

UDC 616-006(05)(497.1)

CODEN RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 22

1988

FASC. 2

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

LJUBLJANA

Radiol. Iugosl. 22 (2) 121—216 April—June, 1988



NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

ioheksol

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 NYEGAARDA - INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

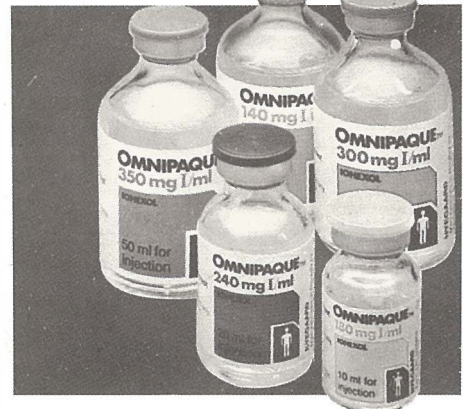
Omnipaque je zaštićeno ime.

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

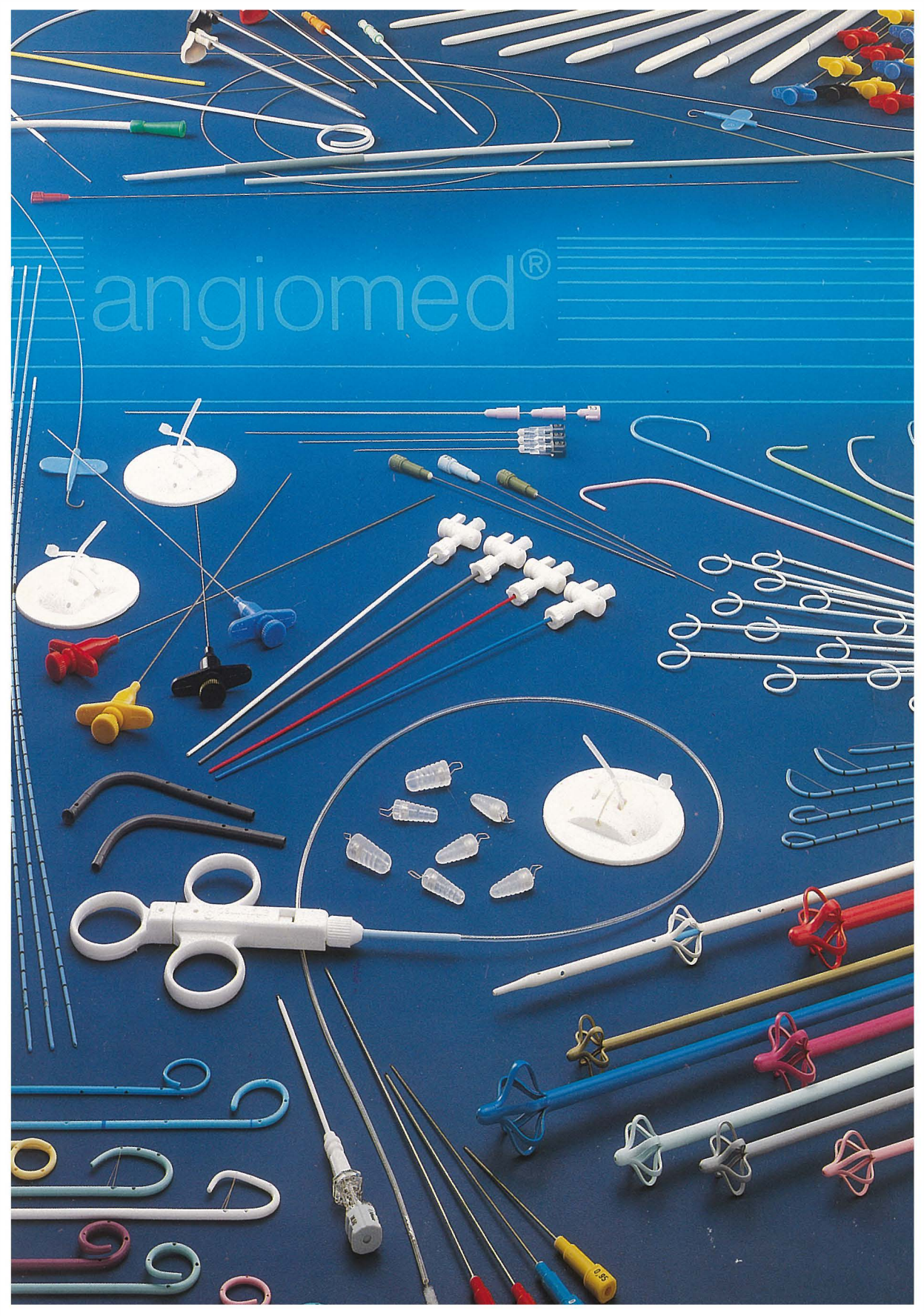
Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

**Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.**



angiomed®



RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

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

LJUBLJANA

ANNO 22

1988

FASC. 2

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh., Priština — Benulič T., Ljubljana — Bičaku E., Priština — Borota R., Novi Sad — Brzaković P., Beograd — Fazarinc F., Celje — Granič 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 — Obrez I., Ljubljana — Odavić M., Beograd — Plesničar S., Ljubljana — Popović L., Novi Sad — Popović S., Zagreb — Škrk J., Ljubljana — Spaventi Š., Zagreb — Tabor L., Ljubljana — Varl B., Ljubljana — Velkov K., Skopje

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Benulič T., Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Serša G., Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Guna F., Ljubljana — Pavčnik D., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana —
Rudolf Z., Ljubljana — Snoj M., Ljubljana

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Revija za rendgenijagnostiku, 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 — Kovečević D., Zagreb — Ledić S., Beograd — Lovasić I., Rijeka — Milutinović P., Beograd — Mitrović N., Beograd — Obrez I., Ljubljana — Plesničar S., Ljubljana — Pocajt M., Maribor — Porenta M., Ljubljana — Radojević M., Skopje — Radović M., Titograd — Rudolf Z., Ljubljana — Stanković R., Priština — Šimonović I., Zagreb — Šimunić S., Zagreb — Tadžer I., Skopje

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Shrestha Olga

UDC i/and Key words:

mag. dr. Klemenčič Eva, Institut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani

Tajnica redakcije — Secretary:

Harisch Milica, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

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

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly

Pretpлата — za ustanove 100.000 din, za pojedince 10.000 din.

Subscription rate — for institutions 80 US\$, individual 40 US\$.

Primerak — za ustanove 25.000 din, za pojedince 5.000 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, CHEMICAL ABSTRACTS, EXCERPTA MEDICA, MEDICO INFORMATIONSDIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY

Tisk — Printed by:

Kočevski tisk, Kočevje

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 22

1988

FASC. 2

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika — Diagnostic radiology

- Racionalizacija u radiodijagnostici urinarnog trakta sa algoritmom pregleda
Examination algorithm for rationalization of radiodiagnostic procedures in the urinary tract
(orig. sci. paper)
Ledić S. 125
- Urografije Joheksolom u visoko rizičnih bolesnika
Urography with iohexol in group of high risk patients (orig. sci. paper)
Januš D., Brajša M., Dolenčić P., Vidaković Z. 137
- Bronhijalni prsten u ranom otkrivanju perifernog bronhijalnog karcinoma
Bronchial ring in the early detection of peripheral bronchogenic carcinoma (profess. paper)
Goldner B., Novaković P., Beronja D. 141

Onkologija, radioterapija — Oncology, radiotherapy

- Microelements in cancerous and noncancerous human eyelid tissue (orig. sci. paper)
Huljev D., Graf D., Car D. 145
- Local hyperthermia in the treatment of malignant tumours — Technical possibilities and
first clinical experiences at the Institute of Oncology in Ljubljana (Part II) (orig. sci. paper)
Lešničar H., Budihna M., Handl L. 151

Nuklearna medicina — Nuclear medicine

- Coprecipitation of cobalt-amino acid chelates with aluminium hydroxide (orig. sci. paper)
Huljev D., Strohal P., Profeta D. 159
- Osobno računalo kao pomoć u određivanju duljine života eritrocita obilježenih s ^{51}Cr
Personal computer as a help in the evaluation of the life — span of erythrocytes labelled with
 ^{51}Cr (orig. sci. paper)
Švarcer V., Valković-Mika A., Despot B., Burić A. 163
- Uporedjivanje hemijskih i bioloških osobina IDA derivata obeleženih tehnecijumom $^{99\text{m}}\text{Tc}$
The comparison of chemical and biological properties of IDA derivatives labelled with $^{99\text{m}}\text{Tc}$
(orig. sci. paper)
Zmbova B., Djokić D., Kostić K. 167

Radiobiologija — Radiobiology

- Studije funkcije srca nakon akutnog zračenja prekordija gama zrakama
Heart function studies in dogs after acute gamma irradiation of the precordium (orig. sci.
paper)
Duraković A., Duraković Z. 171
- Repeated irradiations change the sensitivity of animal cells to alkylating agents (orig. sci.
paper)
Osmak M. 177
- Biological effects of ultrasound (US) employment for diagnostic purposes: histochemical
investigation on rat liver enzymes (orig. sci. paper)
Cardinale A., Lagalla R., Tessitore V. 183

Radiofizika — Radiophysics

Physical aspects of the treatment planning in a large radiotherapy department (orig. sci. paper) Feist H.	187
Radiotherapy planning from a clinician's point of view (orig. sci. paper) Willich N.	191
Razvitak računarskog planiranja u radioterapiji i perspektive primjene u našoj zemlji Development of computerized radiation treatment planning and the perspectives of its use in our country (orig. sci. paper) Bistrović M.	199
Dozimetrijska verifikacija i planiranje rotacione tehnike zračenja kod SL 75-20 akceleratora Verification and dose planning for rotation technique with 8 MeV Rays SL 75-20 (orig. sci. paper) Andrić S.	205
Varia	
Saopštenje Communication	210

RACIONALIZACIJA U RADIODIJAGNOSTICI URINARNOG TRAKTA SA ALGORITMOM PREGLEDA

EXAMINATION ALGORITHM FOR RATIONALIZATION OF RADIODIAGNOSTIC PROCEDURES IN THE URINARY TRACT

Ledić S.

Abstract — The proposed algorithm of radiodiagnostic examinations in urinary tract diseases is based upon the author's own experience as well as on relevant data from literature. The paper reports the results of an on-going trial in the field of rationalization in radiodiagnostic procedures.

UDC: 616.63-073.75

Key words: urologic diseases-radiography, computers

Orig. sci. paper

Radiol. jugosl. 22 (2) 125—135, 1988

Uvod — Pod racionalizacijom u radiodijagnostici podrazumjevamo najefikasniji a istovremeno za bolesnika najmanje štetan pristup pregledu nekog organa odnosno bolesti tog organa, izostavljajući nesenzitivne i nespecifične metode pregleda, pogotovo ako su invazivne. Zbog biološke štetnosti jonizujućeg zračenja i materijalno-finansijskih troškova u radiodijagnostici, racionalizacija dobiva svoj puni humano-medicinski i ekonomski značaj. Poznato je da se danas pokušava u medicinsko-radiološkim publikacijama odrediti mjesto nekoj proceduri u rasponu svih metoda pregleda nekog organa ili njezin algoritam. I u našoj literaturi pokušavamo odrediti najracionalniji pristup pregledu pojedinih organa kao što je racionalizacija parenhimatoznih abdominalnih organa (22). Pri izradi ovih algoritama subjektivni pristup mora biti sveden na najmanju moguću mjeru a da bazira na objektivnim parametrima dugogodišnjeg iskustva autora kao i mnogih drugih autora.

Racionalizacija u domenu urinarnog trakta ima poseban značaj zbog toga što u radiodijagnostici ne postoji ni jedan organ kojemu je namjenjeno više raznih metoda pregleda nego što je to kod urinarnog trakta. Od prve intravenske urografije, koju je izveo Osborne 1923 godine, može se nabrojati oko osamnaest raznih urografskih i pijelo-

grafskih metoda i njihovih modifikacija, desetak raznih vazografskih i njihovih kombinacija sa urografskim metodama, više nuklearno-medicinskih metoda i najsavremenijih digitalnih metoda kao što je ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonansa.

Metode pregleda i rezultati — Ovaj rad bazira na velikom dugogodišnjem bolesničkom materijalu, na objavljenim retrospektivnim studijama dijelom citiranim u ovom radu, kod raznih kongenitalnih i stečenih oboljenja urinarnog trakta. Rezultati su prikazani šematski na slici i 2 uz uvažavanje nekih algoritama stranih autora. Metode pregleda su označene razumljivim i opće prihvaćenim slovnim simbolima. Šematski su prikazana samo neka u praksi najčešća oboljenja i situacije, dok će o ostalima biti riječi u komentaru.

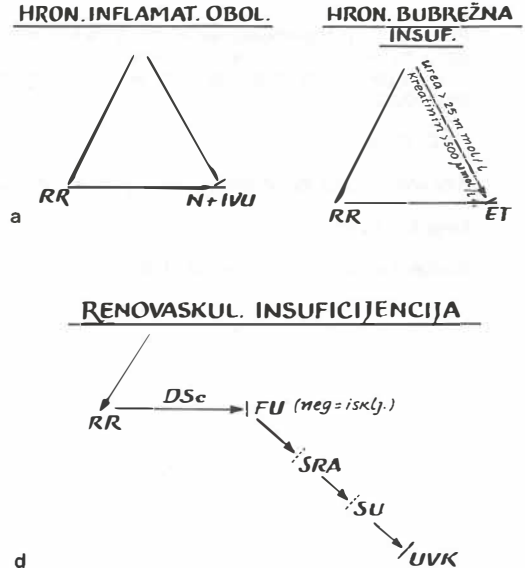
Intravenska urografija (IVU) sa nativnim snimkom (N) je do danas zadržala prvenstvo kod bolesti urinarnog trakta, kao bazični i inicijalni pregled. Kod očuvane funkcije bubrega samo ovom metodom možemo dobiti orijentaciju i uvid u cijeli sistem urinarnogtrakta. Kao morfološka metoda daje podatke o obliku i veličini bubrega, o raznim kongenitalnim anomalijama i displazijama, kroničnim inflamatornim nespecifičnim i specifičnim oboljenjima bubrega, kolektorskog i odvodnog si-

stema te mokraćne beške i indirektno o postojanju neke ekspanzivne komponente bilo da se radi o pravim ili pseudotumorima. Dodatnom planigrafijom (naročito kod nedovoljno pripremljenog digestivnog trakta) i zonografijom mogu se bolje vizuelizirati detalji kaliko-pijeličnog sistema bubrega odnosno konture bubrega. Radiografska veličina bubrega nije adekvatna anatomskoj veličini i neka istraživanja su pokazala da je radiološka veličina bubrega i za 20—25% veća od njihove stvarne veličine (5). Polazna osnova za radiološko mjerenje veličine bubrega je nativni pregledni snimak bubrega odnosno abdomena. Najstarije veličine dužine i širine bubrega kod normalne odrasle osobe muškog i ženskog pola odredio je Moëll u apsolutnim iznosima (26) a tačnije mjerenje kod različitih uzrasta odraslih Simon (33) pomoću indeksa dužine bubrega i distance gornjih površina L-1 i L-2 pršljena. Kod dječjeg uzrasta dužinu bubrega je određivao Hodson (13) na osnovu visine tijela, a Klare sa sar. (15) na komplikiraniji način odnosa visine tijela i dužine od gornje površine L-1 do donje površine L-4 pršljena.

Klasična IVU sa 60—65% trijodnim diatrizatom u količini 1 ml/kg težine kod odraslih i 1,5—2 ml/kg kod djece različitih uzrasta kao bolus je najoptimalnije dozirana. Nefrotoksičnost kontrastnog sredstva (ks) je jedna od najčešćih komplikacija pa visoke doze i količine ks kod starijih odraslih osoba sa već lediranim bubrezima, naročito ako su dijabetičari, mogu biti uzrokom daljnjeg pogoršanja i anurije (23). Ranije zastupanje mnogih autora o potrebi IVU visokim dozama ks (high dose urography) kod kronične bubrežne insuficijencije su sve više usamljena a mi smo mišljenja, da ako se već radi IVU, onda sa dvostruko manjom koncentracijom i količinom ks/1 ml u rastvoru kao infuziona urografija sa zastupljenom hidratacijom bolesnika.

Kod akutnih glomerularnih i intersticijalnih nefritisa kliničko-laboratorijska dijagnoza je u prvom planu a radiološka se ne primjenjuje. Akutni bakterijski lobarni ili difuzni intersticijalni nefritis ponekad podliježe urografskoj obradi pa i kompjuterotomografskoj pogotovo u slučaju abscediranja, iako Gold sa sar. (10) nalazi na kompjuterizovanoj tomografiji kod bolesnika sa akutnim intersticijalnim nefritisom fokalne odnosno difuzne hipodenzne zone radijalnog položaja od čašica prema korteksu. Kod akutne bubrežne insuficijencije vrlo je korisna ehotomografska eksploracija bubrega da bi se odredila veličina bubrega i izvršila diferencijacija da li se radi o parenhimskom oboljenju ili sekundarnoj opstruktivnoj nefropatiji. Kod akutnog nefritisa u uvećanom bubregu povećana je kaliko-marginalna distanca bubrega (odgovara širini korteksa i medule sa po 10 mm, ukupno 20 mm) a

isti je slučaj i kod akutne opstruktivne nefropatije ali je kortiko-medularni indeks nepromijenjen (odnos širine korteksa prema meduli (14)). Granicu između korteksa i medule čine anastomozirajuće arkualne vene na angiogramu što ovdje ne dolazi u obzir pa je dovoljno odrediti ehotomografski kaliko-marginalnu distancu.



Slika 1 — Algoritam radiodijagnostičkih procedura bubrega. Legenda: RR — radiorenografija; IVU — i. v. urografija; FU — funkc. urografija; NT — nefrotomografija; SRA — selekt. renal. angiografija; E — embolizacija; OP — operacija; SU — separ. urin; UVK — uzorci ven. krvi; ET — ehotomografija; KT — kompj. tomografija; DSC — dinam. scintigrafija; PB — perkut. biopsija; PC — perkut. cistografija; FA — farmakoangiografija; KG — kavografija

Fig. 1 — Algorithm of kidney diagnostic procedures. Legend: RR — renal radiography; IVU — i.v. urography; FU — functional urography; NT — nephrotomography; SRA — selective renal angiography; E — embolisation; OP — surgery; SU — UVK — venous blood samples; ET — echotomography; KT — computed tomography; DSC — dynamic scintiscan; PB — percutaneous biopsy; PC — percutaneous cystography; FA — pharmacoangiography; KG — cavography

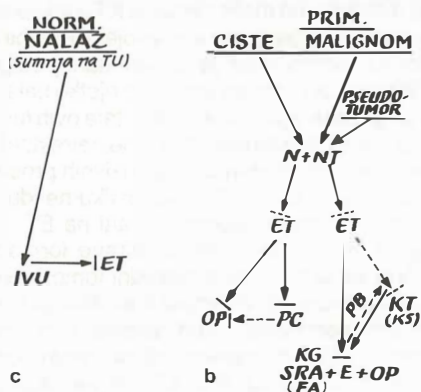
Sasvim je druga situacija kod kroničnih inflamatornih oboljenja i drugih nefropatija (slika 1 a). Radiorenogram (RR) odlučuje o funkciji bubrega, pa ako je očuvana, N i IVU otkrivaju morfološke promene, odlučujuće za dijagnozu. Kod kronične bubrežne insuficijencije urografski pregled može dati još uvijek upotrebne urograme za dijagnozu do određenih vrijednosti ureje i kreatinina u serumu. Povećane vrijednosti ureje iznad 25 mmol/l i/ili kreatinina iznad 500 μ mol/l funkcionalno ne mogu dati upotrebljive urograme. U tom slučaju je mala korist i od predhodne depuracije bolesnika. U tom

slučaju je ehotomografija (ET) pravi supstituent urografije, što je njezina velika prednost. Najčešće se radi o smanjenom ili malom bubregu čija se veličina može egzaktno odrediti. Pri tome je smanjena i kaliko-marginalna distanca zbog atrofije odnosno skleroze parenhima. Često se nepotrebno prakticira nativna tomografija koja je insuficijentna pošto je ET metoda izbora kod bubrežne insuficijencije odnosno afunkcije bubrega.

Ekspanzivni procesi bubrega mogu biti slučajno otkriveni kod asimptomatskih bolesnika ili se ide ciljano na njihovo otkrivanje. Razlikujemo tri vrste ekspanzivnih procesa. To su solidne mase, ciste i pseudotumori. U solidne mase spadaju primarni adenokarcinomi, Wilmsov tumor i metastaze, benigni adenomi, cistadenomi, rjetko onkocitomi i hamartomi (angiomiolipomi). N i IVU mogu otkriti kalcifikacije, neprirodnu veličinu i oblik bubrega kao i ekspanzivno pomjeranje kalikopijeličnog sistema, ali ne uvijek ako je ekspanzivni proces lokaliziran periferno ili marginalno. Kao inicijalna urografska metoda najefikasnija je ne-

fazi renovazografije. Nekad ne može otkriti manje ekspanzivne procese periferne ili parapijeljne lokalizacije. Ona je screening metoda u cilju daljnjeg sigurnijeg istraživanja prirode ekspanzivnih procesa. Nuklearna medicina u svom algoritmu ovdje daje prednost izotopskim metodama (3). Mi smo protiv te prednosti ili čak paralelizma u ovoj fazi screening-a ekspanzivnih procesa. Naša ranija ispitivanja korelacije sa obe metode pokazale su efikasnost scintigrafije sa obilježenim ^{203}Hg neohidrinom kod karcinoma u 81% a kod cista u 76,2% bolesnika, dok je efikasnost NT bila u 93,3% odnosno 100% (19). Rezultati su ipak bolji putem emisione kompjuterizirane tomografije (SPEKT).

Poslije urografske metode slijedeća viša faza skriningovanja pretstavlja ET. NT i ET zajedno su vrlo efikasne u otkrivanju ekspanzivnih procesa uopće sa efikasnošću do 98%. Negativan NT i ET nalaz gotovo isključuju takvu mogućnost te je daljnje ispitivanje nepotrebno osim u rijetkih bolesnika sa perzistirajućim kliničkim dilemama (slika 1 c). ET može dobro diferencirati ciste od solidnih masa. Doduše postoji jedna manja grupa cistoidnih tumora a radi se o grupi cistkarcinoma ili nekrotiziranih avaskularnih karcinoma te jukstaglomerularnih hipohogenih i neoštro ograničenih tumora (mlađe žene sa hipertenzijom i povišenim vrijednostima renina u perifernoj krvi). Na Mayo klinici je od 1950—1962 godine na 579 karcinoma i 428 cista nađeno 4% avaskularnih cistično degeneriranih karcinoma i 1,7% cistkarcinoma, a u našem materijalu smo našli 4% ovakvih tumora (7). Prema našem algoritmu (slika 1 b) selekcija ekspanzivnih procesa prema ET rezultatima vrši se na jedan od slijedećih načina. Male asimptomatske ciste ispod 3 cm promjera, najčešće i slučajno otkrivene, sa tipičnim ET karakteristikama, su definitivno dijagnostički riješene. Ostale veće i velike simptomatske ciste, koje su poslije eventualnog predhodnog pregleda porasle, sa jakim ekspanzivnom komponentom na kalikopijelični sistem i bolovima pa i vaskularnu mrežu bubrega uzrokujući možda extrinsic renovaskularnu hipertenziju zahtijevaju daljnji dijagnostičko-terapijski postupak. Ultrazvukom vođenom punkcijom ciste izvrši se aspiracija sadržaja i punkcionu cistografiju sa ks (PC). Makroskopski izgled sadržaja ciste i morfološki izgled zida ciste, te kasnije kemijski i citološki nalaz sadržaja ciste odlučuju da li će terapijski postupak biti u domenu interventne radiologije ili kirurške intervencije. Bistri serozni sadržaj ciste male specifične težine bez lipida i LDH enzima u sadržaju, citološki ispravan i sa potpuno regularnim zidom ciste govori za običnu cistu. Sklerozacija ciste 95% alkoholom može dovesti do definitivnog izliječenja. Hemoragičan



Slika 1a — Algoritam radiodiagnostičkih procedura bubrega. Legenda: RR — radiorenografija; IVU — i. v. urografija; FU — funkc. urografija; NT — nefrotomografija; SRA — selekt. renal. angiografija; E — embolizacija; OP — operacija; SU — separat. urin; UVK — uzorci ven. krvi; ET — ehotomografija; KT — kompj. tomografija; DSC — dinam. scintigrafija; PB — perkut. biopsija; PC — perkut. cistografija; FA — farmakoangiografija; KG — kavografija

Fig. 1a — Algorithm of kidney diagnostic procedure. Legend: RR — renal radiography; IVU — i.v. urography; FU — functional urography; NT — nephrotomography; SRA — selective renal angiography; E — embolisation; OP — surgery; SU — UVK — venous blood samples; ET — echotomography; KT — computed tomography; DSC — dynamic scintiscan; PB — percutaneous biopsy; PC — percutaneous cystography; FA — pharmacoangiography; KG — cavography

frotomografija po Evans-u (NT) (slika 1 b). U našem materijalu nefrotomografija je dala u 90% pozitivne rezultate u diferenciranju cista-karcinom (18). Njezin efekt bi odgovarao nefrografskoj

sadržaj sa starom krvlju u sadržaju može predstavljati problem. Nepravilnost zida ciste sa defektom u ponjenju sa ks i kasniji nalaz LDH u sadržaju su elementi koji zahtjevaju operativno liječenje (1). Radiološka sklerozacija ciste predstavlja veliku prednost nad operativnim zahvatom. Publicirani su podaci o postoperativnom morbiditetu kod 30% bolesnika poslije ovih operativnih intervencija i mortalitetom 1,5% (1). Isto tako je dokazano da dijagnostička punkcija jednog cistkarcinoma nije prouzrokovala rasiјavanje malignog procesa (31).

S druge strane na ET otkrivene sve solidne mase, bilo tumori ili pseudotumori, kao i sve nedefinirane mješane cistoidne formacije zahtjevaju daljnji dijagnostički postupak odnosno definitivnu dijagnozu. Tu su i razne forme kongenitalnih i akviriranih pseudotumora (slika 1 b). Prema ovom algoritmu sve dokazane solidne mase u bubregu ili pijelonu na ET, bilo da se radi o benignim ili malignim tumorima ili pseudotumorima, njihov identitet i terminalnu dijagnozu bi trebalo postaviti putem selektivne renalne angiografije (SRA), eventualno dopunjenom farmakoangiografijom (FA). Bubrežni karcinom daje tipičnu patološku vaskularizaciju sa a-v. fistulama. Angiografija je jedina metoda koja može odrediti anatomsku klasifikaciju malignoma od čega zavisi prognoza i operabilnost tumora. Za preciznije određivanje stadijuma bolesti nekad će biti potrebna i kavografija (KG). Dokazano je da preoperativna embolizacija (E), pored pogodnosti za kirurga za vrijeme operativnog zahvata, kao i palijativna embolizacija u neoperabilnih bolesnika, mogu biti imunološki vrlo korisne i za rok preživljavanja kao i povlačenje prisutnih metastaza. Sigurno je da metastatski tumori bubrega, koji najčešće potiču od primarnih tumora pluća, dojke, želuca i pankreasa, neće biti kirurški tretirani, iako angiografski daju sliku sličnu primarnom malignomu. To bi se moglo dogoditi u slučaju latentnog neotkrivenog primarnog tumora. Kada se radi o uroepitelijalnim karcinomima pijelona, prethodni urogrfski i ET pregledi mogu isključiti eventualne pseudotumore te lokalizacije u vidu raznih organskih konkremenata, ugrušaka krvi ili prisustva autohtonog gasa (emphysema renis). Budući da su ovi tumori slabo vaskularizirani, angiografski nalaz nije toliko ubjedljiv, nema a-v fistula, ali se može naći encasement i proširena periureteralna arterija (1). U ovom slučaju je obavezna FA. Neki od ovih tumora će ipak morati da budu definirani putem kompjuterizirane tomografije (KT).

Ako se radi o benignim tumorima bubrega možemo naići na problem njihovog diferenciranja od malignoma i nije irelevantno da li će se bolesniku izvršiti parcijalna ili totalna nefrektomija. Istina je da su benigni tumori rijetki, a među njima na-

jčešći adenomi, lokalizirani u kori bubrega. Mogu biti solidne gradnje ili kao cistadenomi odnosno onkocitomi. Prema tome mogu biti dobro vaskularizirani ali ne tako bizarno kao malignomi i bez a-v fistula, ili su slabo ili nikako vaskularizirani. Vrlo važna je i grupa hamartoma (angiomiolipoma) čija je vaskularizacija takva da ih se teško razlikuje od malignoma. Ako je tuberozna skleroza mozga i adenoma sebaceum udružen sa angioliopomom, nema dijagnostičkih problema. Ipak angiografsku sliku angiomiolipoma karakterizira hipervaskularizacija sa širokim dovodnim arterijama i multiplim aneurizmama bez a-v fistula dajući izgled »sunčanog plamena« (sunburst) u venskoj i nefrografskoj fazi (2). KT može bolje diferencirati masni dio tumora. Zbog otežane angiografske diferencijacije ovih tumora od malignoma, prije ere KT ovi tumori su završavali sa nefrektomijom (1). Kod onkocitoma je angiografska diferencijacija također teška kod atipične vaskularizacije, ukoliko nema karakteristične vaskulature poput »točka na biciklu«. Sve dileme kod benignih tumora i diferencijacija prema malignim ne može riješiti ni KT a takvu mogućnost diferencijacije ne posjeduje ni magnetna rezonansa. Jedinii izlaz je u perkutanoj biopsiji (PB). Srećom ovi benigni tumori se rijetko nalaze i samo osigurana dijagnoza benigniteta ovih tumora može spasiti bolesnika od totalne nefrektomije.

Prema našem algoritmu ekspanzivnih procesa bubrega (slika 1 b) na KT dijagnostiku ne idu svi ekspanzivni procesi dijagnosticirani na ET. Selekcija se odnosi na nedeterminirane formacije mješanog karaktera, razni cistoidni tumori među kojima će biti i benignih tumora kao i malignih nekrotiziranih karcinoma. Kod većine prethodno spomenutih solidnih ekspanzivnih procesa upućenih direktno na angiografiju, KT pregled neće biti potreban. Na taj način će se dijagnostički postupak i voditi u ustanovama koje nemaju mogućnost KT dijagnostike. KT sa ks je senzitivnija metoda za sve dubioze pronađene na ET. Prema našoj procjeni u oko 15% takvih dubioza biće potrebna direktna KT dijagnostika. Fiegler sa sar. (9) navodi da je efikasnost KT kod svih tumorskih procesa bubrega 95,5 % a u našem materijalu identifikacija ekspanzivnih procesa bubrega se kreće oko 92%. Svi definirani maligni procesi na KT kao i neki nedefinirani pseudotumori moraju proći i fazu angiografske dijagnostike radi određivanja stadijuma bolesti kod malignoma i eventualne preoperativne ili palijativne embolizacije. Tako su KT i angiografija usko komplementarne metode i u nekim slučajevima jedna upućena na drugu. Njihovom komplementarnošću se danas može identificirati oko 97% ekspanzivnih procesa bubrega. Prema jednom ranijem mišljenju Pollack-a i sar. (28) prije uvođenja KT bilo je oko 8% dubioza koje

su se morale riješavati eksplorativnom lumbotomijom. Danas jedan mali procenat (2—3%) zahtjeva citološku dijagnostiku pa interventni radiolog ili urolog mogu sigurno i planski izvršiti svoj terapijski postupak.

Treba još nešto reći o jednoj grupi tzv. pseudotumora bubrega koji u našem materijalu čini 16% od svih ekspanzivnih procesa (21). To su razne kongenitalne anomalije (parcijalna hipertrofija pojedinih dijelova bubrega, kongenitalne lobulacije, hipertrofija kolumne Bertini i dr.) kao i akvirirana oboljenja uglavnom inflamatorne prirode (sinusna fibrolipomatoza, kronični pijelonefritis specifični sa kaverna ili nespecifični sa retencijom cistama, ksantogranulomatozni pijelonefritis, karbunkulus, perinefritični absces i dr.). Prema našem algoritmu (slika 1 b) ovi procesi ulaze u sistem obrade kao i svi drugi tumori. Jedan veći dio njih biće determiniran na prvim stepenicama obrade (N, IVU, NT i ET). Jedan mali dio njih zahtjeva i više faze obrade putem angiografije i KT. To se uglavnom odnosi na ksantogranulomatozni pijelonefritis i supurativne inflamacije kao absces odnosno karbunkulus. Najinteresantniji je ksantogranulomatozni pijelonefritis, čiji je uzročnik b. proteus, a sastoji se od granuloma od pjenastih ćelija ispunjenim mastima i infiltrata plazma ćelija i limfocita. On daje sliku pravog ekspanzivnog procesa sa zaobilaženjem interlobarnih arterija oko granuloma, ali nema patoloških krvnih sudova. Bolesnici sa ovom slikom, kao i dva naša slučaja, obično su završavali sa nefrektomijom. Karakteristika svih pseudotumora je da u angiografskoj slici arterije mogu da zaobilaze hipertrofično tkivo, granuloma ali nikad nema patoloških arterija osim u slučaju abscesa odnosno karbunkulusa sa novostvorenom mrežom kapsularnih arterija.

Naš algoritam kod ekspanzivnih procesa bubrega je skoro identičan sa ovim nekih drugih autora (1). Jedino je razlika u tome što u nekim zemljama postoji veća mogućnost eksploatacije KT. Ipak na kraju sve ciste završavaju na konzerativnom tretmanu odnosno punkciji a svi kompleksni slučajevi i solidne mase sa angiografijom. Jedino se ne bismo mogli složiti sa onim autorima, koji su po specijalnosti nuklearni-medicinari, a koji inicijalnu prednost u ispitivanju daju scintigrafiju nad urografijom odnosno nefrotomografijom (3).

Renovaskularna insuficijencija sa hipertenzijom je bolest čija je morfološko-funkcionalna komponenta dijagnostike najvećim dijelom u rukama radiologa. Iako na ovu vrstu hipertenzije otpada mali procenat (oko 3%), ona zajedno sa endokrinološkim hipertenzijama može biti eliminirana radiološkim angioplastičnim ili kirurškim korektivnim intervencijama. Zbog toga je potrebna precizna preoperativna dijagnoza. Već postoji je-

dan protokol kod nas o metodologiji kliničko-laboratorijskog i radiološkog ispitivanja kod renovaskularne hipertenzije prije i poslije perkutane transluminalne angioplastike (29). Glavni uzrok stenoza glavnog stabla i segmentarnih grana renalne arterije i renovaskularne insuficijencije su intraarterijske promene kod fibromuskularne displazije i ateromatoze (intrinsic factor). Razni eksterni faktori svojom kompresijom mogu dovesti do suženja lumena kao kod: velikih renalnih cista, peripelvičnih limfnih cista, većih aneurizama, posttraumatskih fibrozni traka, tumora nadbubrežnih žlijezda (feokromocitom) i dr. (extrinsic faktori). Posttraumatske i postbiotičke a-v fistule mogu također biti uzrok. Kod djece uzrok renovaskularne hipertenzije je fibroelastoza interlobularnih i arakulnih arterija (tzv Ask-Upmark-ov bubreg).

Algoritam pregleda kod renovaskularne insuficijencije (slika 1d) počinjemo sa radioizotopnim metodama. RR sa 131I obilježenim hipuranom kao kliničko-laboratorijska funkcionalna metoda daje nam podatke o vaskularnoj i eliminacionoj fazi kao i lateralizaciju promjena. U ustanovama, u kojima postoje mogućnosti, prakticira se i dinamska scintigrafija (DSc) kao funkcionalna metoda, koju smo označili kao fakultativnu metodu. Kao radiolozi odlučujemo se za funkcionalnu (minutnu) urografiju (FU). Ovu metodu smo prvi uveli kod nas i opisali 1972 godine (17). Ona je pristupačna svakom radiologu koji izvodi urografske preglede samo zahtjeva nešto malo više vremena i preciznosti. FU bi trebalo praktirati kod svake mlađe osobe sa hipertenzijom. Normalan RR i FU isključuju postojanje renovaskularne insuficijencije, iako kod mlađih osoba još uvijek treba biti oprezan. U gore pomenutoj ranije napravljenom protokolu (29) se spominje ekskreciona urografija u metodologiji ispitivanja renovaskularne hipertenzije prije PTA koja daje samo morfološke parametre promjena a ne i funkcionalne. Glavni morfološko-funkcionalni parametri FU koji govore za renovaskularnu insuficijenciju su: smanjen uzdužni promjer aficiranog bubrega 1,5 cm i više sa eventualnom lobulacijom bubrega u odnosu na normalnu veličinu zdravog bubrega, uzak kanalni sistem (pogrješno označen kao »spastičan«), eventualne poprečne impresije na ureteru kod okluzije glavnog stabla renalne arterije kao posljedica razvijenog kolateralnog krvotoka iz donje mezenterične arterije (»notching«), zakašnjenje lučenja na triminutnom urogramu a poslije tog vremena slabija koncentracija u odnosu na zdravu stranu koja se vremenski sve više pojačava a na zdravoj strani smanjuje. Ako je ovaj nalaz ubjedljiv, nije ni potrebno dopunsko ispiranje bubrega (wash out test). Inače se ovim testom infuzijom 10% manitola brzom infuzijom zdravi bubreg is-

pere najkasnije poslije 20 min. Metodu FU sa brzim bolusnim ubrizgavanjem ks i sekvencijalnim snimanjem u prve dvije minute poslije završenog ubrizgavanja koristili su neki autori za dokazivanje feokromocitoma (32). Naime, dobro vaskularizirani feokromocitomi se prikazuju na tim urogramima svojim jačim bojenjem (blush), pa tako indirektno otkrivamo adrenalni a ne renalni uzrok hipertenzije. Mi smo imali prilike da se u to uvjerimo. FU daje pozitivne rezultate u 75—89% slučajeva (17), a ostalo su više lažno pozitivni nego lažno negativni rezultati koji mogu biti i tehničke prirode. Najveće dubioze predstavljaju bilateralne aterosklerotične promjene i sekundarne arteriosklerotične promjene na malim arterijama bubrega kod dugotrajne hipertenzije ili kod unilateralnih promjena na segmentarnim arterijama. Ovom metodom smo selekcionirali bolesnike kojima je potrebno daljnje ispitivanje odnosno renovazografija.

Renovazografija je morfološka metoda kojom utvrđujemo lokalizaciju stenotičnih promjena na renalnim arterijama ali nam ne može dati siguran odgovor o etiologiji hipertenzije bez prethodno spomenutih funkcionalnih testova. Poznata je činjenica dokazana eksperimentalno i autopsijski da, smanjenje lumena renalne arterije i do 40% normalnog lumena i stenoze u starije populacije, nije dovelo do arterijske hipertenzije. Stenoze na renalnim arterijama mogu biti slučajni nalaz, uzrok ili posljedica arterijske hipertenzije. Samo hemodinamski značajna stenoza dovodi do stimulacije kompleksa renin-angiotenzin-aldosteron. Za eksploraciju renalne vaskularizacije potrebno je izvršiti aorto-renalnu angiografiju zbog bilateralnog uvida a zatim selektivnu angiografiju na aficiranoj strani (SRA). Međutim, gdje postoji takva mogućnost, najmanje je agresivna i. a. digitalna suptrakciona angiografija (DSA) koja daje odličan bilateralni pregled renalnih arterija a potrebno je uvijek prikazati ostijalne dijelove arterija u polukosim položajima. I. v. DSA samo djelomično zadovoljava i može služiti samo kao screening u ambulantnim uslovima.

Svi prethodni rezultati bi bili dovoljni za ekskluziju hipertenzije renovaskularnog porijekla. Međutim, nedoumice će i dalje postojati ako su nadjene promjene i ako se pomišlja na aktivnu kiruršku ili PTA terapiju. Usputna faza biokemijskog određivanja funkcije bubrega je separatno uzimanje urina (SU) kateterizacijom oba uretera. Ova urološka metoda zahtjeva složen postupak a može biti štetna zbog unošenja infekcije, a njezina pouzdanost nije veća od 50% (17). Međutim, u posljednje vrijeme jednostavniji i za bolesnika komforniji način je hematološko određivanje separatnog klirensa ^{131}I -hipurana pomoću personalnog komp-

jutera iz jednog uzorka krvi, ako takva mogućnost postoji (6).

Ipak najvažniji biokemijski test je povećana reninska aktivnost u perifernoj krvi, u donjoj šupljoj veni i obe renalne vene kateterskim uzimanjem venske krvi (UVK) pod određenim metaboličkim uslovima. Visoka reninska aktivnost u perifernoj krvi uz značajan kvocijent iz renalnih vena (veći od 1,5) je siguran parametar za uspješnost operativnog liječenja (25). Taj podatak govori da je bolesnik još uvijek u fazi vazokonstriktorne od renina zavisne hipertenzije. Kada dođe do hipertenzije zavisne o volumenu, više nema hiperreninemije u perifernoj krvi niti lateralizacije iz bubrega, kao posljedica arterioskleroze bubrega zbog dugotrajne hipertenzije, kada se ne mogu očekivati uspješni rezultati od operativnog liječenja. Vrijednost ovog testa je i u tome što eventualna nefrektomija jednog bubrega može biti fatalna za bolesnika. Arterioskleroza se ipak ne može dokazati renovazografijom.

Kod povreda lumbalne regije i sumnje na izoliranu povredu bubrega na osnovu nalaza u urinu, IVU ili efikasnija NT može nam dati dosta podataka o laceracijsko-kontuzionim povredama kanalnog sistema sa ekstravazacijom ks, periferne ili centralne defekte sa kompresijom na kanalni sistem od subkapsularnog ili intrarenalnog hematoma te eventualnu dislokaciju bubrega od većih pararenalnih hemotoma. Dokazano je da se može skoro u 90% slučajeva isključiti povreda bubrega urografskim i nuklearno-medicinskim (SPEKT) metodama pregleda. Intrarenalne i perirenalne hemoragije su accesibilne i na ET pregledu. Međutim, kako se najčešće radi o politraumatiziranim osobama sa povredama više trbušnih organa, pa i sa kraniocerebralnim povredama, sve pomenute metode znače gubitak u vremenu kod ovih urgentnih slučajeva, pogotovo što istovremeno može biti povređeno i više drugih intraperitonealnih parenhimatoznih organa. Tada je metoda izbora KT sa ks kojom se može sigurno odrediti ekstenzitet svih promjena od kontuzije, laceracije, rupture, intrarenalnog, perirenalnog i pararenalnog hematoma i urinoma (4). Renovazografija kao sekundarna metoda biće indicirana samo u slučajevima sa teškom profuznom hematurijom ili sumnjom na posttraumatsku tromboemboliju renalnih arterija.

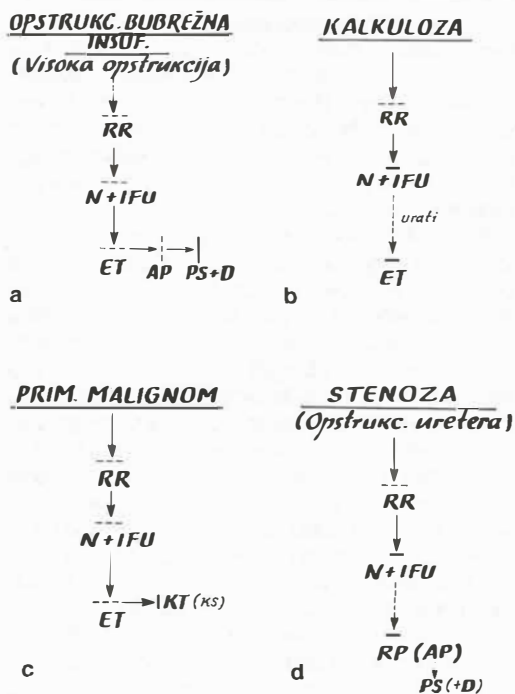
U slijedećem dijelu ove studije ćemo se osvrnuti na infrarenalne dijelove urinarnog trakta. Promjene na ovim dijelovima urinarnog trakta najčešće dovode do opstrukcije i sekundarne nefropatije, insuficijencije pa i afunkcije bubrega. Ove promjene su najčešće na uskolumenskom ureteru, od ureteropijeličnog vrata pa do ušća u mokraćnu bešiku, ali i na mokraćnoj bešici i uretri.

Stepen opstrukcije nefropatije zavisi od visinske lokalizacije opstrukcije, brzine nastajanja i vremena trajanja. Hidronefroza odnosno uretero-hidronefroza, kao posljedica opstrukcije, može tako samo inhibirati funkciju bubrega povećanim intrakanalnim pritiskom koji jedva može biti savladan intranefronskim pritiskom a može biti takvog intenziteta da ne može biti savladan i da dovede do dubrežne insuficijencije. Ako traje duže vremena takva rezistencija, dovodi do propadanja nefrona i do sekundarne nefrociroze. Ako je opstrukcija nastala akutno i potpuno kod blokade bubrega, intersticijalni edem i sekundarna ciroza ne može se izbjeći ukoliko ova opstrukcija nije pravovremeno otklonjena.

Promjene, koje dovode u krajnjem slučaju do opstrukcije, mogu biti kongenitalne i akvirirane, a po svom položaju intraluminalne, intra i ekstramuralne. Najčešće kongenitalne opstrukcije su na ureteropijeličnom segmentu koji pretstavlja svojom anatomskom građom jedinstveni funkcionalni segment na granici kolektorsko-odvodnog sistema urinarnog trakta. Vaskularne anomalije su osnovni uzrok ovih visokih opstrukcija. Naša istraživanja na 500 aorto-renalnih angiografija su pokazala anomalnu vaskularizaciju u 48,3%, od čega otpada na prehilarno granjanje 34,8% a na aberantne arterije 13,5%, od čega 84% otpada na polarne aberantne arterije donjeg pola bubrega. Od 82 operirana bolesnika sa visokom opstrukcijom u 40 ili 47,5% bili su opstruktivni aberantni krvni sudovi ili na 500 aorto-renalnih angiografija u 8,3% bolesnika. Kod prehilarnog granjanja bila je opstruktivna donja grana a kod aberantnih arterija najčešće donja polarna arterija. Operativno je nađena i prateća opstruktivna vena u 15% a u 5% bolesnika opstrukciju je pravila samo vena. Uz ove vaskularne anomalije nađene su i druge kongenitalne anomalije u rasporedu mišićnih vlakana kao uzrok dinamične neuromuskularne disfunkcije kao i fibroza lamine muskularis te kongenitalne adhezije, tako da su kongenitalni faktori bili uzrok visoke opstrukcije ureteropijeličnog vrata kod 71% bolesnika, dok 29% otpada na akvirirane uzroke uglavnom inflamatorne prirode (20). Od drugih kongenitalnih vaskularnih faktora kao uzrok opstrukcije spomenućemo retrokavalni ureter a na distalnom prevesikalnom dijelu uretera 2—3 cm ispred mokraćne bešike može se naći brazda od fibrozne trake ili lateralnog umbilikalnog ligamenta kao ostatka umbilikalne arterije koji se pruža sa lateralne strane prema umbilikalnoj regiji ukrštajući ureter s prednje strane. Sve vaskularne impresije, pa i ova, postaju opstruktivne tek pošto svojim kontaktom dovedu do organskih promjena na zidu uretera. Opstrukcije kongenitalne prirode javljaju se u mlađem životnom dobu (prije 30. go-

dine), akvirirane opstrukcije u sredovječnom i starijem životnom dobu. Najčešći uzroci su kalkuloza i postkalkulozne odnosno postoperativne stenozе, retroperitonealna fibroza a u distalnom dijelu uretera ureterokele, infiltrativni tumori mokraćne bešike, skleroza vrata bešike, infiltrativni maligni ženskih genitalnih organa, stenozе i kongenitalne valvule uretre i dr.

Kod svih opstruktivnih oboljenja, naročito pijelo-ureteričnog dijela urinarnog trakta, inicijalni pregled je RR. Ovu nuklearno-medicinsku funkcionalnu metodu smo postavili u našem logaritmu (iako više pripada kliničko-laboratorijskom funkcionalnom testu bubrega) jer ima veliki značaj za radiologa. Ova metoda omogućuje uvid u funkcionalnu i eliminacionu sposobnost bubrega. Zapravo uvidom u RR i laboratorijske nalaze kliničar može i treba da postavi indikaciju za radiološko ispitivanje, dok je u praksi često puta obrnut slučaj. Ovaj pak nalaz je važan za radiologa da bi odredio pravi plan ispitivanja i odgovarajuću urografsku metodu. Funkcionalni dio krivulje RR daje uvid u suficijentnost bubrega a položaj eliminacionog dijela krivulje o stepenu hidronefroze. Klasičnom IVU možemo još postići povoljan rezultat kod manjih hidro odnosno ureterohidronefroza, dok će takav pregled biti insuficijentan kod ovih drugog i trećeg stepena, naročito kada je prisutna i opstrukciona nefropatija. Zato se odlučujemo inicijalno za infuzionu urografiju (IFU) (drip infusion urography). Velika količina infuzione kontrastne tečnosti pošteđuje hidronefrozom napadnuti nefron, omogućuje ispunjenost dilatiranog kanalnog sistema bubrega i uretera, određuje visinsku lokalizaciju i etiologiju opstrukcije i prikaz odvodnog sistema ispod opstrukcije (16). Na taj način pošteđujemo bolesnika prevelikog ozračenja čestim ponavljanjem snimanja kod klasične IVU i eventualnih pijelografskih metoda. Naša ispitivanja su pokazala da je u 64% naših bolesnika, kod ureterohidronefroza poslije klasične IVU, bila potrebna retrogradna pijelografija. Poslije uvođenja IFU taj odnos se smanjio kao 1:10 u korist IFU (16). Urografske metode su insuficijentne kod teže opstrukcione bubrežne insuficijencije i afunkcije kada dajemo prednost ET kojom sigurno dobijemo podatak o hidronefrozi a možda i o etiologiji visoke opstrukcije (slika 2 a, b, c, d). Medjutim, ET ne može riješiti pitanja lokalizacije i etiologije infrarenalnih opstrukcija pa kod insuficijentnih bubrega moramo posegnuti za pijelografskim metodama kao posljednjim sredstvom. Anterogradna pijelografija ima prednost kao dijagnostička ali i terapijska metoda, pošto možemo preko pijelostome izvršiti više interventnih zahvata kao što su: drenaža sa depuracijom i detoksikacijom kod pionefroza kao preoperativna ili trajnija terapija, ekstrakcija



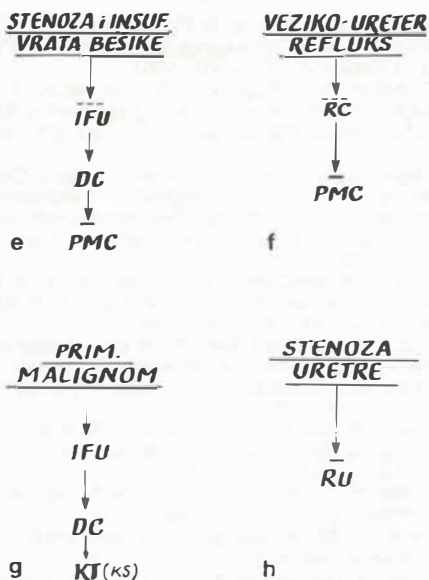
Slika 2. — Algoritam radiodijagnostičkih procedura-pyelon i ureter. Legenda: IFU — infuz. urografija; AP — anterograd. pijelografija; RP — retrograd. pijelografija; PS — pijelostoma; D — drenaža; DC — desc. cistografija; PMC — postmik. cistografija; RC — retrograd. cistografija; RU — retrograd. uretrografija; RR — radiorenoogram

Fig. 2. — Algorithm of radiodiagnostic procedures of the pyelon and ureter. Legend: IFU — infusion urography; AP — antergrade pyelography; RP — retrograde pyelography; PS — pyelostomy; D — drainage; DC — descending cystography; PMC — RC retrograde cystography; RU — retrograde ureterography; RR — renogram

konkremenata, dilatacija uretera, sanacija fistule i dr. Retrogradnom pijelografijom možemo također eksplorirati za sondu prolazne stenozе sve do bregе i uspostaviti descendentnu drenažu. Obe metode nisu bez rizika i opasnosti za bolesnika. Kod pijelostomije se veće mogućnosti lezije bubrežnih struktura a kod retrogradne pijelografije propagacija infekcije ili unošenje nove. Retrogradna pijelografija je lakša za izvodjenje i više uobičajena u praksi a anterogradna je složenija metoda i zahtjeva educirani tim. Odluku o metodi pijelografije treba donositi individualno za svakog bolesnika a pijelostomija sa anterogradnom pijelografijom ima prednost kada se planira ne samo dijagnostički nego i neki od terapijskih zahvata, u prvom redu drenaža (slika 2 a, d). Angiografija i KT rijetko dolaze u obzir kod opstrukcijskih oboljenja uretera. Aorto-renalna arteriografija kao sekundarna preoperativna metoda može da objasni

etiologiju opstrukcije ureteropijeličnog vrata aberantnim krvnim sudovima, kombinirana sa urografijom. U polukosim položaju je najčešće vidljiva aberantna arterija koja s donje i prednje strane ukršta ureteropijelična vrata, rjeđe donja grana prehilarnog grananja renalne arterije. Retrokavalni ureter dokazujemo kombiniranom urografijom (odnosno retrogradnom sondom u ureteru) i opaknim katetrom u donjoj šupljij veni u laterolateralnom položaju. Etiologiju opstrukcije uretera uzrokovane idiopatskom retroperitonealnom fibrozom (M. Ormondi) možemo jedino dokazati pomoću KT, pri čemu nalazimo mekotkivno uglavnom fibrozno kolageno tkivo oko jednog ili oba uretera, oko aorte i donje šuplje vene. Urološka karakteristika ovog oboljenja je što se radiološki opstruirani ureteri uvijek mogu sondirati (8).

Oboljenja mokraćne bešike i uretre mogu također biti uzrok opstrukcije ili insuficijencije sa dilatacijom proksimalnih dijelova urinarnog trakta. Ovi organi su mnogo dostupniji urološkom endoskopskom ispitivanju a pored toga su dominantne klasične descendentne urografske i retrogradne uretrocistografske metode. Od opstruktivnih oboljenja spomenućemo stenozu vrata mokraćne bešike i stenozе i kongenitalne valvule uretre. Kod ovih oboljenja, osim bilateralne ureteronefroze i dilatacije mokraćne bešike (što kod uretralnih valvula ne mora postojati), urografski descendentni cistogrami i postmikcioni uretrogrami ne moraju biti karakteristični, nasuprot endoskopskim nalazima (slika 2 e). Najbolji prikaz uretralnih valvula pa i drugih stenozа može se dobiti na polukosim retrogradnim urogramima viskozim ks (30) (slika 2 h). Kod odraslih insuficijencija unutrašnjeg sfinktera mokraćne bešike može biti dobro prikazana na postmikcionoj descendentnoj cisturoretrografiji, pri čemu se vidi široki cilindrično prošireni vrat sa prostatičnom uretrom bez jasnog prelaza (slika 2 e). Insuficijentnost ovog segmenta u žena kod stres inkontinencije može se ispitati uretrocistografijom sa uvođenjem metalnog lančića (chain urethrocytography), poligrafskim snimanjem u stojećem položaju jedanput bez a drugi put sa Valsalva pokusom u PA poziciji a potom u LL položaju stojeći sa mjerenjem posteriornog uretrovezikalnog ugla (posteriorni zid proksimalne uretre i poda mokraćne bešike) i ugla inklinacije (ugao između osi proksimalne uretre i vertikalne osi tijela (11). Veziko-ureteralni refluks, karakterističan za dječji uzrast, zavisno od stepena refluksа može biti opasan za bubrežnu funkciju, ako se pravovremeno ne otkrije. Kod nas u praksi se ispitivanje vrši retrogradnom cistografijom (RC) katetrizacijom mokraćne bešike i postmikcionom cistografijom (PMC) (slika 2 e). Medjutim, dječji urolozi daju prednost i preporučuju suprapubičnu



Slika 2 a — Algoritam radiodijagnostičkih procedura vešice urinarne i uretra. Legenda: IFU — infuz. urografija; AP — anterograd. pijelografija; RP — retrograd. pijelografija; PS — pijelostoma; D — drenaža; DC — desc. cistografija; PMC — postmik. cistografija; RC — retrograd. cistografija; RU — retrograd. urografija; RR — radiorenogram

Fig. 2 a — Algorithm of radiodiagnostic procedures of the urinary bladder and urethra. Legend: IFU — infusion urography; AP — antegrade pyelography; RP — retrograde pyelography; PS — pyelostomy; D — drainage; DC — descending cystography; PMC — RC retrograde cystography; RU — retrograde urethrography; RR — renogram

punkciju pune mokraćne bešike kao laku, sigurnu i bez komplikacija metodu. Ne postoji mogućnost uošenja infekcije, ks se ubrizgava pod sterilnim uslovima i sterilna mokraća uzima na pregled. Ona se preporučuje i u dijagnostici kongenitalnih valvula uretre (27). Za ovu punkciju postoji minimalan broj kontraindikacija u dječjem dobu. Ovdje treba naglasiti da kod nas često prakticirana descendentna urografija sa mikcionom cistografijom ne može dati sigurne podatke (daje uglavnom lažno pozitivne) o veziko-ureteralnom refleksu iz više razloga. Tumorski procesi intraluminalno lokalizirani u mokraćnoj bešici mogu se otkriti urografskim metodama a lako su dostupni i endoskopskom biopsiji i histološkoj verifikaciji. Međutim daljnja evolucija prema dubljim strukturama zida nije dostupna ovim metodama. Vrlo je važno odrediti ovu anatomska evoluciju zbog procjene operabilnosti i daljnje terapije. Kt sa ks ne može diferencirati stepen intramuralne infiltracije (do stadijuma T3a). Vrijednost KT dijagnostike je u tome što može diferencirati paravezikalni rast tumora i infiltraciju susjednih organa kao i regionalne limfne

metastaze u subaortalnim i hipogastričnim limfnim žlijezdama, a što nije moguće limfografijom (24) (slika 2 g). Iako nemamo iskustva, navodi se da magnetna rezonansa bolje diferencira i intramuralne strukture. Ona uopće ima veću senzitivnost u dijagnostici karličnih dijelova urinarnog trakta i genitalnih organa. KT doprinosi razjašnjenju urografskog nalaza »kruškaste« mokraćne bešike (pear-shaped bladder) čiji su lateralni zidovi komprimirani i konkavni prema van. To je posljedica pelvične lipomatoze. Sličnu sliku može dati i idiopatska tromboza vene kave inferior (12).

Komentar — Iako smo uz naše rezultate komentirali ove i drugih autora, ovdje ćemo dati jedan opći komentar. Vidjeli smo da su urografske metode pregleda, i pored savremenih tehnologija, zadržale svoj primat kod očuvane funkcije bubrega, naročito kod infrarenalnih dijelova urinarnog trakta. Naročitu vrijednost su pokazale neke druge varijante klasične IVU kao što su infuziona urografija, nefrotomografija i funkcionalna urografija. Nema razloga da se one ne primjenjuju i u manjim zdravstvenim ustanovama. Ako bi manje zdravstvene ustanove raspolagale i ultrazvučnom dijagnostikom (a što bi trebalo da bude sine qua non), onda bi se najveći dio dijagnostike urinarnog trakta mogao riješavati na regionalnom nivou, pogotovo ako tome dodamo i angiografsku dijagnostiku koja je već ušla u veliki broj bolničkih zdravstvenih ustanova.

Ultrazvučna dijagnostika, kao brza, jeftina i neagresivna metoda, uspješna i kod afunkcionalnog bubrega, poslije žučne kese pokazala se kao naročito zahvalna u dijagnostici bubrega. Ona dijagnosticira, skrininguje i selekcionira bolesnike za daljnje ispitivanje u određenom pravcu. Mi dajemo apsolutnu prednost ultrazvuku u morfološkom ispitivanju bubrega nad nuklearno-medicinskim metodama a funkcionalnoj urografiji nad dinamskom scintigrafijom. Ovdje ne bi smjelo biti nikakvog paralelizma. Međutim, kada se radi o funkcionalnom ispitivanju, radiorenografija je inicijalna kliničko-laboratorijska metoda koja daje podatke kliničaru o parenhimskim i vaskularnim lezijama bubrega na osnovu kojih postavlja indikaciju za radiodijagnostičko ispitivanje a radiologu za pravilan izbor metode pregleda. Ultrazvuk ima mogućnost intrarterne dijagnostike raznih malformacija bubrega naročito kod neonata kod kojih je urografija slaba.

Renovazografija je neprikosnovena u dijagnostici većine malignih neoplazmi pa i drugih kao i vaskularnih oboljenja i anomalija. Ona može riješiti najveći procenat ovih slučajeva, iako se nekad mora oslanjati na kompjuteriziranu tomografiju. Ove dvije metode su međusobno zavisne i kom-

plementarne, predstavljaju vrhunske i skoro terminalne metode u dijagnostici patologije bubrega, ako izuzmemo jedan mali procenat u kojih je završna citološka dijagnostika. Angiografske embolizacije i dilatacione metode mogu pored svega biti i uspješne terapijske metode.

Kompjuterizirana tomografija je ipak najsenzitivnija i specifična metoda u dijagnostici ekspanzivnih procesa bubrega. Ona je sa renovazografijom efikasna u 97% ovih oboljenja. To ne znači da će svaki bolesnik sa sumnjom na tumor morati da bude pregledan ovom metodom. To ne bi bilo racionalno a ni tehnički moguće. Prema našem algoritmu samo oko 15% dubioza treba da dolazi na KT pregled. Ipak će ponekad ovaj pregled biti primarni i završni kod već poznatog oboljenja ili u cilju postoperativne kontrole bolesnika. Tkivna diferencijacija kod kompjuterizirane tomografije nije tako rezolutna, pa izodenzni supstrati mogu predstavljati problem kao što predstavljaju i hiperdenzne dobro ograničene formacije. Inače kompjuterizirana tomografija je metoda izbora kod urgentnih trauma abdominalnih kao i retroperitonealnih organa.

Iako nemamo iskustva sa magnetnom rezonansom, koja bar za sada još nije aktuelna kod nas, smatra se da ima bolje mogućnosti tkivne diferencijacije od kompjuterizirane tomografije ali ni ona ne može diferencirati benigne od malignih tumora. Njezini kvaliteti naročito dolaze do izražaja kod pelvičnih dijelova urinarnog trakta te muških i ženskih genitalnih organa.

Sažetak

Autor predlaže algoritam radiodijagnostičkih procedura kod oboljenja urinarnog trakta na bazi svoga dugogodišnjeg iskustva kao i iskustva drugih autora.

Ovaj rad predstavlja nastavak istraživanja na polju racionalizacije u radiodijagnostici.

Literatura

1. Abrams H. L.: Renal tumor versus renal cysts (Part II). *Cardiovasc. Radiol.* 1: 125—139, 1978.
2. Becker J. A., Kinkhabwala M., Pollack J. et al: Angiomyolipoma/hamartoma of the kidney: An angiographic review. *Acta Radiol.* 14: 561—568, 1973.
3. Bell E., Mc Afee J. G., Mukhauli Z. N.: Medical imaging of renal diseases—suggested indications for different modalities. Seminar in Nuclear Medicine 2: 105—127, 1981.
4. Bjelovuk R., Jašović M., Ledić S. et al.: Kompjuterizovana tomografija u dijagnostici zatvorenih povreda abdomena. *Vojnosanit. Pregl.* 43(6): 423—427, 1986.
5. Bobinac D., Herman O., Stojanov D. et al.: Određivanje normalne veličine i položaja bubrega kod odraslih osoba. *Radiol. Jugosl.* 24 (4): 457—461, 1987.
6. Bonefačić B., Švarcer V., Despot B. et al.: Određivanje separatnog bubrežnog klirensa 131-I-hipurana iz jednog uzorka krvi pomoću personalnog kompjutera. *Radiol. Jugosl.* 21 (4): 409—412, 1987.

7. Emmett J. L., Levine S. R., Woolner L. B.: Co-existence of renal cyst and tumor. Incidence in 1007 cases. *Br. J. Radiol.* 35: 403—410, 1963.

8. Feinstein R. S., Baghdassarian Gatewood O. M., Goldman S. M.: Computerised tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis. *J. Urol.* 126: 255—258, 1981.

9. Fiegler W., Wegener O. H., Hartmann K. et al.: Computertomographie und Sonographie Vergleichsstudie bei Erkrankungen des Oberbauches und des Retroperitonealraumes. *Fortschr. Röntgenstr.* 132 (3): 262—271, 1980.

10. Gold R. P., McClennan B. L., Rottenberg R. R.: CT appearance of acute inflammatory disease of the renal interstitium. *AJR* 141: 343—349, 1983.

11. Göller W., Köller M., Tremmel K. et al.: Stellenwert der Urethrocytographie bei der Diagnostik der weiblichen Stressharninkontinenz heute. *Fortschr. Röntgenstr.* 144 (6): 670—673, 1986.

12. Harris R., Bendon J., Robinson Ch. A. et al.: Computer tomographic evaluation of pear-shaped bladder. *Urology* 14 (5): 528—530, 1979.

13. Hodson C. J.: Renal size in normal children. *Arch. Dis. Childhood* 37: 616—622, 1962.

14. Khademi M.: Angiographic measurement of renal compartments. *Radiology* 113: 51—58, 1974.

15. Klare B., Getselhardt B., Wesch H. et al.: Radiological kidney size in childhood. *Pediatr. Radiol.* 9: 153—160, 1980.

16. Ledić S., Marković B., Kamenica S.: Vrednost radiorenografije u proceni indikacija za infuzionu urografiju u ureterohidronefroza. *Radiol. Jugosl.* 4: 232—238, 1970.

17. Ledić S., Lišanin Lj., Kamenica S. i dr.: Vrednost radioloških metoda ispitivanja u renovaskularne hipertenzije s posebnim osvrtom na funkcionalnu urografiju. *Vojnosanit. Pregl.* 29 (11): 487—493, 1972.

18. Ledić S., Lišanin Lj., Kamenica S. i dr.: Vrednost nefrotomografije u dijagnostici ekspanzivnih procesa bubrega. *Zbornik radova Intersekc. sastanka radiologa, Novi Sad, 1973* (55—59).

19. Ledić S., Lišanin Lj., Kamenica S. i dr.: Uporedna vrednost rendgenoloških i scintigrafskog pregleda u tumora bubrega. *Zbornik radova Intersekc. sastanka radiologa, Zaječar, 1974* (315—319)

20. Ledić S., Lišanin Lj., Kamenica S. i dr.: Vaskularne anomalije i njihove reperkusije na urotak — s naročitim osvrtom na ureteropijelični segment. *Vojnosanit. Pregl.* 33 (5): 327—333, 1976.

21. Ledić S., Lišanin Lj., Kamenica S. i dr.: Pseudotumori bubrega. *Vojnosanit. Pregl.* 33 (5): 334—339, 1976.

22. Ledić S., Jašović M., Bjelovuk R. i dr.: Racionalizacija u radiodijagnostici abdominalnih organa. *Vojnosanit. Pregl.* 43 (1): 38—47, 1986.

23. Ledić S.: Kontrastna sredstva u radiologiji. *Vojnosanit. Pregl.* 43 (6): 451—461, 1986.

24. Lorenz R., Beyer D., Allhoff E. et al.: Möglichkeiten und Grenzen der computertomographischen Stadieneinteilung beim Blasenkarzinom. *Fortschr. Röntgenstr.* 140 (6): 660—665, 1984.

25. Marinković M., Winter-Fudurić I.: Renovaskularna hipertenzija — izbor terapije. perkutana transluminal. angioplastika perifer., renal. i koronar. arterija. *Zbor liječnika Hrvatske, Zagreb, 1985* (87—98).

26. Moëll H.: Size of normal Kidneys. *Acta Radiol.* 46: 640—646, 1956.

27. Omogbehin B., Willich E.: Die Miktions-Zystourethrographie im Kinderalter-Erfahrungen mit der suprapubischen Blasenpunktion an 210 Fällen. *Z. Kinderchir.* 15 (2): 204—211, 1974.

28. Pollak H. M., Goldberg B. B., Bogash M.: Changing concepts in the diagnosis and management of renal cysts. *J. Urol.* 111: 326—329, 1974.

29. Protokol za perkutanu transluminalnu angioplastiku (PTA) renalnih arterija. Univerziteti klinički centar Ljubljana-Institut za radiologiju Klinički bolnički centar Zagreb-Zavod za radiologiju Med. Fak., 1983.

30. Sarajlić M.: Kose snimke uretre s viskoznom kontrastnim sredstvom kao dopuna dosadašnje uobičajene retrogradne urografije. *Radiol. Jugosl.* 20 (2): 143—145, 1986.

31. Schreeb T., Arner O., Skovsted G. et al.: Renal adenocarcinoma: Is there a risk of spreading tumor cells

in diagnostic puncture? *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1: 270—276, 1967.

32. Seymour E. Q., Heriot W. Jr: Rapid sequence excretory urography in the diagnosis of pheochromocytoma. *J. Urol.* 114: 3—5, 1975.

33. Simon A. L.: Normal renal size: absolute criterion. *Am. J. Roentgenol* 92: 270—272, 1964.

34. Wikstad I., Aperia A., Broberger O. et al.: Renal damage in patients with vesicoureteral reflux with or without concomitant urinary tract infection. *Acta Radiol. Diagn.* 22: 235—230, 1981.

Adresa autora: Prof. dr Stanko Ledić, 11000 Beograd, Partizanska 20

XIII KONGRES RADIOLOGA JUGOSLAVIJE

održaće se oktobra 1988. godine
na Ohridskom jezeru

TEME KONGRESA:

- A. Radiodijagnostika:
 - Interventna radiologija
 - Ultrazvučna dijagnostika
 - Neuroradiologija
 - Pedijatrijska radiologija
 - Profesionalna obolenja
 - Slobodne teme
- B. Radioterapija:
 - Mesto i uloga radioterapije u lečenju malignoma genitalnih organa
 - Planiranje, kontrola i efekti radiološke terapije pomoću savremenih metoda
 - Problematika terapije malignih obolenja u pedijatriji
 - Slobodne teme
- C. Radiobiologija, radiofizika i radiološka zaštita (tematika po slobodnom izboru)

PRESEDNIK ORGANIZACIONOG ODBORA
Doc. Dr Boris Jamakoski, s. r.

Adresa: Udruženje radiologa Jugoslavije
(organizacioni odbor)
Poštanski fah 703, 91000 Skopje

apikompleks®



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

hp  medex
ljubljana

UROGRAFIJE JOHEKSOLOM U VISOKO RIZIČNIH BOLESNIKA

UROGRAPHY WITH IOHEXOL IN GROUP OF HIGH RISK PATIENTS

Januš D., Brajša M., Dolenčić P., Vidaković Z.

Abstract — In clinical investigations Omnipaque nonionic contrast medium has proved to be much safer and reliable in excretory urography than ionic contrast agents. The incidence of adverse reactions to ionic contrast media reported in recent literature was about 8%. The aim of our investigation was to determine the incidence of adverse reactions to Omnipaque in a group of high risk patients which included patients with adverse reactions to ionic contrast media, drug allergy, diabetes, myocardopathy and coronary insufficiency, pulmonary hypertension and old age group. In our investigation no adverse reactions have been reported.

UDC: 616.6-073.755.4

Key words: urography, contrast media, iohexol

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 137—139, 1988

Uvod — Ekskretorna urografija kao dijagnostička metoda uvedena je u kliničku medicinu 1930 (10). Tehnika pretrage i kontrastna sredstva pokazali su različite faze razvoja. Želja je bila pronalazak idealnog kontrastnog sredstva za prikaz urinarnog trakta. Takvo kontrastno sredstvo mora se izlučivati putem bubrega u visokoj koncentraciji, mora imati najmanju moguću toksičnost, nisku osmolarnost i primjenu tržišnu cijenu. Nažalost kontrastna sredstva nisu kemijski, a ni farmakološki inertna te njihova primjena ponekad dovodi do nepoželjnih reakcija i popratnih pojava. Učestalost ovih nus pojava (6, 7) po nekim svjetskim statistikama iznosi od 5 — 8% svih kontrastnih pretraga. U našem materijalu taj postotak je niži i iznosi od 3 — 5%. Najveći dio tih nus pojava je blag i ne zahtijeva medicinski tretman. Napredak je predstavljalo uvođenje derivata trijodobenzoične kiseline, koje danas zovemo konvencionalna ionska kontrastna sredstva. Daljnji napredak čini pojava neionskog kontrastnog sredstva 1974. godine (Amipaque). Danas imamo na raspolaganju drugu generaciju neionskih vodotopivih kontrastnih sredstava koja se nalaze u obliku gotovih otopina pripremljena za neposrednu primjenu. To su joheksol i jopamidol.

Joheksol je pokazao u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima veoma dobru podnošljivost i značaj-

no smanjenje nepoželjnih reakcija i popratnih pojava (1, 3, 4, 5, 8, 11, 12). Naročito značajni rezultati dobiveni su primjenom joheksola kod visoko rizičnih pacijenata kod kojih je rizik letalnog ishoda i deset puta manji od rizika pri upotrebi konvencionalnih ionskih kontrastnih sredstava (11). To je razlog, kao i cijene novih neionskih kontrastnih sredstava da postoji tendenca podjele bolesnika na nisko i visoko rizične grupe (11).

U grupu visoko rizičnih pacijenata ubrajaju se prvenstveno bolesnici koji su pokazivali nepoželjne reakcije na ionska kontrastna sredstva i lijekove i kod kojih se takve nus pojave mogu ponovno očekivati pri primjeni nisko osmolarnih neionskih kontrastnih sredstava (9). Rizik upotrebe kontrastnog sredstva je kod ovih bolesnika najveći i oko 11 puta je veći nego kod bolesnika koji su normalno podnijeli intravensku primjenu kontrastnog sredstva (11).

Visoko rizičnu skupinu sa velikim koeficijentom rizika predstavljaju svi srčani bolesnici, naročito oni sa koronarnom insuficijencijom i srčanim zastojem zbog poznatog negativnog djelovanja kontrastnog sredstva na srčani mišić, njegov provodni sistem i hemodinamiku (2, 10, 11). Bolesnici s alergičnim manifestacijama kao što su astma, urtikarija i razni ekcemi predstavljaju slijedeću skupinu visoko rizičnih bolesnika. Posebnu grupu

čine dijabetičari sa sklonošću razvoja akutne bubrežne insuficijencije, naročito ako je dijabetes dugotrajan i praćen azotemijom (10).

U visoko rizične pacijente se također ubrajaju i bolesnici iznad 60 godina starosti kod kojih postoji povećani rizik nastanka bubrežne insuficijencije (11).

U Zavodu za radiologiju KB »Dr O. Novosel« željeli smo ispitati podnošljivost joheksola isključivo kod skupine visoko rizičnih bolesnika.

Materijal i metode — U našem Zavodu načinili smo 34 infuzijske urografije joheksolom (Omnipaque 300) kod 32 bolesnika (kod 2 bolesnika urografija je bila ponovljena zbog kliničke indikacije). Skupinu ispitanika sačinjavale su 22 žene i deset muškaraca u životnoj dobi od 18 do 65 godina starosti sa poznatim faktorima rizika za primjenu kontrastnih sredstava (tabela 1). Metodom infuzijske urografije davali smo 50 ml joheksola u koncentraciji 300 mg J/ml (3).

Poznati faktor rizika	Broj bolesnika	% od ukupnog broja bolesnika
Conditions causing high risk	Number of patients	% of total number of patients
Nepoželjna reakcija na ionska kontrastna sredstva Adverse reactions to iodinated contrast agents	24	75
Alergija na lijekove Drug allergy	18	56
Miokardiopatija i koronarna insuficijencija Myocardopathy and coronary insufficiency	2	6
Diabetes	3	9
Starosna dobna skupina Over 60 years of age	6	19
Plućna hipertenzija Pulmonary hypertension	0	0
Ukupan broj faktora rizika Total number of risk factors	53	165

Tabela 1 — Raspodjela bolesnika po poznatim faktorima rizika za primjenu jednih kontrastnih sredstava
Table 1 — Patients distribution according to a known risk factor for application of iodinated contrast agents

Kontrastno sredstvo je bilo primijenjeno nerazrijeđeno i prethodno zagrijano na tjelesnu temperaturu, a vrijeme trajanja infuzije iznosilo je 5 minuta. Pretraga je rađena bez prethodne premedikacije. Reakcije preosjetljivosti na kontrastno sredstvo pratili smo od momenta davanja do 24 sata nakon završetka pretrage.

Rezultati i diskusija — U skupini visoko rizičnih bolesnika nismo opazili nepoželjenih reakcija na joheksol. U dva slučaja imali smo blage po-

pratne pojave: osjećaj topline i vrtoglavice (tabela 2).

Naša skupina ispitanika imala je ukupno 53 poznata faktora rizika za primjenu kontrastnih sredstava, što prosječno iznosi 1.6 faktora rizika po pacijentu.

Najveći broj ispitanika, njih 24 ima u anamnezi nepoželjne reakcije na ionska kontrastna sredstva, a 18 ispitanika navodi alergiju na penicilin i lijekove. U manjem broju bili su zastupljeni faktori rizika koji uključuju rizičnu dobnu skupinu sa 6 ispitanika, dijabetes sa 3 ispitanika i 2 ispitanika sa

Ukupan broj bolesnika	Nepoželjne pojave			Popratne pojave		
	blage	s. teške	teške	blage	s. teške	teške
Total number of patients	Adverse reactions			Side effects		
	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
32	0	0	0	2	0	0

Tabela 2 — Učestalost i težina nepoželjnih reakcija i popratnih pojava kod urografija joheksolom
Table 2 — Incidence and severity of adverse reactions and side effects in urography with lohexol.

miokardiopatijom i koronarnom insuficijencijom. Sa plućnom hipertenzijom, koja je također jedan od poznatih faktora rizika za primjenu kontrastnih sredstava, nismo imali nijednog pacijenta.

Bolesnici su odlično podnijeli joheksol, ni u jednom slučaju nismo opazili nepoželjnu reakciju

premda smo imali 13 ispitanika sa 2 faktora i 4 ispitanika sa 3 poznata faktora rizika (tabela 3). Blaga popratna pojava osjećaja topline u glavi javila se kod bolesnika koji je godinu dana ranije prilikom infuzijske urografije ionskim kontrastnim sredstvom imao edem larinisa sa gušenjem, pad krvnog tlaka i gubitak svijesti.

Broj faktora rizika po pacijentu	Broj bolesnika	% od ukupnog broja bolesnika
Number of risk factors per patient	Number of patients	% of total number of patients
1	15	47
2	13	41
3	4	12
4	0	0
Ukupno Total	32	100

Tabela 3 — Raspodjela bolesnika u skupine po broju faktora rizika
Table 3 — Distribution of patients in groups according to the number of risk factors.

Druga popratna pojava koju smo opazili u našem ispitivanju bila je vrtoglavica koja se javila 30 minuta nakon završetka pretrage i za koju sa sigurnošću ne možemo reći da je posljedica primjene joheksola jer je pacijentica dijabetičar.

Zaključak — Joheksol je opravdao primjenu u urografijama kod visoko rizičnih pacijenata jer se pokazao kao veoma pouzdano kontrastno sredstvo, bolesnici su ga odlično podnijeli, a nepoželjnih pojava nije bilo. Uvođenje joheksola, neionskog kontrastnog sredstva male osmolarnosti omogućilo je podjelu pacijenata na visoko rizične i manje rizične. Visoko rizični pacijenti trebaju primati joheksol, dok se onim, manje rizičnim mogu davati ionska kontrastna sredstva koja su jeftinija ali i opasnija.

Koliko je opravdana upotreba joheksola kod visoko rizičnih pacijenata govori i podatak da je letalni rizik deset puta manji od rizika pri upotrebi ionskog kontrastnog sredstva.

Sažetak

Omnipaque se kao neionsko kontrastno sredstvo druge generacije pokazalo u kliničkim ispitivanjima veoma pouzdano za primjenu kod ekskretorne urografije. Ionska kontrastna sredstva pokazuju prema svjetskim statistikama oko 8% učestalosti nus pojava. Cilj našeg ispitivanja je bio utvrđivanje podnošljivosti omnipaque-a isključivo u skupini visokorizičnih bolesnika koja uključuje bolesnike s preosjetljivošću na ionska kontrastna sredstva i lijekove, zatim dijabetičare, srčane bolesnike, bolesnike s plućnom hipertenzijom i bolesnike starije od 60 godina. U našem ispitivanju nismo imali nepoželjnih reakcija.

Literatura

1. Aakhus T., Dahlström K., Shaw D. D., Leese Ph. T., March I.: Human pharmacologic trials with iohexol. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 20—22, 1983.
2. Almén T.: Experimental investigations with iohexol and their clinical relevance. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 9—19, 1983.
3. Ekelund L.: Iohexol in urography. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 25—29, 1983.
4. Edgren J., Kivisaari A., Lassonen L., Standertskiöld-Nordenstam C. G.: Urography with iohexol. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 46—49, 1983.
5. Fischer H.: Catalog of intravascular contrast media. *Radiology* 159: 561—563, 1986.
6. Shehadi W., Toniolo G.: Contrast media adverse reactions: Occurrence, recurrence and distribution patterns. *Radiology* 143: 11—17, 1982.
7. Shehadi W., Toniolo G.: Adverse reactions to contrast media. *Radiology* 137: 299—302, 1980.
8. Taenzer V., Zeitler E.: Contrast media in urography, angiography and computerized tomography. Georg Thieme Verlag, New York, 1983 (129—155).
9. White R., Halden V.: Liquid gold: Low-osmolality contrast media. *Radiology* 159: 559—560, 1986.
10. Witten D., Myers G., Utz D.: Clinical urography. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1977 (12—27).
11. Wolf G.: Safer, more expensive iodinated contrast agents: How do we decide? *Radiology* 159: 558, 1986.
12. Zachrisson B., Jagenburg R.: Comparison of iohexol with metrizoate in urography. *Acta Radiologica Suppl.* 366: 30—37, 1983.

Adresa autora: Dr. Dragutin Januš, Zavod za radiologiju Kliničke bolnice Dr O. Novosel, Zagreb, Zajčeva 19, 41000 Zagreb.



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 NYEGAARDA - INOVATORA U PODRUČJU KONTRASTNIH SREDSTAVA

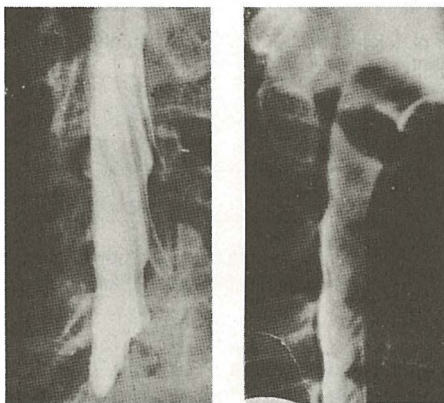
Omnipaque je zaštićeno ime.

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

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

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.



BRONHIJALNI PRSTEN U RANOM OTKRIVANJU PERIFERNOG BRONHIJALNOG KARCINOMA

BRONCHIAL RING IN THE EARLY DETECTION OF PERIPHERAL BRONCHOGENIC CARCINOMA

Goldner B., Novaković P., Beronja D.

Abstract — Twenty—two posteroanterior chest radiographs in patients with surgically and pathohistologically confirmed peripheral bronchogenic carcinoma in parahilar part of the lung were reviewed. The authors have focused their attention on the subsegmental bronchi visualized in parahilar regions where carcinoma become obvious later. These bronchi represent branches of the anterior or posterior segmental bronchi of the upper lobes (the majority), or of the superior segmental bronchi of the lower lobes. Normally, they range in diameter between 3—7 mm and thus represent various stages of bronchial subdivision. In the majority of normal subjects there is less than 3—5 mm of accompanying shadow laterally to the bronchus including abutted pulmonary vessels. In eight cases with bronchogenic carcinoma more than 5 mm of tissue laterally to the bronchus, and also eccentric or concentric bronchial wall thickening were found in retrospective analysis. These roentgenographic findings can be useful in the early detection of the bronchial malignancy especially in the cases where fiberoptic bronchoscopy is initially unsuccessful. Recognition of these subtle changes on plain radiographs should alert the clinician to the need for other diagnostic procedures and adequate therapy.

UDC: 616.233-006.6-073.75

Key words: lung neoplasms—radiography, carcinoma bronchogenic

Profess. paper

Radiol. lugosl. 22 (2) 141—143, 1988

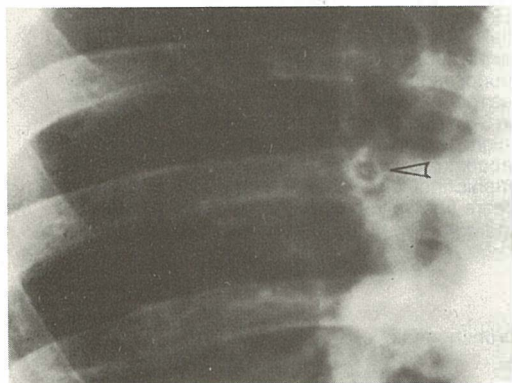
Uvod — Rendgenološka dijagnostika karcinoma bronha se prevashodno odnosi na njegovu perifernu lokalizaciju obično sa histološkom slikom adenokarcinoma, dok se citološkim pregledom sputuma pre svega otkriva rak bronha centralnog tipa koji je najčešće epidermoidni maligni tumor (8, 9). Mada se obe metode pregleda međusobno dopunjuju, citološka je senzibilnija jer se maligne ćelije mogu da nađu u sputumu i kod rendgenološki nevidljivog karcinoma (1, 11). U slučajeva sa citološki pozitivnim, a rendgenološki, bronhoskopski i histološki negativnim nalazom, u znatnom procentu se kriju mikroinvazivni i karcinom i situ (7, 14, 15), mada i u svim citološki pozitivnim a rendgenološki okultnim oblicima, karcinomi nisu uvek bili u ranoj, preinvazivnoj fazi razvoja (1, 3, 12).

U redovnom, svakodnevnom radu i pored činjenice da se citologija pokazala kao metoda koja mnogo obećava u ranoj dijagnostici bronhijalnog karcinoma, težište detekcije maligne bolesti bronhijalnog stabla zadržalo se na rendgenološkoj obradi bolesnika kao uvodnoj za niz drugih metoda koje joj slede. Razumljivo je stoga da je uvek prisutna potreba za iznalaženjem nove rendgenološke simptomatologije koja bi bila primerna u ranoj dijagnostici bronhijalnog karcinoma. Smatramo da smo u jednom takvom po-

kušaju i uspeali uočavanjem diskretnih rendgenografskih promena oko ortorendgenskih preseka bronha u perihilusnom delu pluća u kome se tokom dalje evolucije bolesti manifestovao karcinom bronha.

Materijal i metode — Sa ciljem da se otkriju mogući rendgenološki znaci ranog malignog procesa u perifernim bronhima parahilusnog dela pluća, retrogradno je analizirana sva raspoloživa rendgenografska dokumentacija 22 bolesnika sa klinički dokazanim karcinomom bronha te lokalizacije. Posebna je pažnja polagana na ortorendgenske preseke subsegmentnih bronha, izgled njihovih prstenova i okolnih struktura, naročito u slučajeva u kojih je kasniji tumorski rast bio ograničen na parahilusnu oblast. Bronhološko ispitivanje je obavljeno u svih bolesnika bilo klasičnim bronhoskopom ili fiberbronhoskopom prikladnog za inspekciju bronhijalnog stabla sve do subsegmentnih bronha. Preko katetera uvedenog u subsegmentna ušća uziman je aspirat bronha za citološki pregled, odnosno bioptički materijal za patohistološku analizu. Tip karcinoma određivan je prema modifikovanoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije i razvrstavan u četiri glavne grupe: planocelularni, anaplastični, adenokarcinom i nediferentovani karcinom.

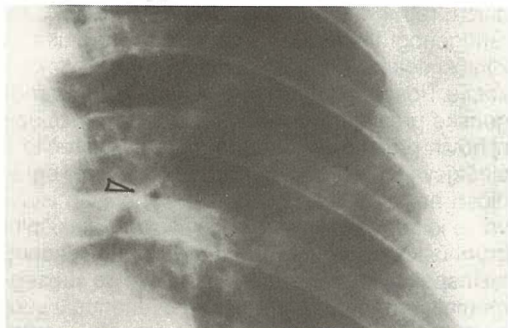
Rezultati — U osam od 22 bolesnika sa dokazanim karcinomom bronha perifernog tipa parahilusne lokalizacije, postojala je rendgenografska dokumentacija iz vremena 8 meseci do godinu i po dana pre kliničke obrade i verifikacije maligne bolesti bronha. U svih osam bolesnika zapažene su promene u izgledu parahilusnog bronhijalnog prstena i njegove okoline koje su odstupale od uobičajenih, normalnih nalaza (slika 1).



Slika 1 — Posteroanteriorni snimak desnog pluća: u parahilusnom delu vidi se ortorendgenska projekcija normalnog subsegmentnog bronha.

Fig. 1 — Posteroanterior radiograph of the right lung: in parahilar area normal subsegmental bronchus is seen end-on

Prstenasta senka ortoprojektovanog bronha koji je bio polazište maligne bolesti imala je deformisan oblik, zadebljan, nejasno konturisan rub i sužen lumen obično ekscentričnog izgleda. Uz njemu lateralnu ivicu je u svih slučajeva postojala dodatna senka nehomogene strukture širine preko 5 mm koja nije pripadala vaskulnim, pratećim strukturama (slika 2, 3, 4).



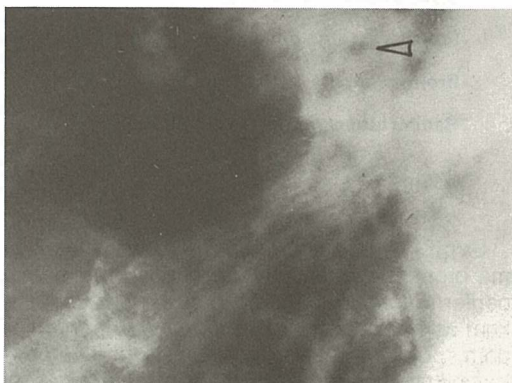
Slika 2 — Posteroanteriorni snimak levog pluća: od lateralnog ruba orto projekcije prednjeg subsegmentnog bronha gornjeg reznja polazi mekotkivna senka šira od 5 mm

Fig. 2 — Posteroanterior radiograph of the left lung: there is more than 5 mm of tissue lateral to anterior subsegmental bronchus of the upper lobe seen end-on



Slika 3 — Uvećan snimak ortoprojektovanog bronha u bolesnika sa karcinomom bronha. Senka šira od 5 mm uz njegov lateralni rub

Fig. 3 — Magnified view of a bronchus visualized end-on from patient with bronchus carcinoma. There is a shadow more than 5 mm adjacent to its lateral margin



Slika 4 — Ciljani snimak subsegmentnog bronha desne parahilusne oblasti. Karcinom bronha.

Fig. 4 — Close-up of subsegmental bronchus seen end-on. Bronchogenic carcinoma

Svih osam bolesnika su bili pušači sa stažom preko dvadeset godina. Žene (2) su bile nosioci mikrocelularnog karcinoma, a muškarci (6) mikro i adenokarcinoma.

Diskusija — Ortogonalne projekcije grana prednjih i zadnjih segmentnih bronha gornjih lobusa ili ređe apikalnih segmentnih grana donjih reznjeva vide se na standardnim snimcima pluća parahilusno u preko 80 % slučajeva kao prstenaste senke jasno ocrtanih rubova, prečnika 3—7 mm (5). Prstenaste senke poprečnih preseka bronha prate sa medijalne ili gornje strane kružne senke odgovarajućih arterijskih grana koje u normalnom ne prelaze dijametar od 5 mm, dajući poznatu sliku »dvocevke« koja predstavlja uobičajen rendgenološki nalaz. Na spoljnji rub ortogonalno

pogodjenog bronha može da se oslanja uzana trakasta senka longitudinalne projekcije krvnog suda, čija se širina kreće od 3 do najviše 5 milimetara (13).

Retrospektivnom analizom rendgenskih snimaka osam bolesnika sa citološki i histološki dokazanim karcinomom bronha perifernog tipa, koji su posedovali snimke pluća 8 meseci do godinu i po dana pre verifikovane maligne bolesti bronha, uočene su diskretne promene oko spoljnog ruba bronhijalnog prstena, kojima kod inicijalne rendgenološke obrade nije pridavana važnost. Senka širine preko 5 mm uz lateralni zid ortorendgenski projektovanog subsegmentnog bronha predstavljala je u svih osam bolesnika prve rendgenografske znake karcinoma, jer se iz takvog neznatnog zasenčenja razvila slika pneumonične infiltracije ili tumora koja je najpre ukazivala na maligni proces.

Izmenjen izgled bronhijalnog prstena odgovara karcinomu bronha u prvom stadijumu razvoja, odnosno ranoj invazivnoj fazi njegovog rasta. Ovakve nalaze smatramo značajnim posebno u bolesnike sa respiratornom simptomatologijom iz rizičnih grupa u kojih nisu prisutni drugi rendgenološki znaci maligne bolesti bronha. Na slične rendgenološke znake ukazuju i nalazi drugih autora (4, 6, 10) u okviru skrininga, posebno u grupacijama bolesnika sa citološki pozitivnim nalazima u vreme kada je tumor rendgenološki još nevidljiv. Blagovremeno prepoznavanje deformacija bronhijalnog prstena i promena u njegovoj okolini povećava mogućnost rane dijagnostike raka bronha, pravovremenog hirurškog lečenja i dužeg vremena preživljavanja. S druge strane promene vezane za bronhijalni prsten mogu da posluže kao putokaz kod izvođenja fiberbronhoskopije, ciljane biopsije i aspiracije sadržaja iz subsegmentnih bronhijalnih grana.

Zaključak — Prateća, često diskretna mekotivna senka uz lateralni rub deformisanog bronhijalnog prstena, širine preko 5 mm, predstavlja prvi rendgenološki znak njegove maligne bolesti. Ovakav rendgenološki nalaz treba da upozori radiologe i kliničara na preduzimanje drugih dijagnostičkih procedura i odgovarajuće terapijske poduhvate.

Sažetak

Retrospektivnom analizom prvih snimaka pluća u bolesnika se kasnije ispoljenim i dokazanim karcinomom bronha parahilusne lokalizacije, uočene su određene rendgenografske nepravilnosti u izgledu njihovih poprečnih preseka. Deformisan bronhijalni prsten sa senkom mekotivnog izgleda širine preko 5 mm koja se pruža upolje od njegovog lateralnog zida, predstavlja prvi rendgenološki znak njegove maligne bolesti. Ovakvi na-

lazi otkrivaju karcinom u stadijumu kada je rast tumora još ograničen i kada ga je moguće u potpunosti odstraniti.

Literatura

1. Bell J. W.: Positive sputum cytology and negative chest roentgenograms. *Ann. Thorac. Surg.* 9: 149—157, 1970.
2. Bell W. R., Johnston W. W., Binger S. H.: Cytologic diagnosis of occult small cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Acta Cytol.* 26: 73—77, 1982.
3. Cortese D. A. et al.: Roentgenographically occult lung cancer. A ten years experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86: 373:380, 1983.
4. Foster W. L. Jr. et al.: Localized peribronchial thickening: a CT sign of occult bronchogenic carcinoma. *AJR* 144: 906—908, 1985.
5. Fraser R. G. et al.: The roentgenologic diagnosis of chronic bronchitis: a reassessment with emphasis on parachilar bronchi seen end—on. *Radiology* 120: 1—9, 1976.
6. Heelan R. T. et al.: Non small cancer: results of the New York screening program. *Radiology* 151: 289—293, 1984.
7. Marsh B. R. et al.: Occult bronchogenic carcinoma—endoscopic localization and television documentation. *Cancer* 30: 1352—1372, 1972.
8. Mermolja M., Mešić J.: Citodijagnostika ranih stadijuma primarnog plućnog karcinoma. *Libri Onkol. Zbornik radova III. Kongresa kancerologa Jugoslavije, Zagreb, 1972* (492—502).
9. Mermolja M.: Rana detekcija i dijagnostika plućnog raka. *Pluć. bol.* 37: 131—135, 1985.
10. Muhm J. R. et al.: Lung cancer detected during a screening program using four month chest radiographs. *Radiology* 148: 609—615, 1983.
11. Nasiell M. et al.: Clinically occult lung cancer with positive sputum cytology and primarily negative radiological findings. *Scand. J. Respir. Dis.* 58: 134—144, 1977.
12. Plamenac P. i sar.: Mogućnosti eksfolijativne citologije u ranoj dijagnostici bronhogenog karcinoma. *Tuberkuloza* 22: 20—25, 1970.
13. Spizarny D., Cavanaugh B.: The anterior bronchus sign. A new clue to hilar abnormality. *AJR* 145: 265—267, 1985.
14. Tao L. C. et al.: Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50: 1580—1586, 1980.
15. Woolner L. B. et al.: In situ and early invasive bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 60: 275—290, 1970.

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

Novo antiulkusno zdravilo iz skupine blokatorjev H_2 -receptorjev

ULFAMID[®] (famotidin)

tablete 40 mg
tablete 20 mg

- visoko učinkovit samo z eno tableto po 40 mg dnevno pred spanjem v akutni fazi bolezni
- preprečuje recidiv samo z eno tableto po 20 mg dnevno pred spanjem
- doslej niso ugotovili medsebojnega delovanja z nekaterimi zdravili (propranololom, diazepamom, varfarinom...)

Zdravilo, ki so ga bolniki zelo dobro sprejeli, ker je pokazalo:

- učinkovitost v zdravljenju
- hitro odpravo bolečine
- dobro prenašanje
- preprosto doziranje

Indikacije

Duodenalni ulkus, želodčni ulkus, Zollinger-Ellisonov sindrom, reflukсни ezofagitis in druga stanja, pri katerih je hiperacidnost huda motnja za bolnika.

Doziranje

Duodenalni in želodčni ulkus:

1 tableta po 40 mg dnevno pred spanjem, največ 8 tednov; zdravljenje prekinemo takoj, ko endoskopsko dokažemo, da se je ulkus zacelil.

Preprečevanje recidiva duodenalnega ulkusa:

1 tableta po 20 mg dnevno pred spanjem.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Začetna doza je 1 tableta po 20 mg vsakih 6 ur; doziranje prilagajamo resnosti klinične slike in količini hipersekrecije kisline.

Kadar je klirens kreatinina manjši od 30 ml/min ali so vrednosti serumskega kreatinina večje od 3 mg/100 ml, je treba dnevno dozo famotidina znižati na 20 mg.

Kontraindikacije

Preobčutljivost za famotidin.

Oprema

10 tablet po 40 in 20 mg

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



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

MICROELEMENTS IN CANCEROUS AND NONCANCEROUS HUMAN EYELID TISSUE

Huljev D., Graf D., Car D.

Abstract — A quantitative investigation of Co, Cs, Eu, Fe, Sb, Se, Sr and Zn by instrumental neutron activation analysis in cancerous and noncancerous tissue, obtained from 40 patients suffering from eyelid cancer (carcinoma basocellulare) was carried out. The result showed that noncancerous tissues exhibit a statistically higher concentration of all the measured trace elements than corresponding cancerous tissues.

UDC: 617.77-006.6-074

Key words: eyelid neoplasms-analysis, trace elements

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 145—148, 1988

Introduction — The essential metals in the organism are considered to participate as cofactors in metabolic reactions. This was mainly established by *in vitro* experiments (2). In addition, the simultaneous occurrence of metals and certain macromolecules in the organism has been an indication of trace elements being necessary to maintain the structure and stability of such macromolecules (4). Nonessential metals are classified as contaminants which may enter the organism either unspecifically or by exchange of biochemically similar essential metals. They may occasionally participate in metabolic reactions in place of essential metals, or be stored in tissues as »accumulated elements« (14). The uptake of nonessential metals in the organism is mostly dependent on exogenous factors, such as environmental pollution or geological differences. In this regard heavy metals are of particular interest, since they may be the cause of a variety of diseases in man and animals (6, 10).

Several investigators have conducted detailed surveys to determine the trace elemental composition of normal individuals (designated »standard man«) in the United States (15). Significant changes in the tissue levels of some metals: caesium, cobalt, europium, iron, scandium, selenium, stibium, strontium and zinc particularly in patients with

malignant diseases have aroused the attention of researchers (8, 9).

Materials and methods — Skin samples were obtained from the eyelids of 40 adult males and females (age range 35 to 89 years, mean age 62 years) from the Zagreb area (Yugoslavia).

Great care was taken to avoid contamination of samples during collection and storage prior to analysis.

Biopsies were collected using stainless steel surgical blades. Tests were performed to determine if the samples were contaminated by the use of steel blades. Multiple samples were collected from pork muscle with stainless steel and quartz blades. Comparison of investigated metal concentrations in the two sample groups showed negligible contamination.

The use of stainless steel blades was chosen for this study, since biopsies were taken by a physician under normal clinical conditions. Standard reference material 1577 (bovine liver) was prepared according to the method recommended by the National Bureau of standards. All samples and standards were placed in quartz crucible and dried to a constant weight at 110°C before preparation for neutron irradiation. Dried samples were transferred into plastic ampoulae and sent for irra-

diation. Neutron radiations were made in the TRI GA Mk II reactor of the Jozef Stefan Institute at Ljubljana. Irradiation of 40—120 hrs at a flux of $1.8 \times 10^{12} \text{ n cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ were used for Co, Cs, Fe, Eu, Sb, Se, Sr and Zn determination.

After cooling time of 2—5 weeks for decay of short-lived isotopes, their gamma-ray spectra were measured using a Ge/Li detector, Canberra

7229 (resolution 2.3 KeV at the 1332.5 KeV gamma peak of ^{60}Co , efficiency 14%) connected to a 4096 channel pulse height analyzer (Canberra 8100). The data from the analyzer (peak area, percentage error and background) were subjected to computer analysis for calculation of the concentrations, sensitivity and statistical interpretation of the results.

Target isotope	Isotopic abundance %	Isotope measured	Half life	Energy (KeV)	σ barn
^{59}Co	100.0	^{60}Co	5.24 y	1173.1; 1332.4	37
^{137}Cs	100.0	^{134}Cs	2.06 y	795.8	29
^{151}Eu	47.8	^{152}Eu	12.4 y	1407.9	9200
^{58}Fe	0.31	^{59}Fe	45.1 d	1098.6	1.15
^{123}Sb	42.7	^{124}Sb	60.3 d	1691.0	4.3
^{74}Se	0.9	^{75}Se	120.0 d	264.5	51.8
^{84}Sr	0.56	^{85}Sr	64.9 d	514.0	0.81
^{64}Zn	48.89	^{65}Zn	244.0 d	1115.4	0.78

Table 1 — Nuclear data for eight trace metals

Results — Table 1 presents some nuclear data on the isotopes used in the analysis. The concentrations (mass fractions) of metals in the investigated samples were determined by neutron activation analysis and expressed in μg of an element per gram of dry tissue.

Experimental data indicated a significantly lower concentration of trace metals in the cancerous eyelid tissue (basalioma) than in the noncancerous eyelid tissue of the same patient, $P < 0.001$ (except for Zn, $P < 0.01$ and Sb, $P < 0.05$).

The 40 patients with eyelid tumors were 35—89 years of age (average age 62). The location of the eyelid cancer in these patients was in accord with locations reported in the literature. Results on the amounts of trace elements in human tissues have been reported on the basis of concentrations in dry tissue (5), dry ash (15) and wet tissue (9) by different investigators. In the present study, concentrations are reported on the dry weight basis. The mean cobalt concentration (\bar{X}) for the forty cancerous eyelid tissues was $0.11 \mu\text{g/g}$ (ppm), $S\bar{X}$ (standard error) value of 0.025. The mean content for the forty noncancerous eyelid tissues was $0.83 \mu\text{g/g}$, $S\bar{X} = 0.16$.

Descriptive statistics for each of the trace metals determined are given in table 2. The noncancerous tissues had 7.6 times more Co, 6.2 times more Cs, 7.3 times more Eu, 3.8 times more Fe, 15.7 times more Sb, 7.1 times more Se, 8.0 times more Sr and 2.4 times more Zn than corresponding cancerous tissues. The concentration of individual elements increased in the following order:

Noncancerous tissues: $\text{Cs} < \text{Co} < \text{Sb} < \text{Eu} < \text{Se} < \text{Zn} < \text{Sr} < \text{Fe}$

Cancerous tissues: $\text{Co} < \text{Cs} < \text{Sb} < \text{Eu} < \text{Se} < \text{Zn} < \text{Sr} < \text{Fe}$

Table 2 shows trace metal levels for pair of cancerous and noncancerous tissues of the same eyelid sample. The differences between the mean values were tested by t-test. For all eight trace elements studied, the concentration of each element in the noncancerous tissue was higher than in the cancerous tissue and the differences were significant. The sensitivity of neutron activation analysis is dependent on many factors including irradiation times, neutron flux levels, decay intervals, interfering activities, counting instrumentation and counting configuration.

Discussion — Forty cases of eyelid tumors (basal cell carcinoma) for which diagnoses were made on the basis of pathohistological finding, are presented.

The results indicate that the trace metal content of cancerous eyelid tissue was significantly lower than that of the noncancerous tissue, which is in agreement with many investigators (7, 9, 11). There has been much information published on the sensitivity, errors, contaminations and accuracy, of the neutron activation analysis of various elements (1, 3).

In the present study the contents of elements with known biological functions (Co, Fe, Se, Sr and Zn) as well as of elements with suspected or unknown biological functions (Cs, Eu and Sb) have

Element	Cancerous	S \bar{x}	Noncancerous	S \bar{x}	P (t-test)
Co	0.11	0.02	0.82	0.16	0.001
Cs	0.11	0.03	0.69	0.15	0.001
Eu	1.57	0.32	11.44	2.01	0.001
Fe	130.02	31.05	492.82	78.88	0.001
Sb	0.44	0.08	6.81	2.59	0.050
Se	4.88	0.76	34.39	7.08	0.001
Sr	59.69	11.86	475.70	89.87	0.001
Zn	36.27	6.68	87.98	15.75	0.010
Water	80—87*		73—79**		

Mean concentrations (\bar{x}); standard error (S \bar{x}) ppm ($\mu\text{g/g}$ dry mass) 40 + 40 samples

* — % water in wet cancerous eyelid tissue (carcinoma basocellulare)

** — % water in wet noncancerous eyelid tissue.

Table 2 — Comparison between paired cancerous and noncancerous eyelid tissues in eight trace elements

been determined with the aid of neutron activation analysis. This method is more sensitive than the spectrographic, photometric or colorimetric methods used earlier for the determination of the contents of trace elements in human skin.

The specimen of cancerous and corresponding noncancerous tissues is taken from the same patient, to ensure proper interpretation of the results due to possible differences in the content of the trace elements among different individuals as well as between various types of cancers.

The results show that significant differences in the concentration of trace metals do exist between cancerous and noncancerous tissues. These differences pertain to a specific type of cancer (12); and between these anatomically different regions of the same organ (13). The difference between the mean values was tested by t-tests. For all eight trace metals studied, the concentration of each metal in the noncancerous tissue was higher than in the cancerous tissue, the differences being significant. Some variations of the element contents in different regions of skin surface have been reported for Zn, Cu and Mg (11).

Conclusion — The investigations proposed in this study are primarily concerned with the differences in the trace element concentration in cancerous and noncancerous tissues. Establishing these differences, they could be used in future medicine as diagnostic or therapeutic tools, not only in the form of radionuclides, but also to develop some chemicals that could act as therapeutics taking advantage of the increased concentration of the particular trace element.

The applications of neutron activation analysis in the investigation of trace metal distribution, of which some examples are given here, is relatively scarcely researched. The results are still incom-

plete. Hopefully, however, with the further development of this field of study, neutron activation analysis will be of great service in establishing the role of trace metals in man, and in assessing the significance of the changes in trace element concentrations in our environment to human health.

Sažetak

Mikroelementi u tumorskom i normalnom tkivu vjede oka u ljudi

Metodom neutronske aktivacijske analize određeno je osam metala u tumorskom i zdravom tkivu vjede oka u ljudi. Odabram je bazilium jer je najučestaliji od svih tumora vjede. Sakupljeno je po četrdeset uzoraka od tumorskog i zdravog tkiva. Rezultati pokazuju da tumorsko tkivo sadrži signifikantno nižu koncentraciju svih istraživanih metala nego odgovarajuće zdravo tkivo.

References

- Behne D.: Sources of error in sampling of sample preparation of trace element analysis in medicine. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 19: 115—120, 1981.
- Bowen H. J. M.: The functions of the essential elements. In: *Trace Elements in Biochemistry*. Academic Press, London, New York, p. 119, 1967.
- Bunker V. W., Delves H. T., Fautley R. F.: A system to minimise trace metal contamination of biological material during homogenisation. *Ann. Clin. Biochem.* 19: 444—445, 1982.
- Cox R. P.: Hormonal induction of increased zinc uptake in mammalian cell cultures: requirement for RNA and protein synthesis. *Science* 165: 196—199, 1969.
- Demichelis F., and Russo A.: Determination of sodium, potassium and chlorine in small samples of health and burnt human skin by neutron activation. *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* 29: 133—138, 1978.
- Fishbein L.: Environmental metallic carcinogenesis: an overview of exposure levels. *J. Toxicol. Environ. Health* 2: 77—109, 1976.
- Gooden D. S.: Non-destructive neutron activation analysis for the determination of manganese and zinc in human skin biopsies. *Phys. Med. Biol.* 17: 26—31, 1972.

8. Huljev D.: Determination of the stability of complex compounds found in essential parts of living cells. *Libri oncol.* 10: 381—386, 1981.

9. Huljev D., Maričić Ž., Graf D.: Determination of trace elements in oncology by neutron activation analysis. *Libri oncol.* 10: 387—393, 1981.

10. Larsen N. A., Pakkenberg H., Damsgaard E., Heydorn K.: Topographical distribution of arsenic, manganese and selenium in the normal human brain. *J. Neurol. Sci.* 42: 407—416, 1979.

11. Lee-Feldstein A.: Arsenic and respiratory cancer in humans: Follow-up of copper smelter employees in Montana. *J. Natl. Cancer Inst.* 70: 601—609, 1983.

12. Molokhia M. M., Portnoy B.: Neutron activation analysis of trace elements in skin. IV Regional variations in copper, manganese and zinc in normal skin. *Brit. J. Derm.* 82: 254—255, 1970.

13. Morgan J. M.: Cadmium and zinc abnormalities in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 25: 1394—1398, 1970.

14. Mulay I. L., Roy R., Knox B. E., Suhr N. H., Delaney W. E.: Trace-metal analysis of cancerous and noncancerous human tissues. *J. Nat. Cancer Inst.* 47: 1—13, 1971.

15. Roguljić A., Mikac-Dević D., Krušić J.: Copper, zinc and magnesium levels in healthy tissue and benign and malignant tumors of the uterus. *Period. biol.* 82: 213—216, 1980.

Adresa autora: Dr Huljev D., dipl. inž., Središnji institut za tumore i slične bolesti, Laboratorij za eksperimentalnu kancerologiju, Ilica 197, 41000 Zagreb.



KOMPAS
JUGOSLAVIJA



Znanstveniki, strokovnjaki,
zakaj bi vas skrbelo,
kako organizirati kongres,
simpozij, seminar...

**KOMPAS JUGOSLAVIJA
KONGRESNI ODDELEK
bo mislil namesto vas!**

**S SKUPNIMI MOČMI
DO POPOLNEGA USPEHA!**

KOMPAS JUGOSLAVIJA / KONGRESNI ODDELEK,
Pražakova 4, 61000 LJUBLJANA,
tel. 061/319-445, tlx: 31-209, 31-290

*Visoko učinkovit selektivni virostatik v obliki infekcij za infuzijo,
mazila za oči in kreme*

VIROLEX® (aciklovir)

za zdravljenje in preprečevanje infekcij, ki jih povzročajo virusi Herpes simplex tipa 1 in tipa 2 ter Varicella zoster

- visoko selektivno deluje na viruse
- hitro zaustavi razmnoževanje virusov
- hitro odpravi simptome infekcije
- bolniki ga dobro prenašajo

VIROLEX® — injekcije za infuzijo

za zdravljenje

- infekcij s Herpesom simplexom pri bolnikih z oslabljeno imunostjo
- hudih oblik primarnega genitalnega herpesa simplex
- primarnih in rekurentnih infekcij z Varicello zoster pri osebah z normalno in oslabljeno imunostjo
- herpes simplex encefalitisa (fokalnega in difuznega)
- za preporečevanje infekcij s Herpesom simplexom pri bolnikih z zelo oslabljenim imunskim sistemom (transplantacije, zdravljenje s citostatiki)

VIROLEX® — mazilo za oči

za zdravljenje

- keratitisa, ki ga povzroča Herpes simplex

VIROLEX® — krema

za zdravljenje

- infekcij s Herpesom simplex na koži in sluznicah

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



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



SALUS

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

Sedež: Ljubljana, Mašera-Spasiča 10
v novih prostorih poslujemo od 7. 12. 1987

Osnovna dejavnost »SALUSA« je:

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

Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno
od 7. do 16. ure razen sobote.

P.O.B.
01-278

TELEGRAM:
SALUS—LJUBLJANA

TELEFON:
(061) 371-744, 371-568, 474-809,
374-981, 372-219, 374-436

TELEX: 31-336 YU SALUS

TEKOČI RAČUN PRI SDK LJUBLJANA
50102-601-20860

**LOCAL HYPERTHERMIA IN THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMOURS —
TECHNICAL POSSIBILITIES AND FIRST CLINICAL EXPERIENCES AT
THE INSTITUTE OF ONCOLOGY IN LJUBLJANA (PART II)**

Lešničar H., Budihna M., Handl L.

Abstract — A low-cost water circulating heating device has been constructed for interstitial hyperthermia treatment. Seventeen patients with 23 residual, recurrent or locally advanced malignant tumours were treated. All of them had previously received some kind of treatment, except a patient with locally advanced malignant tumour which was believed not to be controllable by conventional treatment modalities. The treatment consisted of interstitial hyperthermia — 42.5°C — 48°C for 45—60 minutes, followed in most cases by immediate afterloading with Ir-192 wires (8—64 Gy, dose rates ranging from 30—108 TDF). Response achieved in the 23 treated lesions was as follows: complete response 7/23 (30%), partial response 14/23 (61%), and no response 2/23 (9%). The homogeneity of heat distribution within the tumour was satisfactory and normal-tissue adverse reactions tolerable. The technique of implantation, temperature control and required technical improvements are discussed.

UDC: 616-006.6-08-009.634

Key words: neoplasms-therapy, hyperthermia induced

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 22 (2) 151—156, 1988

Introduction — The control of locally advanced, residual or recurrent accessible malignant tumours still remains a significant problem in modern radiation oncology. The use of hyperthermia may have some additional potential for killing those radioresistant tumour cells which often present the basic population leading to recurrence after radiation therapy (4). There are several reports in recent literature suggesting that a combination of interstitial hyperthermia and brachytherapy provides the best clinical results (2, 6, 8).

Good control of heat distribution within the tumor, sparing of the surrounding normal tissue and overlying skin, and the possibility of combination with brachyradiotherapy are perhaps the greatest advantages of interstitial hyperthermia. In the reported clinical studies on interstitial hyperthermia mostly radiofrequency and microwave units were used (2, 3, 5).

In our presentation the clinical use of heating device constructed on the principle of circulating heated water is reported.

Material and methods — **Patients:** seventeen patients (13 males and 4 females) with 23 tumour lesions were treated by interstitial thermoradiotherapy at the University Clinic for Radio-

therapy and Radiobiology A-1090 Vienna, Austria, and at the Institute of Oncology, Ljubljana, Yugoslavia in the period from May 1986 to February 1987. Their age ranged from 47—84 years. Table 1 shows the distribution of patients and the number of tumour lesions treated by thermoradiotherapy.

Histologically, the treated tumours were squamous cell carcinomas (14), adenocarcinomas (5), anaplastic cell carcinomas (3), and malignant pleomorphic adenoma (1).

Before thermoradiotherapy all patients except one received some kind of antitumour treatment. Table 2 shows the distribution of patients according to previous treatment and indications for thermoradiotherapy.

Parameters of observation: tumour size was estimated in three largest perpendicular diameters by inspection, palpation, ultrasonography or CT scan. Patients were followed up in monthly intervals. The changes in tumour size and treated normal tissue were recorded.

Clinical disappearance of the tumour was considered as complete response (CR). Tumour volume reduction 50% or more was regarded as partial response (PR), whereas a less than 50% reduction indicated no response (NR). Follow up of the patients lasted 3—11 months.

Tumor site	No. of patients	No. of treated tumour lesions
Head and neck		
— floor of the mouth	3	3
— mobile tongue	2	2
— parotid gland	1	1
— neck metastasis	4	8
Rectum	2	3
Anus	2	3
Prostate	3	3
Total	17	23

Table 1 — Distribution of patients according to the number of treated tumour lesions

Previous treatment	No. of patients	Indications for thermoradiotherapy
SRG + RT	9	recurrence*
SRG + RT + CT	1	residual tumour
RT	3	unresponsive tumour
RT + CT	3	unresponsive tumour
No treatment	1	locally advanced tumour
Total	17	

* One patient developed a new primary 5 years after the successful treatment of carcinoma in the same site. SRG — surgery, RT — radiotherapy, CT — chemotherapy

Table 2 — Distribution of patients according to previous treatment and indications for thermoradiotherapy.

Tumour site	No. of treated lesions	Treatment response		
		CR	PR	NR
Head and neck				
— floor of the mouth	3		2	1
— mobile tongue	2	1	1	
— parotid gland	1	1		
— neck metastasis	8	1	6	1
Rectum	3	1	2	
Anus	3	2	1	
Prostate	3	1	2	
Total	23	7	14	2

Table 3 — Treatment response according to the tumour site

The unit: for hyperthermia treatment the unit KHS-9/W 18 developed and constructed at the University Clinic for Radiotherapy and Radiobiology in Vienna, Austria, was used. The unit was designed in such a way that the circulation of heated water through the applicators was maintained by means of pressure and suction pump. The temperature of the circulating water was controlled by the thermostat. Water was driven to the applicators through silicon tubes which in turn were connected with two manifolds at the pressure and suction side of the unit (Fig. 1). Both the temperature and the flow rate could be modified manually or by computer according to the needs of heating.

Two types of applicators were used:

- a) plastic or metal tubes permitting the flow of water through the tube (Fig. 2);
- b) double-tubed metal needles with sealed points permitting the inflow and outflow of water at the proximal side (Fig. 3). This type was used for heating of the tumours accessible from one side only.

After hyperthermia treatment the same applicators were loaded with Ir-192 wires.

The interstitial thermoradio - therapy: under general anesthesia, metal needles or plastic tubes were placed in the tissue parallel to each other, 10—15 mm apart. It was attempted

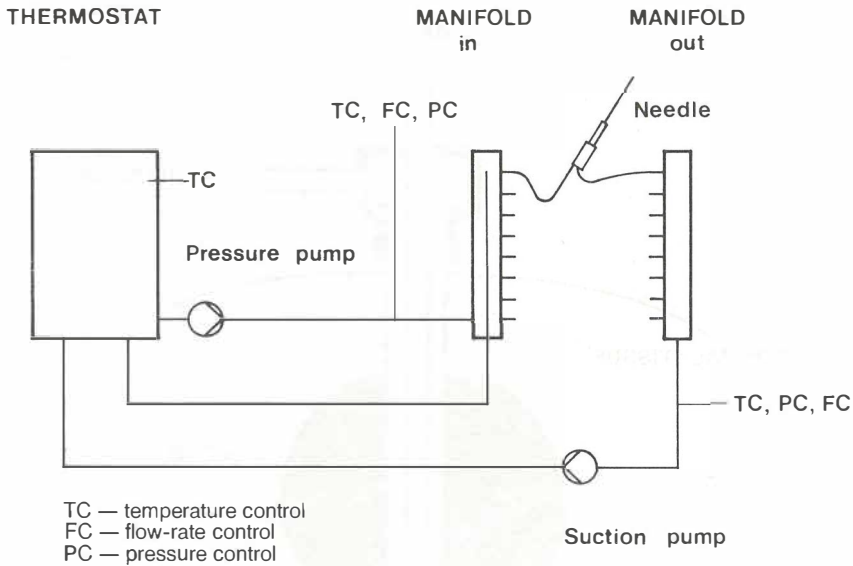


Fig. 1 — Schematic presentation of the KHS-9/W 18 hyperthermia unit

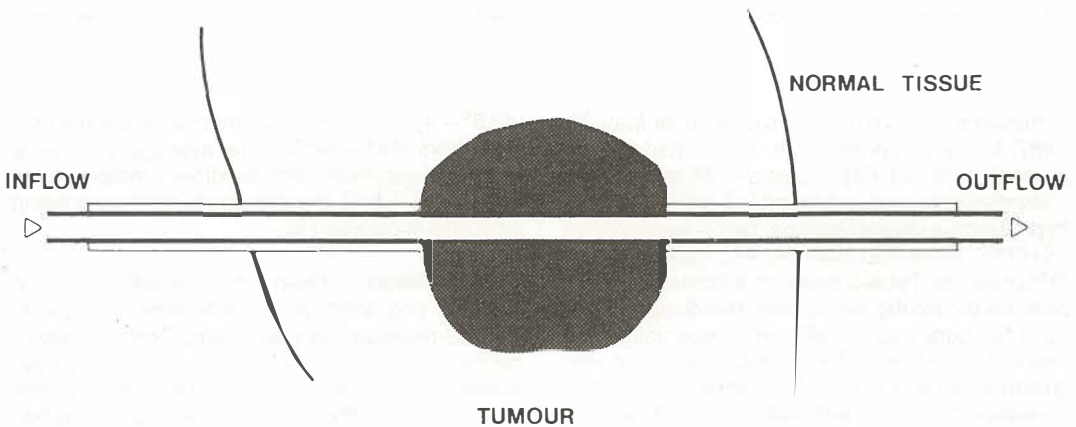


Fig. 2 — Scheme of the applicator which permits heated water flow through the implanted area

that by encompassing the tumour borders into the implant a sufficiently uniform heat distribution as well as radiation dose distribution would be achieved. The estimated mean implant volume was 100 ± 80 ccm (1).

The temperature was measured with a 5-point thermocouple probe which was placed obliquely or perpendicularly to the direction of the needles, directly into the tumour tissue; in some cases it was being moved through a plastic tube which was for this purpose inserted through the centre of the implant (Fig. 4). The minimum temperature of 42.5°C — 43°C was selected as the starting point of the hyperthermia treatment. The maximum tem-

perature up to 48°C was reached in the course of treatment. The heating time was 45—60 minutes. The Ir-192 wires were loaded immediately after the completion of heating, except in three cases where post-treatment edema distorted the geometry of the implant. In these patients the afterloading was postponed for 1—2 days. The irradiation tumour dose ranged from 8—64 Gy (given in various doserates) or expressed in time-dose factors (TDF) (7) — 30—108 TDF, depending on previous irradiation treatment.

In our treatment schedule hyperthermia was used in all patients before brachytherapy and was not repeated afterwards.

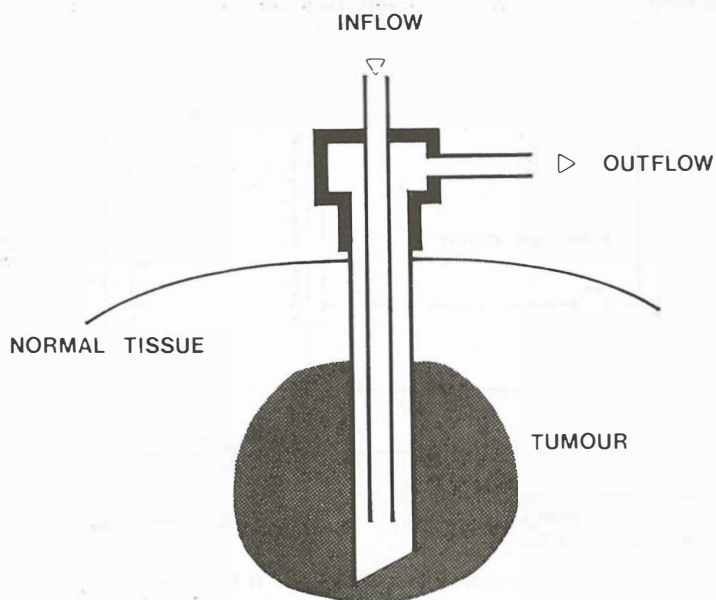


Fig. 3 — Scheme of double-tubed metal needles used for heating of the tumours accessible from one side only

Results — Clinical results: until May 30, 1987, four patients died with the treated tumour present, whereas 13 patients are still alive. Complete remission was achieved in 7 (30%) of the 23 hyperthermia treated lesions, partial remission in 14 (61%), while the treatment was ineffective in 2 (9%) patients. Table 3 presents treatment response according to the tumour site. The disappearance of tumours was usually slow, especially if the tumours were bulky. The aspiration biopsy of residual tumours was done 2—4 months after thermoradiotherapy in 5 patients with head and neck tumours. Only necrotic material without viable malignant cells was found. Later on, one of this tumours has regressed completely while other still persist, their size slowly decreasing.

Early complications comprised edema lasting 1—3 days (5 treatments) and superficial skin damage of small size (2 treatments). Late complications were: induration of the peritumoural soft tissue lasting 2—6 months (3 treatments of carcinoma of the floor of the mouth and tongue), and fibrosis causing inconvenience (2 patients). The patient who received total radiation dose by implant only (64 Gy/7 days = 108 TDF) developed a rather severe mucositis which persisted 5 months after treatment.

Homogeneity of heat distribution: the minimum tumour temperature ranged from

42.5°—43°C, and the maximum temperature ranged from 44°—49°C. The average difference between minimum and maximum temperatures was 3.2°—1.5°C, the maximum difference being 6°C and minimum 1°C.

Discussion — Owing to the small number of patients and short observation time our results can be regarded as preliminary. The majority of patients were treated by hyperthermia for their residual or recurrent tumours. The method was used in combination with brachyradiotherapy because the chances that a significant therapeutic effect could be achieved by brachytherapy alone were slim. In most cases the treated tumours were rather bulky; this, together with short observation time, probably explains why the complete remission rate in our patients (30%) was lower than that reported by some other authors (2). Nevertheless, the overall response rate (91%) is in appliance with the reported results (2, 6).

Most patients tolerated the treatment well. Three patients with carcinoma of the oral cavity developed acute edema after hyperthermia treatment, probably due to large treatment volume. In 2 patients small-sized superficial skin damage was caused by accidental overheating. The three late indurations in the submandibular region observed in patients with carcinoma of the oral cavity could

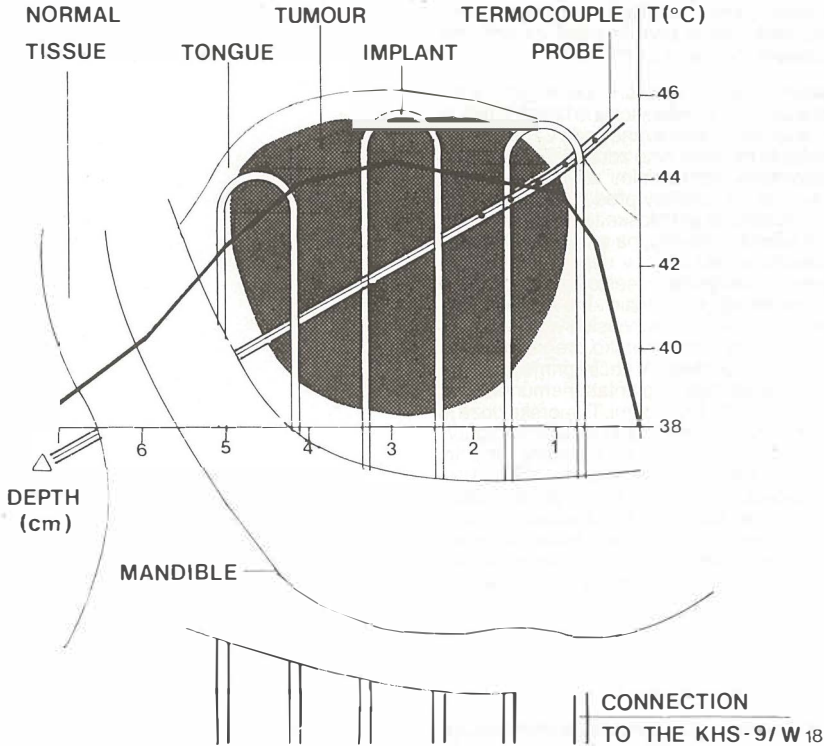


Fig. 4 — Schematic presentation of tumor implant in the mobile tongue. There is a plastic tube inserted obliquely through the tumour centre used for passing of the movable termister probe. The arrow indicates the movement direction. Superposed graph shows the temperatures measured in that region.

be prevented by reducing the heat transfer to the implanted normal tissue; this could be achieved by increasing the wall thickness in the corresponding part of the tube (by inserting a smaller tube), or by using tubes made of two materials with different heat transfer (metal-plastic tubes). It was assumed that the thermal effect of temperature 46°—48°C achieved in most tumours was not only synergistic to irradiation, but also directly cytotoxic. This was the reason for only one hyperthermia application per radiation treatment being used.

The homogeneity of heat distribution was better in smaller treatment volumes. In these cases we found that the measurements made by thermocouple inserted directly into the tumour tissue were sufficiently good. In larger tumours a better orientation of heat distribution was obtained if the ther-

mocouple was moved through a plastic tube implanted for this purpose through the centre of the tumour.

From our experience it appears that the good geometry of the implant is of prime importance for good heat distribution. The proper position of the thermocouple is mandatory for proper measurements. In small accessible tumours the good geometry and proper position of the thermocouple were easier to achieve, and therefore, the differences between minimum and maximum tumour temperatures were less pronounced than in big tumours.

The KHS-9/W 18 hyperthermia unit is an efficient versatile device which is mobile and easy to handle. The flow-rate and temperature control are simple. There are many fail-safe mechanisms to prevent undesirable overheating.

Povzetek

Lokalna hipertermija pri zdravljenju malignih tumorjev — tehnične možnosti in prve klinične izkušnje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (II. del)

Na onkološkem inštitutu v Ljubljani uporabljamo v klinične namene aparaturo za intersticialno hipertermijo, ki deluje na osnovi kroženja segrevane vode v zaprtem sistemu. S pomočjo te naprave smo zdravili 17 bolnikov z lokalno napredovalimi, rezidualnimi ali recidivantnimi tumorji. Med njimi je 16 bolnikov pred tem prejelo vsaj eno vrsto konvencionalne onkološke terapije, pri enem od bolnikov, vključenih v študijo, pa zaradi razsežnosti primarnega tumorja ni bilo upati v uspeh standardnih metod zdravljenja. Zdravljenje se sestoji iz kombinirane intersticialne hipertermije in intersticialne brahiradioterapije. Implantat iz plastičnih ali kovinskih vodil je bil priključen na aparaturo za intratumorsko pregrevanje (od 42,5°C—48°C) za 45—60 minut. V večini primerov so bila ista vodila intersticialnega implantata nemudoma po pregrevanju polnjenja z Ir-192 žicami. Tumorska doza je variirala od 8—64 Gy oz. 30—108 TDF. Učinek zdravljenja 23 tumorskih lokalizacij je bil naslednji: popolni odgovor (CR) 7/23 (30%), delni odgovor (PR) 14/23 (61%) in brez odgovora 2/23 (9%). Homogenost toplotne razporeditve znotraj tumorja je bila zadovoljiva, poškodbe zdravega tkiva pa sprejemljive. Avtorji v članku razpravljajo o tehniki implantiranja, merjenju intratumorskih temperatur in o potrebnih dodatnih izboljšavah.

References

1. Budihna M., Lešničar H.: Intersticialna radioterapija pri karcinomih jezika in ustnega dna na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v obdobju 1980—1986. *Radiol. Jugosl.* 21, 159—162, 1987.
2. Cosset J. M., Dutreix J., Haide C., Gerbaulet A., Janoray A., Dewar J. A.: Interstitial thermoradiotherapy: a technical and clinical study of 29 implantations performed at the Institut Gustave-Roussy. *Int. J. Hyperthermia* 1, 3—13, 1985.
3. Coughlin T. C., Douple E. B., Strohschein J. W., Eaton W. L., Trembly B. S., Wong T. Z.: Interstitial hyperthermia in combination with brachytherapy. *Radiology* 148, 285—288, 1983.
4. Hall E. J.: Hyperthermia. In: *Radiobiology for the radiologist*. Harper and Row, New York, 325—348, 1978.
5. Lešničar H., Budihna M.: Lokalna hipertenzija pri zdravljenju malignih tumorjev — tehnične možnosti in prve klinične izkušnje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (1. del). *Radiol. Jugosl.* 21, 241—245, 1987.
6. Oleson J. R., Manning J. R., Sim D. A., Heusinkveld R. S., Aristizabal S. A., Cetas T. C., Hevezi J. M., Connor W. G.: A review of the University of Arizona human clinical hyperthermia experience. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 18, 136—143, 1984.
7. Orton C. G.: Time dose factors (T. D. F.s) in brachyradiotherapy. *Br. J. Radiol.* 47, 603—607, 1974.
8. Vora N., Forell B., Joseph C., Lipsett J., Archambeau J. C.: Interstitial implant with interstitial hyperthermia. *Cancer* 50, 2518—2523, 1982.

Authors address: Hotimir Lešničar, M. D., The Institute of oncology, Zaloška 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia



Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

HEXABRIX

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

INDIKACIJE:

Sva arteriografska ispitivanja, zatim cerebralna angiografija, i 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**

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

Alexan®

Indikacije

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

Na zahtjev šaljemo literaturu.

Potpune informacije sadržava stručni prospekt



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

COPRECIPITATION OF COBALT-AMINO ACID CHELATES WITH ALUMINIUM HYDROXIDE

Hulijev D., Strohal P., Profeta D.

Abstract — Coprecipitation of various cobalt-glycine and cobalt-cystine (^{57}Co) chelates by aluminium hydroxide was investigated in the pH range from 4 to 10. Results indicate that coprecipitation of certain chelates is dependent on their charge as well as on the charge of aluminium hydroxide precipitate. It has been shown that the presence of NaCl in the experimental system decreases coprecipitation yields. This phenomenon is taken as the proof of surface sorption as the main mechanism in the investigated coprecipitation processes. In view of the foregoing, the results of this study are of interest in monitoring the processes of trace metal coprecipitation in natural water systems where organic components which may combine with metal ions into chelates are also always present. The results obtained are discussed from an analytical point of view. The purpose of these experiments is to shed some light on chelate fixation in the soil and marine sediments, the process that is very important in the availability of trace metals to living organisms.

Experimental results show the efficiency of applied decontamination by help of aluminium hydroxide, in cases where various systems have been contaminated by chelates containing radioactive isotopes.

UDC: 616.777-074

Key words: water pollution-analysis, trace elements**Orig. sci. paper****Radiol. lugosl.** 22 (2) 159—162, 1988

Introduction — The coprecipitation processes have been widely explored for the preconcentration of trace elements from diluted solution (1, 2, 3). However, most of these investigations relate to simple ions. Investigations of trace elements behaviour and their importance in the pollution studies indicated the need for studying the behaviour of various physicochemical forms in which a certain trace element may occur in an aquatic system. The presence of other components such as various inorganic salts or acids and organic matter may strongly influence the physicochemical equilibria. As a consequence a certain trace element may be present in various ionic, nonionic or chelated forms. This may be specially interesting when chelates or complexes are formed, since it is known that organic matter is always present in natural water systems.

The aim of this work was to investigate the behaviour of various metal-amino acid chelates during the coprecipitation processes. Amino acids were chosen because they are present in environmental water systems where decomposition of biological matter occurs. Cobalt was selected as a representative of metal ions. Also, it was expected that these investigations would shed more light on the influence of various physico-chemical forms of microconstituents upon the quantitative pre-

concentration by means of coprecipitation from diluted solutions.

Material and methods — Preparation of solutions: All solutions used in this work were prepared from analytical grade chemicals: $\text{AlCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, NaOH, HCl, NaCl, glycine and cysteine. Radiotracer cobalt-57 was used in carrier-free form in the control set of experiments when its possible sorption on glass-walls was checked. Solutions of $^{57}\text{CoCl}_2$ of desired specific activities were used for the preparation of cobalt ^{57}Co -amino acid chelates.

Preparation of chelates: Cobalt-amino acid chelates were prepared by mixing cobalt chloride solution with solutions of various amino acid concentrations depending on the ligand to cobalt ratio of the desired chelate. For this purpose, solutions containing 0.588 grams of Co^{2+} and having a known specific activity were introduced drop by drop to solutions containing stoichiometric amounts of amino acid to form mostly CoR^+ , CoR_2 or CoR_3 chelates. Such a solution was agitated for about 20 minutes with a magnetic stirrer. All prepared cobalt chelates were examined for their purity by infrared spectroscopy. The charge of chelates prepared in this way was checked by

means of ion exchange resins and then a stock solution was prepared.

The procedure used for the preparation of various Co-amino acid chelates permitted the formation of species with a known cobalt to ligand ratio. The literature data for the equilibrium constants of complexes having various cobalt to ligand ratios proved it. Namely, the log values of these equilibrium constants for Co-glycine (7) are $pK_1 = 4.65$, $pK_2 = 3.78$ and $pK_3 = 2.38$, while for Co-cysteine (8) they are $pK_1 = 9.3$ and $pK_2 = 7.6$, respectively. Therefore the predominant content of a certain species is dependent on the applied experimental conditions. In other words, if all the introduced cobalt ions do not form CoR^+ chelates, practically none of the CoR_2 species will be formed. Using the above mentioned stoichiometric quantities of cobalt and amino acids, one is able to produce chelates of desired cobalt to ligand ratios.

Preparation of systems: All systems were prepared by a standard method, the total volume after precipitation being 10 ml. One ml of 0.1 mol $AlCl_3 \cdot 6H_2O/l$ and 1 ml of ^{57}Co -amino acid solution were placed in a centrifuge tube and then distilled water and sodium hydroxide were added to adjust the pH to the required value. The total concentration of aluminium in all experiments was 0.01 mol/l, while the concentration of cobalt-amino acid chelates was 10^{-4} mol/l. The systems thus prepared were well mixed. Then the precipitates were separated from the solution by centrifugation in a standard laboratory centrifuge. The speed and duration of centrifugation were varied depending on the sedimentation properties of the precipitates. An aliquot of clear solution was taken, the radioactivity was measured, compared with the one measured when no aluminium solution was added and coprecipitation yields were calculated. Radioactivities were measured with a 1.5 x 1.5 inch NaI (T1) well-type scintillation crystal attached to an EKCO-electronic counter.

All experiments were carried out at room temperature and at constant final concentration of aluminium.

In some experiments, sodium chloride solution was introduced instead of distilled water in order to investigate the desorption processes. Since it is known that traces of cobalt might be adsorbed on walls of glassware, this process was investigated when no precipitation had occurred and these corrections were made for all our systems. The main source of experimental error is believed to be due to the statistical nature of radioactivity since the charges of CoR^+ , CoR_2 and CoR_3 chelates were examined and corrections for wall adsorption were made.

Results — The yields of cobalt-glycine chelates coprecipitated with aluminium hydroxide as a function of pH of the system are presented in Fig. 1. All three types of cobalt chelates were exami-

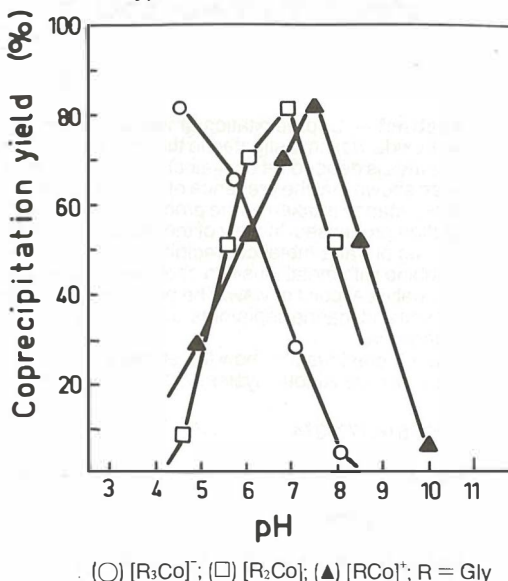
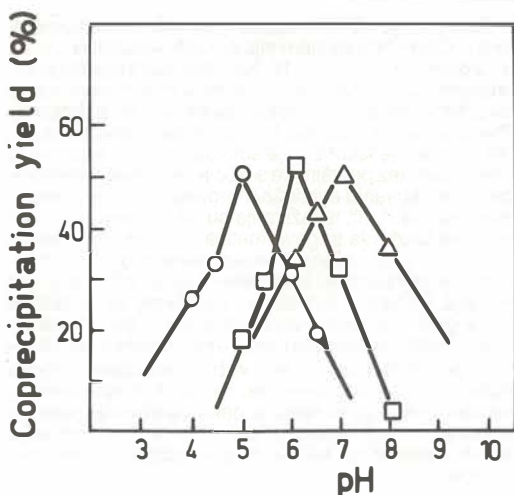


Fig. 1 — Coprecipitation yields of cobalt-glycine chelates as a function of pH of the system.

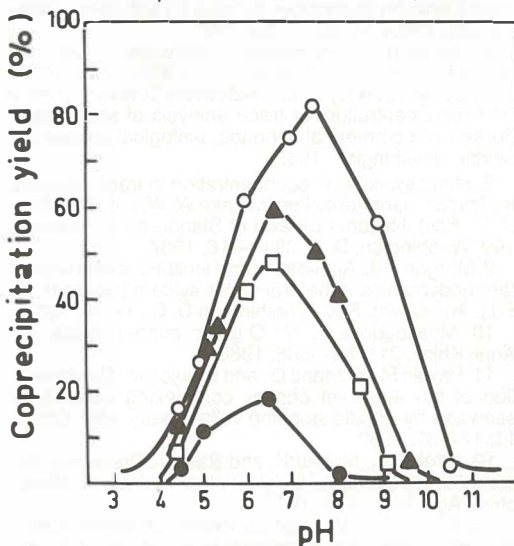
ned in separate sets of experiments, but coprecipitation yields are plotted on the same diagram. It can be noted that in no case coprecipitation yields higher than about 80% were obtained. However, the maximum coprecipitation yields are strongly dependent on the pH values of the systems, according to the charge of a particular complex. Due to the dissociation properties of cobalt-glycine chelates one could expect that in 0.1 millimol/l, a minimum of about 40% of cobalt-glycine will be dissociated in the solution if there is no kinetic hindrance. Therefore coprecipitation yields over 60% could not be expected. Very similar shapes of coprecipitation yield curves were obtained in the case of cobalt-cysteine chelates, but the yields were somewhat lower. It was not possible to obtain coprecipitation yields better than about 50%, and results are shown in Fig. 2. It is believed that the lower coprecipitation yields in the case of cysteine are due to the presence of-SH group in cysteine molecule and its influence on the coprecipitation mechanism. The shift of the maximum of coprecipitation yield curves for cobalt-amino acid chelates with various cobalt to ligand ratios is also the consequence of the surface properties of aluminium hydroxide precipitates.



(○) [R₃Co]⁺; (□) [R₂Co]⁺; (▲) [RCO]⁺; R = Cys

Fig. 2 — Coprecipitation yields of cobalt-cysteine chelates as a function of pH of the system.

Most oxides and hydroxides, including Al(OH)₃, exhibit amphoteric behaviour. Thus the charge is strongly pH dependent. By combining this phenomenon with the well known ampholytic behaviour of amino acids, their zwitterion structures, acidic and basic properties, one may understand the behaviour of CoR⁺, CoR₂⁺ and CoR₃⁺ chelates under various pH conditions. Therefore, both alu-



(○) no NaCl added; (▲) 0.01 mol NaCl/l; (□) 0.1 mol NaCl/l; (●) 0.2 mol NaCl/l.

Fig. 3 — The influence of NaCl upon the coprecipitation of [Co-glycine]⁺ with Al(OH)₃ as a function of pH. The concentration of [Co-glycine]⁺ was 0.01 mol/l.

minium hydroxide and amino acids would have the same charge in a certain pH region. So, if the main coprecipitation mechanism is supposed to be surface sorption, then desorption must be influenced by the ions of the same charge. With this in mind measurements of coprecipitation yields of CoR⁺ and CoR₃⁺ in the presence of neutral electrolyte were performed.

The influence of neutral electrolyte upon the coprecipitation yields of (Co-glycine)⁺ is shown in Fig. 3. Results indicate that the concentration of NaCl strongly influences the coprecipitation yield. Since the quantity of (Co-glycine)⁺ coprecipitated with Al(OH)₃ decreases with increasing concentration of NaCl, one may suppose surface sorption as the main process (9, 11, 12). The shape of experimental curves obtained for (Co-glycine)⁺ indicates a decrease of coprecipitation yields at pH = 8. This could explain the behaviour of aluminium hydroxide which begins to dissolve at mentioned pH conditions, where Al(OH)₃ species (10, 12) are formed depending on the total aluminium concentration in systems.

Discussion — Experimental errors were supposed to be due to the statistical nature of radioactive decay of the radiotracer used, and to the fact that traces of other species could not be excluded even when the synthesis of various cobaltamino acid chelates was performed under desired experimental conditions leading predominantly to a certain chelate species. However, the way of preparing chelates by introducing amino acids to cobalt chloride solution and the ratio of those two compounds would preferably yield the desired chelate according to the mass-action law and stability constants of possible chelates. Therefore the existing traces of other chelate species could be neglected. The present knowledge on the stability constants of various metal amino acid chelates under various pH conditions is rather scarce, and therefore it is difficult to discuss our experimental data from this point of view.

The data presented in this paper are of general interest for coprecipitation processes, especially from the point of view of certain organically bonded trace metals. Also, they indicate that collectors and scavengers coprecipitate only a certain amount of some physico-chemical forms of trace elements and therefore coprecipitation as a pre-concentration step in the determination of trace metals in natural and polluted waters should be applied with special care. This could be well illustrated by comparison of the data presented in Figs. 1 and 2 with the cobalt coprecipitation yield curve by Al(OH)₃ under the same conditions as reported earlier (4, 12, 13). Even though in natural

and polluted waters concentration of chelating agents usually does not reach 0.1 millimol/l (5, 6, 11), our data could be useful in studying the interactions of metal chelates with solid particles.

The contamination of the environment by radioactive materials, trace metals and organic matter, pollutes both watercourses and seas. Thus, radionuclides and metals are also included into the natural cycle of elements in animate and inanimate nature. It was accordingly of interest to investigate the way of removing radioactive elements and their compounds from water systems. The sedimentation of many macrocomponents ($\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Fe}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, MnO_2 etc.) is known to occur in river mouths because of the changing pH of sweet and sea-water. This sedimentation also involves coprecipitation certain microcomponents (Co, Ce, Th, etc.), hence providing for the possible incorporation of radioactive and trace elements into the sediments. Through the sediments radioactive material and heavy metals may enter microflora and fauna, and the human body.

Amino acids are also very interesting because they are found dissolved in almost all water systems; moreover, they bind to metals (chelates) and also build all living beings. Neutral electrolytes, e. g., NaCl, may considerably influence the coprecipitation of water system microcomponents. Sea-water is a typical example of such an electrolyte (albeit being much more complex) because it contains about 4% of NaCl.

In view of the foregoing, the results of this study are of interest in monitoring the process of trace metal reconcentration in natural water systems (rivers and seas), where organic components (amino acids) which may combine with metal ions into chelates, are also always present. This could also shed some light on chelate fixation in the soil, the process that is very important in the availability of trace metals to living organisms (3, 5).

Conclusions — Experimental data show that the same top efficiency value of coprecipitation can be attained at various pH, at all possible ligands of certain amino acid. These maximal values for percentage of coprecipitation differ, depending on amino acid which creates chelates containing ions of Cobalt.

The experiments also show, that the presence of NaCl in systems affects the efficiency of coprecipitation in the way, that concentration of NaCl in the system rises, while the efficiency of coprecipitation perceptibly falls.

Sažetak

Sutaloženje kobalt-amino kiselinskih helata sa aluminijevim hidroksidom

Sutaloženje različitih kobalt-glicinskih i kobalt cisteinskih (^{57}Co) helata sa aluminijevim hidroksidom je mjereno u području pH od 4—10. Rezultati pokazuju da je sutaloženje određenih helata ovisno o njihovom naboju a također i naboju na talogu aluminijevog hidroksida. Prikazano je da prisustvo NaCl u eksperimentalnom sistemu smanjuje iskorištenje sutaloženja. Taj fenomen je uzet kao dokaz površinske sorpcije i kao glavni mehanizam u istraživanju sutaložnih procesa. Prema navedenom, rezultati ovih istraživanja su od interesa u kontroli procesa taloženja tragova metala u prirodnim vodenim sistemima gdje organske komponente mogu u kombinaciji sa metalima stvarati helate koji su također uvijek prisutni. Dobiveni rezultati su diskutirani sa analitičke točke gledanja. Svrha eksperimenata je bila, da se da nešto svjetla na fiksaciju haleta u tlu i morskim sedimentima, procesima koji su vrlo važni u nalaženju tragova metala u živim organizmima. Rezultati eksperimenata također pokazuju efikasnost dekontaminacije pomoću aluminijevih hidroksida u slučajevima kontaminacije raznih sistema sa helatima koji sadrže radioaktivne izotope.

References

1. Albert A.: Quantitative studies of the avidity of naturally occurring substances for trace metals. *Biochem. J.* 50: 690—697, 1952.
2. Gilbert J. B., Otey M. C. and Hearon J. Z.: Association constant of cobalt-glycine and cobalt-glycylglycine complex-es in aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.* 77: 2599—1604, 1955.
3. Herak M. J. and Mirnik M.: Determination of ion adsorption by radioactive tracer technique. III. Coagulating counter ion adsorption-desorption equilibria on negative Ag I precipitates. *Kolloid. Z.* 179: 130—134, 1961.
4. Huljev D.: Determination of the stability of complex compounds found in essential parts of living cells. *Libri oncol.* 10: 381—386, 1981.
5. Huljev D., Marčić Ž. and Graf D.: Determination of trace elements in oncology by neutron activation analysis. *Libri oncol.* 10: 387—393, 1981.
6. Hydes D. J.: Aluminium in seawater: Control by inorganic processes. *Science* 205: 1260—1262, 1979.
7. Joyner T., Healy M. L., Chakravarti D. and Koyanagi D.: Preconcentration for trace analysis of sea waters. Bureau of commercial fisheries, biological laboratory, Seattle, Washington, 1965.
8. Minczewski J.: Preconcentration in trace analysis. In: *Trace Characterization* (Mainke W. W. and Schriber B. F., Eds). National Bureau of Standards, monograph 100, Washington, D. C. 384—416, 1967.
9. Morgan J. J.: Application and limitations of chemical thermodynamics in natural water system (Gould R. F., Ed.). *Am. Chem. Soc.*, Washington D. C., 1—29, 1967.
10. Myasoedova G. V.: Organic coprecipitants. *Zh. Anal. Khim.*, 21: 589—605, 1966.
11. Pavšić M., Krzrnarić D., and Branica M.: Determination of the apparent copper complexing capacity of seawater by anodic stripping voltammetry. *Mar. Chem.* 11: 17—31, 1982.
12. Strohal P., Molnar K. and Bašić I.: Preconcentration of trace elements by aluminium hydroxide. *Microchim. Acta* 586—590, 1972.
13. Young P. N. W.: Atomic-absorption determination of some common trace elements in aluminium oxide and other aluminium compounds using of Co-precipitation separation technique. *Analyst* 99: 588—594, 1974.

Adresa autora: Dr Damir Huljev, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Laboratorij za eksperimentalnu kancerologiju, Ilica 197, 41000 Zagreb

OSOBNO RAČUNALO KAO POMOĆ U ODREĐIVANJU DULJINE ŽIVOTA ERITROCITA OBILJEŽENIH S ⁵¹Cr

PERSONAL COMPUTER AS A HELP IN THE EVALUATION OF THE LIFE — SPAN OF ERYTHROCYTES LABELLED WITH ⁵¹Cr

Švarcer V., Valković-Mika A., Despot B., Burić A.

Abstract — Standard method was used for the determination of the life-span of erythrocytes labelled with ⁵¹Cr as well for the evaluation of the sites of destruction of erythrocytes recommended by the Committee for standardization in haematology. Calculation of relevant quantitative parameters derived from the data obtained during the measurement is rather complicated and time consuming.

We shortened the time necessary for calculation and diminished the possibility of error. We derived our own computer program adapted directly to the data obtained by measurement. In this manner all the calculations of the correction on radioactive decay, normalization of data, calculating operations, drawings etc. are avoided.

Program has the possibility of graphical presentation of each group of results, as well as the possibility of the correction of errors made by entering the data. Simple personal computer represents a good help in the calculation of all the parameters relevant for the evaluation of the life-span of erythrocytes and of external measurement processing.

UDC: 612.111.31

Key words: erythrocyte aging, chromium radioisotopes microcomputers

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 163-165, 1988

Uvod — Primjena radioaktivnog kroma (⁵¹Cr) u ispitivanju duljine života eritrocita dobro je poznata i prihvaćena metoda u sveukupnoj dijagnostici hemolitičkog sindroma (8, 10, 12, 15). Gray i Sterling (4) 1950. godine došli su do revolucionarnog otkrića. Obilježili su eritrocite radioaktivnim kromom u obliku natrijevog kromata in koristili ih za određivanje volumena krvi. Ebaugh, Emerson i Ross (3) 1953. godine eritrocitima obilježenim s ⁵¹Cr određuju duljinu života eritrocita, a Jandl i Hughes (5, 7) ukazuju na važnost određivanja mjesta hemolize koristeći vanjska mjerenja nad slezenom. Metoda se poboljšavala (9, 11, 14) i djelomično mijenjala, uglavnom u pojedinostima. Međutim matematički prikaz statističke distribucije duljine života eritrocita još uvijek nije na zadovoljavajući način riješen (2). Internacionalni komitet za standardizaciju u hematologiji (6) 1971. godine dao je detaljne preporuke o načinu određivanja duljine života eritrocita obilježenih radioaktivnim kromom. Objavljene su i preporuke za vanjska mjerenja obilježenih eritrocita u svrhu određivanja mjesta njihova razaranja (13).

U našem Zavodu od 1969. godine primjenjuje-mo metodu mjerenja duljine života eritrocita. Da bismo skratili vrijeme obrade i opisa nalaza, izradili smo vlastiti program za osobno računalo. Nastojali smo pokazati kako se pomoću jednostavnog

računala mogu obraditi svi podaci potrebni za određivanje duljine života eritrocita, dobiveni mjerenjem uzoraka krvi i vanjskim mjerenjima. Koliko nam je poznato elektroničko računalo koristilo se je u drugim namjenama pri proučavanju duljine života eritrocita obilježenih s ⁵¹Cr.

Metode rada i rezultati — Za određivanje duljine života eritrocita koristimo radioaktivni krom (⁵¹Cr). Ispitanicima dajemo aktivnost od 37 KBq po kilogramu tjelesne mase. Primjenjujući standardiziranu metodu koristimo scintilacijski brojač za tekuće uzorke a za određivanje mjesta razaranja eritrocita kolimirani scintilacijski detektor za vanjska mjerenja.

Rezultati mjerenja obilježenih eritrocita u krvi tijekom 23 dana (odnosno kraće, ako je duljina života eritrocita skraćena) korigiraju se na radioaktivni raspad i ucrtavaju na milimetarski papir te se grafički prikazuju duljina života eritrocita.

Posebno se obrađuju rezultati vanjskih mjerenja aktivnosti nad srcem, jetrom i slezenom. Izračunavanje je dugotrajno i složeno.

Radi toga smo izradili kompjutorski program koji uključuje sve potrebne računske operacije, korekcije, normiranja i grafički prikaz krivulja. Osobno računalo ZX spectrum od 48 KB vezali smo na pisač Epson RX 100 i tako pojednostavili

arhiviranje mjernih podataka i osuvremenili ispis nalaza neposredno iz računala.

Obrada mjernih podataka je brza i jednostavna. Izračunavanje vremena života eritrocita iz podataka mjerenja krvi učinjeno je metodom linearne regresije, odnosno metodom najmanjih kvadrata. Obrada vanjskih mjerenja je nitalagala u prvom koraku izvođenje samo osnovnih računskih operacija. Javile su se pogreške u rezultatima i teškoće u primjeni programa. U kompjutorski program trebalo je unijeti veći broj mogućnosti korigiranja upisanih mjerenja. Ovo se odnosilo u prvom redu na grube i veće statističke pogreške mjerenja pojedinih uzoraka. U program je uvedena mogućnost vizualne inspekcije svake serije unešenih rezultata i mogućnost izostavljanja odnosno

ispravka svakog pojedinog mjerenja, kao i analiza trenda rasta rezultatne krivulje. Na taj način kompjutorska obrada je zamijenila dugotrajno izračunavanje i ručno crtanje krivulje (slika 1, 2).

Rasprava — Izrada kompjutorskog programa za potrebe nuklearne medicine ima veći broj specifičnosti. Podaci dobiveni mjerenjima podliježu statističkim varijacijama koje treba pripremiti za kompjutorski program sačinjen za potrebe nuklearne medicine. Program također treba omogućavati pregled i korekciju upisanih podataka. Budući da su rezultati obrade dijagnostički značajni neophodno je smanjiti mogućnost pogreške. Računalo može koristiti samo stručno obrazovana osoba koja poznaje prirodu posla u nuklearnoj medicini.

Zaključak — Izradom vlastitog programa za osobno elektroničko računalo za određivanje duljine života eritrocita obilježenih kromom (^{51}Cr) značajno smo olakšali matematičku obradu mjernih podataka, izbjegli moguće greške i skratili sveukupno vrijeme potrebno za ovaj dijagnostički postupak.

Suvremeni ispis nalaza dodatna je prednost predloženog postupka.

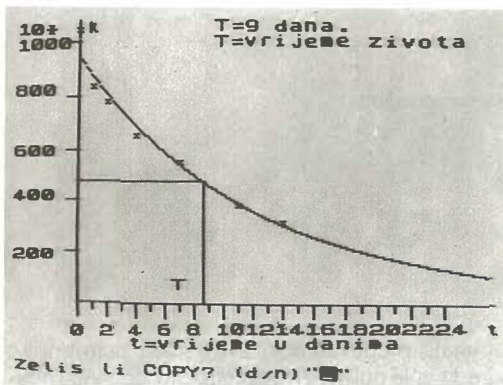
Sažetak

Za određivanje duljine života eritrocita obilježenih s ^{51}Cr koristimo standardnu metodu prema preporukama Internacionalnog komiteta za standardizaciju u hematologiji, kojom se uz mjerenja uzoraka krvi obrađuju i vanjska mjerenja nad srcem, jetrom in slezenom. Obrada relevantnih kvantitativnih parametara i podataka dobivenih tijekom mjerenja upotrebom osobnog računala obavljena je za kraće vrijeme i uz manje mogućnosti pogrešaka. Vlastiti računarski program prilagodili smo direktnim podacima dobivenim mjerenjem, čime su izbjegnuta izračunavanja korekcija radioaktivnog raspada, normiranja, crtanje i ostalo.

Program omogućuje grafičko prikazivanje svake skupine rezultata mjerenja i korigiranje pogrešaka kod unošenja podataka. Jednostavno osobno računalo pokazalo se korisnim sredstvom u izračunavanju svih parametara relevantnih za određivanje duljine života eritrocita i obradu rezultata vanjskih mjerenja.

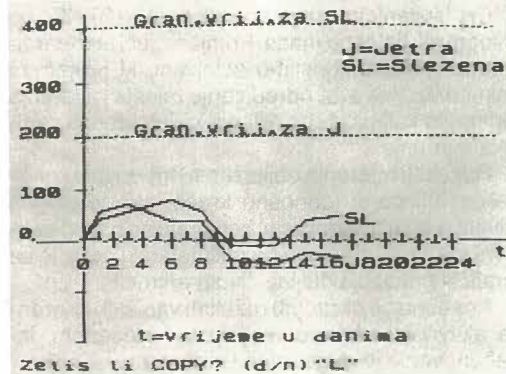
Literatura

1. Barosi G., Baraldi A., Bonomi F. et al: Competing models for the analysis of red cell survival obtained with ^{51}Cr labelling technique. Scand. J. Haematol. 4: 381—388, 1983.
2. De Lima J. J. P.: Survival equations for red blood cells with statistical distributions in life spans. Eur. J. Nucl. Med. 13: 76—81, 1987.
3. Ebaugh F. G., Emerson C. P. Ross J. F.: Use of radioactive chromium 51 as erythrocyte tagging agent for determination of red cell survival in vivo. J. Clin. Invest. 32: 1260—1276, 1953.



Slika 1 — Rezultati mjerenja uzoraka krvi prikazani krivuljom dobivenom metodom najmanjih kvadrata i izračunatim vremenom duljine života eritrocita (preslikano s monitora)

Fig. 1 — Results of measurements of blood samples with the derived curve and calculated life — span of erythrocytes (picture taken from the screen of monitor)



Slika 2 — Rezultatna krivulja nakupljanja eritrocita u slezeni i jetri (preslikano s monitora)

Fig. 2 — The results of final curve of accumulation of erythrocytes in the spleen and liver (picture taken from the screen of monitor)

4. Gray S. J., Sterling K.: Tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *J. Clin. Invest.* 29: 1604—1613, 1950.

5. Hughes — Jones N. C. and Szur L.: Determination of the sites of red cell destruction using ^{51}Cr labelled cells. *Brit. J. Haem.* 3: 320—328, 1957.

6. International Committee for standardization in hematology: Recommended methods for radioisotope red cell survival studies. *Blood* 38: 378—386, 1971.

7. Jandl J. H., Greenberg M. S. Yonemoto R. H., and Castle W. B.: Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. *J. Clin. Invest.* 35: 842—850, 1956.

8. Jones N. C. H., Mollison P. L.: The interpretation of measurements with ^{51}Cr labelled red cell. *Clin. sci.* 15: 207—218, 1956.

9. Korst D. R.: Blood volume and red blood cell survival. U: Principles of nuclear medicine (Henry N. Wagner) W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1968 (429—442).

10. Lewis S. M., Šimonović I., Meniga A.: Primjena radioaktivnog kroma (^{51}Cr) pri određivanju dužine života eritrocita. *Arh. hig. rada* 9: 393—402, 1958.

11. Mollison P. L. Veall N.: The use of the isotope ^{51}Cr as a label for red cells. *Brit. J. Haem.* 1: 62—74, 1955.

12. Mollison P. L.: Measurement of survival and destruction of red cells in haemolytic syndroms. *Brit. Med. Bull.* 15: 59—64, 1959.

13. Recommended methods for surface counting to determine sites of red-cell destruction (ICSH tentative standard EP 8/3: 1975): *Brit. J. Haem.* 30: 249—666, 1975.

14. Strumia M. M., Taylor Lawrence, Sample A. B., Colwell, Louise S. and Dugan A.: Uses and limitations of survival studies of erythrocytes tagged with ^{51}Cr . *Blood* 10: 429—440, 1955.

15. Tunkl M., Šimonović I.: Rana dijagnostika hemolitskog sindroma s ^{51}Cr . *Jug. bilten za primenu nuklearne energije u medicini.* 1: 52—57, 1964.

Adresa autora: Doc. dr. Vesna Švarcer, dipl. inž. fi zike, Zavod za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Borisa Kidriča 42.



**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).

U toku 1988. godine planiramo puštanje u promet novog preparata za in vitro ispitivanje

CEA — RIA

Pribor za određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) u serumu metodom radioimunološke analize.

**UPOREDJIVANJE HEMIJSKIH I BIOLOŠKIH OSOBINA IDA DERIVATA OBELEŽENIH
TEHNECIJUMOM ^{99m}Tc**

THE COMPARISON OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF IDA DERIVATIVES LABELLED WITH ^{99m}Tc

Zmbova B., Djokić D., Kostić K.

Abstract — Optimal condition for labelling of IDA derivatives with ^{99m}Tc, as well as the control of labelled complexes are presented. For determination of radiochemical purity we used the following methods: paper chromatography on Whatman N°1, thin layers chromatography on SA and SG papers and low-voltage electrophoresis. The radiochemical purity of labelled preparations is more than 95 %. Biological studies comprised protein binding percentage determination, lipophilic measurements as well as biodistribution in the organs of experimental animals.

UDC: 539.163

Key words: radionuclides-analysis, technetium, IDA

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 22 (2) 167—170, 1988

Uvod — U cilju dobijanja što boljih hepatobilijarnih osobina sintetizirani su mnogobrojni derivati IDA-e, različitih molekulskih struktura. Komercijalno se uglavnom koriste: 2,6-dimetil IDA (HIDA), 2,6-dietil IDA (EHIDA), p-butil IDA (BIDA) i 2,6-diizopropil IDA (DISIDA). Svi IDA derivati se u jetri vezuju za hepatocite. Mehanizam tog vezivanja može biti različit, što uglavnom zavisi od dva faktora: od stepena vezivanja za proteine (HSA) i jačine veze sa intrahepatocitnim proteinima. Povećanje procenta vezivanja za proteine dovodi do smanjenja glomerularne filtracije, a može i da uspori vezivanje jedinjenja od strane hepatocita.

Od navedenih IDA derivata najčešće se koristi EHIDA obeležena tehnecijumom ^{99m}, a zbog pogodnih hepatobilijarnih osobina. Međutim, mogućnost njene primene je ograničena u slučaju pacijenata sa povišenim bilirubinom.

BIDA ima širu primenu i može da se koristi i pri povišenim vrednostima bilirubina (3) kao i za ispitivanje funkcije jetre, a zbog odsustva ponovnog vraćanja obeleženog kompleksa od jetre prema plazmi (re-entry), što je izraženo kod ostalih IDA derivata.

DISIDA obeležena tehnecijumom ^{99m} je našla primenu u pacijenata sa oštećenim hepatocitima, npr. kod hepatocitnog adenoma (2) i u pacijenata sa hipervitaminozom A (5). Pri tome je vezivanje

za hepatocite normalno, za razliku od znatno smanjenog vezivanja pri korišćenju obeleženog sumpor koloida.

U ovom radu dato je upoređenje hemijskih i bioloških osobina navedena četiri derivata IDA-e, koji su sintetizovani i obeleženi tehnecijumom ^{99m} u našem Institutu.

Materijal i metode — Obeležavanje: IDA derivati: HIDA, EHIDA, BIDA, DISIDA, sintetizovani modifikovanim postupcima (6—8) obeleženi su tehnecijumom ^{99m} uobičajenom stanohloridnom metodom, pri pH = 5,5—6,0.

Radiohemijska čistoća obeleženih kompleksa praćena je korišćenjem uzlazne papirne hromatografije na Whatman N°1, tankoslojnom hromatografijom na trakama ITLC-SA i ITLC-SG i hromatografijom na koloni.

Proteinsko vezivanje: procenat proteinskog vezivanja određivan je metodom ravnotežne dijalize u 0.9% rastvoru NaCl korišćenjem bioloških membrana sa porama od 2,4 nm. Nakon uspostavljanja ravnoteže, procenat proteinskog vezivanja obeleženog kompleksa se računa merenjem aktivnosti u kesici i u rastvoru.

Lipofilna merenja: raspodela IDA derivata ispitivana je u sistemu etilendihlorid-voda, pri čemu je etilendihlorid (C₂H₄Cl₂) hidrofobni, a voda

hidrofilni rastvarač. Centrifugiranjem se odvoje dve faze, a distribicioni koeficijent se određuje merenjem aktivnosti u etilendihloridu i vodi.

Biološka ispitivanja: Biodistribucija IDA derivata obeleženih tehnecijumom ^{99m} po organima oglednih životinja (beli pacovi) ispitana je injiciranjem 37—74 KBq obeleženih kompleksa u

različitim vremenskim intervalima posle obeležavanja.

Rezultati i diskusija — Rezultati određivanja radiohemijske čistoće obeleženih IDA derivata prikazani su u tabeli 1.

Različiti ^{99m} Tc oblici	Uzlazna hromatografija, Whatman N ^o 1 n-butanol: očetna kis.: H ₂ O= 4: 1: 1	Tankoslojna hromatografija ITLC-SA 2% NaCl	Tankoslojna hromatografija ITLC—SG 80% CH ₃ OH	Tankoslojna hromatografija ITLC—SA n-butanol: očetna kis.: H ₂ O= 4: 1: 1
Different ^{99m} Tc forms	Ascendent Chromatography	Thin Layer Chromatography	Thin Layer Chromatography	Thin Layer Chromatography
^{99m} Tc-IDA	0.5	0.1	0.85—0.90	0.5
^{99m} TcO ₄	0.2	1.0	0.2	0.2
^{99m} Tc-hidrolizat	0.0	0.0	0.0	0.0
^{99m} Tc-Hydrolysate				

Tabela 1 — Rf-vrednosti IDA derivata dobijenih različitim hromatografskim metodama
Table 1 — Rf-values of IDA derivatives obtained by different chromatographic methods

Kao najpogodnija metoda za praćenje radiohemijske čistoće pokazala se tankoslojna hromatografija (ITLC) na SA i SG trakama sa 2% NaCl, odnosno 80% CH₃OH kao mobilnom fazom. Pomoću ove metode moguće je razdvojiti sve tri komponente: obeleženi kompleks, pertehnetat i hidrolizat.

Za određivanje radiohemijske čistoće obeleženih IDA derivata može da se koristi i niskonaponska elektroforeza sa fosfatnim puferom (0.03 M, pH = 6,5) 2h na 220 V. Sa ovim elektrolitom takođe mogu da se razdvajaju obeležena komponenta, hidrolizat i pertehnetat. Međutim, ova metoda, kao i hromatografija na koloni (Sephadex, G-25) sa 0.25 M fosfatnim puferom, Ph = 7,2 i 0,1% H₂O₂ u 0,1 N HCl kao eluensima, pokazuje promenljivi sadržaj hidrolizata u obeleženom preparatu. Procenat hidrolizata se sa vremenom smanjuje. Ova pojava može da se objasni time da ^{99m}Tc nakon obeležavanja gradi monomer koji sa vremenom prelazi u dimer (1). Inače, tehnecijum gradi komplekse pri čemu se sam nalazi u različitim valentnim stanjima. Sa vremenom prelazi u najstabilniji valentni oblik, najverovatnije trovaleantni, kao što su objavili Loberg i saradnici (4).

Rezultati određivanja radiohemijske čistoće pokazuju neznatne razlike u pokreljivosti IDA derivata-^{99m}Tc, a zbog razlika u polarnosti samih jedinjenja. Radiohemijska čistoća je veća od 95%.

Poznato je da bilijarne osobine zavise između ostalih faktora, i od vezivanja za proteine. U tabeli 2 prikazane su vrednosti procenata proteinskog vezivanja navedenih jedinjenja, određene metodom ravnotežne dijalize. Iz tabele 2 se vidi da BIDA ima najveći procenat proteinskog vezivanja, 89%.

Rezultati lipofilnih merenja prikazani su u tabeli 3. Ova merenja pokazuju da polarnost kompleksa zavisi od supstituenta IDA derivata. Više polarni molekuli, kao što su DISIDA i EHIDA, imaju brži jetreni klirens, dok je kod manje polarnih molekula kao što je BIDA ovaj klirens usporen.

Rezultati ispitivanja biodistribucije obeleženih IDA derivata, u različitim vremenskim intervalima prikazani su u tabeli 4. Iz tabele se vidi da se 5 min nakon injiciranja preparata, najveća akumulacija u jetri, oko 66%, postiže u slučaju primene p-butil IDA-e, dok je kod ostalih IDA derivata ovaj procenat niži, 21—30% po organu od injicirane doze.

HIDA	EHIDA	DISIDA	BIDA
40	55	60	89

Tabela 2 — Procenat proteinskog vezivanja ^{99m}Tc-IDA kompleksa za 6% HSA, određene metodom ravnotežne dijalize u 0,9% NaCl

Table 2 — Percentage of binding of ^{99m}Tc-IDA complexes to 6% human serum albumin, determined by the method of equilibrium dialysis in 0.9% NaCl

IDA derivat IDA derivatives	C ₂ H ₄ Cl ₂ (%)	H ₂ O (%)	Distribucijski koeficijent distribution coefficient
^{99m} Tc — HIDA	0.70	99.30	0.0070
^{99m} Tc — EHIDA	0.75	99.25	0.0076
^{99m} Tc — DISIDA	0.85	99.15	0.0086
^{99m} Tc — BIDA	9.50	90.50	0.1050

Tabele 3 — Distribuciona merenja ^{99m}Tc-IDA derivata u sistemu C₂H₄Cl₂ + H₂O
Table 3 — Distribution measurements of ^{99m}Tc-IDA derivatives in system C₂H₄Cl₂ + H₂O

Vreme žrtvovanja životinja(min) Time of animal sacrifice (min)	IDA-derivat IDA-derivative	organi (%)					
		pluća lung	jetra liver	slezina spleen	želudac stomach	bubrezi kidney	intest. tract intest. tract
5	a	0.8	30	0.04	0.90	9.5	15
	b	0.7	28	0.05	0.80	7.5	21
	c	0.4	66	0.09	1.20	1.3	25
	d	0.2	21	0.12	0.70	2.3	58
15	a	0.4	7.8	0.03	1.20	6.5	40
	b	0.3	5.8	0.04	1.30	5.2	53
	c	0.5	27.0	0.04	0.20	1.1	49
	d	0.1	4.7	0.08	0.95	2.2	94
30	a	0.10	4.5	0.05	1.5	5.5	78
	b	0.16	2.8	0.04	1.8	3.8	87
	c	0.18	12.0	0.08	0.5	1.5	83
	d	0.20	3.2	0.10	1.5	1.6	99

a-HIDA, b-EHIDA, c-BIDA, d-DISIDA

Tabela 4 — Uspoređenje biodistribucije različitih IDA-derivata-^{99m}Tc
Table 4 — The Comparison of biodistribution of various ^{99m}Tc-IDA derivatives

Ispitivanja stabilnosti ovih preparata pokazala su da su oni stabilni bar 4h nakon obeležavanja dok su liofilizirani kompleksi IDA derivata i Sn(II) stabilni šest meseci.

Zaključak — Na osnovu ispitivanja hemijskih i bioloških osobina može se zaključiti da ovi radiofarmaceutici imaju pogodne hepatobilijarne osobine.

EHIDA je do sada našla najveću primenu zbog visokog ekskrecionog indeksa, brze bilijarne ekskrecije i veoma kratkog hepatotransportnog vremena.

HIDA je slična EHIDA-i, samo što ima višu urinarnu ekskreciju.

BIDA u odnosu na EHIDA-u ima nižu urinarnu ekskreciju, što omogućava njeno korišćenje u pacijenata sa žuticom, kao i lakšu vizualizaciju bilijarnih kanala. Superiornija je za ispitivanje hepatocitne funkcije.

DISIDA se razlikuje po svojim hemijskim i biološkim osobinama od već navedenih IDA derivata. Ima najbrži klirens iz jetre u odnosu na ostale derivate, dok urinarna ekskrecija ima vrednosti između BIDA-e i EHIDA-e.

Na osnovu svega izloženog može da se zaključiti da bi svaki od ovih preparata, zbog svojih karakterističnih svojstava, trebalo da nađe adekvatnu primenu u dijagnostici bilijarnog sistema.

Sažetak

U radu su prikazani optimalni uslovi za obeležavanje IDA derivata tehnecijumom ^{99m}, kao i kontrola kvaliteta obeleženih kompleksa.

Za praćenje radiohemijske čistoće korišćene su sledeće metode: uzlazna papirna hromatografija, tankoslojna hromatografija, ITLC-SA i ITLC-SG i niskonaponska elektroforeza. Radiohemijska čistoća obeleženih preparata veća je od 95%.

U okviru bioloških ispitivanja određen je procenat proteinskog vezivanja, vršena su lipofilna merenja, kao i biodistribucija, praćena na eksperimentalnim životinjama.

Literatura

1. Fonda U., Pedersen B.: ^{99m}Tc-diethyl-HIDA. A contribution to the study of its structure. Eur. J. Nucl. Med. 3: 87—89, 1978.
2. Kipper S. M., Reed R. K., Contrado M.: Visualization of Hepatic Adenoma with Tc-99m di-Isopropyl IDA. J. Nucl. Med. 25: 986—988, 1984.

3. Lee W. A., Ram D. M., Shih W. J., Murphy K.: Technetium-99m BIDA Biliary Scintigraphy in the Evaluation of the Jaundiced Patient. *J. Nucl. Med.* 27: 1407—1412, 1986.

4. Loberg M. D., Fields A. T.: Chemical structure of technetium-99m-labelled N-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl)-iminodiacetic acid (Tc-HIDA) *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 29: 167—173, 1978.

5. Vincent M. L., McCartney H. W., Mauro A. M., Davidson A. R.: Discordant Hepatic Uptake between Tc-99 Sulfur Colloid and Tc-99m DISIDA in Hypervitaminosis A. *J. Nucl. Med.* 24: 207—208, 1984.

6. Zmbova B., Karanfilov E., Jovanović V.: Synthesis and quality control of Tc-99m-Dimethyl-Diethyl IDA. *Nuclearmedizin* 19: 33—36, 1982.

7. Zmbova B., Konstantinovska-Djokić D., Tadžer I.: Synthesis and quality control of ^{99m}Tc-p-Butyl IDA. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36 (5): 389—394, 1985.

8. Zmbova B., Djokić D., Ninković D., Obradović V., Kostić K.: Chemical and Biological Properties of 2,6-Diisopropyl IDA Labelled with ^{99m}Tc. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 38 (1): 35—40, 1987.

Adresa autora: Dr Blagorodna Zmbova, RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča, OOUR Institut za radioizotope »RI«, p. p. 522, 11000 Beograd.

SANOLABOR

Delovna organizacija za promet z medicinskimi instrumenti, aparati, opremo za bolnišnice, laboratorije in lekarne

LJUBLJANA, Cigaletova 9

Telefon: (061) 317-355

Telex: 31-668

s predstavništvom v **ZAGREBU, Šulekova 12**

Telefon: (041) 227-938

Nudi široko izbiro blaga domačega in inozemskega izvora:

- ▶ medicinske, znanstvene, optične, farmacevtske in druge aparate ter opremo,
- ▶ medicinske instrumente in specialno medicinsko potrošno blago za enkratno uporabo,
- ▶ rentgen aparate, filme in kemikalije,
- ▶ zobozdravstvene aparate, instrumente, potrošno blago
- ▶ lekarniško opremo, embalažo, obvezilni material, sanitetno potrošno blago, ortopedске pripomočke,
- ▶ laboratorijske aparate, opremo, laboratorijsko steklo, reagente, kemikalije in pribor,
- ▶ aparate, instrumente za medicino dela in varstvo okolja,
- ▶ tekstil, konfekcijo in obutev za potrebe bolnišnic in ostalih ustanov, bolniško opremo,
- ▶ opremljamo zdravstvene in ostale organizacije z najsodobnejšo medicinsko in drugo opremo,
- ▶ preko Poslovne skupnosti IRIS uvažamo za lastno skladišče ter na željo in račun naših kupcev,
- ▶ blago dostavljamo kupcem na področju Slovenije z lastnimi prevoznimi sredstvi.

STUDIJE FUNKCIJE SRCA NAKON AKUTNOG ZRAČENJA PREKORDIJA GAMA ZRAKAMA

HEART FUNCTION STUDIES IN DOGS AFTER ACUTE GAMMA IRRADIATION OF THE PRECORDIUM

Duraković A., Duraković Z.

Abstract — In order to study the development of post-irradiation cardiac dysfunction, we irradiated the precordia of 18 adult beagle dogs with 30, 60 and 100 Gy of Co-60 photons, and measured cardiac histology, electrocardiograms, Tc-99 pyrophosphate cardiac tissue distribution, and serial left ventricular ejection fraction (LVEF). Although the electrocardiograms and tissue distribution of Tc-99m were unaffected by these dose levels, the LVEF was reduced by day 58 for all the irradiated dogs. The delay in the onset of cardiac function impairment parallels the delay in the onset of fibrosis in irradiated hearts.

UDC: 616.11-001.28:616.12-073.97

Key words: heart-radiation effects, heart function tests, dogs

Orig. sci. paper

Radiol. Iugosl. 22 (2) 171—174, 1988

Uvod — Zbog velikog broja bolesnika kojima se zrači i srce zbog tumora torakalnih organa, kao i onih kojima je izolirano ozračeno srce zbog nuklearnih incidenata (6), povećava se interes za učinak zračenja na srce. Iako su ranija istraživanja ukazivala na relativnu rezistenciju srca na zračenje (12), već postoji dokaz oštećenja srca što je povezano s dozom zračenja, kako u ljudi tako i u pokusnih životinja. Ranija istraživanja (9, 11) u pasa koji su ozračeni X zrakama dozama od 50 do 200 Gy, pokazala su kao učinak popuštanje srca, perikarditis, smetnje provođenja u klijetci, fokalne nekroze i fibrozu srca. Kasnija istraživanja (3) u pokusima na kunićima pokazala su razvoj akutnog pankarditisa nakon čega je slijedio period latencije, pa eventualno progresivna fibroza.

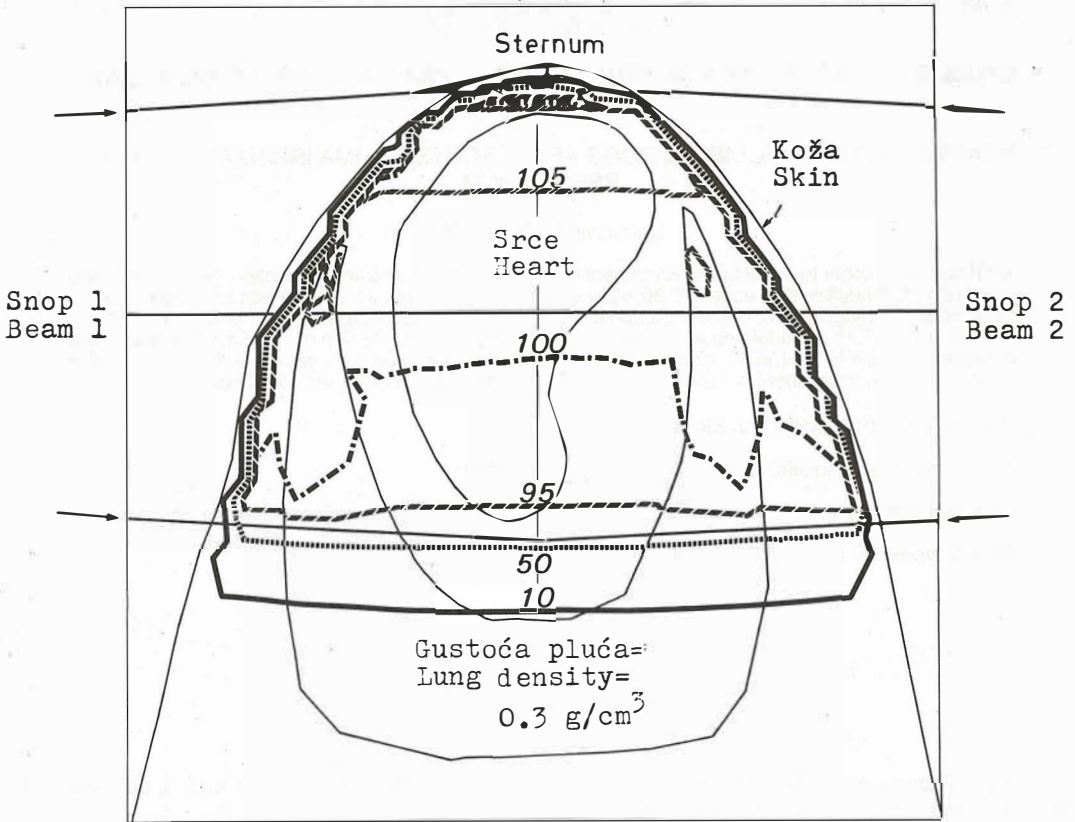
U prikazu komplikacija srca nastalih nakon zračenja toraksa bolesnicima sa zloćudnim tumorima u psima, u jednom radu (1) ustanovljen je perikarditis, mitralna regurgitacija, smetnje provođenja podražaja u lijevoj klijetci, i nekroza miokarda. Novija istraživanja frakcije ejeckije lijeve klijetke (4, 5) u bolesnika kojima je prethodno ozračen prsni koš zbog Hodgkinove bolesti, pokazala su smanjenje tog parametra u naporu i u mirovanju. U ovom radu analizirali smo učinke lokalnog ozračivanja srca u pasa, s ciljem da ocijenimo da li se sniženje frakcije ejeckije zračen-

jem, događa u akutnoj ili kroničnoj postiradijacijskoj fazi.

Metode — Svi su pokusi provedeni na brakiracpsima mužjacima, koji su dobivali standardnu laboratorijsku hranu i vodu ad libitum. Od ukupno 18 pasa, učinjene su tri skupine, koje su ozračene tako da je doza iznosila 30, 60 i 100 Gy gama zraka, koje su usmjerene na prekordij pomoću Theratrona-80 Co-60 teleterapijske jedinice. Širina bila je ograničena glavnim crtama prekordija, a dozimetrija zračenja učinjena je u jedne od pokusnih životinja.

Izodozne linije (slika 1.) učinjene su koristeći plansko elektroničko računalo za liječenje, iz Medicinskog centra Bethesda, Maryland, SAD. Pomoću te metode, uniformnosti doze zračenja srca bile su $\pm 5\%$, i glavni dijelovi pluća bili su izvan rubova direktnog ozračivanja.

Studije funkcije srca učinjene su prije zračenja, zatim 7, 21, 30, 50 i 58-og dana, kao i 70-og dana nakon zračenja. Scintigrafija miokarda pomoću Tc-99m pirofosfata učinjena je prije zračenja, zatim 2-og i 12-og dana nakon zračenja u pasa koji su dobili 30 i 60 Gy Co-60 dozu fotona. Psi koji su dobili Tc-99m pirofosfat žrtvovani su (neki) 2-og i 12-og dana nakon zračenja i analizirana su tkiva srca, pluća, aorte i plućne arterije. Tc-99m aktiv-



Slika 1 — Obostrano zračenje polja srca. Izodozne krivulje ozračenog prekordija pasa. Intenzitet je prikazan kao postotak maksimalne doze za srce.

Fig. 1 — Bilateral irradiation field of the heart. Isodose curves of irradiated canine precordium. The intensities are represented as percent of the maximum dose received by the heart.

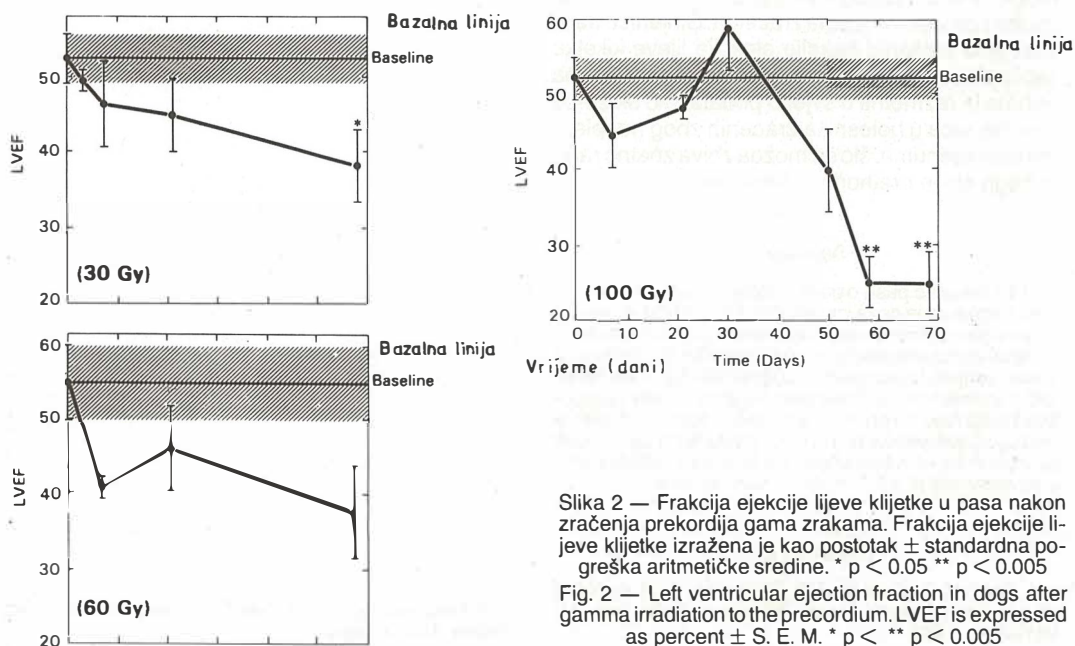
nost označena je kao postotak doze na gram tkiva. Tkiva su također analizirana histološki pomoću svjetlosne mikroskopije, i svim psima snimljen je jedan prekordijalni odvod (V_5). Za statičku analizu korišten je Studentov-t test.

Rezultati — U svih pasa, nakon zračenja elektrokardiogrami nisu pokazivali odstupanja od normale. Scintigrafski nalazi srca u pasa nakon zračenja, analizirani pomoću Tc-99m pirofosfata, nisu pokazivali porast aktivnosti. Brojenje gama brojačem uzoraka uzetih iz klijetki, pretklijetki i papilarnog mišića, nije se statistički značajno razlikovalo od vrijednosti u kontroli (nalazi u istih pasa prije zračenja) (tabela 1.). Frakcija ejeckije lijeve klijetke u pasa koji su ozračeni tako da je doza iz-

nosila 30, 60 i 100 Gy fotona, prikazana je u slici 2. Frakcija ejeckije u pasa koji su ozračeni s dozom od 30 Gy smanjivala se postepeno do 58-og dana, u kojem je vremenu iznosila $38.2 \pm 4.9\%$ u usporedbi s bazalnim vrijednostima od $52.5 \pm 3.4\%$ ($p < 0.05$). Psi koji su ozračeni s dozom 60 Gy Co-60 fotonima pokazivali su sličnu tendenciju snižavanja frakcije ejeckije 7-og i 21-og dana nakon zračenja, dostigavši 58-og dana vrijednosti $37.3 \pm 6.2\%$. To sniženje nije bilo statistički značajno. Psi koji su ozračeni s dozom od 100 Gy Co-60, nisu se u tom parametru razlikovali od bazalnih vrijednosti do 50-og dana, kada se frakcija ejeckije lijeve klijetke snizila na $39.8 \pm 5.4\%$ ($p < 0.05$). Dalje sniženje tog parametra zabilježeno je 58-og dana ($25.0 \pm 3.3\%$, $p < 0.005$) i 70-og dana ($25.0 \pm 4.2\%$, $p < 0.005$).

Regija Region	Doza zračenja Radiation dose		
	0 Gy (n = 5)	30 Gy (n = 4)	60 Gy (n = 12)
Lijeva pretklijetka Left atrium	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.9 ± 0.2
Desna pretklijetka Right atrium	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.0
Lijeva klijetka Left ventriculium	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.7 ± 0.0
Desna klijetka Right ventriculium	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.6 ± 0.0
Apeks Apex	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.7 ± 0.0
Septum Septum	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.7 ± 0.0
Papilarni mišić Papillary muscle	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.0
Aorta Aorta	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.0
Plućna arterija Pulmonary artery	0.8 ± 0.1	1.9 ± 0.3	1.3 ± 0.2
Lijevo pluće Left lung	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.0	1.2 ± 0.1
Desno pluće Right lung	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.0

Tabela 1 — Raspodjela Tc-99m u tkivima (% doze na g tkiva x 10³, aritmetička sredina ± standardna pogreška)
Table 1 — Tissue distribution of Tc-99m (% dose/g tissue x 10³, AM ± SD)



Slika 2 — Frakcija ejeckije lijeve klijetke u pasa nakon zračenja prekordija gama zrakama. Frakcija ejeckije lijeve klijetke izražena je kao postotak ± standardna pogreška aritmetičke sredine. * p < 0.05 ** p < 0.005
Fig. 2 — Left ventricular ejection fraction in dogs after gamma irradiation to the precordium. LVEF is expressed as percent ± S. E. M. * p < ** p < 0.005

Rasprava — Brojni su autori pokušali korelirati dozu zračenja srca sa specifičnim patološkim lezijama. Premda neki (8) nisu našli detektabilnu leziju u pasa koji su ozračeni s dozom 50—100 Gy fotoni, drugi su (9) opazili perikarditis i fokalne nekroze srca u pasa ozračenih s dozom od 50—70 Gy. Neki su autori (3,10) opazili prolaznu difuznu infiltraciju neutrofilima i histiocitima između 6 i 48 sati nakon ozračivanja kuniča s dozom od 20—90 Gy X zraka.

Ti su autori također opazili latentni period u trajanju od 48—70 dana, u kojem vremenu nije bila prisutna patološka lezija, nakon čega je slijedila progresivna difuzna fibroza miokarda. U granicama od 135—380 Gy, više je autora zabilježilo umjerenu do tešku nekrozu miokarda (2, 3, 8) i mišićnu degeneraciju (7).

U ovom radu istraživali smo vremensku krivulju razvoja promjena funkcije srca u pasa koji su ozračeni s Co-60 gama zrakama. Pri svim trima dozama koje su bile iste kao u radu Fajardo i sur. (3), nisu zabilježena statistički značajna sniženja frakcije ejeckije lijeve klijetke, sve do vremena od 58—70-og dana, kada su zabilježena značajna oštećenja funkcije srca. Čini se, prema tome, da postoji bliska podudarnost između trajanja perioda latencije, koji prethodi smanjenju frakcije ejeckije lijeve klijetke, i perioda latencije koji prethodi razvoju fibroze u srcima ozračenih kuniča. Premda je smanjenje funkcije srca često uvjetovano strukturnim oštećenjima srca, sniženje frakcije ejeckije lijeve klijetke u ovom pokusu na psima, moglo bi se zbiti zbog kasnije difuzne fibroze srca, osobito pri višim dozama zračenja. Činjenicu da je značajno sniženje frakcije ejeckije lijeve klijetke zabilježeno 58-og dana u pokusu na životinjama trebalo bi razmotriti u svjetlu podataka o sniženju funkcije srca u bolesnika zračenih zbog neoplazmi medijastinuma, što se možda zbiva znatno ranije nego što je prethodno izviješteno.

Sažetak

U 18 brakirac pasa ozračili smo prekordij s Co-60 fotoni tako da je doza iznosila 30, 60 i 100 Gy, da bismo ocijenili promjene funkcije srca nakon zračenja. Analizirali smo elektrokardiogram, raspodjelu Tc-99 pirofosfata u srcu serijski, frakciju ejeckije lijeve klijetke, kao i histološke promjene srca. Elektrokardiogrami i tkivna raspodjela Tc-99 nisu bili promijenjeni pri tim dozama. Frakcija ejeckije lijeve klijetke bila je smanjena 58-og dana u svih ozračenih pasa. Kasni učinak na promjenu funkcije srca u povezanosti je s fibrozom ozračenog srca.

Literatura

1. Cohn K. E., Stewart J. R., Fajardo L. F. et al.: Heart disease following radiation. *Medicine (Baltimore)* 46: 281—289, 1967.

2. Davis K. S.: Intrathoracic changes following X-ray treatment: A clinical and experimental study. *Radiology* 44: 335, 1945.

3. Fajardo L. E., Stewart J. R.: Experimental radiation-induced heart disease: I. Light microscopic studies. *Am. J. Path.* 59: 299—315, 1970.

4. Gomez G. A., Park J. J., Panahon A. M. et al.: Heart size and function after radiation therapy to the mediastinum in patient with Hodgkin's disease. *Cancer Treat. Rep.* 67: 1099—1103, 1983.

5. Gottdiener J. S., Katin M. J., Borer J. S. et al.: Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation. *N. Engl. J. Med.* 308: 569—572, 1983.

6. Karus J. S., Stanbury J. P.: Fatal radiation syndrome from an accidental nuclear excursion. *N. Engl. J. Med.* 272: 755—761, 1965.

7. Michaelson S. M., Schreiner B. Jr., Hansen C. L. Jr. et al.: Cardiopulmonary changes in the dog following exposure to X-rays. University of Rochester Atomic Energy Project UR—596. Rochester, NY, 1961, pp. 16.

8. Moss A. J., Smith D. W., Michaelson S. et al.: Radiation induced acute myocardial infarction in the dog. University of Rochester Atomic Energy Project UR—625. Rochester, NY 1963, pp. 23.

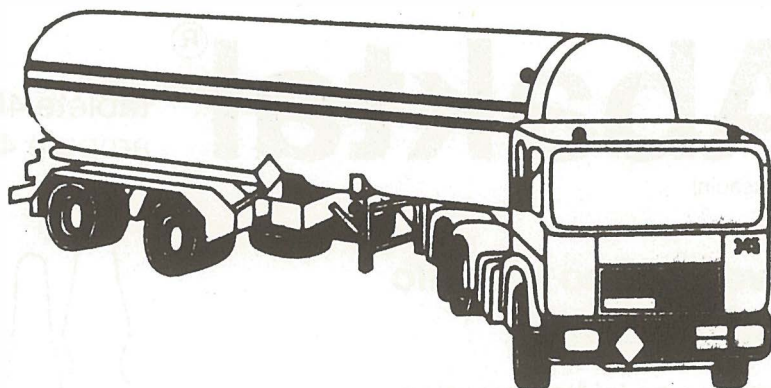
9. Philips S. J., Reid J. A., Rugh R.: Electrocardiographic and pathologic changes after cardiac X-irradiation in dogs. *Am. Heart J.* 68: 524—533, 1964.

10. Stewart J. R., Fajardo L. E.: Radiation-induced heart disease: Clinical and experimental aspects. *Radiol. Clin. N. Am.* 9: 511—531, 1971.

11. Stone H. L., Bishop V. S., Guyton A. C.: Progressive changes in cardiovascular function after unilateral heart irradiation. *Am. J. Physiol.* 206: 289—293, 1964.

12. Warren S.: Effect of radiation on normal tissue. VI. Effects of radiation on the cardiovascular system. *Arch. Pathol.* 34: 1070—1079, 1942.

Adresa autora: Doc. dr Zijad Duraković, Interna klinika Rebro, 41000 Zagreb.



***PREVAŽAMO.
PO VSEH
CESTAH EVROPE.
ŽE OD 1947.***

PETROL

transport ilirska bistrica



Prvi kinolonski antibiotik v Jugoslaviji

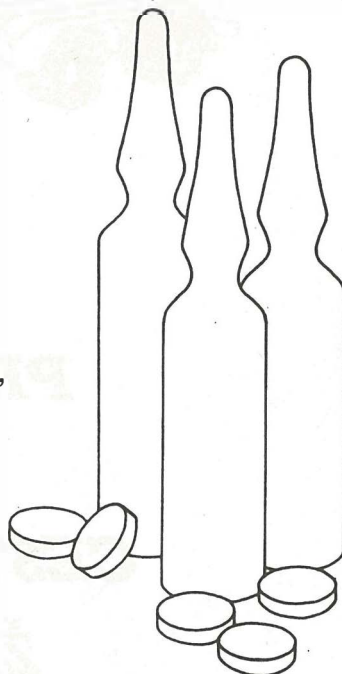
Abaktal[®]

(pefloksacin)

tablete 400 mg
ampule 400 mg

Novo, močno zdravilo proti okužbam

- dajemo ga lahko peroralno in parenteralno
- učinkuje pri okužbah, nevarnih za življenje, kadar so povzročitelji bolnišnični sevi, odporni proti več zdravilom
- dobivajo ga lahko bolniki, ki so preobčutljivi za peniciline in cefalosporine
- spričo ugodne farmakokinetike ga lahko dajemo dvakrat na dan
- bolniki ga zelo dobro prenašajo



Kontraindikacije

Zdravila ne dajemo pri preobčutljivosti za kinolone, nosečnicam, doječim materam, otrokom, mlajšim od 15 let, ter ljudem s pomanjkanjem glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze.

Previdnostni ukrepi

Bolniki naj se med zdravljenjem s pefloksacinom ne sončijo zaradi možne fotosenzibilizacije. Bolnikom s hujšo jetrno boleznijo prilagodimo dozo pefloksacina.

Neželeni učinki

Prebavne motnje, bolečine v mišicah in (ali) vezivnem tkivu, fotosenzibilizacija, nevrološke motnje (glavobol, nespečnost), trombocitopenija (pri velikih dozah 1600 mg na dan).

Doziranje in uporaba

Povprečna dnevna doza za odrasle in otroke nad 15 let je 800 mg. Peroralno dajemo dvakrat na dan po 1 tableto po jedi. Parenteralno dajemo pefloksacin v počasni intravenski infuziji, eno uro. Vsebino ampule s 400 mg pefloksacina razredčimo z 250 ml 5-odstotne glukoze. Infundiramo dvakrat na dan. Največja dnevna doza je 8 mg na kg telesne mase. Pri hudi jetrni insuficienci dajemo pefloksacin samo enkrat na dan (ikterus), enkrat na 36 ur (ascites) ali enkrat na 48 ur (ikterus in ascites).

 **lek tovarna farmaceutskih in
kemičnih izdelkov, n.sol.o.
Ljubljana**

REPEATED IRRADIATIONS CHANGE THE SENSITIVITY OF ANIMAL CELLS TO ALKYLATING AGENTS

Osmak M.

Abstract — Chinese hamster V79 cells were irradiated daily with 0.3 Gy of gamma rays, five times per week through 12 weeks. After the fractionated regimen was completed, i. e. when the cells had accumulated total dose of 18 Gy, the survival of these cells was examined after irradiation with single high doses (2—10 Gy) of gamma rays, or treatments with N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine (MNNG) or cis-dichlorodiammine platinum (DDP). The results show that cells preirradiated with repeated doses of gamma rays become resistant to MNNG but sensitive to DDP as compared to control cells. These cells exhibited the same sensitivity to single doses of gamma rays as the control cells. The knowledge on sensitivity changes of preirradiated cells to subsequent treatment with additional DNA damaging agents is important not only from the basic scientific point but may be also of clinical interest if supported with more data obtained with higher doses of irradiation and on in vivo systems.

UDC: 611-018.1-001.28-085

Key words: cells-radiation effects, gamma rays, alkylation agents**Orig. sci. paper****Radiol. Jugosl.** 22 (2) 177—180, 1988

Introduction — Ionizing radiation has been known a long time as a mutagenic and carcinogenic physical agent in various in vivo and in vitro systems. Almost forty years ago it was observed, that fractionation of the total x-ray dose results in enhancement of cell survival (6). This sparing effect was attributed to repair of sublethal damage taking place during the intervals between two dose fractions. The sparing effect of low LET radiations was also demonstrated for mutation induction (1, 4) and neoplastic transformation (10, 11, 17, 26). In these and related experiments higher total doses were usually used, which significantly decreased cell survival. In the last decade, however, the interest has been focused on the effect of low doses of ionizing radiation (7, 27, 28).

Many experiments were done which examined the interaction of irradiation and other agents which produce cell damage, like chemical agents, increased temperature, different antibiotics etc. In these studies, in vitro and in vivo systems were treated with radiation and other agents simultaneously or with relatively short time intervals between them. There are not so many data on radiation and other agents with longer intervals between these treatments (8, 18). Especially lacking are the data obtained with low, repeated doses of ionising radiation followed by treatment with

other agents. These data are interesting not only from the basic scientific point, but are also important because of their significance in risk estimates.

The aim of this study was to examine if the cells, which have been irradiated with low repeated doses of gamma rays during a long time period, change their sensitivity to unrelated DNA damaging agent. Two alkylating agents were chosen: N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine (MNNG) and cis-dichlorodiammine platinum (DDP) with the concentration ranges 0.5—2.5 μM and 10—50 μM , respectively.

Materials and methods — Cell culture: chinese V79 cells were grown in modified alpha-MEM medium supplemented with 10 per cent of foetal calf serum and antibiotics (9). The cells were grown at 37°C in a humid atmosphere containing 2 per cent CO₂.

Gamma irradiation — Daily irradiation: Gammacell 220 (Atomic Energy of Canada Ltd.) was used for irradiation. The cells were irradiated daily with 0.3 Gy of gamma rays, five times per week, during 12 weeks; the dose rate was 4.33 Gy/min. The cells were irradiated while attached to Petri-dishes. They were kept in exponential phase of growth by replating three times per week.

Drug treatment: cells were seeded depending on the treatment schedule, $3 \times 10^2 - 1 \times 10^4$ cells per Petri dish. The following day they were washed twice with medium lacking serum and then medium containing DDP ($10-50 \mu\text{M}$) was added to cells for 60 min. After that the cultures were washed twice with medium and incubated for 7-10 days in complete growth medium. The same procedure was used with MNNG, except that this agent was added directly in to the growth medium in concentration $0.25-2.5 \mu\text{M}$.

Survival assay: when fractionation regimen was completed i. e. after the cells had accumulated total dose of 18 Gy, the sensitivity of these cells (designated V79- γ) to three DNA damaging agents was examined. The cells were plated for colony assay at appropriate concentration on the same day when receiving previously the last dialy fraction of gamma rays. The following day they were irradiated with single, high doses of gamma rays (2-10 Gy) or treated with MNNG or DDP. After 7-10 days the colonies were stained and survival calculated. Control and preirradiated V79- γ cells were treated in the same way on the same day. For each dose of gamma rays and each drug concentration three samples were treated identically in one experiment. Each experiment was repeated twice.

Results — The sensitivity of gamma preirradiated or control cells to single doses of rays, MNNG or DDP is presented in Tables 1-3.

Table 1 shows the sensitivity of control and gamma preirradiated cells to single doses of gamma rays. It is evident that there is no difference in sensitivity of these cells to gamma rays.

Gamma rays dose (Gy)	V79- γ cells (survival %)	V79 control cells (survival %)
2.0	90.18±0.24	89.58±0.33
4.0	67.22±3.87	65.84±1.45
6.0	32.15±2.55	30.01±0.98
8.0	12.13±1.72	11.08±2.13
10.0	5.12±0.66	4.71±0.41

Table 1 — Survival of Chinese hamster gamma preirradiated V79- γ cells and control V79 cells after irradiation with gamma rays

MNNG concentration (μM)	V79- γ cells (survival %)	V79 control cells (survival %)
0.5	65.82±5.08	49.77±5.67
1.0	32.48±3.84	21.83±1.22
1.5	15.52±4.17	10.23±1.85
2.0	7.64±0.26	4.57±0.15
2.5	4.72±0.27	2.08±0.23

Table 2 — Survival of Chinese hamster gamma preirradiated V79- γ cells and control V79 cells following the treatment with MNNG

Table 2 shows sensitivity of control and gamma preirradiated cells to MNNG. The results show that owing to daily irradiation the cells become resistant to MNNG.

The opposite results were obtained with DDP: gamma preirradiated cells exhibited increased sensitivity to this drug (Table 3).

DDP concentration (μM)	V79- γ cells (survival %)	V79 control cells (survival %)
10	52.82±4.67	57.99±0.50
20	23.89±0.98	30.50±1.94
30	10.93±2.76	15.80±0.27
40	4.52±0.46	8.52±0.31
50	2.29±0.16	4.62±0.14

Table 3 — Survival of Chinese hamster gamma preirradiated V79- γ cells and control V79 cells following the treatment with DDP

Discussion — The lesions formed in DNA after ionising radiation are mainly strand breaks. While single strand breaks are repaired very fast and with great fidelity in genetical code (5, 13, 16), double strand breaks are repaired more slowly (3, 23). In the later case the restitution process is less efficient, and it may cause the disturbance in genetical code leading to somatic mutations (22). The experimental data support the hypothesis that unrepaired double strand breaks are the cause of death in irradiated cells (21).

The doses used in this study for dialy irradiations are very low: only the doses higher than 1 Gy of gamma rays, given as a single exposure, could affect the cell survival. Also, since the cells were irradiated daily approximately at the same time, 24-hour interval between daily fractions should be long enough to allow for completion of repair of lesions induced by radiation (19). As it was expected, the preirradiated cells exhibited the same sensitivity to single doses of ionizing radiation as the control cells. In contrast, however, the sensitivity of preirradiated cells did change to subsequent treatments with alkylating agents.

Alkylating agents are widely studied. It is known that the major mutagenic lesion produced by agents like MNNG are O⁶-methylguanine, causing GC → AT transition during the replication (14). The enzyme responsible for repair of these lesions is O⁶-methyl guanine transferase (O⁶MT) (for review see ref. 29). The lethal lesion for the major part of the cytotoxic effects of methylating agents is 3-methyl adenine, which can be repaired by DNA glycosylase (15). The lethal lesions produced in DDP treated cells are mainly DNA-DNA cross links (for review see ref. 20)

Recently published in vitro studies indicate, that cross-resistance among some of the alkylating

agents is very low, while for others partial cross-resistance may occur (25). Also it was discovered that multidrug resistance in mammalian cells to different classes of DNA damaging agents was associated with amplification and expression of certain genes (24).

At the moment, the exact mechanism responsible for the changes in sensitivity observed in this study is not clear. Possibly, the changes in activity of proteins activated after environmental insults may be of relevance. Namely, it was found that activity of O^6 MT in mammalian cells was enhanced *in vitro* after various treatments like gamma irradiation, ultraviolet light, heat treatment, treatment with DDP or bleomycin (12). There was no apparent relationship between the type of initial DNA damage and the enhancement of the O^6 -methyltransferase activity, although the implication of the DNA breaks enzymatically produced during the repair of these lesions is also possible. Maybe the activity of different enzymes involved in the repair of DNA lesions are modified by the syntheses of specific proteins, accompanied by transcription and translation of genes, which occur after cell-insult. This hypothesis however, has to be investigated more in detail.

These results open interesting possibilities for clinical application. Alkylating agents like melphalan, busulfan, cis-dichlorodiammine platinum, N,N'-bis (2-chloroethyl)-N-nitrosourea etc. represent one of the most important classes of antitumor agents (2). The aim of the curative treatment of the tumors is to eradicate essentially all the neoplastic stem cells. By giving the patients after radiotherapy the alkylating or other DNA damaging agents, to which preirradiated cells are hypersensitive, the irradiated cells (mainly tumor cells) could be selectively killed. In this way the efficiency of such combined radio and chemotherapy might be improved. But before that, much more data are needed, especially those obtained with human cell lines and higher irradiation doses.

Conclusions — The cells exposed prior to low, repeated doses of gamma rays change their sensitivity to additional treatment with alkylating agents: they become resistant to MNNG and sensitive to DDP. These data which indicate that repeated irradiation changes the sensitivity of cells to subsequent treatment with alkylating agents are important not only from the basic scientific point of view but may be also of clinical interest.

Sažetak

Ponavljano zračenje animalnih stanica mijenja njihovu osjetljivost na alkilirajuće agense

Stanice kineskog hrčka V79 zračene su gama zrakama dnevnom dozom od 0,3 Gy, pet puta tjedno tokom 12 tjedana. Nakon završenog dnevnog ozračivanja, to jest kad su stanice akumulirale ukupnu dozu od 18 Gy, ispitana je senzitivnost ovih stanica na akutne visoke doze (2—10 Gy) gama zračenja, te na tretmane sa N-metil-N'-nitro-nitrozogvanidinom (MNNG) ili cis-dikloro diamin platinom (DDP). Rezultati su pokazali, da su stanice koje su bile zračene malim opetovanim dozama gama zraka postale rezistantne na MNNG, ali osjetljive na DDP u usporedbi sa kontrolnim stanicama. Ove stanice bile su jednako osjetljive na akutne doze gama zrake kao i kontrolne stanice. Saznanje, da prethodno ozračivanje mijenja osjetljivost stanica na DNK oštećujuće agense zanimljivo je ne samo sa stanovišta bazičnih ispitivanja već i zbog mogućeg značaja u kliničkoj primjeni (ukoliko se rezultati potvrde na *in vivo* sistemima i uz više doze zračenja).

References

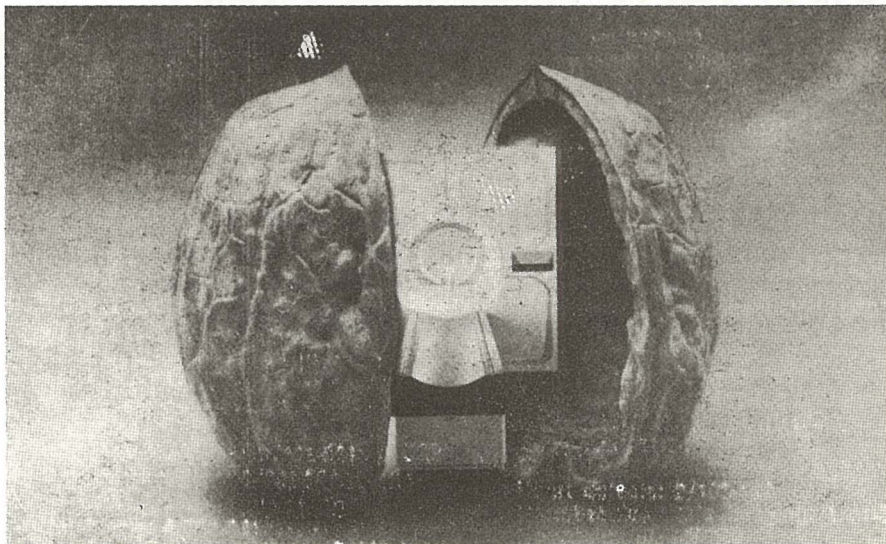
1. Asquith J. C.: The effect of dose fractionation on gamma-radiation induced mutations in mammalian cells. *Mutat. Res.* 43: 91—100, 1977.
2. Colvin M.: The alkylating agents. In: *Pharmacological principles of cancer treatment* (Chabner B. ed.), Saunders Philadelphia 1982 (276—306).
3. Corry P. M., Cole A.: Double strand rejoining in mammalian DNA. *Nature New Biology* 245: 100—101, 1973.
4. Davies D. R., Wall E. T.: Induced mutations at the V_{β} locus in *Trifolium repens*. Radiations below the additive base lines by fractionated doses of gamma radiation. *Genetics* 46: 787—798, 1961.
5. Dougle D. L., Gillepsie C. J., Chapman J. D.: DNA strand breaks, repair, and survival in x-irradiated mammalian cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 73: 809—812, 1976.
6. Elkind M. M., Sutton H.: X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. *Nature* 184: 1293—1295, 1959.
7. Feinendegen L. E., Mühlensiepen H., Lindber C., Marx J., Porschen W., Booz J.: Acute and temporary inhibition of thymidine kinase in mouse bone marrow cells after low-dose exposure. *Int. J. Radiat. Biol.* 45: 205—215, 1984.
8. Frank J. P., Williams J. R.: X-ray induction of persistent hypersensitivity to mutation. *Science* 216: 307—308, 1982.
9. Han A., Elkind M. M.: Ultraviolet light and x-ray damage interaction in Chinese hamster cells. *Rad. Res.* 74: 88—100, 1978.
10. Han A., Elking, M. M.: Transformation of mouse C3H/10T1/2 cells by single and fractionated doses of x-rays and fission-spectrum neutrons. *Cancer Res.* 39: 123—130, 1979.
11. Hill C. K., Han A., Buonaguro F., Elkind M. M.: Multifractionation of ^{60}Co gamma-rays reduces neoplastic transformation *in vitro*. *Carcinogenesis* 5: 193—197, 1984.
12. Lefebvre P., Laval F.: Enhancement of O^6 -methyltransferase activity induced by various treatments in mammalian cells. *Cancer. Res.* 46: 5701—5705, 1986.
13. Lennartz M., Coquerelle T., Hagen U.: Modification of endogroups in DNA strand breaks of irradiated thymocytes during early repair. *Int. J. Radiat. Biol.* 28: 181—185, 1975.
14. Karran P., Lindahl T.: Quantitation of the adaptive response to alkylating agents. *Nature* 280: 74—76, 1979.

15. Karran P., Hjelmgren T., Lindahl T.: Induction of a DNA glycosylase for N-methylated purines is part of the adaptive response to alkylating agents. *Nature* 296: 770—773, 1982.
16. Koval T. M., Hart R. W., Myser W. C., Hink W. F.: DNA single strand-break (SSB) repair in cultured insect and mammalian cells after x-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 35: 183—188, 1987.
17. Miller R., Hall E. J.: X-ray dose fractionation and oncogenic transformations in mouse embryo cells. *Nature* 272: 58—60, 1978.
18. Mùch-Petersen B., Frenz G.: X-ray and UV-radiation sensitivity of circulating lymphocytes in multiple epidermal cancer in relation to previous radiation exposure. *Rad. Res* 103: 432—440, 1985.
19. Ngo F. Q. H., Youngman K., Suzuki S., Koumoudouros I., Iliakis G.: Evidence for reduced capacity for damage accumulation and repair in plateau-phase C3H 10T1/2 cells following multiple-dose irradiation with gamma rays. *Radiat. Res.* 106: 380—395, 1986.
20. Nias A. H. W.: Review: Radiation and platinum drug interaction. *Int. J. radiat. Biol.* 48: 297—314, 1985.
21. Radford I. R.: Evidence for a general relationship between the induced level of DNA double-strand breakage and cell-killing after x-irradiation of mammalian cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 49: 611—620, 1986.
22. Resnick M. A.: The induction of molecular and genetic recombination in Eucaryotic cells. In: *Advances in Radiation Biology* (Lett J. T. and Adler H. Ed.) Academic Press, N. Y., 1979 (175—218).
23. Sawada S., Okada S.: Effects of BudR-labelling on radiation-induced DNA breakage and subsequent rejoining in cultured mammalian cells. *Int. J. radiat. Biol.* 21: 599—602, 1972.
24. Scotto K. W., Biedler J. L., Melera P. W.: Amplification and expression of genes associated with multidrug resistance in mammalian cells. *Science* 232:751—755, 1986.
25. Teicher B. A., Cucchi C. A., Lee J. B., Flatow J. L., Rosowsky A., Frei II E.: Alkylating agents: In vitro studies of cross-resistance patterns in human cell lines. *Cancer Res.* 46: 4379—4383, 1986.
26. Terzaghi M., Little J. B.: X-radiation induced transformation in C3H mouse embryo-derived cell line. *Cancer Res.* 36: 1367—1374, 1976.
27. Van Buul P. P. W., Richardson J. F., Goudzwaard J. H.: The induction of reciprocal translocations in Rhesus monkey stem-cell spermatogonia: Effects of low doses and low dose rates. *Rad. Res.* 105: 1—7, 1986.
28. Wun L. L. W., Shafer R. H.: Structural changes in mammalian cell DNA induced by low dose x-ray damage and subsequent postirradiation incubation in the presence and absence of caffeine. *Rad. Res.* 90: 310—320, 1982.
29. Yarosh D. B.: Review: The role of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in cell survival, mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat. Res.* 145: 1—16, 1985.

Aknowledgements: The author aknowledges the excellent technical assistance of Mrs. M. Folić and Lj. Krajčar. She is also grateful to Dr. M. Korbek for reviewing the manuscript.

Author's address: Dr Maja Osmak, OOUR Eksperimentalna biologija i medicina, Institut »Ruđer Bošković«, Bijenička cesta 54, 41000 Zagreb.

SIEMENS



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

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

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

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

Siemens AG

Medical Engineering Group
Henkestraße 127,
D-8520 Erlangen

Banex

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

Banex-Meditehna

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

MIACALCIC[®]

(CALCITONIN-SANDOZ)

Calcitonin, hormon iz C-ćelija štitnjače, sprečava aktivnost osteoklasta, odgovornih ćelija za razgradnju kostiju. On izaziva smanjenje mobilizacije kalcijuma iz kostiju i time sniženje povišenog nivoa kalcijuma u krvi.

Terapeutska primjena
Miacalca-a zasniva se na njegova
tri osnovna dejstva:

- antiosteolitično dejstvo
- hipokalcemično dejstvo
- analgetično dejstvo

Do sada su poznata klinička iskustva
kod slijedećih oboljenja:

- akutna hiperkalcemija
- Morbus Paget
- Morbus Sudeck (algodistrofija)
- metastaze u kostima, praćene bolovima u kostima i hiperkalcemijom
- osteoporoza naročito akutno liječenje kod fraktura

Csobine Miacalcic-a:

- potpuno sintetski:
bez onečišćenja, konstantna aktivnost
- rastvor gotov za upotrebu
- za sva parenteralna davanja:
i. m., s. c., i. v., i. v.-infuzija

SANDOZ

BIOLOGICAL EFFECTS OF ULTRASOUND (U. S.) EMPLOYMENT FOR DIAGNOSTIC PURPOSES: HISTOCHEMICAL INVESTIGATION ON RAT LIVER ENZYMES

Cardinale A., Lagalla R., Tessitore V.

Abstract — Experimental investigation on biological effects exerted by U. S. on rat liver enzyme systems is reported. Changes undergone by oxydizing and lysosomal enzyme were studied. Lysosome enzyme activity increases in rats sacrificed 24h after U. S. exposure, while oxydizing enzyme activity was found to be altered in rats sacrificed 4 weeks after U. S. exposure for 80" and 160".

UDC: 612.351.11:534-8

Key words: liver function tests, rats, ultrasonics, lysosomes, enzymes

Orig. sci. paper

Radiol. lugosl. 22 (2) 183—185, 1988

Introduction — Experimental research in ultrasonology has been focussed on investigating biological effects of U. S.: knowledge of such effects is of the utmost importance, considering the widespread employment of echographic techniques for diagnostic purposes (1, 9). Our research group has already given important contributions and investigated morphological and structural changes in rat liver parenchyme by increasing duration of U. S. exposure (2, 3, 6, 7, 8, 11, 12, 17). Progressive formation of vacuoles has been shown to occur in experiments in which cells were exposed to U. S. for up to 80". If duration of exposure was made to last for 160" to 500", cytoplasmic depletion was shown to ensue, as well as actual cytolysis and nuclear piknosis. Findings were practically unchanged if microscopic observation was carried out 4 or 8 weeks after U. S. exposure, although repair neogenesis of connective tissue could be observed.

Occurrence of parenchymal injury is confirmed by determination of biochemical markers of liver cell cytolysis, such as GOT and gamma-GT and by reduced ability to incorporate H^3 -thymidine, as evaluated according to the technique by Munro and Flech (4, 5) using liver homogenates. We therefore decided to check whether morphological and structural changes were associated with

changes of kinetics and behaviour of oxydizing and lysosome enzyme systems in rat liver.

Results of our experiments on oxydizing enzymes — siccinate dehydrogenase (SDH) and isocitrate dehydrogenase (ISD) — and lysosome enzymes — acid phosphatase (AP)—are reported.

Materials and methods — 24 Wistar albino rats (average weight: 200g) were subdivided into two groups of 12 animals each. The first group was exposed to U. S. for 80", the second one for 160". Rats of each group were then further subdivided into three subgroups of four animals each. Animals of the latter subgroups were then sacrificed at various times after U. S. exposure. i. e. 1h, 24h and 4 weeks.

Rats were laparotomized and liver parenchyme was thus collected. Liver parenchyme fragments were fixed in formol CA and frozen in cryostat. Sliced samples were stained using appropriate histological techniques. U. S. beam was characterized by pulsed U. S. emission (1000 pulses/sec), 3.5 MHz frequency and 10mW/cm² intensity.

Results — Microscopic analysis of acid phosphatase showed a slight increase of total lysosome enzyme activity to occur in rats sacrificed 24h after 80" and 160". U. S. exposure. Enzy-

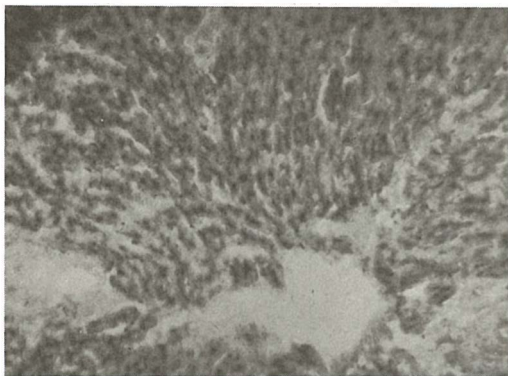


Fig. 1 — Diffused lysosome enzyme hyperactivity (acid phosphatase) in a rat sacrificed 24h after U. S. exposure for 160".

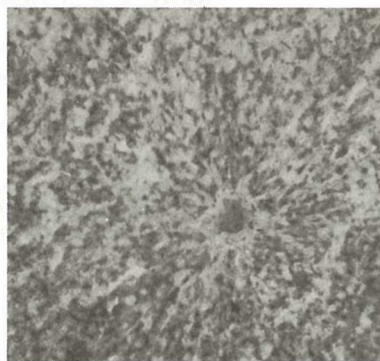


Fig. 2 — Lysosome enzymes (acid phosphatase) show normal patterns in a rat sacrificed 4 weeks after U. S. exposure for 160".

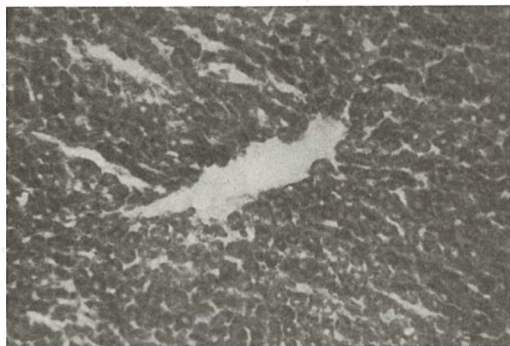


Fig. 3 — Normal periportal location of oxidizing enzymes (SDH) in a rat sacrificed 24h after U. S. exposure for 160".

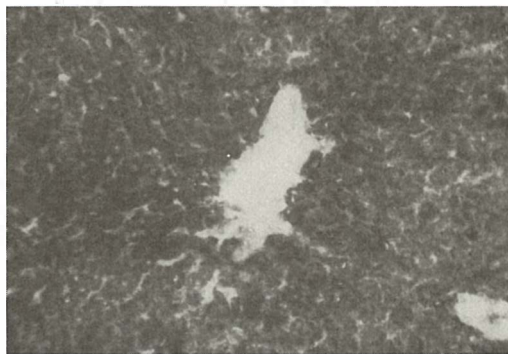


Fig. 4 — Holoblobular distribution of SHD with non-homogeneous enzyme staining in a rat sacrificed 4 weeks after U. S. exposure.

me activity was shown to return to normal levels in rats sacrificed 4 weeks after U. S. exposure. Periportal microgranular activity, which is typical of lysosome enzymes under normal conditions, was shown to persist both in animals sacrificed soon after U. S. exposure and in those sacrificed 4 weeks after U. S. exposure. Investigation of oxidizing enzymes (SDH and ISD) showed enzyme activity to be within normal range and to maintain periportal location in animals exposed to U. S. for 80" and 160", and sacrificed 1h or 24h after U. S. exposure. An abnormal location of enzyme activity, i. e. holoblobular distribution of enzyme activity non-homogeneous increase in various fields was instead shown in rats sacrificed 4 weeks after U. S. exposure.

Discussion — Investigation on possible biological effects of U. S. exposure upon rat liver enzy-

me systems complete those concerning morphological and structural changes in liver parenchyme (16, 21, 22, 24). Both investigations have in fact shown the occurrence of changes due to exposure to U. S. beams of the type currently used for diagnostic purposes. Such changes appear to be proportional to the duration of exposure and may also be ascribed to mechanical (microstreaming) and to thermal and chemical causes (13, 15, 19, 20).

Interaction between U. S. and enzyme systems seems to be reversible at exposure of medium or short duration (80" to 160") such as those used in the present investigation. U. S. exposure seems to exert a gradual effect on liver enzymes, involving a rather moderate increase of lysosome enzyme activity in the early phases, followed by changes of oxidizing enzyme patterns in later phases. Oxidizing enzymes are also shown to occupy an

abnormal location. Such results deserve further experimental investigation in order to assess whether changes of enzyme kinetics exert some influence upon morphological and structural alterations of cytoplasmic organelles.

Indiscriminate employment of U. S. in clinical practice (18) should in any case be avoided and echographic equipment with controlled potency should be used (10, 14, 23).

Izvoleček

Biološki učinki uporabe ultrazvoka v diagnostiki: histokemijske preiskave jetrnih encimov pri podganah

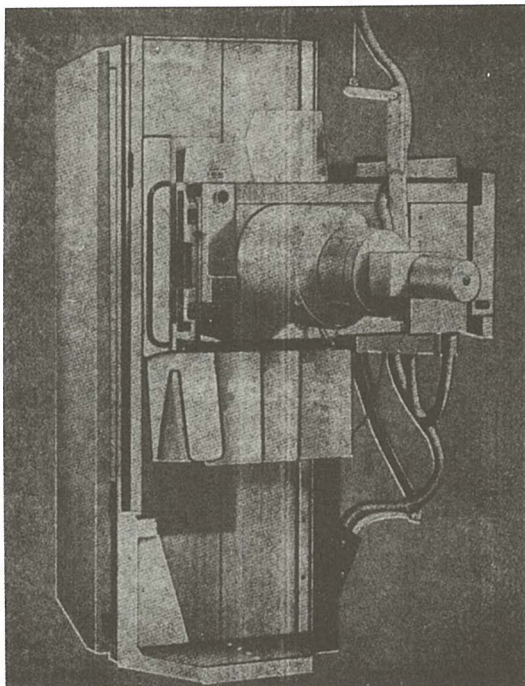
Avtorji so eksperimentalno raziskovali biološke vplive ultrazvoka na jetrni encimski sistem podgane. Proučili so nekatere spremembe oksidirajočih in lizosomskih encimov. Aktivnost lizosomskih encimov je narasla pri podganah, žrtvovanih 24 ur po delovanju ultrazvoka. Aktivnost oksidirajočih encimov se je spremenila pri podganah žrtvovanih štiri tedne po 80 ali 160 minutah delovanja ultrazvoka.

References

1. Bistolfi F.: Radiazioni non ionizzanti — Moderni impieghi e aspetti radioprotezionistici. Ed. Minerva Med., 1983.
2. Cardinale A.: Effetti biologici degli ultrasuoni. In: Argomenti di Ecografia, a cura di Lagalla R., Bennici E., Laconi A., Medical Books Palermo, 219—229, 1987.
3. Cardinale A., Maria M., Lagalla R., Valentino B., Laconi A.: Biological effects of ultrasounds. An experimental contribution on liver and ovaries. *Ital. Curr. Rad.* 2: 115—118, 1984.
4. Cardinale A., De Maria M., De Simone G. F., Lagalla R., Grisafi D., Palazzo Adriano M.: Effetti biologici degli ultrasuoni impiegati a scopo diagnostico. *Minerva Med.* 75: 49—50, 1982.
5. Cardinale A., De Maria M., De Simone G. F., Grisafi D., Lagalla R., Palma A., Valentino B.: Possibili effetti biologici degli ultrasuoni, impiegati a scopo diagnostico sul parenchima epatico di ratto. *Minerva Med.* 74: 1—2, 1983.
6. Cardinale A., De Maria M., De Simone G. F., Grisafi D., Lagalla R., Palma A., Valentino B.: Ricerche sperimentali sul parenchima epatico di ratto dopo impiego di ultrasuoni con caratteristiche utilizzate in diagnostica oddominale. *Atti del 9° Convegno di diagnostica con ultrasuoni.* Modena, 27—30 ottobre, 1982.
7. Cardinale A., Laconi A., De Maria M., Lagalla R., Palma A., Valentino B.: Valutazione critica della interazione tra ultrasuoni e tessuti. Ricerche sperimentali di ordine metodologico, ultrastrutturale e biomorale 15° Congresso Nazionale A. I. R. B. M. 4° Convegno Nazionale S. A. R. O. Pisa, 22—24 Settembre, 1983 (in corso di stampa).
8. Cardinale A., Lagalla R., De Maria M., Valentino B., Laconi A.: Ricerche sperimentali su ecodiagnostica e possibili effetti biologici: analisi ultrastrutturale su embrione di ratto. *Radiol. Med.* 71: 506—509, 1985.
9. Colagrande C., Specca S.: Effetti biologici dell'impiego diagnostico degli ultrasuoni. *XXVII Congr. Naz. S. I. R. M. N.* 2: 91—94, 1976.
10. Corson P. L., Fischella P. R., Oughton T. V.: »Ultrasonic power and intensities produced by diagnostic ultrasound equipment«. *Ultrasound Med. Biol.* 3: 341—345, 1978.
11. De Simone G. F., Cardinale A., Lagalla R., De Maria M., Grisafi D.: »Possibili effetti degli ultrasuoni impiegati a scopo diagnostico su tessuti, organi e strutture biologiche. Nota preliminare«. *Atti VII Convegno Regionale SIRMN Siciliana, Arch. Sic. Med. Chir.* 22 (43): 18—104, 1981.
12. De Simone G. F., Cardinale A., Lagalla R., De Maria M., Grisafi D., Palma A., Valentino B.: Valutazioni sperimentali in M. E. su eventuali modificazioni cellulari conseguenti ad impiego di U. S. a scopo diagnostico. *Arch. Sic. Med. Chir.* 22 (2): 147—150, 1982.
13. Edmonds P. D., Sancier K. M.: »Evidence for free radical production by ultrasonic cavitation in biological media«. *Ultrasound in Med. and Biol.* 9, (6): 635—639, 1983.
14. Food and Drug Administration. Department of Heart Education and welfare: »Diagnostic ultrasound equipment«. Intent to propose rules and develop recommendations Federal Register 44, 31.
15. Hogan R. D., Franklin T. D., Fry F. J., Avery K. A., Burko K. M.: »The effect of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle effect on arterioles«. *Ultrasound Med. Biol.* 8 (1): 45—55, 1982.
16. Hrazdira I.: »Changes in cells ultrastructure under direct action of ultrasound«. *High Energy Ultrasound* 59: 457—461, 1970.
17. Laconi A., Cardinale A., Lagalla R., Valentino B.: »La interazione negli ultrasuoni con i tessuti biologici«. *Atti Congresso Nazionale S. I. R. M. N., Firenze*, 1984.
18. Lenzi M.: »Gli ultrasuoni impiegati in medicina sono realmente privi di effetti biologici«. *Radiol. Med.* 67: 3—5, 1981.
19. Nyborg W. L., Steele R. B.: »Temperature elevation in a beam of ultrasound«. *Ultrasound in Med. and Biol.* 9 (6): 611—620, 1983.
20. Piffanelli A., Scaglianti G.: Bioeffetti da ultrasuoni. In »Ecotomografia« di Ziviello M., Biggi E., Ferreri F., Maresca G., Rubaltelli L., Idelson Napoli, cap. IV, 42—50, 1986.
21. Stephens R. J., Hart C. P., Torbit C. A., Edmonds P. D.: »Reproducible subcellular alterations in hepatocytes resulting from ultrasound«. *Ultrasound in Med. and Biol.* 6: 239—249, 1980.
22. Stephens R. J., Torbit C. A., Groth D. G., Edmonds P. D.: »Mitochondrial changes resulting from ultrasound irradiation«. In »Ultrasound in Medicine« Edited by White, D. N., and Brown R. E., Vol. 4, pp. 591—594, Plenum Press, New York, 1978.
23. Taylor K. J. W., Pond J. B.: A study of the production of haemorrhagic injury and paraplegia in rat spinal cord by pulsed ultrasound of low MHz frequencies in the context of the safety for clinical usage. *Br. J. Radiol.* 45: 343—353, 1972.
24. Trump B. F., Golblatt P. J., Stowell R. E.: Studies on necrosis of mouse liver in vitro. Ultrastructural alterations in the mitochondria of hepatic parenchyma cells. *lab. Invest.* 14: 343—348, 1981.

Author's address: Roberto Lagalla M. D., Institute of Radiology, University of Palermo, Italy

DIJAGNOSTIČKI RENDGEN STATIV



UNDISTAT 3

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

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

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

ELEKTRONSKA INDUSTRIJA
FABRIKA RENDGEN APARATA — NIŠ
JUGOSLAVIJA

**PHYSICAL ASPECTS OF THE TREATMENT PLANNING IN A LARGE RADIOTHERAPY
DEPARTMENT***

Feist H.

Abstract — A survey on the irradiation facilities in the Radiotherapy Department of the Munich University Hospital for Radiology is presented. Considerations are outlined, how the physical tasks arising from treatments of different complexity are managed by means of a computerized planning system as well as by measurements with thermoluminescence dosimeters. Current restraints of dose computations are pointed out. As examples, physical aspects of the mantle field technique and of total skin irradiation with electrons are discussed.

UDC: 616-006.6-08:615.849.114

Key words: radiotherapy, radiotherapy dosage, radiotherapy planning computer-assisted

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 187—189, 1988

Introduction — During the last decades the computerized planning of radiotherapeutic treatments has rapidly developed (7). This is mainly due to the fact that fast computers are available and that appropriate programs have been designed either by the manufacturers of radiological equipment themselves or by authorized institutions and individual research workers. There is no doubt that large radiotherapy departments could not cope with the requirements of modern treatment methods without these modern devices. On the other hand, the extensive use of computerized treatment planning systems implies the risk of ignoring limitations inherent in the theoretical simulations of real irradiations. From this point of view the general proceeding in the Radiotherapy Department of the Munich University Hospital for Radiology is briefly delineated and some cases are given as an example, how more complicated or somewhat extraordinary irradiations are dealt with.

Facilities — In table 1 the treatment units are listed. Furthermore a set-up at the Gesellschaft für Strahlungs — und Umweltforschung (GSF), which consists of two cobalt sources having a distance

of about 7 meters from one another, is utilized for total body irradiations (5). Conventional x-ray machines are also available, but are not in use for the treatment of patients. As for the most important auxiliary equipment, therapy simulators in either hospital and a treatment planning system »Siemens Evados«, installed at the Klinikum Großhadern, have to be mentioned.

Strategy of the physical treatment planning

— Although the patients frequencies are different for the six treatment units, the total number of daily irradiations in both hospitals is very high. Under these circumstances it is impossible to execute computation of treatment plans by means of the computerized planning system in each case. Hence »trivial« cases, as for instance single or simply opposed fields, are dealt manually, whereas the computer is utilized whenever the angle between two fields differs from 180°, or when wedge filters or inhomogeneities in the irradiated part of the body are involved. Up to now calculations of electron dose distribution have not been carried out. Even though great efforts have recently been made on the development of electron dose calculation programs (6), an appropriate sof-

*Rad predložen na simpozijumu »Upotreba kompjutera u planiranju radioterapije«. VII Kongres kancerologa Jugoslavije, Novi Sad, 14.—17. oktobar, 1987.

ware for routine is not yet generally available. For dose determination in cases of more sophisticated electron irradiations, in-phantom measurements with thermoluminescence dose meters are preferred, and similar considerations are valid for irregular and blocked fields (see below).

Data acquisition for the treatment planning system — Originally the basic data of every treatment unit, i. e. dose depth curves and lateral dose profiles have been measured by means of an RFA-3 water phantom (Scanditronix) with silicon diode detectors, and transferred to the planning computer manually. Since it turned out that silicon detectors tend to overestimate the absorbed dose at lower photon energies, the measurements have recently been repeated by means of ionisation chambers in a microprocessor-controlled water phantom (Wellhöfer). In this case the new data could be transferred automatically. Surprisingly enough, isodose curves based on both sets of data did not differ much, even for cobalt-60 gamma rays.

Dosage optimization by means of computerized treatment planning — Dosage optimization means sparing of healthy tissue and visceral organs as well as achieving a sufficiently homogeneous dose distribution throughout the reference volume. In this respect computerized planning systems open a wide scope for improvements in radiotherapy. The treatment of a tumour in the mediastinum may serve as an example. In this case a sole fixed field would charge the spinal cord too much, and vice versa, a sole rotational field the lungs. A proper combination of both types of fields, however, results in a satisfying dose distribution throughout the reference volume, and in tolerable dose values at both mentioned visceral organs for the required tumour dose. Due to time consumption, such a computation could not be done manually.

Deficiencies of treatment plan computations — One should distinguish between different

kinds of deficiencies in this context. The first kind is characterized just by lack of convenience compared to other methods, whereas a second type suffers from a more serious drawback that basic assumptions for correct dose calculations, for instance the existence of charged particle equilibrium, are not fulfilled. In both cases straightforward measurements may support the calculations. Thermoluminescence dosimeters are best suited for this purpose. Hence great effort has been made to establish a method of high precision thermoluminescence dosimetry in the Radiotherapy Department of the University Hospital for Radiology. As a result, fluctuations of less than 1% are achieved at the 95% confidence level, when LiF thermoluminescence dose meters are repeatedly used in the absorbed dose range of 1 Gy.

Selected cases — A frequent treatment modality, the so-called mantle field irradiation, may illustrate, how calculations and measurements are complementary to one another. Mantle fields are mainly applied to cure early stages of Hodgkin disease. Various problems encounter the dose determination in this case. Since blocked fields are applied, the question arises, which effective field size corresponds to the irregular field. There are two approaches to this problem (1, 9). Comparisons with measurements have shown that the older method (1) gives fairly good results (3). However, absorbed dose values in the lungs under the absorbers, or in the areas where electron equilibrium does not exist, cannot be determined without measurements. Hence, extensive investigations have been carried out in a humanoid phantom for mantle field irradiation using films as well as TLDs. In contrast to the conventional method (4), it was shown by these measurements that the dorsal irradiation can be replaced by two dorso lateral fields without impairment of the demanded dose distribution in the mediastinum (8). The advantage of this alternative, however, is a more effective sparing of the spinal cord.

Finally, total skin irradiations with electrons are to be mentioned, as a domain for treatment plan-

Unit	Manufacturer	Radiation Qualities	Location
Cobalt-60	Siemens	gamma rays 1.25 MeV	City Hospital
Betatron	Siemens	photons and electrons up to 19 MeV	City Hospital
Linac	Philips	photons 8 MeV electrons 4, 6, 8, 10 MeV	Klinikum Großhadern
Cobalt-60	Picker	gamma rays 1.25 MeV	Großhadern
Linac	Siemens	photons 15 MeV electrons 5, 7, 10, 12, 15, 18 MeV	Großhadern
Linac	Siemens	photons 6, 15 MeV electrons 6, 9, 12, 15, 18, 21 MeV	Großhadern

Table 1 — Treatment units in the Radiotherapy Department of the Munich University Hospital

References

ning by measurements in the phantom as well as on the patient. Essential facts, as for instance the total body irradiation by the photon contamination of the electron beam, can only be determined experimentally. As for homogeneous dose distributions throughout the whole skin, the optimum procedure strongly depends on the local conditions (2). Since partial selfscreening of the patient cannot be estimated effectively, neither by in-phantom measurements nor by computation, measurements on the patient are almost indispensable in order to trace underdosaged spots for additional treatment. Thermoluminescence dose meters are most versatile for this purpose. Constraints inherent in electron dose determinations by LiF dose meters, however, have to be taken into account as well as the supra-linearity, which might already arise at dose levels scarcely beyond 1 Gy. Investigations of these phenomena are in progress at the Medical Physics Division of the Munich University Hospital for Radiology.

Conclusion — Nowadays a large radiotherapy department, which makes use of modern treatment units and methods, cannot manage without a computerized treatment planning system. It is inappropriate, however, to implement calculations of simple field combinations, for instance parallel opposed fields, by means of the computer. On the other hand, computation of absorbed dose values and distribution may fail in sophisticated cases. Under these circumstances experimental methods will support the computations or even supersede them.

1. Clarkson J. R.: A note on depth doses in fields of irregular shape. *Br. J. Radiol.* 14: 265—268, 1941.
2. Feist H., Rohloff R., Wiesmeth A., Willich N., Wendt Th., Burg G.: Dosimetry and first clinical results of total skin electron beam therapy of cutaneous T cell lymphomas. *Strahlentherapie und Onkologie* 163: 273—274, 1987.
3. Hartmann G. H., Scharfenberg H., Schlegel W., Thieme R.: Methoden der Bestrahlungsplanung bei der Therapie mit irregulären Feldern: zwei Verfahren der Dosisberechnung im Vergleich. *Electromedica* 51: 107—110, 1983.
4. Kaplan H. S.: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 78: 553—561, 1962.
5. Lengsfeld M., Bunde E., Feist H., Kantlehner R., Krimmel K., Balk O. A., Hochhäuser E.: Method and dosimetry for whole body irradiation at a cobalt 60 double beam facility. *Strahlentherapie und Onkologie* 163: 224—225, 1987.
6. Nahum A. E. (ed): The computation of dose distributions in electron beam radiotherapy. Umea 1985.
7. Rosenow U. (ed): Computers in radiation Therapy 1977. Proceedings of the Sixth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. Göttingen 1978.
8. Willich N., Rohloff R., Wendt Th., Krimmel K., Lengsfeld M., Bayer M.: Ventrale Mentelfeldtechnik mit dorso-lateraler Aufsättigung bei der Strahlentherapie des Morbus Hodgkin. *Strahlentherapie und Onkologie*: in press.
9. Wrede D. E.: Central axis tissue-air ratios as a function of area-perimeter at depth and their applicability to irregular shaped fields. *Phys. Med. Biol.* 17: 548—554, 1972.

Author's Address: Dr. rer. nat. Harald Feist, Abt. Medizinische Physik, Radiologische Klinik der Universität, Klinikum Großhadern, D8000 München 70, FRG

○ knjigotisk ○ ofset ○ knjigoveznica

kočevski tisk
kočevje

Pomembne lastnosti

- Velika učinkovitost na *pseudomonas*
- Minimalna preobremenitev z Na^+
- Izrazit sinergizem v kombinaciji z aminoglikozidi

z upoštevanjem teh pomembnih razlogov se odločite za

Securopen[®]



Kontraindikacije: Preobčutljivost za penicilin. Pri preobčutljivosti za druge beta-laktamske antibiotike, npr. cefalosporine, je treba paziti na možnost navzkrižne alergije.

Omejitev pri uporabi: Pri parenteralni uporabi je pri bolnikih z alergično diatezo potrebna previdnost. V zvezi s splošnimi smernicami za uporabo zdravil med nosečnostjo naj bi se zaradi previdnosti postavljala indikacija za uporabo Securopena zelo strogo, predvsem v prvi tretjini nosečnosti.

Oprema: Steklenička za injekcijo: 0,5 g 1 g, 2 g;
steklenica za infuzijo: 5 g



Bayer AG Leverkusen
Zastopstvo za SFRJ
BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA
Ljubljana

® = zaš. ime
Bayer Leverkusen



RADIOTHERAPY PLANNING FROM A CLINICIAN'S POINT OF VIEW*

Willich N.

Abstract — Under medical aspects, treatment planning has to consider the interdisciplinary position of radiotherapy. An aim of the treatment has to be defined primarily. The target volume has to be irradiated under consideration of the required dose for tumor destruction and the tolerance of the normal tissue. Factors which influence the therapeutic gain are tumor size, fractionation and the size of the target volume. Combined treatment with chemotherapy may modify the dose delivery by radiotherapy. A meticulous field setting using all modern techniques like CT, simulator etc. is required for most treatments.

UDC: 616-008.8:615.849.5

Key words: radiotherapy

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 191—197, 1988

Radiotherapy today is a potentially curative modality for the treatment of cancer diseases, which often has to prove its effectiveness in connection with surgery or medical oncology. Radiotherapy as a locally acting agent is related to the local treatment by surgery. Its local effectiveness is high, but it has the same disadvantages as surgery, namely the inability of eradicating disseminated disease. On the other hand, radiotherapy can act beyond the thresholds of inoperability and can so serve as a supplement for surgery. But radiotherapy can profit by surgery too, if a surgeon can reduce the tumor mass, so that previously incurable tumors may become curable by radiotherapy. Last, there may be a competition between surgery and radiotherapy in treating tumors which can be cured by both methods, for instance in early laryngeal cancers.

Chemotherapy can act more or less in the whole body and that is the major difference to radiotherapy for most cases. Another difference is that many chemotherapeutic regimens are less successful in eradicating a local tumor than radiotherapy, because they can't be administered in the required concentration to the tumor because of their high toxicity to other organs, especially to the bone marrow. But radiotherapy and chemotherapy can interact in different ways and some tu-

mors can be cured either by chemotherapy alone, or with the combination of chemotherapy and radiotherapy.

In this general situation, a radiotherapist has to decide about a cancer treatment as a part of an interdisciplinary working team of surgeons, medical oncologists and radiotherapists. The first question he has to answer is whether treatment can be done with curative or palliative intention. Normally, the answer can be given only when a certain level of diagnostic accuracy is reached. The answer is important, because the invasiveness of a treatment can be directly dependent upon this answer. If there is a chance of cure, the treatment must often be very aggressive in order that this chance is not squandered. The aim of treatment with palliative intent is to reduce symptoms or dangers like pain or myelon destruction caused by metastases within the spinal cord for instance. Such a treatment must not be so aggressive in order to avoid additional trouble, caused by the side effects of the treatment in a case of incurable disease.

The next question concerning the indication for radiotherapy is: should the patient be treated primarily by radiotherapy, or should he have a combined treatment modality. To answer this question, an interdisciplinary consultation is frequently required.

*Rad predloženo na simpozijumu »Upotreba kompjutera u planiranju radioterapije«. VII Kongres kancerologa Jugoslavije, Novi Sad, 14.—17. oktobar, 1987.

The important points with regard to more medical aspects of radiotherapy planning are the definition of target volume, the required tumor dose, the tolerance of surrounding critical normal tissues, and the fractionation of dose delivery. More technical points are the choice of radiation quality and questions of the application of therapy, patients positioning, field marking and field setting on the therapy machines.

The first important point is the definition of target volume. This area includes not only the tumor, but also a safety zone of some centimeters, and one or more lymph node areas. The definition of target volume postulates the knowledge of the tumor size and site and of the probability of extent to the regional lymph nodes. A target volume always includes an anatomical unit, for example the tumor region, the surrounding tissue, the right lung hilus, the upper mediastinum and the right supraclavicular fossa in a case of bronchial carcinoma in the apex of the right lung. In the case of medulloblastoma of the posterior fossa, not only the skull with the intracranial liquor space has to be irradiated

but also the whole craniospinal axis to prevent metastases in the whole subarachnoidal space.

Tumor healing by radiotherapy requires certain doses to the tumor, and, in general, better cure rates are achieved with higher doses. It is of main interest that, according to Withers and Peters (5, 11) in most cases the tumor size seems to be more important than the histological properties of the tumor tissue. With the exception of some very sensitive tumors (lymphomas, seminomas) relatively high doses are needed for destruction of large tumors (fig. 1). From the diagram it can be estimated that for destruction of subclinical disease, i. e. tumor nodules with a diameter of less than 2 mm, about 42 to 45 Gy are required for a certain cure probability, which is 50% in this case. For a bigger nodule with a diameter of about 2 cm, 65 to 70 Gy are required for the same cure probability, and a tumor diameter of about 5 cm requires more than 80 Gy for the same cure probability. This schedule indicates, that at first the tumor reduction achieved by surgery, is desirable in most cases. And secondly, it substantiates the use of a main

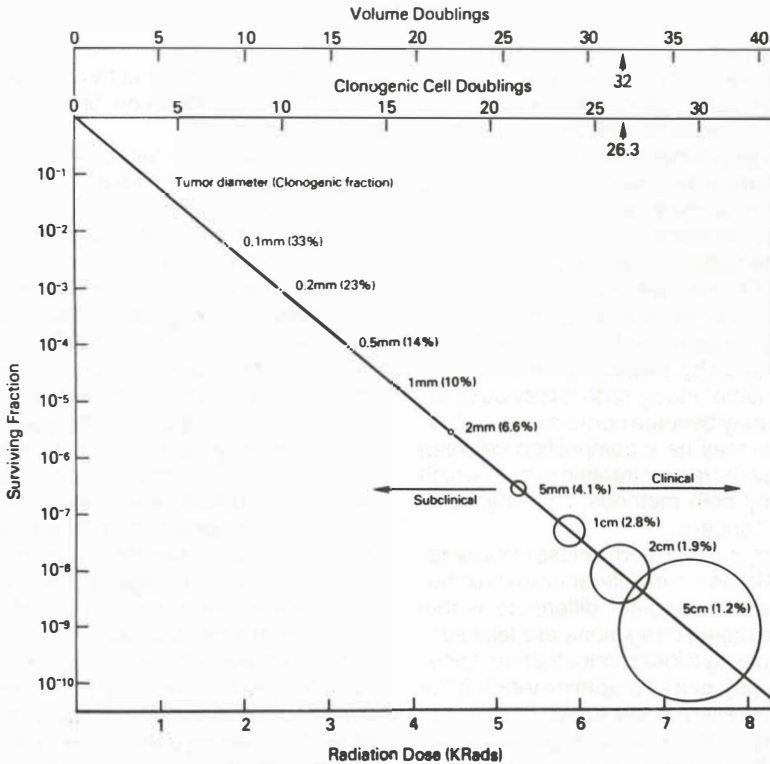


Fig. 1 — Tumor volume, surviving fraction and radiation dose for a tumor control probability of 50% (11).

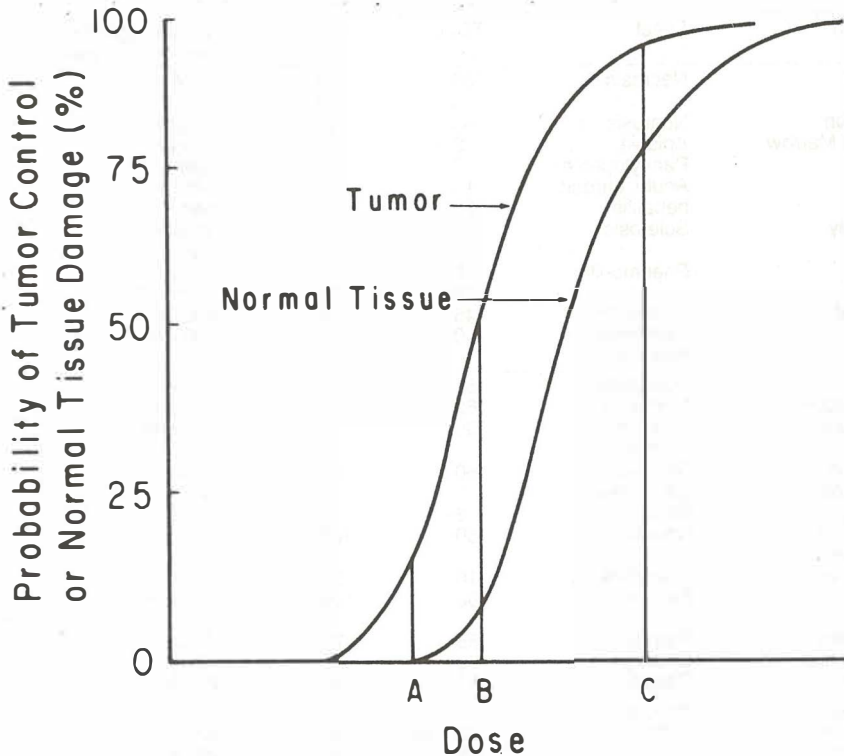


Fig. 2 — Probability of tumor control and normal tissue damage (11).

shrinking field technique in tumors, where there is a main bulk and other regions suspected of sub-clinical involvement.

Unfortunately, the therapeutic beam does not affect only the tumor but also the surrounding normal tissues, and the treatment modality which causes a certain rate of tumor healing is therefore loaded with a certain rate of severe complications, which also increases with higher doses (fig. 2). There is only a little difference between these rates with a given dose for many tumors, for example carcinomas and sarcomas, dependent on the site of the tumor. This difference may be larger in some tumors with a higher radiosensitivity, for example lymphomas or seminomas. The chance for tumor healing is therefore often limited by the risk of severe complications entailed by higher doses. For this reason, it is most important to know the levels of tolerance for the most important organs within the body. Rubin (7) designed a classification of organs, where damage, produced by radiotherapy, yields different sequelae (table 1). Organs of class I are the organs where the radiation

induced damage yields the death of the patient or severe morbidity. Organs of class III are the organs where the radiation damage yields only a little morbidity but exceptionally the death of the patient. Organs of class II are the organs where the irradiation damage yields only a transitory effect without any mortality. The given tolerance levels for different organs are very different and depend also on the irradiated volume. The minimal tolerance dose TD 5/5, i. e. the amount of dose which produces a complication rate of less than 5% within 5 years after the radiotherapy is the guideline for a therapeutic decision. For many organs, for example the myeloid, the bone marrow, the liver, the kidneys, the lungs, or the bowel, these tolerance doses are not very high, and apparently clearly below the doses which are required for tumor destruction. Moreover, there are some very sensitive organs like the gonads or the ovaries, where a complete dysfunction can be achieved with very low doses of 1 to 3 Gy. It is important that children for many organs have a higher sensitivity to radiotherapy than adults. This minimal tolerance

Class	Organ	Effect	TD _{5/5}	TD _{50/5}	Whole organ or part of an organ	
I	Brain	Necrosis	60	70	Whole	
			50	80	25%	
	Myelon Bone Marrow	Necrosis	45	55	10 cm	
			Aplasia, Pancytopenia	2,5	4,5	Whole part
	Liver	Acute, chronic hepatitis	15	20	Whole	
			25	40	part	
	Kidney	Sclerosis	15	20	Whole	
			20	25	part	
	Lung	Pneumonitis	15	25	Whole	
			30	35	100 cm ²	
	Bowel	Ulceration Perforation Bleeding	45	55	400 cm ²	
			50	65	100 cm ²	
II	Skin	Dermatitis	55	75	100 cm ²	
	Oral cavity	Mucositis	60	75	50 cm ²	
	Rectum	Ulceration	60	75	100 cm ²	
	Bladder	Shrinkage	60	80	Whole	
			1	2	Whole	
	Gonads	Sterilization	2—3	6—13	Whole	
	Ovary	Sterilization	2—3	6—13	Whole	
	Periph. nerv	Neuritis	60	100	10 cm ²	
	Cartilage (children Adults)	Growth delay Fracture	10 60	30 100	10 cm ² 10 cm ²	
	Eye	Retinitis Opacity Cataract	55	70	Whole	
			50	70	Whole	
			50	70	Whole	
	III	Muscle (children) (adults)	Atrophia			
			Fibrosis	20—30 60	40—50 80	Whole Whole
		Uterus	Necrosis Perforation	>100	>200	Whole
Fistula				90	>100	Whole
Vagina Breast (children) (adults)		Growth delay Atrophia, Necrosis	10 >	15 >100	Whole Whole	

Table 1 — Tolerance levels of normal tissues and organs (Rubin 1975, 1978)

dose TD 5/5 is the guideline for a clinician, and it is of basic importance in clinical radiotherapy. It is valid using conventional fractionation schemes.

To overcome the problems of toxicity to normal organs, the help of a physicist is needed to develop and to use sophisticated irradiation techniques. The aim of these techniques is always to irradiate the target volume with high and homogeneously distributed doses and to exclude all normal visceral organs from the higher doses as well as possible and necessary. Under these aspects a correct choice of the radiation quality and correct calculation of dose distribution within the body are required.

There are some possibilities to modify the tolerance level of the organs: generally, the tolerance level can be increased with the administration of small single doses, using a long treatment time and a small volume. In contrast, the tolerance level

is lower with the administration of large single doses, short total treatment time and using large volumes.

Although the high effectiveness of a large single dose to a tumor is well known, and it can be estimated that a single dose of 20 Gy has about the same effect to a tumor as 45 or 50 Gy administered in a conventional fractionation, these high single doses do not have advantages only. Fig. 3 shows a woman who was irradiated 7 years before. She has developed severe damage of the skin, which was irradiated with 50 Gy in a fractionation of 5 Gy twice per week. In the upper region of the maxillary sinus 60 Gy were administered in a conventional fractionation scheme of 2 Gy 5 times per week. In this area no severe damage can be detected. The example shows that high single doses also have a high toxicity to normal tissues. For other cases, e. g. lung carcinomas, where sufficient



Fig. 3 — Skin reaction 7 years after radiotherapy of a maxillary sinus tumor. The neck was irradiated with 5 Gy twice per week, total dose 50 Gy. The region of the primary was irradiated with 2 Gy 5 times per week, total dose 60 Gy.

dose distributions within the body can be produced with a sufficient sparing of the myelon, higher single doses can be tolerated very. So we did not find any significant difference between the outcome of our bronchial carcinoma patients who were treated with 2.5 Gy four times per week or 5 Gy once per week, totally 50 Gy (9). This result is in agreement with the studies of Perez (4) and Eichhorn (1).

At present, different fractionation schemes are used clinically and many of these schedules are object of clinical studies. It is of significance that the tolerance to late effects, and that is a limiting factor in radiotherapy, is higher with small single doses and hyperfractionation in contrast to a smaller number of fractions where the tolerance to late effects is much lower. On the other hand, the tolerance to acute inflammatory reactions of irradiation is much higher when the whole dose is given in a way of protraction, whereas with accelerated fractionation schedules the tolerance to acute reactions is much lower (fig. 4).

The last point which is the object of interest is the volume. It is possible to administer very high doses, when the target volume is small enough. This phenomenon can be noticed when interstitial irradiation techniques are used. An additional advantage, which reduces the toxicity of such high doses is the very protracted dose application, when iodine 125 seeds are used.

Considering the possible use of a combined treatment modality with chemotherapy (6) it should be emphasized that the purpose of such combined treatment is not to decrease the dose of radiation to gain the same effect, but rather to increase the therapeutic gain (8). This may be achieved by using a number of techniques that take advantage of the different mechanisms of action of systemic chemotherapy and regional irradiation. Chemotherapeutic agents that directly modify the irradiation survival curve may be used. Perhaps a good example of this is the use of actinomycin-D in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma or Wilm's tumor. The second

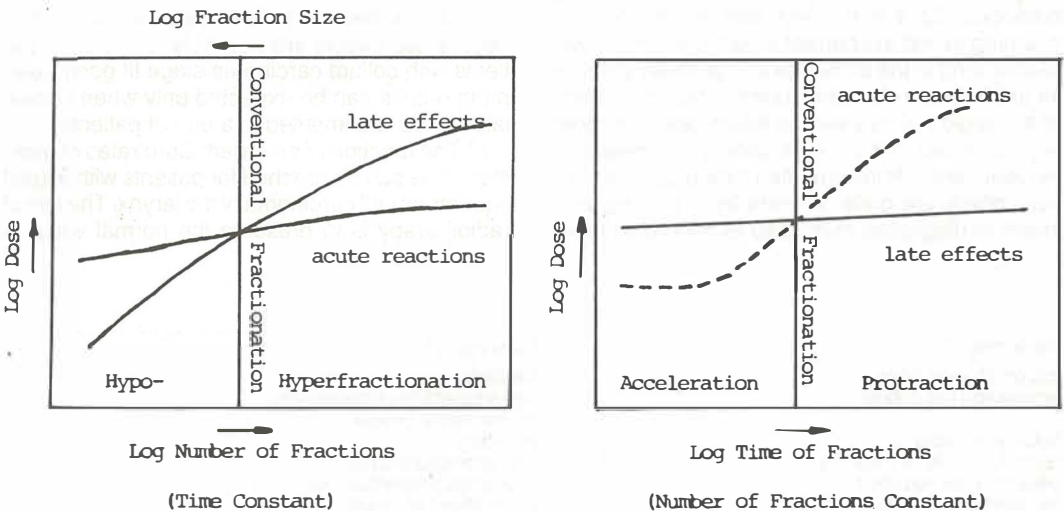


Fig. 4 — Fractionation and tolerance of normal tissue with regard to acute and late effects (5).

way to increase the therapeutic index is to use drugs, which specifically affect tumor response to radiation; the most exciting of these are the hypoxic sensitizers, because they affect hypoxic cells which usually are restricted to tumors. A third mechanism is the combination of drugs and X-rays with either independent action or additivity. This is just beginning to be explored but appears to be of value in the increased local control seen in studies of head and neck or breast cancer, where chemotherapy is given before radiation or simultaneously (3). Finally, since the major advantage of chemotherapy is its wide distribution throughout the body, the combination of irradiation and chemotherapy may improve the therapeutic index because the target volumes are different. Adjuvant chemotherapy with radiation for breast cancer, for example, may improve survival because chemotherapy is effective on occult micrometastases outside the irradiation field. Similarly, irradiation may be of value in the treatment of leukemia by chemotherapy, because the radiation can be applied to specific sanctuary sites, such as the central nervous system.

Unfortunately, the toxicity of radiation to normal tissues is often increased using chemotherapeutic agents simultaneously, and this may be a reason for dose reduction in radiotherapy (8).

Whereas it is the task of a physicist to produce sufficient calculations of dose distributions, it is the task of a physician to take care that the dose is administered to the correct area. Initially, the diagnostic examinations, especially computed tomography, give the basic informations on tumor site and size. But often this diagnostic computed tomograph cannot be used for treatment planning purposes. So it is the first step in radiotherapy planning to find the correct volume, when the patient is lying in the simulator in a position suitable for irradiation. In the same position then CT scans of the region of interest are taken, and it is most important that for therapy planning purposes some requirements in computed tomography are given, which are quite different from the requirements in diagnostic computed tomography (table

2). The patient may be fixed for the planning CT, the simulation and the therapeutic machine with individually formed face masks and then the isodose calculation is done by the physicist. The next step is again a task for the physician who has to position the calculated plan to the patient. For this purpose the therapy simulator is one of the most important treatment machines. There is no better method than to use a simulator to place a field under the control of the eye to the correct site (10). When the fields are marked on the patient, then all is ready for the first treatment at the accelerator or the cobalt machine; sometimes it is important to have verification films produced by the treatment beam. In this way it is possible to control whether or not the critical structures are shielded by individual blocs and whether or not the tumor volume is irradiated completely.

In conclusion, we can establish some guidelines for radiotherapy planning, according to Fletcher (2):

1. The radiocurability of a tumor is often more determined by the tumor size than by the histologic properties of a tumor. There is no cancericidal dose, but a sigmoid curve of tumor response to irradiation. In general, large tumors shouldn't be treated only by radiotherapy, if the tumor mass can be easily reduced by surgery.

2. The dose within the target volume does not have to be distributed very homogeneously in all cases, but can be adapted to the different tumor volumes within the target volume.

3. Complications of a radiotherapy treatment are acceptable only, when their frequency and severity are reconsidered with three conditions:

a) The stage of disease: patients with stage I colium carcinoma have to be treated such a way that severe late effects are not likely to occur. In patients with colium carcinoma stage III good treatment results can be expected only when certain late effects are imputed to a part of patients.

b) The function of an organ: Cure rates of more than 90% can be reached for patients with stage I squamous cell carcinoma of the larynx. The aim of radiotherapy is to preserve the normal voice in

Diagnostic CT	Planning CT
trough shaped table positioning not critical	flat table reproduceability of positioning for treatment critical
bolus acceptable reproduceability of patient's geometry not required no movement of the patients	no bolus 1:1 reconstruction of geometric proportions required respiration permitted

Table 2 — Requirements in CT for diagnostic and therapy planning purposes

contrast to the raucous voice, which may remain permanent after chordectomy or hemilaryngektomy.

c) The cosmetic aspect: This aspect is important in carcinomas of the skin, for instance. The conservative treatment of early breast cancer is better than a mastectomy because the breast can be preserved.

4. Since there are dose effect curves for tumor destruction and for late effects, an optimal dose range has to be chosen. The wish to give a dose as high as possible in a target volume protracted as much as possible has to be balanced with the probability of local failures. In many cases there is only the choice between the loss of 1 to 2% of the patients, and the induction of complications and permanent late effects. This decision has to be made individually.

5. Radiotherapy planning is based on the pathways of metastases development, the probabilities of tumor infiltration into the surrounding tissue and to the lymph nodes, and the probability of tumor destruction with a certain dose. Radiotherapy planning has to consider more the regularities than the exceptions in the biological behavior of the tumor. Radiation treatment should not be extremely radical for eliminating every possible tumor risk. For example, metastases to the contralateral lymph nodes of the neck are rarely set from a buccal carcinoma and it is rare that a patient will die from metastases in the contralateral neck. Therefore it is not justified to irradiate both sides of the neck with doses of 50 and more Gy in all patients.

6. The quality of the patients survival has to be considered.

Povzetek

PLANIRANJE V RADIOTERAPIJI — KLINIČNI PRISTOP

Planiranje radioterapije izhaja iz interdisciplinarnega pristopa zdravljenju in mora biti določeno pred začetkom zdravljenja. Na določitev željene doze obsevanja vplivata velikost oz. obsežnost tkiva (volumen, tarča), ki ga želimo obsevati, in toleranca okolnega zdravega tkiva. Faktorji, ki vplivajo na učinkovitost obsevanja, so: velikost tumorja, frakcionacija obsevanja in velikost tarče. S kombinacijo kemoterapije lahko vplivamo na dozo obsevanja. Obsevalno polje določamo z modernimi tehnikami: CT, simulator ipd.

References

1. Echhorn, H. J., Jüttner J.: Der Einfluß unterschiedlicher Einzeldosen und Fraktionszahlen auf die Strahlenwirkung. *Strahlentherapie* 158: 151—155, 1982.
2. Fletcher, G. H.: Treatment planning. In: Fletcher, G. H. (ed.): *Textbook of radiotherapy*. Lea + Febiger, 1980 (225—228).

3. Harris, J. R., Sawicka J., Gélman R., Gelman S.: Management of locally advanced carcinoma of the breast. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 9: 345—349, 1983.

4. Perez, C. A. et al.: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50: 1091—1099, 1982.

5. Peters, L. J., Ang K. K.: Unconventional fractionation schemes in radiotherapy. In: De Vita jr., V. T., S. Hellmann, St. A. Rosenberg (eds.): *Important advances in oncology* 1986. Lippincott, 1987 (269—286).

6. Phillips, Th. L.: Chemical modification of radiation effects. *Cancer* 39: 1977 (987—999)

7. Sack, H., Leetz H. K.: Bestrahlungsplanung. In: Scherer, E. (ed.) *Strahlentherapie*. Springer, 1987 (173-211).

8. Streffer, C.: Biologische Grundlagen der Strahlentherapie. In: Scherer, E. (ed.): *Strahlentherapie*. Springer, 1987 (213—281).

9. Vogl, Th., Rohloff, R., Lieven H. V., Willich N., Mayr B.: Ergebnisse der palliativen Strahlentherapie des nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms mit hohen Einzeldosen. In: Heilmann, H. P. (ed.): *Palliative Therapie. Aktuelle Onkologie* 23. Zuckschwerdt 1985 (96—100).

10. Willich, N., Hahn D., Krimmel K.: Bestrahlungsplanung primärer und sekundärer Tumoren des Retroperitonealraumes. In: Frommhold, W., K.—H. Hübener (eds.): *Computertomographie in der Strahlentherapie*. Thieme, 1986 (235—241).

11. Withers, H. R., Peters L. J.: Biologic Aspects of Radiation Therapy. In: Fletcher, G. H. (ed.): *Textbook of Radiotherapy*. Lea + Febiger, 1980 (103—180).

Authors's address: Dr. med. Normann Willich, Radiologische Klinik, Universität München, Klinikum Grosshadern, Marchioninistr. 15, D 8000 Munich 70, FRG.

UDRUŽENJE ZA NUKLEARNU MEDICINU JUGOSLAVIJE

XXII Jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu

22—26. Juni 1988

Prvo saopštenje

Mesto održavanja sastanka:

Mavrovsko jezero, s. Leunovo, hotel »Radika«.

Stručni program sastanka:

uvodna izlaganja, tematska područja, slobodne teme, diskusije za okruglim stolom, poster.

Zvanični jezici:

jezici naroda i narodnosti SFRJ

Rok za prijavljivanje radova:

31. januar 1988. godine.

Rok za dostavu rezimea:

31. mart 1988. godine.

Izložbe:

Predviđa se izložba opreme i proizvoda od interesa za nuklearnu medicinu. Zainteresirani treba da se obrate što pre Organizacionom odboru.

Sastanak medicinskih tehničara:

paralelno sa održavanjem Sastanka održaće se i Sastanak nuklearno-medicinskih tehničara Jugoslavije.

Smeštaj učesnika:

učesnici će biti smešteni u hotelu »Radika«. Rezervacija hotela vršiće se sa posebnim karticama koje će biti priložene uz drugo saopštenje za sastanak.

Adresa organizatora:

Institut za patofiziologiju i nuklearnu medicinu (za Organizacioni odbor XXII Jugoslovenskog sastanka za nuklearnu medicinu), Medicinski fakultet, Vodnjanska 17, 91000 Skopje. Telefon (091) 235-142.

Molimo sve zainteresirane za sastanak da se jave i pošalju svoje adrese Organizacionom odboru da bi im slali dalje informacije za sastanak.

RAZVITAK RAČUNARSKOG PLANIRANJA U RADIOTERAPIJI I PERSPEKTIVE PRIMJENE U NAŠOJ ZEMLJI*

DEVELOPMENT OF COMPUTERIZED RADIATION TREATMENT PLANNING AND THE PROSPECTS FOR ITS USE IN OUR COUNTRY*

Bistrović M.

Abstract — The efficiency and accuracy of computer-made radiation treatment plans were first realized in the sixties. With the introducing of microcomputers they became widely used in clinical practice. In the future, the accuracy of the computer planning will have to be followed by a computerized patient-positioning device, such as CT-simulator. The essential part of a planning software is the density correction algorithm. So far various methods have been used for that purpose: effective depth method, Batho's correction, dSAR-method, ETAR- method as well as some others. In order to promote and extend the clinical use of computers in our country, relevant specialists are to be educated accordingly.

UDC: 616-006.6-08:615.849.114

Key words: radiotherapy, radiotherapy planning computer-assisted

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 199—204, 1988

Uvod — Osim u izuzetnih lokacija, radioterapijski učinak nije moguće ograničiti samo na tumor i na zadano područje, već se u snop zračenja mora uključiti i dio okolnog zdravog tkiva. Stoga je selektivno djelovanje zračenja na tumor uvjetovano većom osjetljivošću tumorskih stanica na zračenje, po mogućnosti većom dozom danom na tumor i maksimalnom dozom koju može podnijeti zdravo tkivo. Iz ovih ograničenja proizlazi da je osnova svake kvalitetne radioterapije — precizno poznavanje raspodjele doze unutar anatomije bolesnika. Složenost zadatka da se odredi raspodjela doze dovela je do bliske suradnje liječnika i fizičara. Ta tradicija traje više od pola stoljeća i generacije radioloških fizičara »educirane« su na izradi planova zračenja. Iako je ekvidistantni izodozni prikaz raspodjele omogućivao stanoviti ručni automatizam, izrada takvih planova trajala je satima.

Pedesetih godina uvedena je lûčna terapija, gdje je raspodjelu doza teško izračunati zbog potrebe superponiranja velikog broja snopova. I tako je 1955. g. Tsien (22) prvi put primijenio računar za određivanje raspodjele doze. Međutim, tek se polovicom šesdesetih godina (9, 18, 21) pokazalo,

koje sve mogućnosti ima elektronski računar u planiranju radioterapije. Naposljetku, početkom sedamdesetih, Bentley i Milan (1) uvode mikro-računar PDP-8 s grafičkim displejem, perifernom memorijom, digitalizatorom i crtačem, čime su bili ostvareni svi uvjeti za široku upotrebu računara u radioterapijskom planiranju. Ovaj je sistem, pod nazivom RAD-8, dominirao u kliničkoj primjeni gotovo deset godina.

Suvremeni trendovi i oprema — Nakon prvog oduševljenja automatom koji za nekoliko minuta izračunava raspodjelu i iscrtava raspodjelne izodoze nekog složenog plana, uočio se nesklad između vrhunski preciznog proračuna i ostale opreme, nedostatne za primjereno snimanje i namještanje bolesnika u snopu. Naime, ako želimo da točnost zbiljske raspodjele doze u bolesniku dostiže točnost računara, nužno je raspolagati dodatnom opremom:

1. detektorom i vodenim fantomom za snimanje digitaliziranih podataka o snopovima, koje ćemo pohraniti na magnetskim sredstvima memoriranja; akceleratorski i drugi snopovi mogu se vreme-

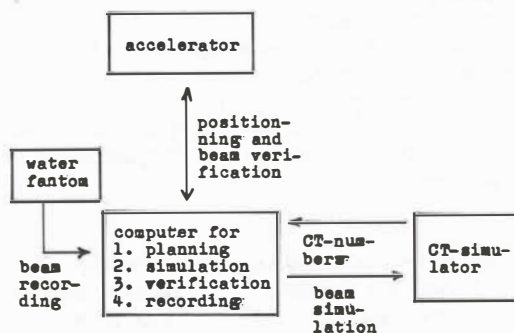
*Rad predložen na simpozijumu »Upotreba kompjutera u planiranju radioterapije«. VII Kongres kancerologa Jugoslavije, Novi Sad, 14.—17. oktobar, 1987.

nom mijenjati i nije pouzdano osloniti se na jednom zauvijek snimljene podatke

2. CT-skenerom radi snimanja točne anatomije bolesnika, da bi se mogla izvršiti korekcija na nehomogenost gustoće (maseno-atenuacijski koeficijent)

3. radioterapijskim simulatorom radi namještanja bolesnika u snopovima zadanim planom zračenja.

I najzad, kad budemo imali ovu opremu, postavlja se pitanje, na koji način da se poveže izrađeni plan zračenja s namještanjem bolesnika. Zbog toga je vremenom postalo račito, da planiranje računom treba vezati na računarski upravljani CT-skener dopunjen mogućnostima simulatora, ili pak, uz specifični simulator, koji je dopunjen mogućnošću CT-skeniranja. Radi se, naime, o CT-skeneru koji ne mora imati veliku moć razlučivanja, ali se njegov rad može kombinirati sa simulacijom. Istraživanja (4, 12) su pokazala korist koju bismo mogli imati od CT-simulatora, kako zovu tu napravu, a trenutačno je prototip u pokusnoj upotrebi u Royal Marsden bolnici u Londonu radi planiranja i namještanja torakalne stijenke u tangencijalnim snopovima (13, 24). Gledano u perspektivi, CT-simulator bi u sklopu sa sistemom za planiranje omogućio poslove i radnje prikazane na slici 1.



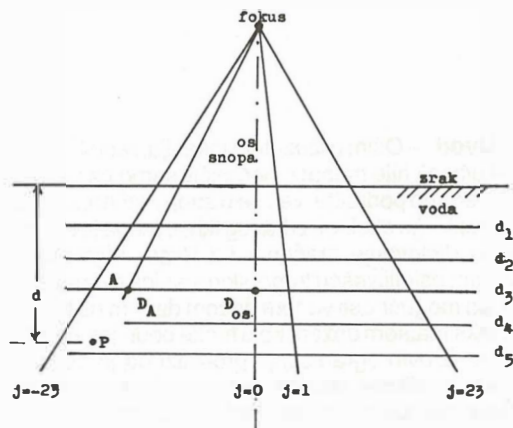
Slika 1 — Planiranje i namještanje putem računara. Bolesnik se snimi na CT-simulatoru. Uz pomoć CT-brojeva izradi se plan. Pod kontrolom računara plan se simulira na bolesniku uz pomoć CT-simulatora. Na kraju se bolesnik po provjerenom planu ozračuje pod nadzorom verifikacijskog sistema. Podaci o snopovima snimaju se na magnetska sredstva memoriranja pomoću upravljano vodeno fantoma.

Fig. 1 — Planning and positioning by means of computer. Patient is first scanned by CT-simulator. Using CT-numbers one develops the treatment plan. The patient is positioned according to the plan using a computer conducted CT-simulator. Finally, the patient is irradiated under the direct control of the verification system. Beam data are recorded on mass memory devices using a computer managed water fantom.

Prikaz suvremenih softvera — Zavirimo li u američki časopis *Medical Physics*, suočit ćemo se s desetinama hardversko-softverskih sistema za planiranje zračenja. Računarski sustavi za radioterapijsko planiranje razvijaju se danas, kako u okviru velikih poduzeća, ali se mogu naći i vrlo dobri programi na relativno jeftinijim sistemima, kao što su kućni računari. Između mnogobrojnih softvera, prikazat ćemo ovdje u osnovnim crtama neke najvažnije. Podrobnije informacije o njima čitatelj može naći u usputnim referencijama.

Svi softveri za radioterapijsko planiranje polaze od a) zadanosti upotrebljivanih snopova i b) od zadane anatomije bolesnika. Stoga je za razumijevanje rada programa važno razumijeti način na koji su ova dva entiteta zadana. Radi jednostavnije ilustracije, ograničit ćemo se u daljnjem prikazu na megavoltnu X- i gama-zrake, budući da se na analogan način postupi i s ostalim snopovima.

Snop se zadaje nizom brojeva, matricom, zadanom nad lepezastom mrežicom prikazanom na slici 2 (14, 23). Pomoću ove matrice brojeva, može



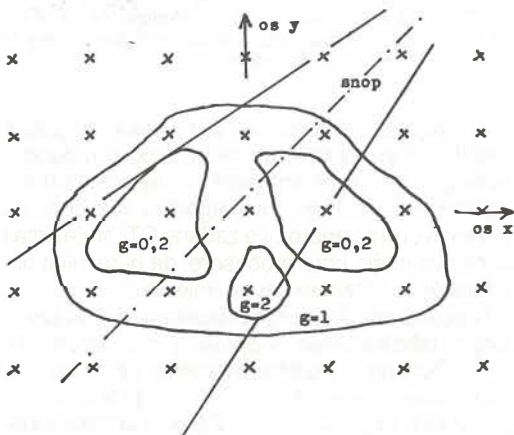
Slika 2 — Lepezasta mrežica za definiciju matrice snopa. Snop je zadan vrijednostima TAR-a ekvidistantno duž osi snopa i vrijednostima profilnih funkcija $P_{ij} = D_A/D_{OS}$ u čvorovima.

Fig. 2 — Fan-like network for defining the beam matrix. The beam is given by equidistant TAR-values along the beam axis and by the values of profile functions $P_{ij} = D_A/D_{OS}$ at the knots.

se, koristeći interpolaciju, izračunati doza $D(P)$ u nekoj točki P u vodi gdje je d_m — bildap dubina, R — distancija između točke P i fokusa, $TAR(d)$ interpolirana vrijednost TAR i \bar{P}_{ij} — interpolirana vrijednost profilne funkcije.

$$D(P) = \frac{(FKD + d_m)^2}{R^2} \cdot \frac{TAR(d)}{TAR(d_m)} \cdot \bar{P}_{ij}, \quad (1)$$

Anatomija bolesnika može biti zadana na dva načina. Prvi je putem obrisu, kontura anatomskog presjeka s unesenim obrysima nehomogenosti i deklariranim gustoćama. Algoritamski je s ovako zadanom anatomijom teže izići na kraj, budući da se jednodimenzionalne konturne linije moraju interpretirati dvodimenzionalnom topologijom u zadanom snopu (3). Drugi je način zadavanja pomoću dvodimenzionalne matrice CT-brojeva. Sada će sveukupna količina računice biti veća, ali je ovaj slučaj algoritamski lakše riješiti, jer je anatomija zadana dvodimenzionalno. Ovdje treba voditi računa o tom, da se radiološke gustoće u CT-slici odnose na kvalitetu zračenja kojim je snimljena. Stoga će se maseno-atenuacijski koeficijenti za ≈ 100 kV X-zračenje, morati prevesti u odgovarajuće vrijednosti fpr terapijskoj kvaliteti zračenja (16). To nije moguće uraditi na jednoznačan način, osim ako nam je poznat precizan sastav tvari, a tu nam informaciju CT-slika ne daje. Stoga neki misle da bi se za planiranje morali koristiti CT-brojevi dobiveni u terapijskoj kvaliteti zračenja (19).



Slika 3 — Glavne faze programa. Početna faza: namještanje snopa u odnosu na anatomiju pomoću transformacije koordinata. Srednja faza: korekcija na nehomogenost i formiranje matrice-doprinosu snopa u čvorovima raspodjelne mrežice. Završna faza: zbrajanje matrica i crtanje izodosa.

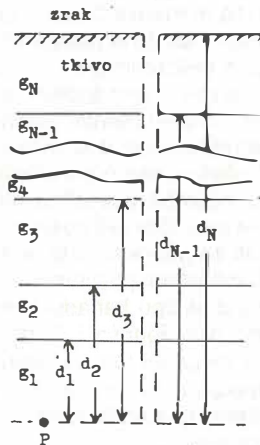
Fig. 3 — Main phases of the program. Initial phase: positioning of the beam with respect to the anatomy using coordinate transformations. Middle phase: inhomogeneity correction and forming of the matrix — one beam contribution at the knots of the dose distribution network. Final phase: summation of matrices and drawing of isodoses.

Rad programa za radioterapijsko planiranje može se podijeliti na nekoliko faza prikazanih na slici 3. Mrežica nad kojom je dana raspodjela doza može biti identična onoj u kojoj su zadani CT-

brojevi. Metode korištene u početnoj i završnoj fazi su opće poznate. Stoga u nastavku opisujemo najpoznatije algoritme za korekciju na nehomogenost gustoće.

Metoda efektivne dubine: u ovom algoritmu se u izrazu (1), umjesto d koristi efektivna dubina d_{ef} (slika 4):

$$d_{ef} = \sum_{i=1}^N (d_i - d_{i-1}) g_i, d_0 = 0, \quad (2)$$



Slika 4 — Shema za objašnjenje proračuna efektivne dubine i Bathoove korekcije u izrazima (2) i (3).

Fig. 4 — Scheme for the explanation of calculation of the effective depth and of Batho's correction factor in expressions (2) and (3).

gdje su g_i gustoće tkiva. Ovo je najčešće upotrebljavan algoritam i može se koristiti kako za anatomiju prikazanu konturama (3, 14), a također i za anatomije zadane CT-brojevima (16).

Bathoova korekcija: Korigirana doza D_{Batho} dobiva se pomoću korekcijskog faktora F_{Batho} :

$$D_{Batho} = F_{Batho} D(P),$$

gdje je $D(P)$ dan izrazom (1), a F_{Batho} je (slika 4)

$$F_{Batho} = K \prod_{n=1}^N \text{TAR}(d_n) (g_n - g_{n+1}), \quad (3)$$

gdje je $g_{N+1} = 1$, $K = 0,95$ za kost, $K = 1$ a ostala tkiva. Ovaj algoritam daje se primijeniti kako na anatomiju zadanu konturama (3) tako i na anatomiju zadanu CT-brojevima (7).

U oba ova algoritma računica se vrši za sve izabrane točke u mrežici, duž puta koji spaja točku P s izvorom zračenja. Računica je kraća ako put presijeca nekoliko diskretnih kontura ili duža, ako je posrijedi prolazak kroz niz ćelija mrežice sa za-

danim CT-brojevima. Prema tome ovi algoritmi ne korigiraju na raspodjelu tkiva koje se nalazi pos-tranično ili iza točke P. Oba su algoritma približno jednako brza i Batho-ov daje točnije raspodjele na granicama dviju gustoća, ali samo tamo gdje je snop okomit na graničnu plohu između njih.

Stoga su za ^{60}Co -snopove, u kojem nadmoćno dominira dobro proučen Comptonov efekt, razrađeni algoritmi koji adekvatnije modeliraju fizikalna zbivanja u snopu.

Monte Carlo metode: Ovom metodom generiraju se slučajne sudbine pojedinačnih fotona koji interagiraju s elektronima u tvari, a vjerojatnošću događanja ove ili one sudbine upravlja se Klein-Nishininim diferencijalnim udarnim presjekom (17). Vjerodostojnost dobivene raspodjele doze tim je veća čim više slučajnih sudbina generiramo. Metoda može biti vrlo točna, ali zahtijeva mnogo vremena (nekoliko sati po polju). Stoga se uglavnom koristi za provjeru rada drugih algoritama, a rjeđe u rutinskom planiranju.

Zbog toga su u sklopu kanadske radiofizičke škole okupljene oko Johnsa i Cunninghama i AECL, razvijeni algoritmi koji su dovoljno brzi i modeliraju raspodjelu dijelom na osnovi komptonovskog raspršenja i na obilju mjernih podataka za kobaltne snopove.

Diferencijalna SAR metoda (dSAR): funkciju TAR(d) u izrazu (1) zamijenit ćemo veličinom

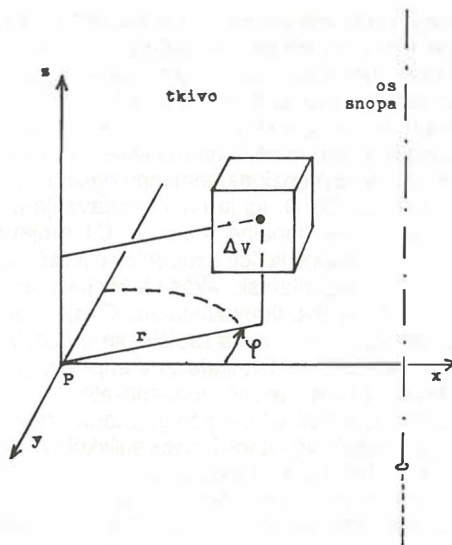
$$\text{TAR}(d, O) + S,$$

gdje je TAR(d, O) — TAR na dubini d za vrlo uski snop, a S se dobiva numeričkom integracijom po cijelom ozračenom volumenu snopa

$$S = \frac{1}{2\alpha} \text{TAR}(d, O) \sum_{\text{ozračen volumen}} \frac{g(z, r, \varphi)}{r} \frac{\varphi^2}{\varphi r \varphi z} \frac{\text{SAR}(z, r)}{\text{TAR}(z, O)} \Delta V, (4)$$

gdje su (z, r, φ) cilindrične koordinate (slika 4) volumnog elementa integracije ΔV u odnosu na koordinatni sustav s ishodištem u točki P, SAR (d, r) — funkcija SAR u ovisnosti o dubini d, za polumjer kružnog polja r, a g (z, r, φ) — relativna elektronska gustoća volumnog elementa ΔV (8). Za nalaženje parcijalnih derivacija u izrazu (4) dobro može poslužiti analitički izraz za SAR (d, r) (10).

Ekvivalentna TAR-metoda (ETA R): u izrazu (1) TAR(d) se zamijeni sa TAR (d_{ef} , \bar{r}), vrijednošću TAR-a za dubinu d_{ef} i za kružno polje polumjera $\bar{r} = r \bar{g}$, gdje je \bar{g} efektivna gustoća, a ona se procjenjuje integriranjem po cijelom ozračenom volumenu snopa kao i u dSAR metodi. Integrand je složen izraz temeljen na Klein-Nishininoj formuli za diferencijalni udarni presjek elektrona za kobaltne fotone (20).



Slika 5 — Volumni element integracije $\Delta V = r dr d\varphi dz$ dan je u cilindričkim koordinatama s ishodištem u točki P.

Fig. 5 — The volume element of integration $\Delta V = r dr d\varphi dz$ is given in cylindrical coordinates with the origine at the point P.

Iz ove škole proizašli su i drugi algoritmi (25), a sve ih karakterizira to da se za procjenu doze u svakoj točki P mora integrirati po cijelom području ozračene anatomije. Ovi algoritmi razvijeni su prvenstveno za anatomije zadane CT-brojevima i zahtijevaju vrlo brze procesore, da bi rezultat bio pripravljen u razumno dugo vrijeme.

Najsuvremeniji algoritmi karakterizirani su primjenom tehnike uskih snopova (pencil beam) (6, 15), računanjem trodimenzionalnih raspodjela te računanjem doprinosa sekundarnog i tercijarnog zračenja iz cijela volumena. Za to su potrebne velike procesorske brzine i velika memorija računala. Ubrzanju algoritama pokušava se doskočiti i matematičkim metodama. Pokazuje se, primjerice, da se proračun pojednostavljuje, ako se adekvatno organizirani ulazni podaci o anatomiji i snopovima prevedu u Fourier prostor. Nakon zagotovljene računice, rezultat se vraća u prostornu domenu (5).

Algoritmi za planiranje elektronskim snopovima su se znatno slabije razvili. U primjeni je najviše model kojeg je razvio Kawachi (11). Korekcija na gustoću može se izvršiti metodom efektivne dubine.

Računica za fokalne izvore je znatno jednostavnija. Pad doze u okolišu izvora je toliko brz da je utjecaj nehomogenosti tkiva na raspodjelu doza zanemariv. S druge strane je, zbog istog razloga,

raspodjela doze krajnje osjetljiva na promjenu položaja fokalnih izvora. Stoga se iziskuje vrlo točno poznavanje položaja izvora u odnosu na anatomiju bolesnika i računanje raspodjele doze ne može se odvojiti od problema lokalizacije izvora (2). Algoritmi koji se upotrebljavaju temelje se na poznavanju doze oko točkastog izvora i na eventualnom korigiranju na autoapsorpciju. Sveukupna doza dobiva se sumacijom doprinosa zračenja svih izvora svim čvorovima raspodjelne mrežice.

Stanje i perspektive u nas — Trenutno se u Jugoslaviji za potrebe radioterapijskog planiranja koristi 5—6 računara različite provenijencije. Zbog pomanjkanja novčanih sredstava kupovani su kao dodatak nekom većem uređaju koji se nabavljao (CT-skener, akcelerator itd.). Nisu povoljnije prilike ni u pogledu automatskih vodenih fantoma. Kod njihove kupnje najčešće se nije moglo voditi računa o tom da ga kad — tad treba spojiti sa sistemom za planiranje. Automatski fantomi koji iscrtavaju izdodez danog snopa su sa staništa računarskog planiranja, nažalost, nekorisni. Računaru su potrebni snopovi prikazani brojkama, a ne krivuljama. Stanje stvari je, najblaže rečeno, nezadovoljavajuće i u pogledu broja i u pogledu izbora opreme.

Vrhunska instrumentacija je enormno skupa i traje izuzetno kratko. Stoga se cjeloviti sistemi suvremene opreme mogu zamisliti samo u malom broju jakih radioterapijskih centara sa spektrom snopova najrazličitijih kvaliteta. Kod kupnje kompletnih sistema najpovoljnije je izabrati neko od velikih poduzeća, koje oprema je povezana lancem međusobno kompatibilnih uređaja. Dakako, moguće je neki uređaj kupiti od druge tvrtke, jer je bolji, ali tada možemo biti zatečeni nespojivošću s ostalim jedinicama sistema.

Međutim, veći broj naših radioterapijskih centara je srednjeg ili manjeg kapaciteta. U tom slučaju potreban je razborit i kritičan izbor prioriteta u kupovini opreme. Ako ne posjedujemo ni simulator ni CT-skener, neće imati smisla nabavljati složen sistem za planiranje. Budući da u skoroj budućnosti nema izgleda za nabavku skuplje devizne opreme, bit će, možda, potrebno posegnuti za dosad neiskorištenim rezervama. Jedna od mogućnosti je bolja suradnja s rendgenskim odjeljenjima u bolnicama radi korištenja CT-skenera, jer se dokupljenim softverom, na CT-skeneru može planirati. S druge strane, u Jugoslaviji se za dinarska sredstva mogu kupiti računari, kojih procesorske brzine i kapacitet memorije zadovoljavaju potrebe radioterapijskog planiranja. Neku dodatnu opremu moguće je izraditi u dobro opremljenim radionicama. I napokon, potrebno je školovati darovite elektro, strojarske i softverske inženjere,

koji će za naše potrebe izabrati ili izraditi opremu i softver primjeren našim potrebama. S obzirom na sve razvijeniju kompjuterizaciju u bolnicama, takav kadar nam može pomoći da se aktivnije uključimo u svjetske trendove, a ne samo da kupujemo tuđu pamet.

Sažetak

Efikasnost i točnost planiranja radioterapije računaram spoznata je sredinom šesdesetih godina. Računari su u kliničku praksu uvedeni početkom sedamdesetih godina, kada su za planiranje primijenjeni mikroručunari. U budućnosti će točnost računara morati biti popraćena uređajem za adekvatno precizno namještanje bolesnika. Glavni dio programa za planiranje je algoritam za korekciju na nehomogenost. Koriste se razne metode: metoda efektivne dubine, Bathoova korekcija, dSAR metoda, ETAR metoda itd. Da bi se poboljšala i proširila klinička primjena računara u našoj zemlji, potrebno je u budućnosti raspolagati adekvatno obrazovanim stručnjacima.

Literatura

1. Bentley R. E., Milan J.: An interactive digital computer system for radiotherapy treatment planning. *Br. J. Radiol.* 44: 826—833, 1971
2. Bistrović M., Viculin T., Dujmović I.: Localization of radioactive sources by radiotherapy simulator and application to gynaecology. *Strahlentherapie* 159: 759—764, 1983.
3. Bistrović M., Viculin T.: Use of computers in radiation treatment planning. 1. Tissue inhomogeneities and application of Batho's correction. *Radiol. Jugosl.* 18: 149—154, 1984.
4. Bistrović M., Viculin T.: Use of computers in radiation treatment planning. 2. Pixel by pixel planning based on simulator-supplied CT-scan. *Radiol. Jugosl.* 18: 155—160, 1984.
5. Boyer A. L., Mok E. C.: Calculation of photon dose distribution in an inhomogeneous medium using convolutions. *Med. Phys.* 13: 503—509, 1986
6. Brahme A., Lax J., Andreo P.: Electron beam dose planning using discrete gaussian beams: Mathematical background. *Acta Radiol. Oncol.* 21: 147:155, 1981.
7. Cassell K. J., Hobday P. A., Parker R. P.: The implementation of a generalized Batho inhomogeneity correction for radiotherapy planning with direct use of CT numbers. *Phy. Med. Biol.* 26: 825—833, 1981.
8. Cunningham J. R.: Scatter-air ratios. *Phys. Med. Biol.* 17: 42—51, 1981.
9. van de Geijn J.: The computation of two and three dimensional dose distribution of Co-60 therapy. *Br. J. Radiol.* 38: 369—377, 1965.
10. Habič M., Kmet A., Smolej V.: Scatter-air ratios for telecobalt. *Phys. Med. Biol.* 19: 226—227, 1974.
11. Kawachi K.: Calculation of electron dose distribution for radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 20: 571—577, 1975.
12. Leach M. O., Webb S., Bentley R. E.: A rotate-translate CT scanner providing cross-sectional data suitable for planning the dosimetry of radiotherapy treatment. *Med. Phys.* 9: 269—275, 1982.
13. Leach M. O., Webb S., Bentley R. E.: An X-ray detector system and modified simulator providing CT images for radiotherapy dosimetry planning. *Phys. Med. Biol.* 30: 303—311, 1985.

14. Milan J., Bentley R. E.: The storage and manipulation of radiation dose data in a small digital computer. *Br. J. Radiol.* 47: 115—121, 1974.
15. Mohan R., Chui C., Lindofsky L.: Differential pencil beam dose computation model for photons. *Med. Phys.* 13: 64—73, 1986.
16. Parker R. P., Hobday P. A., Cassell K. J.: The direct use of CT numbers in radiotherapy dosage calculations for inhomogeneous media. *Phys. Med. Biol.* 24: 802—809, 1979.
17. Raeside D. E.: Monte Carlo principles and application. *Med. Phys. Biol.* 21: 181—197, 1976.
18. Richter J., Schirrmeister D.: Ein Verfahren zur Berechnung der Dosisverteilungen mit digitalen Rechenautomaten. *Strahlentherapie* 123: 45—58, 1964.
19. Simpson R. G., Chen C. T., Grubbs E. A., Swindell W.: A 4 MV CT-scanner for radiation therapy: the prototype system. *Med. Phys.* 9: 574—579, 1982.
20. Sontag M. R., Cunningham J. R.: The equivalent tissueair ratio method for making absorbed dose calculations in a heterogeneous medium. *Radiology* 129: 784—794, 1978.
21. Sterling T. D., Perry H., Weinkam J. J.: A practical procedure for automating radiation treatment planning. *Br. J. Radiol.* 34: 726—733, 1961.
22. Tsien K. C.: The application of automatic computing machines to radiation treatment planning. *Br. J. Radiol.* 28: 432—439, 1955.
23. Viculin T., Bistrović M.: Digitalizacija radioterapijskog spona. *Jurema proc.* 30: 111—113, 1985.
24. Webb S., Leach M. O., Bentley R. E., Maureemootoo K., Yarnold J. R., Toms M. A., Gardiner J., Parton D.: Clinical dosimetry of the breast based on imaging with the prototype Royal Marsden Hospital CT-simulator. *Phys. Med. Biol.* 32: 835—845, 1987.
25. Wong J. W., Henkelman: A new approach to CT pixelbased photon dose calculations in heterogeneous media. *Med. Phys.* 10: 199—208, 1983.

Adresa autora: Matija Bistrović, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Ilica 197, 41000 Zagreb

DOZIMETRIJSKA VERIFIKACIJA I PLANIRANJE ROTACIONE TEHNIKE ZRAČENJA KOD SL 75—20 AKCELERATORA

VERIFICATION AND DOSE PLANNING FOR ROTATION TECHNIQUE WITH 8 MeV X-Rays SL 75—20

Andrić S.

Abstract — Rotation technique with 8 MeV X-rays of SL 75—20 accelerator was used based on both dosimetric measurements in cylindrical-tissue-equivalent phantom with film and Farmer 0.6 ccm ionisation chamber, and on computerised treatment planning system for isodose planning. The results of measurement analysis and the procedure of dose calculation using TMR (tissue maximum ratio) factor are presented.

The importance of rotation technique from the aspect of homogenised target volume irradiation, optimal dose gradient from isocenter to the surface, and possibilities to single out some structures from the irradiation volume are pointed out.

UDC: 615.849.114

Key words: radiotherapy planning computer-assisted

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 22 (2) 205—209, 1988

Uvod — Poznata činjenica u radioterapijskom planiranju je da se povećanjem broja zračnih polja, u odgovarajućoj kombinaciji, postiže povoljnija distribucija doze u okviru volumena mete i okolnih struktura, uprkos povećanju ukupnog zračnog volumena (5). Rotaciona tehnika, u kojoj se zračni snop kontinualno okreće oko izocentra (presek ose kolimatora i ose rotacije terapijskog uređaja), može se smatrati kombinacijom niza stacionarnih polja koja se seku u izocentru. Izocentar se obično nalazi u središtu volumena mete (2) gde se, izborom odgovarajuće veličine polja, ostvaruje lokalizovana distribucija doze sa karakterističkim građijentom (polusenkom) prema periferiji. Polusenka kod rotacione tehnike je šira nego kod kombinovane tehnike stacionarnim poljima i doprinosi povećanju ukupnog zračnog volumena. Ovaj problem se rešava u okviru radioterapijskog izbora optimalne tehnike zračenja u odgovarajućem slučaju.

U savremenoj radioterapiji X-zračenjem akceleratorskih uređaja, rotaciona tehnika se koristi za tretman manjih, dobro diferenciranih, dimenzija mete centralno postavljene u okviru spoljne konture približno cilindričnog oblika. Kod slučajeva većih dimenzija površinski lokalizovane mete u poslednje vreme se u literaturi sve više sreću tehnike rotacione elektronske terapije (6).

Pored medicinskih indikacija, izbor rotacione tehnike je vezan za tehničke mogućnosti terapijskog uređaja, dozimetrijsku verifikaciju i mogućnost izodoznog planiranja koje je veoma otežano bez primene sistema za kompjuterizovano planiranje.

Prednost tehnike rotacije nad tehnikom kombinovanih stacionarnih polja nije dokazana u smislu dužine preživljavanja pacijenata već u smislu manje incidence radijacionih komplikacija (7).

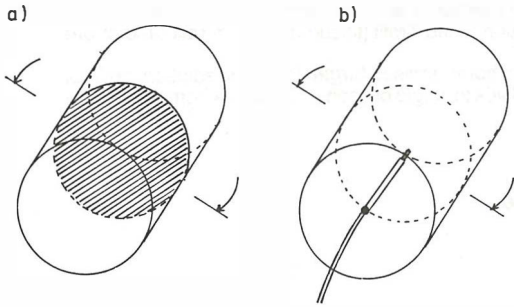
Materijal i metode rada — Razmatranju mogućnosti primene rotacione tehnike sa 8 MeV X-zračenja SL 75—20 akceleratora, prethodila je tehnička kalibracija internog dozimetrijskog sistema prema osnovnom outputu za stacionarna referentna polja, kao i odgovarajuća merenja na posebno konstruisanom fantomu.

Tehnička kalibracija internog dozimetrijskog sistema izvršena je usaglašavanjem korelacije monitorskih jedinica i absorbovanjem doze (output) merene u fantomu, sa brzinom okretanja akceleratora za zadati ugao.

Merenje relativne distribucije doze, za slučaj parcijalne rotacije, izvršeno je sa filmom postavljenim između dva segmenta fantoma cilindričnog oblika prekrivena tankom pločom od pleksiglasa. Fantom je načinjen od smeše voska, parafina i pil-

jevine, gustine oko 1 gr/cm³; prečnik osnove cilindra je 16 cm i visina 16 cm. Korišćen je Litex N 515 p film kalibrisan u opsegu doze od 0.2—1.5 Gy i ručno razvijan u razblaženom razvijaju.

Merenje absolutne vrednosti absorbovane doze u izocentru, za isti slučaj, izvršeno je Farmer 0,6 ccm jonizacionom komorom u fantomu identičnog oblika i sastava. Na slici 1 je dat šematski izgled fantoma (a, b) i geometrija merenja.



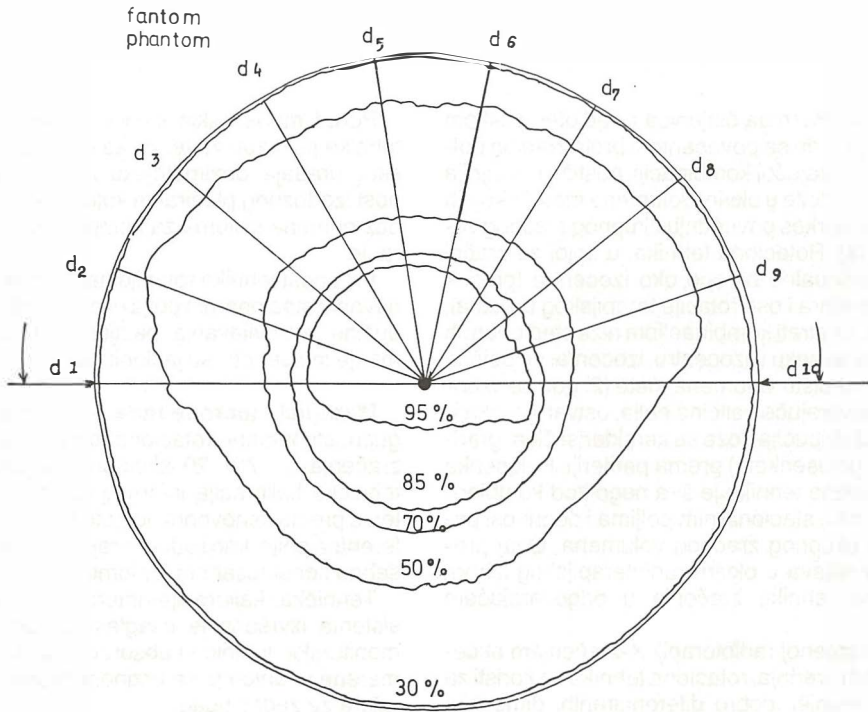
Rezultati — Parcijalna rotacija 180° za polje 6 x 6 cm u izocentru planirana je po sledećem postupku: ugao rotacije 180° podeljen je na segmente po 20° (d₁ do d₁₀ na slici 2). Obzirom na kružni oblik fantoma i položaj izocentra, d₁ = d₂ = ... = d₁₀, pa je iz tablica dubinskih doza za stacionarna polja pod referentnim uslovima, uzeta procentna dubinska doza, PDD, za dubinu d. Brzina doze (Gy/imp) u izocentru, D_{izoc}, jednaka je brzini doze pod referentnim uslovima, D_{ref}, korigovanoj za TMR faktor (tissue maximum ratio) (4, 6).

$$D_{izoc} = D_{ref} \overline{TMR} \quad (1)$$

Slika 1 — Geometrija merenja parcijalne rotacije 180° u cilindričnom tkivu ekvivalentnom fantomu: a) Litex film, b) Farmer komora

Fig. 1 — Geometry of measurements for partial rotation 180° in the cylindrical tissue equivalent phantom with: a) Litex film, b) Farmer chamber

PARCIJALNA ROTACIJA , 180°
PARTIAL ROTATION , 180°



Slika 2 — Denzitometrijska obrada filma (Litex N 515p) na RFA-3 denzitometru, eksponiranog u cilindričnom fantomu za uslove parcijalne rotacije 180°, veličinu polja u izocentru 6 x 6 cm, sa podelom na segmente po 20°

Fig. 2 — Isodose distribution for film (Litex N 515p) irradiated with 8 MeV x rays from SL 75—20, field size at the isocenter 6 ± 6 cm, with 180° partial technique of rotation (angle of rotation is divided to 20° segments for TMR calculations)

segment	d(cm)	b(cm)	f	PDD	PDD _{kor}	TMR
-120°	16.6	9.6	1.29	48.0	61.9	0.809
-100°	17.2	9.2	1.28	47.5	60.8	0.803
- 80°	15.6	10.0	1.30	52.5	68.3	0.877
- 60°	15.2	7.4	1.22	52.9	64.5	0.823
- 40°	16.2	7.2	1.22	50.0	61.0	0.792
- 20°	16.0	4.0	1.12	51.0	57.1	0.739
0°	15.0	0	1.00	53.0	53.0	0.674
+ 20°	15.4	3.0	1.09	52.8	57.6	0.737
+ 40°	15.6	6.4	1.19	52.5	62.5	0.803
+ 60°	15.0	6.8	1.20	53.0	63.6	0.808
+ 80°	15.2	6.4	1.19	53.0	63.1	0.805
+100°	17.2	9.0	1.27	47.5	60.3	0.796
+120°	17.0	8.0	1.24	48.0	60.0	0.789
TMR = 0.789						

Tabela 1 — Određivanje TMR faktora u izocentru za primer sa slike 3 za segmente po 20°
 Table 1 — TNM determination in isocenter for 20° segments from fig. 3

Na slici 3 je šematski prikazan postupak merenja PDD (odnos doze merene u D₃/D₁) i TMR (odnos doze merene u D₂/D₁).

$$TMR(d, B) = \left(\frac{S+d}{S+x}\right)^2 \frac{1}{100} PDD(d, A, S) \quad (2)$$

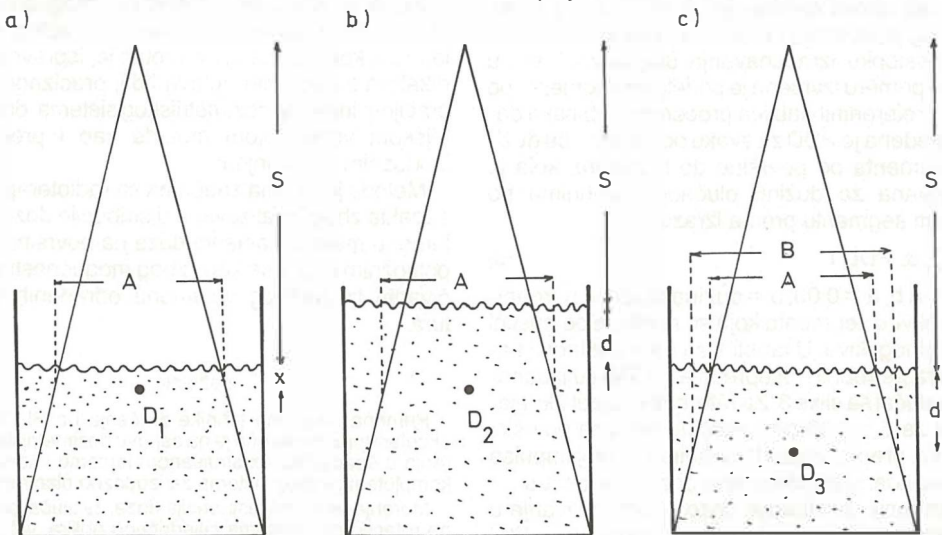
TMR faktor se može izračunati prema postojećim PDD prema izrazu 2 (8), u kome je S-nominalna fokusno kožna distanca, d-dubina izocentra, x-dubina ekvilibrijuma (build-up), A-veličina polja na površini (A = (S+x)/(S+d)), B-veličina polja u izocentru.

Umesto TMR faktora alternativno se koristi i TAR faktor (tissue air ratio) (4, 7).

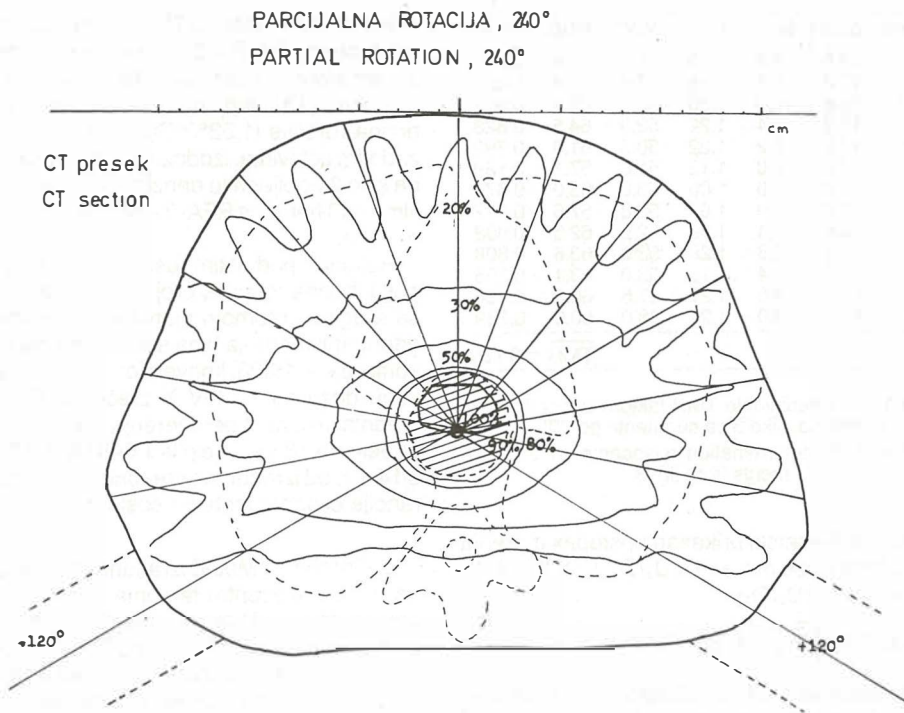
Prema izračunatom TMR faktoru za kružni presek fantoma (TMR = 0.840) određen je broj impulsa akceleratora potreban za dozu od 1.00 Gy u izocentru (133 imp); na osnovu toga je određena brzina rotacije (1.52°/cGy) i ozračen film prema zadatim uslovima. Izodozna distribucija prikazana na slici 2 dobijena je denzitometrijskom obradom filma na Therados RFA-3 automatskom analizatoru polja.

Rotacija pod istim uslovima (ugao, veličina polja, brzina rotacije, broj impulsa) ponovljena je sa drugim fantomom i jonizacionom komorom u geometriji merenja b na slici 1. Kalibracioni faktor komore k = 1.028; konverzioni faktor za absorbovanu dozu za 8 MeV X zračenja, C_λ = 0.93 i srednja vrednost pet merenja prilikom parcijalne rotacije za 133 imp. je bila 1.048 Gy ± 1%. Razlika od 4.8% od izračunate vrednosti je u granici tolerancije eksperimentalne postavke.

Diskusija — Metod izračunavanja absorbovane doze u izocentru fantoma cilindričnog oblika primenjen je prilikom terapije tehnikom rotacije u slučaju datom na slici 3. Sa CT snimka pacijenta, načinjenog u transverzalnom preseku kroz središte volumena mete, indirektnom metodom je prenet spoljna kontura, raspored unutrašnjih struktura i površina mete u TPS (Philips Treatment Planning System), kompjuterizovani sistem za izodozno planiranje terapije. Kao najpovoljnija tehnika za homogeno ozračivanje mete (šrafiran deo na slici 3) odabrana je parcijalna rotacija 240° sa veličinom polja u izocentru 6 x 10 cm za 8 MeV X-



Slika 3 — Šematski prikaz mernih tačaka u vodenom fantomu pri definiciji PDD i TMR
 Fig. 3 — Position of measurement points in the water phantom for PDD (percentage depth dose) and TMR (tissue maximum ratio) determination



Slika 4 — Izodozna distribucija za parcijalnu rotaciju 240° urađena na kompjuteru za izodozno planiranje za odgovarajući presek pacijenta

Fig. 4 — Isodose distribution for partial rotation 240°, 6 x 10 cm field size at the isocenter, for 8 MeV y rays SL 75—20 accelerator, have been done at the TPS (treatment planning system)

zračenja na SL 75—20 akceleratoru. Optimalnim izborom ugla rotacije i veličine polja postignut je povoljan efekat distribucije doze u okviru mete, plućnog parenhima i medule spinalis.

U postupku izračunavanja uslova zračenja u datom primeru izvršena je podela na segmente po 20°, iz referentnih tablica procentne dubinske doze određena je PDD za svaku odgovarajuću dužinu segmenta od površine do izocentra, koja je korigovana za dužinu plućnog parenhima po svakom segmentu prema izrazu (8):

$$PDD_{kor} \pm PDD f \quad (3)$$

$f = 1 + a b$, $a = 0.03$, $b =$ dužina plućnog parenhima u okviru segmenta koja se razlikuje po gustini od okolnog tkiva. U tabeli 1 su date vrednosti parametra potrebnih za određivanje TMR u izocentru za slučaj sa slike 3. Za referentni output akceleratora za $S = 100$ cm i veličinu polja na površini konture, prema izrazu (1) planiran je broj impulsa za predviđenu absorbovanu dozu u izocentru.

Planiranje distribucije doze i obračunavanje u pojedinim tačkama od interesa, može se vršiti i preko pojedinačne izodozne raspodele za referentne uslove koja je normalizovana prema izocentru (5).

Zaključak — Primena rotacione tehnike zračenja kod savremenih akceleratorских uređaja uslovljena je, pre svega, tehničkim mogućnostima akceleratora (tehnička ispravnost mašine, stabilan rad, konstantna brzina rotacije, ispravnost indikatora zaustavnih uglova itd.), preciznom kalibracijom internog dozimetrijskog sistema, dozimetrijskom verifikacijom metode kao i preciznim izodoznim planiranjem.

Metoda je veoma značajna sa radioterapijskog aspekta zbog lokalizovane distribucije doze u volumenu mete, smanjenja doze na površini kože i potkožnim regijama kao i zbog mogućnosti isključivanja iz zračnog volumena određenih struktura.

Sažetak

Primena rotacione tehnike zračenja na SL 75—20 akceleratoru, ostvarena je na osnovu dozimetrijskih merenja u specijalno konstruisanom fantomu i korišćenja kompjuterizovanog sistema za izodozno planiranje.

Merenja relativne distribucije doze, za slučaj parcijalne rotacije oko fantoma cilindričnog oblika, vršena su filmom a merenja absolutne vrednosti absorbovane doze u izocentru Farmer 0.6 ccm jonizacionom komorom. Na osnovu analize rezultata merenja dat je prikaz razrađenog postupka obračunavanja uslova zračenja kod

rotacione tehnike, kao i primer korišćenja u radu sa pacijentima. Istaknut je značaj metode za određene, medicinski indikovane, slučajeve sa aspekta strogo lokalizovane distribucije doze u volumenu mete, povoljnog gradijenta doze od izocentra ka površini i mogućnosti isključivanja određenih struktura iz zračnog volumena.

Literatura:

1. Bentel G. C., Nelson C. E., Noell K. T.: Treatment Planning and Dose Calculation in Radiation Oncology. Third edition, Pergamon Press, New York, 1982 (109—114).
2. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): Dose specification for Reporting External beam Therapy with Photons and Electrons. Report No 29, Washington D. C. 1978.
3. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): Measurement of Absorbed Dose in Phantom Irradiated by a Single Beam of X or Gamma Rays. Report No 23, Washington D. C., 1973.

4. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements): Determination of Absorbed Dose in patient Irradiated by Beams of X or Gamma Rays in Radiotherapy Procedures. Report No 24, 1976.

5. Johns H. E., Cunningham J. R.: The Physics of Radiology. Charles Thomas Publisher, Third edition, Springfield Illinois, 1969 (431—443).

6. Khan F. M.: The Physics of Radiation Therapy. Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1984 (341—344; 176—178).

7. Mould R. F.: Radiotherapy Treatment Planning. Second edition, Adam Hilger in col. with HPA (Hospital Physics Association), Bristol and Boston, 1985 (110—129, 171—177).

8. Saylor W. L., Ames T. E.: Dosage Calculations in Radiation Therapy. Urban Schwarzenberg, Baltimore—Munich, 1979 (1—20).

Adresa autora: Svetlana Andrić, Dr. Sci, Institut za radiologiju VMA, Crnotravska 17, 11000 Beograd



TOSAMA

Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

Kompresse vseh vrst

Gazo sterilno in nesterilno

Elastične ovoje

Virfix mrežo

Micropore obliže

Obliže vseh vrst

Gypsona in mavčene ovoje

Sanitetno vato PhJ III

Zdravniške maske in kape

Sanitetne torbice in omarice

Avtomobilske apoteke

NAŠE IZKUŠNJE PRI PLANIRANJU OBSEVANJA Z RAČUNALNIKOM*

Umek B.

Leta 1965 smo pričeli na Onkološkem inštitutu v Ljubljani izdelovati plane za obsevanje bolnikov z žarki gama visokih energij — tedaj s kobaltovimi žarki. Plane smo izrisovali ročno. Do leta 1979 smo na ta način izdelali preko 3500 obsevalnih planov.

Leta 1979 smo imeli poleg dveh kobaltnih obsevalnih aparatov še linearni pospeševalnik. Zato smo planiranje obsevanja posodobili z nabavo Philipsovega računalniškega sistema TPS (Treatment Planning System). Z njegovo pomočjo smo

Obdobje	Število planov	Povprečno število planov na leto
Period	Number of plans	Average number of plans per year
1965—1979	3500	250
1980—1987	4500	675
Skupaj	8900	—
Total		

Tabela 1 — Število izdelanih obsevalnih planov od leta 1965 do 1987.

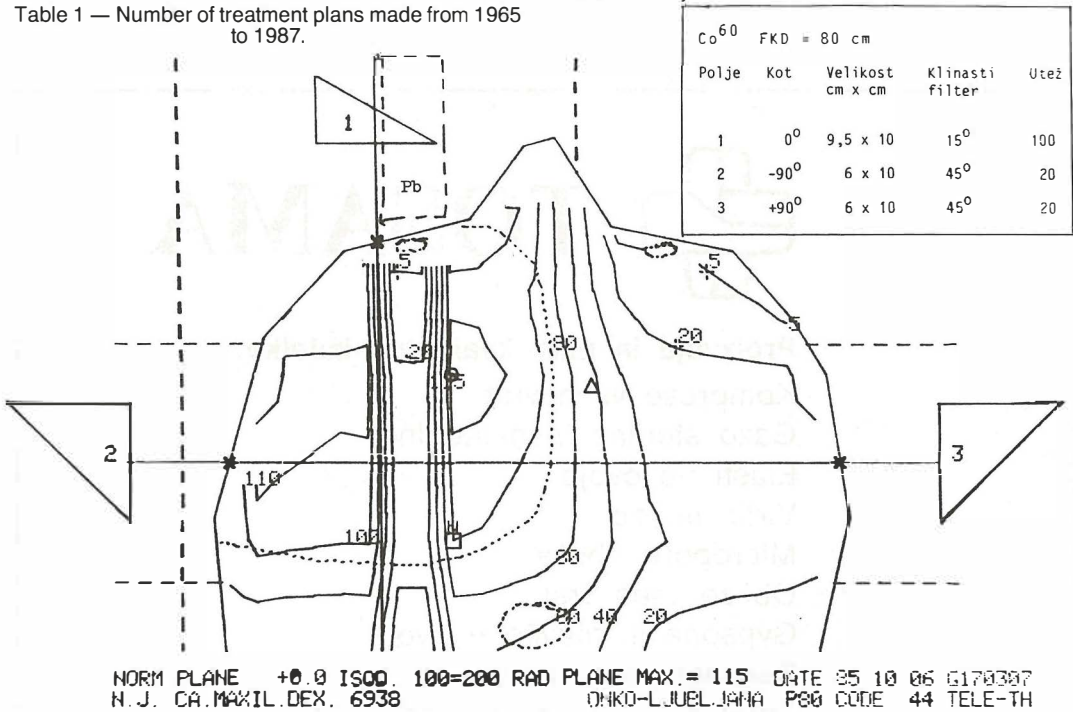
Table 1 — Number of treatment plans made from 1965 to 1987.

močno povečali število izdelanih planov, kar je razvidno iz tabele 1.

Prehod od ročnega k računalniškem planiranju je pomenil tudi bistven preskok v kvaliteti izdelanih obsevalnih planov. Računalnik nam omogoča:

- hitro spreminjanje parametrov obsevanja in s tem optimizacijo plana. Tako lahko povečamo homogenost doze v področju tumorja in zmanjšamo dozo na občutljiva tkiva v njegovi bližini.
- hitro lahko preizkusimo nove kombinacije obsevalnih polj oz. nove načine obsevanja,
- upoštevamo lahko različno gostoto tkiv (pljuča),
- seštevanje izodoz je natančnejše,
- planiramo lahko v več presekih bolnikovega telesa, vendar se moramo zavedati, da je plan dvodimenzionalen.

Zaradi preprostega računalniškega algoritma moramo biti pozorni pri določanju doze na nekaterih mestih npr. pod ozkimi svinčeni zaščitami, kjer nam da računalnik napačen rezultat. Slika 1 prikazuje plan za obsevanje raka zgornje čeljusti. Doza na očesno lečo pod svinčeno zaščito znaša le 5% tumorske doze. To dozo smo preverili z in vivo meritvijo s termoluminiscentnim dozimetrom



Slika 1 — Plan za obsevanje karcinoma zgornje čeljusti. Doza na očesno lečo pod svinčeno zaščito znaša 5% tumorske doze.

Fig. 1 — Treatment plan for maxillary carcinoma. The eye lense under the lead shield receives 5% of tumor dose.

*Rad predložen na simpozijumu »Upotreba kompjutera u planiranju radioterapije«. VII Kongres kancerologa Jugoslavije, Novi Sad, 14.—17. oktobar, 1987.

ki je pokazal, da je doza na lečo skoraj štirikrat večja od tiste, ocenjene s planom. Ocena računalnika očitno ni bila pravilna.

Zanimiva je razdelitev planov, ki smo jih izdelali s pomočjo računalnika po lokalizacijah, za katere so bili narejeni (tabela II). Dve tretjini planov smo

Področje Site	Delež planov (%) Percentage of plans
glava in vrat (head and neck)	64
dojka (breast)	14
mehur in prostata (bladder and prostata)	7
kolon in rektum (colon and rectum)	6.5
požiralnik (oesophagus)	2.5
centr. živ. sistem (cent. nerv. system)	1.5
ginekol. področje (gynaecol. site)	1.5
ostalo others	3
Skupaj	100

Tabela 2 — Delež obs. planov po posameznih področjih, ki so bili izdelani s TPS-om od leta 1979 do leta 1987.

Table 2 — Percentage of treatment plans made by computer from 1979 to 1987 by localizations

izdelali za obsevanje tumorjev v področju glave in vratu kar je razumljivo, zaradi pestre konfiguracije tega predela telesa. Za tovrstne bolnike je navadno potrebno izdelati najmanj dva obsevalna plana.

Računalnika zaradi narave našega dela do sedaj nismo uporabljali za planiranje brahiterapije niti pri obsevanju z nepravilno oblikovanimi polji, kot npr. pri terapiji Hodgkinove bolezni. Slednjo izvajamo po lastni metodi za izračun obsevalnih parametrov pa smo izdelali poseben program za hišni računalnik Spectrum. Program izračuna dozo v posameznih referenčnih točkah, obsevalni čas, čas zaščite posameznih predelov telesa in rezultate v obliki formularja izpiše na tiskalnik. Ta formular izročimo obsevalnim tehnikom, ki izvajajo terapijo. Le ta je možna tako na kobaltovem aparatu, kot na linearnem pospeševalniku.

Prihodnje leto bomo pričeli uporabljati novi Philipsov planirni sistem OSS (Oncology Support System), ki služi obdelavi CT posnetkov in planiranju obsevanja. Glavne prednosti tega sistema so:

- obsevalni plan lahko izdelamo na preseku bolnikovega telesa, ki smo ga posneli s CT-jem, ki prikaže realno geometrijo in sestavo (gostoto) bolnikovega telesa,

- plan je izdelan v tridimenzionalni tehniki,
- planiramo lahko obsevanje z elektroni visokih energij, kar prej ni bilo mogoče,
- kombiniramo lahko poljubne vrste žarkov npr. elektrone in kobaltove žarke,
- z uporabo Elisovih formul je možno upoštevati frakcionacijo obsevanja.

To je le nekaj, za nas bistvenih odlik tega sistema, s katerim bomo terapijo z obsevanjem še bolj izpopolnili.

Računalnik pomeni bistven napredek pri planiranju obsevalne terapije. Njegova osnovna odlika je hitrost, iz te pa potem sledijo vse ostale prednosti planiranja z računalnikom. Zavedati se moramo, da tudi računalnik ni vedno zanesljiv in da je njegova moč odvisna od kvalitete programa, s katerim obsevanje planiramo. V dvomljivih situacijah si moramo pomagati z merjenjem in vivo, da bi dobili zanesljive podatke o dozi na določenem mestu bolnikovega telesa. Če nimamo na razpolago večjega planirnega sistema, si v mnogih primerih lahko pomagamo z uporabo hišnega ali osebnega računalnika, kar pa je odvisno od spretnosti pri njegovi uporabi.

Abstract — Development of radiation treatment planning at the Institute of Oncology in Ljubljana from 1965 to 1987 is presented. Our experience in using the computer (TPS, Philips), its advantages and disadvantages are discussed together with the possibility of using a house computer for this purpose.

UPUTSTVA AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

Za sve navode u svojim radovima odgovaraju autori.

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

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

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR
SARAJEVO
RO INSTITUT ZA RADIOLOGIJU
I ONKOLOGIJU

SEMINOMA — DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP

SEMINOMA — DIAGNOSTIC
AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

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

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

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

UDC i Key words: određuje redakcija.

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

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

Sažetak — je identičan abstractu, napisan na jeziku članka.

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

— Za citat članka iz revije:

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

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

— za citiranje poglavlja iz knjige:

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

Referati se ne citiraju.

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

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

Rukopisa i grafičkog materijala ne vraćamo.

Redakcija revije
»RADIOLOGIA IUGOSLAVICA«

Izdavanje revije potpomaže Savez R/P SIZ za naučni rad u SFRJ i Raziskovalna skupnost Slovenije — 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 radiologija i onkologija MF, Skopje
- Institut za rentgenologiju i onkologiju UMC-a Sarajevo
- Inštitut za rentgenologijo, UKC Ljubljana
- Klinički bolnički centar, Rijeka
- Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- Radiološka služba MC Mostar
- RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča
- RO za primenu nuklearne energije, Zemun
- Skupnost zavarovanja imovine in oseb »Croatia«, n. sol. o. Zagreb, poslovna enota v Novi Gorici
- Zavod za nuklearnu medicinu, KBC i MF u Zagrebu

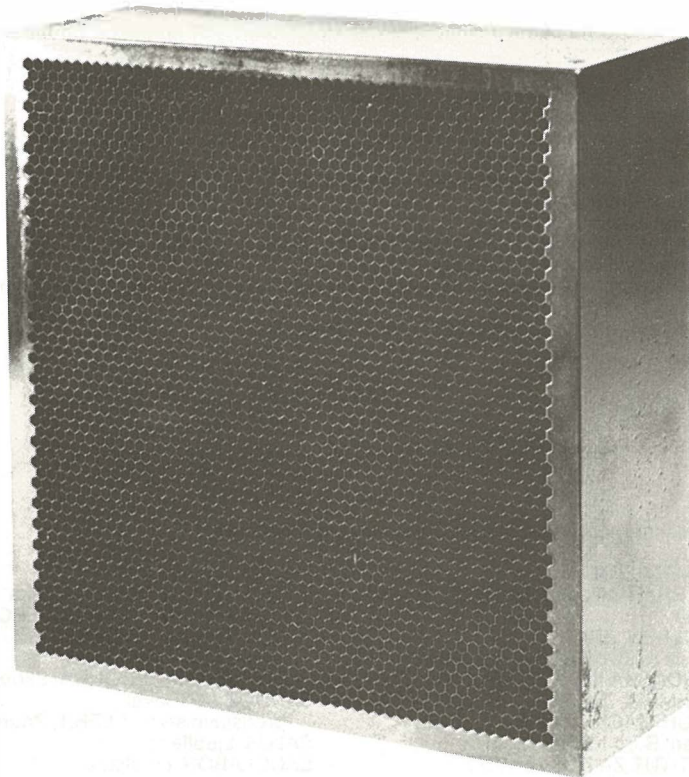
Pomoć reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- | | |
|--|--|
| — ANGIOMED, ZRN | — MEDEX, Ljubljana |
| — BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA, Ljubljana | — NYCOMED A/S Oslo, Norveška |
| — BYK GULDEN, ZRN | predstavništvo M. R. LECLERC & CO. |
| predstavništvo FABEG, Beograd | Schaffhausen, Švicarska |
| — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš | zastupstvo za Jugoslaviju |
| — FOTOKEMIKA, Zagreb | REPLEK-MAKEDONIJA, Skopje |
| — HEINRICH MACK NACHF., Illertissen, Büro Karlsruhe, ZRN | — SANDOZ AG, Basel |
| — RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, Vinča | predstavništvo VELEBIT, Zagreb |
| OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«, Vinča | — SALUS, Ljubljana |
| — KRKA, Novo mesto | — SANOLABOR, Ljubljana |
| — LEK, Ljubljana | — SIEMENS, Erlangen, ZRN |
| — MEBLO, Nova Gorica | predstavništvo BANEX, Zagreb |
| | — TISKARNA »KOČEVSKI TISK«, Kočevje |
| | — TOSAMA, Domžale |
| | — VEB FOTOCHEMISCHE WERKE, Berlin, DDR |
| | predstavništvo INTERIMPEX, Skopje |

BETA

Public Relations B. V.

16 Lange Voorhout
2514 EE THE HAGUE, The Netherlands



*Tovarna VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS B. V.
iz Vortum-Mullem-a na Nizozemskem
je razvila in uvedla dva nova tipa mikrokast kolimatorjev
za uporabo v nuklearni medicini.
Namenjeni so posebej za radioizotopni prikaz možgan.*

VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS PREDSTAVLJA NOVE KOLIMATORJE ZA GAMA KAMERE ZA PRIKAZ MOŽGAN

Tovarna VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS B. V. iz Vortum-Mullem-a na Nizozemskem* je razvila in uvedla dva nova tipa mikrokast kolimatorjev, ki so namenjeni uporabi v nuklearni medicini. Ti novi kolimatorji so oblikovani posebej za prikaz možgan.

Enega novih tipov predstavlja serija kolimatorjev z vzdolžnimi kanali in vzporedno razporeditvijo izvrtin; na razpolago so v debelinah od 100—120 mm in imajo heksagonalne luknje.

Novi mikrokast kolimatorji z vzdolžnimi kanali proizvajalca VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS so namenjeni za nizke energije v razponu do 160 keV. Novost predstavlja tudi serija kolimatorjev z linijskim žariščem (linefocus colimators) in pahljačasto razporeditvijo žarkov. Ti so na razpolago v vseh željenih dimenzijah in so primerni za energije v razponu od 100 do 300 keV (nizke in srednje energije).

VAN MULLEKOM kolimatorji so izdelani po posebni mikrokast tehnologiji. Na tem področju ima proizvajalec VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS v svetu najdaljšo tradicijo.

Različni modeli

VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELD nudi širok izbor različnih kolimatorjev s šesterokotnimi, trikotnimi, kvadratnimi ali okroglimi izvrtinami, s presekom 1,5 mm ali več.

Glede na način uporabe VAN MULLEKOM izdeluje kolimatorje z vzporedno, konvergentno, divergentno ali vzporedno-divergentno razporeditvijo izvrtin.

Poleg tega pa izdelujejo tudi »seven-pinhole« ter enojne, dvojne in vrtljive »slant-hole« kolimatorje.

Glede na vrsto se kolimatorji razlikujejo po debelini, ki se giblje v razponu od 16 do 120 mm. To omogoča izdelavo kolimatorjev selektivno za določen izotop, kar zagotavlja optimalno učinkovitost.

Če naročnik v standardnem izboru ne najde kolimatorja, ki bi ustrezal njegovim specifičnim potrebam, je proizvajalec VAN MULLEKOM vedno pripravljen ustreči tem posebnim zahtevam in svoj proizvod prilagoditi v skladu z naročnikovo specifikacijo.

Glavno prednost tako za proizvajalca kamer kot za radiologa predstavlja vsestranski proizvodni program, kratek dobavni rok, velika raznolikost proizvodov in izjemno visoka kvaliteta mikrokast kolimatorjev.

Kolimatorje kot tudi druge izdelke iz svinca namenjene uporabi v nuklearni medicini, kot so svinčni predali, celice, opeke, vsebniki, sefi lonci, plošče, omarice za shranjevanje radioaktivnih snovi, zaslone ipd. izdeluje VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS B. V., Vortum-Mullem, Nizozemska, in VAN MULLEKOM NUCLEAR FIELDS Pty. Ltd. at St Mary's, New South Wales, Avstralija.

* Naslov: Akkervoortweg 7—11 (Postal code 5827 AP); Tel.: (0) 8855-73544

Trijodno kontrastno sredstvo za urografije, angiografije
i druge pretrage

UROTRAST® 60% (diatrizoat)

UROTRAST® 75% (diatrizoat)

ampule, boce

- **odlična kontrastnost**
- **niska viskoznost**
- **optimalno podnošenje**
- **brzo izlučivanje preko bubrega**
- **vlastita sinteza Krke**

Indikacije

UROTRAST 60 %: intravenska urografija i retrogradna pijelografija, selektivne angiografije, za prikaz šupljina i šupljih organa

UROTRAST 75 %: intravenska urografija, angiokardiografije; artrografije, splenoportografije i aortografije

Kontraindikacije

Preosetljivost na Urotrast, teška oštećenja bubrega, jetre i srčanog mišića; mb. Basedow.

Potreban je oprez kod bolesnika sa visokom hipertenzijom.

Pakovanje

5 ampula od 20 ml Urotrasta 60 %
1 boca od 100 ml Urotrasta 60 %

5 ampula od 20 ml Urotrasta 75 %
1 boca od 100 ml Urotrasta 75 %

Za detaljnije informacije i literaturu obratite se proizvođaču.



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

Za potrebe medicinskih snimanja proizvodimo:

- medicinski rendgen film »SANIX RF-90«, za brzu strojnu obradu
- medicinski rendgen film »HS-90-2«, za brzu strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film za mamografiju »SANIX M«, za strojnu i ručnu obradu
- medicinski rendgen film — zubni »SANIX DENT«
- medicinski rendgen film za panoramska snimanja čeljusti »STATUS«
- film za koronarografiju
- EFKE FNM-1 za sve metode snimanja kod kojih se slika dobiva optičkim preslikavanjem sa katodne cijevi

Za potrebe fotomikrografiranja:

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

Kemikalije za ručnu i strojnu obradu medicinskih filmova u prašku i tekućinski koncentratu

Za potrebe fotolaboratorija:

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

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

fotokemika[®]

Radna organizacija za proizvodnju
fotografskih materijala i opreme,
video audio traka s p. o.
ZAGREB, Hondlova 2



OR WO

Röntgenfilm HS 90

Standardni rentgen film za medicinsku rentgen dijagnostiku.
Razvija se zajedno sa folijom za pojačanje.
Prilagođen za brzu obradu kao i za sporiju obradu
u automatima za razvijanje rentgen filmova
i za ručnu obradu.



Visoki sjaj
Optimalni sadržaj informacije
Konstantni parametri kvaliteta

Rentgen filmovi iz Nemačke Demokratske Republike

Generalni zastupnik za SFRJ Interimpex-promet, Skopje

Za vreme Lajpciškog sajma (prolećnog i jesenjeg) posetite nas u sajamskoj zgradi »Bugra«-Gutenbergplatz
gde ćete dobiti kompletne informacije.

VEB FOTOCHEMISCHE WERKE BERLIN
Preduzeće u VEB
Fotohemijskom kombinatu Wolfen

OR WO

ORWO-EXPORT-IMPORT
Narodno preduzeće za spoljnu trgovinu
Nemačke Demokratske Republike