previous neck surgery. Brit J Radiol 1973; 46: 403-18.

27. Doppman J L, Mallette L E, Marx S J et al. The localization of abnormal mediastinal parathyroid glands. Radiology 1975; 115: 31-6.

28. Bilezikian J P, Doppman J L, Shimkin P M et al. Preoperative localization of abnormal parathyroid tissue. Cumulative experience with venous sampling and arteriography. Am J Med 1973; 55: 505-14.

29. Johnsrude I S, Jackson D C. Parathyroid angiography - arterial and venous. U: Johnsrude I S, Jackson D C ed. A practical approach to angiography. Boston: Little, Brown and Co, 1979, 321-9.

30. Lindali A W, Wong E.T. Localization of substernal parathyroid adenomas. Minnesota Med 1974; 57: 87-8.

Adresa autora: Dr Klanfar Zoran, Ul. Crvenog Križa 21, 41000 Zagreb

YRPA
YUGOSLAV RADIATION
PROTECTION ASSOCIATION

AIRP
ITALIAN RADIATION
PROTECTION ASSOCIATION

III. ITALIAN-YUGOSLAV SYMPOSIUM

»LOW LEVEL RADIATION ACHIEVEMENTS, CONCERNS AND FUTURE ASPECTS«

Plitvice, Yugoslavia, June 11-13. 1990.

SECRETARIAT

Institute for Medical Research and Occupational
Health University of Zagreb
c/o Đurđa Horvat
Laboratory for Mutagenesis
Trg. I. Meštrovića 16
41020 Zagreb, Yugoslavia
Phone (041) 674-572

**OPSTRUKTIVNI HIDROCEFALUS UZROKOVAN EKTOPIČNOM BAZILARNOM
ARTERIJOM I GIGANTSKOM ANEURIZMOM BAZILARNE ARTERIJE**

**OBSTRUCTIVE HYDROCEPHALUS CAUSED BY THE ECTOPIC BASILAR ARTERY
AND A GIGANTIC ANEURYSM OF THE BASILAR ARTERY**

Janković S, Devčić S.

Abstract – The ectasy of the basilar artery can cause diverse cerebalar symptomatology. Usually signs of cranial nerve compression appear, symptoms of pontocerebellar compression, as well as symptoms of normotensive hydrocephalus. The same clinical picture may also be caused by a gigantic aneurysm of the basilar artery.

The authors illustrate a very rare case (up to now not described in literature) of an especially large expansion of the basilar artery associated with the aneurysms of this artery, resulting in normotensive hydrocephalus. The gigantic aneurysm of the basilar artery is not angiographically presentable as a result of the thrombotic neck. It is therefore shown by computed tomography. We can conclude that when these kinds of basilar artery changes are suspected, it is imperative that beside angiographic examinations, computer tomography should be made in order to enable the examination of the rear skull cavity.

UDC: 616.714.1-007.64:616.134.93-007.64

Key words: hydrocephalus, normal pressure, basilar artery, aneurysm

Case report

Radiol ugosl 1990; 24: 7–9.

Uvod – Hidrocefalus odraslih osoba uzrokovan ektazijom bazilarne arterije opisan je prvi put kao novi kliničkokardiološki sindrom 1967. godine (1).

Nakon toga opisani su novi sporadični slučajevi vertebrobazilarne dolikoektazije sa posljedičnim hidrocefalusom (2, 3, 4, 5).

Prvi put vertebrobazilarna dolikoektazija dijagnosticirana je kompjuteriziranom tomografijom 1978. godine (6). Konačno 1988. godine prikazana je komparativna analiza dijagnostičke vrijednosti kompjuterizirane tomografije i magnetske rezonancije kod vertebrobazilarne dolikoektazije (7).

U ovom radu mi prikazujemo jedinstven slučaj (do sada neobjavljen u svijetu), hidrocefalusa uzrokovanog ektazijom i gigantskom aneurizmom a. basilaris.

Prikaz bolesnice – Početkom 1987. godine 62. godišnja bolesnica je primljena na Kliniku za kirurške bolesti (Neurokirurški odsjek) zbog jake glavobolje i vrtoglavice. Učinjena je angiografija obiju a. carotis, te utvrđeno postojanje hidrocefalusa. Kompjuterizirana tomografija tada nije učinjena. Nakon postavljene dijagnoze hidrocefalusa učinjen je desni ventrikuloperitonealni šant, te se stanje bolesnice znatno poboljšalo.

Godinu dana kasnije smetnje se pojačavaju, bolesnica otežano hoda, javljaju se smetnje gutanja i govora uz uporne glavobolje. U tijeku radiološke obrade bolesnice učinjena je arteriografija a. vertebralis te kompjuterizirana tomografija mozga.

Arteriografija a. vertebralis pokazuje izrazitu elongaciju arterije basilaris, fuziformno proširenje i jače odignuće od klivusa. Na račvištu a. basilaris vidi se aneurizma promjera 1,5 cm (slika 1).

Kod učinjene kompjuterizirane tomografije pored ektazije bazilarne arterije i njenog aneurizmatškog proširenja na račvištu utvrđena je pored već otkrivene aneurizme još i gigantska aneurizma, promjera 3,5 cm koja nije bila uočljiva na angiogramima (slika 2).

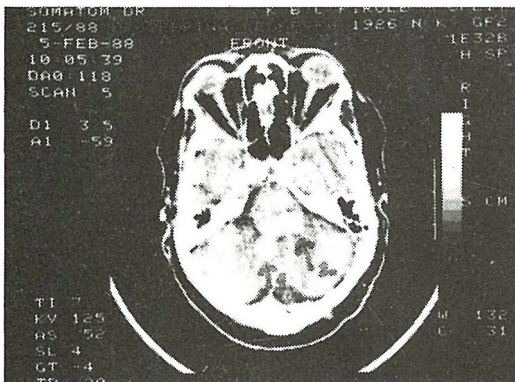
Zbog opsežnog nalaza u stražnjoj lubanjskoj jami (dvije velike aneurizme i ektazija a. basilaris) te pogoršanja stanja bolesnice odustalo se od kirurškog tretmana te je bolesnica otpuštena kući. Naknadno smo saznali da je bolesnica uskoro po otpustu iz bolesnice umrla pod slikom masivnog intrakranijalnog krvarenja.

Diskusija i zaključak – Ektazija i elongacija a. basilaris može uzrokovati raznovrsnu simptomatologiju stražnje lubanjske jame: simptome kom-



Slika 1 – Arteriografija a. vertebralis. Arterija je elongirana, fuziformno proširena. Na grananju a. bazilaris vidi se aneurizma promjera 1,5 cm.

Fig. 1 – Arteriography of a. vertebralis. The artery is elongated, fusiform and expanded. On the branching of the a. basilaris, we see an aneurysm 1,5 cm in diameter.



Slika 2 – Kompjuterizirana tomografija stražnje lubanjske jame. Pored aneurizme promjera 1,5 cm prikazane angiografijom, vidljiva je i gigantska aneurizma (trombozirana) promjera 3,5 cm.

Fig. 2 – A computed tomography of the rear skull cavity. Beside the aneurysm, 1,5 cm in diameter visualized by angiography, we see one more – gigantic aneurysm (thrombotic) 3,5 cm in diameter.

presije kranijalnih živaca, pontocerebelarne kompresije kao i sindrom normotenzivnog hidrocefalusa (1, 8, 9). Najčešći uzrok ektazije je arterioskleroza, vrlo često udružena s arterijskom hiper-

tenzijom kao predisponirajućim faktorom. Uzrokom mogu biti i druge nearterosklerotske angiopatije.

Ranije se dijagnoza postavljala pneumoencefalografijom i angiografijom, a danas angiografijom, kompjuteriziranom tomografijom i magnetskom rezonancijom.

Breig (1) je prvi opisao hidrocefalus u odrasloj dobi uzrokovan ektazijom a. bazilaris. On je pretpostavio da se zapravo ne radi o mehaničkoj opstrukciji treće moždane komore već o »funkcionalnoj opstrukciji«, uvjetovanoj prenesenim pulzacijama ektatične bazilarne arterije na foramina Monroi, koje otežavaju otjecanje likvora iz lateralnih moždanih komora.

U našem slučaju ektazija i elongacija a. bazilaris bila je udružena s još dvije aneurizme ove arterije, jednog promjera 1,5 cm i drugom gigantskom aneurizmom promjera 3,5 cm. Ovakav nalaz do sada nije opisan u literaturi. Značajno je istaknuti da ona veća aneurizma zbog tromboze nije bila uočljiva na arteriogramima. Ona je prikazana samo kompjuteriziranom tomografijom uz intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva.

Iako je hidrocefalus uzrokovan ektazijom a. bazilaris vrlo je rijetka pojava, kod hidrocefalusa nejasne etiologije u odraslih osoba, na njega se mora pomišljati. Pored cerebralne angiografije u dijagnostici je neophodno učiniti i kompjuteriziranu tomografiju, koja zbog znatno veće senzitivnosti može dati više podataka, naročito u slučajevima tromboziranih aneurizmi a. bazilaris, kada je negativan nalaz angiografija. Tehnika magnetske rezonancije kod ovih promjena je utoliko efikasnija, što omogućuje bolju diferencijaciju vaskularnih od neuralnih struktura te bolji prikaz tumorskih procesa stražnje lubanjske jame, koji u diferencijalnoj dijagnostici dolaze u obzir (7).

Sažetak

Ektazija bazilarne arterije može izazvati raznovrsnu cerebralnu simptomatologiju. Ponajčešće se javljaju znanci kompresije kranijalnih živaca, simptomi pontocerebelarne kompresije, te sindrom normotenzivnog hidrocefalusa. Istu kliničku sliku može izazvati i gigantska aneurizma arterije bazilaris.

Autori prikazuju upravo vrlo rijetki slučaj (do sada nije opisan u literaturi) izrazite ektazije a. bazilaris udružen s aneurizmama ove arterije i posljedičnim normotenzivnim hidrocefalusom. Velika, gigantska aneurizma a. bazilaris nije prikazana arteriografski zbog tromboziranog vrata. Ona je pak prikazana kompjuteriziranom tomografijom, pa se može zaključiti da je kod sumnje na ovakve promjene a. bazilaris neophodno pored angiografske pretrage, obavezno učiniti i kompjuteriziranu tomografiju stražnje lubanjske jame.

Literatura

1. Breig A, Ekbohm K, Greitz T, Kugelberg E. Hydrocephalus due to elongated basilar artery. A new clinico-radiological syndrome. *Lancet* 1967; 1: 874-5.

2. Ekbohm K, Greitz T, Kugelberg E. Hydrocephalus due to ectasia of the basilar artery. *J Neurol Sci* 1969; 8: 465-77.

3. Greitz T, Ekbohm K, Kugelberg E, Breig A. Occult hydrocephalus due to ectasia of the basilar artery. *Acta Radiol (Diagn.)* 1971; 9: 310-6.

4. Rozario R A, Levine H L, Scott R M. Obstructive hydrocephalus secondary to an ectatic basilar artery. *Surg Neurol* 1978; 9: 31-4.

5. Tonalì P, Laudisio A, Belloni G, Moschini M. Functional obstructive hydrocephalus. *J Neuroradiology* 1973; 5: 220-2.

6. Scotti G, De Grandi C, Colombo A.: Ectasia of the intracranial arteries diagnosed by computed tomography. Megadolichobasilar artery: CT diagnosis. *Neuroradiology* 1978; 15: 183-4.

7. Giang D W, Perlin S J, Monajati A, Kido D J, Hollander J. Vertebrobasilar dolichoectasia: Assessment using MR. *Neuroradiology* 1988; 30: 518-23.

8. Kerber C W, Margolis M T, Newton T H. Tortuous vertebro-basilar system. A cause of cranial nerve sings. *Neuroradiology* 1972; 4: 74-7.

9. Kramer R, Eckman P. Hemifacial spasm associated with redundancy of the vertebral artery. *Amer J Roentgenol* 1972; 115: 133-6.

Adresa autora: Prof. dr. sc. Stipan Janković, Starčevićeva 24 a, Split

SEKCIJA ZA RADIOLOGIJU ZBORA LIJEČNIKA HRVATSKE

**MEDICINSKI CENTAR ZADAR
SLUŽBA ZA RADIOLOGIJU**

**DEVETI ZNANSTVENI SKUP RADIOLOGA
SR HRVATSKE**

Zadar, 26-29. rujna 1990. god.

Teme:

1. Radiološka dijagnostika gastrointestinalnog traktá
2. Radiološka dijagnostika pluća i medijastinuma
3. Slobodne teme iz radiološke dijagnostike

Prijave predavanja, uz kratke sažetke treba poslati do 5. svibnja 1990. godine na adresu: Medicinski centar, Služba za radiologiju 57000 Zadar I. G. Kovačića 5.

Rezervaciju sa naznakom dana dolaska zatražiti do 9. 9. 1990. god. na adresu: HP Borik 57000 Zadar, telefon Odjela prodaje 057/24-757, telex 27145, telefax 057/436313.

Za sve informacije možete se obratiti predsjedniku Organizacijskog odbora Prim. mr. sc. dr. Vojmilu Livakoviću ili tajniku dr. Krešimiru Pavešiću, Medicinski centar Zadar, Služba za radiologiju, centrala 057/24-677, lokalni telefoni 490, 412, 380 i 360.

Dobro nam došli u Zadar.



isocommerz

Pravi partner za izotope in radiacijsko tehnologijo iz NDR.
Naša dejavnost na področju stabilnih in radioaktivnih izotopov
obsega tako dostavo proizvodov in opreme kot tudi dajanje
licenc, svetovanje in usposabljanje.

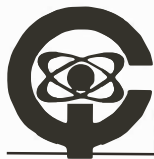
Kiti za klinično in vitro laboratorijsko diagnostiko

Nudimo vam naslednje in vitro teste za določanje
hormonov in drugih biološko aktivnih substanc:

We offer

FSH-RIA	Radioimunski test za določanje folitropina
TSH-RIA	Radioimunski test za določanje tireotropina
HGH-RIA	Radioimunski test za določanje humanega rastnega hormona
T3-RIA	Radioimunski test za določanje skupnega trijodtiroina
T4-RIA	Radioimunski test za določanje skupnega tiroksina
LH-RIA	Radioimunski test za določanje luteotropina
PROLACTRIN-RIA	Radioimunski test za določanje prolaktina
β-HCG-RIA	Radioimunski test za določanje β -horiogonadotropina
ESTRADIOL-RIA	Radioimunski test za določanje estradiola
INSULIN-RIA	Radioimunski test za določanje insulina
DIGOXIN-RIA	Radioimunski test za določanje digoksina

Je to področje, ki vas zanima?
Nemudoma nam pišite na:



isocommerz

VE Aussen- und Binnenhandesbetrieb
Robert-Rössle-Strasse 10
Berlin
DDR-1115 /

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

PARCIJALNA SPLENIČNA EMBOLIZACIJA (PSE) U LIJEČENJU PORTALNE HIPERTENZIJE S HIPERSPLENIZMOM U DJEČJOJ DOBI

PARTIAL SPLENIC EMBOLIZATION (PSE) IN THE TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION WITH HYPERSPLENISM IN CHILDHOOD

Radanović B, Šimunić S, Konja J, Bradić I, Oberman B, Jernej B.

Abstract – The authors report on two children who have been hospitalized several times with clinical picture of portal hypertension, splenomegaly with hypersplenism, gastrointestinal tract haemorrhage, epistaxis, anaemia, leukopenia and thrombocytopenia. prehepatic type of portal hypertension with extensive portoportal and portosystemic collaterals was diagnosed using direct splenoportography. Partial splenic embolization (PSE) was performed as an alternative to surgical splenectomy. Results of the intervention proved satisfactory and the postembolization period was uneventful.

UDC: 616.146.4-008.341.1-08:616.136.42-089

Key words: hypertension portal-therapy, hypersplenism-surgery, child, embolization therapeutic

Profess paper

Radiol lugosl 1990; 24: 11–5

Uvod – Portalna hipertenzija u dječjoj dobi uvjetovana prehepatalnim hemodinamskim blokom ima niz karakteristika koje se bitno razlikuju od češće i prognostički nepovoljnije intraheptalne portalne hipertenzije postsinusoidnog tipa. Preheptalni oblik portalne hipertenzije uvjetuje samo hemodinamski poremećaj portalne cirkulacije uz očuvanu funkciju jetre. Kliničke i hemodinamske manifestacije ovog oblika portalne hipertenzije ponekad se mogu javiti već u najranijem postpartalnom periodu, odnosno u najranijoj dječjoj dobi, pa sve do adolescentnog perioda. Opstrukcija portalne i/ili lijenalne vene, a znatno rjeđe vene mezenterike superior mogu biti uzrokovani s više etioloških faktora: kongenitalne anomalije portalne vene, umbilikalna sepsa i upalni procesi okolnih organa, krvne bolesti, kongenitalne ili stečene a–v malformacije, kongenitalna hepatalna fibroza, hepatorenalna skleroza mijeloproliferativnih bolesti i parazitarne bolesti (1, 2, 3, 4).

Kliničke manifestacije prehepatalne portalne hipertenzije su krvarenja iz varikoziteta jednjaka, rjeđe iz nižih dijelova gastrointestinalnog trakta i splenomegalija s eventualnom komponentom hipersplenizma (2, 3).

Dijagnostička evaluacija ovog oblika portalne hipertenzije može se učiniti prvenstveno neinva-

zivnim radiološkim metodama (ultrazvuk, konvencionalne metode obrade gastrointestinalnog trakta, CT, MRI). Međutim, točan uvid u morfoloiju i hemodinamiku portalnog venskog sustava daju samo angiografske metode (direktna ili indirektna splenoportografija i mezoportografija), pri čemu veliki napredak predstavlja digitalna suptrakcijska angiografija (DSA), (1, 5, 6, 7, 8, 9).

Terapijski pristup portalnoj hipertenziji u dječjoj dobi prvenstveno je endoskopska sklerozacija krvarećih varikoziteta, a rijetko radikalni kirurški zahvati s formiranjem portosistemnog shunta. U slučajevima portalne hipertenzije s komponentom hipersplenizma relativno se često izvodi splenektomija koja korigira hipersplenizam, ali ne pridonosi poboljšanju hemodinamike u portalnom venskom sustavu. Značajan nedostatak kirurške splenektomije, osobito u dječjoj dobi, jer i nastanak više ili manje izraženog postsplenektomičnog imunobiološkog deficita (2, 3, 10).

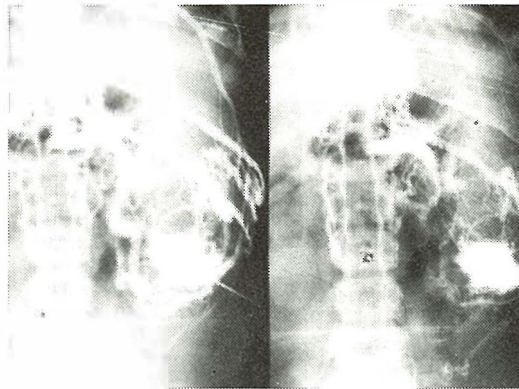
Zbog toga je razumljivo zanimanje i naglašavanje uloge PSE kao alternativne metode kirurškoj splenektomiji. Prvu kompletnu spleničnu embolizaciju izveo je Madison (1973) (11). Otada ova metoda je izvedena sa širokim indikacijskim spektrom kod hipersplenizma s/bez portalne hipertenzije kod hematoloških bolesti i traume sle-

zene. Ozbiljne postembolizacijske komplikacije (intrasplenični apscesi, rupture slezene, sepsa, pneumonija) značajno su reducirale početne brojne indikacije. Zbog toga su uslijedile modifikacije ove metode s prvenstvenim naglaskom na parcijalnoj komponenti embolizacije, antibiotskoj profilaksi i analgetskoj postembolizacijskoj terapiji (11, 12, 13).

Bolesnici i metode – PSE je učinjena u dvoje djece u životnoj dobi od 7 i 8 godina. Prehepatalni hemodinamski blok zbog tromboze vene porte nastao je vjerojatno u neposrednom postpartalnom periodu. Djeca su imala hipersplenizam s posljedičnom trombocitopenijom, leukopenijom i anemijom. Angiografska obrada započela je direktnom splenoportografijom, a dopunjena je selektivnom lijenalnom arteriografijom. Dijagnostički angiogram prikazao je tok i grananje lijenalne arterije, te pankreatične grane. U nastavku je uslijedila embolizacija s 2–3 Gianturcove spirale, koje su aplicirane perifernije u lijenalnu arteriju da bi se poštedile pankreatične grane i pojedini intrasplenični ogranci lijenalne arterije. Neposredno iza toga učinjen je kontrolni angiogram.

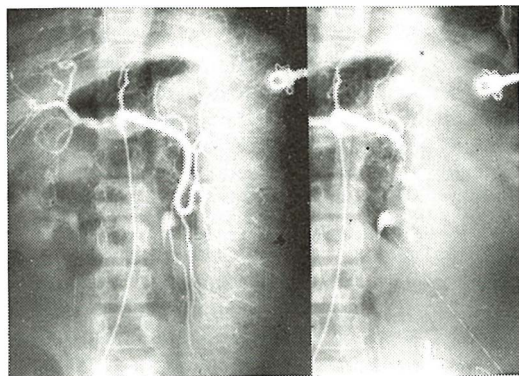
1. bolesnik: djevojčica, 8 godina, bliznjakinja, rođena s porođajnom težinom 1550 gi 1.5-mjesečnim boravkom u inkubatoru. Tokom djetinjstva često je poboljevala, imala je slab apetit i zaostajala u somatskom razvoju u odnosu na sestru bliznjakinju. Sadašnja bolest započela je respiratornim infektom i visokim febrilitetom, povraćanjem i točkastim krvarenjima u koži i sluznicama. Kod kliničkog pregleda nađena je slaba uhranjenost i razvijenost, splenomegalija, pri čemu je donji rub slezene dosizao do u malu zdjelicu, naglašen venski crtež na koži prednje stijenke abdomena i brojni hematomi na donjim ekstremitetima. Hematološka obrada utvrdila je hipersplenizam s trombocitopenijom ($10-21 \times 10^9/l$), leukopenijom ($1.6-2.6 \times 10^9/l$) i anemijom ($3.75 \times 10^{12}/l$). Endoskopski nalaz jednjaka, želuca, duodenuma i rektuma bio je uredan. Scintigrafski nalaz je pokazao vrlo izraženu splenomegaliju bez znakova žarišne lezije. Direktna splenoportografija je pokazala prehepatalni hemodinamski blok uvjetovan trombozom vene porte, koja se prikazala kao filiformni kontrastni tračak. Ujedno su prikazani opsežni portoportalni i splenosistemni kolateralni venski spletovi (splenointerkostalni, splenoretroperitonealni, splenorenalni, a u manjoj mjeri i splenogastrični), (Slika 1a, b). PSE je učinjena standardnom tehnikom, aplikacijom 3 Gianturcove spirale kroz kateter uveden u lijenalnu arteriju (Slika 2a, b). U postembo-

lizacijskom periodu bolesnica je kroz 5 dana bila supfebrilna, imala je umjerene bolove u lijevom hipohondriju i bila je meteoristična.



Slika 1 a, b – Rana i kasna faza splenoportograma. Okluzija vene porte s opsežnim hepatofugalnim kolateralama (splenointerkostalne i splenogastrične kolaterale te spontani splenorenalni shunt).

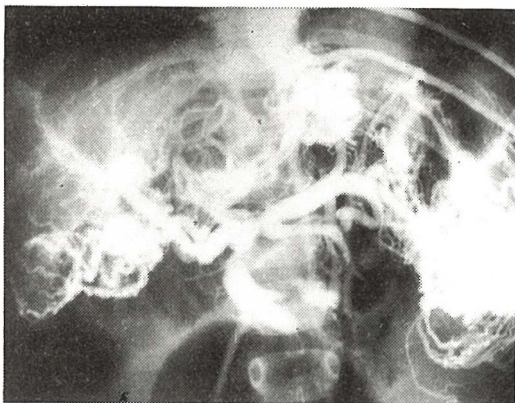
Fig. 1 a, b – Splenoportogram – early and late phase. Portal vein occlusion with extensive hepatofugal collaterals (splenointercostal and splenogastric collaterals and spontaneous splenorenal shunt).



Slika 2 a, b – a) preembolizacijski angiogram celijačne arterije
b) postembolizacijski angiogram celijačne arterije s parcijalnom embolizacijom lijenalne arterije.

Fig. 2 a, b – a) preembolization angiogram of the celiac artery
b) postembolization angiogram of the celiac artery with partial embolization of the splenic artery.

2. bolesnik: dječak, 7 godina, rođen kao drugo dijete u obitelji s porođajnom težinom od 2550 g. U neposrednom postpartalnom periodu zbog žutice izvršena je eksangvinotransfuzija. U dobi od 15 mjeseci primao je transfuzije zbog anemije. U

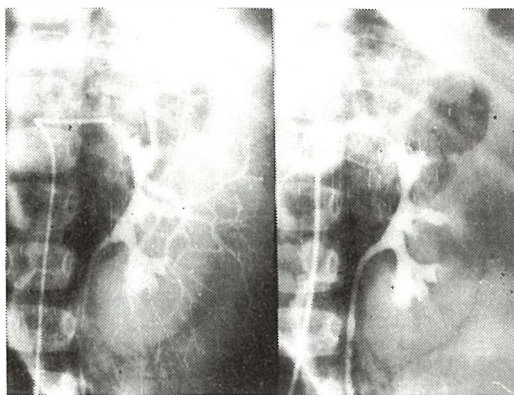


Slika 3 – Splenoportogram. Kavernomatozna transformacija vene porte s opsežnim hepatopetalnim i hepatofugalnim (splenointerkostalne, splenogastrične) kolateralama.

Fig. 3 – Splenoportogram. Cavernomatous transformation of the portal vein with extensive hepatopetal and hepatofugal (splenointercostal, splenogastric) collaterals.

dobi od 5–7 godina u četiri je navrata hospitaliziran zbog epistakse i povraćanja krvi. Kliničkom obradom nađena je splenomegalija, trombocitopenija ($29 \times 10^9/L$), leukopenija ($2.5 \times 10^9/L$) i anemija ($1.1 \times 10^{12}/L$). Biokemizam jetre bio je normalan. Scintigrafija je pokazala splenomegaliju bez žarišnih lezija jetre i slezene. Endoskopski su utvrđeni varikoziteti jednjaka i ezofagogastrične regije drugog stupnja. Ponavljanim transfuzijama krvna slika se poboljšala (trombociti $71 \times 10^9/L$, leukociti $3.9 \times 10^9/L$, eritrociti $3.79 \times 10^{12}/L$). Direktna splenoportografija utvrdila je prehepatalni hemodinamski blok vene porte s kavernomatoznom transformacijom vene porte. Ujedno su prikazani opsežni portoportalni i portosistemni kolateralni venski spletovi (v. koronarija ventrikuli, ezofagogastrični, splenointerkostalni, splenoperitonealni, paravertebralni), (Slika 3). PSE je učinjena standardnom tehnikom transkateterske aplikacije, s 2 Gianturcove spirale u lijenalnu arteriju (Slika 4a, b). Neposredni postembolizacijski period prošao je bez ikakvih komplikacija ili nuzpojava.

Rezultati – U postembolizacijskom periodu u oba bolesnika je učinjena scintigrafija slezene. U jednog je bolesnika utvrđena »hladna zona« koja je obuhvaćala 2/3 (slika 5a, b), a u drugog 3/4 parenhima slezene. U jednog bolesnika je CT slezene pokazao opsežne intrasplenične hipodenzne zone (slika 6).



Slika 4 a, b – a) preembolizacijski angiogram lijenalne arterije.

b) postembolizacijski angiogram lijenalne arterije.

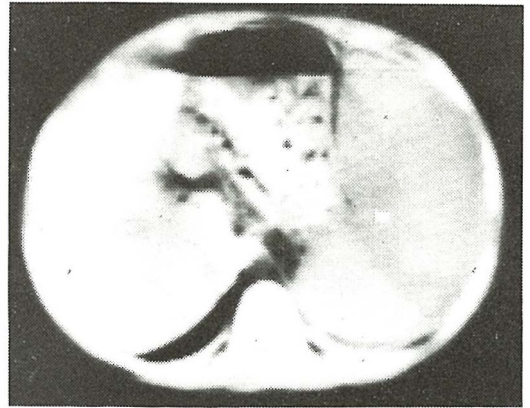
Fig. 4 a, b – a) preembolization angiogram of the splenic artery.

b) postembolization angiogram of the splenic artery.

Efekt PSE na krvnu sliku vidi se na tabeli 1. Kontrolni nalazi krvne slike već u neposrednom postembolizacijskom periodu pokazali su izrazito povećanje vrijednosti trombocita i leukocita, te praktički nepromijenjene vrijednosti eritrocita. Daljnje kontrole (3 i 10 mjeseci) nakon PSE pokazuju nešto niže vrijednosti leukocita i trombocita u usporedbi s vrijednostima neposrednog postembolizacijskog perioda, ali još uvijek dvostruko veće od onih u preembolizacijskom periodu. U kasnom postembolizacijskom periodu vrijednosti eritrocita u jednog bolesnika nakon umjerenog poćanja pokazuju blagi pad, dok su u drugog kontinuirano održane u granicama normale, za razliku od anemije u preembolizacijskom periodu.

Prema heteroanamnestičkim podacima dobivenim od roditelja, oba djeteta su se kroz protekli 10-mjesečni postembolizacijski period osjećala dobro i uključena su u gotovo sve svakodnevne aktivnosti svojih vršnjaka.

Diskusija – Donedavno su glavni aktivni terapijski pristupi kod portalne hipertenzije s naglašenom komponentom hipersplenizma u djece bili endoskopska sklerozacija krvarećih varikoziteta, relativno rjeđe portosistemni shunt, te splenektomija. Splenektomija je korisna kod hipersplenizma, ali često pogoršava hemodinamiku u portalnom venskom sustavu, jer uklanja i brojne sponzato nastale splenosistemne venske komunikaci-



Slika 5 a, b – a) preembolizacijski scintigram jetre i slezene: izrazita splenomegalija.
b) postembolizacijski scintigram: izostanak prikaza gornje 2/3 slezene.

Slika 6 – Postembolizacijski CT: opsežna hipodenzna zona centralnog dijela slezene koja odgovara spleničnom infarktu.

Fig. 5 a, b – a) preembolization scintigram of the liver and spleen: marked splenomegaly.
b) postembolization scintigram: absence of upper 2/3 spleen image.

Fig. 6 – Postembolization CT: extensive low-density zone of central spleen corresponding to splenic infarction.

Tabela 1 – Nalazi krvne slike prije i nakon PSE
Table 1 – Blood test findings before and after PSE

Bolesnik Patient	Prije embolizacije Before embolization	Poslije embolizacije After embolization		
		10 dana 10 days	3 mjeseca 3 months	10 mjeseci 10 months
F.N. (ž) (f)	trombociti x10 ⁹ /L* thrombocytes 10–32	134	101	122
	leukociti x10 ⁹ /L** leukocytes 1,6–2,6	5,0	9,3	4,0
	eritrociti x10 ¹² /L*** erythrocytes 3,75	3,9	5,07	3,68
F.I. (m) (m)	trombociti x10 ⁹ /L thrombocytes 29–71	107	80	59
	leukociti x10 ⁹ /L leukocytes 2,5–3,9	5,8	4,8	3,8
	eritrociti x10 ¹² /L erythrocytes 1,1–3,4	3,69	4,68	4,7

Napomena: normalne vrijednosti

Note: normal values:

- * T – 100–400 x10⁹/L
- ** L – 4,0–10,8 x10⁹/L
- *** E – 4,2–5,5 x10¹²/L

je. Tu je posebno važan nastanak spontanog splenorenalnog shunta koji značajno poboljšava hemodinamiku portalne hipertenzije (3, 4, 10, 13, 14). Splenektomija osim toga smanjuje i imunobiološki potencijal organizma, pa se postsplenektomična sepsa javlja u oko 1–2% bolesnika ili čak 50 puta više nego u normalnoj populaciji. Incidencija postsplenektomičnih sepsa u dječjoj dobi još je viša ako je splenektomija učinjena kod hematoloških bolesti (idiopatska trombocitopenična purpura, m. Hodgkin, stečena hemolitička anemija), (14, 16).

Ograničene terapijske mogućnosti kod portalne hipertenzije s hipersplenizmom stavile su metodu PSE u red važnih komplementarnih intervencija u području portalnog venskog sustava, koji rješavaju problem hipersplenizma i poboljšavaju hemodinamski situaciju portalne hipertenzije.

Prve splenične embolizacije vršene su kao kompletne embolizacije, ali su zbog brojnih postembolizacijskih komplikacija zamijenjene parcijalnim spleničnim embolizacijama (11, 12, 13, 14).

U dječjoj dobi postembolizacijske komplikacije nakon PSE javljaju se dosta rijetko i u blagom stupnju. Obično dolazi do subfebriliteta bez značajnijeg poremećaja općeg ili lokalnog stanja. U naših bolesnika, u jednog je postembolizacijski period bio asimptomatičan, dok je u drugog došlo do subfebrilnosti, manjih bolova u lijevom hipohondriju i prolazne nadutosti.

Važnost PSE je ne samo u sprječavanju nastanka intraspleničnih komplikacija, nego i u tome da preostali (30–40%) normalno funkcionirajući di parenhima slezene preuzme kompletnu imunobiološku funkciju (14, 15).

Postembolizacijski efekt na hipersplenizam može se podijeliti na ranu i kasnu fazu. U naših bolesnika u ranoj fazi porast vrijednosti trombocita iznosio je 2 do 4 puta. U kasnoj fazi u jednog bolesnika došlo je do umjerenog pada vrijednosti trombocita, koje su međutim bile značajno više nego prije embolizacije. U drugog bolesnika vrijednosti trombocita su neprekidno u granicama normale i praktički četverostruko više nego prije embolizacije.

Vrijednosti leukocita su u ranoj postembolizacijskoj fazi pokazale također dvostruko više vrijednosti. U kasnijoj su fazi pale na donju granicu normale, ali su ipak znatno više nego prije PSE.

Naši rezultati su praktički isti kao i u drugih autora koji su primijenili istu tehniku (15, 17). Oni su također kao embolizacijski materijal upotrijebili Gianturcove spirale. Rezultati PSE učinjene dru-

gim embolizacijskim materijalima (Marbagelan, Gelfoam i dr.) su nešto bolji, ali im je učestalost komplikacija počela čak i do 50% (plućne atelektaze, bazalni izljevi), (14).

Vrijednosti eritrocita u ranoj postembolizacijskoj fazi bili su u oba bolesnika nepromijenjeni. U kasnoj fazi je došlo u jednog bolesnika, koji je imao tešku sekundarnu anemiju, do znatnog porasta vrijednosti eritrocita.

Kroz protekli kontrolni 10-mjesečni postembolizacijski period u naših bolesnika nije bilo gastrointestinalnih krvarenja, epistakse ni krvarenja u kožu i sluznice.

Kontinuirano zadržavanje normalnih vrijednosti trombocita preveniraju nastanak krvarenja, ali se ne smije zanemariti ni izravni utjecaj embolizacije na hemodinamiku portalnog venskog sustava. PSE značajno smanjuje dotok krvi u portalni venski sustav, što uz istovremeno prisustvo slezene kao rezervoara krvi i funkcioniranje spleno-sistemnih kolateralnih putova poboljšava hemodinamsku situaciju kod portalne hipertenzije. To doprinosi značajnom smanjenju učestalosti gastrointestinalnih krvarenja. U seriji bolesnika u kojih su gastrointestinalna krvarenja prije embolizacije nastajala prosječno 2, 12–2, 87 puta godišnje, ta incidencija je pala na 0,40–0,67 (13, 14).

Naša prva iskustva na samo dva bolesnika nam ne dozvoljavaju sigurne zaključke o vrijednosti PSE u prevenciji krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, no vjerujemo da ćemo daljnjim radom na većem broju bolesnika potvrditi i ta saznanja drugih autora.

Zaključak – PSE učinjena Gianturcovim spiralama predstavlja vrijednu komplementarnu terapijsku metodu u liječenju hipersplenizma kod portalne hipertenzije i raznih primarnih hematoloških bolesti. Ona predstavlja alternativu splenektomiji, koja je do sada bila praktički jedina kirurška metoda u liječenju hipersplenizma kod portalne hipertenzije i hematoloških oboljenja.

PSE također pridonosi i poboljšanju hemodinamske situacije u portalnom venskom sustavu, što uz kontinuirano normalne vrijednosti trombocita predstavlja osnovni uvjet za smanjenje učestalosti gastrointestinalnih krvarenja.

Sažetak

Autori izvještavaju o dvoje djece koja su zbog kliničke slike portalne hipertenzije, splenomegalije s hipersplenizmom, krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, epistakse, anemije, leukopenije i trombocitopenije u nekoliko navrata bila hospitalizirana. Direktnom splenoportografijom dijagnostičiran je prehepatalni tip portalne hipertenzije s opsežnim portoportalnim i portosistemnim kolateralama.

Kao alternativa kirurškoj splenektomiji učinjena je parcijalna splenična embolizacija (PSE). Rezultati zahvata su bili zadovoljavajući, a postembolizacijski period bez komplikacija.

Literatura

1. Rosch J, Dotter T. Extrahepatic portal obstruction in childhood and its angiographic diagnosis. *AJR* 1971; 112: 143–8.
2. Kačić M, Vukadinović S, Bradić I, Pasini M. Ekstrahepatalna portalna hipertenzija u djece. *Lij Vjesn* 1973; 95: 383–8.
3. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103: 696–702.
4. Radanović B, Šimunić S, Čavka K. Ekstrahepatalna portalna hipertenzija u dječjoj dobi. *Radiol Jugosl* 1985; 19: 271–7.
5. Dach JL, Hill MC, pelaez JC, LePage JR, Russell E. Sonography of hypertensive portal venous system: Correlation with arterial portography. *AJR* 1981; 137: 511–7.
6. Ishikawa T, Tsukune Y, Ohyama Y, Fujikawa M, Sakuyama K, Fujii M. Venous abnormalities in portal hypertension demonstrated by CT. *AJR* 1980; 134: 271–6.
7. Gvozdanić V. Ein neues Phänomen in der Splenoportographie. *Rö Bi* 1971; 24: 293–7.
8. McCain AH, Bernardino ME, Sones PJ Jr, Berkman WA, Casarella WJ. Varices from portal hypertension: Correlation of CT and angiography. *Radiology* 1985; 154: 63–9.
9. Flannigan BD, Gomes AS, Stambuk EC, Lois JF, Pais SO. Intra-arterial digital subtraction angiography: Comparison with conventional hepatic arteriography. *Radiology* 1983; 148: 17–21.
10. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. II. Results of surgical portosystemic shunts. *J Pediatr* 1983; 103: 703–7.
11. Maddison F. Embolic therapy of hypersplenism. *Invest Radiol* 1973; 8: 280–1.
12. Spigos DG, Tan WS, Mozes MF, Pringle K, Iossifides I. Splenic embolization. *Cardiovasc Interventional Radiol* 1980; 3: 282–8.
13. Owman T, Lunderquist A, Alwmark A, Borjesson B. Embolization of the spleen for treatment of splenomegaly and hypersplenism in patients with portal hypertension. *Invest Radiol* 1979; 14: 457–64.
14. Kumpe DA, Rumach CM, Pretorius DH, Stoecker TJ, Stellin GP. Partial splenic embolization in children with hypersplenism. *Radiology* 1985; 155: 357–62.
15. Yoshioka H, Kuroda C, Hori S, Tokunaga K, Tanaka T, Nakamura H, Shiozaki H, Ogawa Y, Mizunoya S, Okagawa K. Splenic embolization for hypersplenism using steel coils. *AJR* 1985; 144: 1269–74.
16. Likhite VV. Immunological impairment and susceptibility to infection after splenectomy. *JAMA* 1976; 236: 1376–7.
17. Goldman ML, Philip PK, Sarrafzadeh MS, et al. Intraarterial tissue adhesive for medical splenectomy in humans. *adiology* 1981; 140: 341–9.

Adresa autora: Prim. dr Branko Radanović, S. Građića 13/2, 41020 Novi Zagreb

ALGORITAMSKI PRISTUP U DIJAGNOSTICI INTRAABDOMINALNIH ABSCESA

ALGORITHMIC APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF INTRAABDOMINAL ABSCESSSES

Hristić Đ, Dodić M, Goldner B, Marković S.

Abstract – Retrospective study was employed to analyze 38 cases of suspected intraabdominal abscesses and comparative value of imaging modalities utilized in diagnostic workup is shown (plain abdominal radiograph, ultrasonography and computed tomography). The majority of abscesses in our study was diagnosed using ultrasonography, which emphasized the great importance of this modality. However, plain radiograph being time saving, highly available and inexpensive, still remains the procedure of choice for the initial radiologic evaluation of patients with suspected intraabdominal abscesses. Based upon the data presented, the following diagnostic algorithm for intraabdominal abscesses is suggested: plain abdominal radiograph, ultrasonography, computed tomography.

UDC: 611.95-957:616-002.3-073.75

Key words: abdomen, abscess-radiography

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24: 17–20.

Uvod – U savremenoj medicini put do postavljanja dijagnoze nezamisliv je bez tesne saradnje tima stručnjaka. Suočen sa zahtevom da se svaka klinička situacija što brže reši, kliničar je često u nedoumici kako da se najracionalnije dođe do konačne dijagnoze u obilju brojnih, novih i skupih dijagnostičkih procedura. Nedovoljno poznavanje mogućnosti raspoloživih metoda često dovodi do neadekvatnog odabiranja vrste radiološkog pregleda pri čemu se nepotrebno troše vreme i novac i ugrožava zdravlje pacijenata.

Da bi se lekaru u svakodnevnoj praksi što jednostavnije omogućio brz i lak uvid u ove principe koriste se algoritmi (sam teremin, algoritam, vodi poreklo od imena arapskog matematičara Al-Khuwarizmi (825 n.e.) (izgovara se: Al Hauarizmi) i predstavlja pravilo u proceduri rešavanja matematičkog problema nizom uzastopnih ponovljenih operacija. U savremenoj dijagnostici algoritam predstavlja simboličkom logikom, u vidu stabla, prikazan niz procedura gde rezultat svake prethodne indikuje sledeću).

Pravovremena dijagnostika intraabdominalnih abscesa (IA) predstavlja ozbiljan problem zbog velikih razlika u njihovom kliničkom ispoljavanju, a samo rano započetom terapijom se značajno smanjuje mortalitet, koji se kod nedijagnostikova-

nih slučajeva kreće od 60%–90% (1, 2). Napredak u kvalitetu dijagnostike i terapije dobrim delom je vezan za savremenije radiološke procedure što je dovelo do promene u epidemiološkim karakteristikama IA, tako da se danas oni najčešće javljaju kao komplikacija u postoperativnom toku (3).

Lekarima je danas na raspolaganju nekoliko, čak i u najranijim fazama, veoma pouzdanih dijagnostičkih metoda za identifikaciju IA. Međutim, vrednost i uspeh odabrane dijagnostičke metode neposredno zavise od anatomske lokalizacije IA te je za bolje razumevanje problema njihove dijagnostike korisno imati u vidu sledeću podelu (tabela 1):

Material i metode – Retrospektivnom studijom smo analizirali podatke o pregledima 38 bolesnika koji su obavljani u Radiološkoj službi KBC Zemun u periodu od januara 1987 do februara 1989 godine zbog kliničke sumnje na IA. od raspoloživih metoda korišćene su klasične radiološke metode pregleda, ultrasonografija i kompjuterizovana tomografija. U ovom periodu od ukupnog broja pregledanih, IA su dijagnostikovani kod 22 bolesnika koji su potom lečeni odgovarajućim hirurškim metodama.

Tabela 1 – Podela intraabdominalnih abscesa
Table 1 – Classification of intraabdominal abscesses

1. INTRAPERITONEALNI ABSCESE
1. INTRAPERITONEAL ABSCESSSES

- | | |
|--|--|
| <p>A. Supramezokolični
A. Supramesocolic
a. Desni subfrenični
a. Right subphrenic
 prednji
 anterior
 zadnji
 posterior
b. Desni subhepatični
b. Right subhepatic
 prednji
 anterior
 zadnji (Morisonov
 špag)
 posterior
 (Morison's pouch)
c. Levi subfrenični
c. Left subphrenic
d. Bursa omentalis
d. Lesser sac</p> | <p>B. Inframezokolični
B. Inframesocolic
a. Pelvični
a. Pelvic
b. Parakolični
b. Paracolic
 desni
 right
 levi
 left
c. Infrakolični
c. Infracolic
 desni
 right
 levi
 left</p> |
|--|--|

2. RETROPERITONEALNI ABSCESE
2. RETROPERITONEAL ABSCESSSES

- A. Perirenalni
A. Perirenal
B. Pararenalni
B. Pararenal

3. ABSCESE PARENHIMATOZNIH ORGANA
3. PARENCHYMATOUS ORGAN ABSCESSSES

- A. Jetre
A. Liver
B. Slezine
B. Spleen
C. Pankreasa
C. Pancreas
D. Bubreaga
D. Kidney

Rezultati i diskusija – Radi preciznijeg uvida u vrednost pojedinih metoda koje se najčešće koriste u dijagnostici IA kod nas i u svetu, dajemo kratak pregled njihovih osnovnih karakteristika:

NATIVNA RADIOGRAFIJA ABODMENA:

Prednosti: Uvid u položaj, oblik i veličinu organa, mase u abdomenu, distenziju crevnih vijuga, hidroaerične kolekcije, kalcifikacije, senke m. iliopsoasa. Dobar putokaz za dalje preglede.

Nedostaci: Jonizujuće zračenje. Apsorbovana doza za kožu iznosi 3–8 mGy, za gonade 0,2 mGy (testisi) do 1,5 mGy (ovarijumi).

Senzitivnost: Za identifikaciju hidroaeričnih kolekcija blizu 100% (4), za ostale znake abscesa znatno niža (34% (5)).

Specifičnost: Za IA oko 95%, ali je negativna predikcija svega oko 55% (5).

ULTRASONOGRAFIJA:

Prednosti: Precizno identifikuje položaj i veličinu mase u abdomenu, diferencira cističnu od solidne strukture. Daje mnoštvo drugih vrednih informacija. Pouzdanija od CI za identifikaciju minimalne slobodne tečnosti (6). Ne koristi jonizujuće zračenje.

Nedostaci: Zahteva mnogo vremena za detaljan pregled čitavog abdomena kod difuzne kliničke prezentacije. Gas u crevia, kao i u samoj abscesnoj šupljini, znatno umanjuje vrednost informacije dobijene ovim pregledom. Hirurška rana i moguće prisustvo drena bitno otežavaju korektno izvođenje pregleda.

Senzitivnost: Veća od 95% kod pelvičnih abscesa, 80–90% kod drugih lokalizacija.

Specifičnost: 95–100% (4)

KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA:

Prednosti: Precizno identifikuje položaj i veličinu mase u abdomenu i njenu strukturu pri čemu gasovi ne umanjuju vrednost dobijene informacije. Rezolucija je bolja nego kod ultrasonografije.

Nedostaci: Kod subfreničnih abscesa ponekad je teško odrediti da li se absces ispod ili iznad dijafragme. Injekcija kontrastnog sredstva može da bude praćena komplikacijama. Koristi jonizujuće zračenje, apsorbovana doza za kožu iznosi 22–40 mGy, za gonade 0,9–1,5 mGy (testisi) do 9,5–16 mGy (ovarijumi).

Senzitivnost: Veća od 95%, lažno negativan nalaz je moguć ako se ne razlikuje absces od crevne šupljine sa sadržajem.

Specifičnost: 90–100%. Lažno pozitivan nalaz je moguć kod tumora sa centralnom nekrozom.

Pored ovih, kod nas najčešće korišćenih metoda pregleda, dajemo i karakteristike pregleda radionuklidima koji se kod nas retko primenjuje, ali zbog njihove široke primene u svetu (4, 5, 7, 8) u dijagnostici abscesa, odlučili smo da i ovu vrstu pregleda uvrstimo u prikaz zbog poređenja sa gore navedenim metodama kao i zbog celovitijeg uvida u složen problem radiološke dijagnostike IA.

PREGLED RADIONUKLIDIMA (Leukociti marirani sa In-111, Ga-67):

Prednosti: Pouzdano identifikuju prisustvo abscesa. Pregled In-111 ima prednost nad Ga-67 zbog bolje rezolucije.

Nedostaci: Pregled dugo traje (24 sata, ponekad i duže). Koristi jonizujuće zračenje, apsorbo-

vana doza za gonade iznosi oko 134 mGy, za distalne segmente kolona oko 45 mGy.

Senzitivnost: Ga-67 85–90%, In-111 oko 85%, mogući su lažno negativni nalazi (na primer: u ranim fazama infekcije, kod mikotičnih abscesa itd.).

Specifičnost: Ga-67 oko 90%, In-111 oko 95%, mogući su lažno pozitivni nalazi (na primer kod inflamatorne bolesti creva, tumora, akutnih gastrointestinalnih krvarenja itd.).

U tabeli 2 dat je prikaz odnosa lokalizacija dijagnostikovanih IA i primenjenih radioloških metoda. U prošlosti, velika važnost u dijagnostikovanju IA pridavana je radiografiji i radioskopiji pluća, kao i kontrastnim metodama pregleda digestivnog i urinarnog sistema (9). Međutim ovi pregledi su nedovoljno informativni, a njihova primena samo poskupljuje pregled i produžava dragoceno vreme za postavljanje konačne dijagnoze. Treba imati u vidu da su, između ostalih,

retrospektivnoj studiji ustanovili smo da je IA nedvosmisleno dijagnostikovano nativnom radiografijom abdomena u samo dva slučaja, iako je ona korišćena u svim slučajevima bez obzira da li su u kliničkoj slici dominirali lokalizovani ili difuzni simptomi i znaci. Razlog je bio taj što je nativna radiografija brz, jednostavan i relativno jeftin pregled u poređenju sa drugim vrstama ispitivanja, a može da pruži vredne podatke o mogućim uzrocima bola u abdomenu kod febrilnih bolesnika, stanja koje po pravilu prati IA. Međutim, dijagnostička informacija ovako dobijena nije bila dovoljna za pouzdanu identifikaciju ostalih abscesa (negativan, odnosno ekvivokalan nalaz) što je nalagalo potrebu za primenom drugih raspoloživih metoda. mada neki strani autori u slučajevima difuzne kliničke simptomatologije predlažu u ovoj fazi pregled radionuklidima (4, 5, 7, 8), smatramo da ima nekoliko argumenata protiv ovog stava što se jasno vidi iz gore datog pregleda karakteristika pojedinih dijagnostičkih metoda.

Smatramo, a to se pokazalo opravdanim, da nezavisno od kliničkog ispoljavanja bolesti (lokalizovana, difuzna), prvi sledeći metod pregleda treba da bude ultrasonografski. Čak jedanaest IA smo dijagnostikovali ovom metodom. Naše iskustvo ističe veliki značaj ultrasonografije u dijagnostici IA, kao veoma brze i pouzdane metode, a ono što je još više izdvaja od ostalih je i velika pokretljivost i relativno male dimanzije ovih aparata. Također je od značaja i mogućnost čestih, uzastopnih pregleda bez rizika po zdravlje bolesnika, a u cilju kontrole uspeha terapije IA, koja je u mnogim slučajevima rađena punkcijom vodećom ultrazvukom.

Neuspeh u postavljanju ispravne dijagnoze ultrasonografskim pregledom po pravilu nalaže primenu kompjuterizovane tomografije, kojom smo dijagnostikovali preostalih devet IA.

Ukoliko sve pobrojane metode pregleda ne razreše postojeću sumnju na IA, treba pokušati pregled radionuklidima. Ovaj pregled može naročito da bude od koristi u slučajevima subakutnih i hroničnih oblika bolesti.

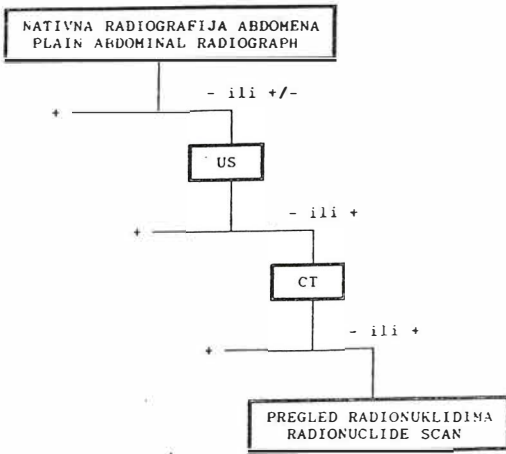
Gotovo sve prikazane metode pregleda, bez obzira na svoje manje ili veće nedostatke mogu sa znatnom sigurnošću da ukažu na prisustvo abscesa u abdomenu, no kako se u savremenoj medicini sve veća pažnja poklanja ne samo etičkim već i ekonomskim činionicima, redosled kojim će neophodni pregledi da budu obavljani je od nesumnjivog značaja. Stoga, a u skladu sa svim predočenim činjenicama, iskustvom stečenim u sopstvenoj praksi kao i rezultatima drugih

Tabela 2 – Odnos lokalizacija dijagnostikovanih abscesa i korišćenih radioloških metoda
Table 2 – Relationship of the sites of detected abscesses to radiologic methods employed

	Nativna radiografija Abdomena Plain Abdominal Radiograph	Ultrasonografija Ultrasonography	CI CT	Ukupno Total
Subfrenični desni Subphrenic right	1	2	3	6
Subhepatični desni Subhepatic right		1	1	2
Subfrenični levi Subphrenic left	1		2	3
Parakolični desni Paracolic left		2		2
Pelvični Pelvic		2		2
Perirenalni Perirenal			1	1
Jetra Liver		2		2
Slezina Spleen		1		1
Pankreas Pancreas		1	2	3
Ukupno Total	2	11	9	22

znaci bazalne pneuemonije, pleuralnog izliva, atelektaze, više položene dijafragme, samo prateći, nestalni i nespecifični, te da mogu da budu uzrokovani i drugim etiološkim činionicima. U našoj

autora (4, 5, 8) smatramo da algoritam pregleda kod sumnje na IA treba da bude sledeći (slika 1):



Slika 1 – Algoritam pregleda intraabdominalnih abscesa
Fig. 1 – Diagnostic algorithm for intraabdominal abscesses

Legenda:
Legend:

- (+) nalaz pozitivan, dalji pregledi nepotrebni
(+) findings positive and diagnostic, further examinations unnecessary
(-) nalaz negativan
(-) findings negative
(+/-) nalaz ekvivokalan
(+/-) findings equivocal

US = Ultrasonografija
US = Ultrasonography
CT = Kompjuterizovana tomografija
CT = Computed tomography

Sažetak

Retrospektivno su analizirani podaci o 38 bolesnika pregledanih zbog kliničke sumnje na intraabdominalni absces i uporedna vrednost radioloških metoda koje su pri tom korišćene (nativna radiografija abdomena, ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija). Najveći broj abscesa u našoj studiji je dijagnostikovao ultrasonografijom što ističe nesumnjiv značaj ove metode, međutim brzina, pristupačnost i cena čine nativnu radiografiju abdomena još uvek neizbežnom inicijalnom metodom pregleda. Na osnovu prikazanih podataka predlaže se sledeći dijagnostički algoritam: nativna radiografija abdomena, ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija.

Literatura

1. Fry DE, Garrison RN, Heitsch RC, Calhoun K, Polk HC Jr. Determinants of death in patients with intraabdominal abscess. *Surgery* 1980; 88:517.
2. Konvolinda CW, Olearczyk A. Subphrenic abscess. *Curr Probl Surg*, January 1972.
3. Wang SMS, Wilson SD, Subphrenic abscesses. The new epidemiology. *Arch Surg* 1977; 112:934.
4. Fortunato RP. Acute abdominal distress, Chapter 1. U: McNeil BJ, Abrams HL ed. *Brigham and women's hospital handbook of diagnostic imaging*. Boston/Toronto: Little, Brown and Co., 1986.
5. Lundstedt C, Hederstroem E, Brismar J, Holmin T, Strand SE. Prospective investigation of radiological methods in the diagnosis of intra-abdominal abscesses. *Acta Radiol (Diag)*, Issue 1 1986; 27:49-54.
6. Doust BD, Quiroz F, Stewart JM. Ultrasonic distinction of abscesses from other intraabdominal fluid collections. *Radiology* 1977; 125:213.
7. Ascher NL, Forstrom L, Simmons RL. Radiolabeled autologous leukocyte scanning in abscess detection. *World J Surg* 1980; 4:395.
8. Meyers MA. Dynamic radiology of the abdomen, Chapter 2: Intraperitoneal spread of infections, New York: Springer-Verlag, 1988.
9. Putniković M, Petković J. Postoperativni subfrenični abscesi. *Acta Chirurgica Iugoslavica*, supl 1, 1982; 29:69-73.

Adresa autora: Dr Đorđe Hrستیć, Cetinjska 6, 11000 Beograd

NAŠE KOMPLIKACIJE KOD PERKUTANE TRANSLUMINALNE RENALNE ANGIOPLASTIKE (PTRA)

OUR COMPLICATIONS OF PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL RENAL ANGIOPLASTY (PTRA)

Šimunić S, Radanović B, Mandić A, Mareković Z, Winter–Furudić I, Marinković M, Šoša T, Roglić M jr.

Abstract – Authors describe complications of PTRA during a sevenyear period (December 1980 – July 1987). Sixty two PTRA in the series of sixty patients were performed. Eleven (18%) had different complications. Six (10%) of them had hematomas (three in axillary, three in inguinal region). All hematomas resorbed spontaneously. Two (3%) patients had lesion of the artery in the site of puncture (one axillary, one femoral artery). Both of them required surgical intervention. Only three (5%) patients had so-called »true« complication (lesion of the renal artery) like direct sequel of the PTRA.

UDC: 616.136.7-089.844

Key words: renal artery, angioplasty transluminal

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24: 21–4.

Uvod – Nakon prvog uspjeha na femoralnoj arteriji 1964. godine (1) perkutana transluminalna angioplastika (PTA) našla je svoju primjenu na gotovo svim kateterizaciji pristupačnim arterijama.

Iako je nakon prve primjene pala u privremeni zaborav ponovo je oživjela, a poglavito nakon kreiranja Grüntzigovog balonskog dilatacijskog katetera (1974). Između ostalog PTA je našla uspješnu primjenu i na renalnim arterijama, kao alternativna metoda u liječenju renovaskularne arterijske hipertenzije (2, 3, 4, 5).

Ova metoda razvila se u rutinski terapijski postupak, a longterm rezultatima potvrdila se kao uspješna i korisna alternativna metoda kirurškoj korekciji, a često i kao metoda izbora u liječenju raznih kroničnih stenotičko-okluzivnih ishemičnih vaskularnih bolesti.

Kod svake dijagnostičke ili terapijske metode, pa tako i kod PTA, osim s uspjesima treba računati i s neuspjesima, pa i s komplikacijama. Njihova učestalost ovisi o izboru bolesnika, vrsti, lokalizaciji i proširenosti lezije, te o tehničkoj opremljenosti i iskustvu angioradiologa.

Za neke od komplikacija potrebna je i kirurška intervencija, pa je pri izvođenju PTA poželjna pripravnost i suradnja kirurga.

Bolesnici i metoda – Od prosinca 1980. do srpnja 1987. godine PTRA je od ekipe nefrologa, radiologa i urologa indicirana i pokušana u 60 bolesnika na 62 renalne arterije.

Od ukupnog broja bolesnika (60) njih 38 (63%) bili su muškarci, 18 (30%) žene u životnoj dobi od 52 – 62 godine, te četvero djece (7%) u životnoj dobi od pet i pol do 15 godina.

U dva bolesnika zahvat PTRA pokušao je u razmacima od dva odnosno sedam mjeseci na obje renalne arterije. U jednog bolesnika PTRA je učinjena na jedinom bubregu, jer je onaj drugi odstranjen zbog tumora.

Etiološki radilo se o aterosklerotskoj stenozu (ATH) u 36 (60%), o fibromuskularnoj displaziji (FMD) u 23 (38%) i u jednog bolesnika o restenozi nakon kirurške rekonstrukcije (termino-terminalna anastomoza nakon resekcije stenoziranog segmenta).

Za izvođenje PTRA upotrijebljeni su ravni Grüntzigovi dilatacijski balonski kateteri kalibra 7F ili 8F tvrtki Biotrol, Schneider ili Medi–Tech, duljine balona 10 ili 20 mm, a širine 4 – 6 mm. U dvoje od četvero djece zahvat je, zbog malog kalibra renalne arterije, izveden koronarnim dilatacijskim kateterom, koji je do renalne arterije

doveden kroz »leading« angiografski dijagnostički »renalni« kateter.

U 51 (82) pokušaja PTRA dilatacijski kateter uveden je kroz femoralnu, a u 11 (18%) pokušaja kroz brahioaksilarnu arteriju.

Rezultati – Od 62 pokušaja PTRA tehnički je uspjela u 50 (81%), a neuspjela na 12 (19%) arterija.

U jednog bolesnika PTRA je pokušana i tehnički uspjela na obje renalne arterije u vremenskom razmaku od dva mjeseca. U drugog bolesnika taj pokušaj, u vremenskom razmaku od sedam mjeseci, uspio je samo na jednoj arteriji.

Od pokušaja PTRA na 62 arterije u njih 11 (18%) došlo je do različitih komplikacija.

Od 11 pokušaja brahioaksilarnim putem u četiri (36%) došlo je do različitih komplikacija, a to od ukupnog broja komplikacija iznosi također 36%. Radilo se o tri lokalna hematoma na mjestu punkcije i kateterizacije. Sva tri hematoma spontano su se resorbirala. U četvrte bolesnice bila je potrebna kirurška intervencija (resekcija i rekonstrukcija lediranog segmenta aksilarne arterije).

Od 51 pokušaja femoralnim putem u njih sedam (14%) došlo je do različitih komplikacija, a to od ukupnog broja komplikacija iznosi 64%. U jednog bolesnika radilo se o velikom ingvinalnom hematoma sa širenjem u skrotum, ali nije bila potrebna kirurška intervencija, jer je došlo do spontane resorpcije hematoma bez ikakvih posljedica. U daljnja dva bolesnika nastali su veći hematomi u ingvinalnim regijama, koji su se također bez posljedica resorbirali. U četvrtom slučaju naknadno je nastala a–v fistula između a. i v. femoralis u ingvinalnoj regiji, koja je kirurški

riješena. U preostala tri bolesnika radilo se o tzv. »pravim« komplikacijama PTRA s obzirom da su nastale na renalnim arterijama kao izravna posljedica samog zahvata. Od ukupnog broja komplikacija to iznosi 27%, a od ukupnog broja pokušanih PTRA to iznosi 5% (Tabela 1).

U dvije od tih »pravih«, izravnih, komplikacija PTRA na tretiranoj renalnoj arteriji radilo se o disekciji stijenke glavnog debla arterije. U jednog od njih, nakon neuspjele intraoperativne perfuzije lediranog bubrega, izvršena je nefrektomija nakon koje je bolesnik bio normotenzivan. U drugog bolesnika, nakon uspjele intraoperativne perfuzije lediranog bubrega, izvršena je autotransplantacija nakon koje je bolesnik također normotenzivan. U trećeg bolesnika došlo je nakon PTRA do okluzije segmentalne renalne arterije s posljedičnim parcijalnim apiko–medijalnim infarktom bubrega i perzistiranja hipertenzije. U međuvremenu došlo je do spontanog sniženja krvnog tlaka, koji se kontrolira umjerenom medikamentoznom terapijom.

Rasprava i zaključak – Poznato je da kirurška korekcija renovaskularne arterijske hipertenzije ima efikasnije rezultate od medikamentozne terapije. U jednoj seriji praćenih bolesnika kroz sedam do 14 godina preživjelo je 84% operiranih, a samo 60% medikamentozno liječenih (6).

Međutim, kirurški zahvat je kompliciran, zahtijeva iskusnu ekipu i anesteziju, nosi određeni rizik naročito u bolesnika s aterosklerozom i/ili renalnom insuficijencijom, hospitalizacija je dulja, a morbiditet i mortalitet iznose oko 6% (7).

PTRA se pokazala kao korisna i kirurškoj korekciji efikasna alternativna metoda u liječenju

Tabela 1 – Broj komplikacija (N=11) kod pokušaja PTRA (N=62)
Table 1 – Number of complications (N=11) in attempted PTRA (N=62)

Mjesto punkcije	Hematom	Lezija arterije na mjestu punkcije Arterial lesion in the bite of puncture	Lezija renalne arterije Renal artery lesion	Ukupno Total	Kirurška intervencija Surgical intervention
Aksilobrahijalna arterija (N=11) Axillobrachial artery (N=11)	3	1	–	4	1
Femoralna arterija (N=51) Femoral artery (N=51)	3	1	3	7	4
Ukupno (N=62) Total (N=62)	6	2	3	11	5

pogodnih slučajeva renovaskularne hipertenzije, a ponekad je čak i metoda izbora. Do 1982. godine long-term rezultati kirurške korekcije i PTRA bili su podjednaki za većinu s obje ove metode liječenih bolesnika. Nakon toga rezultati PTRA postali su bolji zbog poboljšane tehnike, usavršenijeg pribora i većeg iskustva angioradiologa. Osim toga PTRA je u odnosu na kiruršku korekciju pokazala i neke prednosti: jeftinija je, brža, manje neugodna po bolesnika, jednostavnija, manje rizična s obzirom na morbiditet i mortalitet, te ne zahtijeva dulju hospitalizaciju (8, 9, 10, 11, 12, 13).

U početnim izvještajima o komplikacijama PTRA nije se posebno naglašavalo, osim povremeno u kirurškoj literaturi (14, 15, 16). U kasnijim izvještajima u komplikacije PTA ubrajane su sve komplikacije koje su nastajale pri takvim zahvatima. Tek kasniji izvještaji dijelili su takve komplikacije s obzirom na lokalizaciju, vrst, težinu, potrebnu intervenciju, vrijeme i mehanizam nastanka, duljinu potrebne hospitalizacije, cijenu troškova itd. Utvrđeno je da je u nekim slučajevima kirurška intervencija nakon PTA bila lakša nego li u onih u kojih je trebala biti izvršena embolektomija kod bypassa (17, 18, 19, 20).

I naši autori izvještavali u su više navrata o rezultatima i komplikacijama kod PTRA (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33).

U novije vrijeme komplikacije PTRA dijele se u »opće« i tzv. »prave«. Potonje su one komplikacije, koje nastaju na tretiranoj arteriji kao izravna posljedica samog zahvata. One mogu biti različite kao napr. okluzije zbog akutne tromboze, subintimalnog prolaska vodiča ili katetera, disekcije intime ili rupture stijenke arterije izazvane vodičem, kateterom ili balonom. U takve posljedice mogu se ubrojiti i tranzitorne ili definitivne lezije funkcije bubrega. Pri tome treba razlikovati insuficijenciju nastalu zbog kontrastnog sredstva od one izazvane ishemijom. Ovakve insuficijencije mogu nastati u 3L6%, pa čak i u 10% slučajeva. To ovisi o kriterijima pri izboru bolesnika z PTRA, tj. o stanju funkcije bubrega prije zahvata. Pažljiva hidratacija bolesnika prije PTRA i izbor kontrastnog sredstva (nejonska niskoosmolalna: OMNIPAQUE (Iohexol) tvrtke Nycomed ili IOPAMIDOL (Iopamiro) tvrtke Bracco, odnosno jonsko niskoosmolalno: HEXABRIX (Ioxaglat) tvrtke Byk Gulden) mogu spriječiti ovu vrst komplikacija. U komplikacije PTRA ne ubrajaju se spazam i neokluzivne lezije intime, ali su zabilježeni i prvi smrtni slučajevi u oko 0,3%, dok mortalitet kod kirurške revaskularizacije iznosi i do 5% (2, 3, 6, 14, 32).

Uglavnom komplikacije kod PTRA u literaturi iznosi između šest i 15% (3, 14, 15, 16, 17). Glavni razlog tzv. »pravih« komplikacija PTRA većinom je disekcija izazvana vodičem, kateterom ili balonom (14, 17, 20).

Kirurška intervencija nakon PTRA ovisno o različitim autorima u literaturi iznosi između 1 – 9%. U naših bolesnika na ukupno 62 pokušaja PTRA kirurška intervencija zbog »prave« komplikacije bila je potrebna u tri (5%) bolesnika, a ukupno u pet (8%) bolesnika. Smrtnih slučajeva nismo imali.

Prema iznesenim vlastitim slučajevima komplikacija kod PTRA i prema podacima iz literature vidi se da je PTRA metoda izbora u liječenju pogodnih slučajeva renovaskularne arterijske hipertenzije. Ona je alternativna metoda kirurškoj korekciji, a u odnosu na nju ima određene prednosti kako s obzirom na tehniku, tako i s obzirom na uspjeh, te s obzirom na komplikacije i mortalitet. Uska suradnja ekipe nefrologa, radiologa i urologa, pravilan izbor bolesnika, iskustvo i opremljenost daju garanciju za tehnički i terapijski uspjeh PTRA, a u slučajevima neuspjeha ili nastanka komplikacija moguća je efikasna kirurška intervencija.

Sažetak

U razdoblju od prosinca 1980. do srpnja 1987. godine PTRA je pokušana u 60 bolesnika na 62 renalne arterije. Ukupno je bilo 11 (18%) komplikacija. U njih šest (10%) nastali su hematomi na mjestu punkcije, od čega tri u aksilarnoj i tri u ingvinalnoj regiji. Ni u jednom slučaju nije bila potrebna kirurška intervencija, jer su se hematomi spontano resorbirali. U sljedeća dva (3%) bolesnika nastale su lezije na arterijama, od čega u jednog bolesnika na aksilarnoj, a u drugog na femoralnoj arteriji. U oba bolesnika izvršena je kirurška intervencija. U tri (5%) bolesnika došlo je do tzv. »pravih« komplikacija na renalnim arterijama, koje su nastale kao izravna posljedica PTRA. U jednog od njih izvršena je nefrektomija, a u drugog autotransplantacija. U trećeg bolesnika nastala je okluzija segmentalne renalne arterije s posljedičnim parcijalnim infarktom bubrega uz perzistiranje arterijske hipertenzije kroz nekoliko dana, nakon čega je došlo do spontanog sniženja krvnog tlaka, koji se održava umjerenom medikamentoznom terapijom.

Literatura

- Dotter Ch T et al. Transluminal Treatment of Atherosclerotic Obstructions: Description of New Tec-

hnic and Preliminary Report of its Applications. *Circulation* 1964; 30:654.

2. Staple TW. Modified Catheter for Percutaneous Transluminal Treatment of Atherosclerotic Obstruction. *Radiology* 1968; 91:1041.

3. Grüntzig A et al. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilationskatheter. *Dtsch med Wsch* 1974; 99:2502.

4. Zeitler E. Angiographische Probleme zur Diagnostik und Therapie der Renovasculären Hypertonie. Verlag der Medizinischen Akademie. Wien, 1971.

5. Grüntzig A et al Treatment of Renovascular Hypertension with Percutaneous Transluminal Dilatation of Renal Artery Stenosis. *Lancet* 1978; 1:801.

6. Hunt JC et al. Renal and Renovascular Hypertension; A Reasoned Approach to Diagnosis and Management. *Arch Intern Med* 1974; 133:988.

7. Foster JH et al. Renovascular Occlusive Disease: Results of Operative Treatment. *JAMA* 1975; 231:1043.

8. Schwartz DE. Transluminal Angioplasty of Renal Artery Stenosis. *AJR* 1980; 135:969.

9. Sos TA et al. PTRA in Renovascular Hypertension due to Atheroma or Fibromuscular Dysplasia. *N Engl J Med* 1985; 309:274.

10. Greenfield AJ et al. Femoral, Popliteal and Tibial Arteries: PTA. *AJR* 1980; 135:927.

11. Krepel VM et al. PTA of the Femoropopliteal Artery: Initial and Long-Term Results. *Radiology* 1985; 156:325.

12. Zeitler E et al. Results of PTA. *Radiology* 1983; 146:57.

13. Doubilet P et al. Cost of Underutilization: PTA of Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* 1985; 310:95.

14. Perry MO. Intramural Dissection of Superior Mesenteric Artery: A Complication of Attempted Renal Artery Balloon Dilatation. *J Vasc Surg* 1985; 2:480.

15. Connolly JE et al. Complications after PTA. *Am J Surg* 1981; 142:60.

16. Samson RH et al. Management of Angioplasty Complications. Unsuccessful Procedures and Early and Late Failures. *Ann Surg* 1984; 199:234.

17. Gardiner GA et al. Complications of Transluminal Angioplasty. *Radiology* 1986; 159:201.

18. Laerum F et al. Complications of Transluminal Angioplasty. CastanedaZuniga WR (ed). Thieme-Stratton 41, New York 1983.

19. Gardiner JA et al. Dissection Complicating Angioplasty. *AJR* 1985; 145:627.

20. Beinart C et al. Arterial Spasm During Renal Angioplasty. *Radiology* 1983; 149:97.

21. Baretić-Kolar E et al. Dilatacija renalnih arterija. Okrugli stol o intervencijskoj radiologiji, KBC-Zagreb, 44, Zagreb 1981.

22. Marinković M et al. Renovaskularna arterijska hipertenzija. Izbor terapije. Intervencijska radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika (ur Šimunić S, Šesto M), ZLH-Zagreb, 23, Zagreb 1985.

23. Šimunić S et al. O perkutanoj transluminalnoj angioplastici. Intervencijska radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika (ur Šimunić S, Šesto M), ZLH-Zagreb, 7, Zagreb 1985.

24. Kružić Z et al. Komplikacije PTA koje zahtijevaju angiokirurško liječenje. Intervencijska radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika (ur Šimunić S, Šesto M), ZLH-Zagreb, 23, Zagreb 1985.

25. Šimunić S. Perkutana transluminalna renalna angioplastika. Intervencijska radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika (ur Šimunić S, Šesto M), ZLH-Zagreb, 90, Zagreb 1985.

26. Winter-Fudurić I et al. Perkutana transluminalna renalna angioplastika (PTRA) u liječenju renovaskularne hipertenzije – Vlastita iskustva. Intervencijska radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika, ZLH-Zagreb, 92, Zagreb 1985.

27. Vidović M et al. Kirurško liječenje renovaskularne hipertenzije. Intervencijska radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika, ZLH-Zagreb, 97, Zagreb 1985.

28. Šimunić S. Perkutana transluminalna renalna angioplastika (PTRA), radiologija, Perkutana transluminalna angioplastika (ur Mašković J, Boschi S, Stanić I), ZLH-Split, 62, Split 1986.

29. Šimunić S. Perkutana transluminalna angioplastika (PTA), Intervencijska radiologija (ur Mašković J, Boschi S, Stanić I), ZLH-Split, 13, Split 1986.

30. Levin DC. PTA of Renal Arteries. *JAMA* 1984; 251:759.

31. Tegtmeyer CJ et al. PTA of Renal Artery. *Radiology* 1984; 153:75.

32. Martin EC et al. PTA in Renovascular Hypertension. *Renovascular Hypertension* (Eds Stanley JC et al), Saunders, 257, Philadelphia 1984.

33. Obrez I et al. Percutaneous Renal Angioplasty: Clinical and Angiographic Follow-up Results, *Radiology Today* 2. Ed, 125–130, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1985.

Adesa autora: prof. dr. sci. Slavko Šimunić, 41000 Zagreb, Šubićeva 21

KAVERNOZOGRAFIJA IN ZDRAVLJENJE VENSKE IMPOTENCE

CAVERNOSOGRAPHY AND TREATMENT OF VENOUS IMPOTENCE

Pavčnik D, Šurlan M.

Abstract – Venous impotence is now recognized as a common cause of male impotence. Iohexol 300 has been used for cavernosography which provides precise anatomical and physiological information in patients with venous impotence. This information is of enormous value to the interventional radiologist in planning transluminal penile venoablation. As of March 1989, 11 patients had cavernosography. Percutaneous transluminal venoablation was performed in two patients. Both are classified as cured.

UDC: 616.69-008.14:616.147.14-073.75

Key words: impotence, cavernosography

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24: 25–7.

Uvod – Znanje o erektilni impotenci smo v zadnjem času izpopolnili, saj smo še pred nekaj leti menili, da je 95 % motenj psihogene narave, medtem ko novejša raziskava Booksteina (1), Viraga (3), Fitzpatricka (2, 9) in Courtheouxa kažejo, da je psihogene motnje manj kot 50 % primerov.

Pri zdravljenju moramo najprej opredeliti naravno impotence (organska, psihogena). Pri bolnikih z organsko erektilno motnjo posumimo predvsem na vaskularni vzrok, saj je ta najpogostejši (1). Kavernoziografija je metoda izbora za ugotavljanje venske erektilne impotence (1, 2, 3, 4). Nenormalni venski odtok zdravimo kirurško (5, 6) ali z metodo intervencijske radiologije – embolizacijo (4, 7).

Material in metode – V letu 1989 smo ambulantno pregledali 11 bolnikov z erektilno impotenco. Vsi bolniki so imeli predhodno opravljen test intrakavernozne aplikacije papaverina ali prostaglandina, ki dobro loči žilni od drugih vzrokov impotence. Uporabili smo rentgensko kavernoziografijo z neionskim kontrastnim sredstvom Omnipaque 300.

Pod sterilnimi pogoji smo uvedli iglo s podaljškom v kavernozično telo in injicirali 200 ml kon-

trastnega sredstva s hitrostjo 2 ml/s. Preiskavo smo opravili na Siemensovem rentgenskem aparatu za digitalno subtakcijsko arteriografijo. Dokumentirali smo stopnjo erekcije ter prisotnost oziroma odsotnost venskega odtoka. Slikali smo v AP in obeh polstranskih projekcijah.

Pri dveh bolnikih smo diagnostični postopek povezali z zdravljenjem. Veno dorsalis smo embolizirali z »detachable« balončki. Na korenu uda smo napravili manjšo vreznino in pod kontrolo rentgenske diaskopije uvedli v veno dorsalis penis plastični nastavek, ki je omogočal nemoteno menjavo katetrov. Pred in po embolizaciji smo napravili venografijo z Iohexolom 350.

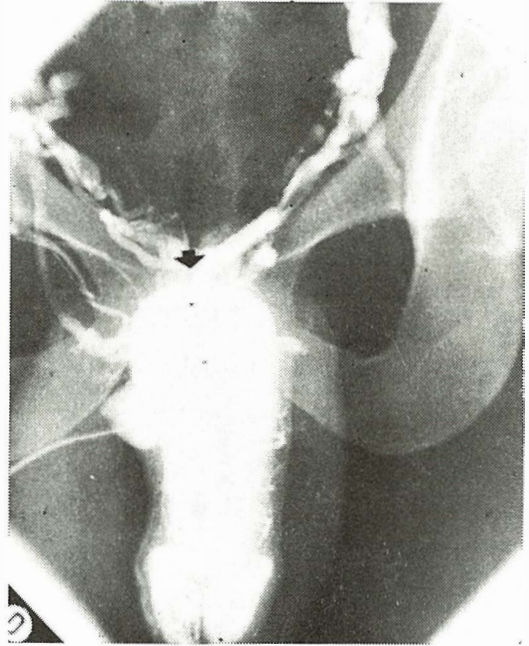
Diagnostični in terapevtski poseg smo opravili v lokalni anesteziji.

Rezultati – Na Inštitutu za rentgenologijo v Ljubljani smo napravili kavernoziografijo 11 moškim z erektilno impotenco. Starost bolnikov je bila v povprečju 27 let. Najmlajši bolnik je imel 18 in najstarejši 55 let. Pri devetih bolnikih smo ugotovili vensko insuficienco. Najpogosteje smo opazili neprestan odtok skozi globoko dorsalno veno penisa (slika 1). Rezultati so prikazani v tabeli 1.



Slika 1 – Nenormalen, neprestan odtok krvi skozi globoko dorzalno veno penisa (puščica).
Fig. 1 – Abnormal venous leakage of the deep dorsal vein (arrow).

Posumili smo da je vzrok spolne nezmožnosti uhajanje venozne krvi iz spolnega uda. Opravljena je bila kaverno-zografija, ki je pokazala neprekinjeno uhajanje kontrastnega sredstva preko globoke dorzalne vene v vesikoprostatični pleksus (slika 2). Odločili smo se za zdravljenje



Slika 2 – Viden je prikaz vesikoprostatičnega pleksusa, ki se polni preko globoke dorzalne vene (puščica).
Fig. 2 – There is opacification of the prostatic plexus by the deep dorsal vein (arrow).

Tabela 1 – Mesto normalnega venskega odtoka pri kaverno-zografiji
Table 1 – Site of cavernosal leakage depicted by cavernosography

Mesto Location	Odtok Leakage
Globoka dorzalna vena Deep dorsal system	9
Kavernozni veni Cavernous system	6
Bulbarni veni Spongiosa system	5

Pri dveh bolnikih z erektilno impotenco zaradi neprestanega venskega odtoka skozi globoko dorzalno veno smo napravili embolizacijo vesikoprostatičnega pleksusa s pristopom skozi globoko dorzalno veno. Oba imata sedaj primerno erekcijo uda in normalen spolni odnos.

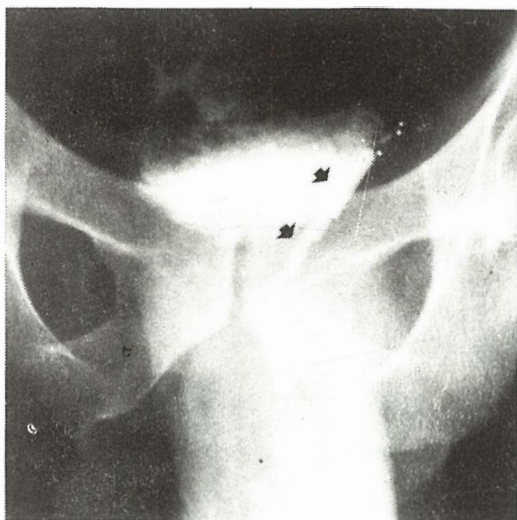
Kvaliteto slikanja (kontrastne opacifikacije Omnipaque 300) smo ocenjevali z onako odlično, dobro in zadovoljivo. V devetih primerih je kvaliteta slike dobila oznako odlično.

Prikaz bolnika – Normalno razvit mlajši moški (24 let) je tožil za večletno impotenco. Težave so se pojavljale postopno z vedno pogostejšim neuspehom pri spolnem odnosu. Menjava partnerja ni prinesla uspeha. Bolnik je povedal, da so bile jutranje erekcije vedno redkejše. Pri bolniku je bil napravljen test z intrakavernoznim injiciranjem papaverina. Bolnik po injekciji papaverina ni dosegel erekcije, kar je bil dokaz žilne motnje.

z embolizacijo vesikoprostatičnega pleksusa. V venski sistem smo vstopili z metodo po Seldingerju. V vene smo vstavili štiri »detachable« balončke, ki so povsem onemogočili odtok krvi iz dorzalne vene (slika 3). Bolnik ima tri mesece normalne erekcije in je sposoben normalnega spolnega odnosa.

Diskusija in zaključek – Vzrok erektilne impotence je psihični ali organski. Organski vzroki impotence so lahko nevrogeni, hormonski ali žilni. Bookstein in sod. so dokazali organski vzrok impotence v 50 in več odstotkih primerov. Med organskimi vzroki impotence je bila v njihovi skupini bolnikov venska impotenca najpogostejša in sicer v 30–40 % primerov (1).

Erekcijo penisa omogoča relaksacija gladkega mišičja trabekul v kaverno-znih telesih. Relaksa-



Slika 3 – Balončki v izhodu globoke dorzalne vene v vesikoprostaticni pleksus.

Fig. 3 – The balloons were positioned in the deep dorsal vein behind the prostatic plexus.

cija povzroči povečanje dotoka arterijske krvi in zmanjšanje odtoka venske krvi. Lakune se izpolnijo s krvjo in penis nabrekne. Normalno so med erekcijo glavne odtočne vene zaprte. Ker je vezivna ovojnica kavernozičnih teles neelastična ud otrdi in pritisk v udu preseže sistolični arterijski pritisk, kar zaustavi dotok krvi v kavernozična telesa. Čeprav ves mehanizem še ni povsem poznan je očitno, da sistem erekcije deluje le v primeru venske zapore. Zato vsaka napaka v venskem sistemu vodi v zmanjšanje erektilne sposobnosti bolnika (4). Najpogosteje uhaja venska kri skozi globoko dorzalno veno penisa in skozi krake kavernozičnih teles.

Indikacija za kavernoziografijo je sum, da je vzrok za spolno nezmožnost uhajanje venske krvi iz spolnega uda. Bolnik mora imeti pred rentgensko preiskavo opravljen papaverinski test, ki je pri bolnikih z vensko insuficienco negativen. Več avtorjev priporoča kombinacijo papaverinskega testa s kavernoziografijo (1, 4, 7). Pri naših bolnikih smo naredili le kavernoziografijo, kjer v primeru venske insuficiencie vidimo uhajanje kontrastnega sredstva, medtem ko normalen moški doseže erekcijo. Kavernoziografija nam poda anatomske razmere in točno prikaže veno ali vene skozi katere uhaja kontrastno

sredstvo, kar je izhodišče za kirurški poseg ali poseg intervencijske radiologije.

Rentgenska preiskava in intervencijski poseg sta varna, komplikacije so izjemno redke (4, 7). To potrjujejo tudi naše izkušnje. Do sedaj nismo imeli komplikaciji ne pri rentgenskem pregledu, kot tudi ne pri intervencijskem posegu. Avtorji (4, 7) navajajo, da je rezultat embolizacije za bolnika ugoden v približno 70 %. To potrjujejo tudi naše začetne izkušnje. Oba bolnika, ki smo ju zdravili dosežeta primerno erekcijo in imata normalen spolni odnos.

Povzetek

Venska erektilna impotenca je najpogostejši vzrok moške impotence. Za študij anatomske in fiziološke podatkov pri bolnikih z vensko impotenco smo porabili kavernoziografijo z lohexolom 300. Te informacije so pomembne in so izhodišče za planiranje intervencijskega posega transluminalne embolizacije ven spolnega uda.

V letu 1989 smo s kavernoziografijo pregledali 11 bolnikov. Pri dveh smo napravili transluminalno embolizacijo ven spolnega uda. Oba bolnika sta ozdravljena.

Literatura

1. Bookstein JJ. Cavernosal Venooclusive insufficiency in male impotence: evaluation of degree and location. *Radiology* 1987; 164:75–8.
2. Fitzpatrick TJ. Spongiosograms and cavernosograms: a study of their value in priapism. *J Urol* 1973; 109:843–6.
3. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 1982; 2:938.
4. Courtheoux P, Maizo D, Henriot JP, Vaislic CD, Evraard C. Erectile dysfunction caused by venous leakage: treatment with detachable balloons and coils. *Radiology* 1986; 161:807–9.
5. Wespes E, Schulman CC. Venous leakage: surgical treatment of a curable cause of impotence. *J Urol* 1985; 133:796–8.
6. Janež J. Kirurško zdravljenje impotence. Zbornik predavanj XXIV. podiplomskega tečaja iz kirurgije. Ljubljana 1989, 176–8.
7. Bookstein JJ. Transluminal penile venoablation for impotence. Presented at XIII. Annual Meeting on Interventional Radiology. Orlando 1988; 251–3.
8. Newman HF, Northup JD. Mechanism of human penile erection: an overview. *Urology* 1981; 12:399–408.
9. Fitzpatrick TJ, Cooper JF. A cavernosogram study of the valvular competence of the human deep dorsal vein. *J Urol* 1975; 113:497–9.

Naslov avtorja: Doc. dr. Dušan Pavčnik, dr. med., Katedra za rentgenologijo MF, Zaloška 7, Ljubljana



NYCOMED
Contrast Media

Mijelografija

OMNIPAQUE™

ioheksol

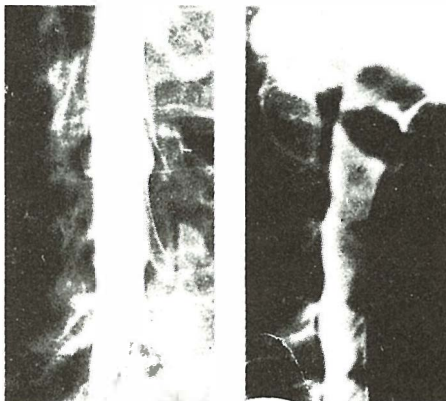
neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U MIJELOGRAFIJI

- vrlo niska neurotoksičnost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na EEG, kardiovaskularne parametre i rezultate laboratorijskih pretraga cerebrospinalnog likvora
- vrlo mala učestalost i slab intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika
- odsustvo neočekivanih ili ireverzibilnih reakcija
- vrlo mala vjerojatnost kasnih upalnih reakcija (arahnoiditis)
- visokokvalitetni mijelogrami

**IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime



SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431

INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION CLASSIFICATION IN EARLY ASBESTOSIS: YES OR NO ?

Boschi S,* Dujć Ž,** Tocilj J.

Abstract – The recent literature about the use of International Labour Organization (ILO) classification in the early diagnosis of asbestosis is discussed. In the present study the relationship between pulmonary function and chest radiographic abnormalities in the group of asbestos-exposed subjects was studied. We found that 9% of the studied subjects with profusion grade of small opacities of 1/0 (which is considered normal by American Thoracic Society criteria) or less, had restrictive functional disorder and reduction in diffusing lung capacity (DLCO). It is suggested that diagnosis of early asbestosis should be based more closely to the functional findings and that ILO classification will have to be restructured in order to increase its sensitivity in diagnosing early asbestosis.

UDC: 616.24-003.667.6-073.75

Key words: asbestosis-classification, tomography, x-ray computed, thoracic radiography

Profess paper

Radiol lugosl 1990; 24: 29–31.

Introduction – A large number of chronic diseases with similar clinical and functional features may result in diffuse infiltration of the lungs. Products containing asbestos, due to the unique thermal stability and other properties, have been widely used in a variety of industries (1). The association of exposure to asbestos and development of pulmonary fibrosis has been well investigated (2). The clinical diagnosis of asbestosis is based on the presence of nonspecific clinical findings which include dyspnea and a non-productive cough, the occupational exposure to asbestos, a restrictive pulmonary function abnormalities with reduction in the lung diffusing capacity, and pleural plaques and small opacities on the chest roentgenogram (3, 4, 5). From all these clinical findings, the greatest emphasis is most frequently based on the radiologic evidence of parenchymal disease. Radiographic appearances of the interstitial lung disease have been semiquantitatively described in the International Labour Office (ILO) classification of pneumoconioses (7). Despite the fact that this classification has been used worldwide, its role in the diagnosis of early asbestosis has been recently questioned in regard to the lack of correlation with functional (8) or histologic findings (9).

In the present study we investigated the relationship between the functional and radiologic findings in workers exposed to asbestos in asbestos-cement factory.

Materials and methods – In this study we included 315 subjects evaluated for possible asbestos-related pulmonary disease. These subjects were exposed predominantly to chrysotile asbestos in the asbestos-cement factory. Collected data included documented occupational exposure to asbestos, complete clinical evaluation including medical and occupational history, physical examination, pulmonary function tests and chest radiographs.

Chest radiographs (posteroanterior, lateral and oblique) were scored by the experienced thoracic radiologist according to the ILO 1980 classification (7).

Spirometry was performed on all subjects with a dry spirometer (Vitalograph, England) and predicted values were calculated according to Cotes (10). The diffusing lung capacity (DLCO) was measured with the single breath technique according to the American Thoracic Society (ATS) recommendations (11). The normal DLCO values were calculated according to Cotes (10).

Analysis of data was performed using Student's t-test with $p < 0.05$ considered to be significant.

Results – The mean age of the study population was 42.8 ± 8.6 (range, 25–63) years with the mean exposure to asbestos of 18.9 ± 9.7 (range, 6–40) years. Forty-one percent of subjects were current smokers.

Subjects were subdivided based upon the pulmonary function test results on following subgroups: restrictive, obstructive, mixed obstructive-restrictive, small airway disease, abnormal DLCO only and normal. Twenty-seven percent of the study population were categorized as restrictive, 4% as obstructive, 3% as mixed obstructive, 4% with small airway disease, 3% with abnormal DLCO and 59% as normal. Chest radiographs were normal in 71% of the subjects, whereas pleural radiologic abnormalities were present in 18%, parenchymal in 4% and mixed pleuralparenchymal in 7%.

Relationship between forced vital capacity (FVC) and ILO profusion score for small opacities is shown in Fig. 1. Significant decrease in FVC was obtained for profusion grades below 1/1, with highest reduction between grade 0/– and 0/0. Similar relationship was also obtained for DLCO (Fig. 2): increase in ILO profusion grade was related to reduction DLCO. It is important to note that there were no significant differences for both FVC and DLCO in transition between grade 1/0 and 1/1, were later grade presents the lowest grade were diagnosis of asbestosis is established.

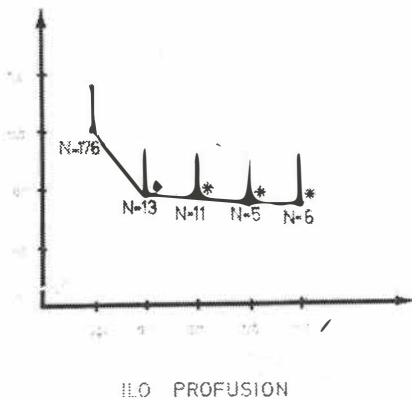


Fig 1 – Relationship between ILO profusion of small opacities and FVC in patients with radiologic parenchymal and mixed parenchymal-pleural abnormalities and functional restrictive impairment. Other functional subgroups were not presented because of the small sample size. Values that are statistically different from baseline are indicated by * $p < 0.0005$

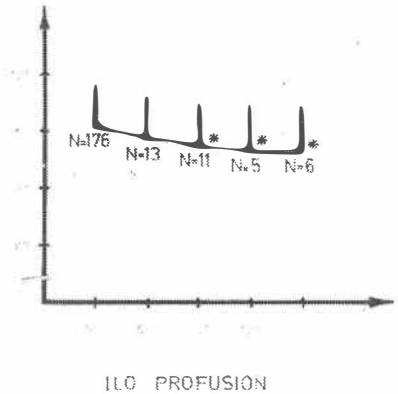


Fig 2 – Relationship of DLCO with ILO profusion in patients with restrictive functional and radiologic parenchymal or mixed parenchymal-pleural abnormalities. * $p < 0.001$

Discussion – The role of ILO classification in diagnosis of early asbestosis is becoming very controversial. The American Thoracic Society official statement indicates that a radiograph showing profusion of 1/1 or greater is "... of recognized value" in the clinical diagnosis of asbestosis (12). However, several recent reports showed that some exposed subjects with normal chest x-ray can have histologically proven asbestosis (9, 13, 14, 15). Rockoff and Schwartz (9) noted that 10 to 20 percent of workers with histologic criteria of asbestosis will have normal chest radiography according to ILO ($< 1/1$ profusion score) classification. A recent study by Rosenstock and co-workers (8) investigated the relationship between pulmonary function, chest x-ray abnormalities and smoking status in asbestos-exposed individuals. They demonstrated that at least 5% of the examinees with normal chest x-ray had restrictive functional impairment and that pleural changes alone were associated with reduction in pulmonary function within ILO profusion score of less than 1/0.

Another problem with ILO classification, when applied to individuals, is that of overreading (false positive) or underreading (false negative) of chest radiographs (16, 17, 18, 19, 20). Study of Friedman et al (19) found an 11 percent incidence of what was interpreted as grade 1/0 through 2/1 profusion of small opacities in subjects with no documentable exposure to dust. It has been also reported that readers are relatively conservative in comparison to less experienced readers (16). Combined histologic underestimation (9) and radiologic under- and overreading (16, 17, 18, 19, 20) support the conclusion that the use of ILO method is inappropriate to indi-

duals. Since this method was initially intended for epidemiological studies and because of substantial inter-observer variability, the reliability of results from different countries is troublesome. Rossiter and colleagues (21) compared the findings of 12 experienced readers from 10 countries and found large discrepancies that support the international nature of inter-observer variability using the ILO system of classifying radiographs.

Our study adds evidence for the lack of relationship between pulmonary function and ILO method. We found the significant decrement not only in forced vital capacity (FVC), as was reported by Rosenstock et al (8), but also in diffusing lung capacity (DLCO) in subjects whose ILO profusion score for small opacities was less than 1/1. Reduction in DLCO is a characteristic functional feature of various interstitial lung diseases, including asbestosis according to ATS (12).

In conclusion, our study suggests that current ILO methodology should be re-examined and adopted for the diagnosis of early asbestosis, especially since this stage of asbestosis will become more frequent in near future because of the worldwide use of asbestos.

Sažetak

ILO KLASIFIKACIJA RANIH AZBESTOZA: DA ILI NE?

Opisana su novija istraživanja o upotrebi klasifikacije međunarodne organizacije rada (ILO) u ranoj dijagnozi azbestoze.

Opisana su novija istraživanja o upotrebi klasifikacije Međunarodne Organizacije Rada (ILO) u ranoj dijagnozi azbestoze. U našem radu ispitan je odnos između plućne funkcije i torakalnih radioloških promjena kod radnika izloženih utjecaju azbesta. Pronašli smo da je 9% ispitanika sa prožetosti malih zasjenjenja stupnja 1/0 (koji predstavljaju normalan nalaz po Američkom Torakalnom Društvu) ili manjim, imalo restriktivni poremećaj plućne funkcije i smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća (DLCO). Autori smatraju da se dijagnoza rane azbestoze treba više oslanjati na funkcijske nalaze i da se ILO klasifikacija treba prestrukturirati da bi se povećala njena senzitivnost u dijagnozi rane azbestoze.

References

- Selikoff IJ, Lillis R, Nicholson WJ. Asbestos disease in United States shipyards. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:295-311.
- Craighead JE, Abraham JL, Curg A, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106:545-96.
- Kerr IH. Interstitial lung disease: the role of radiologist. *Clin Radiol* 1984; 35:1-7.
- Medical Advisory Panel to the Asbestos International Association. Criteria for the diagnosis of asbestosis and considerations in the attribution of lung cancer and mesothelioma to asbestos exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 49:357-61.

- Becklake MR. Asbestos-related diseases of the lungs and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. *Amer Rev Respir Dis* 1976; 114:187-227.

- Picado C, Roisin RR, Sala H, et al. Diagnosis of asbestosis. *Lung* 1984; 162:325-35.

- International Labour Office. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Geneva: International Labour Office, 1980.

- Rosenstock L, Barnhart S, Heager NJ, et al. The relation among pulmonary function, chest roentgenographic abnormalities, and smoking status in an asbestos-exposed cohort. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:272-77.

- Rockoff SD, Schwartz A. Roentgenographic underestimation of early asbestosis by International Labour Organization classification. Analysis of data and probabilities. *Chest* 1988; 93:1088-91.

- Cotes JE. Lung function at different stages of life, including reference values. In: *Lung function*, Oxford Scientific publications, 1975; 340-95.

- Crapo RO, Gardner RM. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor) - Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1299-307.

- Murphy R, Becklake MR, Brooks SM, et al. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos: this official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, March 1986. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:363-86.

- Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298:934-9.

- Kippen HM, Lillis R, Suzuki Y, et al. Pulmonary fibrosis in asbestos insulation workers with lung cancer: a radiological and histopathological evaluation. *Br J Indust Med* 1987; 44:96-100.

- Sluis-Cremer GK, Wagner JC. A pathological-radiological correlation in 108 cases of asbestosis proven at post-mortem. XIV International Congress of Occupational Health, Amsterdam: Excerpta Medica, 1964; 608-10.

- Felson B, Morgan WKC, Bristol LJ, et al. Observations on the results of multiple readings of chest films in coal miners' pneumoconioses. *Radiology* 1973; 109:19-23.

- Ducatman AM, Yang WN, Forman S. «B-readers» and asbestos medical surveillance. *J Occup Med* 1988; 30:644-47.

- Epstein DM, Miller WT, Brestnitz EA, et al. Application of ILO classification to a population without industrial exposure: findings to be differentiated from pneumoconioses. *Am J Radiol* 1984; 142:53-6.

- Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, et al. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *Am J Radiol* 1988; 150:269-75.

- Weiss W. Smoking and pulmonary fibrosis. *J Occup Med* 1988; 30:33-9.

- Rossiter CE, Browne K, Gilson JC. International classification trial of AIA set of 100 radiographs of asbestos workers. *Br. J Indust Med* 1988; 45:538-43.

Author's address: Prof. dr. S. Boschi, Clinical Hospital »Firule« Split, Dept. of Radiology, Spinčićeva 1, 58000 Split.

SIEMENS



Der neue MR-Standard. Magnetom SP

Magnetom 42 SP, das Hochleistungs-MR-System für Bildgebung oder

Magnetom 63 SP, das Hochleistungs-MR-System für Bildgebung und Spektroskopie.

- Bildrekonstruktion unter 1 Sekunde
- Integrierte 3D Bildakquisition, inklusive aller 3D Bildrekonstruktionsmöglichkeiten
- Völlig neuartige, klinisch optimierte Benutzeroberfläche mit Maus- oder Trackball-Bedienung.

Siemens AG

Medical Engineering Group
Henkestraße 127,
D-8520 Erlangen

Banex

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

Banex-Meditehna

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

RANA DIJAGNOZA RADIKULARNOG SINDROMA
EARLY DIAGNOSIS OF RADICULAR SYNDROME

Dimitrijević J, Gluhbegović L, Stanković D, Vidović DJ, Lončarević N.

Abstract – The authors made a correlation between cliniconeurological, thermographic, myelographic and electromyographic findings of 110 patients with painful radicular lumbo-sarcal syndrome. Thermography was done by the method of digital computer telethermography.

In patients with radicular lumbo-sarcal syndrome, thermography findings are positively shown as areas of hypothermia, which suits the affected radices (roots), that is suitable dermatomes. Areas of hyperthermia, which some authors find, we did not confirm. The largest number of thermographies done were in concordance with positive findings of myelography (radiculographia) (93%). Converging the findings of thermography and electromyography, we would like to point out that the mutual concordance is great, but the advantage of thermography is in possibility to justify the working diagnosis, while at the second method it is necessary to have at least three weeks past since the appearance of the symptom.

On the whole, thermography is seen as a good method to confirm the clinical diagnosis of radicular syndrome of this area, and as a method for screening the patients for myelography, especially for the patients who hesitate to undertake more aggressive techniques of investigation. Thermography is a method which is not very expensive, it is realized quickly, it is non-invasive and non-ionizing, it is comfortable for the patient, so it could be recommended even for wider application in the discal pathology.

UDC: 616.833.24-008.6-07

Key words: spinal cord compression-diagnosis, thermography, myelography

Profess paper

Radiol lugosl 1990; 24: 33–6.

Uvod – Savremena dijagnostika radikularnog sindroma podrazumeva kliničko-neurološki pregled, nativne snimke kičmenog stuba, po mogućnosti funkcionalne snimke određenog prostora, ali i dopunske nalaze tipa: elektromiografije (EMG), kompjuterizovane tomografije spinalnog područja (spinalni CT), te mijelografije (radikulografije).

Termografija, kao ne-invazivna i ne-jonizantna metoda, korištena u dijagnozi drugih sindroma različite etiologije, može da bude od koristi i kod ovog sindroma, pri čemu iskusna drugih istraživača navode da je pouzdanost velika 62, 11, 14).

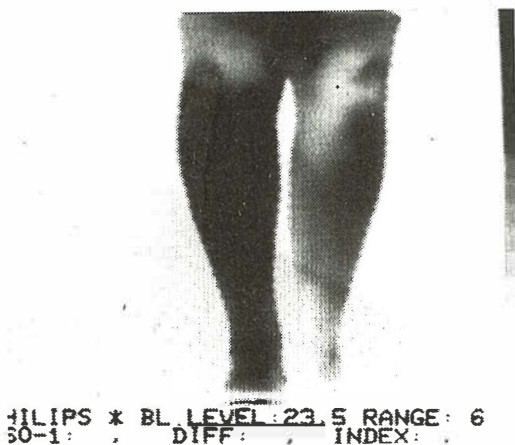
Materijal i metod – Bilo je 110 bolesnika sa kliničkim sindromom radikulopatije lumbo-sakralnog područja, oba pola, u dobi od 24 do 60 godina. Dužina anamneze je različita, od akutnih slučajeva sa trajanjem od nekoliko dana, do pacijenata sa atakama lumbalnog bolnog sindroma i radikulopatije i duže od 10 godina, monoradikularnog ili pluriradikularnog tipa, odnosno tipa sindroma kaude ekvine. Ovoj grupi treba dodati desetak bolesnika sa radikularnim sindromom cervikalnog područja, ali oni nisu statistički obrađeni.

Svim pacijentima je urađena teletermografija, odgovarajućeg područja. Mijelografije lumbalnog područja je rađena vodotopljivim sredstvom johesol (Omnipaque, Nyegaard Co.) u količini od 10-15 ccm. Ova dva pregleda su urađena od strane dva istraživača, a na kraju kliničkog boravka je istorija bolesti obrađena i konfrontirana sa kliničkim nalazom i ovim nalazom (treći istraživač). Jedan broj bolesnika, pored ove dve metode, ima urađenu i elektromiografiju, te je i taj nalaz konfrontiran.

Teletermografija je rađena na aparatu marke »Philips« u prostoriji sa stalnom temperaturom od $+19 \pm 1^{\circ}$. Koristi se kamera za registraciju infracrvenog spektra zračenja, čije digitalne informacije mogu da budu vizualizirane u koloru na TV monitoru.

Kamera je kalibrirana sa osetljivošću od $0,5^{\circ}$ C i nikakve termičke promene u toku ispitivanja nisu moguće. Pacijent se nalazi na 1 m udaljenosti od teletermografa u uspravnom položaju. Prve se slike rade nakon prilagođavanja temperaturi okoline i to vreme iznosi oko 15 minuta. Rade se tri regije: cervikalna ili lumbalna regija, te oba gornja, odnosno donja ekstremiteta, sa prednje i stražnje strane.

Ekstremiteti su predstavljeni termičkim gradijentom koji se smanjuje prema kaudalno, pri čemu su oba ekstremiteta u potpunosti simetrični. Razlike između simetričnih regija do 1° se označavaju kao slabije izražena hipotermija, od 1-2°C kao hipotermija srednjeg intenziteta i preko 2° kao hipotermija jakog intenziteta. RADikulopatijom, kao odrazom trpljenja spinalnog korena, obuhvaćene su sve temperaturne razlike simetričnih regija u vidu zona hipotermije ($\Delta t \geq 1^\circ$), koje odgovaraju određenim, više ili manje karakterističnim dermatomima (sl. 1).



Slika 1 – Jače izražena termalna asimetrija potkoljenica i stopala. Evidentna hipotermija prednje i medijalne strane lijeve potkoljenice i stopala u komparaciji sa simetričnim regijama desno. Intenzitet hipotermije jači u distalnoj trećini lijeve potkoljenice (dermatom L₄, L₅).
Fig. 1 – Thermal asymmetry of lower legs and feet is strongly expressed. Evident hypothermia of frontal and medial part of left lower leg and foot comparing to symmetric regions to the right is present. Intensity of hypothermia is stronger in the distal third of the left lower leg (dermatome L₄, L₅).

Rezultati – Studijom je obuhvaćeno 110 pacijenata sa kliničkom dijagnozom radikularnog sindroma lumbosakralnog (1/s) područja.

Rezultati korelacije termografskog nalaza i nalaza radikulografije su prikazani na tabeli 1.

Tabela 1

Klinički sindrom radikulopatije lumbosakralnog područja je bio potvrđen termografijom kod 90 bolesnika, a mijelografijom kod njih 83 (saglasnost 93%). Kod sedam bolesnika je pozitivan nalaz termografije bio bez takve potvrde nakon mijelografije.

Daljih 20 bolesnika ima uredan nalaz termografije, pri čemu je to kod njih 13 potvrdila i

Tabela 1 – Korelacija termografija – lumbalna mijelografija
Table 1 – Correlation thermography – lumbal myelography

Termografija Thermography		Mijelografija Myelography	
Pozitivna Positive	90	Pozitivna Positive	83 (93%)
		Negativna Negative	7 (7%)
Negativna Negative	20	Pozitivna Positive	7
		Negativna Negative	13
Ukupno Total score	110	Ukupno Total score	110

mijelografija, ali je kod preostalih sedam bila pozitivna.

Analizom tabele nalazimo da je kod 96 pacijenata (od 110) prisutna saglasnost ovih dvaju metoda (termografija – pozitivni i negativni nalazi zajedno: mijelografija – pozitivni i negativni nalazi zajedno), a da kod 18 bolesnika te saglasnosti nema. »Lažno negativan nalaz« dobiven je kod sedam bolesnika (pozitivna mijelografija), a »lažno pozitivan nalaz«, termografije kod također sedam (negativna mijelografija).

Korelacija nalaza termografije i elektromiografije, kod bolesnika sa lumbosakralnim sindromom, je urađena na tabeli 2. Radi se o nešto manjem broju bolesnika, ali dovoljno značajnom da se takva korelacija može da uradi i da pokaže veliki stepen saglasnosti ovih dvaju metoda (95%).

Tabela 2 – Korelacija termografija–elektromiografija (EMG) donjih ekstremiteta
Table 2 – Correlation thermography–electromyography (EMG) of the lower extremities

Termografija Thermography		Elektromiografija Electromyography	
Pozitivna Positive	42	Pozitivna Positive	40 (95%)
		Negativna Negative	2
Negativna Negative	6	Pozitivna Positive	3
		Negativna Negative	3
Ukupno Total score	48	Ukupno Total score	48

Diskusija – Termografija, kod kompresivnog radikularnog sindroma lumbo-sakralnog područja pokazuje dve vrste promena: asimetričnu hipertermiju lumbalnog ili sakralnog dela, već u zavisnosti od visine lezije, što je za pouzdanu procenu teško potvrditi i hipotermiju na donjim ekstremitetima što ima znatno veću pouzdanost (2). Mehanička iritacija nervnog korena od strane prolabiranog diskusa, po istim autorima, dovodi do podražaja simpatičkih vlakana tog korena, a ovo vodi do vazokonstrukcije u odgovarajućem dermatomu. Neke su varijacije u izgledu zahvaćenih dermatoma moguće, kao posledica činjenice da pojedina preganglionarna vlakna simpaticusa imaju sinaptičke veze sa vlaknima ganglija tog ili susednog nivoa.

Mijelografija ostaje i dalje veoma pouzdana metoda u dijagnozi kompresivnog sindroma lumbosakralnog područja, jer ne samo što daje visinsku lokalizaciju lezije, već u velikom broju slučajeva ukazuje na tačnu etiologiju sindroma (3, 9). Za većinu autora je obavezna pre operativnog zahvata, a saglasnost sa operativnim zahvatima je kod preko 90% bolesnika (9). Druga, veoma pouzdana metoda je kompjuterizovana tomografija vertebralnog kanala lumbosakralnog područja (spinalni CT), koja takođe, pruža veliku pouzdanost i daje u oko 90% slučajeva saglasnost sa operativnim nalazom (1, 5).

Ipak, obe metode imaju neke nedostatke radi kojih se vredi okrenuti i drugim načinima potvrde kliničke dijagnoze. Mijelografija neminovno dovodi do narušavanja integriteta duralne vreće (lumbalna punkcija), a unošenje stranog tela u subarahnoidalni prostor može da bude praćeno neželjenim reakcijama lokalnog ili opšteg karaktera (8, 13). Primenom sve boljih sredstava se te komplikacije sve više izbegavaju, ali nisu sasvim iščezle.

Druga, takođe, jonizantna metoda je spinalni CT, koji u našim uslovima malog broja aparata i cene koštanja pojedinog pregleda, a sve većeg broja bolesnika sa radikularnim sindromom, ne može da bude rutinska metoda. To, uostalom, ne preporučuju ni bogatije sredine (2).

Teletermografija se pokazuje kao metoda izbora, obzirom da je pregled relativno jeftin, ne-invazivan i ne-jonizantan, udoban za pacijenta, sa mogućnošću da se brzo realizuje i ponavlja po potrebi.

U analizi naših rezultata, prvu grupu čine bolesnici sa kliničkim nalazom bolnog radikularnog sindroma gde je mijelografija potvrdila disko-genog poreklo. Kod ovih bolesnika je termografija pokazala hipotermne zone koje su odgovarale

zahvaćenim korenovima. Drugu grupu čine bolesnici sa istim kliničkim sindromom, ali urednim mijelografskim nalazom. Kod jednog broja njih spinalni CT može da pokaže suženje neposredno uz i.v. otvor, a što je posledica ograničenosti mijelografije kao metode (»lažno negativan nalaz«) (12). Kod jednog dela ovih bolesnika se može da radi i o hroničnim degenerativnim promenama, bez jasne kompresije korenova, što nalaze i drugi istraživači uspoređujući EMG nalaze sa mijelografijom ili spinalnim CT-om (5, 10, 15).

Elektromiografija omogućava detekciju obolenja perifernog motornog neurona uz odvajanje lezija radikularnog tipa od onih perifernih nerava, te sa odvajanjem i određivanjem visine lezije lediranog radiksa (4, 6, 7).

Na našem materijalu je manji broj bolesnika imao urađene sve tri dijagnostičke metode. Saglasnost između nalaza termografije i nalaza elektromiografije je veoma velika, kako nalaze i Newman i saradnici, ali je prednost termografije u mogućnosti da odmah potvrdi kliničku dijagnozu, dok je za pozitivan EMG nalaz potrebno da prođe najmanje tri sedmice, kada se tek mogu da registruju denervacione promene (5, 6, 14).

Zanimljiva je upotreba termografije kod radikularnog sindroma cervikalnog područja. Taj česti sindrom je retko uzrokovan prolapsom i. v. diska, mnogo češće se radi o promenama na unkovertbralnim zglobovima i kompresiji korenova u području intervertebralnih otvora. Elektromiografija može da objektivizira kliničko-neurološki nalaz, ali sada, se po našem mišljenju, to može da uradi i termografijom. Komparacija ove dve metode kod ovog sindroma je, za sada, na skromnom materijalu.

U cjelini se pokazuje da je termografija korisna dopunska metoda u dijagnozi radikularnog sindroma lumbosakralnog područja, posebno kod pacijenata koji oklevaju da se podvrgnu agresivnijim ispitivanjima i da bi trebala da ima širu primenu.

Sažetak

Autori vrše korelaciju kliničko-neuroloških, termografskih, mijelografskih i elektromiografskih nalaza kod 110 bolesnika sa bolnim radikularnim sindromom lumbosakralnog područja. Termografija je rađena metodom digitalne kompjuterske teletermografije.

Kod bolesnika sa bolnim radikularnim sindromom 1/s područja je pozitivan nalaz termografije iskazan kao zona hipotermije, koja odgovara pogođenim radiksima (korenovima), odnosno odgovarajućim dermatomima. Zone hipertermije, koje neki autori nalaze, mi nismo potvrdili. Najveći broj urađenih termografija je bio u skladu sa pozitivnim nalazom mijelografije (93%). U

odnosu na nalaze termografije i elektromiografije, istakli bi da je međusobna saglasnost veoma velika, ali da je prednost termografije u mogućnosti da odmah potvrdi radnu dijagnozu, dok je kod druge metode potrebno da prođe bar tri sedmice od pojave simptoma.

U cjelini se termografija pokazuje kao dobra metoda za potvrdu kliničke dijagnoze radikularnog sindroma ovog područja, te kao metoda za depistazu pacijenata za mijelografiju, posebno onih koji oklevaju da se podvrgnu agresivnijim tehnikama ispitivanja. Termografija je metoda koja nije suviše skupa, brzo se realizuje, ne-invazivna je i ne-ionizantna, udobna za bolesnika, te se može da preporuči za širu upotrebu kod ove patologije.

Reference

1. Brotchi J, Baleriaux D. Approche diagnostique nouvelle des lombosciatalgies neurochirurgicales. Incidence therapeutique. Bull Acad med Bel 1983; 138: 467-76.
2. Delcour C, Sztencel J, Vanderelst A, Pletergourg M, Baleriaux D, Struyven J. Apport de la téléthermographie à la sélection des explorations tomographiques des hernies discales lombaires. J Radiol 1984; 65: 443-7.
3. Dimitrijević J, Bokonjić R. Correlation of the clinico-neurological, radioculographic spinal fluid findings in the compressive radicular lumbo-sacral region syndrome. Folia Med 1976; 11: 187-204.
4. Fisher MS, Shivede AL, Teixeira C, Granier LS. Clinical and Electrophysiological Appraisal of the Significance of Radicular Injury in Back Pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41: 303-10.
5. Grabmair W, Wieselmann G, Logar CH, Schneider G, Reihart B, Lechner H. Diagnosis of Lumbar Disc Lesions - EMG and Spinal CT. Do the compare? Neurologija 1986; 35 (Suppl. 1):33.
6. Jušić A. Klinička elektromioneurografija i neuromuskularne bolesti. Zagreb: Jumena 1981: 105-13.
7. Knutsson B. Comparative Value of Electromyographic, Myelographic and Clinical Neurological Examination in Diagnosis of Lumbar Root Compression Syndrome. Acta Orthoped Scan: Suppl. 1961; 49: (Supl. 49): 1-135.
8. Ledić I. Problem izbora kontrastnog sredstva i njegov uticaj na kvalitet i komplikacije u mijeloradikulografiji. Radiol Jugosl 1980; 14: 505-14.
9. Mijanović B, Popović V, Kálezic P, Vujičić M. Comparative Analysis of Contrast Diagnosis of Operative Findings in patients Operated for Lumbar Intervertebral Disk. Neurologija 1986; 35 (Suppl. 1): 49.
10. Milić S, Vranković Dj. Comparative Study of Myelography and Neurosurgery Operative Findings in Patients with Back Pain Syndrome. Neurologija 1986; 35 (Suppl. 1): 48.
11. Newman RI, Seres JS, Miller EB. Liquid Crystal Thermography in the Evaluation of Chronic Back Pain: A Comparative Study. Pain 1984; 3: 293-305.
12. Sèze de S, Chaouat Y. Les moyens de contraste en radio-rhumatologie cervicale et lombaire. Indications-techniques-résultats. L'Actualité Rhumatologique 1971: 306-14.
13. Stojanović J. Komparativna analiza nuzpojava na vodotopivi kontrast »Dimer-X« i »Amipaque« kod lumbosakralne radikulografije. Radiol Jugosl 1981; 15: 48-91.
14. Uematsu S, Jankel WR, Edwin DH, Kim W, Kozikowski J, Rosenbaum A, Long DM. Quantification of thermal assymetry. Part 2: Application in low-back pain and sciatica. J Neurosurg 1988; 69: 55-61.
15. Wieselmann G, Grabmair W, Logar Ch, Schneider G, Reinhart B, Lechner H. Corelation of EMG and myelography in Diagnosis of Lumbar Dis Lesions. Neurologija 1986; 35 (Suppl. 1): 41.

Adresa autora: Doc. dr Jovan Dimitrijević, UMC-a Sarajevo, Neurološka klinika, Moše Pijade br. 25, 71000 Sarajevo

EKSPERIMENTALNA RENDGENKONTRASTNA ELEKTRONEUROGRAFIJA N. ULNARISA U PREDELU NADLAKTICE

EXPERIMENTAL X-RAY CONTRAST ELECTRONEUROGRAPHY OF THE ULNAR NERVE IN THE REGION OF BRACHIUM

Penev B, Goldner B, Pišteljić D, Nakev K.

Abstract – This report describes a new autoexperimental method of neurography of the ulnar nerve in human subjects. For the first time the nerve trunk has been visualized by an indirect method, i.e. using the subcutaneous injection of water soluble ionic iodine contrast medium Urotrast 75% (Krka) in the vicinity of the nerve, followed by distribution of the contrast medium proximally along the epineural space achieved by D.C.12V electrostimulation in the cubital area. To the time being, neurography was done by means of direct injection of lipid soluble contrast medium either into the epineural space or into the surgically prepared neural trunk.

UDC: 616.833.36-073.97

Key words: ulnar nerve electroneurography

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24: 37–41.

Uvod – Neurografija je rendgenkontrastna metoda prikazivanja perifernih nerava jednim kontrastnim sredstvom.

Prvu neurografiju na eksperimentalnim životinjama su uradili Rubinštajn i Nikolajev 1928.g. Prvi prikaz humanog nerva slučajno dobijaju Hagenau i Gally 1929. g., a prve ciljane neurografije humanih perifernih nerava rade Löhr i Jacobi 1932.g.

Slede radovi drugih autora među kojima se ističu Saito 1933.g., Cave i Fustec 1965.g. (1), Basset i Waskenheim 1969.g. (2), Bourrel 1974.g. (3), Gaizler 1974.g. (4), Pechan i Stelcova 1976.g. (5), Jumašev i saradnici 1978.g. (6), Von Vara–Thorbeck (7) i Ingiani (8) 1982.g., koji na eksperimentalnim životinjama (7, 8), kadržerima (4) i pacijentima sa traumatskim, tumorskim i leproznim lezijama perifernih nerava (1, 2, 3, 5, 6) rade neurografije epineuralnim ubrizgavanjem uljanog jednog kontrastnog sredstva Lipiodol Ultra Fluid, koristeći jednu od dve do tada poznate metode neurogrfije:

1. Metod perkutane punkcije epineuriuma i sporo ubrizgavanje 1–2 ml kontrastnog sredstva u nervno stablo.

2. Metod ubrizgavanja kontrastnog sredstva u epineuralni prostor hirurški preparisanog nerva.

U svom eksperimentalnom radu na žabama Penev i Goldner 1988.g. (9) opisuju novi metod neurografije intramuskularnim ubrizgavanjem hidrosolubilnog jonskog jednog kontrastnog sredstva i raspoređivanje istog duž epineuralnog prostora pomoću jednosmerne struje. Ovaj metod nazivaju rendgenkontrastna electroneurografija.

Pošto su metode ubrizgavanja kontrastnog sredstva u epineuralni prostor veoma bolne, tehnički složene za izvođenje, potreban je duži vremenski period za dobijanje rezultata a postoji i mogućnost povrede nerva iglom za punkciju, mi smo pokušali da u ovom eksperimentalnom radu modifikacijom naših osnovnih postavki iz ranijeg rada (9) učinimo ovaj metod neurografije primenljivim na čoveku.

Materijal i metod – Eksperimentalna ispitivanja i prikaz n. ulnarisa smo uradili 4 puta na samim autorima koji pre primene ovog metoda neurografije, nisu imali nikakvih motornih i senzitivnih poremećaja u području inervacije n. ulnarisa. Kao kontrastno sredstvo smo koristili hidrosolubilni jonski(jodni) preparat Urotrast 75% (Krka). Pošli smo od hipoteze da će nastupiti ascendentni tok jona kontrastnog sredstva duž venskih

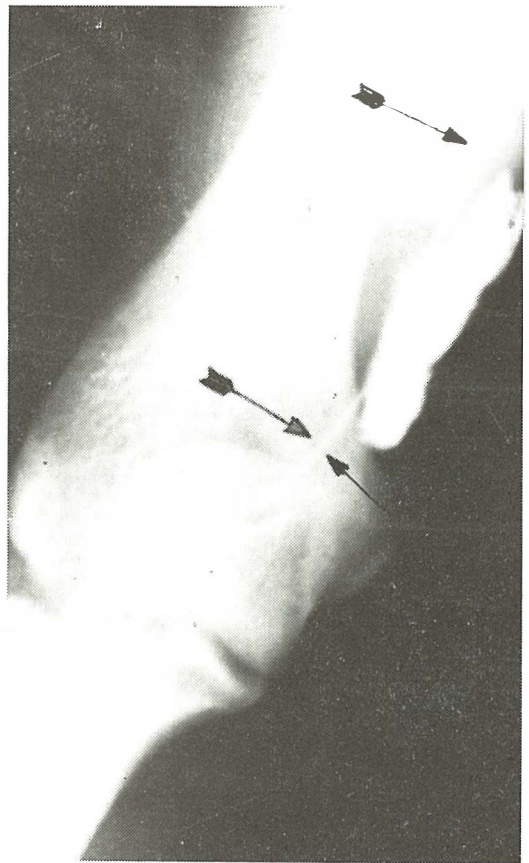
krvnih sudova epineuralnog prostora i ocrtavanja konture nerva na rendgenskim snimcima, ukoliko stimulišemo nerv negativnom elektrodom ispod mesta ubrizgavanja kontrastnog sredstva, te na taj način napravimo potencijalnu razliku u odnosu na proksimalni deo nerva.

Tankom iglom za subkutane injekcije prečnika 0.5 mm i dužine 25 mm ubrizgali smo 1,5–2 ml kontrastnog sredstva subkutano u okolinu n. ulnarisa u predelu njegovog sulcusa na humerusu. Anodu lučnog oblika i širine 1 cm postavili smo u medijalnom delu podlaktice iznad korena šake i priključili je na izvor jednosmerne struje napona 12 V. Katodom u obliku pločice dimenzija 1x1 cm stimulišemo n. ulnarisa neposredno ispod mesta ubrizgavanja kontrastnog sredstva. Prilikom elektrostimulacije usled toničke kontrakcije m. flexor carpi ulnarisa nastaje karakteristična ularna devijacija šake i parestezije duž unutrašnje strane podlaktice i IV i V prsta. Prvi snimak pravimo neposredno nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva, a sledeće na svakih 3–5 minuta, pod kontrolom TV skopije. Već u roku od 15–20 minuta od momenta ubrizgavanja i početka kontinuirane elektrostimulacije nerva, dolazi do prikazivanja istog u većem delu prostiranja duž nadlaktice. Doze za snimanje iznose 40–45 kV i 30–35 mA.

Rezultati – Dobivene rezultate prikazaćemo opisom rentgenskih snimaka, napravljenih u toku ovog eksperimenta.

Na slici 1, napravljenoj u toku prvih 3 minute nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva i početka kontinuirane elektrostimulacije, vidi se depo kontrasta na mestu ubrizgavanja, kao i lučna, linearna, intenzivna senka u predelu n. ulnarisa, koja predstavlja kontrastno sredstvo u jednom delu epineuralnog prostora.

Na slici 2 napravljenoj posle 5 minuta od ubrizgavanja kontrastnog sredstva, a prilikom neurografije na drugom dobrovoljcu, pored n. ulnarisa koji se vidi u predelu iznad medijalnog epikondilusa humerusa kao trakasta svetlina oivičena dvema linearnim senkama, koje predstavljaju tangencijalno pogođene krvne sudove epineuralnog prostora ispunjene kontrastnim sredstvom, vidimo i kontrastnim sredstvom ispunjene krvne sudove koji grade rete articulare cubiti u predelu lateralnog epikondilusa. Ovom prilikom došlo je najverovatnije do ubrizgavanja izvesne količine kontrastnog sredstva u a.collateralis ulnarisa inferior i prikazivanja rete articulare cubiti na rentgenskom snimku. Intenzivna senka metal-



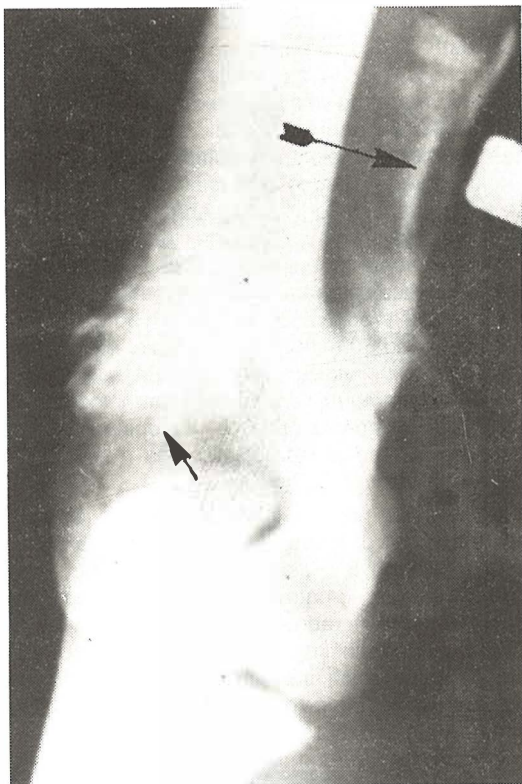
Slika 1 – Snimak napravljen 3 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva. Vidi se kontrastno sredstvo u epineuralnom prostoru n. ulnarisa (strelice).

Fig. 1 – Roentgenogram made 3 minutes after the injection of contrast medium. Contrast medium is noted in the epineural space of the ulnar nerve (arrows).

nog karaktera u predelu pored n. ulnarisa prikazuje katodu kojom je vršena elektrostimulacija.

Na slici 3 napravljenoj 15 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva vidi se da nastaje ascendentni tok kontrastnog sredstva duž epineuralnog prostora sa prikazom n. ulnarisa u dvojnog kontrastu. Naime kontrastno sredstvo u venskim krvnim sudovima epineuralnog prostora se prikazuje kao linearna, intenzivna senka duž medijalnog i lateralnog ruba n. ulnarisa, ocrtavajući ga i prikazujući kao trakaste svetline.

Na slici 4 napravljenoj 20 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva i početka kontinuirane elektrostimulacije, pored n. ulnarisa prikazanog u distalnoj polovini medijalnog dela nadlaktice, vidi se i deo n. musculocutaneusa u obliku trakaste svetline između dve linearne,



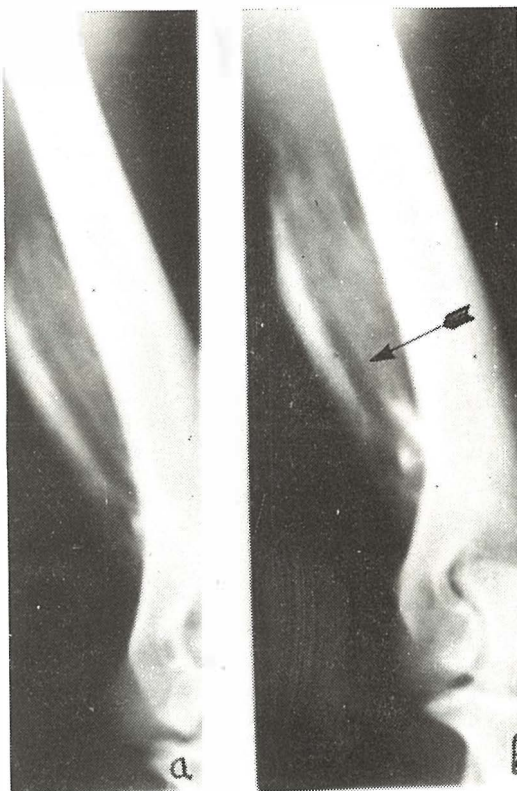
Slika 2 – Snimak napravljen 5 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva i elektrostimulacije. Prikazani su rete articulare cubiti (kratka strelica) i n.ulnarisa sa epineuralnim prostorom (duga strelica).

Fig. 2 – Roentgenogram made 5 minutes after the injection of contrast medium and the electrostimulation. Rete articulare cubiti (short arrow) and ulnar nerve with the epineural space (long arrow) have been visualized.

intenzivne senke kontrastnog sredstva u epineuralnom prostoru.

Rezimirajući napred izneto možemo zaključiti da se n.ulnarisa prikazuje već nakon 5 minuta od ubrizgavanja kontrastnog sredstva i početka kontinuirane elektrostimulacije u vidu trakaste svetline između dve linearne, intenzivne senke kontrastnog sredstva u venskim krvnim sudovima epineuralnog prostora. U daljem toku prikazuju se sve veći delovi n.ulnarisa, tako da se u zavisnosti od količine ubrizganog kontrastnog sredstva, na rendgenskim snimcima napravljenim 40–45 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva, n.ulnarisa prikazuje u celom svom putu duž nadlaktice.

U nijednom slučaju od 4 urađene eksperimen-



Slika 3a i 3b – Snimak je napravljen 15 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva i elektrostimulacije. Prikazan je n.ulnarisa u vidu trakaste svetline i epineuralni prostor kao linearna senka (strelica na slici 3b).

Fig. 3a and 3b – Roentgenograms made 15 minutes after the injection of the contrast medium and electrostimulation. Ulnar nerve presented as a lucent band and epineural space appeared as a linear shadow (arrow in fig. 3b).

talne rendgenkontrastne elektroneurografije n.ulnarisa nismo imali naknadnih motornih i senzitivnih neuroloških poremećaja u području inervacije n.ulnarisa, a u vremenskom roku od 60 i više dana nakon primene ovog metoda nismo imali nikakvih drugih komplikacija. Javlja se samo kratkotrajan bol veoma slabog intenziteta na mestu ubrizgavanja kontrastnog sredstva kao i toničan grč m.flexor carpi ulnarisa u toku kontinuirane elektrostimulacije, koji je odmah nakon njenog prestanka nestajao.

Diskusija – Na osnovu naših rezultata i proučavanjem rezultata drugih autora, koji drugim metodama neurografije prikazuju n.ulnarisa

danés najboljši kinolonski preparat

Cenin[®] - Ciprobay[®]

širokospektralni kemoterapevtik

- **hitro baktericidno delovanje na gram negativne in gram pozitivne mikroorganizme kakor tudi na problemske klice**
- **hiter terapevtski uspeh zaradi visoke učinkovitosti**
- **dobra prenosljivost**
- **največ dvakratna dnevna uporaba, kar pomeni veliko olajšanje v klinični in splošni praksi**
- **prednost zaradi oralnega zdravljenja**

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciprofloksacin; otroci in mladi v dobi rasti; nosečnost, dojenje; previdnost pri starejših bolnikih in poškodbah osrednjega živčevja.



Bayer-Pharma Jugoslavija
Ljubljana

KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA U ODREĐIVANJU TRETMAKOG VOLUMENA KOD ZRAČENJA KARCINOMA DOJKE

COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) IN THE DETERMINATION OF THE TREATMENT VOLUME IN IRRADIATION OF BREAST CANCER

Bašić-Čabaravdić H, Drljević A, Strinić S, Mušanović M, Radović F.

Abstract – The authors analysed 75 breast cancer patients irradiated at the Institute of Radiology and Oncology in 1985 and 1986, who had treatment volume in irradiation determined by CT. The patients were irradiated by tangential Co 60 fields, previously scanned through the field center, and then through several cross sections of the irradiated area.

Using CT scans, the authors measured the thickness of the thoracic wall medially, 3–6 cm laterally from the midline, thus defining indirectly the position of mammaria interna lymphnodes.

The treatment plan, formed according to the CI section of irradiated area, was correlated with the distribution of irradiation created by body contour using conventional method. We found out that CT planning of irradiation changes the plan in 1/3 of cases. CT enables the reconstruction of body section, providing the exact determination of treatment volume in irradiation of breast cancer.

Using the information about the detailed differences in the density of tumor and surrounding tissue, CI proved to be a superior method for tumor localization and boost dose planing.

UDC: 618.19-006.6-073.756.8:615.849

Key words: breast neoplasm-radiotherapy tomography, x-ray computed

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24: 43–6.

Uvod – Radioterapija ima značajnu ulogu u tretmanu karcinoma dojke kao adjuvantna terapija nakon radikalnog hirurškog zahvata. U kombinaciji sa ograničenim hirurškim zahvatom ona može zamijeniti radikalnu mastektomiju (1, 2, 3).

Iako je modificirana mastektomija sa disekcijom oksilarnih limfonoda danas još uvijek uobičajen metod lokoregionalnog tretmana karcinoma dojke, moguće metastaze u limfonodima mamarije interne na ovaj način ostaju izvan domašaja hirurškog zahvata.

Očekuje se da metastaze u limfonodima mamarije interne ima 50% pacijenata sa pozitivnim axilarnim limfonodima i tumorom lociranim u centralnim i unutarnjim dijelovima dojke. Dvadesetpet do 30% lateralnih tumora sa pozitivnim oksilarnim limfonodima i isto toliko medijalnih i centralnih tumora sa negativnim oksilarnim limfonodima ima istovremeno aficirane limfonode mamarije interne (4).

Neke tehnike, kao limfoscintigrafija i kompjuterizirana tomografija (CT) pokazuju da njihova lokacija može biti vrlo različita: 0–53 mm od medijalne linije i 7–53 mm duboko (5).

Ovi limfonodi se ne mogu rutinski vizualizirati čak niti kompjuteriziranom tomografijom, ali CT omogućava rekonstrukciju poprečnog presjeka

tijela i indirektno preko debljine torakalnog zida moguće je odrediti pretpostavljeni položaj limfonoda mamarije interne (6). Patološki izmijenjeni ovi limfonodi se mogu uočiti kompjuteriziranom tomografijom i ultrazvukom (7). Stoga adekvatan tretman limfonoda mamarije interne može poboljšati, kako lokalnu kontrolu bolesti, tako i ukupno preživljenje (8).

Tačan položaj tumora i njegovog ležišta, volumen tkiva koja hoćemo zračiti kao i ukupan volumen obuhvaćen zračnim snopovima nije moguće adekvatno odrediti klasičnim metodama niti korištenjem shematskih prikaza presjeka tijela u tom području (9). Kompjuterizirana tomografija dajući podatke transverzalnog presjeka tijela, omogućava uvid u treću dimenziju koja je bila nepristupačna kod klasičnih tehnika snimanja čime se može precizno odrediti volumen i ležište (2, 10, 11, 12, 13).

Cilj našeg rada je bio da distribuciju zračenja karcinoma dojke izrađenu prema konturi tijela određenoj konvencionalnim metodom uporedimo sa onom dobijenom prema CT presjecima tijela, otkrijemo ev, postojeću grešku u određivanju tretmanskog volumena i tako evaluiramo vrijednost ove metode u planiranju zračenja karcinoma dojke.

Materijal i metode – Na Institutu za radiologiju i onkologiju u Sarajevu u toku 1985. i 1986. godine kod 75 slučajeva karcinoma dojke zračenih tangencijalnim poljima Co-60 raspored doze zračenja praviljen je prema CT presjecima tijela. Četrnaest pacijentica je imalo inoperabilan tumor, kod 20 je bio učinjen ograničen hirurški zahvat, a 41 je prije zračenja podvrgnuta radikalnog modificiranoj mastektomiji.

Kod pacijentica smo prije zračenja klasičnom metodom uzeli konturu tijela kroz centar ozračenih polja. Potom smo proveli CT skeniranje na aparatu SOMATOM SF SIEMENS sa vremenom skeniranja 2,6 i 4,8 sec. i promjerom gantry otvora 70 cm. Skenirali smo kroz centar zračenih polja kao i kroz više presjeka na površini polja. Pacijentica je skenirana u istom položaju u kojem se zrači, sa rukom podignutom i savijenom ispod glave.

Prema presjeku tijela dobijenom kompjuteriziranom tomografijom izrađen je raspored doze zračenja. Druga dozna distribucija načinjena je prema konturi tijela uzetoj konvencionalnim metodom. Potom su ova dva tretmaska plana upoređena.

Torakalni zid, odnosno dojka sa ipsilateralnim lancem limfonoda mamarije interne zračeni su tangencijalnim poljima Co-60 kod pacijentica sa rasponom ivica zračnih polja do 19 cm i to kod 65 (86,7%) pacijentica. Kod preostalih 10 (13,3%) pacijentica kod kojih je ovaj raspon bio veći, dodato je parasternalno polje, prema standardnoj tehnici i opisanoj od Fletcher-a (14).

Rezultati – Na presjecima tijela dobijenim CT skeniranjem mjerili smo debljinu torakalnog zida od površine kože do pleure u medijalnoj liniji, zatim 3 i 6 cm lateralno od medijalne linije.

U tabeli 1 prikazane su vrijednosti debljine torakalnog zida u medijalnog liniji, 3 i 6 cm lateralno od medijalne linije, izraženo prosječnom

vrijednosti i rasponom na sve tri grupe pacijentica. Kao što je prikazano, ove vrijednosti su vrlo različite, kod naših pacijentica variraju od 12 do 84 mm.

Upoređujući tretmanski plan načinjen prema konturi tijela uzetoj konvencionalnim putem i onaj dobijen na osnovu CT presjeka, našli smo da je kod 2 (5,9%) od 34 pacijentice (inoperabilne + pacijentice sa ograničenim hirurškim zahvatom), dio tumora bio izvan polja zračenja.

Kod 19 (29%) od 65 pacijentica (koje nisu imale zasebno parasternalno polje) limfonodi mamarije interne bili su na rubu zračenog polja. Deset preostalih pacijentica imale su zasebno parasternalno polje.

Ukupno greška u volumenu mete (Target volume) bila je kod 21 (28%) od 75 pacijenata.

Diskusija – U našem radu (studiji) koristili smo kompjuteriziranu tomografiju za planiranje radioterapije karcinoma dojke. CT skeniranje vršili smo kroz centar tangencijalnih polja zračenja i kroz više presjeka preko površine polja.

Na dobijenim presjecima mjerili smo debljinu torakalnog zida u središnjoj liniji, 3 i 6 cm lateralno od središnje linije. Tako smo indirektno određivali mogući položaj limfonoda mamarije interne. Poznato je da ovi limfonodi leže u interkostalnim prostorima uz a. i v. mamariju internu, 3 cm duboko i unutar 3 cm od središnje linije (14, 15).

Analizirajući debljinu torakalnog zida u zadatim tačkama, našli smo da su ove vrijednosti varijabilne, kako u navedenim tačkama, tako i u različitim slojevima. One variraju od pacijenta do pacijenta što zavisi od konstitucije i tjelesne težine kao i lokalnog statusa (6).

Mnogi su autori dokazali vrijednost CT u izradi plana zračenja karcinoma dojke. Ovom metodom se dobija više informacija nego klasičnom (11, 16, 17).

Tabela 1 – Debljine torakalnog zida
Table 1 – Thoracic wall thickness

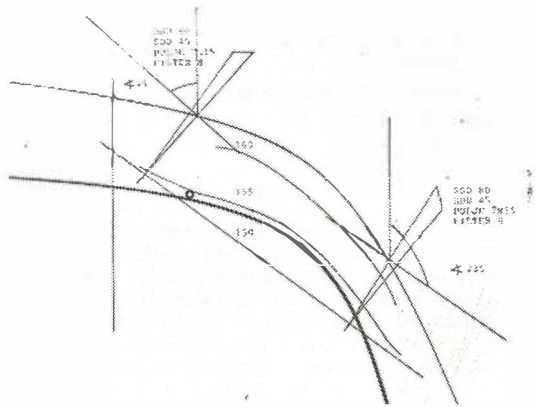
	Središnja linija (prosjeak, raspon) midline (average, range)	3 cm od sred. linije (prosjeak, raspon) 3 cm from the midline (average, range)	6 cm od sred. linije (prosjeak, raspon mm) 6 cm from the midline (average, range)
Radikalna mastektomija Radical mastectomy	27 16 – 40	29 15 – 42	29 14 – 45
Ograničeni hir. zahvat Limited surgery	31 17 – 50	35 22 – 58	40 23 – 68
Inoperabilni Inoperable	28 20 – 49	33 18 – 63	42 12 – 84

Lindfors et al je kompjuteriziranom tomografijom otkrio nesuspektno sjedište tumora kod 21/42 (50%) pacijentica sa lokalnim recidivom karcinoma dojke, od toga u 12/42 (29%) u limfonodima mamarije interne (17). Rosenman et al je podešavao plan zračenja prema nalazu CT kod lokalnih recidiva karcinoma dojke. U 10/22 (45%) pacijentica došlo je do izmjene ili u položaju ili u veličini polja, dozi ili pak do potpunog odustajanja od zračenja (11).

Badcock je razmatrajući dozimetriju zračenja u seriji od 51 pacijentice sa karcinom dojke, našao da CT skeniranje otkriva netačnost u planu zračenja u 29% pacijentica (16).

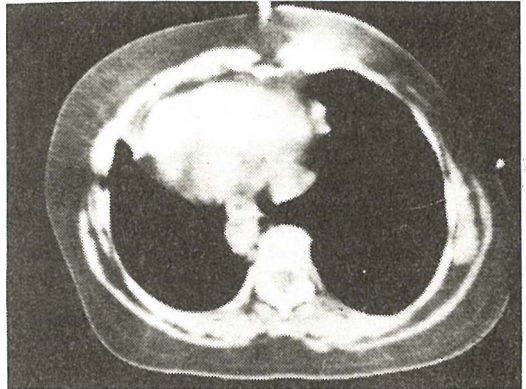
U našoj seriji od 75 pacijentica zračenih radi karcinoma dojke ukupna greška u volumenu mete (target volume) bila je kod 21 (28%) pacijentica. Kod njih 65 kod kojih je ipsilateralni lanac limfonoda mamarije interne bio zračen tangencijalnim poljima Co-60, našli smo da su kod 19 (29%) ovi bili na rubu zračenog polja, tj. nisu bili dovoljno obuhvaćeni zračenjem, što je korigovano u tretmanskom planu rađenom na osnovu CT skeniranja (slika 1, 2 i 3).

Bitno je da se CT skeniranje provede u istom položaju u kojem će se pacijent zračiti. Najmanja razlika u položaju može izmijeniti tretmanski plan (18).

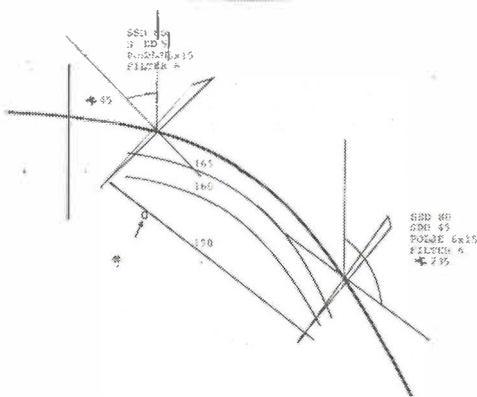


Slika 2 – Plan zračenja korigovan prema CT presjeku. Promijenjen je ulaz i veličina polja uz korekciju za tkvinu nehomogenost.

Fig. 2 – Irradiation plan established by CT. The entrance and field size changed with the correction for tissue inhomogeneity.



Slika 3 – CT presjek iste pacijentice.
Fig. 3 – CT scan of the same patient.



Slika 1 – 43 godišnja žena. Mastektomija radi karcinoma u medijalnom dijelu desne dojke. Distribucija zračenja torakalnog zida prema konvencionalno određenoj konturi tijela. Limfonodi mamarije interne izvan zračnog polja (strelica).

Fig. 1 – Female 43 years old. Mastectomy for the cancer in the medial segment of the right breast. Distribution of thoracic wall irradiation according to the conventionally defined body contour. Lymphnodes of mammaia interna out of the irradiated field (arrow).

Zaključak – Korištenje kompjuterske tomografije u planiranju zračenja karcinoma dojke ima više prednosti:

- CT omogućava rekonstrukciju poprečnog presjeka tijela pa je moguće mjeriti debljinu torakalnog zida i tako egzaktno odrediti tretmanski volumen i volumen cilja zračenja (target volume).
- Limfonodi mamarije interne ne mogu se rutinski vizualizirati ovom metodom, ali se tačnim poznavanjem debljine torakalnog zida može indirektno odrediti njihov položaj.
- Moguće je odrediti položaj i dimenzije tumora te njegov odnos prema drugim strukturama.

- Tačnim određivanjem volumena cilja zračenja moguće je smanjiti dozu zračenja u senzitivnim tkivima.
- Korištenje CT u planiranju zračenje karcinoma dojke tretmanski plan se mijenja u oko 1/3 slučajeva.

Sažetak

Analizirali smo 75 slučajeva karcinoma dojke zračenih na našem Institutu u toku 1985. i 1986. godine kod kojih je raspored doze zračenja praviljen prema CT presjecima tijela. Pacijentice su zračene tangencijalnim poljima Co-60, a prethodno su skenirane kroz centar polja, a potom kroz više presjeka iradirane aree.

Na CI skenovima smo mjerili debljinu torakalnog zida u medijalnoj liniji, 3 i 6 cm lateralno od medijalne linije i tako indirektno odredili položaj limfonoda mamarije interne.

Tretmanski plan načinjen prema CT presjeku zračene regije upoređen je sa distribucijom zračenja, rađenoj prema konturi tijela određenoj klasičnom metodom. Našli smo da se korištenjem CT u planiranju zračenja tretmanski plan mijenja u oko 1/3 slučajeva. CT obezbjeđuje rekonstrukciju presjeka tijela što omogućava egzaktno određivanje tretmanskog volumena kod zračenja karcinoma dojke.

Koristeći informacije o finim razlikama u densitetu tumora i okolnog tkiva, CT je poslužio kao izvanredna metoda za lokalizaciju tumora i planiranje dodatne (boost) doze.

Literatura

1. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1751-7.
2. Chang JCH, Nesbit DE, Fisher DR. Computed tomographic mammography using a conventional body scanner. *AJR* 1982; 138: 553-8.
3. Syed N, Puthawala AA, Orr LE, Gowdy RA, Sheikh KM, McNamara CS. Primary irradiation in the management of early and locally advanced carcinoma of the breast. *Br J Radiol* 1984; 57: 317-21.
4. Handley RS. A surgeon's view of the spread of breast cancer. *Cancer* 1969; 29: 1231-4.
5. Rose CM, Kaplan WD, Marck A. Lymphoscintigraphy of the internal mammary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2 (Suppl. 2): 102.
6. Munzenrider JE, Tchakarova I, Castro M, Carter B. Computerized body tomography in breast cancer. I.

Internal Mammary Nodes and Radiation Treatment Planning. Cancer 1979; 43: 137-50.

7. Dakić D, Dobrosavljev M, Živanović A, Bokorov B. Real-time sonografska tehnika u determinaciji debljine zida grudnog koša. *Radiol Jugosl* 1989; 23: 131-3.

8. Arriagada R, Mouriesse H, et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother. Oncol.* 1988; 11/3: 213-222.

9. Pernkopf E. Atlas of Topographical and Applied Human Anatomy. Vol. 2: Thorax, Abdomen and Extremities. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1964: 9.

10. Meyer JE, Munzenrider JE. Computed tomographic demonstration of internal mammary lymph-node metastasis in patients with locally recurrent breast carcinoma. *Radiology* 1981; 139: 661-3.

11. Rosenman J, Churchill CA, Mauro MA, Parker AL, Newsome J. The role of computed tomography in the evaluation of postmastectomy locally recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 57:62.

12. Solin LJ, Danoff BF, Schwartz GF, Galvin JM, Goodman RL. A practical technique for localization of the tumor volume in definitive irradiation of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1215-20.

13. Solin LJ, Chu JCH, Larsen R, Fowble B, Galvin JM, Goodman RL. Determination of depth for electron breast boosts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1915-9.

14. Fletcher GH, Tapley N, et al. Management of localized breast cancer. U: Fletcher GH. Textbook of radiotherapy. 3 rd ed. Philadelphia: Lea and Fabiger, 1980; 527-9.

15. Haagensen CK, Lymphatics of the breast. U: Haagensen CK, Feind CR, Herter FP, Slanetz CA, Weinberg JA, eds. The lymphatics in cancer. Philadelphia: W.B. Saunders, 1972; 300-98.

16. Badcock PC. CT scanning: its value in the planing of radiotherapy of the chest wall. *Stralenterapie* 1982; 9:558-9.

17. Lindfors KK, Meyer JE, Busses PM, Kopans DB, Munzenrider JE, Sawicka JM. CT evaluation of local and regional breast cancer recurrence. *Am. J. Radiol.* 1985; 145: 833-7.

18. Glatstein E, Lichter AS, Fraass BA, Kelly BA, van de Geijn J. The imaging revolution and radiation oncology: Use of CT, Ultrasound, and NMR for localisation, treatment planning and treatment delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 299-314.

Adresa autora: Bašić-Čabaravdić dr Hiba, Institut za radiologiju i ekologiju, VMC-a Sarajevo, Ul. Moše Pijade 25, 71000 Sarajevo

THE IMPORTANCE OF HIGH-RESOLUTION CT IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ASBESTOS-RELATED LUNG PARENCHYMAL DISEASE

Boschi S, * Vitezica Ž, ** Dujčić Ž, *** Tocilj J.

Abstract – Eight asbestos-exposed subjects with normal chest radiography and reduction in the single breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) were studied. High-resolution CT (HRCT) was used for the radiologic analysis of the pleural and parenchymal abnormalities. Chest radiographs and HRCT were performed in our institution in all subjects. HRCT scans were scored as low, intermediate or high probability of asbestosis on the basis of the observed parenchymal changes. Following HRCT scores were obtained: two subjects with high, four subjects with intermediate, and two subjects with low probability of asbestosis. All these subjects had normal chest radiographs (up to 1/1 ILO perfusion score) and reduction in DLCO (mean value 67% predicted). The analysis of the HRCT was greatly improved by the help of histograms. Shift of the curve to the right and the applanation of the peak's amplitude, suggest the increased lung content of the fibrous tissue. Future prospective study on the progression of asbestosis with HRCT and histograms will show the sensitivity of this radiologic method in diagnosis of asbestosis or other interstitial lung diseases.

It is suggested that HRCT analysis of the lung parenchymal abnormalities is an important complementary method with other clinical, functional and radiologic methods in asbestos-exposed subjects.

UDC: 616.24-003.667.6-073.756.8

Key words: asbestosis-diagnosis, lung diseases, tomography, x-ray computed

Profess paper

Radiolugosl 1990; 24: 47–50.

Introduction – Exposure to asbestos fibers leads to fibrosis of the lung and pleura. Pleural abnormalities include plaques, calcifications, diffuse thickening, effusion and mesothelioma, while parenchymal abnormalities are characterized with the chronic interstitial fibrosis. The diagnosis of asbestosis is based on the presence of physical signs (bilateral crackles, finger clubbing), radiological findings (perfusion ILO score 1/1 or more in chest radiographs) and functional abnormalities (forced vital capacity – FVC and diffusion capacity – DLCO less than 80%) (1, 2). However, the diagnosis is frequently established on the basis of chest radiography, since the functional abnormalities are insensitive for the detection of early disease (3).

High-resolution CT (HRCT) features in asbestosis were recently reported by several authors (4–7). HRCT has improved sensitivity in comparison with chest radiography and conventional CT in detecting both pleural and parenchymal abnormalities in the asbestos-exposed subjects (6).

In the present study we used HRCT for the detection of early parenchymal disease in asbestos-exposed subjects with normal chest radiographs and DLCO reduction as an isolated functional abnormality. The standard procedure of

HRCT scanning and interpretation in the subjects exposed to asbestos is discussed.

Subjects and methods – The study population comprised light men (average age, 42 ± 7 years) selected from the group of 285 workers from an asbestos-cement factory. These subjects were included on the basis of normal chest radiographs and the presence of DLCO reduction as an isolated functional abnormality. The mean average duration to predominantly chrysotile asbestos was 20 ± 5 years. In this plant, the continuous survey was started in 1982 with the purpose to investigate asbestos-related lung disease. In addition to chest radiography (posteroanterior, lateral), HRCT was performed in selected cases in the past two years. The chest radiographs were read by two experienced radiologists and scored according to the International Labour Office (ILO) 1980 Classification (8).

HRCT was performed with a Siemens SOMATOM DRG with the following scan characteristics: 2-mm thickness, 7-sec scan acquisition time, 720 projections, 125 kV, 780 mAs, a strong edge-enhancement algorithm with the total number of 10 scans in 5 projections through the thorax (6). The following standard scan projec-

tions were used: 1) apical, 2) tracheal bifurcation, 3) paracardial, 4) 3 cm below, the paracardial line, and 5) lung base. The subjects were scanned in prone and supine position in each projection at suspended maximal expiration. The HRCT scans were all photographed at three window settings: a) for the pleura and mediastinum a width of 400–500 HU and level of 20–50 HU, b) for the lungs a width of 750–850 HU and level of –650 to –750 HU, and c) for the lungs and pleura a width of 2000 HU and level of –750 HU. These scans were blindly interpreted by two of the authors (BS and VZ) who were experienced in the chest CT analysis. Scans were scored according to Aberle et al (6) as high, intermediate or low probability of asbestosis. HRCT features of the previously described interstitial disease include parenchymal bands, subpleural curvilinear lines, honeycombing, dependent subpleural densities, thickened interlobular (septal) and intralobular (core) lines (6, 7, 9–11). These radiologic features were found to be consistent with the pathologic abnormalities (12).

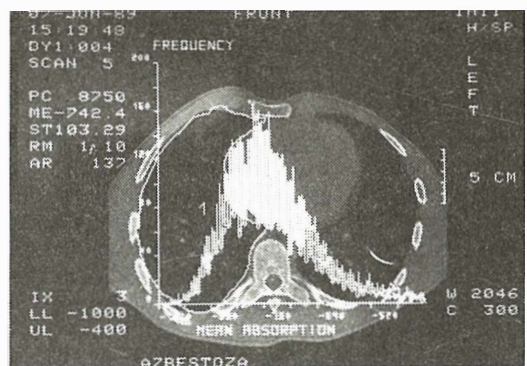
HRCT analysis of these subjects also included the relationship between the absorption value and the frequency of pixels with defined absorption. This analysis with histograms of the HRCT in asbestos-exposed subjects has been described previously by Raithel et al (13). Different available histograms and the shape of the region of interest (ROI) enabled us to analyse the right or left lung separately in each scan. Data for histogram analysis were gathered by the use of irregular ROI.

Functional lung testing included spirometry and DLCO measurements. All patients performed functional tests within two weeks of HRCT scanning. Spirometry (FVC, forced expiratory flow rate in 1 sec – FEV1, forced mid-expiratory flow rate – FEF 25–75%, FEV1/FVC ratio) was performed according to the American Thoracic Society (ATS) standard criteria (14). The DLCO was measured using the single breath technique according to the ATS recommendations (15). Reference values were according to Morris et al (16) for FVC and FEV1, those of Knudson et al. (17) were used to calculate FEF 25–75% and those of Crapo and Morris for the single breath DLCO (18).

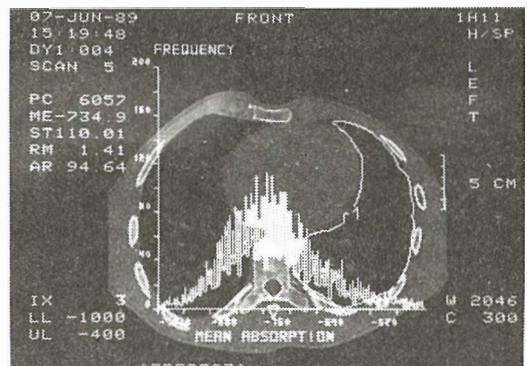
Results – Effect of position: The positioning of the patient examined for asbestos-related health hazards during the HRCT scanning is crucial, because parenchymal abnormalities were seen predominantly in the posterior portion

of the lung on the supine images, whereas these abnormalities were frequently obscured on the prone images due to gravity-dependent changes.

Comparison of hrct and chest radiographs: All examined subjects had normal chest x-ray according to the ILO classification (ILO perfusion score less than 1/1) (Table 1). However, characteristic HRCT parenchymal abnormalities indicated high probability score for asbestosis in 2 (25%) cases, intermediate in 4 (50%) cases and low in 2 (25%) cases. Pleural abnormalities were evident both with chest x-ray and HRCT in three subjects, but these changes were minimal (2 subjects with ILO grade 1a and 1 subject with ILO grade 1b). Fig. 1 shows the normal histogram for the right lung in the standard scan projection no.4, whereas fig. 2 shows the shift of the curve to the right and the decrease in the peak's amplitude.



Slika 1 – Fig. 1



Slika 2 – Fig. 2

Spirometry: All eight examinees had normal spirometric parameters (FVC, FEV1, FEF 25–75%), whereas the sole functional abnormality was DLCO reduction (Table 1).

parenchymal changes. All eight subjects had normal chest x-ray according to ILO classification (profusion score less than 1/1), whereas HRCT showed that 4 subjects had intermediate and 1 high probability of asbestosis.

Table 1 – Lung functional and radiologic findings in eight asbestos-exposed subjects

Subject No	AGE (yr)	EXP (yr)	SPIROMETRY				RADIOLOGY	
			FVC (%)	FEV1 (%)	FEF25–75% (%)	DLCO (%)	ILO *	HRCT **
1	46	21	84	94	93	69	0/1	3
2	27	9	94	107	106	61	0/0	2
3	44	22	85	96	84	73	0/0	1
4	51	27	91	97	89	74	0/0	1
5	43	20	95	93	91	74	0/1	2
6	39	17	88	95	93	75	0/0	2
7	43	19	94	96	89	65	0/0	3
8	47	25	83	91	85	72	0/1	2
x	42	20	89	96	91	70		
SD	7	5	5	5	7	5		

* = parenchymal profusion score, ** = HRCT probability for asbestosis (1 = low, 2 = intermediate, 3 = high), exp = exposure to asbestos, FVC = forced vital capacity, FEV1 = forced expiratory volume in 1 sec, FEF25–75% = forced midexpiratory flow rate, DLCO = diffusing lung capacity

Discussion – The radiologic analysis of subjects exposed to asbestos fibers has been recently improved by the use of high-resolution CT. In the present study we applied HRCT in subjects with normal chest radiographs and reduced DLCO, because we wanted to test the ability of HRCT in detecting early parenchymal changes in asbestos-exposed subjects, since DLCO decrease is a common functional finding in different interstitial diseases. Picado et al (2) suggested that a progressive reduction in DLCO over the years is a reliable finding for the diagnosis of asbestosis.

The pulmonary parenchymal abnormalities have been demonstrated on HRCT scans and characterized by various authors (4–7, 19). However, the specificity of these findings for asbestosis, as well as comparison with other types of interstitial lung disease, has to be undertaken. In comparison with chest radiographs and CI, Aberle et al (19) found that HRCT is more sensitive in detection of both pleural and parenchymal fibrosis. We have also found in our subjects HRCT characteristic findings (subpleural curvilinear lines, thickened interlobular and intralobular lines, curvilinear lines, thickened interlobular and intralobular lines, honeycombing, dependent subpleural densities) for parenchymal fibrosis. In addition we found that HRCT was more sensitive than chest x-ray in detecting early

HRCT analysis of the parenchymal abnormalities in asbestosis has been recently improved with the use of histograms showing the relationship between the value of absorption and the frequency of pixels with certain absorption (13). Shift of the curve to the right and decrease in the peak of the curve are characteristic for the interstitial fibrosis. Since HRCT data (including histograms) can be stored on computer diskettes, this presents an additional advantage in prospective follow-ups of disease progression. Even though ILO (International Labour Organization) classification for the analysis of pneumoconioses is widely used and accepted, recent reports indicate large inter- and intraobserver variability (20, 21). Further investigations will have to answer same question for the analysis of HRCT. We feel that more quantitative approach in HRCT examining is presented by the use of standardized histograms.

The correct position of the subject during scanning is very important. In the supine position, gravity dependent increase in the hydrostatic pressure causes vascular distention in the posterior lower lobes and is sufficiently opaque to obscure the morphologic structure of the underlying parenchyma. Since asbestos-related lung parenchymal changes usually start in this segment of the lungs, patients should be scanned in the prone position. This position reverses gravity

dependent vascular distension in the posterior lobes, so that persistent thickening of inter- and/or intralobular lines indicates a structural parenchymal abnormality.

We conclude that radiologic examination of asbestos exposed subjects should include high-resolution CT.

Sažetak

ZNAČAJ VISOKO-REZOLUCIJSKOG CT U RANOJ DIJAGNOSTICI AZBESTOZE PLUĆNOG PARENHIMA

Prikazano je osam ispitanika izloženih utjecaju azbesta sa normalnom preglednom snimkom pluća i smanjenjem difuzijskog kapaciteta pluća mjerenom metodom jednog udaha (DLCO) su prikazani. Visoko-rezolucijska kompjuterizirana tomografija (highresolution CT – HRCT) korištena je u radiološkoj analizi pleuralnih i parenhimalnih poremećaja. HRCT skenovi ocijenjeni su sa niskom, srednjom ili visokom vjerovatnoćom azbestoze na osnovu prisustva parenhimalnih promjena. Pronađena su dva ispitanika sa visokom, četiri sa srednjom i dva sa niskom vjerovatnoćom azbestoze. SVI ovi ispitanici imali su normalnu preglednu snimku pluća (do 1/1 ILO stupnja prožetosti) i smanjenje DLCO (prosječna vrijednost 67% od normalnih vrijednosti). Primjenom histografske analize HRCT-a znatno je unaprijeđena dijagnostika oboljenja plućnog intersticija. Pomaci krivulje na histogramu u desno i smanjenje vrha krivulje ukazuju na povećani sadržaj fibroznog tkiva. Prospektivno praćenje razvoja parenhimalne azbestoze uz pomoć HRCT-a i histograma ukazati će u budućnosti na senzitivnost ove radiološke dijagnostičke metode u dijagnozi azbestoze, ali i drugih bolesti plućnog intersticija.

Zaključeno je da je visoko-rezolucijski CT u analizi parenhimalnih promjena kod osoba izloženih utjecaju azbesta važna komplementarna metoda uz druge kliničke, funkcijske i radiološke pretrage.

References

1. Becklake MR. Asbestos-related diseases of the lungs and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. *Amer Rev Respir Dis* 1976; 114: 187–227.
2. Picado C, Roisin RR, Sala H, Augusti-Vidal A. Diagnosis of asbestosis. *Lung* 1984; 162: 325–35.
3. Becklake MR, Fournier-Massey G, McDonald JC, Siemiatycki J, Rossiter CE. Lung function in relation to chest radiographic changes in Quebec asbestos workers. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1970; 6: 637–59.
4. Yoshimura H, Hatakeyama M, Otsuji H, et al. Pulmonary asbestosis: CT study of subpleural curvilinear shadow. *Radiology* 1986; 158: 653–8.
5. Aberle DR, Ray CS, Gamsu G, Stein MG, Webb

WR, Golden J. Characteristics of high-resolution CT of asbestosis. *Radiology* 1986; 161(P): 144.

6. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS. High-resolution CT of benign asbestos-related diseases: clinical and radiographic correlation. *AJR* 1988; 151:883–91.

7. Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, Radecki PD, Lev-Toaff AS, Caroline DF. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *AJR* 1988; 150: 269–75.

8. International Labour Organization. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses (revised edition). Geneva: International Labour Office, 1980.

9. Bergin CJ, Muller NL. CT of interstitial lung disease: a diagnostic approach. *AJR* 1987; 148: 8–15.

10. Muller NL, Miller RR, Webb WR, Ostrow DN. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 585–8.

11. Bergin CJ, Muller NL. CT in the diagnosis of interstitial disease. *AJR* 1985; 145: 505–10.

12. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 108: 544–76.

13. Raithel HJ, Fucks T, Drexler J, Alexander J. Zur Auswertung der Computertomogramme bei fibrotischen Lungenveränderungen mit Hilfe von Histogrammen. Eine Pilotstudie. *Electro Medica* 1988; 56: 87–96.

14. Gardner RM. Standardization of spirometry – 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–98.

15. Crapo RO, Gardner RM. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor) – Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1299–307.

16. Morris JE, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 57–61.

17. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows SB. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 587–600.

18. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 185–9.

19. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, FUEERSTEIN IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166: 729–34.

20. Felson B, Morgan WKC, Bristol LJ, et al. Observations on the results of multiple readings of chest films in coal miners' pneumoconioses. *Radiology* 1973; 109: 19–23.

21. Ducatman AM, Yang WN, Forman S. »B-readers« and asbestos medical surveillance. *J Occup Med* 1988; 30:644–7.

Author's address: Prof. dr. S. Boschi, Dept. of Radiology, Clinical Hospital »Firule« Split, Špinčićeva 1, 58000 Split.

ISPITIVANJE PROMJERA PORTALNE VENE ULTRAZVUČNOM METODOM U ZDRAVIH ISPITANIKA I BOLESNIKA S KRONIČNIM DIFUZNIM BOLESTIMA JETRE

INVESTIGATION OF PORTAL VEIN DIAMETER WITH ULTRASOUND METHOD IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE

Bilić A, Demšar M, Ljubičić N, Pilaš V, Bakula B, Anić T.

Abstract – Diameter of the portal vein was investigated by an ultrasound method in 99 healthy subjects and 55 patients with chronic diffuse liver disease. The presence of portal hypertension was proved in 15 patients by the measurement of wedged hepatic venous pressure (WHVP). In healthy subjects the portal vein diameter was 11.2 ± 1.25 mm in relation to experimental group consisting of patients with chronic diffuse liver disease where portal vein diameter was 10.8 ± 1.48 mm. Portal vein diameter in healthy subjects was not significantly different from portal vein diameter... registered in patients with chronic diffuse liver disease ($p > 0.05$). Portal vein diameter should not be taken as a reliable parameter of the presence of portal hypertension.

UDC: 616.36-002:616.149-008.341.1

Key words: liver diseases, portal vein, ultrasonic diagnosis

Orig sci paper

Radiol ugosl 1990; 24: 51–4.

Uvod – Ispitivanje portalne cirkulacije u zdravih osoba i bolesnika s kroničnim difuznim bolestima jetre zaokuplja pažnju istraživača već dugi niz godina. Za razliku od drugih krvožilnih sistema pristup portalnoj veni putem običnog kateetera nije moguć. Upravo stoga je portalna cirkulacija bila predmetom istraživanja tek malog broja radova. U posljednje vrijeme u ispitivanju portalne cirkulacije i same portalne vene sve više se koristi ultrazvučna tehnika (1). Uz pomoć suvremenih ultrazvučnih aparata kombiniranih s impulsnim Dopplerskim sustavom postalo je moguće, s relativno velikom točnošću, evaluirati hemodinamske parametre portalne cirkulacije (2).

Svrha ovog rada bila je pokazati u kojoj mjeri različita patološka zbivanja u jetri utječu na promjer portalne vene. Autori su nastojali ispitati moguće varijacije promjera portalne vene kod zdravih ispitanika i bolesnika s različitim kroničnim difuznim bolestima jetre.

Ispitanici i metode – Ispitanici su prethodno ultrazvučnom pregledu podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu sačinjavalo je 99 zdravih ispitanika (17 muškaraca i 82 žene) prosječne životne dobi od 36.8 godina (raspon 14 – 77 godina). U drugu, eksperimentalnu skupinu (36 muškaraca i

19 žena; N=55) uvršteni su bolesnici s histološki dokazanom kroničnom difuznom bolesti jetre prosječne životne dobi od 48.1 godinu (raspon 11 – 77 godina). Ispitanici iz eksperimentalne skupine bili su podijeljeni u podgrupe obzirom na histološku dijagnozu (Tabela 1).

Protokol ispitivanja je odobrila bolnička etička komisija, a svi ispitanici su dali informirani pristanak.

Mjerenje promjera portalne vene rađeno je na ultrazvučnom aparatu Toshiba Sonolayer-L SAL-50 sa sondom PLD 362A frekvencije od 3.65 MHz. Svi ispitanici su na dan pregleda bili natašte. Promjer portalne vene mjeren je uvijek u sagitalnom presjeku točno nasuprot donje šuplje vene. Mjerenja su vršena uvijek od strane jednog ispitivača, a pogreška pri uzastopnim mjerenjima bila je manja od 10%. Konačna vrijednost promjera portalne vene dobijena je iz tri uzastopna mjerenja.

Statistička obrada je rađena uz pomoć testa linearne korelacije, Komogorov–Smirnov testa i Student t–testa. Vrijednosti $p < 0.05$ smatrane su statistički značajnim.

Tabela 1 – Podgrupe bolesnika s kroničnim difuznim bolestima jetre formirane obzirom na histološku dijagnozu
 Table 1 – Patients with chronic diffuse liver diseases grouped according to the histologic diagnosis

Histološki dokazana dijagnoza Histologically proved diagnosis	Broj bolesnika Number of patients
Kronični perzistentni hepatitis Chronic persistent hepatitis	7
Kronični aktivni hepatitis Chronic active hepatitis	12
Aktivna ciroza jetre Active liver cirrhosis	9
Dekompenzirana cirza jetre Decompensated liver cirrhosis	16
Ciroza jetre (bez znakova aktivnosti ili dekompenzacije) Liver cirrhosis (without signs of activity or decompensation)	5
Steatoza jetre Liver steatosis	6

Rezultati – Prema Komogorov–Smirnov testu vrijednosti promjera portalne vene bile su normalno distribuirane u kontrolnoj skupini ispitanika (11.2 ± 1.25 mm) kao i u eksperimentalnoj skupini (10.8 ± 1.48 mm). Vrijednosti promjera portalne vene su se kod zdravih ispitanika mod vjerojatnosti od 99% mogle očekivati između 10.87 i 11.53 mm. U eksperimentalnoj skupini ispitanika očekivane vrijednosti promjera portalne vene su bile između 10.27 i 11.33 mm.

Najniža vrijednost promjera portalne vene u kontrolnoj skupini ispitanika iznosila je 9 mm, a u

± 0.18 mm, $p < 0.01$). Statistički značajne razlike u promjeru portalne vene obzirom na spol u eksperimentalnoj skupini ispitanika nisu nađene (muškarci: 11.01 ± 1.01 mm; žene; 10.9 ± 0.83 mm, $p < 0.05$). U obje skupine ispitanika promjer portalne vene nije bio u korelaciji sa starošću ispitanika ($r = -0.05$).

Između ispitanika eksperimentalne skupine i kontrolne skupine statistički značajne razlike u promjeru portalne vene nisu nađene (Tabela 2). Značajnih razlika u promjeru portalne vene u

Tabela – 2 Vrijednosti promjera portalne vene u kontrolnoj i eksperimentalnoj skupini ispitanika
 Table – 2 Values of portal vein diameter in control and experimental group of participants

	Skupina ispitanika Group of subjects	
	Kontrolna Control (N=99)	Eksperimentalna Experimental (N=55)
Površina tijela (m ²) Body surface (m ²)	1.35±0.19	1.43±0.25
Promjer pportalne vene (mm) Diameter portal vein (mm)	11.20±1.25**	10.80±1.48**

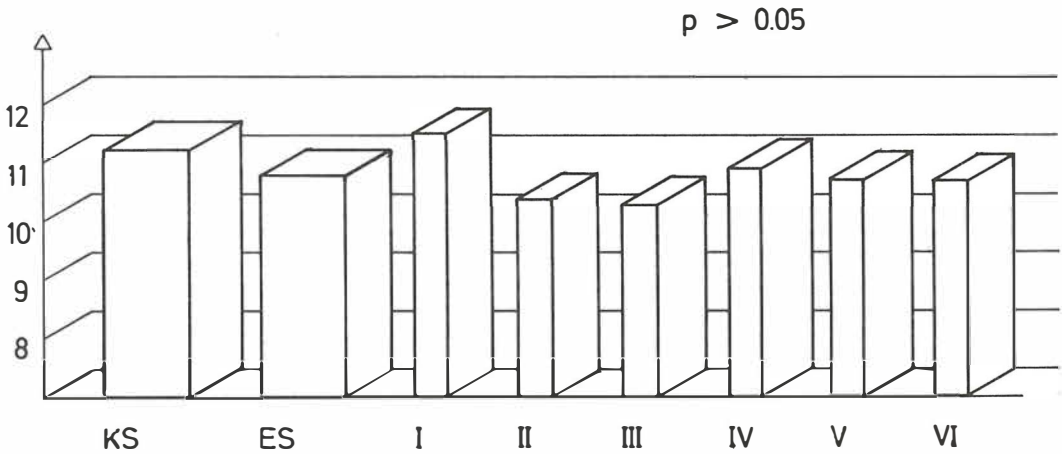
** $p > 0.05$, Student t-test

eksperimentalnoj skupini 8 mm. Najveće vrijednosti promjera portalne vene su iznosile 16 mm u skupini zdravih ispitanika, odnosno 15 mm u eksperimentalnoj skupini.

U kontrolnoj skupini ispitanika promjer portalne vene je bio značajno niži u žena nego u muškaraca (muškarci: 12.06 ± 0.24 mm; žene: 0.98

zdravih ispitanika i bolesnika s pojedinim kroničnim difuznim bolestima jetre nije bilo (Slika 1).

Rasprava i zaključak – Premda većina autora još uvijek smatra da je jedan od osnovnih ultrasonografskih znakova portalne hipertenzije progresivna dilatacija portalne vene (3–5), čini se da se



Slika 1 – Vrijednosti promjera portalne vene u kontrolnoj i eksperimentalnoj skupini ispitanika te u podgrupama eksperimentalne

Fig. 1 – Values of portal vein diameter in control and experimental groups of subjects and in experimental subgroups

Legenda:
Legend:

- | | |
|---|---|
| KS – kontrolna skupina
control group | IV – dekompenzirana ciroza jetre
decompensated liver cirrhosis |
| ES – eksperimentalna skupina
experimental group | V – ciroza jetre bez znakova aktivnosti ili dekompenzacije
liver cirrhosis without sings of activity or decompensation |
| I – kronični perzistentni hepatitis
chronic persistant hepatitis | VI – Steatoza jetre
liver steatosis |
| II – kronični aktivni hepatitis
chronic active hepatitis | |
| III – aktivna ciroza jetre
active liver cirrhosis | |

promjer portalne vene ipak ne može uzeti kao jedan od osnovnih i pouzdanih pokazatelja postojanja portalne hipertenzije (6). Naime, već su Bolandi i suradnici (7) pokazali da svega 48% bolesnika s dokazanom portalnom hipertenzijom ima vrijednosti promjera portalne vene veće od 13 mm. Naši rezultati pokazuju da se vrijednosti promjera portalne vene u zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnim difuznim bolestima jetre nisu značajnije razlikovale. Sasvim je očito da navedeni rezultati zahtijevaju dodatni komentar.

Sudeći prema našim rezultatima u bolesnika s kroničnim difuznim bolestima jetre i bolesnika s dokazanom portalnom hipertenzijom ne dolazi do povećanja u promjeru portalne vene. Razlog tome primarno treba tražiti u nekoliko osnovnih

činjenica. U prvom redu to je postojanje izrazito bogate intersekcije intra i ekstrahepatalnog protoka portalne vene te značajna regurgitacija krvi u splahnjički bazen (8). Naime, otvaranjem portosistemskih kolaterala dolazi do šantiranja krvi u sistemski venski optok što u osnovi rezultira dekompresijom portalnog venskog sustava. Samo u rijetkim slučajevima postojanja portalne hipertenzije može doći do aneurizmatškog proširenja portalne vene što najvjerojatnije predstavlja posljedicu nenastajanja portosistemskih kolaterala (9). Na drugoj strani, relativno veliko značenje bi mogao imati i nalaz da je tlak u sistemu portalne vene kako u normalnim uvjetima tako i u uvjetima portalne hipertenzije relativno nizak tako da se portosistemske kolaterale otvaraju već pri relativno niskim tlakovima od oko 15

mmHg. Upravo zbog svega navedenog skloni smo pretpostaviti da u sistemu portalne vene ne dolazi do većeg povećanja tlaka koji bi mogao dovesti do značajnije dilatacije portalne vene.

Provedeno ispitivanje je pokazalo da ne postoje značajne razlike između vrijednosti promjera portalne vene u zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnim difuznim bolestima jetre. Promjer portalne vene se sudeći prema našim rezultatima ne bi trebao uzimati kao vjerodostojni ultrasonografski pokazatelj postojanja portalne hipertenzije, odnosno kronične difuzne bolesti jetre.

Sažetak

Ispitivan je promjer portalne vene ultrazvučnom metodom u 99 zdravih ispitanika i 55 bolesnika s histološki dokazanom kroničnom difuznom bolesti jetre. U 15 bolesnika prisutnost portalne hipertenzije bila je dokazana mjerenjem zabrtvljenog tlaka u hepatalnoj veni (WHVP). Promjer portalne vene u skupini ispitanika iznosio je 11.0 ± 1.25 mm, dok je u eksperimentalnoj skupini koju su sačinjavali bolesnici s histološki potvrđenom kroničnom difuznom bolesti jetre promjer portalne vene iznosio 10.8 ± 1.48 mm. Nije postojala statistički značajna razlika između promjera portalne vene u zdravih ispitanika i bolesnika s kroničnim difuznim bolestima jetre ($p > 0.05$). Promjer portalne vene ne predstavlja pouzdan znak postojanja portalne hipertenzije.

Literatura

1. Weill F. Ultrasonography of digestive diseases. London: CV Company, 1982: 39–41.
2. Burns P, Taylor K, Blei AT. Doppler flowmetry and portal hypertension. *Gastroenterology* 1987; 92: 824–6.
3. Zoli M, Marchesini G, Cordiani MR et al. Echo-doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects. *J Clin Ultrasound* 1985; 14: 429–35.
4. Ozaki CF, Anderson JC, Lieberman RP, Rikkers LF. Duplex ultrasonography as a noninvasive technique for assessing portal haemodynamics. *Am J Surg* 1988; 155: 70–4.
5. Reynolds TB. Portal hypertension. V: Schiff L ed. *Diseases of the liver*. Philadelphia: JB Lipincott Company, 1975: 330–3.
6. Hill M, Dach JL, Shawker TH. Ultrasonography in portal hypertension. *Clin Gastroenterol* 1985; 14: 83–104.
7. Bolondi L, Caletti GC, Ferrentino G et al. Ultrasonographic findings in portal hypertension: correlation with the presence and the size of esophageal varices.
8. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167–72.
9. Vine HS, Sequeira JC, Widrich WC, Sarks BA. Portal vein aneurysm. *Am J Roentgenol* 1979; 132: 557–60.

Adresa autora: Doc dr sci. Ante Bilić, Hepatogastroenterološki odjel, Opća bolnica »Dr Josip Kajfeš«, 41000 Zagreb, P. Miškine 64

KORELACIJA SONOGRAFSKOG I PATOANATOMSKOG NALAZA KOD AFUNKCIONALNOG BUBREGA

CORRELATION OF SONOGRAPHIC STUDIES AND PATHOLOGIC FINDINGS IN THE DIAGNOSIS OF FUNCTIONLESS KIDNEY

Karapavlović M, Stojkov J, Trkuljić S.

Abstract – Sonographic examination was performed prospectively in 24 patients with radiographic nonvisualization of the kidney. The distinct ultrasonic images of various conditions causing renal exclusion were described. When comparing presurgical sonographic results with pathologic findings, identical diagnoses were established in 12 cases with obstructive uropathy. Our study indicates that sonography is the method of choice with a high degree of accuracy in the diagnosis of obstructed kidney. In cases with scarring renal atrophy, noncharacteristics sonographic changes were found. The correlation of pathologic findings in cases with chronic atrophic pvelonephritis, renal tuberculosis and renal vein thrombosis is discussed. In the preoperative evaluation of these conditions, sonography has showed a low degree of accuracy. Small end – stage kidney showed the same changes in renovascular disease and chronic renal infection. It is impossible to evaluate the origin of certain atrophic process either sonographically or pathologically.

UDC: 616.61-006.64-076:534-8

Key words: kidney insufficiency, ultrasonic diagnosis

Profess paper

Radiol lugosl 1990; 24: 55–60.

Uvod – više od jedne decenije nefrosonografija je inicijalna metoda pregleda u dijagnostičkom postupku kod urografski verifikovane unilateralne renalne afunkcije (URA). Utvrđivanje uzroka sekretorne afunkcije na ekskretornoj urografiji može biti od vitalne važnosti. I bez primene radiono–invazivnih metoda nefrosonografijom se često postiže definitivna dijagnoza. Sonografska manifestacija afunkcionalnog bubrega u literaturi je opisivana rjeđe i to na retrospektivan način (1, 2). Stoga smo preduzeli prospektivno sonografsko ispitivanje bolesnika sa utvrđenom URA. Preoperativno je rađena detaljno sonografska analiza, a odmah postoperativno urađena je komparacija sa patoanatomskim nalazom.

Svrha našeg rada je da se odrede mogućnosti nefrosonografije u detekciji različitih patoloških stanja i utvrdi pouzdanost u korelaciji sa operativno–patoanatomskim nalazom.

Materijal i metode¹ – U 3,5 godišnjem periodu (od oktobra 1985 do marta 1989 godine) prospektivno je istraživana ultrasonografska manifestacija URA kod 24 bolesnika. Starosna zastupljenost bila je od 29 do 75 godina (13 žena i 11 muškaraca) a prosečna starost iznosila je 52

godine. Na ekskretornoj urografiji sa prolongiranim tehnikom pregleda i nefrotomografijom kod svih je nađeno potpuno odsustvo kontrasta u pelveoekeliksnom prostoru. Kod 17 bolesnika ove grupe takođe je dokazana renalna ekskluzija komplementarnom izotopskom radioreografijom.

Preoperativno kod svih bolesnika je urađena detaljna nefrosonografija na skenerima Toshiba SAL i Aloca SSD sa teal–time i sondama frekvencije od 3,5 i 5 MHz. Pregled je vršen u dorzalnom i lateralnom dekubitusu sa različitim stepenom angulacije, pri završnom i zadržanom inspiriumu. Utvrđivano je najpre prisustvo, zatim oblik i veličina bubrega. Kod 2 bolesnika sa suspektnom agenezijom bubrega i pelvičnom ektopijom, afunkcionalni bubreg je identifikovan sa standardnim skeniranjem na puni mokraćni mehur. Optimalni prikaz morfoloških detalja registrovan je u vidu laminograma na polaroid kameri.

Rezultati – Od ukupno 5376 slučajeva sa operabilnom uropatijom, kod 24 smo dijagnostikovali URA. Sonografska manifestacija afunkcionalnog bubrega i korelacija patoanatomskog nalaza zavisili su od patološkog stanja odgovornog za destrukciju endorenalne anatomije (tabela 1).

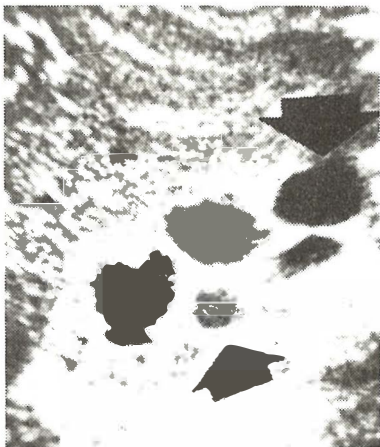
Tabela 1 – Komparacija sonografskih promena sa patoanatomskim nalazom kod 24 pacijenata sa afunkcionalnim bubregom

Table 1– Comparison of sonographic changes with pathologic findings of functionless kidney in 24 patients

Sonografske promene (Broj) Sonographic changes (Number)	Patoanatomski nalaz (broj pacijenata) Pathologic finding (N ^o of patients)
dilatiran pelveokaliks sa tečnom kolekcijom bez odjeka (7)	hidronefroza sa visokom (2) i niskom ureteralnom obstrukcijom (7)
pelvicaliceal dilatation with anechoic collections (7)	hydronephrosis with hig (2) and low (7) ureteral obstruction
dilatiran kolektorni sistem sa ehogenim purulentnim urinom (5) dilated collecting system and ehogenim purulentnim urinom (5)(pyonephros with content of calculi pionefroza sa kalkukozom u gnojnom sadržaju (5) pyonephrosis with content of calculi colicvation and pus (5)
ehogeni pelvis sa parcijalnom kaliektazijom i kalcifikacijama (3) focal caliectasis, parenchymal calcification the pelvis is not seen (3)	tuberkulozni bubreg (3) sa hidrokaliksom i parenhimskim kalcifikacijama tuberculosis renis (3) obliteration of pelvis, hydrocalix, calcification
u malom bubregu proširen pelvis i ožiljno istanjen parenhim (2) small kidney with pelvic dilatation and thinned parenchyma (2)	chronic reflux-pyelonephritis (2): u malom bubregu dilatiran pelvis atrophic reflux–pvelonephritis (2): within the small kidney dilated pelvis
mali, hiperehogeni bubreg nejasnih kontura, uzdužnog promera 3–7 cm. small, hyperechoic kidney, poorly delineated, 3–7 cm in length (4)	ožiljno skvrčen bubreg (3) okluzija bubrežne arterije (1) shrunken kidney with scarring disruption of renal anatomy (3); renal artery occlusion (1)
tumorska masa, jasno ograničene ehogenosti (2), tumorski tromb venerenalis (1) tumor-mass of good demarcation (2) tumor thrombosis of the renal vein (1)	hipernefrom lobarne lokalizacije (2) sa invazijom bubrežne vene (1) localized hypernephroma and tumorinduced renal vein thrombosis (1)

Tabela 2 – Sigurnost nefrosonografije u odnosu na patoanatomski nalaz
Table 2 – The accuracy of sonography compared with pathologic finding

dijagnoza diagnosis	sonografska sonographic	patoanatomska pathologic	% ispravne % correct
obstruktivna nefropatija obstructed kidney	12	12	12/12
tuberkuloza tuberculosis	3	3	3/3
hronični refluks–pielonefritis chronic reflux–pyelonephritis	2	2	2/2
okluzija bubrežne arterije occlusion of the renal artery	0	1	0/1
venska tromboza renalnog malignoma vein thrombosis of renal malignoma	1	2	1/2
ožiljno skvrčen bubreg end–stage small kidney	1	4	1/4
ukupno	19	24	19/24 (88%)



Slika 1a i 1b – Generalizovana hidronefroze: sferične zone bez odjeka iste veličine, komuniciraju sa tečnom kolekcijom pelvisa.

Fig. 1a and 1b – Generalized hydronephrosis: echo-free, spheric areas of the same size, connected with central fluid of the pelvis.

Stepen sonografske sigurnosti bio je uslovljen prirodom oboljenja koja su tabelarno prikazana (tabela 2). Kod 12 slučajeva nađen je bubrežni ureter uredne veličine sa istanjenim parenhimom i difuznom dilatacijom kolektornog sistema. Većini obstruktivnih nefropatija odgovarala je generalizovana dilatacija kaliksa sa kolekcijom tečnosti koja komunicira sa anehoičnom kolekcijom pelvisa. Specifičan sonogram za hidronefrozu registrovan je kod 7 bolesnika sa hidrokalkiksima, sferičnog oblika, iste veličine, bez odjeka (slika 1a i 1b). U 2 slučaja sa visokom ureteralnom stenozom i udruženom superinfekcijom bubrega je imao izgled cistolike šupljine: intra i ekstrarenalni pelvis vrečasto dilatiran sa zbrisanim čašicama (slika 2). Zastojni urin sa razvijenom infekcijom pokazivao je tipični sonogram kod 5 bolesnika sa pionefrozom. U 4 od njih sa purulentnim eksudatom identifikovana je i kalkuloza sa akustičnom senkom. Kod svih 12 slučajeva sono-

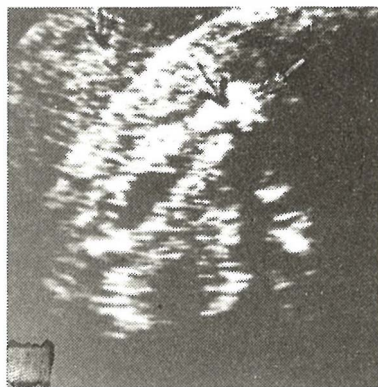


Slika 2 – Pionefroza: sonogram pokazuje kolekciju tečnosti sa odjecima i konkreimentima, koji su maskirani purulentnim eksudatom u intrarenalnom pelvisu, a ekstrarenalno pelvis znatno dilatiran.

Fig. 2 – Pyonephrosis: sonogram demonstrates echoes within infected urine and obscured calculi of intrarenal pelvis. Extrarenal pelvis grossly dilated.

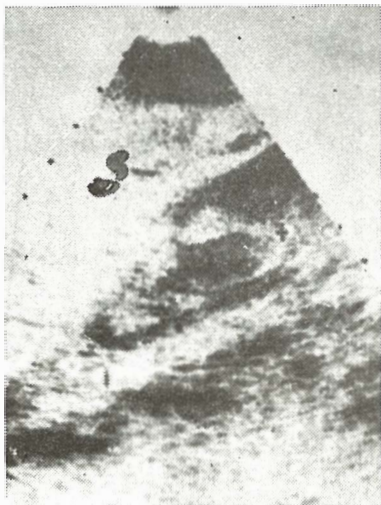
grafske promene bile su identične sa patoanatomskim nalazom. Sonografska senzitivnost kod obstruktivnih nefropatija iznosila je 100%.

Kod 3 slučaja tuberkuloznog bubrega sonografski je registrovana ehogena obliteracija pelvisa sa fokalnom kaliektazijom i parenhimatnim kalcifikacijama (slika 3). Procena ovakvih promena pokazala je pozitivnu podudarnost sa patoanatomskim nalazom. U 6 slučajeva sa atrofičnim skvrčavanjem, sonografski nalaz je pokazivano mali bubrežni ureter grubo povećane ehogenosti sa



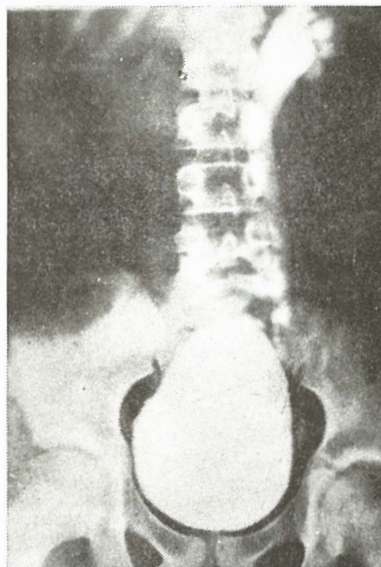
Slika 3 – Tuberkulozni bubrežni ureter. Horizontalni sonogram prikazuje nekoliko kalcifikacija u reduciranom parenhimu i parcijalnu kaliektaziju

Fig. 3 – Renal tuberculosis. Transverse scan shows several calcifications scattered within scarring parenchyma and focal caliectasis.



Slika 4a – Kronični refleksni pielonefritis: mali bubreg, nepravilnih kontura sa atrofičnim parenhimom i dilatiran pelvisom.

Fig. 4a – Chronic reflux-pyelonephritis: kidney irregularly delineated with hyperechogenic parenchyma and dilated pelvis.



Slika 4b – Mikcioni cistogram istog pacijenta pokazuje masivan veziko-renalni refleks afunkcionalnog bubrega.

Fig. 4b – Micturating cystogram in the same patient demonstrates massive vesico-renal reflux into the functionless kidney.

nepravilnostima u konturi, uzdužnog promera od 3 – 6 cm. Kod 2 slučaja sonografski je dijagnostikovani hronični refleksni pielonefritis uz pomoć mikcione cistografije na kojoj je dokazan masivni veziko-renalni refleks (slika 4a i 4b). Mali, ožiljno retrahovan bubreg nađen je kod preostalih 4 bolesnika, koji su bolovali od dugotrajne hipertenzije ili dijabetesa. U ovim slučajevima se metaboličkim ili sistemnim oboljenjem, najverovatnije su sekundarne renalne angopatije bile odgovorne za ožiljnu destrukciju bubrega. Patoanatomski je utvrđena okluzija bubrežne arterije samo u jednom od ovih slučajeva i to kod bolesnika sa pelvičnom ektopijom i hipertenzijom.

URA sa tumorskim tromboziranjem bubrežne vene kod 2 slučaja sonografski je nađena lokalizovana tumorska masa, jasno ograničena. U jednom slučaju od njih registrovali smo ehogeni tromb u proširenoj bubrežnoj veni.

Od ukupno 24, kod 19 bolesnika utvrdili smo specifičnu sonografsku dijagnozu. Ukupna sonografska sigurnost iznosila je 88%.

Diskusija – iz naših rezultata proizilazi da samo obstruktivna nefropatija pokazuje značajnu korelaciju sonografskih promena i operativno-patoanatomskog nalaza. Identična dijagnoza utvrđena je kod svih slučajeva sa hidronefrozom i

pionefrozom. Visok stupanj sonografske senzitivnosti kod urinarnih obstrukcija navode takođe i drugi autori (3, 4, 5). Hidronefroza sonografski može biti maskirana masivnom renalnom kalkulozom, te se dilatacija pelveokaliksa teško ili nikako ne prikazuje (3). U diferenciranju hidronefroze od pionefroze nefrosonografija pokazuje veliku pouzdanost – prema Subramanyam-u (6) ona iznosi preko 90%, što se slaže sa našim nalazom. Dugotrajna obstrukcija udružena sa infekcijom nađena je kod 5 bolesnika sa pionefrozom. U 2 od njih sonografski nismo identifikovali sitne konkremete, koji su patoanatomski utvrđeni u dilatiranom pelveokalixsu sa gustim gnojnim sadržajem. U ehogenom purulentnom eksudatu sonografska detekcija kalkulusa je otežana, mada se pažljivim i aktivnim traženjem može prikazati (6).

URA kod bubrežne tuberkuloze sonografski pokazuje pozitivnu korelaciju sa patoanatomskim nalazom. Kod svih naših slučajeva identifikovane su parenhimatozne kalcifikacije, fokalne kaliektazije i retrahovan pelvis visoke ehogenosti. Ovakav nespecifičan sonogram viđa se i kod tumorskih lezija i drugih bubrežnih infekcija (7). Detalji u nekalcificiranim delovima bubrega kao i »puttvlake« – homogene kalcifikacije sonografski se teže uočavaju (8).

Hronični atrofični pielonefritis sonografski smo dijagnostikovali kod 2 slučaja sa vezikoureteralnim refluksom na strani afunkcionalnog bubrega. Sonografski, u malom bubregu sa hiperehogenim parenhimom viđen je dilatiran pelvis, što je patoanatomski potvrđeno. U odraslo doba masivni veziko-renalni refluks najčešće iščezava, te se urografski teže dokazuje. U 80% refluksni pielonefritis se završava ožiljnim skvrčavanjem sa neobstruktivnom dilatacijom pelvisa (9). Hronična ascendencija mikroba preko pelveokaliksa penetrira i u tubularni sistem. Fibroznim skvrčavanjem parenhima redukuju se i vaskularne strukture što ubrzava renalnu atrofiju.

U literaturi srećemo izveštaje o niskoj sonografskoj senzitivnosti u identifikaciji hroničnog pielonefritisa sa nespecifičnim sonogramskim izgledom (10, 11). Sličan sonogram pokazuje atrofični proces kod renalnih angiopatija, kao što je smanjena arteriska perfuzija kod hipertenzije i ishemične bolesti bubrega. Slično arteriolarnoj nefrosklerozi, sa okluzijom glavne bubrežne arterije razvija se masivna infarkcija parenhima i proliferacija veziva, što se sonografski manifestuje nekarakterističnom retrakcijom bubrega visoke ehogenosti (12).

Kod 4 naša slučaja sa malignom hipertenzijom i dijabetesom, bez kliničko-anamnestičkih podataka o bubrežnoj infekciji, za ožiljno skvrčavanje mogle su biti odgovorne vaskularne nefropatije. Venska tromboza, česta komplikacija sistemske bolesti, sa fibroznom sanacijom hemoragičnog infarkta, ne retko dovodi do ožiljne retrakcije bubrega. Ni u jednom od ovih slučajeva nismo sonografski registrovali trombu bubrežne vene, koji se od tumorskog tromba ne može razlikovati (13).

Od 2 slučaja sa renalnim malignomom, kod jednog je sonografski vizualiziran tumorski tromb u bubrežnoj veni. Sa detekcijom venske tromboze moguća je specifična sonografska dijagnoza (13, 14). Hipernefrom, najčešći malignom bubrega, već u ranom stadijumu invadira tanke venske zidove sa lokalnom i udaljenom hematogenom diseminacijom (14). Kod oba naša slučaja patoanatomski je nađena začepljena vena renalis sa tumorskim trombom, što je uzrokovalo renalnu ekkluziju.

Kod bolesnika sa pelvičnom ektopijom, koja je nepodesna za ultrazvučnu analizu, nismo našli specifičan sonogram skvrčenog bubrega. Usled malrotacije vaskularnog stabla i procesa tromboziranja bila je moguća okluzija bubrežne arterije, koja je patoanatomski utvrđena.

Zaključak – Nefrosonografija je limitiranih mogućnosti u definisanju specifične dijagnoze kod sekundarno skvrčenog bubrega. Kod obstruktivnih uropatija pokazuje visok stepen senzitivnosti sa specifičnim sonografskim promenama. Ukupna sonografska pouzdanost sa blizu 90% ukazuje na značajnu dijagnostičku vrednost ehosonografije u procenivanju uzroka renalne ekkluzije.

Sažetak

Izvedeno je prospektivno ispitivanje ehosonografijom afunkcionalnog bubrega kod 24 pacijenta. Opisan je sonografski izgled kod različitih patoloških stanja, koja su uzrokovala »nemi« bubreg na ekskretornoj urografiji. Komparacijom sa patoanatomskim nalazom, kod 12 slučajeva sa obstruktivnom uropatijom utvrđena je značajna korelacija sonografskih promena i postoperativnog nalaza i visok stepen sigurnosti nefrosonografske dijagnostike. Kod slučajeva sa atrofičnim hroničnim pielonefritsom, bubrežnom tuberkulozom i renalnim angiopatijama nađen je pozitivna korelacija između sonografskog i patoanatomskog nalaza, Sonografska promena kod ovakvih oboljenja pokazuje manji stupanj pouzdanosti. Nađene promene kod sekundarno skvrčenog bubrega identične su i kod hronične inekcije i kod renovaskularne bolesti: prirodno atrofičnog procesa nije moguće odrediti niti sonografski niti patoanatomski.

Literatura

1. Sanders R. The place of ultrasonography in the examination of kidney not seen on excretory urography. *J Urol* 1975; 114: 813–25.
2. Marangola JP, Bryan PJ, Azimi F. Ultrasonic evaluation of the unilateral nonvisualized kidney. *AJR* 1976; 126: 853–61.
3. Mascatelo V. Ultrasonographic evaluation of obstructed kidney. *AJR* 1977; 129: 113–20.
4. Elenbogen PH, Scheible FW, Talner LB. Sensitivity of sonography in detecting urinary tract obstruction. *AJR* 1978; 130: 737–43.
5. Ralls PW. Severe hydronephrosis and cystic renal disease: ultrasonic differentiation. *AJR* 1980; 134: 473–5.
6. Subramanyam B, Bosniak M. Sonography of pyonephrosis: a prospective study. *AJR* 1983; 140: 991–3.
7. Shaffer R. Sonography of tuberculous kidney. *Urology* 1983; 22: 209–11.
8. Premkumar A, Lattimer J. CT and sonography of advanced urinary tract tuberculosis. *AJR* 1987; 148: 65–9.
9. Kesler R, Altman D. Sonographic detection of vesicoureteral reflux. *AJR* 1982; 138: 1033–9.
10. Rosenfield AT, Siegel NJ. Ultrasonic characteristic of chronic atrophic pyelonephritis. *AJR* 1979; 132: 47–8.
11. Rosenfield AT, Siegel NJ. Renal parenchymal disease: pathologic – sonographic correlation. *AJR* 1981; 137: 793–8.
12. Erwin B et al. Renal infarction appearing as an echogenic mass. *AJR* 1982; 138: 759–61.
13. Rosenberg E et al. Ultrasonic diagnosis of renal vein thrombosis. *AJR* 1980; 134: 35–8.

14. Thomas J, Bernardino M. Tumor – induced renal vein thrombosis: sonographic detection. AJR 1981; 136: 75–9.

Adresa autora: Karapavlović Dr. M. radiolog, Kliničko-bolnički centar »Kikinda«, Nemanjina 3, 23300 Kikinda

EUROPEAN SCHOOL OF ONCOLOGY
MILANO

INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

FIRST ANNOUNCEMENT

RARE TUMORS SYMPOSIUM: BURKITT-LIKE LYMPHOMA IN CENTRAL EUROPE

OCTOBER 18–19th, 1990
LJUBLJANA, YUGOSLAVIA



INFORMATION AND REGISTRATION: BLL Organizing Committee,
Ms. Olga Shrestha, Institute of Oncology, Zaloška 2,
61000 Ljubljana, Yugoslavia. Tel. 061-327 955

NUKLEARNO-MEDICINSKA DIJAGNOSTIKA SUDECKOVOG SINDROMA

NUCLEAR MEDICINE DIAGNOSTICS OF SUDECK'S SYNDROME

Todorović-Tirnanić M,* Stanković Dj,** Todorović V,* Glišić R,** Sekulić D.**

Abstract – The aim of this paper was to establish the capability of early diagnostics of Sudeck's syndrome (posttraumatic variant of reflex sympathetic dystrophy) by nuclear medicine method, in the phase when radiographic findings were still negative or doubtful.

Fifteen adult patients with proved Sudeck's syndrome were presented. All of them had normal laboratory findings. Radiographic and scintigraphic examinations were performed with 2-6 day interval between them. TECHNICARE's large field of view gamma camera equipped with GAP collimator was used for ^{99m}Tc-DPD bone scintigraphy, 300.000 counts delayed images of the affected and contralateral extremities were obtained simultaneously. A positive scintigraphic finding implied the presence of increased periarticular activity in all of the joints of distal part of the involved extremity. The condition for positivity of the radiographic finding was patchy osteopeny on the bones of corresponding locations.

The sensitivity of radiographic examination was lower, compared to scintigraphy. The advantage of nuclear medicine method was more convincing when only the group of patients with acute stage of Sudeck's syndrome was concerned.

UDC: 616.839-009.5

Key words: Sudeck's atrophy-radionuclide imaging

Orig sci paper

Radiol jugosl 1990; 24: 61–4.

Uvod – Godine 1900-te Sudeck (1) je dao prvi opis ovog sindroma, naglasivši izraženu osteoporozu do koje dolazi nakon povrede mekih tkiva. U novijoj literaturi Sudeckov sindrom se smatra posttraumatskom varijantom simpatičke refleksne distrofije (2,3). Najčešće nastaje kao komplikacija različitih trauma, promrzlina, opekotina, flegmona, kao izraz poremećene cirkulacije i razmene materija tog predela. Smatra se da u osnovi leži abnormalna aktivnost simpatičkog nervnog sistema (4).

U toku razvoja Sudeckovog sindroma uočavaju se tri klinička stadijuma: akutni, distrofični i atrofični. U akutnom stadijumu dominira bol, koji je spontan i jači od onog izazvanog inicijalnom povredom. Ima gorući ili kontinuiran karakter. Pojačava se pri dodiru i pokretanju ekstremiteta. Izraženi su vazomotorni poremećaji, koji čine lokalizovani pseudo upalni sindrom. Otok, za razliku od posttraumatskog, progredira. U distrofičnom stadijumu izraženije su trofične promene kože, koja je hladna, hiperhidrotična, sa cijanozom ili mrežastom prošaranošću. Edematozna tkiva postaju čvršća, indurirana. Dolazi do gubitka dlaka, a nokti su poprečno izbrazdani i lomljivi. Radiografije pokazuju mrljastu osteopeniju. U trećem (atrofičnom) stadijumu nastaje

atrofija kože, koja postaje tanka, sjajna. Dolazi do kontraktura i ukočenosti zglobova. Radiografije pokazuju izraženu demineralizaciju (1, 2, 3, 4).

Osnovni faktor u uspešnom lečenju Sudeckovog sindroma je rana dijagnoza, za koju se od 1976. godine (2) pored kliničke slike i radiografije koristi i trofazna scintigrafija skeleta.

Cilj ovog rada je utvrđivanje mogućnosti rane dijagnostike Sudeckovog sindroma nuklearno-medicinskom metodom, u fazi kada je radiografski nalaz još uvek negativan ili nepouzdan.

Materijal i metode – U radu je korišćena »Technicare« – ova gama kamera »Omega 500«, širokog vidnog polja oblika pravougaonika (UFOV=36,8 x 50,87 cm) i LEAP kolimator sa paralelnim otvorima. Dva sata nakon intravenske aplikacije dijagnostičke doze ^{99m}Tc-DPD-a, rađeni su ciljani snimci šaka sa podlakticama, odnosno stopala sa potkolenicama, postavljenim tako da se istovremeno prikazuju obe palmarne ili dorzalne strane šaka, odnosno plantarne strane stopala. Sakupljano je 300K impulsa po slici. Nakon toga nastavljan je kompletan pregled kostnog sistema pacijenta.

U periodu od 23.2. – 13.6.1988. godine pregledano je 15 pacijenata sa Sudeckovim sindromom (tabela 1), i to 9 muškaraca i 6 žena. Pacijenti su imali od 25–72 godine (prosečno 51,3 godine). U 10 slučajeva je zahvaćen ekstremitet bila ruka, a u 5 noga. Svi, izuzev jednog pacijenta sa kontuzijom desne šake, su imali frakturu kao precipitirajući etiološki faktor. Četiri pacijenta sa frakturama u predelu donjih ekstremiteta bila su podvrgnuta operativnoj intervenciji, 1 skeletnoj trakciji, dok je u preostalih 9 izvršena samo imobilizacija povređenog ekstremiteta. Svi pacijenti su u vreme ispitivanja imali laboratorijske nalaze u granicama normale. Deset pacijenata je bilo u prvog a 5 u drugoj kliničkoj fazi Sudeckovog sindroma. U razmaku od 2–6 dana rađene su radiografija i scintigrafija skeleta.

Uslov za pozitivnost scintigrafskog nalaza bilo je prisustvo pojačanog nakupljanja radiofarmaceutika u radiokarpalnom, interkarpalnim, karpometakarpalnim, metakarpofalangealnim i interfalangealnim zglobovima šake, odnosno odgovarajućim zglobovima na stopalu. Pozitivni nalazi su obeležavani znakom »+« i stepenovani po kriterijumu Holdera i saradnika (5). U zavisnosti od izraženosti pozitivnog nalaza, upisivan je jedan, odnosno dva ili tri plusa.

Radiografije su dobijene na »Siemens«-ovom aparatu »Undistat« iz 1985. godine. Interpretirao ih je radiolog. Pozitivan radiografski nalaz je podrazumevao prisustvo mrljaste osteopenije u kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta. Označavan je sa jednim, dva ili tri plusa, zavisno od izraženosti promena na kostima.

Table 1 – Clinical characteristics, radiographic and scintigraphic findings in patients with Sudeck's syndrome

Patient	Age (yr)	Sex	Precipitating factor	Affected extremity	Immobilization (wk)		Trauma-examination period (wk)	Symptoms duration (wk)	Radiographic findings	Scintigraphic findings	Clinical stages
					R	L					
1 BM	54	F	FRACT.	RL	+ 9	19	29	23	+++	0	II
2 SM	25	M	FRACT.	R	+ 5		8	8	+	+++	I
3 MD	51	M	FRACT.	L	+	19	65	47	++	+	II
4 PM	53	M	FRACT.	L	0	22	25	3	0	+++	I
5 RO	40	F	FRACT.	L	+	6	14	14	++	+++	II
6 VR	61	M	CONTUSIO	R	0 0		5	5	+	+++	I
7 IM	39	M	FRACT.	L	0	5	15	11	+	+	I
8 MD	37	M	FRACT.	L	0	45	6	6	+	++	I
9 MŽ	45	M	FRACT. REFRACT.	L	0	5	24 10	24	++	+	II
10 SS	65	M	FRACT.	L	0	45	8	4	0	++	I
11 MT	62	M	FRACT.	L	0	4	7	3		+	I
12 PV	72	F	FRACT.	L	0	6	7	7	+++	+++	II
13 MD	59	F	FRACT.	R	0 4		8	4		+++	I
14 MJ	58	F	FRACT.	L	0	4	16	16	+	++	I
15 BD	49	F	FRACT.	L	0	75	8	8	+	+++	I

* indefinite finding, and finding on the limit between two existing levels of expressiveness of the positive finding

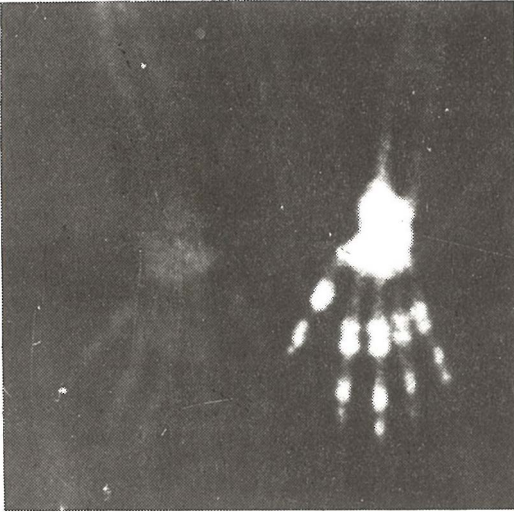
Dužina perioda imobilizacije je u pacijenata sa prvim stadijumom Sudeckovog sindroma iznosila prosečno 6 nedelja, dok je u drugom bila 12 nedelja. Period od nastajanja simptoma do snimanja je za akutni stadijum iznosio prosečno 6,8 nedelja, a za distrofični 23 nedelje (tabela 2).

Table 2 – Immobilization periods and symptom duration in our group of patients with Sudeck's syndrome (first and second stage)

Clinical stage	Immobilization period (wk)	Symptoms duration (wk)
I	6 (4–22)	6,8 (3–16)
II	12 (6–19)	23 (7–47)
I + II	8 (4–22)	12 (3–47)

Rezultati – Na dobijenim scintigramima se veoma jasno uočava tipičan izgled periartikularno povišene aktivnosti u distalnom delu zahvaćenog ekstremiteta (slike 1 i 2). Scintigrafski nalazi su bili pozitivni u 14 od ukupno 15 pacijenata.

Negativan nalaz je imala samo jedna pacijentkinja, čiji je klinički aspekt odgovarao drugoj (distrofičnoj) fazi Sudeckovog sindroma. Prisustvo »mrljaste osteopenije« u kostima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta konstatovao je na dobijenim radiografijama u 11 pacijenata (tabela 1). Radiografski nalaz je bio negativan u 2 pacijenta, a neodređen takođe u 2 pacijenta. Sva 4 pacijenta su bila u prvom (akutnom) stadijumu Sudeckovog sindroma.



Slika 1 – Odloženi scintigram šaka sa podlakticama. Sudeckov sindrom nastao nakon frakture levog radijusa
Fig. 1 – Bone scan—delayed image of the hands and forearms. Sudeck's syndrome due to fracture of the left radius.



Slika 2 – Odloženi scintigram stopala (plantarni aspekt). Sudeckov sindrom nastao posle frakture desne tibije.
Fig. 2 – Bone scan—delayed image of the foot (plantar view). Sudeck's syndrome due to fracture of the right tibia.

Diskusija – Mada je većina autora koristila trofaznu scintigrafiju kostnog sistema (2, 4, 5, 6, 7, 8), u ovoj studiji su rađeni samo odloženi snimci, s obzirom da gotovo svi ukazuju na izrazito veću senzitivnost odloženih scintigrama u poređenju sa radionuklidnim angiogramom i »blood-pool« slikom (96% : 45% : 52%) (5).

Prilikom interpretacije scintigrafskih nalaza korišćen je nešto strožiji kriterijum, opisan u radu



Slika 3 – Odloženi scintigram šaka sa podlakticama u pacijenta sa frakturom levog radijusa (bez Sudeckovog sindroma)

Fig. 3 – Bone scan—delayed image of the hands and forearms in a patient with left radius fracture (without Sudeck's syndrome).

Holdera i saradnika (5, 6). U skladu sa njim nalaz jedne pacijentkinje ocenjen je kao negativan, mada bi po uslovima koje postavljaju Kozin i saradnici (7) mogao da bude prihvaćen kao pozitivan.

Treba imati u vidu da su svi naši pacijenti (izuzev jednog sa kontuzijom šake) bili imobilizovani od 4–22 nedelje, i da mrljasta osteopenija nije patognomonična za Sudeckovu atrofiju, već se javlja i posle imobilizacije (unutar 4–8 nedelja pod gipsom) (4). Period imobilizacije je u grupi sa drugim kliničkim stadijumom oboljenja bio znatno duži od onog u pacijenata sa prvim stadijumom, pa je možda i to jedan od razloga izraženijih promena na njihovim radiografijama. Tome svakako doprinosi i uzrast pacijenata (prosečno više od 50 godina). I pored toga, senzitivnost radiografskog pregleda u našem ispitivanju bila je niža u poređenju sa scintigrafijom. Prednost nuklearno-medicinske metode je još ubedljivija kada se posmatra samo grupa pacijenata u akutnom stadijumu oboljenja. Mada je naša ispitivana grupa relativno mala, dobijeni podaci se slažu sa onima kod Holdera i saradnika, koji su na većoj grupi pacijenata sa istim oboljenjem dobili senzitivnost od 96% (5).

U lečenju Sudeckovog sindroma u našem Medicinskom centru se primenjuje medikofizikalni tretman. Pacijenti u akutnoj fazi oboljenja svakodnevno (u toku 15 dana) dobijaju miacalcic-calcitonin-Sandoz, 100i.j. i.m. (intramuskularno), a zatim još 15 injekcija tri puta nedeljno. Od

fizikalnog tretmana se primenjuju kriomasaža, kineziterapija i elektrotretman.

Zaključak – Scintigrafija skeleta je korisna metoda u ranoj dijagnostici Sudeckovog sindroma, jer otkriva oboljenje u početnom stadijumu, kada je radiografski nalaz još uvek negativan ili nepouzdan. Nesumnjiv je i klinički značaj ove metode, pošto uspeh terapije i trajanje radne nesposobnosti zavisi od vremena postavljanja dijagnoze i početka odgovarajuće terapije. Ranim prepoznavanjem oboljenja izbegava se neadekvatna terapija, koja ga po pravilu otežava i produžava. Bez dodatnog ozračivanja pacijenta dobija se uvid u stanje kompletnog kostnog sistema, što je takođe prednost u odnosu na radiografsko ispitivanje.

Sažetak

Cilj rada je utvrditi mogući rane dijagnostike Sudeckovog sindroma (posttraumatske varijante simpatičke refleksne distrofije) nuklearno-medicinskom metodom, u fazi kada je radiografski nalaz još uvek negativan ili neodređen.

Prikazano je 15 odraslih pacijenata sa Sudeckovim sindromom. Svi su imali laboratorijske nalaze u granicama normale. U razmaku od 2–6 dana izvršeno je radiografsko i scintigrafsko ispitivanje. Za ^{99m}Tc -DPD scintigrafiju korišćena je TECHNICARE-ova gama kamera širokog vidnog polja sa GAP kolimatorom. Sakupljano je 300.000 impulsa po slici. Rađeni su odloženi snimci zahvaćenog i kontralateralnog ekstremiteta. Pozitivan scintigrafski nalaz je označavao prisustvo povišene periartikularne aktivnosti u svim zglobovima distalnog dela zahvaćenog ekstremiteta. Uslov za pozitiv-

nost radiografskog nalaza je bilo prisustvo mrljaste osteopenije u kostima odgovarajućih lokacija.

Senzitivnost radiografskog ispitivanja je bila niža u poređenju sa scintigrafijom. Prednost nuklearno-medicinske metode je još ubedljivija kada se posmatra samo grupa pacijenata u akutnom stadijumu Sudeckovog sindroma.

Literatura

1. Sudeck P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. Arch Klin Chir 1900; 62: 147–56.
2. Kozin F, Genant HK, Bekerman C, McCarty DJ. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. Am J Med 1976; 60: 332–8.
3. Schwartzman RJ, McLellan TL. Reflex sympathetic dystrophy. A review. Arch Neurol 1987; 44: 555–61.
4. Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. Bull Rheum Dis 1986; 36: 1–8.
5. Holder LE, Mackinnon SE. Reflex sympathetic dystrophy in the hands: clinical and scintigraphic criteria. Radiology 1984; 152: 517–22.
6. Maurer AH, Holder LE, Espinola DA. Three phase radionuclide scintigraphy of the hand. Radiology 1983; 146: 761–75.
7. Kozin F, Soin JS, Ryan LM, Carrera SF, Wortmann RL. Bone scintigraphy in the reflex sympathetic dystrophy syndrome. Radiology 1981; 138: 437–43.
8. Gaucher A, Tonnel F, Aussedat R, Hocquard C, Pere P. L'angioscintigraphie osseuse dans les algodystrophies sympathiques réflexes (lettres). Presse Med 1986; 15: 1928.

Adresa autora: Dr Mila Todorović–Tirnanić, Služba za nuklearnu medicinu, Medicinski centar »Milivoje Stojković–Mića«, Knez Mihajlova 51, 11300 Smederevo.

MOLEKULARNI MEHANIZMI REZISTENCIJE NA KEMOTERAPIJSKE AGENSE

MOLECULAR MECHANISMS OF CHEMOTHERAPEUTIC DRUG-RESISTANCE

Osmak M.

Abstract – A major obstacle to effective cancer therapy is the development of drug resistance. This review deals with the molecular mechanisms involved in the development of drug resistance: plasma membrane changes, elevated levels of protective molecules (glutathione, glutathione transferases, glutathione peroxidases, metallothionein), changes in drug metabolism, alteration in the binding to target enzyme, gene amplification of the target enzyme, altered removal or increased tolerance of DNA damage, as well as the development of typical or atypical multidrug resistance due to overexpression of membrane P-glycoprotein producing gene or decreased topoisomerase II catalytic and cleavage activity.

UDC: 616-006.6-085:615.277.3.015.8

Key words: neoplasms–drug therapy, drug resistance

Review paper

Radiol lugosl 1990; 24: 65–70.

Uvod – Glavna prepreka uspješnoj kemoterapiji tumora je razvoj rezistencije na lijekove. Mala populacija malignih stanica može preživjeti tretman letalnim dozama citotoksičnih agensa, te postati rezistentna na njih. Prvi rezultati o rezistenciji u kliničkom tretmanu zabilježeni su 1948. godine (1). S. Farber, koji je i započeo modernu eru tretmana tumora kemijskim agensima, prvi je uočio, da pacijenti oboljeli od raka postaju s vremenom otporni na dalju terapiju, te da je remisija kod takvih pacijenata privremena. Mada je rezistencija na kemoterapeutike zapažena već prije više od četrdeset godina, tek posljednjih godina upoznavaju se i razjašnjavaju mehanizmi nastanka rezistencije na molekularnoj razini.

Rezistencija stanica raka na citotoksične agense može biti, obzirom na porijeklo, dvojaka. Otpornost na citotoksične agense može nastati u doba same maligne transformacije, to jest u doba stvaranja tumorskih stanica. Tumori sa takvim stanicama obično su otporni na kemoterapeutike i imaju najlošiju prognozu. Otpornost na citostatičke agense može biti posljedica tretmana tumora citostaticima. Takvi tumori na početku terapije reagiraju na kemoterapiju, da bi nakon remisije postali otporni na istu vrstu terapije.

Podaci o tome, na koji način stanice mogu postati rezistentne na neki agens dobiveni su iz in vitro eksperimenata. Postepenim izlaganjem preživjelih stanica sve većim koncentracijama istog citotoksičnog agensa dobiva se rezistentna populacija. Analizom bioloških i biokemijskih svojstava takve populacije mogu se spoznati mehanizmi koji su odgovorni za razvoj rezistencije. Danas se sve više u ovoj vrsti istraživanja koriste i tumorske stanice dobivene biopsijom iz pacijenata rezistentnih na terapiju.

Kod stanica koje su nakon tretmana postale rezistentne na određeni agens razlikujemo dva tipa rezistencije. U prvom slučaju stanice postaju rezistentne uglavnom samo na taj agens kojim je izazvana rezistencija. Mehanizmi na koje se to postiže su različiti. Smanjeni unos agensa, povećana inaktivacija spoja ili smanjena aktivacija u aktivnu formu, procjena ciljnog proteina, njegove količine ili afiniteta za takav protein, promjenjen stanični metabolizam ili izmjenjen popravak oštećenja mogu biti uzrok ovog fenomena.

Drugi tip rezistencije naziva se pleiotropna rezistencija ili MDR (od engleskog: multidrug resistance = multipna rezistencija na lijekove). Kod MDR postepenim izlaganjem stanica jednom kemijskom agensu istovremeno se uz otpornost

na taj agens izaziva otpornost na druge, kemijski različite agense (antracikline, vinka alkaloida, epipodofilotoksine – DNA interkalirajuće spojeve).

U ovom pregledu biti će razjašnjeni danas poznati mehanizmi nastanka rezistencije na kemoterapijske agense, te navedeni za njih odgovarajući primjeri.

Uzrok rezistencije stanica na neki agens može biti posljedica promjena u staničnoj membrani sa smanjenim unosom toga agensa ili njegovim ubrzanim uklanjanjem kao posljedicom. Ubrzano uklanjanje agensa karakteristično je za MDR i o njemu će biti više govora u daljnjem tekstu. No smanjena količina nekog kemoterapijskog agensa unutar stanica može imati i drugi uzrok. Citotoksični agensi, kao cis-DDP mogu se vezivati na plazmatsku membranu (2) i inhibirati transportni sistem aminokiselina, kako je pokazano kod stanica humane mijeloične leukemije K562 rezistentnih na cis-DDP (3). Smanjeni unos cis-DDP opažen je i kod drugih tumorskih stanica rezistentnih na cis-DDP, kao na primjer stanica humanog ovarija (4–6), skvamoznog karcinoma (7), mišje leukemije (8, 9). Defektivni transport kroz staničnu membranu može biti uzrok rezistencije i na druge kemoterapijske agense (10, 11).

Rezistencija na neki kemoterapijski agens može biti posljedica povećane količine zaštitnih molekula u stanici i/ili s njima povezanih enzima. Vrlo važna molekula u stanici je glutation (GSH). Glutacion je mala organska molekula, γ -glutamil cisteinil glicin. Većina njenih bioloških funkcija ovisi o tiolnoj grupi na cisteinskom ostatku. GSH u stanicama ima bitnu ulogu u brojnim staničnim procesima uključujući bioreduktivne reakcije, održavanje enzimatskih aktivnosti, transport aminokiselina, kao i zaštita od štetnih oksidativnih radikala i detoksifikacija ksenobiotika. Većina tkiva sadrži GSH. Najviše ga ima u leći, te nešto manje u jetrenim stanicama, koje su ujedno i glavno mjesto biosinteze GSH. Zanimljivo je, da su do sada određene količine GSH u stanicama humanih tumora bile i do 8 puta više nego li u normalnim humanim stanicama ili stanicama glodavaca (12–14). GSH zajedno sa enzimima GSH-transferazom (GST) i GSH-peroksidazom može modificirati kemoterapijski odgovor detoksifikacijom H_2O_2 i/ili organskih peroksida pomoću glutation-peroksidaze, nekataliziranom nukleofilnom reakcijom GSH s ksenobiotičimā, kataliziranim vezanjem GSH na kemijski agens putem GSH-transferaze i aktivacijom određenog agensa u toksične forme pomoću GSH.

Uslijed deplecije glutaciona, to jest smanjenjem njegove koncentracije u stanicama, stanice, uz rijetke iznimke (15) postaju osjetljivije na kemoterapeutike (16). U korelaciji sa time je i nalaz, da su stanice sa povećanom količinom glutaciona otpornije na kemoterapeutike. Tako je, na primjer u stanicama rezistentnim na cis-diklorodiamin platinu (cis-DDP) nađena povećana količina glutaciona (4, 5, 8, 17, 18).

Osim glutaciona, rezistentne stanice mogu imati i/ili povećanu količinu glutacion transferaze (GST). Za ovaj enzim se već duže zna da veže i detoksificira stanične otrove (19, pregledni članak, 20). Vezujući elektrofilne supstance na GSH, GST smanjuje njihovu toksičnost i omogućuje bržu ekskreciju iz stanica. GST su dimerni enzimi. Kod štakora je do sada poznato 10 podjedinica svrstanih u 3 multigenске familije: alfa (podjedinice 1, 2, 8 i 10), pi (podjedinica 7) i mu (podjedinice 3, 4, 6 i 9). GST je nađena u većini tkiva, a u korelaciji je sa količinom GSH u pojedinom tkivu. Najviše je ima u jetri i testesima. Između tkiva postoje velike razlike u distribuciji pojedinih izoenzima. Tako u jetri štakora ima najviše podjedinice 4, u bubregu podjedinice 2, u tankom crijevu podjedinice 7. Slične multigene familije GST nađene su kod ljudi. »Kationske forme« GST imaju 15 podjedinica i odgovaraju klasi alfa štakora, neutralne klasi mu 2 podjedinice, a anionske klasi pi (samo jedna podjedinica – GST – π) (20).

Distribucija podjedinica GST u humanim tkivima slabije je poznata. U hepatokarcinogenezi štakora, podjedinica 7, koja se kod normalne jetre nalazi u manjoj količini, s progresijom prema većoj malignosti hepatoma ipokazuje sve veću aktivnost, pa može služiti kao marker za hepatocelularnu neoplaziju i hepatokarcinom. Humani hepatokarcinomi nemaju GST – π . No u mnogim tumorima humanim nađena je povećana aktivnost GST – π (tumori kolona, želuca, pankreasa, cerviksa, uterusu, pluća ...). Povećane količine GST nađene su i kod stanica rezistentnih na cis-DDP (7, 17, 21).

Glutacion peroksidaza katalizira redukciju potencijalnog toksičnog peroksida u alkohol oksidacijom GSH u disulfid GSSG. GSSG može se reducirati u GSH uz oksidaciju koenzima NADPH u $NADP^+$. Glutacion redoks ciklus bitan je za zaštitu stanica od produkata lipidne peroksidacije (koja se normalno odvija u membranama stanica) (22), te može štiti organizam od agensa koji stvaraju slobodne radikalne i perokside (23). Kod stanica humanog karcinoma dojke rezistentnih na adriamicin nađena je 13 puta veća aktivnost

glutacion peroksidaze nego li kod parentalnih stanica (24).

Kao zaštitne molekule u stanici služe ne-proteinske i proteinske sulfidrilne molekule. Preko 80% staničnih ne-proteinskih sulfhidrila otpada na glutation. Sulfhidrilne spojeve čine metalotioneinu slični proteini. Ti proteini induciraju se nakon akutnog izlaganja kadmiju, cinku i glukokortikoidnim hormonima putem povećane transkripcije ili kronično, amplifikacijom gena. Kod humanih stanica skvamoznog karcinoma rezistentnih na cis-DDP nađena je povećana količina sulfhidrilnih molekula (7), odnosno stanice sa povećanom količinom metalotioneina bile su ujedno rezistentnije na cis-DDP (25).

Usljed promjenjenog metabolizma nekog agensa, stanice mogu postati rezistentne na taj agens. Primjer za to jemetotreksat (MTX) agens, koji se vrlo često koristi u kemoterapiji. Metotreksat se u stanicama sisavaca, normalnim i tumorskim, metabolizira u poli-gama-glutamil derivate, sa 2 do 6 ostataka: metotreksat-poliglutamate (MTX-PG₂₋₆). Veće molekule (MTX-PG₄₋₆) teško se mogu izlučiti iz stanica, pa je stoga količina MTX u stanici veća i sam biološki efekt MTXa jače izražen. Stanice rezistentne na MTX u povećanoj mjeri stvaraju metabolite sa manjim brojem glutamata (MTX-PG₁₋₃) koji se brže izlučuju iz stanica. Stoga je koncentracija MTX u stanici niža i povezano s time, efekt MTX smanjen. Smanjenim metabolizmom MTXa u formiranju MTX-PG objašnjena je povećana rezistencija stanica humanog karcinoma glave i vrata (26) i humane mijeloične leukemije K562 (27) na MTX.

Vrlo značajan mehanizam rezistencije na kemoterapeutike je i amplifikacija ciljnog proteina (28–30). Amplifikacija specifične sekvence DNA dovodi do povećane ekspresije (količine) genskog produkta. Amplificirane DNA sekvence, uključivši onkogene, nađene su kod velikog broja tumora. Kod pacijenata, amplifikacija pojedinih gena u tumorskim stanicama u korelaciji je sa kliničkim stadijem bolesti, rizikom relapsa, i metastaziranjem. Sam mehanizam amplifikacije gena do danas nije sasvim objašnjen na molekularnoj razini. Poznato je da kemijski i fizikalni karcinogeni, citostatički agensi i različiti virusi mogu potaknuti amplifikaciju oštećujući DNA u stanicama u diobi. Amplifikacija gena prvi put je opisana za rezistenciju na kemoterapeutike upravo za metotreksat (28). Glavni enzim na kojeg se veže metotreksat je dihidro-folat reduktaza (DHFR). Ovaj enzim prevodeći dihidrofolate u tetrahidrofolate, ključan je u sintezi prekursora proteina i nukleinskih kiselina: timidilata, glicina i purina.

Metotreksat vezivanjem na molekule DHFR inaktivira ovaj enzim. Kod stanica rezistentnih na MTX opažena je amplifikacija DHFR gena čak do 100 i 1000 puta (30).

Rezistencija na određeni agens može biti posljedica smanjenog afiniteta vezivanja toga agensa na ciljni protein. Ovaj fenomen opažen je za metotreksat i DHFR enzim u stanicama rezistentnim na MTX (31–33).

Rezistencija na određeni kemijski agens može biti posljedica razlike između rezistentnih i senzitivnih stanica u kvantitetu i tipu lezija koje nastaju nakon djelovanja nekog agensa, i/ili različitim uklanjanju tih lezija, odnosno povećane sposobnosti rezistentnih stanica da prežive uz istu količinu i tip oštećenja (7, 9).

Istovremenu rezistenciju na više kemijski različitih agensa (MDR) prvi su opisali Biedler i Riehm (34). Stanice mišje leukemije i kineskog hrčka izlagane sve većim koncentracijama daktinomicina postajale su sve rezistentnije ne samo na daktinomycin već i na druge agense kao daunomicin i vinblastin. Ling i suradnici prvi su pokazali, da je kod stanica sa MDR fenotipom koncentracija kemoterapijskih agensa unutar stanice smanjena, te da se kod takvih stanica na plazmatskoj membrani pojavljuje P-glikoprotein veličine oko 170.000 daltona (35, 36). Ljudi iz istog laboratorija su također pokazali, da je glikoprotein u direktnoj korelaciji sa smanjenom količinom kemijskih agensa u stanici, te sa stupnjem rezistencije na citotoksične agense (37, 38). Centralna uloga P-glikoproteina u MDR dokazana je prijenosom MDR fenotipa putem prijenosa genetičkog materijala koji daje informaciju za P-glikoprotein (39–43).

U brojnim staničnim linijama koje su u in vitro eksperimentima postale fenotipski MDR, često je opažena amplifikacija gena (*mdr 1* gena) koji stvara P-glikoprotein (44–47). No noviji podaci pokazuju, da amplifikacija gena nije nužna za povećanu ekspresiju *mdr1* gena (48–50), odnosno, da broj kopija gena i razina ekspresije *mdr1* gena ne moraju biti u korelaciji (47).

P-glikoprotein pokazuje veliku homologiju sa transportnim proteinom (hemolizinom B) iz membrane bakterija (51, 52). On ima značajnu ulogu i u normalnim stanicama. Visoke količine P-glikoproteina nađene su u adrenalnom i bubrežnom tkivu, te niže, u jetri i kolonu (53). Budući da su ta tkiva znatno više izložena različitim toksinima nego li ostala tkiva, uloga P-glikoproteina je vjerojatno u zaštiti stanica od citotoksičnih agensa.

P-glikoprotein je pumpa koja omogućuje ubrano izbacivanje citotoksičnih agensa iz stanica,

uz utrošak energije. Vanjski dio molekule je glikoliziran, kroz membranu prolazi 12 domena, a unutarnji dio ima dva vezna mjesta za ATP koji daju energiju za aktivni transport kemijskih agensa iz stanica.

Prvi stupanj reakcije je vezivanje agensa, na primjer vinblastina, na P-glikoprotein. Različiti agensi koji se također mogu vezati na P-glikoprotein (kao blokator kalcijevih kanala—verapamil) mogu u kompeticiji zauzeti isto mjesto (i time smanjiti P-glikoprotein izazvanu rezistenciju – 54). Neki agensi, kao kolhicin i daktinomycin ne kompetiraju s vinblastinom za ista vezna mjesta, pa prema tome P-glikoprotein vjerojatno ima više od jedne domene za vezivanje.

Geni koji produciraju P-glikoproteine kod ljudi, miševa i hrčka su izolirani i sekvencirani (40–43, 45). Sve je više podataka, da su P-glikoproteini članovi multigen familija: kod ljudi su za sada dokazana dva nealelna P-glikoproteina (45), dva kod miša i kod hrčka tri (55, 56). Stoga je moguće da je izmjenjena ekspresija različitih P-glikoproteina ili različita transkripcijska modifikacija njihovog RNA produkta može rezultirati različitim stupnjevima rezistencije. Ovu mogućnost potvrđuju eksperimentalni podaci. (Različite MDR stanične linije pokazuju različit tip unakrsne rezistencije. Stupanj rezistencije nije uvijek u direktnoj korelaciji sa smanjenim intracelularnim nakupljanjem nekog agensa). Unatoč brojnih dokaza za postojanje *mdr1* gena, u rezistentnim staničnim linijama. Dobivenim *in vitro*, relativno je malo takvih podataka dobiveno u kliničkim istraživanjima (P-glikoprotein detektiran je klinički kod nekoliko slučajeva sarkoma, akutne nelimfatičke leukemije i raka ovarija – 57, 58, 59) pa niti uloga MDR u klinički izazvanoj rezistenciji nije sasvim jasna.

Poseban tip unakrsne rezistencije nazvan je atipična MDR. Kod ovog tipa rezistencije stanice postaju otporne na etoposide i antracikline, ali ne i na vinka alkaloide, nemaju povećanu aktivnost P-glikoproteina, neosjetljive su na dodatak verapamila, te nemaju smanjenu intracelularnu koncentraciju kemijskog agensa. Ovakva rezistencija povezuje se sa izmjenjenom aktivnošću enzima topoizomeraza u rezistentnim stanicama (60, 61). Topoizomeraze su enzimi koji kataliziraju promjene u sekundarnoj i tercijarnoj strukturi DNA, a nužni su u replikaciji stanica. Oni su ujedno i ciljani enzim nekih antineoplastičnih lijekova kao DNA interkalirajućih agensa-etoposida.

U ovom preglednom članku nabrajeni su različiti mehanizmi koji mogu objasniti nastanak rezistencije na kemoterapijske agense. Kod rezistentnih stanica je opaženo, da u nastanku rezisten-

cije može sudjelovati više različitih mehanizama, kao što su promjena permeabilnosti stanične membrane, porast inaktivacije u citosolu, te smanjena količina ili bolja tolerancija oštećenja u DNA (4, 5, 7, 8, 9, 26, 62). Stoga stanice rezistentne na jedan agens, mogu postati rezistentne i na neki drugi agens (ovakva se rezistencija ne može objasniti MDR fenomenom). Primjer za to su stanice humanog karcinoma rezistentne na *cis*-DDP koje su ujedno rezistentne i na metotreksat, besulfan, mitomicin C i veće koncentracije adriamicina (63).

Možemo zaključiti, da normalne stanice posjeduju različite načine za obranu od citotoksičnih agensa iz okoliša. U kemoterapiji, stanice tumora u povećanoj mjeri koriste te iste mehanizme za zaštitu od kemoterapije.

Sažetak

Glavni uzrok neuspješnoj kemoterapiji je rezistencija na kemoterapijske agense. U ovom preglednom članku navedeni su molekularni mehanizmi koji dovode do nastanka rezistencije: promjenjena permeabilnost plazmatske membrane, povećana količina zaštitnih molekula u stanicama (glutaciona, glutation transferaze, glutation peroksidaze, metalotioneina), promjenjen metabolizam, promjenjen afinitet vezivanja na ciljani enzim, amplikacija gena koji producira ciljani enzim, izmjenjena mogućnost uklanjanja ili bolja tolerancija oštećenja u DNA, te razvoj tipične ili atipične unakrsne rezistencije na kemijske agense zbog povećane ekspresije gena za membranski P-glikoprotein, odnosno smanjene aktivnosti enzima topoizomeraze II.

Literatura

1. Faber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolf JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopterin. *N Engl J Med* 1948; 238: 787–93.
2. Scanlon KJ, Safirstein RL, Thies H, Gross RB, Waxman S, Guttenplan JB. Inhibition of amino acid transport by *cis*-diamminedichloroplatinum (II) derivatives in L1210 murine leukemia cells. *Cancer Res* 1983; 43: 4211–5.
3. Shinoya S, Lu Y, Scanlon KJ. Properties of amino acid transport system in K562 cells sensitive and resistant to *cis*-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1986; 46: 3445–8.
4. Andrews PA, Murphy MP, Howell SB. Characterization of *cis*-platin-resistant COLO 316 human ovarian carcinoma cells. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res* 1988; 20: 289.
5. Andrews PA, Murphy, Howell SB. Characterization of cisplatin resistant COLO 316 human ovarian carcinoma cells. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 619–25.
6. Behrens BC, Hamilton TC, Masuda H, Grotzinger KR, Whang-Pen J, Loui KG, Knutsen T, McKoy WM, Young RC, Ozols RF. Characterisation of a *cis*-diamminedichloroplatinum (II)-resistant human ovarian cancer

cell line and its use in evaluation of platinum analogues. *Cancer Res* 1987; 47: 414–8.

7. Teicher BA, Holden SA, Kelley MJ, Shea TC, Cucchi CA, Rosowsky A, Henner WD, Frei II E. Characterization of a human squamous carcinoma cell line resistant to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1987; 47: 388–93.

8. Richon VM, Schulte N, Eastman A. Multiple mechanisms of resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II) in murine leukemia L1210 cells. *Cancer Res* 1987; 47: 2056–61.

9. Waud WR. Differential uptake of cis-diamminedichloroplatinum (II) by sensitive and resistant murine L1210 leukemia cells. *Cancer Res* 1987; 47: 6549–55.

10. Sirotnak FM, Moccio DM, Kelleher LE, Goutas LJ. Relative frequency and kinetic properties of transport-defective phenotypes among methotrexate-resistant L 1210 clonal cell lines derived in vivo. *Cancer Res* 1981; 41: 4447–52.

11. Hill BT, Bailey BD, White JC, Goldman ID. Characteristics of transport of 4-amino anti-folates and folate compounds by two lines of L5178Y lymphoblasts, one with impaired transport of methotrexate. *Cancer Res* 1979; 39: 2440–6.

12. Mitchell JB, Phillips TL, De Graff N, Carmichael J, Rajpal RK, Russo A. The relationship of SR–2508 sensitizer enhancement ratio to cellular glutathione levels in human tumor cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 12: 1143–6.

13. Morstyn G, Russo A, Carney DN, Karawya E, Wilson SH, Mitchell JB. Heterogeneity in the radiation survival curves and biochemical properties of human lung cancer cell lines. *J N C I* 1984; 73: 801–7.

14. Louie KG, Behrens BC, Kinsella TJ, Hamilton TC, Grotzinger KR, McKoy WM, Winkler MA, Ozols RF. Radiation survival parameters of antineoplastic drug-sensitive and drug-resistant human ovarian cancer cell lines and their modification by buthionine sulfoximine. *Cancer Res* 1985; 45: 2110–5.

15. De Graff WG, Russo A, Michell JB. Glutathione depletion greatly reduces neocarzinostatin cytotoxicity in Chinese hamster V79 cells. *J Biol Chem* 1985; 260: 8312–5.

16. Michell JB, Cook JB, DeGraff W, Glatstein E, Russo A. Keynote address: Glutathione modulation in cancer treatment; Will it work? *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1289–95.

17. Wolf CR, Hayward IP, Lawrie SS, Adams DJ, Laudonio AR, McIntry MA, Buckton KE, Smyth JF. Cis-platinum sensitive and resistant ovarian adenocarcinoma cell lines derived from the same patient. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1985; 26: 338.

18. Mansouri A, Henle KJ, Benson A, Moss AJ, Nagle WA. Characterization of a cisplatin-resistant subline of murine RIF-1 cells and reversal of drug resistance by hyperthermia. *Cancer Res* 1989; 49: 2674–8.

19. Jakoby WB. The glutathione-S-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol* 1978; 46: 383–414.

20. Ketterer B. Protective role of glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 1988; 202: 343–61.

21. Nakagawa K, Yokota J, Wada M, Sasaki Y, Fujiwara Y, Sakai M, Muramatsu M, Terasaki T, Tsunokawa Y, Terada M, Saijo N. Levels of glutathione transferase π mRNA in human lung cancer cell lines

correlate with the resistance to cisplatin and carboplatin. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 79: 301–4.

22. Plaa GL, Witschi H. Chemicals, drugs and lipid peroxidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1976; 16: 125–41.

23. Doroshow JH, Locker GY, Myeres CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites. *J Clin Invest* 1980; 65: 128–35.

24. Sinha BK, Katki AG, Batist G. Differential formation of hydroxyl radicals by Adriamycin in sensitive and resistant MCF–7 human breast cancer tumor cells; implications for the mechanism of action. *Biochemistry* 1987; 26: 3776–81.

25. Bakka A, Endersen L, Johnsen A B S, Edminson P D, Rugstad H E. Resistance against cis-dichlorodiammineplatinum in cultured cells with high content of metallothionein. *Toxic Appl Pharmacol* 1981; 61: 215–26.

26. Rosowsky A, Wright JE, Cucchi CA, Flatow JL, Trites DH, Teicher BA, Frei III E. Collateral methotrexate resistance in cultured human head and neck carcinoma cells selected for resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1987; 47: 5913–8.

27. Koizumi S. Impairment of methotrexate (MTX)–polyglutamate formation of MTX-resistant K562 cell lines. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 1230–7.

28. Alt WF, Bertino RE, Schimke RT. Selective amplification of dihydrofolate reductase genes in methotrexate-resistant variants of cultured murine cells. *J Biol Chem* 1978; 253: 1357–0.

29. Melera PW, Lewis JA, Biedler JL, Hession C. Antifolate-resistant Chinese hamster cells. Evidence of dihydrofolate reductase gene amplification among independently derived sublines overproducing different dihydrofolate reductases. *J Biol Chem* 1980; 255: 7024–8.

30. Schimke RT. Gene amplification, drug resistance, and cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 1735–42.

31. Jackson RC, Niethammer D. Acquired methotrexate resistance in lymphoblasts resulting from altered kinetic properties of dihydrofolate reductase. *Eur J Cancer* 1977; 13: 567–5.

32. Flintoff WF, Essani K. Methotrexate resistant Chinese hamster ovary cells contain a dihydrofolate reductase with an altered affinity for methotrexate. *Biochemistry* 1980; 19: 4321–7.

33. Goldie JH, Krystal G, Hartley D, Gudauskas G, Dedhar S. A methotrexate insensitive variant of folate reductase present in two lines of methotrexate-resistant L5 178Y cells. *Eur J Cancer* 1980; 16: 1539–46.

34. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic and cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970; 30: 1174–84.

35. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152–62.

36. Bech–Hanson NT, Till JE, Ling V. Pleiotropic phenotype of colchicine-resistant CHO cells: cross resistance and collateral sensitivity *J Cell Physiol* 1976; 88: 23–32.

37. Ling V, Thompson LH. Reduced permeability in CHO cells as a mechanism of resistance to colchicine. *J Cell Physiol* 1973; 83: 103–16.

38. Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein is associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983; 221: 1285–8.

39. Debenham PG, Kartner K, Siminoritch L, Riordan JR, Ling V. DNA mediated transfer of multidrug-resistance and plasma membrane glycoprotein expression. *Mol Cell Biol* 1982; 2: 881-4.
40. Shen D-W, Fojo A, Roninson IB, Chin JE, Soffir R, Pastan I, Gottesman MM. Multidrug-resistance of DNA-mediated transformants is linked to transfer of the human *mdr* 1 gene. *Mol Cell Biol* 1986; 6:4039-44.
41. Gros P, Neriah BY, Croop JM, Housman DE. Isolation and expression of complementary cDNA that confers multidrug resistance. *Nature* 1986; 323: 728-31.
42. Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a full-length cDNA for the human »MDR1« gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 3004-8.
43. Deuchars KL, Du R-D, Naik M, Evernden-Porelle D, Kartner N, Van der Bliek AM, Ling V. Expression of hamster P-glycoprotein and multidrug resistance in DNA-mediated transformants of mouse LTA cells. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 718-24.
44. Roninson IB, Abelson HT, Housman DE, Howell N, Varshavsky A. Amplification of specific DNA sequences correlates with multidrug resistance in Chinese hamster cells. *Nature* 1984; 309: 616-8.
45. Roninson IB, Chin JE, Choi K, Gros P, Housman DE, Fojo A, Shen DW, Gottesman MM, Pastan I. Isolation of the human *mdr* DNA sequences amplified in multidrug-resistant KB carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4538-42.
46. Riordan JR, Deuchars K, Kartner N, Alon N, Trent J, Ling V. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature* 1985; 316: 817-9.
47. Scott WK, Biedler LJ, Melera WP. Amplification and expression of genes associated with multidrug-resistance in mammalian cells. *Science* 1986; 232: 751-5.
48. Shen DW, Fojo A, Chin JE, Roninson IB, Richert N, Pastan I, Gottesman MM. Human multidrug-resistant cell lines: increased *mdr* expression can precede gene amplification. *Science* 1986; 232: 643-5.
49. Fuque SAW, Moretti-Royas IM, Schneider SL, McGuire WL. P-glycoprotein expression in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1987; 47: 2103-6.
50. Bernard J., Da Silva J, Teyssier J-R, Riou G. Over-expression of *mdr*1 gene with no DNA amplification in a multiple-drug-resistant human ovarian carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1989; 43: 471-7.
51. Chen CJ, Chin JE, Ueda K, Clark D, Pastan I, Gottesman MM, Roninson IB. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr* 1 (P-glycoprotein) gene for multidrug-resistant human cells. *Cell* 1986; 47: 381-9.
52. Gros P, Croop J, Housman D, Mammalian multidrug-resistance gene: complete cDNA sequence indicates strong homology to bacterial transport proteins. *Cell* 1986; 371-80.
53. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, POplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 265-9.
54. Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, Sakurai Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verampamil. *Cancer Res* 1981; 41: 2267-72.
55. De Brijin ML, Van der Bliek AM, Biedler JL, Borst P. Differential amplification and disproportionate expression of five genes in three multidrug-resistant Chinese hamster lung cell lines. *Mol Cell Biol* 1986; 6: 4717-22.
56. Endicott JA, Juranka PF, Saranqi F, Gerlach JH, Deuchars KL, Ling V. Simultaneous expression of two P-glycoprotein genes in drug-sensitive Chinese hamster ovary cells. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 4075-81.
57. Gerlach JH, Bell DR, Karakousis C. P-glycoprotein in human sarcoma: evidence for multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1452-60.
58. Ma DD, Scurr RD, Davery RA, Mackertich SM, Harman DH, Dowden G, Isbister JP, Bell DR. Detection of a multidrug resistant phenotype in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1987; 135-7.
59. Bell DR, Gerlach JH, Kartner N, Buick RN, Ling V. Detection of P-glycoprotein in ovarian cancer: a molecular marker associated with drug resistance. *J Clin Oncol* 1985; 3: 311-4.
60. Danks MK, Yalowich JC, Beck WT. Atypical multi drug resistance in human leukemic cell line selected for resistance to teniposide (VM-26). *Cancer Res* 1987; 47: 1297-301.
61. Wolverton JS, Danks MK, Schmidt CA, Beck WT. Genetic characterization of the multidrug-resistant phenotype of VM-26-resistant human leukemic cells. *Cancer Res* 1989; 49: 2422-6.
62. Kramer RA, Zakher J, Kim G. Role of the glutathione redox cycle in acquired and de novo multidrug resistance. *Science* 1988; 241: 694-7.
63. Teicher BA, Cucchi CA, Lee JE, Flatow JL, Rosowsky A, Frei III E. Alkylating agents: In vitro studies of cross-resistance pattern in human cell lines. *Cancer Res* 1986; 46: 4379-83.

Adresa autora: dr. Maja Osmak, Institut »Ruđer Bošković«. OOUR Eksperimentalna biologija i medicina, Bijenička C. 54, 41000 Zagreb.

**MULTIPLE IRRADIATIONS WITH GAMMA RAYS
CHANGE THE SENSITIVITY OF MAMMALIAN
CELLS TO CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS**

Osmak M, Vukelić Ž*, Francetić B*, Petrović D, Ferle-Vidović A, Baketić L.

Abstract – Two mammalian cell lines, Chinese hamster V79 and human cervix carcinoma HeLa cells, were irradiated daily with 0.3 Gy (V79 cells) or 0.5 Gy of gamma rays (HeLa cells) five times a week. The fractionation regimen was completed when the cells had accumulated the total dose of 18 Gy (V79 cells) or 15 Gy (HeLa cells). 24 or 48 hours later, the sensitivity of these cells to vincristine sulphate or methotrexate was examined and compared to control cells. Results show that both, hamster V79 and human HeLa cells became resistant to vincristine sulphate. However, preirradiation induced sensitivity to methotrexate in hamster cells, and resistance in HeLa cells. The data presented in this paper indicate that irradiation of mammalian cells with multiple fractions of gamma rays changes their sensitivity to chemotherapeutic drugs. The cell response will depend on the nature of chemotherapeutic drug as well as on the cell line examined.

UDC: 616-001.26:615.277.3.015.44

Key words: cell line-radiation effects, cell line-drug effects, vincristine, methotrexate

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24: 71–4

Introduction – The major obstacle to the ultimate success of cancer therapy is the ability of malignant cells to develop resistance to cytotoxic drugs. Many *in vitro* studies are in progress to resolve the molecular mechanisms of drug resistance. Today it is known that this phenomenon could be caused by several mechanisms. (A) Multidrug resistance, i.e. the ability of cells to withstand exposure to lethal doses of many structurally unrelated antineoplastic drugs, is linked to the overexpression of membrane-associated P-glycoprotein involved in drug efflux (1–3). The increase in intracellular levels of (B) protective molecules, mainly glutathione and metallothioneins (4–6), (C) enzymes involved in drug-detoxification, like glutathione transferase (6, 7), or (D) enzymes involved in repair of DNA induces lesions (8), could explain the resistance of cells to cytotoxic drugs. In some cases the drug resistance has been shown to be multifactoral (6, 9). The drug resistance is usually achieved by repeated treatment with chemotherapeutic agents.

However, the data have been accumulated which indicate that repeated exposures of cells to ionizing radiation could also change the cell sensitivity to chemical agents (10, 11). The mole-

cular mechanisms involved in this phenomenon are not exactly known at the moment. It is known, however, that irradiation schedule, time intervals between irradiation and chemical treatment, and their dose dependence are very important. The aim of our study was to examine, whether mammalian cells exposed to repeated low doses of gamma rays change their sensitivity to additional chemical agents. We chose two drugs which are usually used in cancer chemotherapy: vincristine sulphate and methotrexate.

Materials and methods – Experiments were performed with two cell lines: Chinese hamster V79 cells and human cervix carcinoma HeLa cells. Both cell lines were grown as the monolayer cultures in Eagle's minimum essential medium supplemented with 10% fetal calf serum.

Gamma irradiation was carried out with a Gamma-cell 220 machine at a dose rate of 4.33 Gy/min. The cells were irradiated daily with 0.3 Gy of gamma rays (V79 cells) (12) or 0.5 Gy of gamma rays (HeLa cells) (13), five times a week. The fractionation regimen was completed after the cells had accumulated a total dose of 18 Gy of gamma rays (V79 cells) or 15 Gy (HeLa cells). During the whole daily irradiation schedule the

cells were kept in exponential phase of growth by replating them twice a week. On the day of the last daily dose, the cells were plated at appropriate concentrations: Following overnight incubation they were treated for 1 hour in serum free medium with vincristine sulphate or methotrexate. After the treatment the cells were grown for 10–14 days when the colonies were counted and survival calculated. The control cells were plated on the same day as the preirradiated cells, and treated under the same experimental conditions.

Results – The sensitivity of preirradiated and control animal and human cells to vincristine sulphate and methotrexate is presented in tables 1 and 2. The results show, that both cell lines become resistant to vincristine sulphate (Table 1).

Discussion – In chemotherapy, it has been known for many years that during chemical treatment malignant cells develop resistance to chemical drugs. Similarly, it was found that during radiotherapy, tumor cells change their sensitivity to irradiation. These changes in sensitivity were explained on the tissue level due to repopulation, reoxygenation, partial cell-synchronisation etc. (14, 614). Lately the data have been accumulated which explain the changes in biological response to therapy also at the level of the single cell. While some molecular mechanisms explaining the drug resistance are known, as mentioned in the Introduction, mechanisms explaining the resistance to ionizing radiation are not known at present.

Our data show that hamster V79 and human HeLa cells exposed to repeated doses of gamma

Table 1 – Sensitivity of preirradiated and control chinese hamster V79 and human hela cells to vincristine sulphate

Concentration (μM)	Survival fraction (%)					
	V79 cells			HeLa cells ^b		
	control	preirradiated	ratio ^a	control	preirradiated	ratio ^a
1	18.076 \pm 2.02	32.46 \pm 4.16	1.80	25.00 \pm 3.78	40.50 \pm 3.54	1.62
2	8.53 \pm 1.35	18.75 \pm 2.23	2.30	5.25 \pm 0.47	9.68 \pm 1.05	1.84
3	3.76 \pm 0.47	8.83 \pm 1.07	2.35	1.63 \pm 0.26	2.84 \pm 0.33	1.74
4	1.41 \pm 0.28	4.62 \pm 0.55	3.28	0.24 \pm 0.11	0.73 \pm 0.18	3.04

^a = Ratio of survival for preirradiated and control cells.

Per each experimental point three dishes were plated. Each experiment was repeated twice.

The results obtained with methotrexate reveal that preirradiated hamster V79 cells became sensitive to this drug (Table 2). For comparison the data obtained with human HeLa cells are shown (13). They indicate, that preirradiation changes the sensitivity of animal and human cells in the opposite direction. Namely, preirradiated HeLa cells became resistant to methotrexate.

rays change their sensitivity to vincristine sulphate (VCR) and methotrexate (MTX). At the same time, their sensitivity to acute doses of gamma rays remained the same (15, 16). Preirradiated cells were challenged with drugs at the time when the majority of lesions induced in cell-DNA by ionizing radiation had already been repaired. The possibility that daily irradiation

Table 2 – Sensitivity of preirradiated and control chinese hamster V79 and human hela cells to methotrexate

Concentration (μM)	Survival fraction (%)					
	V79 cells			HeLa cells ^b		
	control	preirradiated	ratio ^a	control	preirradiated	ratio ^a
5	100	100	1.0	38.14 \pm 5.23	1.14	
10	84.11 \pm 3.51	67.60 \pm 11.65	0.80	7.56 \pm 0.68	14.21 \pm 2.20	1.88
15	66.82 \pm 10.45	31.47 \pm 6.39	0.47	2.07 \pm 0.21	3.76 \pm 0.88	1.82
20	30.87 \pm 1.43	12.75 \pm 2.72	0.41	0.69 \pm 0.15	1.67 \pm 0.19	2.42

^a = Ratio of survival for preirradiated and control cells

^b = Data were taken from our paper, reference 13.

Per each experimental point three dishes were plated. Each experiment was repeated twice.

partially synchronizes the cells is not likely. The changes in cells sensitivity were observed also 15 days after the last daily dose of gamma rays, i.e. at the time when the cells had regained their normal asynchronous growth pattern (data not shown).

There are several mechanisms for the induction of changes in cell-sensitivity: a) alteration of drug transport; b) overproduction of the drug target; c) altered metabolism of the drug.

a) The lower intracellular drug level in resistant cells could be achieved through a decreased rate of drug influx or increased rate of drug efflux. Increased efflux rate is mediated through membrane P-glycoprotein. It is known today that P-glycoprotein is the major factor participating in multidrug resistance (2, 3). Contrary to that, increased rate of drug influx could be responsible for cell-sensitivity. Altered drug transport could explain the resistance of preirradiated HeLa and V79 cells to VCR, and HeLa cells to MTX, as well as the sensitivity of V79 cells to MTX.

b) Overproduction of the target is the result of gene amplification. This is the most common mechanism of MTX resistance. In fact, the mechanism of drug resistance was first described in the literature just for MTX. The resistance is explained by amplification of the target enzyme dihydrofolate reductase (DHFR) (17). The agents that affect DNA and/or introduced damage into the DNA may facilitate gene amplification in the actively dividing cells. It is possible that repeated doses of gamma rays induce the amplification of specific genes. This phenomenon could explain the resistance of preirradiated cells to MTX.

c) Methotrexate is metabolized to poly- γ -glutamil derivatives containing two to five residues, MTX-polyglutamates (MTX-PG). They are preferentially retained and they block the target enzyme, DHFR as well as some other important enzymes. Decreased metabolism of MTX to MTX-PG has been suggested as another mechanism of MTX resistance (9, 18). The impairment of MTX-PG formation, but in the opposite direction, could participate in increased sensitivity to MTX in preirradiated hamster V79 cells.

We have presented some mechanisms which could explain the changes in sensitivity of preirradiated mammalian cells to VCR and MTX. It is possible that this phenomenon is multifactorial. Biochemical experiments are now in progress to elucidate the molecular mechanisms involved in the observed changes in cell sensitivity of preirradiated cells.

The changes in cell sensitivity depend on the cell line examined. Both, animal and human cells became resistant to VCR, but exhibited different biological response to MTX: hamster V79 cells became sensitive to this drug, while human HeLa cells became resistant. Similar data were obtained previously with another chemotherapeutic drug cis-dichlorodiammine-platinum (II). Preirradiated HeLa cells became resistant to cis-DDP (13), while preirradiated hamster V79 cells became sensitive (15).

We can conclude that daily irradiation with gamma rays changes the cell sensitivity to chemotherapeutic drugs. Human tumor cells became resistant to vincristine sulphate and methotrexate. Having in mind the usual combined radiation and chemical treatment of tumors, our results indicate that irradiation also can participate in the induction of resistance to chemotherapeutic drugs.

Acknowledgement: We are very grateful to Mrs. Fiočić and Mrs Lj. Krajcar for their excellent technical assistance.

Sažetak

FRAKCIONARNO ZRAČENJE SA GAMA ZRAKAMA PROMJENI OSETLJIVOST HUMANIH ČELIJA NA KEMOTERAPEUTIKE

Dvije linije stanica sisavaca: kineskog hrčka V79 i humanog karcinoma cerviksa uterusda (HeLa) zračene su dnevnim dozama gama zraka od 0,3 Gy (V79 stanice) ili 0,5 Gy (HeLa stanice) pet puta tjedno. Dnevno ozračivanje bilo je završeno kada su stanice akumulirale ukupnu dozu od 18 Gy gama zraka (V79 stanice) ili 15 Gy (HeLa stanice). Dvadesetčetiri ili četrdeset osam sati nakon zadnje dnevne doze gama zraka, ispitana je osjetljivost ovih stanica na vinkristin sulfat i metotreksat, te uspoređena sa osjetljivošću kontrolnih stanica. Rezultati pokazuju, da su i stanice hrčka i humane stanice postale rezistentnije na vinkristin sulfat. Nasuprot tome, prethodno ozračivanje induciralo je osjetljivost na metotreksat u stanicama hrčka, dok su humane stanice postale otpornije na isti agens. Rezultati prikazani u ovom radu pokazuju, da izlaganjem stanica višekratnim dozama gama zraka može izazvati promjenu njihove osjetljivosti na kemoterapijske lijekove. Biološki odgovor stanica ovisiti će o vrsti kemoterapijskog agensa, kao i o vrsti zračenih stanica.

References

1. Roninson IB, Abelson HT, Housman DE, Hoewel N, Varshavsky A. Amplification of specific DNA sequences correlates with multi-drug resistance in Chinese hamster cells. *Nature* 1984; 309: 626-8.
2. Scotto KW, Biedler JL, Melera PW. Amplification and expression of genes associated with multidrug resistance in mammalian cells. *Science* 1986; 232:751-5.

3. Van der Blik AM, Bass F, Van der Velde-Koerts T, Biedler JL, Meyers MB, Ozols RF, Hamilton TC, Joenje H, Borst P. Genes amplified and overexpressed in human multidrug-resistant cell lines. *Cancer Res* 1988; 59:27–32.
4. Suzakake K, Petro BJ, Vistica DT. Reduction in glutathione content of L-PAM resistant L1210 cells confers drug sensitivity. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 121–4.
5. Behrens BC, Hamilton TC, Masuda H, Grotzinger KR, Whang-Peng J, Louie KG, Knutsen T, McKOY WM, Young RC, Ozols RF. Characterization of a cis-diamminedichloroplatinum (II)-resistant human ovarian cancer cell line and its use in evaluation of platinum analogues. *Cancer Res* 1987; 47: 414–8.
6. Teicher BA, Holden SA, Kelley MJ, Shea TC, Cucchi CA, Rosowsky A, Henner WD, Frei III E. Characterisation of a human squamous carcinoma cell line resistant to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1987; 47: 388–93.
7. Nakagawa K, Yokota J, Wada M, Sasaki Y, Fujiwara Y, Sakai M, Muramatsu M, Terasaki T, Tsunokawa Y, Terada M, Saijo N. Levels of glutathione S transferase mRNA in human lung cancer cell lines correlate with resistance to cisplatin and carboplatin. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 79: 301–4.
8. Lefebvre P, Laval F. Enhancement of O⁶-methyltransferase activity induced by various treatments in mammalian cells. *Cancer Res* 1986; 46: 5701–5.
9. Rosowsky A, Wright JE, Cucchi CA, Flatow JL, Trites DH, Teicher BA, Frei III E. Collateral methotrexate resistance in cultured human head and neck carcinoma cells selected for resistance to cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1987; 47: 5913–8.
10. Frank JP, Williams RJ. X-ray induction of persistent hypersensitivity to mutation. *Science* 1982; 216: 407–8.
11. Tuschl H, Kovac R, Altmann H. UDS and SCE in lymphocytes of persons occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Health Physics* 1983; 45: 1–7.
12. Osmak M. Repeated doses of gamma rays induce resistance to N-methyl-N-nitro-N'-nitrosoguanidine in Chinese hamster cells. *Radiat Res* 1988; 115: 609–16.
13. Osmak M, Perović S. Multiple fractions of gamma rays induced resistance to cis-dichlorodiammineplatinum (II) and methotrexate in human HeLa cells. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 16–1537–41.
14. Coggle JE. *Biological Effects of Radiation*. New York: International Publication Service; Taylor & Francis Inc, 1983.
15. Osmak M. Repeated irradiations change the sensitivity of animal cells to alkylating agents. *Radiol lugosl* 1988; 22: 177–80.
16. Osmak M, Perović S. Repeated low doses of gamma-rays could change the cell sensitivity of HeLa cells to unrelated DNA-damaging agents. *Period biol* 1989; 91 (in press).
17. Schimke R. Gene amplification in cultured animal cells. *Cell* 1984; 37: 705–13.
18. Koizumi S. Impairment of methotrexate (MTX)-polyglutamate formation of MTX-resistant K562 cell lines. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1988; 79: 1230–7.

Author's address: Dr. Maja Osmak – EBM, Institut »Ruđer Bošković«, Bijenička 54, 41000 Zagreb.

LOW INTENSITY DIRECT CURRENT AS AN ANTITUMOR AGENT ?

Miklavčič D, *Serša G, Magister S, Reberšek S, Vodovnik L.

Abstract – New cancer treatment modalities are in demand since many clinical cases do not respond to conventional approaches. In the past some successful applications of electricity for tumor growth retardation have been reported. In our preliminary study a fibrosarcoma (Sa-1) grown subcutaneously in A/J mice was used. Direct current (DC) with amplitude of 0.6 mA was delivered daily for 15 minutes through stainless steel electrodes, positive electrode being inserted into the tumor site and negative subcutaneously in the vicinity of the tumor. Tumor volume measurements in control and DC treated groups showed significant ($p < 0.005$) retardation of tumor growth in treated animals. Histological examinations and evaluation of the extent of necrosis in excised tumors at the end of experiment were performed. No differences were found. The results also point to the necessity of further attempts of current level and related treatment time optimization for improvement of antitumor effect of direct current.

UDC: 616-006.327.04-085.84

Key words: neoplasms-therapy, fibrosarcoma, electrotherapy

Orig sci paper

Radiol lugosl 1990; 24:75–8.

Introduction – New cancer treatment modalities are in demand, since many clinical cases do not respond to the conventional approaches of surgery, radiotherapy, chemotherapy neither to some newer modalities like hyperthermia (1) and immunotherapy (2). The control of growth and differentiation in biologic systems are some of the most intriguing problems.

A casual case, reported by Eason in 1776 (3), pointed to the possibility of employing electricity in containment of tumors. The spirit of enthusiasm initiated therapeutic experimentation with electricity during the eighteenth century. Later on, the electronegativity of growing region with respect to a slower growing or nongrowing region in the same organism was observed. It was shown that a growing fetus or a growing uterine tumor would cause the uterus to be electronegative to the outer abdominal surface (4, 5). Moreover, Burr (4, 6) stated, that the pattern of the potential differences defined an electrodynamic field whose forces critically influence the growth and development in living organisms.

These findings encouraged researches to employ different external sources of electrical energy in order to slow or to stop the rapid tumor growth (7–12) by means of altering potential being inherent to it.

Humphrey and Seal (7) worked with sarcoma 180 in mice and in 1959 they reported encouraging results of the biologically acceptable low level electrical direct current (DC) therapy. They reported few examples of complete tumor regression in experimental animals which survived a year after tumor free. Recently some experiments concerning effects of low level DC current on tumor growth *in vivo* (8–11) have been reported. In clinical practice similar approach of electrotherapy with very promising results have been applied by Nordenström (12).

The aim of our study was to answer the question whether low intensity direct current has an antitumor effect on murine fibrosarcoma.

Materials and Methods – Animals and Tumors: Inbred A/J mice were purchased from the Institute Ruđer Bošković, Zagreb, Yugoslavia. They were 8–12 weeks old at the start of the experiment. Mice were of the same sex, and were housed 5–7 per cage.

Animals were weighed every two days in order to follow their body condition. Animals in both groups lost their weight during the treatment for approximately 10%. No difference was found between DC treated and control group.

Sarcoma (Sa-1), syngeneic to A/J mice was used. Tumors were generated by subcutaneous injection of 5×10^5 viable tumor cells dorsolaterally. Single tumor cell suspension was obtained from ascitic fluid of the tumor bearing animals:

Treatment: Seven days after the inoculation, when tumors reached the average volume of $45 \pm 17 \text{ mm}^3$ (average diameter of 4.4 mm), the treatment began. Tumors with average diameter of less than 3.5 mm were excluded from the experiment. Animals were randomly divided into four groups (A to D), each one consisting of six mice, marked individually. The treatment current was provided by a battery powered constant current source (manufactured in Laboratory of Biocybernetics, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ljubljana, Yugoslavia) and was set to the value of 0.6 mA which produced current density of less than $80 \mu\text{A}/\text{mm}^2$ (calculated on geometrical electrode area). Four current sources were marked from A to D and each of them was used for the treatment of equally marked group. Current sources A and D were active while B and C were placebos, inactivated by independent technician. The investigators who performed the experiment, measurements and analyses ignored these data and they knew them only when the analyses were completed. Their hypothesis was compared then to the real situation.

The treatment began on the seventh day after inoculation and was continued for nine consecutive days. Experimental animals received 15 minutes of electrotherapy daily. Active electrode (anode) which was inserted directly into the tumor site, was positive, while negative electrode (cathode) was placed subcutaneously 25–30 mm caudally. All animals underwent apparently the same treatment, but two current sources were placebos and two were active. The proper performances of all current sources were checked every three days by a technician who was not involved otherwise in the experiment. The treatment was carried out in absence of anaesthesia.

Electrodes: Electrodes made of stainless steel were 20 mm long, 0.7 mm in diameter, with rounded tip. Anode was isolated except upper four millimeters whereas cathode was not. Sets of electrodes were changed after approximately every hour of operation because of erosion of the anode in order to keep the chosen current density as constant as possible, otherwise it would be changed due to variation of electrodes active area.

Collection of Experimental Data: On each day of treatment, day seven to 15 and the

day 16, tumor volume was deduced (eq. 1) from three principal diameters (13) measured with vernier caliper by a third person. On the day 16 mice were sacrificed and autopsies were performed. The tumors were excised, histologically examined and the percentage of necrosis along greatest tumor diameter was evaluated (14).

$$V = \frac{\pi a b c}{6} \quad \dots 1$$

The treatment was started with 24 animals (12 in each group, control and DC treated). During the experiment four animals were excluded from further consideration because of the tumor exulceration. At the end of the experiment another two animals were taken out of consideration because of fast growing tumor satellites, induced at inoculation, that initiated problems in tumor diameter measurements. Taking into account all these, our analyses and all the following result are based on the control and DC treated group, consisting of eleven and seven animals, respectively.

Results – Antitumor Effect of DC Current Treatment: Effect of the DC current is presented on the tumor growth curves by average tumor volume with standard error of the mean for control and DC treated animals (Fig. 1). For each day the significance test (t-test) has been performed and the values of t-statistics are listed, as well. The average tumor volume in the DC treated animals was significantly smaller compared to those of control group with the

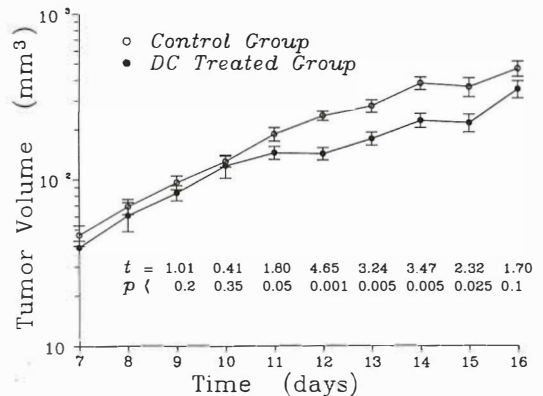


Fig. 1 – Tumor growth during the period when direct current treatment was applied; vertical bars: standard error of the mean.

probability of 95% ($p < 0.05$) from day 11 to day 15 and on days 12 to 14 with the probability of more than 99.5% ($p < 0.005$).

Histological Appearance: In all animals focal necrosis was visible on the surface of the tumor. Postmortem examination showed no electrical injury in tumor or surrounding tissue. Microscopic examination of the histological sections showed no difference between control and DC treated tumors with respect to inflammatory cells infiltration and tissue burns. The evaluation of the tumor necroses of the excised tumors at the end of the experiment, $49 \pm 9\%$ in DC treated group and $47 \pm 8\%$ (AM \pm SD) in control group, did not show massive degenerative changes in the tumors of the DC treated group.

Discussion – The direct current level and the geometry of electrodes in our experiment was chosen to produce a current density of $75 \mu\text{A}/\text{mm}^2$ and a charge density of $68 \text{ mAs}/\text{mm}^2$. These values were calculated on the basis of active geometrical electrode area and can be assumed considerably lower taking into account the »real« electrode area which can be even more than 1.4 times larger (15). Current and charge densities used can therefore be classified in the lower range of those used by other experimenters (7–11).

The antitumor effect of low level direct current applied can be observed. The results were obtained after very careful design and performance of the experiment and are comparable to the results obtained by Humphrey and Seal (7) with similar protocol. The applied 15 minutes per day therapy obviously yields antitumor affect, but is not sufficient for radical tumor treatment. Therefore we expect the prolongation of daily treatment to express better tumor growth retardation (7, 10).

Our further work on the same tumor model is concentrated on the optimization of DC current level and the related treatment time in order to achieve better antitumor effect.

The other branch of our research work is the interaction of DC current treatment and biological response modifiers (interferon – α , interleukin 2, tumor necrosis factor).

Acknowledgements – This research was supported by the Research Community of Slovenia, Ljubljana, Yugoslavia.

The authors wish to express their appreciation to Miran Kogovšek, el. eng. for his technical assistance.

Izvleček

PROTITUMORSKO DELOVANJE ŠIBKIH ENOSMERNIH ELEKTRIČNIH TOKOV?

Doslej znane zvrsti zdravljenja raka v mnogih primerih nimajo zadovoljivega učinka, zato še vedno iščemo nove načine terapije. V zgodovini je znanih nekaj poročil o uporabi enosmernega električnega toka za zdravljenje tumorjev. V naši preliminarni slepi študiji smo testirali vpliv enosmernega električnega toka (0.6 mA) na zavoro rasti eksperimentalnega fibrosarkoma (Sa-1), injiciranega v podkožju A/J miši. Pqnavljajočo terapijo (15 minut dnevno), 9 zaporednih dni, smo izvajali z jeklenimi elektrodami, tako da je bila anoda (+) vstavljena v sredino tumorja, katoda (-) pa v podkožje v bližino tumorja. Meritve volumnov tumorja v skupini živali, zdravljenih z enosmernim tokom, kažejo, da je prišlo do statistično značilne upočasnitve rasti v primerjavi s kontrolno skupino ($p < 0.005$). Terapija z enosmernim električnim tokom ni uplivala na obseg nekroze tumorjev na koncu terapije in ni povzročila vnetne reakcije v tumorju.

Rezultati kažejo, da električni tok lahko zavira rast eksperimentalnega tumorja, vendar je za radikalnejšo terapijo potrebna optimizacija terapevtskih parametrov in terapevtske sheme.

References

1. Urano M, Rice L, Epstein R, Suit HD and Chu AM. Effect of whole body hyperthermia on cell survival, metastasis frequency, and host immunity in moderately and weakly immunogenic murine tumors. *Cancer Res* 1983; 43: 1039–43.
2. Wagstaff J and Melief K. Lymphokines and cytokines. In: Pinedo HM, Longo DL, Chabner BA eds. *Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 416–33.
3. Schechter DC. Containment of tumors through electricity. *PACE* 1979; 2: 100–14.
4. Burr HS. Electrometrics of atypical growth. *Yale J Biol Med* 1952; 25: 67–75.
5. Lash SAF, Gerard RW, Falk G. A preliminary report of a new test for uterine and cervical cancer. *Science* 1954; 120: 16.
6. Burr HS. The meaning of bio-electric potentials. *Yale J Biol Med* 1944; 16: 353–60.
7. Humphrey CE, Seal EH. Biophysical approach toward tumor regression in mice. *Science* 1959; 130: 388–90.
8. Schauble MK, Habal MB, Gullick HD. Inhibition of experimental tumor growth in hamsters by small direct currents. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 294–7.
9. Habal MB. Effect of applied DC currents on experimental tumor growth in rats. *J Biomed Mater Res* 1980; 14: 789–801.
10. David SL, Absolom DR, Smith CR, Gams J, Herbert MA. Effect of low level direct current on in vivo tumor growth in hamsters. *Cancer Res* 1985; 45: 5625–31.
11. Marino AA, Morris D, Arnold T. Electrical treatment of Lewis lung carcinoma in mice. *J Surg Res* 1986; 41: 198–201.

12. Nordenström B. Biologically closed electric circuits: activation of vascular interstitial closed electric circuits for treatment of inoperable cancers. *J Bioelectr* 1987; 3: 137-53.

13. Stell GG. Growth kinetics of tumors. Oxford: Clarendon press, 1977: 4-55.

14. Milas L, Wike J, Hunter N, Volpe J, Basic I. Macrophage content of murine sarcomas and carcinomas: associations with tumor growth parameters and

tumor radiocurability. *Cancer Res* 1987; 47: 1069-75.

15. Brummer SB and McHardy J. Current problems in electrode development. In: Reswick JB and Hambrecht FT eds. *Functional Electrical Stimulation*. New York: Dekker, 1977: 499-514.

Author's address: D. Miklavčič, el. eng., Faculty of Electrical and Computer Engineering, Tržaška 25, 61000 Ljubljana, Yugoslavia.

V JUGOSLOVENSKI KONGRES NUKLEARNE MEDICINE Sarajevo, oktobar 1990

Organizator: Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije – UNMJ

**TEME: SPECT
IN VIVO DIJAGNOSTIKA I PROCESNE TEHNIKE
RADIO I DRUGI IMUNOESEJI
SLOBODNE TEME**

RAD Kongresa se predviđa u jednoj dvorani. Pored usmenih referata planiraju se poster i koji ravnopravno učestvuju u programu. Dalje informacije autorima daće se u drugom obavještenju.

Predviđa se organizovanje tematskih diskusija o aktuelnim problemima nuklearne medicine. Održaće se godišnja skupština UNMJ i izbor novog predsjedništva. Biće organizovan društveni program za učesnike Kongresa.

PRIJAVA UČEŠĆA
REZIME DOSTAVITI

DO 28. II 90
DO 30. IV 90

Adresa organizatora:
Telefon: (071) 24-046

Zavod za nuklearnu medicinu
UMC Sarajevo, M. Pijade 25

CEA, MCA AND CA 125 TUMOR MARKERS IN PREGNANT WOMEN

Novaković S, Serša G, Krošl G, Plesničar S.

Abstract – Changes in serum concentrations of tumor markers were studied in correlation with the duration of pregnancy. The study comprised 42 pregnant women distributed into 3 groups according to the trimester of pregnancy. The following tumor markers were determined: carcinoembryonic antigen (CEA) – specific for colorectal carcinoma, mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) – specific for breast cancer, and cancer antigen 125 (CA 125) – specific for nonmucinous epithelial ovarian carcinoma. Elevated CEA concentrations exceeding the cut-off value (2.5 ng/ml) were found in 28.6% of pregnant women; the highest number of them were in the 1st trimester of pregnancy (40%). For the difference from CEA, MCA serum concentrations elevated above the cut-off value (17 U/ml) were established in all pregnant women during the 3rd trimester of pregnancy. Among the women in the 1st trimester of pregnancy, there were only 10% with elevated MCA serum concentrations. CA 125 serum concentrations remained below the cut-off level (35 U/ml) in all cases. The obtained results indicate that pregnancy can be associated with elevated serum concentrations of tumor markers, which is particularly evident in MCA. Therefore, in the evaluation of relevant findings, pregnancy should be taken into consideration as a possible cause of elevated MCA and CEA serum concentrations.

UDC: 618.2-07:616-006.6-097

Key words: pregnancy, tumor markers biological

Orig sci paper

Radiol Jugosl 1990; 24: 79–83.

Introduction – The determination of various tumor markers in patients with malignant neoplasms has an important role in predicting the patients prognosis and monitoring the effects of treatment, such as possible occurrence after surgical excision, or in monitoring the response to therapy.

Carcinoembryonic antigen (CEA), a glycoprotein with molecular weight of about 200 KD is produced by the fetal gastrointestinal tract. Increased CEA serum concentrations are found primarily in patients with colorectal carcinomas, but can be detected in gastrointestinal malignancies as well (1). Normal CEA values in the serum of healthy persons are up to 2.5 ng/ml.

Mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), a glycoprotein with molecular weight of approximately 350 KD, was recently described by Stahli et al. (2). Increased MCA serum concentrations are found in patients with breast cancer (2, 3, 4); normal serum concentrations of this marker in healthy persons are up to 17 U/ml.

Cancer antigen 125 (CA 125) is a glycoprotein with molecular weight in the range of 200 KD. A high number of patients with non-mucinous epithelial ovarian carcinoma had elevated CA 125 serum concentrations (5).

In the present report we present the results of our study on the serum concentrations of tumor markers (CEA, MCA, CA 125) during pregnancy, and try to explain the influence of pregnancy (in each trimester) on tumor marker serum concentrations.

Materials and methods – Subjects: The study comprised serum samples collected from 42 pregnant women who were distributed according to the duration of pregnancy as follows:

1) 10 women in the first trimester, age 23–25 years; of these, one woman was in the first, 3 in the second and 6 in the third month of pregnancy.

2) 11 women in the second trimester, age 20–28 years; 3 were in the fourth, 2 in the fifth and 6 in the sixth month of pregnancy.

3) 21 women in the third trimester, age 20–39 years; 7 were in the seventh, 7 in the eighth and 7 in the ninth month of pregnancy.

The serum samples were stored at the temperature of -20°C.

Methods: carcinoembryonic antigen levels were measured using CEA EIA Duomab 60 »Roche« kits. This is a solid phase enzyme immunoassay based on the sandwich principle

using the highly specific murine monoclonal antibodies to CEA.

Mucin-like carcinoma-associated antigen levels were measured using MCA EIA »Roche« kits. The method is a two-step phase enzyme immunoassay based on the sandwich principle; the monoclonal antibody used was a highly specific murine monoclonal antibody b-12 (MAB b-12) to MCA.

Cancer antigen 125 levels were determined by the use of one-step solid phase enzyme immunoassay (sandwich principle). The CA 125 EIA »Roche« kits based on the murine Ca 125 monoclonal antibodies (MAB OC 125) were used.

Statistical evaluation: From the obtained data, arithmetic mean (AM), standard deviation (SD), standard error (SE), medium value (M) and geometric mean (GM) were calculated.

Results – CEA: The geometric mean (GM) of CEA serum concentrations in pregnant women was not higher than the cut-off limit (GM = 1.7 ng/ml). Also, the geometric mean values in the groups of pregnant women according to the trimester of their pregnancy were not above the cut-off limit (Table 1). The CEA serum concentrations were elevated above the cut-off limit in some cases of pregnant women (28.6%) only. The highest percentage (40%) of cases with elevated CEA serum concentrations was established in the first trimester; the percentages established in the second and third trimesters of pregnancy were 27.2% and 23.8% respectively. The highest CEA value (4.9 ng/ml) was found in an 8-month pregnant woman (Table 1, Figure 1).

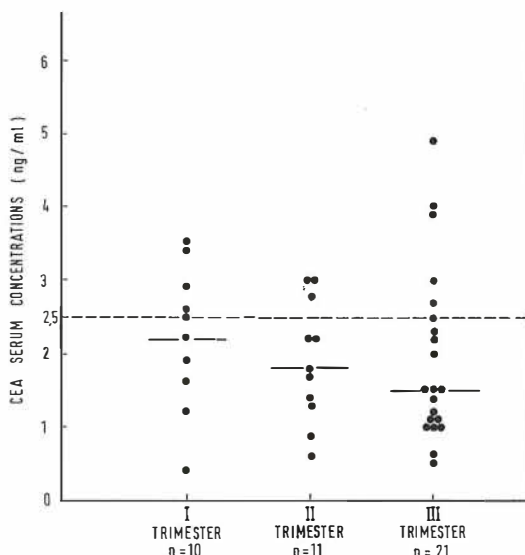


Fig. 1 – CEA serum concentrations in pregnant women according to the trimester of pregnancy

MCA: For the difference from CEA, the GM of MCA serum concentrations was higher than cut-off limit (GM = 34.1 U/ml). In the first and the second group of pregnant women the GM values were not elevated (GM = 8.5 U/ml – 1st group; GM = 12.3 U/ml – 2nd group), whereas in the third group the same were markedly higher than the cut-off limit (GM = 109.6 U/ml vs. 17 U/ml) (Table 2).

MCA serum concentrations were elevated above the cut-off limit value in 57.2% of pregnant women.

Table 1 – CEA serum concentrations in pregnant women

Trimester	No. of cases	AM	SD	SE	M	GM	% < 2.5 ng/ml*
I	10	2.2	0.9	0.3	2.2	1.9	60.0
II	11	1.9	0.8	0.2	1.8	1.7	72.8
III	21	1.9	1.2	0.3	1.5	1.6	76.2
Total	42	2.0	1.0	0.2	1.9	1.7	71.4

* percent of cases with concentration < 2.5 ng/ml (cut-off value)

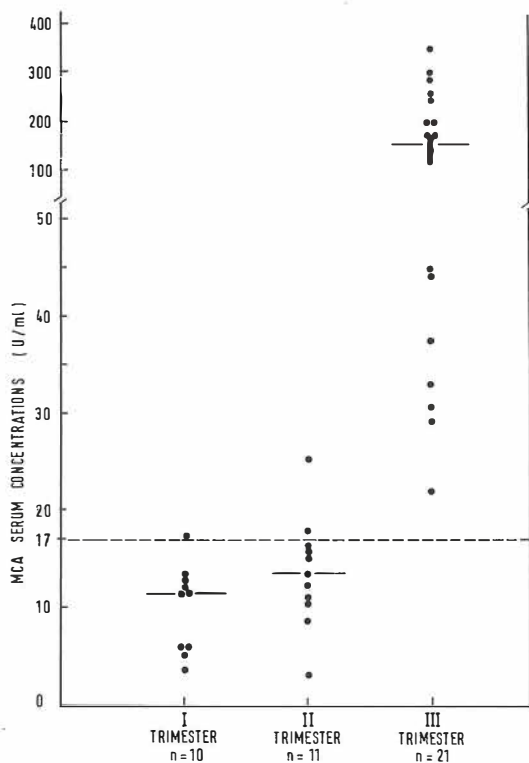
According to the present results, the obtained CEA serum levels in pregnant women were moderately elevated. However, regardless the GM and maximum value, it appeared that pregnancy did not greatly influence the CEA serum concentrations.

All cases (100%) in the third trimester had MCA serum concentrations higher than 17 U/ml. MCA serum concentrations were elevated in 10% and 18.2% of cases in the first and the second trimester of pregnancy (Table 2, Fig. 2).

Table 2 – MCA serum concentrations in pregnant women

Trimester	No. of cases	AM	SD	SE	M	GM	% < 17 U/ml*
		U/ml					
I	10	9.8	4.8	1.5	11.8	8.5	90.0
II	11	13.8	5.6	1.7	13.9	12.3	81.8
III	21	151.0	102.3	22.3	156.5	109.6	0.0
Total	42	81.4	100.4	15.5	22.2	34.1	42.8

* percent of cases with concentration < U/ml (cut-off value)



The highest MCA value (357.8 U/ml) was found in a 3-month pregnant woman.

These findings indicate that the period of pregnancy strongly influences the level of MCA serum concentrations: thus, in the last trimester of pregnancy these concentrations are markedly elevated.

CA 125: In our study however, Ca 125 levels never exceeded the cut-off value (35 U/ml). Accordingly, also the GM values in our groups were not above the cut-off values (Table 3, Fig.3).

The highest value (33.0 U/ml) was found in a 2-month pregnant woman.

The results indicate that Ca-125 serum concentrations were within normal range during different stages of pregnancy.

Discussion – In oncology, tumor markers are used for following the course of malignant disease, as well as for the assessment of treatment results, and early detection of recurrent disease.

The fact that the same tumor markers can be found in some healthy tissues as well as in a few benign tumorous tissues and in several types of malignant tissues indicates that the presently known tumor markers are insufficiently specific for a particular malignant disease (6, 7, 8, 9).

Our study was aimed to explain possible influence of pregnancy on the serum concentrations of tumor markers in pregnant women by

Fig. 2 – MCA serum concentrations in pregnant women according to the trimester of pregnancy

Table 3 – CA-125 serum concentrations in pregnant women

Trimester	No. of cases	AM	SD	SE	M	GM	% < 35 U/ml*
		U/ml					
I	10	8.4	10.3	3.2	2.8	4.7	100.0
II	11	2.0	1.6	0.5	1.8	1.2	100.0
III	21	8.7	4.5	1.0	8.1	6.4	100.0
Total	42	6.8	6.5	1.0	4.7	3.8	100.0

* percent of cases with concentration < 35 U/ml (cut-off value)

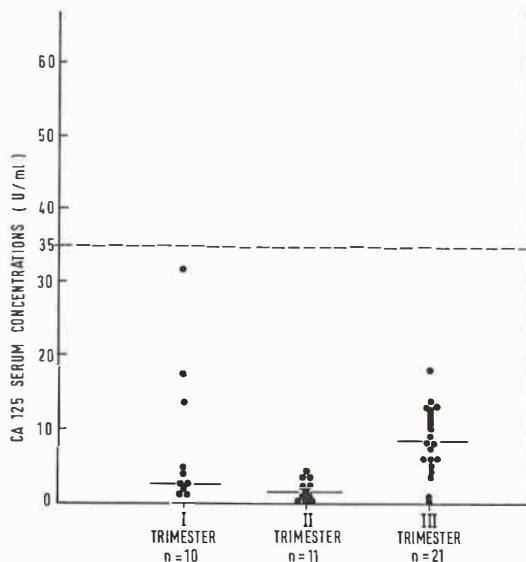


Fig. 3 – CA 125 serum concentrations in pregnant women according to the trimester of pregnancy

determining the following tumor markers: CEA, MCA and CA 125.

Gold and Freedman detected CEA or CEA-like molecules in the liver and pancreatic tissue of normal human fetuses between the second and sixth month of gestation (1). Our data are consistent with those from literature, indicating that the highest percent of cases with concentrations above the cut-off limit are in the first trimester of pregnancy; in the last trimester of pregnancy CEA serum concentrations are rarely elevated.

According to the data from literature, MCA is formed in the normal ductal epithelium of the breast and is present in the human milk too (9). Increased secretion activity of the ductal epithelium and mammary gland in the pre-lactation period may explain the elevated serum concentrations of this marker in late stages of pregnancy.

It was presumed that CA 125 serum concentrations would be elevated particularly during the early pregnancy, because high concentrations were detected in amniotic fluid during early stages of pregnancy (10). In our study, however, CA 125 serum levels never exceeded the cut-off value. However, any conclusions in this respect would be premature because of a rather small number of cases under investigation.

Tumor markers show a partial specificity for the type of malignant disease. Elevated CEA or MCA serum concentrations exceeding the cutoff

limit need not be due to the presence of tumor only, but could be caused by pregnancy as well; this fact, however, does not render the role of tumor markers in following the course of malignant disease in female patients less important; it just point out that in the evaluation of results, pregnancy as a possible cause of elevated CEA and MCA serum concentrations should not be neglected.

Povzetek

PRISOTNOST TUMORSKIH MARKERJEV CEA, MCA IN CA 125 PRI NOSEČNICAH

V študiji smo pručevali spreminjanje serumskih koncentracij tumorskih markerjev v odvisnosti od trajanja nosečnosti. Tako smo v študijo uvrstili 42 nosečnic razdeljenih v 3 skupine po tromesečjih nosečnosti. Od tumorskih markerjev smo določali carcinoembryonic antigen (CEA) specifičen za kolorektalne karcinome, mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) specifičen za karcinom dojke, ter cancer antigen 125 (CA 125) specifičen za nemukozne epitelijske ovarijske karcinome. CEA je bil zvišan nad mejno vrednost (2.5 ng/ml) pri 28.6% nosečnic; največje število nosečnic s povišanimi vrednostmi CEA smo zasledili med tistimi v 1. tromesečju nosečnosti (40%). Za razliko od CEA so bile serumske koncentracije MCA zvišane nad mejno vrednostjo (17 U/ml) pri vseh nosečnicah v 3. tromesečju. V 1. tromesečju smo zasledili samo 10% nosečnic s povišanimi serumskimi koncentracijami MCA. Serumske koncentracije CA-125 niso niti v enem primeru bile povišane nad mejno vrednostjo (35 U/ml). Na osnovi rezultatov študije je očitno, da med nosečnostjo prihaja do zvišanja serumske koncentracije tumorskih markerjev, kar še zlasti velja za MCA. Zaradi tega je potrebno pri vrednotenju izvidov bolnic upoštevati tudi nosečnost kot možen vzrok za zvišane koncentracije MCA in CEA v serumu.

References

1. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439–62.
2. Stahli C, Caravatti M, Aeshbacher M, Kocyba C, Takacs B, Carmann H. Mucin-like carcinoma-associated antigen defined by three monoclonal antibodies against different epitopes. *Cancer Res* 1988; 48: 6799–802.
3. Stahli C, Miggiano V, Staehlin T, Carmann H. Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. *Experientia* 1985; 41: 1377–81.
4. Novaković S, Krošl G, Plesničar S. Mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) in patients with breast carcinoma. *Tumor Diag Ther* 1989; 10: 136–41.
5. Bast RC, Klug TL, St. John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New Engl J Med* 1983; 309: 883–7.
6. de Bruijn HWA, Calkoen-Carpay TVB, Jager S, Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ. The tumor marker CA

125 is a common constituent of normal cervical mucus. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1088-91.

7. Hanisch FG, Uhlenbruck G, Dienst C, Stottrop M, Hippaunf E. Ca 125 and CA 19-9; two cancer associated sialylsaccharide antigens on a mucus glycoprotein from human milk. Eur J Biochem 1985; 149: 323-30.

8. Torosian MH. The clinical usefulness and limitations of tumor markers. Surg Gynecol Obstet 1988; 166: 567-79.

9. Zenklusen HR, Overbeck v J, Stahgli C, Gudat F, Rolink J, Heitz PU. Vichrows Arch (Pathol Anat) 1989 (in print).

10. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC. CA 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. Obstet Gynecol 1984; 64: 703-7.

Author's address: Srđan Novaković, The Institute of Oncology, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia

VII. SIMPOZIJUM INTERVENTNE RADIOLOGIJE JUGOSLAVIJE

Kopaonik, 24. – 27. april 1990.

Zavod za radiologiju UKC, Niš i Yugotours vas pozivaju da učestvujete na VII SIMPOZIJUMU INTERVENTNE RADIOLOGIJE JUGOSLAVIJE, koji će se održati na Kopaoniku od 24. do 27. aprila 1990. godine.

Glavna tema Simpozijuma je INTERVENTNA RADIOLOGIJA UROGENITALNOG TRAKTA, a biće zastupljene i slobodne teme.

Uvodna predavanja održaće eminentni radiolozi Jugoslavije i gosti iz Velike Britanije.

SLAJD SOBA: Mole se svi učesnici da svoje dijapozitive (5cm x 5cm) obeležene rednim brojem predaju najkasnije jedan čas pre početka rada pojedinih radnih sastanaka u sobi za slajdove.

KONGRESNA KANCELARIJA: Od 24. aprila Kongresni Welcome service JUGOTOURS će biti u agenciji YUGOTOURS-a na Kopaoniku i radiće tokom trajanja Simpozijuma u vremenu od 08,00 do 20,00 h.

Učesnicima su omogućene sledeće usluge:

- registracija učesnika, uplata kotizacija i izdavanje kongresnog materijala
- informacije o radu Simpozijuma
- pružanje turističkih usluga, prijave i uplate za turističke izlete, pomoć pri smeštaju učesnika.

IZLOŽBA: Kao prateća manifestacija za vreme trajanja Simpozijuma, organizovaće se izložba opreme, lekova, medicinske literature i repro materijala i nalaziće se u okviru kongresnog prostora. Za sve dodatne informacije, molimo obratite se kongresnoj agenciji YUGOTOURS.

SMEŠTAJ: Za sve učesnike i pratiocce smeštaj je obezbeđen u dvokrevetnim i trokrevetnim sobama apartmanskog naselja »Sunčani vrhovi«. Prijave za smeštaj se dostavljaju na adresu YUGOTOURS-a najkasnije do 01. marta 1990. godine.

Adresa: Yugotours 11000 BEOGRAD
Đure Đakovića br 31 Telefon: 764-622, 763-876,
763-028, 763-396 Telefax: 766-477,
Telex: 11000 Yu tour

gories: 1) donor or acceptor for σ or π electrons, 2) activation of an electrophile, 3) induction of resonance facilitating chelated complexes, 4) masking of a nucleophile and 5) control of stereochemical pathways through conformational changes. Since samples used in this work were limited in quantity and some elements appeared in very low concentration, neutron activation analysis seemed to be a suitable analytical method because of its selectivity and sensitivity. The possibility of sample contamination during analysis was also negligible.

Material and methods – In this work we used nucleic acids obtained and isolated (9, 10) from various tissues and organs. A known amount of nucleic acids were transferred to quartz ampules, sealed and irradiated together with standards in a TRIGA nuclear reactor for four days. The temperature ranged between 50–60°C in the column where samples were placed and the total neutron flux in that position was 1.8×10^{12} neutrons/cm² sec. After irradiation, samples cooled for several hours to allow decay of short-lived activities. Their gamma ray spectra were then measured by using a 25 cm³ Ge(Li) semiconductor crystal attached to a 4096-channel pulse-height analyser. Since nucleic acids contain a relatively high amount of phosphorus, the resulting activated samples contain intensive beta radiation due to ³²P radioactivity. Therefore, beta radiation was filtered before entering the semi-

conductor crystal by means of a perspex plate. These gamma ray spectra were analysed, characteristic photopeaks identified and quantities of trace elements calculated according to the areas under the photopeaks. All necessary corrections for geometry, efficiency, the decay scheme of the nucleic, etc. were made and the decay of characteristic photopeaks was followed for a certain time to check their half-lives. Table 1 lists nucleic acids in this work, their suppliers, origin and methods of isolation.

Results – Concentrations of various trace elements determined in nucleic acids are presented in Tables 2, 3, 4 and 5. Since in all samples, the concentration of measured trace elements was very low, special attention was paid to the protection of samples from potential contamination. Samples were kept in either quartz or plastic glassware and metal tools were not used. All solvents were distilled several times before use in the sample preparation and were then checked for their trace element content. It was proved experimentally that total contamination in solvents is lower than the trace element content by several orders of magnitude. Contamination of samples in the preparatory stage and during analysis was avoided.

In a separate set of experiments, the dialysis technique was applied to check the possible removal of trace elements from nucleic acids. Even after 30 days of continuous dialysis the results showed that less than 10 per cent of

Table 1 – Specification of nucleic acids used in this work

Sample code	Nucleic acid	Supplier	Nucleic acids isolated from	Methods of isolation
A	DNA	d	Highly polymerized	J. Marmur
B	DNA	b	Wheat	K. S. Kirby
C	DNA	c	Calf thymus	K. S. Kirby
D	DNA	a	Calf thymus	Commercial
E	DNA	a	Ex herring	Commercial
F	DNA	d	Salmon sperm ^d	J. Marmur
G	DNA	a	Salmon sperm	Commercial
H	DNA	a	Calf marrow	Commercial
I	DNA	a	Calf spleen	Commercial
J	DNA	a	Chicken blood	Commercial
K	RNA	c	Bovine liver	K. S. Kirby
L	RNA	c	Rat liver	K. S. Kirby
M	t-RNA	c	Bovine liver	K. S. Kirby
N	t-RNA	c	Rat liver	K. S. Kirby

a¹ Calbiochem, Los Angeles, California, USA; method of isolation not known.

b² Laboratory for cellular radiobiology, Rudjer Bošković Institute, Zagreb, Yugoslavia.

c³ Laboratory for radiobiology, Boris Kidrič Institute, Belgrade, Yugoslavia.

d⁴ Highly polymerized.

some trace elements were separated. This would also suggest that some elements became a constitutional part of the nucleic acids.

The microelement content of DNA is shown in Table 2. DNA obtained from several sources contains significant amounts of Ag, Cs, Co, Sr, Zn, Fe, Sc, Se and Sb.

confirmation of the firm binding of metals to RNA was derived from dialysis experiments with several chelating agents. Aliquots of rat liver RNA were dialysed for two days at 4°, against 0.1 M EDTA, pH 7.3, 0.001 M 8-hydroxyquinoline, pH 7.3 and 0.001 M dithizone, pH 7.4. In another experiment RNA was successively precipitated

Table 2 – Concentration of trace elements in deoxyribonucleic acids (in pm)

Trace elements	Deoxyribonucleic acids*							
	A	B	C	D	E	F	G	J
Ag	0.58	110	12	+	+	+	0.35	–
Cs	0.14	+	+	+	+	–	–	–
Co	0.027	+	+	+	17	+	0.38	–
Sr	120	2500	340	51	110	1500	61	120
Zn	25	280	39	+	+	+	+	+
Fe	+	+	+	100	490	+	40	37
Sc	+	+	+	0.005	2.5	+	0.008	0.86
Se	32	100	52	1.4	0.2	330	1	1.4
Sb	+	+	+	0.002	0.014	5.4	+	0.033

x as specified in Table 1

– not seen in gamma spectra

+ detected, but in the range of detection limits or photopeak partly covered by some other radioactivities

The metal content of DNA isolated from calf tissues are shown in Table 3. It contains large amounts of different metals. Sb, Sc and Ag, the elements of unknown biological association and function, were present in all DNA examined.

Table 3 – Concentration of trace elements in DNA isolated from various calf tissues

Trace elements	Calf Tissue		
	Marrow (H)	Spleen (I)	Thymus (D)
Zn	+	85	+
Sr	160	+	51
Fe	97	19	100
Sc	0.11	+	0.06
Sb	0.017	+	0.002
Se	5.8	0.72	1.4

The large number of phosphate groups of RNA constitute obvious loci on this molecule for potential interaction with metals. These are documented in Table 4 and 5. Equally important is the observation that those metals are firmly bound to RNA, as evidenced by several experimental approaches. The metal content of all the various RNA's was not lowered by dialysis against large volumes of metal-free water, pH 5.8. Further

Table 4 – Trace elements in ribosome RNA

Trace elements	Ribosome RNA isolated from	
	Bovine liver (L)	Rat liver (M)
Ag	+	+
Co	0.04	0.13
Zn	45	200
Sr	74	230
Sb	1.2	0.53
Se	9.3	18

Table 5 – Trace elements in t-RNA

Trace elements	t-RNA isolated from	
	Bovine liver (L)	Rat liver (N)
Ag	+	+
Co	0.07	0.07
Zn	70	91
Sr	160	160
Sb	9.6	5.5
Se	7.6	4.6

seven times from 0.1 M EDTA by three volumes of 96 percent ethanol and then redissolved. Even after this exhaustive treatment, significant quantities of Se, Fe, Sb, Sc and Ag were still present in this RNA.

 **helvetius**
MEDICAL SUPPLIES

Dobavitelj

3M Trimax filmov/folij

Radiogrami visoke kakovosti
ob 90 % zmanjšanju žarkovne doze
v primerjavi z običajnimi sistemi

Pri **JC emulziji** (J-vezava in oglata zrna)
je uporabljena najnovejša 3M »anticrossover« tehnologija,
ki zagotavlja visoko ločljivost in veliko hitrost
ter s tem izboljšano kakovost posnetka.

1986 Film Trimax XD/A, XL/A "anticrossover" JC



34132 Trst — Italija, Piazza Libertà, 3, Tel.: 040/65577 — Tlx 461109 HELTS-I

RESEARCH ACTIVITY AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY IN LJUBLJANA

Rudolf Z.

Abstract – Presented is the research performed at the Institute of Oncology in Ljubljana, and the perspectives of its development. During the past years, this activity in the field of oncology has been logically joined within the frame of a research project by the Research Community of Slovenia. Individual studies and their applicability are presented, and the need for future development plans and education of new researchers pointed out.

UDC: 616-006.6:167

Key words: medical oncology, research, Slovenia

Radiol iugosl 1990; 24: 91–5.

Report

Introduction – Ever since the establishment of our Institute, scientific research has represented an essential part of its activities. The very nature of oncology, due to numerous unexplained and unsolved problems, calls for permanent research and scientific confirmation so in the experimental laboratory as well as in clinical practice.

It would be impossible to present all the research work that has been carried out during the past half-a-century long period at our Institute. The results are objectively presented in the extensive bibliography (1, 2) comprising approximately 2800 different publications issued in the period from 1938 to 1988.

The beginnings reach back to the year 1920, when the late Dr. Josip Cholewa, the first chief of the Institute, had established during his work as a surgeon in General Hospital Brežice, a laboratory of experimental oncology. As a logical result of his endeavours, in 1938 the present institute of oncology was established under the name of The Institute for Research and Treatment of Neoplasms of the Ban's Dominion, one of its units being also a laboratory for animal experiments.

In the post-war period the research activity underwent a rapid progress and growth despite severe financial, technical and personnel restrictions. Physicians and other scientific co-workers of the Institute have participated with their work on several national and international scientific meetings. They have won Boris Kidrič Fund Award six times, and also many other prizes for their achievements in scientific research. In the past 15-year period (1965–1989) 26 co-workers have obtained a Doctor's degree, and 17 a Master's degree.

Research programs and projects – In 1982, a long-term research program in the field of oncology was developed at our Institute, comprising also some studies performed in other medical and nonmedical institutions in Ljubljana and other parts of Slovenia. This initial coordination program served as the basis for our clearly defined program for the mid-term period 1985–1990, which has been accepted by the Research Community of Slovenia as well. Thus, there are two cancer related research programs in Slovenia, e.e. URP »Oncology«, and the project on Cancer Diagnosis and Treatment, and Prevention of Disease-and-Treatment-Related Compli

cations«. Both programs are coordinated by the Institute of Oncology in Ljubljana, which performs a major part of the research program.

Apart from the above mentioned two main programs, a number of shorter and less extensive studies are carried out every year by the help of the Institute's own research fund intended for these purposes.

International Collaboration: The Institute of Oncology takes part in several international studies. This collaboration comprises research in the field of epidemiology as well as new multidisciplinary clinical trials carried out by specialized societies and groups. The Institute is a member of the International Union Against Cancer (UICC), and the Organization of European Cancer Institutes (OECI); within the frame of the latter organization, there is a specialized group of pathologists which comprises our pathologists as well.

Our collaboration with IARC (International Agency for Research on Cancer) in Lyon refers to the following three studies:

- International incidence of childhood cancer
- Cancer incidence in five continents
- Studies of second cancers in relation to chemotherapy
- European childhood leukemia incidence study

We collaborate with NCI (National Cancer Institute, Bethesda, USA) in two studies, i.e.

- Second cancers in relation to radiation treatment for cervical cancer
- Record linkage study of patients exposed to diagnostic iodine

Within the frame of EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) collaboration, we participate in the following two studies:

- Treatment strategy in Hodgkin's disease
 - Hyperfractionation in head and neck tumors
- Our active collaboration in the SIOP (Society of Pediatric Oncology) refers the following fields:
- Wilm's tumor trial and study
 - Neuroblastoma clinical trial

Besides that, we have been regularly participating in all the studies carried out by SEOG (South-Eastern European Oncology Group), LBSC (Ludwig Breast Cancer Study) and IBCS (International Breast Cancer Study), and FIGO (International Union for Gynecologic Oncology). Within the frame of EC (European Community) we have been included in the COST project (Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research) as a coordinator for Yugoslavia.

Active bilateral collaboration has been established also with the following institutions: M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute (Houston), Erasmus University (Rotterdam), British Columbia Cancer Research Center (Vancouver), Münster University, University of Ulm, K. Marx University in Leipzig, CNR Institute of Clinical Physiology (Pisa), Centro di Riferimento Oncologico (Aviano-Pordenone), as well as within the frame of GOCCNE (Gruppo Oncologico Clinico Cooperativo del Nord-Est) and others.

Institute's workers are active members of several international societies.

The obtained results of continuous research work and active collaboration have qualified our Institute to be entrusted with the organization of numerous national and international professional meetings on different problems related to oncology and its future development. Following are some more relevant scientific meetings that have been organized during the past decade, and which are believed to have contributed toward successful distribution and spread of scientific findings and knowledge in oncology:

International meetings:

- 1981 Alpe-Adria-Oncologia (Malignant melanoma, Tumor markers, Cancer control)
- 1983 UICC Postgraduate Course on Clinical Cancer Chemotherapy
- 1985 UICC Postgraduate Course on Clinical Cancer Chemotherapy
- 1987 Tutorial on Monoclonal Antibodies in Hematopathology
- 1987 Eso Postgraduate Course on Principles and Practice in Radiotherapy
- 1988 International Slide Seminar on Cytomorphology of non-Hodgkin Lymphoma
- 1988 IIIrd International Meeting on Aids and Related Conditions, Breast Pathology and Technological Advances in Pathology
- 1989 IARC International Course on the Epidemiological Aspects of Occupational Cancer
- 1989 Alpe-Adria Meeting on New Achievements in Radiotherapy

United Research Program (URP) Oncology:

This program joins collaboration of several research institutions:

- The Institute of Oncology, Ljubljana
- Faculty of Medicine, University of Ljubljana, and the affiliated research institutes, Ljubljana
- J. Stefan Institute, Ljubljana
- Biotechnical Faculty, University of Ljubljana

The research projects are logically distributed into the following topic groups:

- carcinogenesis
- growth and characteristics of tumors
- host-tumor relationship
- detection and diagnosis of cancer
- cancer treatment
- prevention and sequelae

Within URP, the Institute of Oncology covers most of the mentioned topics. The following studies are carried out:

- Lobular carcinoma of the breast – a retrospective and prospective morphologic study (Lamovec J. et al.)
- Factors in the ascites of patients with malignant diseases affecting the transformability of normal cells in vitro (Škrk J. et al.)
- Computer analysis of cell images (Uskrašovec M. et al.)
- Pathogenesis of Hodgkin's disease (Zwitter M. et al.)
- Immunological characteristics of patients with malignant diseases (Krošl G. et al.)
- Intestinal damage after radiotherapy and chemotherapy (Lukič F. et al.)
- Soluble cell products and their biological significance (Serša G. et al.)
- Malignant lymphomas of non-Hodgkin type – a prospective study (Jančar J. et al.)
- Pathology of malignant soft tissue tumors (Golouh R. et al.)
- Solving the problem of small population based areas for the analysis of rare diseases (Pompe Kirn V. et al.)
- Doctrinary problems of the diagnostic algorithm of X-ray imaging methods in oncology (Us J. et al.)
- Problems of intensive treatment of cancer patients by autologous bone-marrow transplantation, chemotherapy and whole body irradiation (Rufolf Z. et al.)
- Comparison of metastasizing characteristics of malignant tumors (Plesničar S. et al.)
- IBCS VI + VII: Adjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer and confirmed lymph node involvement, and of highrisk patients without evidence of lymph node involvement (Lindtner J. et al.)
- Local application of human leukocyte interferon (HLI) in patients with malignant diseases (Jereb B. et al.)
- Microwave local hyperthermia in the treatment of advanced superficial malignant tumors (Budihna M. et al.)
- Problems related to the chemotherapy of head and neck tumors (Auersperg M. et al.)
- Optimum dose-time-volume relationship in

radiotherapy of gynecological cancer (Kuhelj J. et al.)

- Cryosurgery in oncology (Šušteršič M. et al.).

Cancer Diagnosis and Treatment, and Prevention of Disease-and-Treatment-Related Complications: This project is carried out by the following institutions:

- The Institute of Oncology, Ljubljana
- General Hospital Maribor
- Clinics of University Clinical Center in Ljubljana

A relevant part of the investigations is performed at the Institute of Oncology which functions as a coordinator. The research is primarily directed to clinical applicability and the transfer of basic knowledge into daily practice. The research project carried out at the Institute of Oncology comprises the following studies:

- Combined treatment of advanced esophageal cancer (Benulič T. et al.)
 - Treatment of urological complications due to radical therapy of gynecological cancer (Fras P. et al.)
 - Treatment of gastrointestinal tumors – adjuvant postoperative treatment of gastric and colorectal cancers (Markovič S. et al.)
 - Pain control by intrathecal application of opiates and similar drugs combined with electrostimulation (Mavrič O. et al.)
 - Psychoimmunologic factors in the etiology and prognosis of malignant testicular tumors (Pirc B. et al.)
 - Late results of the treatment of gynecological cancer in relation to prognostic factors (Ravnihar B. et al.)
 - Study of the treatment of testicular tumors – a model of team approach (Stanovnik M. et al.)
- The impact of our research work is evident from the bibliography which is part of the annual reports (3, 4, 5, 6, 7). Here it should be mentioned that in the years 1984–1988 some of our investigators appeared as first authors in Science Citation Index altogether 317 times (8).

The Research Fund of the Institute of Oncology: The Institute's own research fund established in 1961 is intended mainly for short-term studies. Some of them have been completed already, whereas the others are still under way. Following are some of the studies in question:

- Regional cancer problems in Slovenia – incidence in relation to outside factors

– Registration and computed data processing of cancer patients treated by radiotherapy at the Institute of Oncology

– Treatment of colorectal cancer at the Institute of Oncology during the years 1971–1981 – a basis for prospective study

– Tumor markers in lymphomas – LDH with isoenzymes, microglobulins, ferritin

– Adjuvant chemo- and radiotherapy in patients with operable breast cancer in the years 1975–1980 at the Institute of Oncology

– New possibilities in the treatment of fungoid mycosis

– Influence of radiotherapy on the treatment of meningeoma

– Detection of medullary thyroid carcinoma (MCT) and accompanying multiple endocrinopathies (MEN) in close relatives of patients with confirmed MCT

– Value of cytochemical reactions in fine-needle aspiration biopsy samples of the lymph nodes in non-Hodgkin malignant lymphomas

– Brain metastases of unknown origin

– Tumor site as a prognostic factor in small-cell lung cancer

Our particular attention is paid to the renewal of our scientific research staff potential; thus, the majority of younger co-workers are encouraged to perform investigations for obtaining doctor's and master's degree. Within the frame of the action »2000 young investigators« five new research workers have been employed at our Institute.

In the past few years, some studies aimed at the introducing of new treatment methods, as well as long-term projects of general national interest have been financially supported by tender published every year by the Health Community of Slovenia. Following are some more relevant of these projects:

– Intrathecal application of chemotherapy using access-port valves

– New split-dose irradiation regimens

– The use of new tumor markers in the diagnosis of malignant diseases

– Registration and computed data processing of cancer patients treated at the Institute of Oncology in Ljubljana

– Development of standard dosimetry for the needs of radiotherapy

– Flow-cytometry in the diagnosis of malignant tumors and its use in following the effectiveness of chemotherapy

– Intraarterial chemotherapy of specific types of malignant tumors

Among the research projects dealing with the development of the strategy of cancer control, the following studies should be mentioned:

– Regional cancer problems in Slovenia

– Multivariate data analysis of cancer incidence in reference with outside factors

– Evaluation of breast cancer risk in reference with oral contraceptive use

– Education on cancer in Slovenian population

– Pilot study on breast cancer screening program for female population of Slovenia.

Apart from all the above mentioned activities, a successful collaboration has been established between the Institute and other institutions, so on regional as well as on federal basis, e.g. YUGOS (Yugoslav Group of Oncological Studies).

The Institute's INDOC center with specialized library comprising 8990 books and 173 current periodicals enables an accurate and on-line access to the data from scientific publications elsewhere, and thus promotes a more efficient international collaboration and research work.

Conclusion – Scientific research has always been and will remain one of the priorities of our Institute's further development. Looking back with pride at our achievements of the past 50 years, we do not have to fear for the future of our research work, despite the restricted facilities and limitations we have to face; promising young investigators hat have successfully started to replace their senior colleagues are a guarantee of the success. Steady increase in the number of scientific publications can be considered a reliable indicator of the quantitative as well as qualitative growth of our research work.

References :

1. Kiauta D, Bavec M, Podgoršek M, Šekoranja M, Škrk J, Štrukelj B. (ured). Bibliografija delavcev Onkološkega inštituta v Ljubljani 1938 – 1982. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1983.

2. Kiauta D, Bavec M, Podgoršek M, Serša G, Šekoranja M, Štrukelj B, Tomšič (ured). Bibliografija delavcev Onkološkega inštituta v Ljubljani 1983 – 1987. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1989.

3. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1985. URP Onkologija. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1985.

4. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1986. Urp Onkologija. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1986.

5. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1987. URP Onkologija. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1987.

6. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1988. URP Onkologija. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1988.

7. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1989. URP Onkologija. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1989.

8. Knjižnica in INDOK služba Onkološkega inštituta. Citiranje člankov 1984 – 1988. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1989. (neobjavljeno).

9. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1988. PoRS 09 – diagnostika, zdravljenje in preprečevanje komplikacij malignih bolezni. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1988.

komplikacij malignih bolezni. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1989.

10. Rudolf Z. (ured). Poročilo o delu za leto 1989. PoRS 09 – diagnostika, zdravljenje in preprečevanje

Author's address: Rudolf Z, MD, The Institute of Oncology, 61000 Ljubljana

SALUS

L J U B L J A N A p.o.

61000 LJUBLJANA, MAŠERA-SPASIČEVA ul. 10

Telefoni: n. c. (061) 371 744 – direktor: 371 687 prodaja: 374 436, 374 809, 374 981, 372 219

OSKRBUJE lekarne, bolnišnice, zdravstvene domove ter druge ustanove in podjetja s farmacevtskimi, medicinskimi in drugimi proizvodi domačih proizvajalcev, s proizvodi tujih proizvajalcev pa s pomočjo lastne zunanjetrgovinske službe.

Proizvaja ALLIVIT® IN ALLIVIT PLUS®
Kapsule česna z dodatkom zdravilnih zelišč.

Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno od 7. do 16. ure, razen sobote.

IZVEDENIŠKO MNENJE: SODIŠČU ZDRUŽE- NEGA DELA V C.

Predsedniku senata S. S.

V sporni zadevi S .../88 predlagatelja A.B., je sodišče z odredbo dne 20. 12. 1988. naložilo Onkološkemu inštitutu v Ljubljani, naj po svojem izvedencu pregleda zdravstveno dokumentacijo v spisu in poda izvedeniško mnenje, ali obstoja vzročna zveza med poškodbo na nogi nastalo ob nesreči pri delu in med kasnejšo rakasto tvorbo na isti nogi.

Podpisani dr. R. G., ki je na Onkološkem inštitutu prevzel zadevo, je pregledal spis sporne zadeve (do l. št. 62), popis bolezni A.B. z Ortopedske klinike – UKC (št. .../84), ter histološke preparate in bioptične izvide Bx .../84 in Bx .../84 iz arhivov Onkološkega inštituta, ter daje na vprašanje, ki ga postavlja sodišče,

ali obstoja vzročna zveza med poškodbo nastalo pri nesreči med delom in kasnejšo rakasto tvorbotole

izvedensko mnenje:

Nobenega dokaza ni za domnevo, da bi obstajala kakršnakoli vzročna zveza med enkratno mehanično poškodbo (hud udarec v zunanjo stran stopala leve noge) in hondrosarkomom leve petnice, ki so ga odkrili pri predlagatelju slaba štiri leta po tej poškodbi.

Obrazložitev:

A. Podatki:

Predlagatelj se je kot 46-letni delavec – ključavničar poškodoval dne 18. 6. 1980, ko mu je v dopoldanskem času, med delom na stružnici, padla na nogo približno 60–70 kg težka menjalna glava. Udarec ga je zadel na zunanjo stran levega stopala. Noga ga je po nezgodi zelo bolela in otekla, vendar so bolečine v nekaj dneh prenehale. Pri zdravniku ni bil. Septembra 1983. leta je bil pregledan v ortopedski ambulanti, ker je v zadnjem letu opazil izboklino na zunanji strani desne petnice. Pri pregledu so ugotovili v predelu levega stopala, pod zunanjo stranjo gležnja, za marelico veliko zadebelitev, ki je bila fiksirana na kost. Nodus je bil na površini elastičen, koža nad njim pa dobro premakljiva in brez vnetnih znakov. Ker so sumili, da gre za benigni kostni tumor, so bolnika sprejeli na Ortopedsko kliniko v Ljubljani in ga 22. februarja 1984 operirali. Med posegom so našli v levi petnici obsežno votlino, napolnjeno z želatinozno, rdečkasto vse-

binsko. Patolog je ugotovil, da gre za dobro do zmerno diferencirani hondrosarkom petnice z infiltracijo mehkih tkiv ob kosti in z invazijo v žile (Bx .../84, Onkološki inštitut, Ljubljana). Zaradi narave tumorskega procesa so bolniku 14. 3. 1984 v predelu tibije amputirali levo spodnjo okončino, tako da je ostal 15 cm dolg krn goleni. Patolog je ugotovil, da gre za rezidualni hondrosarkom v petnici. Resekcijski robovi so bili v zdravem (Bx .../84, Onkološki inštitut, Ljubljana). Pooperativni potek je bil brez zapletov.

B. Diskusija:

Odškodninski zahtevki poškodovancev s kasnejšimi rakavimi boleznimi na mestu poškodbe so pred sodišči precej pogosti. Zato so zdravniki relativno zgodaj publicirali kriterije, ki bi morali biti izpolnjeni, da bi lahko v konkretnem primeru začeli iskati možnost vzročne povezave med poškodbo in rakom.

Klasična dela s tega področja, posebej o povezavi med poškodbo in rakom, so objavili Segond (1), Ewing (2), Warren (3) in Stoll ter Crissey (4). Pred obravnavo spornih primerov avtorji zahtevajo, da so izpolnjeni naslednji pogoji:

1. dokazano mora biti, da je bil del telesa, v katerem je nastal tumor, v resnici poškodovan,
2. poškodba mora biti zadosti huda
3. dokazati je treba, da je bil ta organ pred travmo nepoškodovan,
4. mesto poškodbe in kasnejšega tumorja mora biti isto,
5. čas, ki je minil med poškodbo in pojavom tumorja, mora biti razumen,
6. diagnozo tumorja moramo potrditi klinično, če je le mogoče, tudi mikroskopsko,
7. poškodba je morala biti tako huda, da je povzročila proliferacijo reparativnega tkiva,
8. tumorsko tkivo bi moralo tvoriti relativno enostavno mezenhimsko tkivo (mačševje, vezi-vo, hrustanec, kost) in
9. bolnik mora imeti premoštitvene simptome, to je bolezenske znake, ki trajajo vse od poškodbe do nastanka rakave bolezni.

Zgornji kriteriji so minimalni zahtevki, ki naj bodo nedvomno izpolnjeni, da lahko sploh pomislimo na možnost travmatske indukcije malignega tumorja. Služijo nam kot sito, s katerim izluščimo tiste primere, pri katerih bi lahko razpravljali o vzročni zvezi, oziroma da že pred tem odklonimo neutemeljene zahtevke poškodov-

vancev. Ob tem se zavedamo, da naštetih kriteriji sami zase še niso priznanje zdravnikov in raziskovalcev o tem, da lahko nekatere rakave bolezni nastanejo zaradi enkratne nekomplcirane poškodbe.

Pri bolniku A.B. niso bili izpolnjeni kriteriji naštetih pod številkami 1, 2, 4, 7 in 9.

Iz dokumentacije je jasno, da se je pojavil hondrosarkom na petnici, kosti, ki tvori skelet pete, medtem, ko mu je padla glava stružnice na zunanjo stran stopala in mu ob tem poškodovala del noge pred gležnjem.

K točki 2. in 7.

Iz pregledanega gradiva izhaja, da je poškodovanca noga nekaj dni po poškodbi hudo bolela, opazil pa je tudi otekline. Po teh znakih lahko sklepamo, da je nastal zaradi poškodbe le edem, kar je le lažja posledica travme. Taka otekline se zdravi z resorbcijo tkivne vlage in ne sproži reparativnih procesov s proliferacijo granulacijskega tkiva. Znakov za hujšo poškodbo mehkih tkiv (krvavitev, podplutba) ni bilo.

K točki 4.

Mesto poškodbe in tumorja ni isto (glej tudi točko 1).

K točki 9.

V dokumentaciji ni podatkov o tem, da bi bolnik opazoval kakršnekoli bolzenske znake v predelu leve noge vsaj tri leta med obema dogodoma, to je od julija 1980 do julija 1983. Ker raste nizko maligni hondrosarkom relativno počasi, je sicer verjetno, da se je pojavila pri bolniku bula na petnici že več mesecev pred septembrom 1983, ko je prišel zaradi tega prvič k zdravniku.

Neglede na to, da smo pri bolniku A.B. že z osnovnimi medicinskimi kriteriji izločili možnost vzročne povezave med poškodbo in rakom, pa se nam zdi ob tem pomembno pojasniti še nekatera vprašanja.

Iz lastnih izkušenj in iz literature (5, 6, 7) nimamo dokazov, da bi lahko enkratna nekomplcirana fizikalna poškodba povzročila hondrosarkom ali kakšno drugo rakavo bolezen. Danes na splošno velja, da takšna vrsta poškodbe ne more biti vzrok rakave bolezni. Podoben primer, ko je šlo za vprašanje vzročne zveze med enkratno poškodbo in kasnejšim nastankom raka na dojki, smo reševali že tudi pri nas (8).

Hondrosarkom, ki je nastal pri bolniku A.B., je maligni hrustančni tumor, ki zraste v kosti povsem na novo, ali pa se razvije iz predhodnega benignega hrustančnega tumorja (sekundarni

hondrosarkom). Med primarnimi malignimi tumorji je hondrosarkom po pogostnosti na drugem mestu (17–22%), takoj za osteosarkomom.

Velika večina hondrosarkomov je primarnih in doslej še ne poznamo vzroka njihovega nastanka. V nasprotju z večino avtorjev redki raziskovalci poročajo o pojavu hondrosarkomov v zvezi z hondromiksoidnim fibromom, solitarnim enhondromom, enhondromatozo, osteohondromom, fibrozno displazijo in Pagetovo boleznijo kosti (9).

Prav nasprotno pa najdemo pri herediarnih multiplih eksostozah in pri enhondromatozi (Ollierjeva bolezen) pogost sekundarni hondrosarkom. Klinično začne eden od že prej znanih tumorjev med puberteto rasti, pospešeno rast pa spremljajo bolečine. Med 212 primeri hondrosarkoma, so v 19 primerih odkrili pri bolniku predhodni osteohondrom (10), medtem, ko je verjetnost nastanka sarkoma pri solitarnih osteohondromih le med 1 in 2% (11).

Možnost familialne ali hereditarne geneze hondrosarkoma ni povsem jasna, čeprav so v literaturi že znani posamezni taki primeri. Schajowicz in Bessone (12) sta opisala družino, v kateri se je kar pri treh bratih razvil hondrosarkom.

Prepričani smo, da posamezni anekdotični primeri sukcesivnega pojavljanja raka po enkratni poškodbi še vedno niso dokaz za vzročno zvezo med obema pojavoma. V literaturi je tako pogosto citiran primer bolnika, pri katerem se je pojavil tumor na istem mestu kot je bila predhodna poškodba, ob tem pa so bili izpolnjeni vsi zahtevani osnovni medicinski pogoji (Pack, 1950). Mlado žensko (34 let) je v ravnino brcnila mula. Na mestu udarca je nastala raztrganina in podplutba v obliki kopita. Poškodovanka je imela dva meseca boleč podkožni hematoma, nato pa je nastal v brazgotini manjši vozlič, šest mesecev po poškodbi pa pravi tumor. Bulo so odstranili in ugotovili, da gre za miksoidni liposarkom. Bolnica je umrla zaradi pljučnih metastaz eno leto po poškodbi.

Izvedenec:
dr. Rastko Golouh

Literatura

1. Segond MP. Le cancer et les accidentés du travail. Proc Verb Moum Discuss Assoc Fr Chir 1907; 20: 745–82.
2. Ewing J. Modern attitude toward traumatic cancer. Arch Pathol 1935; 19: 690–728.
3. Warren S. Minimal criteria required to prove causation of traumatic or occupational neoplasm. Ann Surg 1943; 117: 585–95.
4. Stoll HL, Crissey JT. Epithelioma from single trauma. NY State J Med 1962; 62: 496–500.

5. Hueper WC. Medicolegal aspects of cancer. Am J Clin Pathol 1955; 25: 116–25.
6. Moritz AR, Helber DS. Trauma and disease. Central Book Comp Inc, Brooklin, New York 1959.
7. Aufdermaur M. Neoplasma und Unfall. Z Unfallchir Vers med Berufskr 1987; 80: 161–187.
8. Golouh R. Enkratna mehanična poškodba in nastanek raka? Zdrav Vestn 1979; 48: 487–8.
9. Levy WM, Aegerster EE, Kirkpatrick JA. The nature of cartilaginous tumors. Radiol Clin N Amer 1964; 2: 327–36.
10. Henderson ED, Dahlin DC. Chondrosarcoma of bone – a study of two hundred eighty-eight cases. J Bone Joint Surg 1963; 45A: 1450–8.
11. Rosai J. In Ackerman's Surgical Pathology, vol. 2, Mosby. St. Louis, 1989. Bone and Joints 24; 1940.
12. Schajowicz F, Bessone JE. Chondrosarcoma in three brothers. A pathological and genetic study. J Bone Joint Surg 1967; 49A: 129–41.
13. Pack GT. Relation of cancer to trauma. Compens Med 1950; 3: 5–10.

Prof. dr. Golouh R.



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

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

Uz našu redovnu proizvodnju i snabdevanje korisnika pribora za in vitro ispitivanja:

**T3 — RIA
T4 — RIA
Insulin — RIA
HR — RIA**

u 1988. godini pustili smo u redovan promet:

ACTH — RIA

Služi za određivanje hipofunkcije adrenalnih žlezda (primarna i sekundarna) i hiperfunkcije adrenalnog korteksa (Conn-ov, Cushing-ov i adrenogenitalni sindrom).

CEA — RIA

Pribor za određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) u serumu metodom radioimunološke analize.

IN MEMORIAM
DR MILAN MOGA
(1902–1989)



16 avgusta 1989. godine, u ranim jutarnjim časovima, preminuo je Dr Milan Moga radiolog u penziji, jedan od pionira vojvođanske i jugoslovenske radiologije, lekar i humanista koji je preko četiri decenije predano služio svome uzvišenom pozivu. Umro je u Novom Sadu gde je i sahranjen.

Dr Milan Moga je rođen 1902. godine gde je i maturirao 1920. godine. Medicinski fakultet je završio u Beču, 1924. godine. Od 1927. godine pa sve do izbijanja Drugog svetskog rata, radi kao gradski fizik u Novom Sadu kada dospeva u zarobljeništvo i biva odveden u logor u Nemačku. Nakon godinu dana, zbog bolesti biva pušten i po povratku u Novi Sad neprekidno radi u novosadskoj bolnici. Pred kraj rata biva mobilisan i postavljen za upravnika somborske bolnice. Po završetku rata, po potrebi službe odlazi u Banat na suzbijanje pegavca od kojeg je i sam oboleo. 1947. godine odlazi na Kosovo gde provodi dve godine i nakon toga se konačno vraća u Novi Sad i započinje specijalizaciju iz radiologije. Po položenom specijalističkom ispitu u Beogradu, radi kao radiolog u Gradskoj poliklinici u Novom Sadu sve do 1958. godine kada prelazi u Glavnu pokrajinsku kasnije Kliničku bolnicu u Novom Sadu na Odeljenje radioterapije Radiološkog instituta, gde ostaje sve do penzionisanja.

Još u toku svog specijalističkog rada, Dr Milan Moga odlučuje da se posveti bolesnicima sa malignim oboljenjima, najtežim bolestima našeg stoleća, iako je radiološka terapija u to vreme

bila znatno manje uspešna nego danas. Kao izraziti humanista, sve svoje stručno znanje i celokupnu aktivnost posvećuje lečenju svojih bolesnika, radeći bez ikakve zaštite, nikada ne misleći na svoje zdravlje. Na kraju životnog puta zadesila ga je sudbina mnogih bolesnika koje je tako uspešno i savesno lečio, sudbina mnogih radiologa koji su bili žrtve svoga poziva. Bio je osnivač novosadske i vojvođanske, danas toliko razvijene i uspešne radioterapije.

Dr Milan Moga je bio veoma aktivan član Radiološke sekcije Vojvodine. U nekoliko mandata je bio član Uprave Sekcije i jedan od osnivača i prvih njenih članova. Za svoju aktivnost Radiološka sekcija Vojvodine mu je dodelila medalju »Mihajlo Pupin«. Bio je i aktivan član Kancerološke sekcije Vojvodine. Aktivno je učestvovao u radu upravo u to vreme formiranih Onkoloških komisija odnosno u timskoj obradi bolesnika. Bio je učesnik brojnih stručnih Sastanaka radiologa Jugoslavije, posebno Intersekcijskih sastanaka i Kongresa na kojima je publikovao više radova iz oblasti radio terapije.

Posebno je bio zapažen rad Dr Milana Moga u edukaciji kadrova, mladih lekara radiologa kao i višeg i srednjeg medicinskog osoblja od kojih je bio uvek cenjen i poštovan.

I kao penzioner, Dr Milan Moga je posećivao stručne Sastanke sve dok ga bolest nije potpuno savladala. I tada se interesovao za svoju struku i razvoj radioterapije u svom rodnom gradu. Savremena dostignuća u radioterapiji pratio je sve do smrti.

Njegovi učenici, kolege i saradnici zadržaću ga u trajnoj uspomeni.

Slava mu i hvala.

Prim. Dr Zoran Nastić

Nova generacija cepiv

HEPAGERIX B[®]

injekcije

cepivo proti hepatitisu B, izdelano z genetskim inženiringom

- metoda genetskega inženiringa izključuje prisotnost človeške krvi
- popolnoma varno in široko preskušeno cepivo
- visoko učinkovito cepivo, ki varuje pred vsemi znanimi podvrstami hepatitisa B in pred hepatitisom D
- dosega skoraj 100% serokonverzijo
- lahko ga dajemo v vseh starostnih obdobjih
- vsi ga dobro prenašajo

Bazično cepljenje opravimo s 3 intramuskularnimi dozami po eni izmed shem (0, 1, 6) ali (0, 1, 2):

- a) osebe, ki so izpostavljene manjšemu ali zmernemu tveganju infekcije:
prva doza: dan po izbiri **(0)**
druga doza: mesec dni po prvi dozi **(1)**
tretja doza: 6 mesecev po prvi dozi **(6)**
- b) osebe, ki potrebujejo hitro zaščito ali so pogosteje izpostavljene infekciji:
prva doza: dan po izbiri **(0)**
druga doza: mesec dni po prvi dozi **(1)**
tretja doza: 2 meseca po prvi dozi **(2)**

Odrasli in otroci starejši od 10 let: 20 μ g proteina površinskega antigena v 1 ml suspenzije.

Novorojenčki in otroci do 10 let: 10 μ g proteina površinskega antigena v 0,5 ml suspenzije.

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



KRKA

tovarna zdravil, p. o., Novo mesto

INDEKS AUTORA 1989
(AUTHOR'S INDEX)

- Ahel V: 3/235-40
Albahari S: 1/51-4
Andrić S: **4/403-9**
Auersperg M: **4/387-92**
- Bajraktarević-Čičin-Šain T: 2/111-8
Ballerini E: 1/29-34
Balzarini L: 1/29-34
Banduka M: **4/399-402**
Banić S: **2/189-91**
Bečanović S: 2/127-9
Benulić T: **1/5-5; 2/183-8; 4/387-92**
Bešlić Š: 2/135-9
Bilenjki D: **1/11-5, 1/41-3**
Bistrović M: 4/403-9, **4/411-29**
Boko H: 2/145-8
Bokorov B: 2/131-3
Bonmartin A: 4/369-73
Bosanac Z: 3/217-9
Boschi S: 1/35-9; 3/249-53
Božikov V: 2/145-8
Bračko M: 3/319
Bricelj V: 4/365-7
Brida V: 2/119-22
Broz R: 2/111-8
Budihna M: 3/295-7; 4/411-29
Buljevac M: 3/217-9
Bumber Ž: **1/23-8**
- Cambj Lj: **1/35-9; 3/249-53**
Car M: **3/213-5**
Ceglia E: 1/29-34
Cevc P: 4/403-9
Crkvenac Ž: **1/49-50**
Cvetko B: 3/275-8
Cvijetić M: 4/345-9
- Čavka K: **2/111-8; 4/369-73**
Čepulić E: 4/411-29
Čerić I: 2/155-3
Čičin-Šain-Barjaktarević T: 2/119-22
Colović M: 4/351-3
- Dakić D: **2/131-3**
Dalagija F: **2/135-9**
Davića S: 1/49-50
Dervišević I: 1/41-3
Dešković S: 2/145-8
Dičić M: 1/159-61
Dimitrijević S: 2/127-9
Dizdarević Z: 2/135-9
Đorđević-Lalošević BV: 4/375-8
- Đorđević ŽM: **4/375-8**
Đurišić Z: 1/21-2
Dobrosavljev M: 2/131-3
Dodić M: 4/351-5
Dodig D: 1/49-50; **2/163-4**
Doko M: 3/225-8
Doko Z: 2/111-8
Draganić M: 3/241-4
Dragutinović G: 3/229-33
Drašković J: 2/165-8
Drinković I: **2/145-8**
- Erjavec M: 4/387-92
- Ferluga D: 3/289-92
Filjak K: 2/173-4
Fossati-Bellani F: 1/29-34
Frankić A: **4/345-9**
Froment JC: 4/369-73
Fučkar Ž: 3/235-40
- Gavrić M: **3/229-33**
Gazdik M: 3/235-40
Gjurić M: 1/23-8
Goldner B: 3/299-302; **4/341-3, 4/351-5**
Golouh R: **3/319**
Graf D: 1/77-80; 2/165-8
Grobelnik S: 2/183-8
Grujičić S: 1/21-2
- Habić M: 4/411-29
Haerting J: 1/45-8
Handl-Zeller L: 3/295-7
Heul RO, Van der: 3/319
Huljev B: 1/77-80; 2/169-72
Huljev D: **1/77-80; 2/165-8, 2/169-72, 2/173-4; 3/313-5; 4/379-81**
Hvala A: 3/289-92
- Jankulov V: 1/41-3; 2/141-3, 2/149-53
Jereb B: **3/255-65, 3/275-8, 3/279-81, 3/283-7**
Jereb M: **3/245-7**
Jovanović BJ: 1/55-7
Jovanović G: **4/361-4**
Jovanović V: **1/55-7; 4/351-5**
- Kamenica S: 2/127-9; 3/241-4
Kamler A: 2/111-8
Klančević M: 2/155-8
Klanfar Z: **3/225-8**
Klaus M: 1/45-8
Konjicija A: 2/135-9
Korkut E: 1/41-3, 1/63-6
Kos N: 2/145-8
Kosoković F: 1/23-8
Košmelj K: 3/255-65
Košutić K: 1/77-80
Krajina Z: 1/35-9
Krošl G: 3/293-4
Kurbel S: **2/159-61**
Kuštera S: **1/35-9**
Kuzmanović Z: **4/411-29**
- Lagrange C: 4/369-73
Lamovec J: **1/59-62; 3/289-92; 4/387-92**
Latković I: 2/163-4
Lavrenčak B: **4/357-9**
Ledić S: **1/67-76; 2/101-9; 3/321; 4/333-9**
Leković A: **1/29-34; 2/196-7**
Lešničar H: **3/295-7**
Lešnjaković I: 3/217-9
Lincender L: 1/17-19, 1/41-3; **2/123-6, 2/141-3; 2/149-53, 2/195-6**
Lisec A: **2/197-7**
Lovasić I: 3/213-5

- Lovrinčević A: **1/17–19**, 1/41–3; 2/123–6, 2/141–3,
 2/149–53, 4/399–402
 Lukač S: 1/67–76
 Lukić Z: 2/135–9
 Lulić S: 1/77–80; 2/169–72

 Mandić A: 2/119–22
 Maričić Ž: **4/431–2**
 Mašković J: 1/35–9; **3/249–53**
 Matunović A: 3/241–4
 Mertens E: 1/45–8
 Meyer E: 1/45–8
 Mihevc N: 3/283–7
 Miladinović J: 1/51–4; 4/383–6
 Miladinović SJ: 4/375–8
 Mitrović D: 2/127–9
 Musumeci R: 1/29–34

 Nastić Z: **1/81**
 Nikiforovski B: 3/217–9
 Nikolić G: 3/241–4
 Nikolić K: 4/383–6
 Nilius R: 1/45–8

 Oberman B: 2/119–22
 Obradov M: 1/41–3; 2/123–6, 2/141–3, **2/149–53**
 Obralić N: **1/63–6**; **4/393–7**
 Odak D: 2/145–8
 Osmak M: 1/82–4; **3/305–10**
 Osvald M: 3/217–9

 Pamučina P: 2/141–3
 Pashu–Čerečina V: **2/127–9**
 Paunković N: **1/51–4**; **4/383–6**
 Paunković SN: **4/375–8**
 Pavčnik D: **2/193–4**; **3/221–3**
 Pavlinović Ž: 2/163–4
 Penev B: **3/299–302**
 Peršić–Savić M: 3/229–33
 Pervulov S: **3/241–4**
 Petrić G: 3/255–65, **3/275–8**, 3/279–81
 Petrillo R: 1/29–34
 Pišteljić D: 3/299–302
 Plesničar A: **3/279–81**
 Plesničar S: 2/177–82; **3/322–3**
 Pogačnik A: **3/267–72**
 Porenta–Vraspir O: 4/387–92
 Poropat M: 2/163–4
 Predsedništvo sekcije za dečju radiologiju: **2/199**

 Radanović B: **2/119–22**
 Radojković AI: **1/21–2**
 Radović F: 1/11–5; 4/393–7
 Radulović T: 1/63–6
 Rajković–Huljev Z: 1/77–80; 2/165–8; 2/173–4
 Redakcija revije »Radiologija Jugoslavica: **1/5**,
 1/89/92; 2/199–200

 Rihar K: 3/275–8
 Rill I: 2/155–8
 Rink Chr: **1/45–8**
 Robida A: **4/365–7**
 Rottoli L: 1/29–34
 Rožmanić V: **3/235–40**
 Rudolf Z: **3/293–4**

 Sarajlić M: **3/217–9**
 Schreier K: 3/295–7
 Serša G: 3/293–4
 Siersleben U: 1/45–8
 Skljarov I: 3/225–8
 Sofradija A: 1/63–6
 Spasić V: 4/403–9
 Spasojević S: 2/155–8
 Stajković P: 1/67–76
 Stanojević M: 3/241–4
 Stojanović J: 2/111–8
 Stojnić E: 4/345–9
 Suvajdžić N: 4/351–5

 Šimonović I: 2/163–4
 Šimunić S: 2/119–22
 Škrk J: 4/411–29
 Štabuc B: **2/177–82**; **3/289–92**
 Štulhofer M: 2/145–8
 Šurlan M: 3/221–3

 Tata J: 1/77–80
 Teichmann W: 1/45–8
 Tekavec S: 2/183–8
 Tesoro–Tess JD: 1/29–34
 Težak S: 2/163–4
 Tomšić R: **3/283–7**

 Us J: **1/7–10**
 Us–Krašovec M: 3/267–72; 4/387–92

 Van der Heul RO: 3/319
 Vertačnik A: 1/77–80
 Vidaković Z: 2/145–8
 Višnar–Perović A: 4/357–9
 Vodnik–Cerar A: 3/283–7
 Vojnić Lj: 3/217–9
 Vorgić J: **2/155–8**
 Vujnić V: 4/403–9
 Vuzevski V: 3/319

 Zeisler Th: 1/45–8
 Zgonik F: 2/183–6
 Zwitter M: 3/279–81

 Žargi M: 4/357–9
 Živanović A: 2/131–3

STVARNI INDEKS 1989
(SUBJECT INDEX)

- Abdominal neoplasms – drug therapy: 1/41–3
Acetrizoic acid: 2/173–4
Adenocarcinoma: 1/59–62
Algorithms: 3/333–9
Angiography: 1/59–62
– Angiography – methods: 1/17–9
Angioplasty transluminal – adverse effects: 1/35–9
Antineoplastic agents: 1/41–3; 2/177–82
Aorta abdominal: 2/149–53, 2/155–8
Aortic aneurysm: 2/149–53, 2/155–8
– Aortic aneurysm – radiography: 2/119–22
Aortic rupture – radiography: 2/155–8
Avitaminosis: 2/189–91
- Biliary tract diseases: 3/217–9
Biopsy needle: 3/267–72
– Biopsy needle – methods: 3/245–7
Bladder neoplasms – radiotherapy: 4/393–7
Breast neoplasms – analysis: 2/165–8
Breast neoplasms – pathology: 3/267–72
Breast neoplasms – surgery: 2/177–82
Burkitt's lymphoma: 3/283–7
- Carcinoma bronchogenic: 2/135–9
Cardiovascular diseases – diagnosis: 4/399–402
Cervical vertebrae: 2/111–8
Cervix neoplasms: 1/11–5
Chemotherapy DNA measurements: 4/387–92
Chest wall: 2/131–3
Child: 1/29–34; 3/275–8
Cholangiopacreatography endoscopic retrograde: 3/217–9
Chromosome aberrations: 1/63–6
Cobalt: 2/169–72
Colonic neoplasms: 1/59–62
Contrast media: 1/17–9; 2/173–4; 3/217–9
– Contrast media – adverse effects: 2/101–9
Coronary vessel anomalies: 4/365–7
Cytogenetics: 1/63–6
- Diet: 2/189–91
Diverticulosis: 4/341–3
DNA: 3/313–5
– DNA repair: 3/305–10
Dosimetry: 4/403–9
- Ear neoplasms: 3/275–8
Echocardiography: 4/365–7
Echoencephalography: 4/265–7
Embolization therapeutic: 3/249–53
Environmental exposure: 1/77–80
Extravasation of diagnostic and therapeutic materials: 3/225–8
- Filtration: 3/241–4
- Guinea pigs: 2/189–91
- Head and neck neoplasms – secondary: 4/357/9
Health manpower: 4/399–402
Heart–radiography: 1/21–2
Hemodialysis: 4/375–8
Hepatic veins: 1/45–8
Hip joint: 4/361–4
Hodgkin's disease: 3/289–92
Humic acid: 4/379–81
Hyperthermia induced – methods: 3/295–7
Hypertrophic: 2/127–9
- Infant: 3/361–4
– Infant newborn: 3/235–40
Insulinoma: 2/145–8
Interferon type I: 3/279–81
In vitro: 4/375–8
Iohexol: 1/17–9; 3/221–3
Isotope labeling: 2/173–4
- Kidney diseases: 4/341–3
Kidney neoplasms: 3/249–53
- Labeled Bleomycin: 4/387–92
Larynx – analysis: 1/77–80
Leg: 1/35–9; 3/221–3
Liver cirrhosis: 1/45–8
Liver diseases: 3/217–9
Lymphatic metastasis: 2/177–82
Lymphocytes: 3/293–4
Lymphography: 1/11–5
Lymphoma Non–Hodgkin's: 3/255–265
- Mammals: 3/305–10
Mammography – methods: 1/7–10
Melanoma: 3/293–4
Melphalan: 3/293–4
Meningitis – complications: 3/235–40
Mercury: 4/379–81
Multiple myeloma – complications: 4/351–5
Myelography – methods: 2/111–8
Myeloma – therapy: 3/279–81
- Neck: 1/23–8
Neoplasm metastasis: 1/23–8
– Neoplasm metastasis – analysis: 2/163–4
Neoplasms – diagnosis: 1/29–34
Neoplasms experimental: 2/189–91
Neoplasms – radiotherapy: 4/411–29
Nephrotis syndrome: 3/289–92
Neurography: 3/299–302
Nuclear magnetic resonance: 1/29–34
- Osteoarthropathy: 2/127–9
Osteopetrosis – radiography: 3/345–9
Osteosclerosis: 3/351–5
- Pancreatic disease: 3/217–9
Pancreatic neoplasms – surgery: 2/145–8
Pancreatic pseudocyst: 2/141–3
Parathyroid neoplasms – diagnosis: 3/229–33
Penile induration – therapy: 2/183–8
Personnel hospital: 1/67–76
Phlebography: 3/221–3
Phytohemagglutinins: 3/293–4
Pregnancy: 1/21–2
Primary: 2/127–9
Prognosis: 2/177–82; 3/249–53; 4/393–7
Pulmonary embolism – prevention and control: 3/241–4
Punctures: 2/141–3
- Radiation dosage: 1/67–76
Radiation tolerance: 1/63–6

Radiography: 2/101–9
 Radioligand assay: 4/383–6
 Radiology department hospital: 1/67–76
 Radionuclide imaging: 1/55–7; 3/229–33
 Radiotherapy: 2/177–82; 3/279–81; 4/399–402, 4/403–9
 – Radiotherapy dosage: 4/411–29
 Receptors thyrotropin: 4/383–6
 Rhabdomyosarcoma: 3/275–8
 Rib fractures – radiography: 1/49–50
 Rib fractures – radionuclide imaging: 1/49–50
 Ruthenium: 2/169–72

 Sciatic nerve: 3/299–302
 Seawater: 2/169–72
 – Seawater – analysis: 4/379–81
 Serum albumin: 1/55–7
 S–100 protein: 3/319
 Sialography: 3/229–33
 Sinus valsalva: 2/119–22
 Spinal cord injuries magnetic resonance imaging: 4/369–73
 Spine – radiography: 4/333–9
 Subtraction technic: 2/119–22
 Synovial sarcoma: 3/319

 Technetium: 1/55–7; 2/163–4
 Tetralogy of Fallot: 4/365–7
 Thoracal neoplasms: 3/245–7

 Thorax: 2/131–3
 Thyroid diseases – drug therapy: 1/51–4
 Thyroid function tests: 4/375–8
 Thyroid neoplasms: 2/163–4
 Thyrotropin – blood: 1/45–8
 Thyrotropin releasing hormone: 1/51–4
 Tomography x-ray computed: 2/135–9, 2/141–3, 2/149–53
 Trace elements: 1/77–80; 2/165–8; 3/313–5
 Triiodothyronine – blood: 1/45–8

 Ultrasonic diagnosis: 1/23–8; 2/131–3, 2/145–8; 3/229–33; 4/357–9, 4/361–4
 – Ultrasonic diagnosis – instrumentation: 2/159–61
 Ultrasonic therapy: 2/183–8
 Ureterosigmoidostomy: 1/59–62
 Urography: 3/225–8

 Vena cava: 3/241–4
 – Vena cava inferior – abnormalities: 2/123–6
 Verrucous carcinoma: 4/387–92
 Vitamin E: 2/183–8

 Water pollution – analysis: 2/169–72
 Wheat germs – analysis: 3/213–5

 X-rays: 4/403–9
 Zinc: 2/169–72

Recenzenti u godini 1989 – Reviewers in 1989

Agbaba M, Zagreb – Auersperg M, Ljubljana – Benulić T, Ljubljana – Bilić A, Zagreb – Brenčić E, Ljubljana – Burić A, Rijeka – Cev P, Ljubljana – Čengić F, Sarajevo – Dodig D, Zagreb – Drinković I, Zagreb – Fortić B, Golnik – Fras P, Ljubljana – Goldner B, Beograd – Grivčeva–Janošević N, Skopje – Guna F, Ljubljana – Herzog–Wraber B, Ljubljana – Hojker S, Ljubljana – Jančar B, Ljubljana – Jevtić V, Ljubljana – Kališnik M, Ljubljana – Karanfilski B, Skopje – Kastelic B, Ljubljana – Kičevac A, Beograd – Kovač V, Ljubljana – Kovačević D, Zagreb – Ledić S, Beograd – Leković A, Rijeka – Lovasić I, Rijeka – Lovrinčević A, Sarajevo – Mandić V, Zagreb – Maričić Z, Zagreb – Marolt F, Ljubljana – Mašković I, Split – Matko I, Ljubljana – Nutritio V, Zagreb – Osmak M, Zagreb – Pavčnik D, Ljubljana – Pichler E, Zagreb – Plesničar S, Ljubljana – Popović L, Novi Sad – Porenta M, Ljubljana – Preželj J, Ljubljana – Rubinić M, Rijeka – Rudolf Z, Ljubljana – Serša G, Ljubljana – Stegelj Lj, Ljubljana – Stojanović J, Zagreb – Šimunić S, Zagreb – Škrk J, Ljubljana – Šurlan M, Ljubljana – Šuštaršič J, Ljubljana – Tabor L, Ljubljana – Us J, Ljubljana – Vidaković Z, Zagreb – Vlaisavljević V, Maribor – Zajc J, Ljubljana – Župančić Ž, Ljubljana

Urednici zahvaljuju recenzentima na naporu, kojim su doprineli kvalitetu naše revije.

Editors greatly appreciate the work of the reviewers which significantly contributed to the improved quality of our journal.

UPUTSTVA AUTORIMA

Revija Radiologia Iugoslavica obavlja originalne naučne radove, stručne radove, pregledne članke, prikaze slučajeva i drugo (preglede, kratke informacije, stručne informacije itd.) sa područja radiologije, onkologije, nuklearne medicine radiofizike, radiobiologije, zaštite od radijacije i drugih sličnih područja.

Slanjem rukopisa redakciji, podrazumevamo da rad nije bio objavljen niti primljen za objavu u nekoj drugoj reviji; autori su odgovorni za sve tvrdnje i izjave u njihovom članku. Priljeni radovi ne smeju biti objavljeni u drugim revijama bez ovlašćenja redakcije.

Radove napisane na engleskom (originalni naučni radovi obavezno na engleskom) ili na nekom od jugoslovenskih jezika, slati na adresu redakcije: Radiologia Iugoslavica, Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana, Jugoslavija.

Svi radovi su podvrgnuti uredničkom pregledu i pregledu dva recenzenta izabrana od strane redakcije. Radovi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtevima revije, biće vraćeni autorima na popravak pre nego što se pošalju na pregled recenzentima. Odbijeni radovi (radovi koji nisu primljeni za štampanje) se vraćaju autorima i revija ne snosi nikakvu odgovornost u vezi sa njima (u slučaju da budu izgubljeni). Redakcija zadržava pravo da pozove autore, da naprave gramatičke i stilske popravke, kao i promene u sadržaju u odnosu na primedbe recenzentata, kada je to neophodno. Dodatne troškove štampanja rada i separata po želji autora, snose autori.

Opšta uputstva

Rad treba kucati sa duplim razmakom, 4 cm od gornjeg i levog ruba papira formata A4; tekst mora biti gramatički i stilistički ispravan. Prilikom upotrebe skraćenica, nužno je podati njihovo obrazloženje. Tehnički podaci u rukopisu moraju biti u skladu sa SI sistemom. Rukopis, uključujući i pregled literature, ne sme imati više od 8 kucanih stranica, dok broj slika i tabela ne sme biti veći od 4. Preporučujemo da rukopisi sadržavaju: Uvod, Material i metode, Rezultati, Diskusija, Sažetak. Iznimno, rezultati i diskusija mogu biti zajedno. Svako od gore navedenih poglavlja moraju početi na posebnom listu papira označenom arapskim brojem.

Prva stranica

- ime institucije; prvo ime institucije, a zatim ime odeljenja za svakog autora
- naslov rada neka bude kratak i jasan bez skraćenica
- naslov rada napisati na jednom od jugoslovenskih jezika, a prevod na engleskom, ispod njega (za radove napisane u celini na engleskom jeziku, naslov rada napisati samo na engleskom)
- navesti prezimena i inicijale imena svih autora

– u sažetku ne sme biti više od 200 reči sa kojima se obuhvata sadržina rada i najznačajniji rezultati u radu.

Pored sažetka (Abstract-a) na engleskom jeziku, potreban je i prevod na jednom od jugoslovenskih jezika, na posebnom listu papira koji sledi za diskusijom.

Uvod je kratko i sažeto poglavlje u kojem je razložena svrha i ciljevi rada. U uvodu autor navodi rezultate objavljenih radova drugih autora u vezi sa istom problematikom. Uvod nije mesto za davanje preopširnog pregleda literature.

Material i metode uključuju dovoljnu količinu podataka neophodnih da se eksperiment ponovi.

Rezultate je potrebno napisati kratko i jasno, bez ponavljanja podataka koji su obuhvaćeni slikama i tabelama.

U **Diskusiji** ne ponavljati rezultate, nego ih objasniti i izvući zaključke. Rezultate i zaključke autor upoređuje sa rezultatima i zaključcima u drugim objavljenim radovima.

Grafički materijal (slike, tabele). Slike i tabele je potrebno poslati u tri primerka: original i dve kopije. Uzimaćemo u obzir za objavu samo jasne, čiste materijale. Podvlačenja, grafikoni i crteži, moraju biti urađeni tušem. Oznake na grafičkom materijalu moraju biti dovoljno velike, da posle smanjivanja na veličinu stupca, ostanu čitljive. Na fotografijama je potrebno prikriti identitet bolesnika. Slike je potrebno označiti na poleđini sa imenom autora, prvih nekoliko reči naslova rada i brojem slike. Pored toga, potrebno je strelicom orijentisati položaj slike. Označavanje vršiti običnom olovkom i vrlo blago. Popratni tekst kao i legende za slike napisati na posebnom listu papira. Tabele otkucati i to bez vertikalnih linija. Popratni tekst za tabele napisati uvek iznad tabele. Tabele obeležiti na njihovoj poleđini (kao gore navedeno za slike). Popratni tekstovi slika i tabela, kao i sam tekst u tabeli, moraju biti prevedeni na engleskom.

Literatura mora biti napisana u skladu sa Vancouver-skim odredbama, sa duplim razmakom, na posebnom listu papira. Redni brojevi članaka u pregledu literature moraju odgovarati redosledu citiranja članaka u tekstu. Za imena autora napisati naslov rada, naslov revije u skladu sa Index Medicus-om. Primeri za navođenje članaka, knjiga ili poglavlja iz knjiga:

1. Dent RG, Cole P. In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br J Cancer 1981; 43: 486–95.
2. Chapman S, Nakielny R. A guide to radiological procedures. London: Bailliere Tindall, 1986.
3. Evans R Alexander P. Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages U: Nelson DS ed. Immunobiology of macrophage. New York: Academic Press, 1976: 45–74.

Ispod literature napisati adresu prvog autora.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal *RADIOLOGIA IUGOSLAVICA* publishes original scientific papers, professional papers, review articles, case reports and varia (reviews, short communications, professional information ect.) pertinent to radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology, radiation protection and allied subjects.

Submission of manuscript to the Editorial Board implies that the paper has not been published or submitted for publication elsewhere; the authors are responsible for all statements in their papers. Accepted articles become the property of the journal and therefore cannot be published elsewhere without written permission from the Editorial Board.

Manuscripts written either in English should be sent to the Editorial Office, Radiologia Iugoslavica, Institute of Oncology, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia.

All articles are subject to editorial review and review by two independent referees selected by the Editorial Board. Manuscripts which do not comply with the technical requirements stated here will be returned to the authors for correction before the review of the referees. Rejected manuscripts are generally returned to authors, however, the journal cannot be held responsible for their loss. The Editorial Board reserves the right to require from the authors to make appropriate changes in the content as well as grammatical and stylistic corrections when necessary. The expenses of additional editorial work and requests for reprints will be charged to the authors.

General instructions

Type the manuscript double space on one side with a 4 cm margin at the top and left hand sides of the sheet. Write the paper in grammatically and stylistically correct language. Avoid abbreviations unless previously explained. The technical data should conform to the SI system. The manuscript, including references may not exceed 8 typewritten pages, and the number of figures and tables is limited to 4. If appropriate, organize the text so that it includes: Introduction, Material and Methods, Results and Discussion. Exceptionally, the results and discussion can be combined in a single section. Start each section on a new page and number these consecutively with Arabic numerals.

First page

- complete address of institution for each author
- a brief and specific title avoiding abbreviations and colloquialisms
- family name and initials of all authors
- in the abstract of not more than 200 words cover the main factual points of the article, and illustrate them with the most relevant data, so that the reader may quickly obtain a general view of the material.

Apart from the English abstract, an adequate translation of this including the title into one of the Yugoslav languages should be provided on a separate sheet of paper following the Discussion. For foreign writers the translation of the abstract will be provided by the Editorial Board.

Introduction is a brief and concise section, stating the purpose of the article in relation to other already published papers on the same subject. Do not present extensive reviews of the literature.

Material and methods should provide enough information to enable the experiments to be repeated.

Write the **Results** clearly and concisely and avoid repeating the data in the tables and figures.

Discussion should explain the results, and not simply repeat them, interpret their significance and draw conclusions.

Graphic material (figures, tables). Each item should be sent in triplicate, one of them marked original for publication. Only high-contrast glossy prints will be accepted. Line drawings, graphs and charts should be done professionally in indian ink. All lettering must be legible after reduction to column size. In photographs mask the identities of patients. Label the figures in pencil on the back indicating author's name, the first few words of the title and figure number; indicate the top with an arrow. Write legends to figures and illustrations on a separate sheet of paper. Omit vertical lines in tables and write the text to tables overhead. Label the tables on their reverse side.

References should be typed in accordance with Vancouver style, double spaced on a separate sheet of paper. Number the references in the order in which they appear in the text and quote their corresponding numbers in the text. The authors names are followed by the title of the article and the title of the journal abbreviated according to the style of the Index Medicus. Following are some examples of references from articles, books and book chapters.

1. Dent RG, Cole P. In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1981; 43: 486-95.

2. Chapman S, Nakielny R. A guide to radiological procedures. London: Bailliere Tindall, 1986.

3. Evans R, Alexander P. Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. In: Nelson DS ed. Immunobiology of macrophage. New York: Academic Press, 1976; 45-74.

Author's address should be written following the References.

Izdavanje revije potpomaže Raziskovalna skupnost Slovenije u svoje ime i u ime istraživačkih zajednica svih drugih republika i pokrajina u SFRJ – The publication of the review is subsidized by the Assembly of the Self managing Communities for Research Work of the Republics and Provinces of Yugoslavia, and the Research Community of Slovenia.

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

- Institut za radiologiju, MF u Prištini
- Institut za rendgenologiju, UMC-a Sarajevo
- Institut za rentgenologiju, UKC Ljubljana
- Klinička bolnica »Dr Vukašin Marković« Titograd
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- Medicinski centar »Zaječar« u Zaječaru
- Onkološki institut, Ljubljana
- OOUR Institut medicinskih službi, Novi Sad:
- RJ Institut za patološku fiziologiju i laboratorijsku dijagnostiku u Novom Sadu
- RJ Institut za radiologiju u Novom Sadu
- RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča – OOUR Institut za radioizotope »RI«, Beograd
- Sekcija za radiologiju Zbora liječnika Hrvatske, Zagreb i Medicinski centar i radiološka služba, Slavonska Požega

Pomoć reviji i naručnici reklama – Donators and Advertisers

- ANGIOMED, Karlsruhe, BRD
- BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA, Ljubljana
- BYK GULDEN, Konstanz, SR Nemačka
- zastupstvo FABEG, Beograd
- EI – ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš
- FOTOKEMIKA, Zagreb
- F. HOFFMANN – LA ROCHE & CO., Basel, Švica
- zastupstvo JUGOMONTANA, Beograd
- HELVETIUS, Trst, Italija
- ISOCOMMERZ/ Interwerbung, Berlin, DDR
- OZEHA, Zagreb
- KRK, Novo mesto
- KOMPAS, Ljubljana
- MEBLO, Nova Gorica
- MEDEX, Ljubljana
- NYCOMED A/S Oslo, Norveška
- predstavništvo LECLERC & Co. Schaffhausen, Švica
- zastupstvo za Jugoslaviju REPLEK-MAKEDONIJA, Skopje
- PHILIPS
- zastupstvo AUTOTEHNA, Ljubljana
- RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, Vinča
- OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«, Vinča
- SALUS, Ljubljana
- SANOLABOR, Ljubljana
- SIEMENS, Erlangen, BRD
- zastupstvo BANEX, Zagreb
- TOSAMA, Domžale
- ZAVAROVALNA SKUPNOST IMOVINE IN OSEB »CROATIA«, Zagreb
- poslovna enota v NOVI GORICI



Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

HEXABRIX

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

INDIKACIJE:

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

PAKOVANJA:

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

DIMER X ampule 5 × 5 ml

- kontrast za lumbosakralnu mielografiju

TELEBRIX

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

PAKOVANJA:

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



Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz/SR Nemačka



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

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



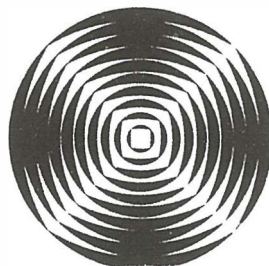
industrija pohištva in notranje opreme
nova gorica

65001 nova gorica
jugoslavija
telefon: 065/22 611
telex: 34316 yu meblo

 **MEBLO**

Za opremo vseh bivalnih prostorov
sistemsko pohištvo forma 83, kosovno pohištvo, JOGI vzmetnice, JOGI
postelje, spalnice, rustikalno in kolonialno pohištvo, oblazinjeno pohištvo,
izdelki iz plastičnih mas (cvetličnjaki, stoli, mize), svetila

PROIZVODNI PROGRAM ZA MEDICINU



Za potrebe MEDICINSKIH SNIMANJA proizvodimo:

- medicinski rendgen film: — SANIX RF-90
 - HS-90-2
 - SANIX M (za mamografiju)
 - SANIX DENT 20 (zubni)
 - STATUS D (za panoramska snimanja čeljusti)
- film za koronarografiju: SANIX COR 17 i SANIX COR 21
- SANIX FNM-1 (za sve metode snimanja kod kojih se slika dobiva optičkim preslikavanjem sa katodne cijevi)

Kemikalije za strojnu i ručnu obradu medicinskih filmova.

Za potrebe MIKROGRAFIJANJA proizvodimo:

- MIKROFILM NEGATIV NF-2 16 mm i 35 mm
s kemikalijama za obradu, prikladan za sve mikrofilmske kamere
- MIKROFILM N-1 nesenzibilizirani
mikrofilm za izradu crno-bijelih dijapozitiva

NOVO!

NOVO!

NOVO!

SANIX ORTHO — medicinski rendgen film namijenjen snimanju s orthokromatskim folijama za pojačavanje. Smanjuje ukupnu dozu zračenja više od 50%.

SANIX RENDGEN CASSETTE

SANIX ORTHO POJAČAVAJUĆE FOLIJE

FOTOKEMIKA



PODUZEĆE ZA PROIZVODNJU I PROMET FOTOMATERIJALA I OPREME S
P.O., ZAGREB, HONDLOVA 2

pulmo DIAGNOST 100

New mass screening system for dose-reduced 100 mm exposures
NOVI RENDGENSKI SISTEM ZA SNIMANJE THORAXA NA 100mm FILM



- 30 puta manja doza nego kod klasične fluorografije
- izvanredna kvaliteta slike
- automatsko osvetljenje slike
- optimalna kvaliteta snopa
- brza i jednostavna upotreba
- podaci pacijenta se prenose na film
- mali prostorski zahtevi
- upotreba ekonomičnih 100mm filmova
- ekonomično održavanje

GENERALNI ZASTUPNIK ZA SFRJ
BEOGRAD: Kondina 1, 326 484
ZAGREB: Jurišičeva 2a, 42 469
LJUBLJANA: Titova 36, 317 044

PHILIPS

 **avtotehna**



**Medical
Systems**