

# **RADIOLOGIA IUGOSLAVICA**

**Anno 12**

**Iulius 1978**

**Fasc. 2**

**PROPRIETARIII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGIAE ET MEDICINAE  
NUCLEARIS INVESTIGANDAE ET SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS  
INVESTIGANDAE FOEDERATIVAE REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE**

**LJUBLJANA**

**Radiol. Iugosl.**

**UDK 615.849 (05) (497.1)**



Mallinckrodt

**S**emper  
**P**ro  
**A**pplicatorum  
**C**onvenientia

SPAC je kratica za "sectionally processed antibody coating" i predstavlja najnoviju metodu u radioimunologiji koju smo mi razvili.

Naše istraživanje i naš razvoj ukazuju na to, da je najbolji argument za reklamu dobar i moderan produkt i visoki standard u kontroli kvalitete.

Centri našeg istraživanja su u Evropi, SAD i Japanu.

Nuklearnomedicinski centri 58 država u svijetu upotrebljavaju naše proizvode.

Mišljenja smo da je proizvod tek onda potpuno dobar, kad je garantiran dobar servis.

Mi se u tom smislu trudimo.

BYK-MALLINCKRODT Wien Radiopharmaka Diagnostika  
A-1191 Wien, Cottagegasse 94

# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGIAE  
ET MEDICINAE NUCLEARIS INVESTIGANDAE ET SOCIETAS  
MEDICINAE NUCLEARIS INVESTIGANDAE FOEDERATIVAE  
REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

---

ANNO 12

IULIUS

Fasc. 2

1978

---

Collegium redactorum:

N. Allegretti, Zagreb — B. Bošnjaković, Beograd — M. Čurčić, Beograd — M. Dedić, Novi Sad — A. Fajgelj, Sarajevo — V. Gvozdanić, Zagreb — S. Hernja, Ljubljana — D. Ivančević, Zagreb — B. Karanfilski, Skopje — B. Kastelic, Ljubljana — K. Kostić, Beograd — B. Mark, Zagreb — N. Martinčić, Zagreb — Z. Merkaš, Beograd — L. Milaš, Zagreb — J. Novak, Skopje — I. Obrez, Ljubljana — F. Petrović, Zagreb — S. Popović, Zagreb — B. Ravnihar, Ljubljana — Z. Selir, Sremska Kamenica — Š. Špaventi, Zagreb — G. Šestakov, Skopje — M. Špoljar, Zagreb — D. Tevčev, Skopje — B. Varl, Ljubljana

Redactor principalis:

L. Tabor, Ljubljana

Secretarius redactionis:

J. Škrk, Ljubljana

Redactores:

T. Benulić, Ljubljana — S. Plesničar, Ljubljana — P. Soklič, Ljubljana — B. Tavčar, Ljubljana

---

Izdavački savet revije Radiologia Iugoslavica:

M. Antić, Beograd — Xh. Bajraktari, Priština — M. Dedić, Novi Sad — N. Ivo-  
vić, Titograd — M. Kapidžić, Sarajevo — A. Keler, Niš — M. Kubović, Zagreb  
— S. Ledić, Beograd — M. Lovrenčić, Zagreb — M. Matejčić, Rijeka — Z. Mer-  
kaš, Beograd — P. Milutinović, Beograd — J. Novak, Skopje — P. Pavlović,  
Rijeka — S. Plesničar, Ljubljana — L. Popović, Novi Sad — M. Porenta, Ljub-  
ljana — V. Stijović, Titograd — I. Šimonović, Zagreb — J. Škrk, Ljubljana —  
L. Tabor, Ljubljana — I. Tadžer, Skopje — B. Tavčar, Ljubljana — B. Varl,  
Ljubljana

Tajnica redakcije: Milica Harisch, Ljubljana

Izdavanje časopisa u 1978. godini potpomogle su sledeće ustanove, instituti,  
zavodi, bolnice i organizacije udruženog rada:

- Savez samoupravnih interesnih zajednica za naučne delatnosti u SFRJ
- Raziskovalna skupnost Slovenije (u svoje ime, i u ime istraživačkih zajed-  
nica svih drugih republika i pokrajina ŠFRJ)
- Udruženje za radiologiju i nuklearnu medicinu SFRJ (organizacioni odbor  
X. kongresa radiologa Jugoslavije, Sarajevo)
- Udruženje za nuklearnu medicinu SFRJ
- Slovensko zdravniško društvo
- Otorinolaringološka klinika KC v Ljubljani
- Opća bolnica, Split

Doprinosi ustanova na osnovu samoupravnih dogovora:

- Onkološki inštitut v Ljubljani
- Inštitut za rentgenologiju v Ljubljani
- Institut za radiologiju Kliničke bolnice u Novom Sadu
- Radiološki institut Medicinskog fakulteta Priština
- Klinika za nuklearnu medicinu KC, Ljubljana

Pomoć reviji:

- Radiološki instituti iz Beograda
- Sekcija za radiologiju i nuklearnu medicinu lekarskog društva BiH

Naručnici reklama:

- BOSNALIJEK — Sarajevo
- SIEMENS — Erlangen
- ELEKTRONSKA INDUSTRIJA — Niš
- INTERIMPEX — Skopje
- KRKA — Novo mesto
- LEK — Ljubljana
- ELEKTRONABAVA — Ljubljana
- SLOVENIJALES — Ljubljana
- TOSAMA — Domžale
- ETA — Cerknjo
- BYK-MALLINCRODT — Wien
- BIODATA — Coinsins
- ISOCOMMERZ — Berlin
- BAIRD ATOMIC — The Hague
- MEDIMPEX — Budapest
- INŠTITUT JOŽEF ŠTEFAN — Ljubljana

Univerzalna decimalna klasifikacija: Inštitut za biomedicinsko informatiko,  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

**CONGRESSUS II. MEDICINAE  
NUCLEARIS IUGOSLAVIAE**

**BLED, OCTOBER MCMLXXVIII**

## UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA ZA NUKLEARNU MEDICINU JUGOSLAVIJE:

Prof. dr. Bojan Varl, dr. med., Ljubljana  
Doc. dr. Porenta Miran, dr. med., Ljubljana  
Dr. Kastelic Boris, dr. med., Ljubljana  
Doc. dr. Darko Ivančević, dr. med., Zagreb  
Prim. dr. Rajko Bokonjić, dr. med., Sarajevo  
Dr. Vladimir Bošnjaković, dr. med., Beograd  
Prof. dr. Borislav Karanfilski, dr. med., Skopje  
Prof. dr. Milovan Antić, dr. med., Beograd  
Pungerčar Darko, dipl. ing., Ljubljana  
Mag. Selir Zlatko, dipl. ing., Novi Sad  
Dr. Popović Slavko, dipl. ing., Zagreb  
Novaković Radoslava, radiobiolog, Beograd  
Prim. dr. Nikola Ivović, dr. med., Titograd  
Prof. dr. Izak Tadžer, dr. med., Skopje  
Dr. Milorad Odavić, dr. med., Beograd

## KONGRESNI ODBOR:

Prof. dr. Bojan Varl, dr. med., Ljubljana  
Prim. Nikola Ivović, dr. med., Titograd  
Dr. Boris Kastelic, dr. med., Ljubljana  
Prof. dr. Peter Milutinović, dr. med., Beograd  
Prof. dr. Nikola Serafimov, dr. med., Skopje  
Prim. Abdulah Smajić, dr. med., Tuzla  
Prof. dr. Ivan Šimonović, dr. med., Zagreb  
Doc. dr. Miran Porenta, dr. med., Ljubljana  
Jure Fettich, dr. med., Ljubljana  
Janez Šušteršič, dr. med., Ljubljana

## ČASTNI ODBOR:

Predsedstvo: Anica Kuhar, članica predsedstva SRS  
Predsedstvo socialistične republike Slovenije  
Tomaž Ahlin, dr. med., predsednik sveta Regionalne zdravstvene skupnosti Kranj  
Prim. Anton Fazarinc, dr. med., član izvršnega sveta SR Slovenije in predsednik  
Republiškega komiteja za zdravstveno in socialno varstvo  
Vasja Klavora, dr. med., predsednik Slovenskega zdravniškega društva  
Leopold Pernuš, dipl. ing., predsednik skupščine občine Radovljica  
Drago Rozman, predsednik konference Socialistične zveze delovnega ljudstva občine  
Radovljica  
Vlasta Vidic, sekretarka konference Socialistične zveze delovnega ljudstva občine  
Radovljica  
Prof. dr. Iztok Winkler, dipl. ing., predsednik Raziskovalne skupnosti Slovenije  
Tone Zimšek, predsednik skupščine Raziskovalne skupnosti Slovenije  
Prim. Stane Zupančič, dr. med., predsednik skupščine Zdravstvene skupnosti Slo-  
venije

## UREDITEV IN PRIPRAVA KONGRESNIH REFERATOV ZA TISK:

K. Kastelic  
M. Porenta  
B. Varl

# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 12

IULIUS

Fasc. 2

1978

## ŠADRŽAJ

### DINAMIČKE ŠTUDIJE

#### Tehnologija i instrumentacija

- Karakteristika  $\text{pho/gama}$  LFOV, mrtvo vreme i procesorska elektronika, Spaić R. 333
- Karakteristika »bolusa« pri perifernoj i centralnoj injekciji radioindikatora u hemodinamskim ispitivanjima, Poropat M., D. Dodig, N. Lelas-Bahun, D. Ivančević 334
- Simultana primjena gama kamere i detektora u hemodinamskim ispitivanjima, Ivančević D., S. Popović, J. Šnajder 334
- Avtomatizirana računalniška metoda prikazovanja slike levega ventrikla, Pungerčar D., V. Fidler 335
- Ventricular function and myocardial viability assessed by  $^{201}\text{Tc}$ -scintigraphy and dynamic radionuclide studies in patients with CAD and congestive cardiomyopathies, Ogris E., O. Pachinger, E. Sochor, P. Probst, G. Joskowicz, F. Kaandl 336
- Metoda optimizacije računanja parcijalne funkcije ledvic u regionalne funkcije pljuč, Fidler V., D. Pungerčar, J. Šorli, B. Kastelic 337
- Študij kinetike  $\text{J}^{131}$  hipurana, Kastelic B., V. Fidler, S. Hojker 337
- Određivanje ukupnog i pojedinačnog klirensa bubrega  $^{123}\text{J}$  i  $^{131}\text{J}$  hipurana prema Oberhausenu pomoću gama kamere i kompjutera, Žigman M., D. Lange 338
- Single shot determination of effective renal plasma flow (ERPF) and glomerular filtration rate (GFR). Which methods are best suited to routine hospital practice? Maini C. L., Catino A., G. De Rossi, L. Troncione, M. G. Mondello 340
- Komputerski postupak za izračunavanje protoka krvi kroz jetru, Lončarić S., S. Popović, D.I vančević, I. Šimonović 341
- Još jedan diagnostički parametar vanjskih mjerenja koloida u jetri, Švarcer V. 341
- Computer assisted scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptanate in brain disease, Cabassa N., E. Moroder 342

## Klinička vrednost

Diagnostic Value of Sequenzscintigraphic, Radionephrographic, Perfusionsscintigraphic and Excretory Urographic Investigations in Experimental Pyelonephritis in Dogs, Otto H. J., J. Freitag, G. W. Müller, G. Freitag, U. Rebmann, U. Milbradt	345
Odnos klirensa $^{51}\text{Cr}$ EDTA, ureje i endogenog kreatinina u ispitivanju bubrežne funkcije, Djordjević N., R. Veljović, V. Nešić, V. Oštrić, Z. Dimitrijević	351
Procenjivanje kliničkog značaja određivanja rezidualnog urina radioizotopskom metodom kod obolelih od adenoma prostate, Sedlak V., D. Ristić, K. Janča, S. Sekulić, F. Dujmović, R. Borota	359
Statistično grupiranje kazalcev možganskoga krvnoga pretoka pri treh skupinah bolnikov, Hrastnik F., B. Logar	365
Radioizotopna cisternografija pri otrocih, Vandot Š., Š. Kopač, M. Erjavec, F. Guna	369
Raspodjela $^{81}\text{Kr}^m$ u plućima i specifična ventilacija u kliničkoj praksi, Spaventi Š., J. Nosil, A. Gadže, Ž. Bajzer	373
Evaluacija dijagnostičke vrednosti izdisajnog testa holilglicinom-1- $^{14}\text{C}$ , Popović S. O., R. Novaković, D. Paligorić, B. Dapčević, M. Milčić, V. Šobić, Z. Tinjić	377
Stupanj periferne konverzije testosterona u androgene i estrogene u hirzutih bolesnica s poremećajem menstrualnog ciklusa, Alač M., M. Petek, K. Banovac, M. Sekso	383
Sindrom smanjene tireoidne rezerve posle lečenja hipertireoze radioaktivnim jodom, Paunković N., O. Pavlović, R. Paunović	389
Supresioni test kao kontrolni i prognostički test u liječenju hipertireoze, Smoje J., C. Margetić	395
Usporedba dekonvolucije renograma i vrijednosti bubrežnog klirensa, Žigman M., D. Lange	401
The significance of dynamic scintigraphy in postoperative course of renal transplants, Oppelt A., K. Sliž, V. Martinek, J. Jirka, B. Vavrejn	402
Funkcijske preiskave hepatobiliarnoga sistema in diferencijalna diagnostikaolestaze z $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA, Fettich J., J. Šušteršič, U. Fonda, B. Varl	402
Compartmental analysis of hepatocyte function in some liver diseases, Galli G., L. Troncone, C. L. Maini, A. Catino	404
Poskus razlikovanja med kompletno ekstra- in intrahepatalnoolestazoz pomočjo ocene prizadetosti parenhima, Fonda U., J. Fettich	404
Dinamika $^{99m}\text{Tc}$ pertechnetata u etiološkoj dijagnostici ekspanzivnih intrakranijalnih procesa, Lukić V., R. Spaić	406
$^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate dynamic studies of salivary gland diseases, De Rossi G., L. C. Maini, C. Focacci	406
Metoda određivanja konverzije testosterona u ekstrogene i androstendion, Petek M., M. Alač, M. Sekso	407
The paradoxical suppression test in autonomously functioning thyroid lesions (the radioiodine »steal« phenomenon), Lewitus Z., J. Rechnic	408

## RADIOIMUNSKIE METODE

### Tehnologija i instrumentacija

Proizvodnja i unutrašnja kontrola kvaliteta komercijalnog pribora za određivanje ukupnog serumskog tiroksina radiosaturacionom metodom, Jovanović V., Lj. Babić, R. Borota, Č. Teofilovski	411
Kompariranje ručno i programski fitovanih standardnih krivulja, Knez V., D. Gall, C. Margetić	415



Medjulaboratorijska kontrola kvaliteta komercijalnog pribora Vinčakit T-4 za određivanje ukupnog serumskog tiroksina radiosaturacionom metodom, Borota R., D. Gall, S. Kladnik, A. Musafija, D. Nastić-Mirić, M. Ogris R. Paunović, Z. Selir	419
Optimizacija sopstvene radiosaturacione analize za određivanje ukupnog serumskog tiroksina, Borota R.	423
Poredjenje dva metoda za određivanje slobodnog tiroksina u serumu: ekvilibrijumske dijalize i imobilisane faze antitela protiv tiroksina, Milutinović P., S. von Borcke, R. S. Chapman, N. Marshall, P. G. Malan, R. P. Ekins	429
Utjecaj temperature na radioimunološko izvodjenje trijodtironina u serumu, Gall D., V. Knez, C. Margetič	435
Naša prva iskustva u radioimunološkom određivanju paratireoidnog hormona (Pth), Babić Lj., R. Borota, Dj. Sterio, T. Kovač	441
Jodiranje hormona i drugih složenih molekula za primenu u radioimunologiji, Ratković M., Dj. Nemoda, Lj. Jaćimović	445
Označavanje tiroksina z <sup>125</sup> J, Kladnik S.	446
Preparacija radioaktivnog tiroksina i trijodtironina, Ivanovski R., G. Šestakov	447
Pročišćavanje T4-hormona metodom reverzne osmose, Arneri G., Š. Spaventi, R. Padovan, M. Tarle	448
Jodiranje humanog tireoglobulina (TG) in vitro i ispitivanje imunološke reaktivnosti obeleženog preparata ( <sup>125</sup> J) prema specifičnim antitelima, Marinković B., J. Sinadinović, G. Kostić, M. Krainčanić, M. Movsesijan	449
Kompjuterska analiza radioimunoloških testova, Lončarić S., B. Popović, B. Kajić, I. Simonović	449
Komparativno određivanje tiroksina radioimunološkom metodom (RIA) i kompetitivnom metodom (CPBA), Aleksić Ž., D. Šestakov	450
Radioimunološko određivanje trijodtironina metodom termodenaturacije seruma i apsorpcije na aktivnom uglju, Šestakov G., R., Ivanovski	451
Određivanje niskih koncentracija TSH u serumu, Lukinac Lj.	452
Laboratorijska iskustva primene radioimunološkog kompleta za h-TSH proizvedenog u INEP-u, Kostić G., J. Sinadinović, M. Krainčanić, J. V. Mičić, D. Manojlović	452
Iskustva u radioimunološkom određivanju TSH sa reagensima firme CALBIOCHEM, Šestakov G., R. Ivanovski	453
Radioimunske merjenje tirotropnega hormona (TSH) v serumu podgan, Herzog B., J. Šuštaršić	454
Specialna problematika radioimunološkog određivanja PTH, Rižnar V., G. Dorn, B. Staroveški, M. Sekso	455
Radioimunološko određivanje koncentracije Gn-RH i njegov klinički značaj, Lazarov A., M. Odavić, M. Janjić, R. Dragojević	456
Insulin — priprema i provera komponenti za radioimunološko određivanje Krainčanić M., G. Kostić, J. Sinadinović, M. Movsesijan, O. Genbačev, M. Petrović	457
Uporedno određivanje CEA u serumu radioimunološkom (RIA) i imunoradiometrijskom metodom (IRA), Lemberger J., R. Novaković	458

### Klinička vrednost

Koncentracija gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom, Han R., R. Novaković, D. Nastić-Mirić, V. Obradović, P. Milutinović	461
Sadržaj tireoglobulina i njegova biosinteza in vitro u tireoideji pacova posle supresije sekrecije TSH velim dozama tiroksina, Sinadinović J., M. Krainčanić, G. Kostić, O. Genbačev, M. Jovanović	465

Radioimunološko določanje luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in testosterona v krvi in spermi fertlnih in infertilnih moških, Borko E., R. Breznik, K. Ogrizek, M. Rižnik, J. Šubic, R. Turk	473
Značaj simultanog odredjivanja CEA i $\beta$ HCG u bolesnika sa karcinomom pankreasa, Lemberger J., Lj. Glišić, R. Novaković, E. Libman	477
Scintigrafski nalaz i vrednosti CEA testa u cirozi u malignih tumora jetre, Djordjević N., J. Lemberger, R. Novaković	481
Karcinoembrionski antigen (CEA) u bolesnica sa karcinomom dojke, Prvulović M., Lj. Miljković, Z. Selir	485
Primerjave diagnostične pomembnosti določanja tiroksina, trijodotironina in tirotropina, Starčević M., M. Porenta, U. Fonda	489
Serum concentrations of thyroid hormones in severe non-thyroidal illnesses, Höfer R., M. Weissel, H. Kolbe	490
Thyroxine binding globulin (TBG) as an adjunct in the final diagnosis of thyroid disorders, Lewitus Z., J. Laor, N. Shoham	490
TBG u humanom serumu: metoda odredjivanja i klinička evaluacija, Jira L., K. Banovac, M. Petek, M. Sekso	491
Efekt blokatora beta adrenergičkih receptora na metabolizam hormona štitnjače u hipertireozi, Bzik Lj., F. Škreb, K. Banovac, M. Sekso	492
Delovanje mercapto-2 methyl 1 imidazol-a (MMI) na koncentraciju veznih proteina tireoidnih hormona, Djurica S., M. Čirović, D. Popović	493
Klinički značaj odredjivanja parathormona radioimunološkom metodom, Plaški A. G. Šestakov, K. Petrovski, G. Pemovska	494
Preoperativno praćenje ACTH i kortizola u toku hipofizektomije kod Cushingove bolesti, Rešetić J., V. Rižnar, D. Lüdecke, R. Montz, R. Kautzky, M. Sekso	495
Hormon rasteanja u proceni evolutivnosti hipersomatotropizma, Odavić M., A. Lazarov, M. Janjić	496
Promene u korišćenju glukoze i sekreciji insulina, HGH, kortizola u akutnom infarktu miokarda, Nogić S., G. Adanja, B. Božović, Lj. Božinović	497
Nivoi seksualnih hormona u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, Adanja G., S. Nogić, B. Božović, Lj. Božinović	498
Vrednosti i koncentracije LH i beta estradiola u serumu žena sa urednim menstrualnim ciklusima, Pavlović T., D. Marković	499
Važnost multipnih odredjivanja plazma hormona kod trudnica od 6. do 16. nedelje trudnoće, Marković D., T. Pavlović	500
Klinički značaj C-peptida, Smajić A., Š. Mandžić, M. Smajlefendić, I. Pašić	501
Imunoradiometrijsko simultano ispitivanje HB s Ag njegovih podtipova, HB Ab i HB Ab u bolesnika sa HB virusnom infekcijom, Nastić-Mirić D., V. Perišić, M. Savić, R. Grbić, K. Kostić	502
Carcinoembrionic antigen (CEA) radioimmunoassay in the follow-up of gastrointestinal and extragastrointestinal malignancies, Troncione L., M. L. Maussier, F. Martino, C. L. Maini	502
Vrijednost digoksina u kardi toničnoj terapiji, Smajić A., M. Smajlefendić, Š. Mandžić, I. Pašić	503
Gastrinemija posle intervenskog davanja sekretina i pankreozimina u toku ispitivanja ekzokrine pankreasne funkcije, Rodić S., R. Novaković, P. Simić, S. Manojlović	504
Odredjivanje serumskog vitamina B <sub>12</sub> kod zdravih osoba i nekih obolenja digestivnog trakta, Paligorić D., R. Novaković, M. Andrejević, O. Popović	505
Serumski gastrin u karcinomu digestivnog trakta, Novaković R., Lj. Glišić, V. Katić, J. Lemberger, Lj. Andrejević	506

**SLOBODNE TEME**  
**Statička scintigrafija**

Radiofarmaceutici

Usporedna ispitivanja hemijskih i bioloških osobina <sup>99m</sup> Tc-DMS i <sup>99m</sup> Tc-H — preparata za renalnu scintigrafiju, Vanlič-Razumenić N.	509
Ugradjivanje diketonskih kompleksa <sup>113m</sup> In i <sup>59</sup> Fe u eritrocite, Kosturski N., I. S. Tadđer	513
Odredjivanje radiokemijske čistoće otopine <sup>67</sup> Ga-citrata metodom kromatografije na papiru, Horvat L., M. Vlatković	517
Proizvodnja radiofarmaceutika na bazi ciklotronskih radionuklida u institutu »Rudjer Bošković«, Zagreb, Kaučić S.	520
Makroagregati humanog serum albumina — <sup>99m</sup> Tc i njihova klinička primena, Jovanović V., V. Bošnjaković, B. Zmbova, J. Bzenić, J. Čvorić, Č. Teofilovski	520
Priprema i hemijske osobine human serum albumina obeleženog sa tehnecijumom-99m za kliničku primenu, Čvorić J., V. Bošnjaković, T. Memedović, J. Bzenić	521
Usporedna ispitivanja <sup>99m</sup> Tc-DMS preparata dobijenih obeležavanjem dimerkaptosukcinatnih kitova različitog saštava. I. Poredjenje hemijskih i bioloških karakteristika kitova TcP-5 i TCK 12, Vanlič-Razumenić N., M. Skakun	522
Usporedna ispitivanja <sup>99m</sup> Tc-DMS preparata dobijenih obeležavanjem dimerkaptosukcinatnih kitova različitog sastava. II. Poredjenje hemijskih i bioloških karakteristika kitova TcP-5 i MPI, Vanlič-Razumenić N., S. Albahari	523
Reakcija stano jona sa pirilidno-metil tetraciklinom u pripremanju <sup>99m</sup> Tc-PMT kao radiofarmaceutika, Zmbova B., D. Živanov-Stakić, I. Tadđer, V. Bogdanova	524
Priprava i ispitivanje 2 α- <sup>125</sup> I-dihidrotosterona u svrhu vizualizacije prostate, Spaventi Š., R. Padovan, M. Tarle	525

**Statička scintigrafija**

Klinička upotrebljivost

Uporabnost <sup>131</sup> I-fibrinogeneskega testa in radioizotopske venografije pri odkrivanju globoke venske tromboze spodnjih ekstremitet, Budihna N., L. Miklavčič, P. Soklič, B. Acetto, L. Korzika, A. Kitek	529
Detekcija akutnog infarkta miokarda kod spontano hipertenzivnih pacova pomoću <sup>99m</sup> Tc pirofosfata, Stojanova D., B. Nikolajević, V. Bogdanova, N. Simova, G. Šestakov, I. S. Tadđer	535
Neke karakteristike scintigrafski detektabilnih poremećaja perfuzije u pacijenata sa tromboembolijskom bolešću pluća, Stefanović Lj., N. Aleksić, S. Bognar, V. Bratić-Mikeš, A. Mikeš, R. Petrić, Dj. Tabori	539
<sup>99m</sup> Tc koloid u dijagnostici kroničnog odbacivanja bubrežnog transplantata, Burić A., A. Smokvina, T. Čohar, A. Vucemilović, P. Orlić	545
Usporedna klinička ispitivanja <sup>99m</sup> Tc-dimerkaptosukcinata i <sup>99m</sup> Tc-glukoheptanata u renalnoj statičkoj scintigrafiji, Malešević M., Lj. Stefanović, M. Ljubojević, N. Razumenić	551
»Vruć fokus« hepatičnog skena kao scintigrafski znak suprasinusoidalne portalne hipertonije, Tadđer I. S., P. Davčev, V. Bogdanova	557
Klinički značaj scintigrafije jetre u diferencijalnoj dijagnozi hepatomegalija u dece, Kostić K., D. Filipović, V. Obradović	561
Otkrivanje meckelovog divertikuluma u dece u toku intestinalnih hemoragija nepoznatog porekla pomoću <sup>99m</sup> Tc-pertechneta, Kostić K., I. Bešević, V. Bošnjaković, S. Cvetanović, V. Obradović	565

Usefulness of the dynamic phase of the isotopic phlebography with $^{99m}\text{Tc}$ -fibrinogen, Jonckheer M. H.	568
Nuclear medical diagnosis and frequency of pulmonary embolism in leg and pelvic vein thromboses, Mostbeck A., H. Partsch, H. Köhn, B. König	568
Dijagnostička vrednost radiofibrinogenoskog testa kod pacijenata sa totalnim i subtotalnim endoprotezama, Georgievska B., Lj. Serafimov	569
Diagnostika idiopatske plućne hemosideroze eritrocitima obilježenim $^{51}\text{Cr}$ , Purić A., V. Svarcer, N. Krpan	571
$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA breast scintigraphy: its real diagnostic role, De Rossi G., C. L. Maini, A. Catino	571
Scintigrafija slezene pomoću eritrocita obilježenih s $^{99m}\text{Tc}$ , Ugarković B., M. Poropat, M. Vlatković, D. Ivančević	572
Incidentnost splenomegalije kod bolesnika sa tireotoksikozom, Korubin-Dolgova V., V. Bogdanova	573
Scintigrafija cijelog tijela gama kamerom i skenerom, Šafar M., D. Dodig, S. Lončarić	574
Scintigrafija sakroilijakalnih zglobova kod reumatske bolesti, Dodig D., Z. Domljan, S. Popović	574
A Computer assisted method to assess therapeutic results in Paget's disease of bone, De Rossi G., L. C. Maini, C. Focacci	575
Radioidocholesterol scintigraphy in adrenal glands tumors, Troncone L., C. Focacci, M. L. Maussier, P. G. Falappa, F. Martino, G. De Rossi	575
Prikaz feohromocitoma radionuklidnom angiografijom, Burić A., A. Smokvina, A. Polić	577
Tiroidni nodus »vruć« sa $^{99m}\text{Tc}$ , »hladan« sa $^{131}\text{J}$ , Bogdanova V., V. Dolgova-Korubin, S. Loparska, N. Serafimov	577
Alternative za scintigrafiju štitnjače: $^{131}\text{J}$ , $^{123}\text{J}$ i $^{99m}\text{Tc}$ , Šimonović I., N. Bašić, N. Krpan, M. Vlatković, L. Horvath	578

### Tomografija sa ultrazvukom

Ultrazvuk u nuklearnoj medicini, Šimonović I.	581
Ultrazvuk i štitnjače, Krpan N., Z. Bence, H. Tomić-Brzac	581
Ultrazvuk u scintigrafiji jetre, Bence Z., H. Tomić-Brzac	582
Ultrazvuk u scintigrafiji bubrega, Tomić-Brzac H., Z. Bence	582

### Ostale studije

Classification of working places and persons in a nuclear medicine service for radiation safety, Montesanti M. I., L. C. Maini, G. De Rossi	585
Jednostavna i brza metoda za odredjivanje 17-alfa-hidroksiprogesterona u humanoj plazmi, Tišlarić D., M. Petek, M. Sekso	585
Karakterizacija specifičnih receptora seksualnih steroidnih hormona pomoću PAGE, Cvrtila D., E. Koren, Š. Spaventi	586
Dobivanje $^{123}\text{J}$ na zagrebačkom ciklotronu, Vlatković M., B. Vekić, L. Horvath, S. Kaučić	587
Odredjivanje koncentracije žive unesene u organizam čoveka pri scintigrafiji bubrega, Drašković R. J., N. Vanlić-Razumenić, N. Paunković	588
Odredjivanje mikroelemenata u nekim radiofarmaceutskim preparatima radioaktivacionom analizom, Ratković M., R. J. Drašković	588
Odredjivanje elementa u tragovima u kamencu i tkivu bubrega humanog porekla radioaktivacionom analizom, Jačimović Lj. R. J. Drašković, B. Ostojić	589

# RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 12

IULIUS

Fasc. 2

1978

## TABLE OF CONTENTS

### DYNAMIC STUDIES

#### Technology and instrumentation

Characteristics of pho/gama LFOV. Dead time and processor electronic, Spaić R.	333
Features of the »bolus« in the application of peripheral and central injections of the radioindicator in haemodynamic studies, Poropat M., D. Dodig, N. Lelas-Bahun, D. Ivančević	334
Simultaneous use of gamma camera and detectors in haemodynamic studies, Ivančević D., S. Popović, J. Šnajder	334
Computerized left ventricle scintigraphy, Pungučar D., V. Fidler	335
Ventricular function and myocardial viability assessed by <sup>201</sup> Tl-scintigraphy and dynamic radionuclide studies in patients with CAD and congestive cardiomyopathies, Ogris E., O. Pachinger, E. Sochor, P. Probst, G. Joskowitz, F. Kaindl	336
A method of optimizing the computation of the partial renal hippuran clearance and regional lung function, Fidler V., D. Pungučar, J. Sorli, B. Kastelic	337
Study of <sup>131</sup> I-hippuran kinetic, Kastelic B., V. Fidler, S. Hojker	337
Evaluation of total and separate renal clearance of <sup>125</sup> I and <sup>131</sup> I hippuran using gamma camera and computer according to Oberhusen method, Žigman M., D. Lange	338
Single shot determination of effective renal plasma flow (ERPF) and glomerular filtration rate (GFR). Which methods are best suited to routine hospital practice? Maini C. L., Catino A., G. De Rossi, L. Troncone, M. G. Mondello	340
Computer calculation of the liver blood flow, Lončarić S., S. Popović, D. Ivančević, I. Šimonović	341
Another diagnostic parameter of external measurements of colloids in the liver Švarcer V.	341
Computer assisted scintigraphy with <sup>99m</sup> Tc-glucoheptonate in brain disease, Cabassa N., E. Moroder	342

## Clinical value

Excretory urographic investigations in experimental pyelonephritis in dogs, Otto H. J., J. Freitag, B. W. Müller, G. Freitag, U. Rebmann, U. Milbradt	345
<sup>51</sup> Cr-EDTA clearance, urea and endogenous creatinine clearance ratios as renal function tests, Djordjević N., R. Veljović, V. Nešić, V. Oštrić, Z. Dimitrijević	351
Clinical significance of residual urine determination in patients with prostatic adenomas, Sedlak V., D. Ristić, K. Janča, S. Sekulić, F. Dujmović, R. Borota	359
Statistical grouping of the parameters of the regional cerebral blood flow in three groups of patients, Hrastnik F., B. Logar	365
Radio-nuclide cisternography in children, Vandot Š., Š. Kopač, M. Erjavec, F. Guna	369
The distribution of <sup>81</sup> Kr <sup>m</sup> gas in lungs and the specific ventilation in clinical practice, Spaventi Š., J. Nosil, A. Gadže, Ž. Bajzer	373
Cholyl-glycine-1- <sup>14</sup> C breath test; evaluation of diagnostic value, Popović S. O., R. Novaković, D. Paligorić, B. Dapčević, M. Milčić, V. Šobić, Z. Tinjić	377
Degree of peripheral conversion of testosterone to androgenes and estrogenes in women with hirsutism and irregularities of the menstrual cycle, Alač M., M. Petek, K. Banovac, M. Sekso	383
Syndrôme of the diminished thyroid reserve following treatment of hyperthyroidism by radioactive iodine, Paunković N., O. Pavlović, R. Paunović	389
Supresion test as control and prognosis test in the treatment of the hyperthyroidism, Smoje J., C. Margetić	395
Comparison of renogram deconvolution and the values of renal clearance, Žigman M., D. Lange	401
The significance of dynamic scintigraphy in postoperative course of renal transplants, Oppelt A., K. Sliž, V. Martinek, J. Jirka, B. Vavrejn	402
Fuctional test of hepatotibiary system and differential diagnosis of cholestasis with <sup>99m</sup> Tc-HIDA Fettich J., J. Šušteršič, U. Fonda, B. Varl	402
Compartmental analysis of hepatocyte function in some liver diseases, Galli C., L. Troncone, C. L. Maini, A. Catino	404
A differentiation test between extra- and intrahepatic cholestasis by means of estimation of liver parenchyma impairment, Fonda U., J. Fettich	404
<sup>99m</sup> Tc-pertechnetate dynamics in etiological diagnosis of brain tumors, Lukić V., R. Spaić	406
<sup>99m</sup> Tc-pertechnetate dynamic studies of salivary gland diseases, De Rossi G., L. C. Maini, C. Focacci	406
Method for determination of testosterone conversion to estrogens and androstendione, Petek M., M. Alač, M. Sekso	407
The paradoxic suppresion test in autonomously functioning thyroid lesions (the radioiodine »steal« phenomenon), Lewitus Z., J. Rechnic	408

## RADIOIMMUNOASSAY

### Technology and instrumentation

Production and internal quality controle of a commercial kit for the radioassay of total serum thyroxine, Jovanović V., Lj. Babić, R. Borota, Č. Teofilovski	411
Comparison of manualy and program fitted standard curves, Knez V., D. Gall, C. Margetić	415
Inter laboratory quality control of a commercial kit Vinčakit T-4 for the radioassay of total serum thyroxine, Borota R., D. Gall, S. Kladnik, A. Musafija, D. Nastič-Mirić, M. Ogris, R. Paunović, Z. Selir	419
Optimization of own radiosaturation analysis for the determination of total serum thyroxine, Borota R.	423

Comparison of two methods for free thyroxine determination: Equilibrium dialysis and immobilised antibody phase assays, Milutinović P., S. von Borcke, R. S. Chapman, N. Marshall, P. G. Malan, R. P. Ekins	429
Influence of the temperature on radioimmunoassay for triiodothyronine in serum, Gall D., V. Knez, C. Margetić	435
Our first experiences with the radioimmunoassay of parathyroid hormone (Pth), Babić Lj., R. Borota, Dj. Sterio, T. Kovač	441
Iodination of hormones and other composite molecules for use in radioimmunology, Ratković M., Dj. Nemoda, Lj. Jačimović	445
Thyroxine labelling with <sup>125</sup> I, Kladnik S.	446
Preparation of radioactive thyroxine and triiodothyronine, Ivanovski R., G. Šestakov	447
Reverse osmosis in the purification of T <sub>4</sub> -hormone, Arneri G., Š. Spaventi, R. Padovan, M. Tarle	448
Iodination of human thyroglobulin (TG) in vitro and study of immunological reactivity of labelled antigen ( <sup>125</sup> I-TG) with specific antibodies, Marinković B., J. Sinadinović, G. Kostić, M. Krainčanić, M. Movsesijan	449
Computer analysis of radioimmunoassays, Lončarić S., B. Popović, B. Kajić, I. Šimonović	449
Comparative measuring of thyroxine by radioimmunologic method (RIA) and competitive method (CPBA), Aleksić Ž., D. Šestakov	450
Radioimmunoassay of triiodothyronine using thermodenaturated serum and separation on charcoal, Šestakov G., R. Ivanovski	451
Determination of low concentrations of serum TSH, Lukinac L.	452
Laboratory experience in application of radioimmunological kit for the h-TSH produced in INEP, Kostić G., J. Sinadinović, M. Krainčanić, J. V. Mičić, D. Manojlović	452
Radioimmunoassay of TSH. Experience with labeling, storage and determinations with Calbiochem kit, Šestakov G., R. Ivanovski	453
Measurement of thyrotropin (TSH) in rat serum by radioimmunoassay, Herzog B., J. Šušteršič	454
Special features of radioimmunoassay of PTH, Rižnar V., G. Dorn, B. Staroveški, M. Sekso	455
Radioimmunological determination of Gn-RH concentration and its clinical importance, Lazarov A., M. Odavić, M. Janjić, R. Dragojević	456
Insulin- preparation and evaluation of components for radiochemical determination, Krainčanić M., G. Kostić, J. Sinadinović, M. Movsesijan, O. Genbačev, M. Petrović	457
A parallel determination of CEA in the serum by radioimmunoassay (RIA) and by immunoradiometric method (IRA), Lamberger J., R. Novaković	458

### Clinical value

Serum gastrin levels in patients with thyrotoxicosis, Han R., R. Novaković, D. Nastić-Mirić, V. Obradović, P. Milutinović	461
Thyroglobulin content and its biosynthesis in vitro in rats throid after supression of TSH secretion by large doses of thyroxine, Sinadinović J., M. Krainčanić, G. Kostić, O. Genbačev, M. Jovanović	465
Radioimmunoassay of plasma and seminal fluid LH, FSH and testosterone levels in fertile and unfertile men, Borko E., R. Breznik, K. Ogrizek, M. Rižnik, J. Šubic, R. Turk	473
The importance of simultaneous determination of CEA and β HCG in patients with pancreatic carcinoma, Lemberger J., Lj. Glišić, R. Novaković, E. Libman	477
Scintigraphic results and values of CEA test in liver cirrhosis and malignant tumors of the liver, Djordjević N., J. Lemberger, R. Novaković	481

Carcinoembryonic antigen (CEA) in the patients with breast carcinoma, Prvulović M., Lj. Miljković, Z. Selir	489
Serum concentration of thyroid hormones in severe non-thyroidal illnesses, Höfer R., M. Weiszel, H. Kolbe	490
Thyroxine binding globulin (TBG) as an adjunct in the final diagnosis of thyroid disorders, Lewitus Z., J. Laor, N. Shoham	490
TBG in human serum — method and clinical evaluation, Jira Lj., K. Banovac, M. Petek, M. Sekso	491
Effect of $\beta$ adrenergic receptor blocators on metabolism of thyroid hormones in hyperthyroidism, Bzik Lj., F. Škreb, K. Banovac, M. Sekso	492
Influence of mercapto-2 methyl 1 imidazol on the concentration of thyroid hormones binding proteins, Đurica S., M. Cirović, D. Popović	493
Clinical significance of the parathyroid hormone determination by radioimmunoassay, Plašeski A., G. Šestakov, K. Petrovski, G. Pemovska	494
Perioperative ACTH and cortisol secretion in transnasal pituitary operations in Cushing's disease, Rešetić J., V. Rižnar, D. Lüdecke, R. Montz, R. Kautzky, M. Sekso	495
Human growth hormone in assessment of clinical course of acromegaly, Odavić M., A. Lazarov, M. Janjić	496
Changes in glucose utilisation and secretion of insulin, growth hormone and cortisol during acute myocardial infarction, Nogić S., G. Adanja, B. Božović, Lj. Božinović	497
Levels of the sexual hormones in the patients with acute myocardial infarction, Adanja G., S. Nogić, B. Božović, Lj. Božinović	498
Plasma LH and beta oestradiol in women with normal menstrual cycles, Pavlović T., D. Marković	499
Importance of multiple plasma hormone assays in pregnant women in 6 <sup>th</sup> to 16 <sup>th</sup> week of pregnancy, Marković D., T. Pavlović	500
The clinical importance of C-peptides, Smajić A., Š. Mandžić, M. Smajlfeđić, I. Pašić	501
Immunoradiometric simultaneous study of HB <sub>s</sub> Ag, its subtypes and HB <sub>e</sub> Ab and HB <sub>s</sub> Ab in patients with HB virus infection, Nastić-Mirić D., V. Perišić, M. Savić, R. Grbić, K. Kostić	502
Carcinoembryonic antigen (CEA) radioimmunoassay in the follow-up of gastrointestinal and extragastrintestinal malignancies, Troncone L., M. L. Maussier, F. Martino, C. L. Maini	502
The importance of the digoxin amount in the cardiotoxic therapy, Smajić A., M. Smajlfeđić, Š. Mandžić, I. Pašić	503
Gastrinaemia following intravenous administration of secretine and pancreosimine during investigation of exocrine pancreatic function, Rodić S., R. Novaković, P. Simić, S. Manojlović	504
Determination of vitamin B <sub>12</sub> in serum of healthy people and patients suffering from some diseases of the digestive system, Paligorić D., R. Novaković, M. Andrejević, O. Popović	505
Serum gastrin levels in carcinoma of digestive system, Novaković R., Lj. Glišić, V. Katić, J. Lemberger, Lj. Andrejević	506

## FREE PAPERS

### Static scintigraphy

#### Radiopharmaceuticals

Comparison of chemical and biological properties of <sup>99m</sup> Tc-DMS and <sup>99m</sup> Tc-GH renal imaging agents, Vanlić-Razumenić N.	509
Incorporation of diketone complex of <sup>113m</sup> In and <sup>59</sup> Fe in red blood cells, Kosturski N., I. S. Tadžer	513



Determination of radiochemical purity of <sup>67</sup> Ga-citrate solution by means of paper chromatography, Horvath L., M. Vlatković	517
Production of radiopharmaceuticals based on cyclotron produced radionuclides in the »Rudjer Bošković« institute, Zagreb, Kaučić S.	520
Macroaggregates of the human serum albumine- <sup>99m</sup> Tc and their clinical application, Jovanović V., V. Bošnjaković, B. Zmbova, J. Bzenić, J. Cvorić, Č. Teofilovski	520
Preparation and chemical properties of human serum albumine labelled with <sup>99m</sup> Tc for clinical application, Cvorić J., V. Bošnjaković, T. Memedović, J. Bzenić	521
Comparative examination of <sup>99m</sup> Tc-DMS preparations obtained by labeling dimercaptosuccinate kits with different formulations. I. Comparison of chemical and biological characteristics of the TcP-5 and TCK-12 kits, Vanlić-Razumenić N., M. Skakun	522
Comparative examination of <sup>99m</sup> Tc-DMS preparations obtained by labelling dimercaptosuccinate kits with different formulations. II. Comparison of chemical and biological characteristics of the TcP-5 and MPI kits, Vanlić-Razumenić N., S. Albahari	523
The reaction of stannous ion with pyrrolidinomethyl-tetracycline in the preparation of <sup>99m</sup> Tc-PMT as a radiopharmaceutical, Zmbova B., D. Živanov-Stakić, I. Tadžer, V. Bogdanova	524
The preparation and investigation of 2 $\alpha$ - <sup>125</sup> I-dihydrotestosterone for scanning of the prostate, Spaventi Š., R. Padovan, M. Tarle	525

## Static Scintigraphy

### Clinical value

Applicability of <sup>131</sup> I-fibrinogen test and radioisotope venography in detection of deep venous thrombosis in lower extremities, Budihna N., L. Miklavčić, P. Soklič, B. Accetto, L. Korzika, A. Kitek	529
Detection of acute myocardial infarction in spontaneously hypertensive rats by <sup>99m</sup> Tc stannous pyrophosphate, Stojanova D., B. Nikolajević, V. Bogdanova, N. Simova, G. Šestakov, I. S. Tadžer	335
Some characteristics of scintigraphically detectable disturbances of perfusion in patients with pulmonary thromboembolism, Stefanović Lj., N. Aleksić, S. Bognar, V. Bratić-Mikeš, A. Mikeš, R. Petrić, Dj. Tabori	539
<sup>99m</sup> Tc-sulphur colloid in the diagnosis of chronic rejection of renal transplant, Burić A., A. Smokvina, F. Čohar, A. Vučemilović, P. Orlić	545
Comparative clinical investigation with <sup>99m</sup> Tc-dimercaptosuccinate and <sup>99m</sup> Tc-glucoheptonate in static scanning of the kidney, Malešević M., Lj. Stefanović, M. Ljubojević, N. Razumenić	551
Liver »hot spot« as a sign of suprasinusoidal portal hypertension, Tadžer I. S., P. Davčev, V. Bogdanova	557
Clinical significance of liver scintigraphy in differential diagnosis of hepatomegaly in children, Kostić K., D. Filipović, V. Obradović	561
Diagnosis of Meckel's diverticulum in children during intestinal hemorrhages of unknown origin by the use of <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate, Kostić K., I. Bešević, V. Bošnjaković, S. Cvetanović, V. Obradović	565
Usefulness of the dynamic phase of the isotopic phlebography with <sup>99m</sup> Tc-fibrinogen, Jonckheer M. H.	568
Nuclear medical diagnosis and frequency of pulmonary embolism in leg and plevic vein thromboses, Mostbeck A., H. Partsch	568
Diagnostic value of radiofibrinogen test in the patients with total and subtotal endoprosthesis, Georgievska B., Lj. Serafimov	569

Diagnostics of idiopathic pulmonary hemosiderosis by $^{51}\text{Cr}$ labelled red-blood-cells, Burić A., V. Švarcer, N. Krpan	571
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA breast scintigraphy: its real diagnostic role, De Rossi G., C. L. Maini, A. Catino	571
Scintigraphy of the spleen by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labelled erythrocytes, Ugarković M., M. Poropat, M. Vlatković, D. Ivančević	572
Incidence of splenomegaly in the patients with thyreotoxicosis, Korubin-Dolgova V., V. Bogdanova	573
Body imaging by gamma camera and scanner, Šafar M., D. Dodig, S. Lončarić	574
Scintigraphy of sacro-iliac joints in rheumatic diseases, Dodig D., Z. Domljan, S. Popović	574
A computer assisted method to assess therapeutic results in Paget's disease of bone, De Rossi G., L. C. Maini, C. Focacci	575
Radiocholesterol scintigraphy in adrenal glands tumors, Tronccone L., C. Focacci, M. L. Maussier, P. G. Falappa, F. Martino, G. De Rossi	575
Pheochromocytoma visualization by radionuclide angiography-case report, Burić A., A. Smokvina, A. Polić	577
Thyroid nodule »hot« by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , »cold« by $^{131}\text{I}$ , Bogdanova V., V. Korubin-Dolgova, S. Loparska, N. Serafimov	577
Alternatives for the scintigraphy of the thyroid: $^{131}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , Šimonović I., N. Bašić, N. Krpan, M. Vlatković, L. Horvath	578

### Ultrasound tomography

Ultrasound in nuclear medicine, Šimonović I.	581
Ultrasound and the thyroid, Krpan N., Z. Bence, H. Tomić-Brzac	581
Ultrasound in the scintigraphy of the liver, Bence Z., H. Tomić-Brzac	582
Ultrasound and scintigraphy in kidney diseases, Tomić-Brzac H., Z. Bence	582

### Other studies

Classification of working places and persons in a nuclear medicine service for radiation safety, Montesanti M. I., C. L. Maini, G. De Rossi	585
A simple and rapid method for determination of human plasma 17-alpha-hydroxyprogesterone, Tišlarić D., M. Petek, M. Sekso	585
Characterisation of specific receptors of sexual steroids using PAGE, Cvrtila D., E. Koren, Š. Spaventi	586
Production of $^{123}\text{I}$ in the cyclotron, Vlatković M., B. Vekić, L. Horvath, S. Kaučić	587
Determination of mercury concentrations introduced into human organism for renal scintigraphy, Drašković R. J., N. Vanlić-Razumenić, N. Paunković	588
Determination of microelements in some radiopharmaceutical preparations by the radioactivation analysis, Ratković M., R. J. Drašković	588
Determination of some trace elements in the human kidney stone and tissue by radioactivation analysis, Jačimović Lj., R. J. Drašković, B. Ostojić	589

## PREDGOVOR

Štirinajst znanstvenih sestankov in en kongres v preteklosti Združenja za nuklearno medicino Jugoslavije so pomembni kazalniki uspešnega znanstvenega in strokovnega razvoja nuklearne medicine v Jugoslaviji. Z optimizmom pričakujemo dneve II. Jugoslovanskega kongresa nuklearne medicine, na katerem bomo izmenjali znanstvene in strokovne izkušnje in poglobili kolegalne in prijateljske vezi. Prvič so prisotni na nuklearnomedicinskem znanstvenem sestanku v Jugoslaviji tudi kolegi iz inozemstva (iz 17 držav), ki s svojo aktivno udeležbo dajejo kongresu mednarodni značaj.

Nuklearna medicina je močno razvila zlasti tehniko kamere za prikaz tkivne distribucije radioaktivnih indikatorjev in kvantitativno meritev funkcije organov ter metabolizma. Prav tako je poraslo število različnih radioimunskih preiskav in njihova poraba gre v že nepregledno in slabo kontrolirano širino. V obeh glavnih temah bomo v referatih proučili današnje stanje v nuklearni medicini Jugoslavije na področju kinetičnih študij in radioimunskih preiskav. Gotovo je, da si je nuklearna medicina tudi v Jugoslaviji priborila mesto samostojne klinične discipline. Dialog specialistov nuklearne medicine s kliničnimi partnerji se mora razvijati v smislu enakopravnega sodelovanja v duhu klinične enovitosti sodobne diagnostike.

Ob otvoritvi kongresa izročamo udeležencem publikacijo referatov. Žal niso vsi referenti poslali svojih del, zato objavljamo

le povzetke teh referatov. Objava del v mednarodno poznani reviji *Radiologia Iugoslavica*, ki je tudi strokovno glasilo Združenja za nuklearno medicino Jugoslavije, zagotavlja, da bodo šli referati v svet, ne pa v zasebne knjižnice!

Organizacijski odbor se zahvaljuje avtorjem za njihovo disciplino in sodelovanje in izreka priznanje uredniškemu odboru Radiologije Jugoslavice za občudovanja vredno spretnost, potrpežljivost, izkušnost in znanje.

V dveh kongresih razstavlja svoje proizvode vsa nuklearnomedicinsko pomembna mednarodna industrija. Sprehod skozi razstavne prostore, dá odličen pregled stanja v tehnologiji in radiofarmaciji. Vsem razstavljalcem iskrena hvala.

Naša zahvala velja vsem, ki so finančno omogočili tisk publikacije in organizacijo kongresa. Zahvaljujemo se Savetu Saveza R/P samoupravnih interesnih zajednica za naučne delatnosti u SFRJ in Zdravstveni skupnosti SRS.

Ne nazadnje velja zahvala tistim, ki so s požrtvovalnim delom pripravljali kongres, predvsem članom organizacijskega odbora in delavcem tajništva Klinike za nuklearno medicino.

Želimo uspešne in prijetne dneve na Bledu vsem udeležencem z željo, da bi tudi oni spoznali da »dežela Kranjska nima lepšga kraja, ko je z okolšno ta podoba raja«.

B. Varl

---

**INSTITUT  
ZA IZOTOPE  
MADJARSKE AKADEMIJE  
NAUKA**

H — 1525 Budapest • P.O.B. 77 • Madjarska  
Telex: Budapest 225360



---

**Nudi sa brzom dostavom:**

- radiofarmaceutske preparate
- označene organske spojeve  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{J}$ , i  $^{131}\text{J}$
- radijacijske izvore
- standardne izvore i otopine

---

**Informacije i narudžbe:**

MEDIMPEX  
Hungarian Trading Company  
for Pharmaceutical Products  
H — 1808 Budapest 5 • P.O.B. 126 • Madjarska  
Telex: Budapest 225477  
Telegram: MEDIMPEX — BUDAPEST



**DINAMIČKE STUDIJE**

**Tehnologija i instrumentacija**

**DYNAMIC STUDIES**

**Technology and instrumentation**



**KARAKTERISTIKE PHO/GAMA LFOV,  
MRTVO VREME I PROCESORSKA ELEKTRONIKA**

Spaić R.

1) Karakteristike mrtvog vremena Angerove kamere su analizirane teoretski i eksperimentalno sa  $^{99m}\text{Tc}$  na Pho/Gamma LFOV. Analizirano je mrtvo vreme (T), detektovani broj impulsa (R) i maksimum detektovanih impulsa ( $R_{\text{max}}$ ) povećanjem stvarnog broja impulsa (N), a u zavisnosti od širine prozora (10 %, 20 %, 35 % i 50 %) i dužine električnih signala kamere (vremenski selektor na konzoli). Za vreme eksperimenta su stepen rasejanja oko radioaktivnog izvora i geometrije bili isti.

2) Pokazuje se da Angerova kamera ima paralisanu i ne-paralisanu komponentu mrtvog vremena, te je izvršena odgovarajuća matematička analiza. Dobijeni rezultati za mrtvo vreme pokazuju da nije konstantno te da paralisana i ne-paralisana komponenta zavise od širine prozora i položaja vremenskog selektora na konzoli.

3) Pri širini prozora od 50 % i u HCR modu dobijen je maksimalni broj detektovanih impulsa  $R_{\text{max}}$  i iznosi 170.000 imp/sec.

4) Nove scintilacione kamere velikog prečnika detektora omogućuju veliki broj impulsa na ulazu zašto je potrebna procesorska elektronika koja će omogućiti veliki broj detektovanih impulsa. Ovde je opisana analiza signala kod procesorskog sistema Pho/Gamma LFOV, koji omogućuje i do 170.000 detektovanih impulsa u sekundi. Ovako velika brzina brojanja daje mogućnost vršenja brzih dinamičkih studija, kao što su kardiovaskularne studije prvog prolaza.

5) Diskutovan je uticaj velikog broja impulsa na ulazu kamere velikog prečni-

ka na njene osnovne karakteristike: prostornu rezoluciju, veličinu slike, i pojačanje energetskih signala. Dat je funkcionalni blok dijagram procesora Pho/Gamma LFOV i odgovarajući vremenski dijagrami.

6) Uočene su modifikacije u elektronici LFOV kamere koje daju bolju prostornu rezoluciju, vrše eliminaciju pile-up signala i daju dobru stabilnost veličine slike.

**CHARACTERISTICS OF PHO/GAMMA  
LFOV, DEADTIME AND PROCESSING  
ELECTRONICS**

Deadtime characteristics of Anger camera are analyzed theoretically and experimentally with  $^{99m}\text{Tc}$  on Pho/gamma LFOV. Dependence of deadtime (T), detected count rate (R) and max. detected count rate ( $R_{\text{max}}$ ) upon increasing of true count rate (N) window width setting (10 %, 20 %, 35 % and 50 %) and length of camera display signal (time constant selector switch on the console) were studied. The degree and geometry of radioactivity scattering were constant. It is shown that Pho/gamma LFOV has paralyzable and non-paralyzable components of deadtime; corresponding mathematical analysis is presented. The deadtime results show that it depends on window width and position of time selector.

Max. count rate (170.000 cps) was achieved with window width 50 % in HCR mode. With this count rate fast dynamic studies are possible such as cardiovascular studies of first-pass.

Functional block diagram of the processor Pho/gamma LFOV and corresponding time diagrams are presented. Modifications of LFOV electronics which give better spatial resolution, elimination of pulse-pair pileup and good stability of image size are shown.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

### KARAKTERISTIKA »BOLUSA« PRI PERIFERNOJ I CENTRALNOJ INJEKCIJI RADIOINDIKATORA U HEMODINAMSKIM ISPITIVANJIMA

Poropat M., D. Dodig, N. Lelas-Bahun, D. Ivančević

U 14 ispitanika usporedili smo karakteristike »bolusa« radioindikatora u prolazu kroz venu kavu, srce, aortu, karotide i mozak. Snimanje smo vršili gama kamerom i 3 scintilaciona detektora povezana s kompjuterskim sistemom. Promatrali smo »bolus«  $^{99m}\text{Tc}$  tehnecija: običnom perifernom injekcijom u kubitalnu venu, perifernom injekcijom uz ubrzavanje »bolusa« i centralnom injekcijom u venu subklaviju.

U većini slučajeva samo je centralna injekcija davala zadovoljavajuće »bolus«. Na knivuljama aktivnosti moglo se razlučivati vremenski odvojene komponente. Periferna injekcija, osobito ona bez ubrzavanja, davala je slabije razlučivanje komponenta pri usporenom prolazu »bolusa« kroz kardiopulmonalnu cirkulaciju.

### FEATURES OF THE »BOLUS« IN THE APPLICATION OF PERIPHERAL AND CENTRAL INJECTIONS OF THE RADIOINDICATOR IN HAEMODYNAMIC STUDIES

We evaluated the features of the »bolus« of the radioindicator circulating through the vena cava, heart, aorta, carotides and brain by comparing the data of 14 patients. Imaging was done by a gamma camera and three scintillation detectors coupled to a computer system. We observed the »bolus« of  $^{99m}\text{Tc}$  by an injection into the cubital vein, by a peripheral injection accompanied by acceleration of the »bolus« and by a central injection into the subclavian vein.

Only the central injection yielded satisfactory »bolus« in the majority of cases. The activity curves showed time distinctive components. The peripheral injection, especially the one without acceleration, showed weaker resolution of the components in the course of the transit through the cardiopulmonar circulation.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU  
NUKLEARNI INSTITUT »JOŽEF ŠTEFAN«, LJUBLJANA

### SIMULTANA PRIMJENA GAMA KAMERE I DETEKTORA U HEMODINAMSKIM ISPITIVANJIMA

Ivančević D., S. Popović, J. Šnajder

U brzim hemodinamskim ispitivanjima centralne i periferne cirkulacije poželjno je proširiti »vidno polje« gama kamere i sakupljati podatke o kretanju indikatora u udaljenijim dijelovima tijela. Naš hibridni sistem sastoji se iz kompjuterizirane gama kamere širokog vidnog polja i tri detektora koji se na kompjuter priključuju preko sistema CAMAC. Priključak na kompjuter omogućuje dalju obradu poda-

taka. U nedostatku kamere za dinamičku scintigrafiju cijelog tijela, sistem daje neke nove mogućnosti. U ispitivanjima srca s kamerom, detektori daju dopunske podatke i omogućuju osjetljivu detekciju desnolijevo shunta. U ispitivanjima periferne cirkulacije u mozgu, jetri, ili ekstremitetima, detektori daju podatke o kretanju indikatora kroz centralnu cirkulaciju.



## SIMULTANEOUS USE OF GAMMA CAMERA AND DETECTORS IN HAEMODYNAMIC STUDIES

In fast haemodynamic studies of the central and the peripheral circulation it is desirable to extend the field of view of the gamma camera and collect data on the radioindicator flow in the more remote parts of the body. Our hybrid system consists of a large field of view gamma camera with a computer system and three detectors coupled to the computer by means of a CAMAC system. The connect-

ion to the computer facilitates further data processing. Since there is no gamma camera for dynamic scintigraphy of the whole body, our system has some new possibilities. In the examinations of the heart with the gamma camera, detectors yield additional data and make fine detection of the right-to-left shunt possible. In the examinations of the peripheral circulation of the brain, the liver, or the extremities, detectors provide information on the passage of the radioindicator through the central circulation.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO,  
KLINIČNI CENTER V LJUBLJANI

## AVTOMATIZIRANA RAČUNALNIŠKA METODA PRIKAZOVANJA SLIKE LEVEGA VENTRIKLA

Pungerčar D., V. Fidler

Avtorji ocenjujejo različne metode za prikaz slik levega ventrikla v sistoli in diastoli: metodo sinhronizacije zbiranja in prikaza scintigrafskih podatkov srca na gama kameri ali računalniškem sistemu s fiziološkim EKG signalom ter metodo ročnega seštevanja vzorčnih računalniških slik v ekstremih časovne funkcije radioaktivnosti levega ventrikla. Čas priprave in računalniška obdelava podatkov po navedenih metodah je dolga. Prikazana je izboljšana metoda, ki je z izjemo določitve interesne regije levega ventrikla na scintigramu, v celoti avtomatizirana. Scintigrafske podatke zberemo sekvenčno. Na zbirnem scintigramu določimo levi ventrikel, na katerem program s posebnim algoritmom postavi interesno področje. Iz vzorčnih slik kinetike radioindikatorja skozi levi ventrikel podprogram naredi časovno funkcijo v 0,1 sekundnih intervalih. Ker je funkcija težko spoznavna za določitev ekstremov in dinamičnih kazalcev zaradi statističnega šuma in nizkoharmonskih komponent, je glajena s posebnim pasovnim filtrom. Sliki sistole in diastole sta

sestavljene iz koordinatnih sekvenc osnovnega zapisa, ki nastopajo v 180 ms sekundah okoli ekstremnih leg funkcije pomikov. Obe sliki sta filtrirani z inverznim kontrastnim filtrom. Vse programske korake povezuje tastaturni program. Metoda je uporabna za rutinsko scintigrafijo levega ventrikla z gama kamero povezano za digitalni računalniški sistem.

## COMPUTERIZED LEFT VENTRICLE SCINTIGRAPHY

The authors have investigated different scintigraphic methods for visualizing the left ventricle in systole and diastole i. e. the method of synchronizing the collecting of scintigraphic data with physiological ECG signal and the method of summing the partial scintigrams in the extreme phases of left ventricle time function. Patient preparation and computer data analysis are time consuming. A new improved method is presented. It is fully automated except for the choosing of the region of interest of left ventricle. Scintigraphic data are collected in list mode. After finding the position of left ventricle on

the total investigation scintigram the region of interest is chosen on the basis of a special algorithm.

Time function sampled on 0.1 second intervals is formed from the moment of the tracer inflow to the left ventricle. As the local extremes and interesting quantitative indexes are hardly recognizable in time function due to low and high frequency noise components, a bandpass filter is used.

Scintigrams of systole and diastole are constructed from the scintigraphic data in 180 m seconds intervals around the extreme points of the filtered function. For a better presentation an inverse filter is applied to both pictures. All partial computing procedures are linked in a keyboard program.

The method is suitable for the routine left ventricle scintigraphy with a gamma camera connected to a mini computer scintigraphic system.

NUKLEARMEDIZINISCHES INSTITUT DES KRANKENHAUSES DER  
STADT WIEN/LAINZ

KARDIOLOGISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK WIEN

**VENTRICULAR FUNCTION AND MYOCARDIAL VIABILITY  
ASSESSED BY  $^{201}\text{Tl}$  — SCINTIGRAPHY AND DYNAMIC  
RADIONUCLIDE STUDIES IN PATIENTS WITH CAD AND  
CONGESTIVE CARDIOMYOPATHIES**

E. Ogris, O. Pachinger, H. Sochor, P. Probst, G. Joskowicz and F. Kaindl

For assessment of the value of a combined radionuclide approach, radioisotope studies of the heart in 117 pts., 72 of them with coronary artery disease (CAD), 35 pts. with congestive cardiomyopathy (COCM) and 10 normal subjects, who all had undergone diagnostic cardiac catheterization and selective coronary angiography were evaluated.

The »dynamic« techniques included radionuclide angiography with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  labelled HSA using the First-Pass method and Gated Blood-Pool imaging; these were preceded by  $^{201}\text{Tl}$  scintigraphy in 4 projections.

The  $^{201}\text{Tl}$  images were evaluated quantitatively; the size of defects corresponded to the severity of segmental wall motion abnormalities in pts. with CAD. In pts. with COCM the  $^{201}\text{Tl}$  scintigrams showed inhomogenous distribution and reduced uptake of  $^{201}\text{Tl}$  ( $p < 0.01$ ) or had defects  $< 20\%$  of image area.

As a semiquantitative approach to regional wall motion, we applied scan-profiles through the enddiastolic and endsy-

stolic images according to the major length axis and 3 rectangular axes corresponding to angiography. In addition, circumferential radial shortening of radiants through the geometric center of gravity (CG) of the ES frame was computed. There was good agreement between the location of  $^{201}\text{Tl}$  defects and the presence of regional asynergy on the radionuclide angiogram in pts. with CAD. 80% of all left ventricular aneurysms could be identified. In pts. with COCM the shortening values were significantly ( $p < 0.01$ ) lower than in normals.

The correlation of LVEF between isotope and angiographic methods was  $r = 0,86$  ( $p < 0.01$ ) for all pts, in pts. with COCM  $r = 0,88$ .

We believe that a combined approach of  $^{201}\text{Tl}$  and dynamic radionuclide studies offers best information in assessing global and regional ventricular function and allows to differentiate between pts. with disturbed LV-function, having CAD and those suffering from COCM.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO  
KLINIČNI CENTER V LJUBLJANI

## METODA OPTIMIZACIJE RAČUNANJA PARCIALNE FUNKCIJE LEDVIC IN REGIONALNE FUNKCIJE PLJUČ

Fidler V., D. Pungerčar, J. Šorli, B. Kastelic

Avtorji so razvili metodi za avtomatsko izračunavanje parcialnih klirensov hipurana v ledvicah ter regionalnih vrednosti pljučnih kapacitet in klirensov ksenona. V prvem primeru tastaturni program avtomatsko formira 15-sekundne scintigrame sekvenčno zbranih pozicijskih podatkov, avtomatsko nastavi interesna področja iz filtriranega seštevnega scintigrama od 1. do 5. minute ter od 28. do 30. minute, naredi časovne krivulje nad izračunanimi regijami obeh ledvic, mehurja ter regijo nad prekordijem, določi točko preloma renografskih krivulj, odšteje radioaktivnost ozadja in izračuna delež klirensa posamezne ledvice, srednja tranzitna časa ter indeksa izločanja hipurana.

Postopek obdelave pljučne ventilacijske preiskave s  $^{133}\text{Xe}$  je podoben. Za izračunavanje treh enakih interesnih področij vsakega pljučnega krila so avtorji razvili nov algoritem. Po njem se avtomatsko izračunavajo interesne regije v obeh skrajnih fazah dihalnega manevra ter v ravnovesju. Rezultati regionalnih pljučnih kapacitet, dobljenih po tej metodi, so bistveno drugačni v spodnji ter srednji regiji.

Z obema postopkoma so avtorji znatno skrajšali čas računalniške obdelave ter izboljšali njihovo kvaliteto.

## A METHOD OF OPTIMIZING THE COMPUTATION OF THE PARTIAL RENAL HIPPURAN CLEARENANCES AND REGIONAL LUNG FUNCTION

A method for automatic computation of partial renal clearances, regional lung capacities and xenon clearances was developed. In the first case the keyboard program automatically forms the fifteen seconds scintigrams from sequentially collected data, automatically selects the regions of interest from the scintigram formed in the time period from 1<sup>st</sup> to 5<sup>th</sup> minute and 28<sup>th</sup> do 30<sup>th</sup> minute, then forms the time functions in computed r. o. i. s. of both kidneys, bladder and precordium, determines the minimal first derivative of the first six points of the renal time functions and computes the percentage values for renal plasma flow clearances, mean transit times and the indexes of the renal hippuran outflow. The computation technique for the lung ventilation study with  $^{133}\text{Xe}$  is similar. A new method of computing three equal r. o. i. s. of each lung half is presented. Because of the great changes in lung air volume of the forced manoeuvre the r. o. i. s. in the equilibrium, minimum and maximum phase are calculated separately. Results are substantially different for middle and lower regions. These new techniques greatly increase the computation speed and the quality of the investigations.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO  
KLINIČNI CENTER LJUBLJANA

## ŠTUDIJ KINETIKE $^{131}\text{J}$ HIPURANA

Kastelic B., V. Fidler, S. Hojker

Iz zginevanja  $^{131}\text{J}$  hipurana iz krvi smo določali efektivni pretok plazme v ledvicah (ERPF) po enkratnem vbrizgu testne substance. Izračunali smo ga iz meritve

padajoče radioaktivnosti plazme po dvo-oddelčnem kinetičnem modelu. Hkrati pa smo izračunali ERPF tudi z računalniško obdelavo merskih podatkov radioaktivnosti

ekstrarenalnega področja preiskovanca, registrirane z gama kamero. Merski krivulji prilagojeno dvo-oddelčno modelno funkcijo smo normalizirali s koncentracijama dveh vzorcev plazme, vzetih v 3,5 in 25. minuti p. i.

Rezultati po obeh metodah izračunanih ERPF so bili dobro primerljivi ( $r = 0,97$ ). Z računalniškim programom smo izračunali tudi volumen izmenjalnih prostorov,  $^{131}\text{J}$  hipurana, pretok in čas kinetičnega ravnovesja med izmenjalnimi prostori.

Prav tako smo s programom izračunali tudi relativni ERPF posamezne ledvice po odstetju ekstrarenalne radioaktivnosti z dekonvolucijo drugega segmenta nefrografske krivulje z metodo poprečenja zaporednih posameznih parcialnih ERPF, v časih od začetka pa do konca drugega segmenta.

Postopki za izračun omenjenih parametrov kinetike  $^{131}\text{J}$  hipurana so z avtomatizacijo skrajšani na 10 minut in tako uvedeni v standardno diagnostiko mokril.

#### STUDY OF $^{131}\text{I}$ HIPPURAN CINETICS

In order to measure the effective plasma flow in the kidneys, methods for determining the  $^{131}\text{I}$  hippuran clearance were introduced, consisting of a single-time intravenously applied test substance and measuring of falling radioactivity in plasma and/or above a part

of the patient's body. A computer program for measurement data evaluation was established.

An excellent correlation was found between the clearances, determined by using a two-compartmental model with a series of plasma samples and the clearance, determined by using computer processing ( $r = 0,997$ ). This computer method consists of fitting the time function of extrarenal radioactivity in the abdomen (measured by a gama camera) to a two-compartmental function and of normalizing the fitted curve to plasma sample radioactivity data, taken in the 3,5<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> minute after application.

The introduced computer program for measurement data processing shows that the time curves of the radioactivity of the chosen extrarenal area correlate very well to the two-exponential model function, for the fast ( $r = 0,932$ ) as well as the slow component ( $r = 0,915$ ).

By applying this program we could study other quantities as for instance the volume of  $^{131}\text{I}$  hippuran compartments, the intracompartmental flow and the time equilibrium of the radioindicator concentrations in both compartments.

To calculate the clearance share of a single kidney from the processed radionephrogram by using the integral method of the deconvolution of the radionephrogram's functional part is methodologically appropriate as the average values of several time intervals are taken into consideration.

The computer processes for calculating the whole  $^{131}\text{I}$  hippuran clearance and separately for a single kidney as well as of other quantities take just 10 minutes. Therefore this method is applicable for standard renal function examinations.

KLINIKA ZA NUKLEARNU MEDICINU I ONKOLOGIJU  
KLINIČKA BOLNICA DR. MLADEN STOJANOVIĆ, ZAGREB

UNIVERSITÄTS STRAHLENKLINIK HEIDELBERG

#### ODREDJIVANJE UKUPNOG I POJEDINAČNOG KLIRENSA BUBREGA $^{123}\text{J}$ I $^{131}\text{J}$ HIPURANA PREMA OBERHAUSENU POMOĆU GAMA KAMERE I KOMPJUTORA

Žigman M., D. Lange

Ispitana je vrijednost i pogodnost metode za dijagnozu funkcije bubrega pomoću GE gama kamere i on-line spojenog HP kompjutatora na koji je takodjer priključen

brojač za standard i krvne uzorke. Automatska akvizicija i evaluacija podataka izvršena je pomoću fortranskog programa. Neposredno po završenom snimanju mo-

guće je u vremenu od nekoliko minuta izračunavanje ukupnog i pojedinačnog klirensa bubrega, procenta izlučenog aktiviteta 30 minuta nakon davanja injekcija, kao i prikaz renografskih krivulja.

Pomoću kamere pravljena je rutinski sekvencijalna scintigrafija. Određivanje vrijednosti klirensa temelji se na metodi prema Oberhausenu; dvokratno uzimanje krvi radi određivanja koncentracije aktiviteta u krvi, dok je krivulja kretanja cjetlojelesne aktivnosti originalne Oberhausene metode ovdje predstavljena krivuljom koja registriira aktivitet ROI nad bubregom.

Opisujemo rezultate pretraga kod 200 pacijenata izvršenih prvom polovinom 1978. godine na Odjelu za nuklearnu medicinu u Heidelbergu. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine: kod jednih je primijenjen  $^{131}\text{I}$  hipuran, a kod drugih  $^{123}\text{I}$  hipuran. Aplicirane doze  $^{123}\text{I}$  bile su 3—5 puta veće u odnosu na  $^{131}\text{I}$ . Dobiveni rezultati korelirani su na kliničkim podacima. Vrijednosti PAH klirensa, kao i vrijednosti steady-state klirensa radjenog s  $^{131}\text{I}$  hipuranom u DKFZ u Heidelbergu uzeti su u razmatranje.

Ispitivana metoda pokazuje zadovoljavajuću korelaciju s referentnim metodama, kao i dobar reproducibilitet u kontrolnim pretragama. Brzina i jednostavnost postupka govore u prilog primjene u kliničkoj praksi.

#### EVALUATION OF TOTAL AND SEPARATE RENAL CLEARANCE OF $^{123}\text{I}$ AND $^{131}\text{I}$ HIPPURAN USING GAMMA CAMERA AND COMPUTER ACCORDING TO OBERHAUSEN METHOD

The investigation has been carried out on the effectiveness and suitability of the method in the diagnostics of kidney function using GE gamma camera and on-line HP computer to which also a standard and blood sample counter is connected. Fortran programme has been used for the acquisition and evaluation of data. Immediately after the scanning has been finished it is possible to calculate the total and separate renal clearance in a few minutes time, as well as the percentage of excreted activity 30 min. after injection, and the display of renographic curves.

Sequential scintigraphy has been routinely performed by means of the camera. The evaluation of the clearance values is based on the Oberhausen method; blood is taken in two turns in order to determine the activity concentration in blood, while the curve of the whole body activity of the original Oberhausen method has been represented here by means of a curve recording ROI activity over the kidney.

We are discussing the results obtained from the examination of 200 patients carried out during the first half of 1978. The patients were divided into two groups: one group was given  $^{131}\text{I}$  Hippuran and the other  $^{123}\text{I}$  Hippuran.  $^{123}\text{I}$  doses were 3—5 times higher than the  $^{131}\text{I}$  doses. The obtained results were correlated with the clinical data. The values of PAH clearance and of steady-state clearance performed with  $^{131}\text{I}$  Hippuran at DKFZ in Heidelberg were considered.

The method under investigation has shown satisfactory correlation with reference methods as well as good reproducibility in control examinations. The simplicity and promptness of the method are beneficial in clinical practice.

DEPT. OF NUCLEAR MEDICINE — UNIVERSITÀ CATTOLICA SACRO  
CUORE, ROMA — ITALY

**SINGLE SHOT DETERMINATION OF EFFECTIVE RENAL  
PLASMA FLOW (ERPF) AND GLOMERULAR FILTRATION  
RATE (GFR).  
WHICH METHODS ARE BEST SUITED TO ROUTINE HOSPITAL  
PRACTICE?**

Maini C. L., A. Catino, G. De Rossi, L. Troncone, M. G. Mondello

Both ERPF and GFR are valuable physiologic parameters for the practicing nephrologist or urologist. Classic PAH and Inulin clearances are too cumbersome to be accepted in clinical routine and too subject to laboratory error by today's standards. The widely used creatinine clearance and urea clearance are only a very rough estimation of GFR and are poorly reproducible even in the same patient.

Many radioisotopic methods have been proposed, with a general trend aiming at avoiding urine collection and/or multiple blood samples. The fact itself that so many techniques are available is the proof that no one is really ideal and has gained wide popularity outside the laboratory where it has been devised. If a diagnostic procedure is to be widely used in medical practice it must be reproducible and as simple to perform as possible, even at the cost of a lower precision.

It is in this context that the authors — after an analysis of current techniques and the identification of the indications for ERPF and GFR determinations in routine hospital practice — have rewired their experience with  $^{131}\text{I-OIH}$  and  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  im-

pulse injection with the aim to define which of the simplified procedures were the most convenient, both in term of the patient's comfort and the technician's time, but still retaining enough of the precision and reliability of the standard (two-compartment, double slope analysis of plasma disappearance curve) clearance with multiple venous samples to be of clinical significance.

The results obtained prove the validity of stochastic analysis of the blood disappearance curve with proper corrections for neglecting the first exponential term of the curve. Even better results are obtainable with methods based on theoretical volumes of distribution of the tracer (2, 3, 4) with the advantage that all the procedures consist in the injection and just **one** timed blood sample. The standard deviations of the latter methods are of the same order of magnitude of the more demanding compartmental analyses which use is moreover not warranted in a situation where the theoretical bases themselves of the application of Sapirstein's model to  $^{131}\text{I-OH}$  and  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  kinetics have not been proved yet, and for  $^{131}\text{I-OH}$  even questioned.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

## KOMPJUTERSKI POSTUPAK ZA IZRAČUNAVANJE PROTOKA KRVI KROZ JETRU

Lončarić S., S. Popović, D. Ivančević, I. Šimonović

Podaci o akumulaciji koloidnog zlata u jetri prenose se iz scintilacionog detektora preko CAMAC sistema na bušenu traku koja se obradjuje na elektroničkom računalu. Algoritam za izračunavanje konstante brzine prijelaza koloidnog zlata sastoji se u variranju aktivnosti ekvilibrija i primjeni metode najmanjih kvadrata za prilagodjavanje najboljeg pravca logaritamskim vrijednostima zrcalne krivulje akumulacije aktivnosti u jetri. Kao prava ravnotežna aktivnost odabire se ona koja daje minimalno srednje kvadratno odstupanje. Bitne prednosti ovakvog načina izračunavanja su: eliminacija pogrešaka radi netočnog pozicioniranja detektora i eventualnog pomaka bolesnika u toku mjerenja. Naime, ove greške kritično utječu na vrijednost konstante. Budući da program sam određuje najbolju ravnotežnu aktivnost, vrijeme pretrage se može znatno skratiti.

## COMPUTER CALCULATION OF THE LIVER BLOOD FLOW

The data on the accumulation of colloidal gold in the liver are transferred by means of CAMAC system from the scintillation detector to the punched tape which is processed by the computer. The algorithm for the calculation of the constant of the colloidal gold disappearance rate consists of varying the equilibrium activity and the application of least-square method to fit the best straight line to the logarithm values of the mirror curve of the activity accumulated in the liver. The activity which yields the minimum mean square of deviations is chosen as the true equilibrium activity. The major advantages of this calculating method are: elimination of errors due to incorrect positioning of the detector and possible moving by the patient in the course of measurement. These errors have a serious impact on the value of the constant. Since the programme itself determines the best equilibrium activity, the time of measurement can be shortened considerably.

ZAVOD ZA FIZIKU MEDICINSKOG FAKULTETA  
I ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKE BOLNICE  
»BRAČA DR. SOBOL«, RIJEKA

## JOŠ JEDAN DIJAGNOSTIČKI PARAMETAR VANJSKIH MJERENJA KOLOIDA U JETRI

Švarcer V.

Poznato je da se grafičkom analizom krivulje nakupljanja koloida u jetri može odrediti protok krvi kroz jetru. Daljnjom analizom iste krivulje moguće je odvojiti doprinos aktivnosti koja dolazi od koloida u jetri i one koja se nalazi u krvi koja je u vidnom polju detektora. Iz ovih se podataka može odrediti omjer maksimalne

aktivnosti u mjerenom volumenu jetre i krvi. Dobiveni omjer je mjera za sposobnost jetre da nakuplja koloid, što predstavlja još jedan dijagnostički parametar. Ustanovili smo da razlike u konstituciji ispitanika ne utječu značajno na predloženi parametar.

ANOTHER DIAGNOSTIC PARAMETER OF  
EXTERNAL MEASUREMENTS OF  
COLLOIDS IN THE LIVER

It is well known that it is possible to evaluate the liver blood flow by graphical analysis of the curve of accumulation of the colloid in the liver. Further analysis of the same

curve enables the separation of the liver-and blood-activity in the view of the detector. The ratio of the maximal activity in the measured volume of the liver and blood reflects the capability of the liver to accumulate colloid, which can be another diagnostic parameter. We have found that constitutional differences of the patients do not influence considerably the proposed parameter.

INSTITUTE OF NUCLEAR MEDICINE — REGIONAL GENERAL  
HOSPITAL BOLZANO — ITALY

**COMPUTER ASSISTED SCINTIGRAPHY WITH  
<sup>99m</sup>Tc-GLUCOHEPTONATE IN BRAIN DISEASE**

Cabassa N., E. Moroder

The authors present the results obtained by computer elaboration of the data gathered by gamma-camera at the cerebral level after venous injection of 18 mCi <sup>99m</sup>Tc-glucoheptonate.

The computerized cerebral scintigraphy consists of three phases:

1. The dynamic phase which terminates in the first minute after endovenous injection of the tracer
2. Precocious static phase after 5 minutes
3. Late static phase after 40 minutes.

All the data of the three phases are analyzed and elaborated by computer. In the dynamic phase, using a program prepared by us, we calculate automatically: maximum activity, time to peak, transit time and plateau as well as the relations

of the peaks, the slopes and plateaus and the difference in the time to peak and in transit time.

In the static phases we calculate the relation between the area of accumulation and healthy tissue.

Analysis of the above data enabled us to distinguish in many cases between vascular and neoplastic brain diseases and this facilitated a more accurate diagnosis.

Combined use of gammacamera-computer-glucoheptonate would be of great clinical usefulness in diagnosis of vascular and neoplastic brain disease.

Due to its technical characteristics the method elaborated by us would also be competitive with other non-radioisotopic methods of investigations for the study of cerebral pathology.



**DINAMIČKE STUDIJE**

**Klinička vrednost**

**DYNAMIC STUDIES**

**Clinical value**



**DIAGNOSTIC VALUE OF SEQUENZSCINTIGRAPHIC,  
RADIONEPHROGRAPHIC, PERFUSIONSCINTIGRAPHIC  
AND EXCRETORY UROGRAPHIC INVESTIGATIONS IN  
EXPERIMENTAL PYELONEPHRITIS IN DOGS**

Otto H. J., J. Freitag, G. W. Müller, G. Freitag, U. Rebman, U. Milbradt

**Summary:** In 21 dogs we produced an experimental pyelonephritis, in 3 animals a hydronephrosis without infection. Control investigations were carried out with excretory urography, radionephrography, sequential scintigraphy, in some cases with perfusion scintigraphy. Our studies demonstrated great sensitivity of sequential scans with  $^{131}\text{I}$ -hippurate and agreed with the clinical evaluation. Accumulation of activity in the pylon without obstruction of the ureter must be regarded as a symptom of advanced inflammation, whereas excretory urography, radioisotope renogram, microscopical and bacteriological findings of the urine can be normal. Perfusion scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  demonstrated in repeated investigations decreased blood flow in the kidney. Corresponding to the histological changes we never saw normalization sequential scans.

UDK 616-092.4:616.61-002.3+616.613-007.63

**Key words:** pyelonephritis, hydronephrosis, models biological, dogs, scintigraphy, radiography, diagnosis laboratory, therapeutics.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 345—349, 1978

**Introduction.** — In the last years investigations of kidney function by means of sequential scans have been widespread in urological diagnostics. This method allows to image the dynamics of the  $^{131}\text{I}$ -hippurate transport through the kidneys and to record the radionephrographic curve simultaneously (1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11).

**Purpose of our experiments.** — In clinical investigations sequential scans are proved to be a sensitive method in showing circumscript lesions of kidney function. These localised lesions are especially found in cases with chronic pyelonephritis (1, 4, 5, 6, 7). The results of clinical comparative investigations with roentgenological methods should answer the question whether the pathological symptoms are certain signs of inflammatory disease. Histological changes must be compared with roentgenological findings. Therefore we have produced experimental pyelonephritis (3) in 9 dogs and also hydronephrosis without in-

fection in a control group of 3 dogs and compared the results of roentgenological and radioisotope serial examinations with the histological findings.

The effect of short or longtime antibiotic treatment after infection with enterococci or *E. coli* we proved in a second series of 12 dogs by means of  $^{131}\text{I}$ -hippurate sequential scans and by perfusion scintigraphy after injection of 10 mCi  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate. Our investigations were performed with the camera data processing system Pho/Gamma III, EPR 11 = (Krupp-Atlas).

**Method.** — Pyelonephritis was produced by means of injection of enterococci respectively *E. coli* in the pylon after ligation of the left ureter over a canula. The ligation was removed 5 days later. Excretory urography, isotope renogram, sequential scans microscopical and bacteriological investigations of the urine and in the second series also perfusion scans were carried out before the beginning of the

experiment, immediately before removing the ligature, 1 to 2 weeks later and further in intervals from 3 to 6 weeks up to 9 months. The passage of contrast medium through the ureter was controlled by means of image intensifier screening and in a few cases by cinematography also (3).

Animals of the second series are treated with Chloronitrin 10 days after infection and subsequently with Nifurantin and Sulfacomid for a long time. Some of these got a combination of Sulfameradrin and Trimetoprim for 10 days only.

**Results.** — Experimental hydronephrosis without infection generally disappeared within 3 to 4 weeks after the injection of bouillon culture of bacterium coli into the hydronephrotic pyelon of the dogs.

Pyelonephritis was produced in all of the cases. Always slight histological symptoms of inflammatory disease were found in the right kidney also.

Investigations of the urine inclusive of bacteriological findings proved as unreliable. Within 8 weeks after removing the ligature microscopical and bacteriological conditions of the urine became normal. Within serial examinations positive and negative bacteriological findings varied. At the last control in the series without therapy microorganisms in the urine were found in 4 dogs only.

Normalizing of the sequential scans was retarded or hindered by infection of the experimental hydronephrosis. Both excretory urography and radioisotope renogram became normal within time of observation in 4 dogs. In contrast to these findings in serial scans pathological changes appeared within all the time of observation. There was accumulation of activity in the entire pyelon or in its upper part. In these cases obstructive changes of the ureter were excluded by image intensifier screening. These pathological findings occurred in cases of normal renogram also. More frequently we found pathological symptoms in the excretory pha-

se than in the secretory phase of the isotope renogram. In 4 dogs renal angiography was performed at the end of serial observations. In one dog with severe chronic inflammatory changes of the kidney pathological findings could be seen. This method reveals pathological symptoms in advanced stage of disease only (Fig 1, 2, 3).

After more than 3 months inspite of antibiotic therapy in the infected kidney

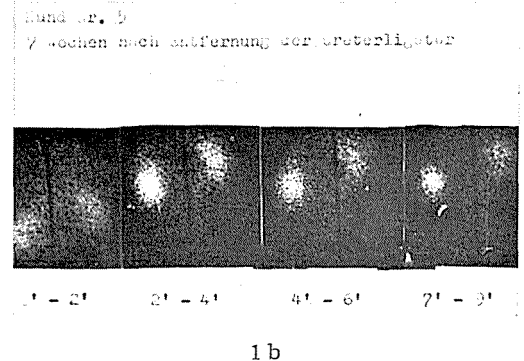
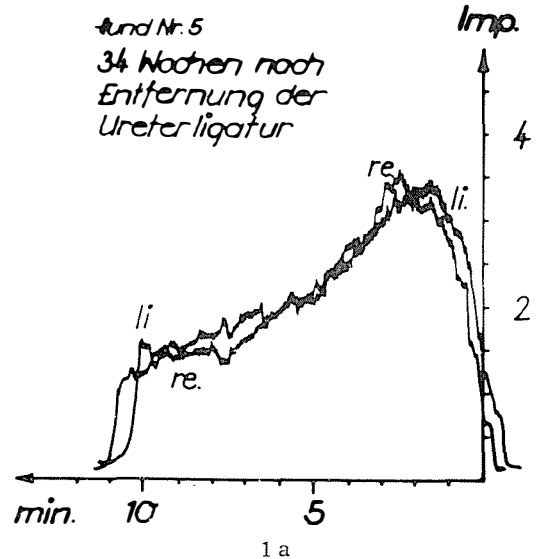


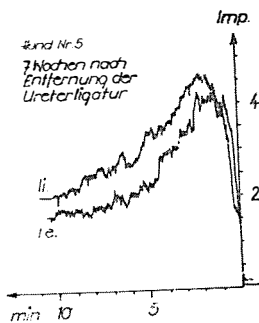
Fig. 1 — Investigation 7 weeks after removing the ligature. Excretory urography was normal. a: Isotope renogram demonstrates retarded excretion of the left kidney; b: Pathological accumulation in the left pyelon

distinct histological signs of inflammation were detected in all animals. In 5 dogs less intensive inflammatory findings were to be seen in the opposite kidney also.

Infection with *E. coli* led 2 times to a septicaemia and in 5 of the 6 surviving dogs to shrinkage of kidneys. At the end of repeated controls at the left kidney pathological signs in sequential scans existed while in the excretory urography in 4 dogs no pathological findings were demonstrable.



2 a



2 b

Fig. 2 — Investigation of 34 weeks after removing the ligature. a: Normal excretory urography; b: Normal isotope renogram

Microscopical and bacteriological findings in the urine were very quickly normalized during therapy. Only in 2 dogs infected with high doses of *E. coli* after 3 month bacteria were detected respectively leucocytes were increased. Very interesting was the fact of obvious haematogenous spreading of the disease to the opposite kidney in 3 of 4 dogs having been infected with enterococci and 2 of 6 animals with *E. coli*. In 5 dogs contralateral inflammation caused 3 times an increased concentration of activity in the pyelon as the only sign of the disease (Fig. 4, 5).

Excretory urogram was normal (Tab. 1).

Perfusion scintigraphy demonstrated in repeated investigations decreased blood flow in the infected kidney. This method was suitable for detecting unimportant restriction of kidney function than sequential scans. Certain pathologic changes were demonstrable only in the acute phase or in cases of shrinkage of the parenchyma.

**Discussion.** — Our serial examinations demonstrated the great sensitivity of sequential scans and agreed with the results of our clinical evaluation (1, 4, 5, 6, 7). Accumulation of activity in the pyelon without obstruction of the ureter must be regarded as a symptom of advanced in-

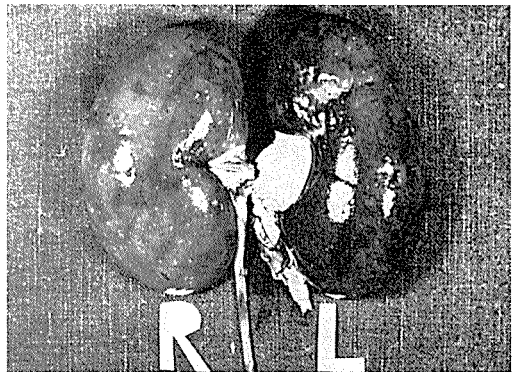
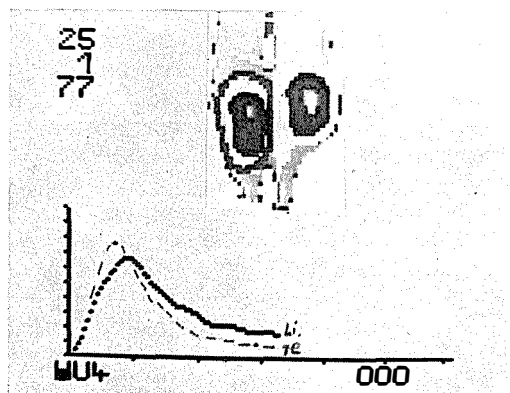


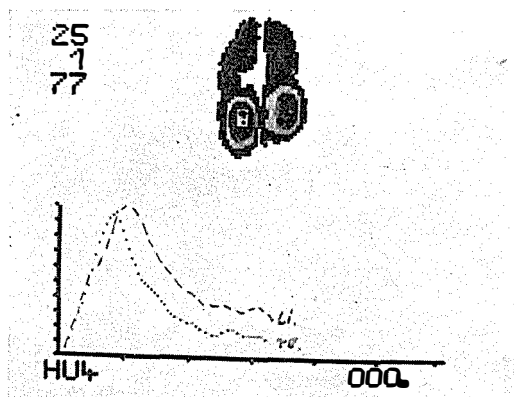
Fig. 3 — Cicatricial surface of the upper part of the left kidney. Slight histological changes of inflammation were found also in the right kidney

flammation. Whereas excretory urography, radioisotope renogram, microscopic and bacteriological findings of the urine can be safeguarded by clinical comparative investigations.

Improved sensitivity of sequential scans by using a data processor enables to detect very small pathological changes and so shows the spreading of the inflammation to the opposite kidney.

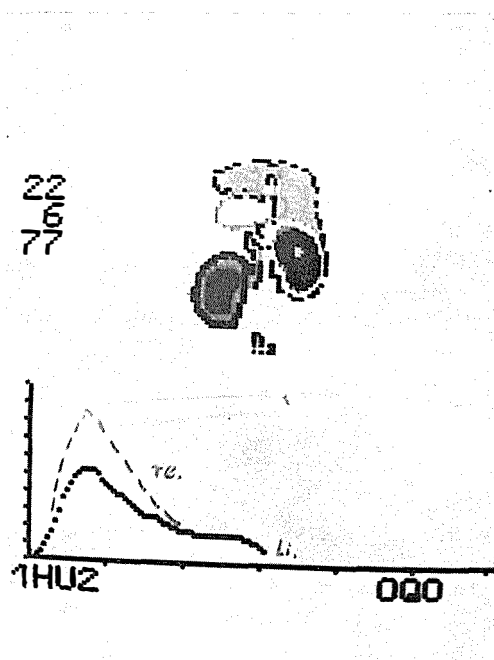


4 a

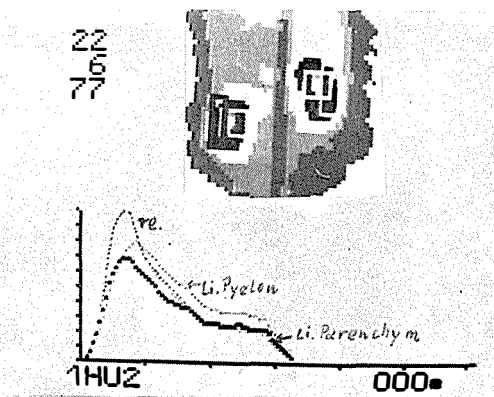


4 b

Fig. 4 — Investigation 3 months after removing the ligature, longtime treatment — a: left: shrinkage of parenchyma the upper part of the pyelon, decreased secretion of the tubuli, unimportant delaying of excretion; b: delay of excretion out of the left pyelon



5 a



5 b

Fig. 5 — Investigation 3 months after removing the ligature, infection with enterococci, shorttime treatment. a: left: decreased function of the kidney, right: irregular distribution of the activity in the pyelon, temporary increased concentration of the activity; b: left: retarding of the excretion from the right pyelon filling of the pyelon in time, only temporary unilateral delay of excretion from the upper part of the pyelon

Therapy with antibiotics indeed normalized the urine findings in our dogs but healing in none of the cases could be achieved according to the histological investigations.

Corresponding to the histological changes we never saw normalizing of sequential scans. This method is available for proving the efficiency of various therapeutic methods at least in experimental investigations.

In future other antibiotics will be tested by experiments and their usefulness for clinical practice will be proved.

### Literature

1. Freitag, J., H. -J. Otto, A. Morczek, H. Wichert, G. W. Müller and J. Salomon: Nierensequenzszintigraphie bei Kindern im Vergleich mit der Ausscheidungsurographie. *Rad. diagn.* 14, 667—676 (1973).
2. Morczek, A., H. -J. Otto und K. Abraham: Zur kombinierten morphologisch-funktionellen Diagnostik von Erkrankungen des uropoetischen Systems mit der Szintillationskamera. *Rad. biol. ther.* 10, 785—792 (1969).
3. Müller, G. W., H. -J. Otto, J. Freitag, G. Freitag und M. Becker: Ausscheidungsurographische, radionephrographische und sequenzszintigraphische Verlaufsuntersuchungen bei der experimentellen Pyelonephritis des Hundes. *Zschr. Urol.* 68 341—346 (1975).
4. Otto, H. -J., J. Freitag, G. Freitag, A. Morczek und G. W. Müller: Aussagewert der Nierensequenzszintigraphie im Vergleich mit der Ausscheidungsurographie und der Nierenangiographie. *Rad. diagn.* 14, 437—443 (1973).
5. Otto, H. -J., J. Freitag, G. Freitag und G. W. Müller: Diagnostik entzündlicher Nierenkrankungen mit nuklearmedizinischen und röntgenologischen Verfahren. *Rad. diagn.* 16, 505—534 (1975).
6. Otto, H. -J., J. Freitag, G. Freitag und G. W. Müller: Bedeutung der Nierensequenzszintigraphie in der urologischen Diagnostik. *Dtsch. Ges. wesen* 32, 264—268 (1977).
7. Otto, H. -J., J. Freitag, G. Freitag, G. W. Müller und J. M. Riecke: Ergebnisse ausscheidungsurographischer, radionephrographischer und sequenzszintigraphischer Verlaufsuntersuchungen nach urologischen Operationen. *Zschr. Urol.* 69, 545—551 (1976).
8. Winkel zum, K.: Möglichkeiten und Bedeutung von Isotopennephrographie, Scanning und Sequenzszintigraphie in der Nierendiagnostik VII. Nuklearmed. Symposium, Reinhardtsbrunn 1970, Schriftenreihe der Isocommerz GmbH. Wissenschaftl. Tagungen 188—194.
9. Winkel zum, K., H. Harbst, P. Schenck, H. E. Franz, E. Rik, M. Ziegler, A. Ammann und A. Meier-Borst: Sequential scintigraphy in renal transplantation. *IASA Symp. Medical Radioisotope scintigraphy*, Salzburg, 6. bis 15. 8. 1966, SM — 108/58.
10. Winkel zum, K., O. Hallwachs, M. Steinhäuser: Kammerszintigraphie und Isotopennephrographie an der Hundniere und deren Überprüfung durch die Intravitalmikroskopie. *Fortschr. Röntgenstr.* 108, 382—393 (1968).
11. Winkel zum, K., K. E. Scheer, P. Schenck, P. Gelinsky, B. Popic und W. E. Adam: Die funktionell-morphologische Diagnostik von Nierenkrankheiten mit der Kamera-Szintigraphie und der Isotopen-Nephrographie. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 2229—2238 (1965).

Address of the author: Doz. Dr. sc. med. H. -J. Otto, Clinic of Radiology, Medical Academy of Magdeburg, GDR, Magdeburg, Leipziger S. 44.

---

# UROTRAST 60%

# UROTRAST 75%

ampule

**Trijodno kontrastno sredstvo za**

---

**urografije  
angiografije  
druge preiskave**

- odlična kontrastnost
  - hitro izločanje
  - optimalno prenašanje
- 

**Sestava:**

1 ampula (20 ml) 60 % vodne raztopine vsebuje 10,5 g meglumin amidotrizoata in 1,5 g natrijevega amidotrizoata.

1 ml raztopine vsebuje 295 mg joda.

1 ampula (20 ml) 75 % vodne raztopine vsebuje 13,1 g meglumin amidotrizoata.

1 ml raztopine vsebuje 370 mg joda.

**Način uporabe:**

Ampulo s kontrastnim sredstvom ogrejemo na telesno temperaturo in nato injiciramo z ne pretanko iglo. Za intravenozne urografije počasi vbrizgamo celotno količino kontrasta v času 2—3 minut, za angiografije pa nasprotno zelo hitro, ustrezno vrsti angiografije (v 2—5 sekundah).

Uporabljamo take količine, kakršne so sicer v navadi pri uporabi drugih trijodnih kontrastnih sredstev, koncentracijo pa izberemo tako, na najbolj ustreza debelosti pacienta (pri urografijah) oziroma področju, katerega ožilje želimo prikazati na rentgenogramu.

**Kontraindikacije:**

Hude srčne dekompenzacije, tireotoksi-koza, okvare jeter in ledvic ter preobčutljivost bolnika za jod.

**Opozorilo:**

Urotrast se izredno dobro prenaša, ne povzroča bolečin, ali krčev pri injiciranju in običajno ne povzroča nikakih stranskih učinkov; kljub temu pa priporočamo, da pred vsakim vbrizgavanjem celotne količine kontrasta pacienta testiramo glede na morebitno preobčutljivost za jod. Kot najbolj zanesljivo metodo priporočamo intravenozni test (vsakemu zavoju je priložen 1 ml testna ampula).

**Oprema:**

5 ampul 60 % raztopine in 5 test ampul (1 ml)

5 ampul 75 % raztopine in 5 test ampul (1 ml)



**KRKA KRKA, Novo mesto, n. sol. o.**

---



## ODNOS KLIRENSA $^{51}\text{Cr}$ EDTA, UREJE I ENDOGENOG KREATININA U ISPITIVANJU BUBREŽNE FUNKCIJE

Djordjević N., R. Veljović, V. Nešić, V. Oštrić, Z. Dimitrijević

**Sadržaj:** Ispitano je 63 osobe sa različitim stepenom bubrežne funkcije. Bolesnici su bili razvrstani u četiri grupe. U svih obolelih su izračunati odnosi klirens ureja/klirens  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA i klirens endogenog kreatinina/klirens  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA. Odnosi referentnog klirensa  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA sa klirensom ureje i klirensom kreatinina daju vrlo slične vrednosti onima koje su postignute pri ispitivanju količnika klirensa ureje i klirensa endogenog kreatinina prema klirensu inulina.

Proizlazi, da se klirens  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA može zbog malog odstupanja od klirensa inulina i znatno lakšeg tehničkog postupka preporučiti kao veoma precizna mera ocenjivanja jačine glomerulske filtracije. Takodje, tehnički nedostaci i greške pri sakupljanju mokraće dovode često do netačnih vrednosti klirensa ureje i klirensa endogenog kreatinina, te sugeriraju klirens  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA.

UDK 616.61-073

**Deskriptori:** bubrežne bolesti, dijagnoza, bubrežni funkcioni testi.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 351—357, 1978

**Uvod.** — Testovi za procenu bubrežne funkcije predstavljaju osnovu dijagnostike u ispitivanju stepena bubrežnog oštećenja. Danas, bez funkcionog ispitivanja bubrega ne može se realno pratiti napredovanje bubrežne slabosti. Klirensi endogenog kreatinina i ureje koji se koriste u svakodnevnom kliničkom ispitivanju toka bubrežne bolesti (Veljović i sar., 1977.) su relativno dovoljan, iako ne u potpunosti tačan pokazatelj stepena bubrežne funkcije, mada se poslednjih godina sve više koriste, veoma lako izvodljivi, egzaktniji radioizotopski klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA čija je učestalost izvođenja nametnuta uspehom ovog metoda ispitivanja jačine glomerulske filtracije. Na ovu činjenicu želimo da ukažemo, u našem radu, prateći odnose vrednosti klirensa endogenog kreatinina i klirensa ureje prema klirensu  $^{51}\text{Cr}$  EDTA, kroz sve faze bubrežne bolesti, od minimalnih poremećaja sa normalnom bubrežnom funkcijom do faze terminalne hronične bubrežne insuficijencije.

Etilendiaminotetraacetat je indikator jačine glomerulske filtracije koji se svojim kvalitetima približava osobinama idealnog indikatora polisaharida inulina (Dicker, 1965.). On se isključivo izlučuje glomerulskom filtracijom i ne ekskretuje se niti apsorbuje u tubulima bubrega (Garnet et al., 1967.; Pixberg, 1968.). Takodje je dokazano, da se etilendiaminotetraacetat ne vezuje za belančevine plazme niti za uobičajene elemente (Garnet et al., 1967.; Pixberg, 1968.), nije nefrotoksičan ni u velikim koncentracijama zahvaljujući velikoj stabilnosti i inertnosti kompleksona  $^{51}\text{Cr}$  EDTA (Stacy et al., 1966.).

Navedene osobine etilendiaminotetraacetata favorizuju upotrebu klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA u odnosu na klirens endogenog kreatinina, zbog tubulske ekskrecije endogenog kreatinina (Mandel et al., 1953; Miller et al., 1952.) i klirensa ureje zbog tubulske reapsorpcije ureje (Chasis et al., 1938.), što u prvom slučaju povećava, a u drugom smanjuje vrednosti klirensa pomenutih

supstancija. Za EDTA se može reći da je po svojim osobinama praktično jednak karakteristikama idealnog pokazatelja jačine glomerulske filtracije polisaharida inulina, mada teorijski postoje izvesne razlike, te odnos klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA i klirensa inulina varira od 1,02 do 1,075 po izvesnim autorima (Favre et al., 1968.; Garnet et al., 1967.; Smith, 1966.), dok drugi ispitiivači gledaju više kritički i nalaze nešto veća odstupanja (Heath, et al., 1968.).

**Bolesnici i metode.** — Ispitano je 63 osoba, 34 žena i 29 muškaraca odraslog doba između 18 i 55 godina, sa različitim stepenom bubrežne funkcije. U prvoj grupi ispitivanih nalazile su se osobe sa normalnom bubrežnom funkcijom u kojih je kli-

rens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA imao vrednosti iznad 90 ml/min. Ispitano je 18 osoba od kojih su 8 bile žene, a ostali su pripadali muškom polu. U drugoj grupi se nalazilo 16 osoba sa bubrežnom bolešću u fazi bubrežne hipofunkcije. Osam bolesnika je pripadalo ženskom polu, ostalo su bili muškarci. Interval vrednosti klirensa Cr EDTA se kretao od 50 do 90 ml/min.

Trećoj grupi ispitivanih su pripadale osobe obolele od bubrežne bolesti u fazi izražene hronične bubrežne insuficijencije sa vrednošću klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA od 20 do 50 ml/min. Ispitivano je 18 osoba. Ženskom polu je pripadalo 12, a muškom 6 bolesnika.

Faza terminalne hronične bubrežne insuficijencije predstavljala četvrtu grupu u

Redni broj Number	M. M	Ž. F	Klirens ureje (ml/min.) Urea clearance	Klirens kreatinina (ml/min.) Creatinine clearance	Klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA (ml/min.) $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance	Klirens ureje/ klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA Urea clearance/ $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance	Klirens kreatinina/ klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA Creatinine clearance/ $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance
1	m	—	61,2	111,4	105,7	0,58	1,05
2	m	—	63,9	107,2	105,0	0,61	1,02
3	—	ž	59,1	100,1	98,7	0,60	1,01
4	m	—	72,6	128,1	122,7	0,59	1,04
5	m	—	64,9	112,2	115,5	0,56	0,97
6	—	ž	73,1	129,1	135,5	0,54	0,95
7	—	ž	60,1	129,8	123,8	0,49	1,05
8	m	—	69,6	111,2	103,0	0,68	1,08
9	—	ž	72,4	119,1	124,0	0,58	0,96
10	—	ž	59,8	101,6	92,1	0,65	1,10
11	—	ž	66,7	106,9	90,7	0,74	1,18
12	m	—	64,7	122,2	116,2	0,56	1,05
13	m	—	69,9	137,1	124,6	0,56	1,10
14	—	ž	73,4	113,6	113,0	0,65	1,00
15	m	—	65,3	119,1	116,0	0,56	1,03
16	—	ž	76,2	129,8	145,0	0,53	0,90
17	m	—	71,8	127,1	114,0	0,63	1,11
18	m	—	70,6	131,2	135,0	0,52	0,97
Ukupno Total	10	8					
Aritmetička sredina Mean value			67,5	118,7	115,5	0,59	1,03

Tabela 1 — Odnos: klirens endogeni kreatinin (klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA i klirens ureje) klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA — u osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom (klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA više od 90 ml/min)  
Table 1 — Ratio: creatinine clearance (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA and urea clearance) clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA in persons with normal renal function (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA over 90 ml/min)

kojoj je ispitano 11 osoba, 6 ženskog pola i 5 muškog. Vrednost klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA je bila ispod 20 ml/min.

Pored toga, u bolesnika su određivani klirensi endogenog kreatinina i ureje sa 24 sati sakupljanjem mokraće. Koncentracije ureje i kreatinina u serumu su određivane trokanalnim autoanalizatorom firme »Technicon«. Istim metodom su određivane koncentracije ureje i kreatinina u mokraći, samo što je zbog velikih koncentracija pomenutih supstancija u mokraći, mokraća razblaživana u srazmeri 1 : 20.

Određjivanje klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA radjeno je metodom jednokratnog injiciranja doze od 50 mikrokurija i uzimanje krvnih uzoraka posle postignutog ekvilibrijuma (vaskulo-ekstravaskulnog) tj. posle 1, 2, 3 i 4 sati. Merenjem uzoraka prati se opadanje aktivnosti u navedenom vremenu.

Pre injiciranja doze sprema se referentni standard. Ukoliko je potrebno radi se test spoljnjih merenja sa jednim krvnim uzorkom. Ovaj test je veoma usaglašen sa krvnim metodom i koristi se u ispitivanju dece, a i u odraslih ukoliko imaju slabe vene.

**Rezultati ispitivanja.** — Ispitivanje odnosa dobijenih vrednosti klirensa endogenog kreatinina/klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA i klirensa ureje/klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA u prvoj grupi ispitivanih pokazalo je da su vrednosti odnosa u normalnom intervalu vrednosti količnika kreatinina i ureje prema klirensu inulina (Savin, 1972.). Srednja vrednost za odnos klirensa endogenog kreatinina/klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA je iznosila 1,03, a odnos klirens ureje/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA 0,59 (tabela 1).

U drugoj grupi bolesnika sa bubrežnom hipofunkcijom vrednost odnosa klirens

Redni broj Number	M. M	Ž. F	Klirens ureje (ml/min.) Urea clearance	Klirens kreatinina (ml/min.) Creatinine clearance	Klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA (ml/min.) $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance	Klirens ureje/ klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA Urea clearance/ $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance	Klirens kreatinina/ klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA Creatinine clearance/ $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance
1	—	ž	40,2	64,4	56,5	0,71	1,14
2	m	—	38,0	70,6	61,2	0,62	1,15
3	—	ž	37,2	74,0	61,7	0,60	1,20
4	m	—	42,1	88,0	79,0	0,53	1,11
5	—	ž	36,0	79,6	75,8	0,47	1,05
6	m	—	38,8	74,2	66,9	0,58	1,11
7	m	—	37,8	61,2	50,0	0,76	1,22
8	m	—	31,2	61,2	57,5	0,54	1,06
9	m	—	38,2	59,0	52,0	0,72	1,13
10	—	ž	39,7	71,4	62,5	0,64	1,14
11	—	ž	45,2	96,0	89,0	0,51	1,08
12	—	ž	42,3	85,2	75,8	0,56	1,12
13	—	ž	37,8	71,4	62,5	0,60	1,14
14	m	—	49,1	92,1	82,5	0,60	1,12
15	m	—	37,2	71,4	60,0	0,62	1,19
16	—	ž	37,7	79,7	74,1	0,51	1,08
Ukupno Total	8	8					
Aritmetička sredina Mean value			39,2	74,9	66,6	0,60	1,13

Tabela 2 — Odnos: klirens endogeni kreatinin (klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA i klirens ureje) klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA — u osoba sa renalnom hipofunkcijom klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA 50—90 ml/min)

Table 2 — Ratio: creatinine clearance (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA and urea clearance (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA in patients with renal hypofunction (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA 50—90 ml/min)

kreatinina/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA raste i iznosi 1,13, dok količnik vrednosti klirens ureje/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA pokazuje vrednosti slične vrednostima prve grupe ispitivanih i iznosi 0,60 (tabela 2).

U fazi izražene hronične bubrežne insuficijencije, tj. u trećoj grupi ispitivanih, postoji povećanje odnosa klirens kreatinina/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA na 1,25 kao i umećeniji porast količnika klirens ureje/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA na 0,75 (tabela 3).

Grupa obolelih od bubrežne bolesti u fazi terminalne hronične bubrežne insuficijencije pokazala je dalji porast odnosa klirensa endogenog kreatinina/klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA na 1,77 (dok je količnik vrednosti klirensa ureje/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA bio vrlo blizak jedinici i iznosio je 0,93.

**Diskusija.** — Vrednosti odnosa klirensa ureje/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA u grupi ispitivanih sa normalnom bubrežnom funkcijom i u grupi sa bubrežnom hipofunkcijom bile su skoro identične. To se može objasniti time da veličina klirensa ureje pri normalnoj, ili lako smanjenoj bubrežnoj funkciji pokazuje vrlo velike oscilacije, zbog zavisnosti klirensa ureje odnosno koncentracije ureje u plazmi od jačine diureze koja, u navedenim fazama, ima veoma širok raspon (Chasis et al., 1938.).

U grupi bubrežnih bolesnika u fazi izražene bubrežne insuficijencije, odnos klirensa ureje i referentnog klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA je pokazao relativnu saglasnost vrednosti klirensa ureje klirensu  $^{51}\text{Cr}$  EDTA, pošto se njihov odnos približava jedinici.

Redni broj Number	M.	Ž.	Klirens ureje (ml/min.) Urea clearance	Klirens kreatinina (ml/min.) Creatinine clearance	Klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA (ml/min.) $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance	Klirens ureje/ klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA Urea clearance/ $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance	Klirens kreatinina/ klirens $^{51}\text{Cr}$ EDTA Creatinine clearance/ $^{51}\text{Cr}$ EDTA clearance
1	—	ž	21,4	37,2	24,0	0,89	1,55
2	—	ž	38,2	68,4	42,6	0,90	1,61
3	—	ž	19,9	37,3	28,1	0,71	1,33
4	—	ž	21,6	27,6	21,5	1,00	1,28
5	m	—	28,7	41,2	34,3	0,84	1,20
6	—	ž	29,6	59,1	48,5	0,61	1,22
7	—	ž	31,9	49,2	42,5	0,75	1,16
8	—	ž	24,2	46,1	38,7	0,63	1,19
9	—	ž	24,5	42,8	32,1	0,76	1,33
10	m	—	27,8	39,2	33,4	0,83	1,17
11	m	—	41,6	61,1	50,0	0,69	1,22
12	—	ž	18,9	28,6	24,0	0,79	1,19
13	m	—	22,4	36,9	30,3	0,74	1,22
14	—	ž	36,4	59,7	48,6	0,75	1,23
15	—	ž	36,4	61,8	49,1	0,74	1,26
16	m	—	30,6	46,9	40,7	0,75	1,15
17	—	ž	18,9	36,9	33,3	0,57	1,11
18	m	—	28,4	51,7	46,2	0,61	1,12
Ukupno Total	6	12					
Aritmetička sredina Mean value			27,8	46,2	37,1	0,75	1,25

Tabela 3 — Odnos: klirens endogeni kreatinin (klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA i klirens ureje) klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA — u osoba sa izraženom bubrežnom insuficijencijom (klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA 20—50 ml/min)  
Table 3 — Ratio: creatinine clearance (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA and urea clearance) clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA in persons with chronic renal insufficiency (clearance of  $^{51}\text{Cr}$  EDTA 20—50 ml/min)

Redni broj Number	M.	Ž.	Klirens ureje (ml/min.) Urea clearance	Klirens kreatinina (ml/min.) Creatinine clearance	Klirens <sup>51</sup> Cr EDTA (ml/min.) <sup>51</sup> Cr EDTA clearance	Klirens ureje/ Klirens <sup>51</sup> Cr EDTA Urea clearance/ <sup>51</sup> Cr EDTA clearance	Klirens kreatinina/ Klirens <sup>51</sup> Cr EDTA Creatinine clearance/ <sup>51</sup> Cr EDTA clearance
1	m	—	10,6	16,2	13,0	0,82	1,25
2	m	—	2,7	6,2	2,03	1,33	3,05
3	—	ž	9,8	15,0	11,2	0,86	1,34
4	m	—	3,0	5,8	2,8	1,07	2,07
5	m	—	14,1	26,2	18,2	0,77	1,44
6	—	ž	4,2	9,7	4,5	0,93	2,16
7	—	ž	8,8	16,1	10,0	0,88	1,61
8	—	ž	11,2	16,0	8,9	1,26	1,80
9	—	ž	13,4	28,6	19,4	0,69	1,47
10	m	—	5,6	11,6	6,2	0,90	1,87
11	—	ž	14,1	27,6	19,3	0,73	1,43
Ukupno Total	5	6					
Aritmetička sredina Mean value			8,8	16,2	10,5	0,93	1,77

Tabela 4 — Odnos: klirens endogeni kreatinin (klirens <sup>51</sup>Cr EDTA i klirens ureje) klirens <sup>51</sup>Cr EDTA — u osoba sa izraženom bubrežnom insuficijencijom (klirens <sup>51</sup>Cr EDTA ispod 20 ml/min)  
 Table 4 — Ratio: creatinine clearance (clearance of <sup>51</sup>Cr EDTA and urea clearance) clearance of <sup>51</sup>Cr EDTA in persons with terminal chronic renal insufficiency (clearance of <sup>51</sup>Cr EDTA under 20 ml/min)

Još veća saglasnost odnosa ova dva klirensa je postignuta u četvrtoj grupi ispitivanih u fazi terminalne bubrežne insuficijencije, kada vrednosti klirensa obeju supstancija pokazuju teorijski vrlo malu razliku apsolutnih brojnih vrednosti, te su vrednosti količnika klirens ureje/klirens <sup>51</sup>Cr EDTA sasvim bliske jedinici. Iz ovog proizlazi da je klirens ureje bolje merilo stepena bubrežne funkcije pri razvijenoj i terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, nego u zdravih osoba i u osoba sa početnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Neujednačenost vrednosti klirensa ureje, naročito u prvoj i drugoj grupi, a delimično i u trećoj, objašnjava se variranjem jačine diureze, te su naši rezultati saglasni sa mišljenjem mnogih autora, po kojima klirens ureje nije pouzdano merilo funkcionog stanja bubrega, ukoliko je on jedina mera, ali u grupi sigurnih pokazatelja kao što je klirens <sup>51</sup>Cr EDTA predstavlja sigurno korisnu meru (Wrong, 1962.). Treba naglasiti da tokom ispitivanja bolesnici nisu imali

znake infekcije i krvarenja, niti ni bilo koje stanje koje dovodi do potenciranog katabolizma. Sve osobe su unosile po 0,5 gr proteina na 1 kg telesne težine (Murdaugh et al., 1958.).

Odnos klirensa kreatinina/klirens <sup>51</sup>Cr EDTA u prvoj grupi, je pokazao, da su vrednosti oba klirensa brojno skoro potpuno saglasne te se njihov količnik za svega 0,03 razlikuje od jedinice. Ovaj odnos raste u grupi obolelih u fazi bubrežne hipofunkcije, i vrednosti klirensa kreatinina znatno premašuju vrednosti klirensa <sup>51</sup>Cr EDTA.

U grupi obolelih od bubrežne bolesti u fazi izražene hronične bubrežne insuficijencije, odnos ispitivanih klirensa raste i srednja vrednost iznosi 1,25, što ukazuje da se brojne vrednosti klirensa više razlikuju i da je klirens endogenog kreatinina veći od klirensa <sup>51</sup>Cr EDTA. Apsolutne brojne vrednosti klirensa endogenog kreatinina u grupi osoba sa terminalnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom su za skoro 100% veće od klirensa <sup>51</sup>Cr EDTA, mada

u ovoj fazi to nije značajno, zbog malih brojnih vrednosti klirensa tih supstancija, te su vrednosti oba klirensa praktično veoma bliske. Koncentracija kreatinina je relativno konstantna. Razlog za povećanje količnika klirens endogenog kreatinina/klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA u mnogim posmatranim serijama je evidentna tubulska ekskrecija kreatinina, opisana od mnogih autora (Mandel et al., 1953.; Miller et al., 1952.). Na osnovu posmatranih odnosa, može se zaključiti da je klirens endogenog kreatinina bolje merilo bubrežne funkcije u zdravih osoba i pri početnoj bubrežnoj insuficijenciji, nego u fazi izražene i terminalne hronične bubrežne insuficijencije. Proizlazi, da zbog navedenih razloga klirens endogenog kreatinina nije ekzaktna mera jačine glomerulske filtracije, mada time njegova klinička vrednost nije znatnije umanjena.

**Zaključak.** — Ispitivanjem odnosa klirensa ureje, odnosno klirensa endogenog kreatinina i referentnog klirensa  $^{51}\text{Cr}$  EDTA konstatovana su odstupanja, koja su veoma slična odstupanjima količnika koji su dobijeni pri ispitivanju klirensa ureje i klirensa endogenog kreatinina prema klirensu inulina.

Klirens inulina je opšte prihvaćen kao najtačniji metod za ocenjivanje jačine glomerulske filtracije (Smith, 1951.), ali je tehnički postupak vrlo komplikovan i teško izvodljiv, u svakodnevnoj praksi, te se upotrebljava, samo kao istraživački metod. Odstupanja odnosa ispitivanih klirensa u odnosu na klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA su saglasna sa dobijenim i u literaturi navedenim odnosima klirensa ureje i klirensa endogenog kreatinina prema klirensu inulina.

Proizlazi, da se klirens  $^{51}\text{Cr}$  EDTA može zbog malog odstupanja od klirensa inulina i znatno lakšeg tehničkog postupka preporučiti kao veoma precizna mera ocenjivanja jačine glomerulske filtracije. Njegova tačnost sve više služi kao kontrola kliničkih klirensa (klirensa ureje i klirensa endogenog kreatinina) zbog tehničkih nedostataka i grešaka u sakupljanju mokraće.

## Summary

### $^{51}\text{Cr}$ EDTA CLEARANCE, UREA AND ENDOGENOUS CREATININE CLEARANCE RATIOS AS RENAL FUNCTION TEST

We studied 63 cases having various degrees of renal functional impairment. Patients were classified in 4 groups. Urea clearance, endogenous creatinine clearance as well as  $^{51}\text{Cr}$  EDTA clearance were estimated in each patient. Creatinine clearance and  $^{51}\text{Cr}$  EDTA ratio and urea clearance and  $^{51}\text{Cr}$  EDTA ratio were calculated.

We conclude that  $^{51}\text{Cr}$  EDTA clearance ratios with urea and endogenous creatinine clearance ratios give very similar results to urea clearance and endogenous creatinine clearance ratios with inulin clearance. Determinations of the latter ratios are very cumbersome and therefore can not serve as a routine renal function test.

Since  $^{51}\text{Cr}$  EDTA clearance differs little from inulin clearance values while its calculation is simpler we recommend this method for measuring glomerular function. Creatinine clearance as well as urea clearance determinations are not ideal (inaccurate collection of timed urine samples, technical inaccuracy). A more accurate measure of glomerular filtration rate is  $^{51}\text{Cr}$  EDTA clearance.

## Literatura

1. Chasis, H., and H. W. Smith: The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis, *J. Clin. Invest.* 17, 347, 1938.
2. Dicker, S. E.: Standard renal clearances in mammals. In *Modern Views of the Secretion of Urine*, p. 5, Cushny Memorial Lectures, Ed. F. R. Winton. London: J. & A. Churchill Ltd, 1965.
3. Favre H. R. and A. J. Wing: *British Med. Jour.*, vol. 1, 84—86, 1968.
4. Garnet E. S., V. Parsons and N. Veall: *Lancet*, vol I, 818—819, 1967.
5. Heath D. A., M. S. Knapp and W. H. C. Walker: *Lancet* vol. II, 1110—1112, 1968.
6. Mandel, E. E., F. L. Jones, M. J. Willis, W. H. Cargill: Renal Excretion of Creatinine and Inulin in man, *J. Lab. and Clin. Med.*, 42, 621, 1953.
7. Miller B. F., R. Leaf, A. R. Mamby, Z. Miller: Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in the diseased human kidney. *J. Clin. Inv.* 31, 309, 1952.
8. Murdaugh H. V., Jr., B. Schmidt-Nielsen, E. M. Doyle & R. O'Dell: Renal tubular regu-

lation of urea extraction in man, *J. Appl. Physiol.*, 13, 263, 1958.

9. Pixberg H. U.: *Strahlentherapie*, vol, 136, 700—701, 1968.

zistrnxtlv-FcRO1?czüwWw—

10. Saphirstein L. A., D. G. Vidt, M. J. Mandel and G. Hanusek: *Amer. J. of Physiol.*, vol. 181, 330—335, 1955.

11. Savin S.: *Bubrezi — XIV poglavlje u S. Stefanović i sar.: Specijalna klinička fiziologija*, I. izdanje, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 434, 1972.

12. Smith H. W.: *The kidney; Structure and Function in Health and Disease*, p. 1049. New York; Oxford University Press, 1951.

13. Stacy B. D. and G. D. Thorburn: *Science*, vol. 152, 1077, 1966.

14. Veljović R. i Nešić V.: Značaj klirensa endogenog kreatinina u ispitivanju bubrežne funkcije, *Srpski arhiv*, VII—VIII, 105, 138, 1977.

15. Wrong O. M.: Tests of renal function. In *renal Diseases*, 1-st ed Chapter 19 Ed D. A. K. Black, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962.

Adresa autora: Djordjević N., Interna klinika, Med. fakultet, 11000 Beograd.

**BIODATA**

**Serono**

# Medju vodečim kod RIA kitova

Ako trebate . . .

	DIGOXIN peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	FETOPROTEIN peg. . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	FSH peg and d.a. . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	GLUCAGON peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	hCG peg and d.a. . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	hCG-β peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	hGH d.a. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	hPRL d.a. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	LH peg and d.a. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	LH-RH peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	Reverse T <sub>3</sub> peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	R T <sub>3</sub> Neonatal peg. . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	TESTOSTERONE d.a.	( <sup>125</sup> I labelled)
	TSH d.a. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	TSH Neonatal peg. . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	T <sub>3</sub> peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	T <sub>4</sub> peg. . . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
novo!	T <sub>4</sub> Neonatal peg. . . .	( <sup>125</sup> I labelled)
	ALDOSTERONE peg. . .	( <sup>3</sup> H labelled)
novo!	ESTETROL peg. . . . .	( <sup>3</sup> H labelled)
	ESTRADIOL peg. . . . .	( <sup>3</sup> H labelled)
	PROGESTERONE peg.	( <sup>3</sup> H labelled)

## Naše RIA proizvode možete naručiti kod:

INTERNATIONAL:	HYPOLAB S.A. Centre Industriel CH-1267 COINSINS (Switzerland)
ITALY:	BIODATA S.p.A. Piazza Lima, 1 20124 MILANO (Italy)
GERMANY:	SERONO PHARMAZEUTISCHE PRAPARATE GmbH Basler Landstrasse, 61 7800 FREIBURG im Breisgau (W. Germany)
U.K.	SERONO LABORATORIES (U.K.) Ltd. Bessemer Road WELWYN GARDEN CITY · Herts. AL 71 HH (G.B.)
U.S.A.	SERONO LABORATORIES INC. 607 Boylston Street BOSTON/Massachusetts 20116 (U.S.A.)



**PROCENJIVANJE KLINIČKOG ZNAČAJA  
ODREDJIVANJA REZIDUALNOG URINA RADIOZOTOPSKOM  
METODOM KOD OBOLELIH OD ADENOMA PROSTATE**

Sedlak V., D. Ristić, K. Janča, S. Sekulić, F. Djurović, R. Borota

**Sadržaj:** Kod 126 bolesnika sa adenomom prostate izvršeno je 140 odredjivanja rezidualnog urina radiozotopskom metodom.

Bolesnici podeljeni su u četiri grupe prema volumenu rezidualnog urina i brzini protoka.

Ova metoda u potpunosti može da zameni kateterizaciju mokraćne bešike. U kombinaciji sa elektromiografijom treba da bude metoda izbora za rano otkrivanje popuštanja m. detrusora.

UDK 616.65-006.55-073.75:621.039.8

**Deskriptori:** prostata adenom, bubrežni funkcioni testi, urin, radioizotopna renografija.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 359—363, 1978

**Uvod.** — Zbog velike potencijalne opasnosti od unošenja infekcije u donje mokraćne puteve preko katetera, postoji težnja da se kateterizacija u dijagnostičke svrhe zameni drugim metodama. Radiozotopsko odredjivanje rezidualnog urina je pogodna metoda jer omogućava istovremeno praćenje urodinamike kao i brzinu protoka urina.

Cilj našeg rada bio je da se proveriti dijagnostička vrednost ove metode kod obolelih od adenoma prostate i da se ispita koji stadijumi ove oblesiti predstavljaju indicaciju za ovo odredjivanje. Želeli smo takodje da proverimo da li dovoljno pridonosi pri izboru vrste lečenja.

**Metode i bolesnici.** — Odredjivanja smo vršili po Blauroxovoj metodi (1, 2). Ispitanici su hidrirani sa 50 ml tečnosti

20 minuta pre izvodjenja renografije te je nakon ubrizgavanja  $^{131}\text{J-OIH}$  u dozi od  $0,15 \mu\text{Ci/kg}$  telesne težine, izvodjena standardna renografija. Nakon toga su ipitanici hidrirani sa dodatnih 300—500 ml tečnosti i 45—60 minuta od momenta injiciranja  $^{131}\text{J-hippurana}$  odredjivao rezidualni urin. Detektor renaltrona se postavlja iznad simfize pubične kosti tako da je njegova duža osovina okrenuta horizontalno i nakon podešavanja uslova na aparatu pronadje mesto najjačeg radioaktiviteta. Bolesnik mokri u zatvoreni sistem koji odvodi urin iz vidnog polja detektora. Za to vreme pisac beleži: početnu radioaktivnost, tok mikcije, rezidualnu radioaktivnost i fon prostorije. Volumen rezidualnog urina izračunava se po Blaurox-ovoj formuli:

$$\text{Rezidualni urin (ml)} = \frac{\text{izlučena zapremina urina} \times \text{rezidualna radioaktivnost}}{\text{početna radioaktivnost} - \text{rezidualna radioaktivnost}}$$

Brzina protoka se izračunava tako što se izlučeni volumen podeli sa vremenskim trajanjem mikcije (ml/sec).

Naše normalne vrednosti koje smo dobili odredjivanjem rezidualnog urina kod 40 klinički zdravih dobrovoljaca između 20—35 godina starosti su sledeće:

Rezidualni volumen u rasponu od: 3—6 ml ( $\bar{X} = 9$  ml). Percentualni odnos rezidualnog prema izlučenom urinu kreće se od 1—10 % ( $\bar{X} = 6$  %). Brzina protoka urina: 6—20 ml/sec ( $\bar{X} = 12$  ml/sec). (Jugoslavenski dani nuklearne medicine, Osijek, 1977, poster.)

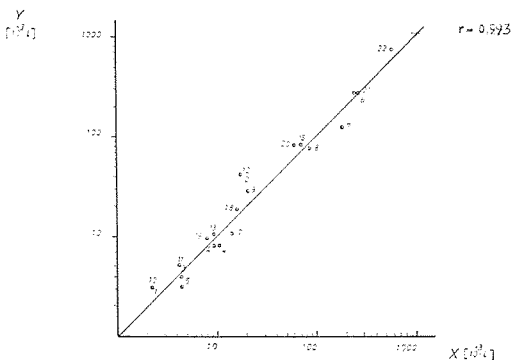
Nakon što smo odredili normalne vrednosti po opisanoj metodologiji kod zdravih ispitanika, odredjivanja rezidualnog volumena vršili smo kod 126 bolesnika obolelih od adenoma prostate od kojih 103 ambulantna i 23 ležeća bolesnika. U cilju proveravanja tačnosti metode kod svih ležećih bolesnika vršili smo kateterizaciju mokraćne bešike odmah nakon završetka izotopskog merenja rezidualnog urina. Između kateterizacije i radioizotopske metode postoji veoma dobra korelacija  $r = 0,993$ . Odstupanje smo imali u dva slu-

čaja kod bolesnika sa hiperdistendiranom mokraćnom bešikom gde je deo radioaktivnosti bio van vidnog polja detektora. Obzirom na to da je kod istih rezidualni volumen bio veoma visok (više od 600 ml) ovo odstupanje nije od kliničkog značaja, jer je relativna greška merenja mala.

**Rezultati i diskusija.** — Na osnovu navedenih vrednosti volumena rezidualnog urina, brzine protoka i percentualnog odnosa rezidualnog i izlučenog volumena s jedne, te renografskog i kliničkog nalaza s druge strane, bolesnike smo podelili u IV. grupe.

Kao što se vidi iz tabele 1. u I. grupu svrstali smo one ispitanike (41) kod kojih su vrednosti rezidualnog urina i brzine protoka bile u granicama normalnog a percentualni odnos rezidualnog i izlučenog volumena bio ispod 10 %. Ova grupa klinički odgovara bolesnicima sa početnim stadijumom bolesti (adenoma prostate gr. I). Pacijenti iz ove grupe imaju subjektivne tegobe u vidu dizurije, nikturije (1—2 puta) uz palpatorni nalaz lako uvećane prostate. Kod ovih bolesnika po pravilu ne postoje znaci infekcije urinarnog trakta. U ovu grupu smo svrstali i one ispitanike kod kojih je volumen rezidualnog urina nešto povećan (20—58 ml) no zbog velike zapremine izlučenog urina (500—800 ml) percentualni odnos nije poremećen i iznosi manje od 10 %. Obzirom na veoma oskudan palpatorni nalaz ove vrednosti nismo shvatili kao povišene, već kao posledično veće normalne vrednosti nastale usled premikcione hiperdistendiranosti m. detrusora te nedovoljne brzine kontrakcije istog, nakon završetka mikcije.

II. grupa obuhvata bolesnike sa adenomom prostate stepena I.—II. Ovde je volumen rezidualnog urina normalan dok je brzina protoka smanjena u većoj ili manjoj meri. Imajući u vidu da je brzina protoka direktno zavisna kako od funkcione sposobnosti m. detrusora, tako i od hidrodinamskog pritiska (3, 4) bolesnike iz



Grafikon 1 — Korelaciona krivulja  
Korelacija vrednosti rezidualnog urina dobijenih kateterizacijom (Y) i radioizotopskom metodom (X)

Graph. 1 — Correlation curve  
Correlation of the residual urine values obtained by catheterization (Y) and radioisotopic methods (X)

Grupe Groups	Broj boles- nika Num- ber of pati- ents	Volumen urina (ml) Volume of the urine (ml)		Rezidualni volumen (ml) Residual urine volume (ml)		Erzina protoka (ml/sec) Urine outflow rate (ml/sec)		Odnos rezidualnog i izlučenog volumena (%) Residual to void volume ratio (%)		Renografski nalaz Radioreno- graphy	Klinički nalaz Clinical findings		
		Raspon Range	Sred- nja vred- nost Ave- rage	Raspon Range	Sred- nja vred- nost Ave- rage	Raspon Range	Sred- nja vred- nost Ave- rage	Raspon Range	Sred- nja vred- nost Ave- rage				
Normalan rezidualni volumen i normalni protok													
I.	41	90—820	319	2,6—26	13,9	6—21	9,6	0,3—	8,8	4,3	36	5	Adenoma prostatae gr. I Prostatic adenoma st. I
Normalan rezidualni volumen i smanjen protok													
II.	23	13—170	99	2,0—18	8,5	0,3—5,7	2,7	2—	24,7	13,6	9	14	Adenoma prostatae gr. I—II Prostatic adenoma st. I
Normalan rezidual urine volume and reduced outflow rate													
II.	12	205—720	357	2,3—36,4	13,5	0,6—4,7	2,3	1—	10,1	5,4	7	5	
Povećani rezidualni volumen i normalni protok													
III.	9	130—390	215	20,3—55,7	31,4	6—13	7,9	10—	17,5	15	5	4	Adenoma prostatae gr. I Prostatic adenoma st. I—II
Increased residual urine volume and normal urine outflow rate													
III.	13	200—515	322	74—260	135	5—12	8,1	25—	84,5	43,2	10	3	
Povećani rezidualni volumen i smanjeni protok													
IV.	28	55—300	182	27,3—247	115	1—5,6	2,7	21,5—300	102	18	10	10	Adenoma prostatae gr. III Prostatic adenoma st. III
Increased residual urine volume and reduced urine outflow rate													

Tabela I — Podela bolesnika prema usvojenoj metodologiji

Table 1 — Distribution of patients by the adopted methodology

Bolesnici oboleli od adenoma prostate podeljeni u IV. grupe prema parametrima određivanja rezidualnog urina, renografskim i kliničkim nalazima

Patients with prostatic adenomas divided into four groups according to the parameters of the residual urine volume measurements, renography and clinical findings

ove grupe podelili smo u dve podgrupe, u podgrupu 1. i 2. U 1. podgrupi su bolesnici sa izlučenim volumenom manjim od 200 ml, a u podgrupi 2. pacijenti sa izlučenim volumenom iznad 200 ml. Tabela 1. pokazuje da je najveći broj bolesnika iz 1. podgrupe (14) imao patološki renografski nalaz te sledstveno tome usporeno izlučivanje urina sa izrazito smanjenom brzinom protoka (0,3—5,7 ml/sec). Iako je brzina protoka izrazito smanjena, ove nalaze nismo mogli sa sigurnošću da tumačimo u smislu početne dekompenzacije m. detrusora zbog uticaja smanjenog hidrodinamskog pritiska. Neke bolesnike smo pratili nekoliko meseci i kod 4 bolesnika utvrdili porast rezidualnog volumena kao i pogoršanje palpatornog nalaza. Došli smo do zaključka da smanjena brzina protoka treba da se smatra znakom početne dekompenzacije m. detrusora bez obzira na izlučenu zapreminu urina, te da zahteva dalje praćenje pacijenta uz dodatno elektromiografsko ispitivanje funkcije mišića bešike. Smanjene vrednosti brzine protoka iz podgrupe 2. (0,6—4,7 ml/sec) smatrali smo patološkim obzirom na to da je ovde izlučena zapremina urina iznosila više od 200 ml.

U III. grupu svrstani su bolesnici sa najoskudnijim palpatornim nalazom (nezatno do granično uvećana prostata) a izrazitim subjektivnim tegobama (dizurija, osećaj punoće nakon mikcije) kao i patološkim urinarnim nalazom. Kod ovih bolesnika anamnestički podaci ukazuju na kratkotrajan tok bolesti a rezidualni volumen je granično do izrazito povišen uz normalnu brzinu protoka. Zbog neslaganja visokih vrednosti rezidualnog urina i oskudnog palpatornog nalaza odredjivanja rezidualnog volumena smo ponovili dva ili više puta kod 12 bolesnika iz ove grupe, i dobili identične rezultate. Zbog veoma izraženih subjektivnih tegoba indikacija za operativno lečenje kod ovih bolesnika postavljena je na osnovu visokog rezidualnog volumena odredjenog radioizotopskom metodom (rezidualni volumen se

kretno od 300—500 ml kod ovih bolesnika). Intraoperativan nalaz je razjasnio uzrok ovog izrazito povišenog rezidualnog volumena, naime radilo se o znatnom uvećanju medijalnog lobusa prostate koji je skoro u potpunosti zatvarao unutrašnji orificij uretre i dovodio do zastoja urina u najranijoj fazi bolesti premda je zbog anatomske položaja medijalnog režnja, palpatorni nalaz bio oskudan. Normalnu brzinu protoka tumačili smo relativno dobro očuvanom funkcijom sposobnošću m. detrusora kao odraz kratkog vremenskog trajanja retencije uzrokovane lokalizacijom mehaničke prepreke. Odredjivanje rezidualnog urina radioizotopskom metodom najviše doprinosi u razjašnjavanju klinički nejasnih ili nedovoljno jasnih slučajeva.

U IV. grupu spadaju oni bolesnici kod kojih je klinički postojao adenom prostate III. stepena sa izrazitim dizuričnim smetnjama, patološkim nalazom u mokraći sve do simptoma kompletne retencije i paradoksnе ishiurije. U ovoj grupi pred palpatorno jasno uvećane prostate postoji znatno smanjena brzina protoka i izrazito uvećani rezidualni volumen. Ovi bolesnici su mahom lečeni hirurškim putem.

**Zaključak.** — Radioizotopsko odredjivanje rezidualnog urina je pouzdana metoda koja je potpunosti može da zameni kate-terizaciju mokraćne bešike u dijagnostičke svrhe. Izuzetno je pogodna dijagnostička metoda kod adenoma prostate koja u kombinaciji sa elektromiografijom treba da bude metoda izbora za rano otkrivanje popuštanja m. detrusora. Njen pun značaj je u otkrivanju graničnih i kliničkih nejasnih slučajeva, kao i odredjivanju načina lečenja bolesnika.

#### Summary

#### CLINICAL SIGNIFICANCE OF RESIDUAL URINE DETERMINATION IN PATIENTS WITH PROSTATIC ADENOMAS

Measurements of the residual urine volume were performed in patients with prostatic adenomas in different stages of the disease.

In 126 patients 140 determinations were made. Beside the residual urine volume, the relationship between the residual volume, and the urine outflow rate was determined. On the basis of these results the patients could be divided into four groups. Group I included the patients (32.5%) with normal residual volume values and urine outflow rate. The group was clinically adequate to the incipient stage of the disease. Group II comprises the patients in whom the residual urine values were normal but the urine outflow rate reduced, as the very sign of decompensation of the m. detrusor. Group III included the patients (17.5%) with moderately to considerably increased residual volume but normal urine outflow rate. These results should be explained by further examinations and clinical evaluations. Finally, in group IV were patients (22.2%) with clearly increased residual volume and considerably reduced urine outflow rate, as certain signs of complete weakness of m. detrusor. The symptomatology in that group ranged from an incomplete retention to ishiuria paradoxa. Group IV patients were treated surgically and so were also some patients from group III with high residual volume, whereas the others were subjected to the hormone therapy.

#### Literatura

1. Blaurox M. D., Bell E. G.: The use of radionuclides in diseases of the lower urinary tract. U: Gottschalk A., Potchen J (eds.): Diagnostic Nuclear medicine, Baltimore, The Williams and Wilkins Company Baltimore, 1976 (str. 492—497).
2. Strauss B. S. and Blaurox M. D.: Estimation of residual urine and urine flow rates without urethral catheterization. J. Nucl. Med., 11: 81, 1970.
3. Treves S. and Spencer R.: Kinetics of micturition; a clinical radioisotopic study and a new theory of bladder function. J. Nucl. Med., 11: 370, 1970.
4. Winter C. C.: Radioisotope uroflowmetry and bladder residual test. J. Urol., 91: 103, 1964.

Adresa autora: Sedlak V., Med. fakultet, 21000 Novi Sad.



Sta

**65282 CERKNO — JUGOSLAVIJA**  
**Tovarna elektrotermičnih aparatov**  
**n. sol. o.**

Tovarna proizvaja  
električne grelne plošče  
za štedilnike in kuhalnike,  
cevne grelce za gospodinjstvo  
in industrijo,  
razne termostate.

## STATISTIČNO GRUPIRANJE KAZALCEV MOŽGANSKEGA KRVNEGA PRETOKA PRI TREH SKUPINAH BOLNIKOV

Hrastnik F., B. Logar

**Izvelek:** 129 bolnikov je bilo razvrščenih v tri skupine na osnovi kliničnih podatkov in rezultatov preiskav. V normalni ali kontrolni skupini je bilo 27 bolnikov, v skupini z multi ishemično možgansko lezijo 63 bolnikov in v skupini s primarno degenerativno lezijo možgan 39 bolnikov. Kazalci regionalnega možganskega krvnega pretoka ( $rCBF_{10}$ ,  $rCBF_g$ ,  $rCBF_w$  in Wg) v 13 možganskih regijah pri vsakem bolniku so bili statistično grupirani z izdelano metodo za optimalno statistično grupiranje. Srednje vrednosti vseh kazalcev možganskega krvnega pretoka so bile pri obeh bolezenskih skupinah nižje od kontrolne skupine, statistično signifikantne ( $p < 0,001$ ) pa so bile, razlike med srednjimi vrednostmi v kazalcih  $rCBF_{10}$ ,  $rCBF_g$  in Wg, ne pa v kazalcu  $rCBF_w$ . Srednje vrednosti vseh kazalcev so bile pri multi ishemični skupini nižje od primarno degenerativne, statistično signifikantna razlika ( $p < 0,05$ ) pa je bila med obema skupinama le v kazalcu  $rCBF_{10}$ .

UDK 616.831:612.133:621.039.85

**Deskriptorji:** cerebralne arterije bolezni, krvni obtok, krvni pretok histrost, scintigrafija, angiografija, radioizotopi, ksenon, statistika.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 365—368, 1978.

**Uvod.** — Radioizotopska metoda merjenja regionalnega možganskega krvnega pretoka ( $rCBF$ ) s ksenonom in gama kamero omogoča kvantitativno merjenje krvnega pretoka v posameznih možganskih regijah in v celi možganski hemisferi. Preiskave  $rCBF$  so indicirane zlasti pri bolnikih s cirkulacijskimi motnjami, ki jih z drugimi preiskovalnimi metodami ni mogoče ugotoviti. Aterosklerotične spremembe so najpogostejši vzrok cirkulacijskih motenj v možganih, ki lahko povzročijo zožitve ali zamašitve možganskih arterij in so na angiografskih slikah večinoma dobro vidne. Kvantitativno pa lahko ocenimo pretocene motnje pri patoloških spremembah na možganskem ožilju in pri degenerativnih procesih na možganih le z merjenjem regionalnega možganskega krvnega pretoka. Namen našega dela je bil ugotoviti spremembe regionalnega možganskega krvnega pretoka pri skupini bolnikov z multi ishemičnimi in primarno degenera-

tivnimi lezijami in pri normalni kontrolni skupini bolnikov.

**Gradivo in metoda.** — Pregledali smo 129 bolnikov in jih razdelili v tri skupine. V prvo kontrolno skupino smo uvrstili 27 bolnikov starih od 17 do 61 let, pri katerih po klimičnem pregledu in opravljenih preiskavah nismo našli znakov organske možganske bolezni.

V drugi skupini je bilo 63 bolnikov starih od 33 do 83 let z multi ishemičnimi lezijami možgan. V tretjo skupino 39 bolnikov smo uvrstili bolnike s primarno degenerativno lezijo možgan, starih od 43 do 84 let. Pri razvrstitvi bolnikov v tri skupine smo upoštevali anamnezo, nevrološki status in rezultate preiskav cerebrospinalnega likvorja, očesnega ozadja, elektroencefalografije, možganske scintigrafije, pnevmoencefalografije in angiografije.

Regionalni možganski krvni pretok smo merili skupaj z angiografijo arterije karotis. Po intrakarotidni injekciji 3,5 mCi

radioaktivnega ksenona ( $^{133}\text{Xe}$ ) smo z gama kamero in analizatorjem scintigrafskih podatkov določili klirens ksenona iz možgan v 13 možganskih regijah (Logar in sod. 1976). Iz krivulj klirensa ksenona smo izračunali krvni pretok v možganih po stohastični metodi iz desetminutne krivulje klirensa ( $r\text{CBF}_{10}$ ) in po dvoodelčni metodi pretok v možganski skorji ( $r\text{CBF}_g$ ), sredici ( $r\text{CBF}_w$ ) in relativno težo skorje ( $W_g$ ) ter sredice ( $W_w$ ). Pri statistični analizi smo upoštevali štiri kazalce krvnega pretoka ( $r\text{CBF}_{10}$ ,  $r\text{CBF}_g$ ,  $r\text{CBF}_w$  in  $W_g$ ).

Pri vsakem bolniku smo izračunali tudi srednje vrednosti štirih kazalcev krvnega pretoka, ki so predstavljale vrednosti kazalcev za celo možgansko hemisfero.

Statistično smo grupirali štiri kazalce krvnega pretoka pri vseh 129 bolnikih. Uporabili smo metodo glavnih komponent faktorske analize (Cooley in sod. 1971). Pri vsakem bolniku smo najprej upoštevali 52 meritev, nato 13 samo za kazalec  $r\text{CBF}_{10}$  in končno 4 srednje vrednosti štirih kazalcev.

Statistično grupiranje kazalcev krvnega pretoka smo primerjali s tremi klinično grupiranimi skupinami bolnikov.

Za oceno statističnega grupiranja kazalcev krvnega pretoka smo uporabili metodo ugotavljanja vrednosti diagnostičnih testov (McNeil in sod. 1976).

**Rezultati.** — Srednje vrednosti in standardne deviacije kazalcev možganskega krvnega pretoka so razvidne iz tabele 1.

Pri obeh bolezenskih skupinah je vrednost vseh kazalcev krvnega pretoka znižana v primerjavi s kontrolno skupino. Znižanje je signifikantno ( $p < 0,001$ ) pri kazalcih  $r\text{CBF}_{10}$ ,  $r\text{CBF}_g$  in  $W_g$ , ne pa za kazalec  $r\text{CBF}_w$ . Statistično signifikantno ( $p < 0,05$ ) pa je znižan kazalec  $r\text{CBF}_{10}$  pri multiishemični skupini v primerjavi s primarno degenerativno skupino. Rezultati statističnega grupiranja 52, 13 in 4 podatkov pri vsakem bolniku so zbrani v tabeli 2. Z zmanjšanjem števila podatkov narašča točnost grupiranja.

Specifičnost grupiranih podatkov se izboljša pri upoštevanju samo kazalca  $r\text{CBF}_{10}$  in se ne izboljša več pri upoštevanju samo srednjih vrednosti štirih kazalcev krvnega pretoka. Občutljivost se izboljšuje z manjšanjem števila podatkov pri multiishemični skupini, pri degenerativni pa le

	Kontrolna skupina Control group	Multi ishemična skupina Multi ischemic group	Degenerativna skupina Degenerative group
$r\text{CBF}_{10}$ ml (100 g) min	49,1 ± 4,3	32,4 ± 5,2*	35,8 ± 6,9**
$r\text{CBF}_g$ ml (100 g) min	79,6 ± 9,5	60,9 ± 11,8*	61,4 ± 12,3*
$r\text{CBF}_w$ ml (100 g) min	22,1 ± 3,2	21,3 ± 4,4	21,8 ± 3,9
$W_g$ %	52,3 ± 4,6	37,8 ± 7,4*	38,3 ± 8,5*

\* Statistično signifikantna razlika s kontrolno skupino  $p < 0,001$

\*\* Statistical significance compared to control group  $p < 0,001$

+ Statistično signifikantna razlika z multi ishemično skupino  $p < 0,05$

\* Statistical significance compared to multi ischemic group  $p < 0,05$

Tabela 1 — Srednje vrednosti možganskega krvnega pretoka

Table 1 — Mean value of the cerebral blood flow



Število kazalcev možganskega krvnega pretoka pri vsakem bolniku Number of parameters of the cerebral blood flow in each patient	Točnost* Accuracy*	Specifičnost* Specificity*	Občutljivost* Sensitivity*	Multi ishemična skupina Multi ischemic group	Degenerativna skupina Degenerative group
52	40	56	34	38	
13	66	81	50	79	
4	70	81	71	60	

\* Vrednosti so v odstotkih

\* Values are in percents

Tabela 2 — Statistično grupiranje kazalcev možganskega krvnega pretoka pri kontrolni, multi ishemični in degenerativni skupini bolnikov

Table 2 — Statistical groups of parameters of the cerebral blood flow in control, multi ischemic and degenerative group

Število kazalcev možganskega krvnega pretoka pri vsakem bolniku Number of parameters of the cerebral blood flow in each patient	Točnost* Accuracy*	Specifičnost* Specificity*	Občutljivost* Sensitivity*
52	88	56	97
13	93	81	96
4	94	81	97

\* Vrednosti so v odstotkih

\* Values are in percents

Tabela 3 — Statistično grupiranje kazalcev možganskega krvnega pretoka pri kontrolni skupini in skupini z možgansko okvaro

Table 3 — Statistical grouping of parameters of the cerebral blood flow in control group and in group with cerebral lesion

če upoštevamo samo  $rCBF_{10}$  v 13 možganskih regijah pri vsakem bolniku. Znatno se izboljša točnost in občutljivost grupiranih podatkov, če združimo skupini z multi ishemično možgansko lezijo in primarno degenerativno skupino v eno in to primerjamo s kontrolno skupino (tabela 3).

**Diskusija.** — Posledica multi ishemičnih in primarno degenerativnih lezij je znižanje možganskega krvnega pretoka. Pri prvi je vzrok nižjega pretoka aterosklerotični proces na možganskih arterijah, ki povzroči bolj ali manj obsežne ishemične lezije z nevrološkimi in psihičnimi simptomi in znaki. Pri drugi pa je možganski krvni pretok znižan zaradi degenerativnih sprememb v možganskem parenhimu zaradi česar je potreba po dotoku krvi znižana.

Razlikovanje med obema bolezenskima stanjema je pogosto zelo težko in često tudi nemogoče, zlasti v primerih ko sta prisotna oba procesa hkrati. Možganska biopsija lahko pomaga do prave diagnoze, vendar je to izjemen poseg in ga ni mogoče širše uporabljati.

Iz rezultatov merjenja regionalnega možganskega krvnega pretoka lahko zaključimo, da je znižanje  $rCBF_{10}$  sicer večje pri multi ishemični skupini od primarno degenerativne vendar je razlika majhna in ni zanesljiva kot diagnostični kriterij pri posameznem bolniku. Znižanje krvnega pretoka ni odvisno le od narave patološkega procesa ampak tudi njegove obsežnosti, zato je bilo pri statističnem grupiranju kazalcev prekrivanje med skupinama. Izboljševanje točnosti grupiranih kazalcev z zmanjševanjem njihovega števila je najverjetneje posledica medregionalne variabilnosti kazalcev krvnega pretoka v posameznih možganskih regijah. Pri upoštevanju samo srednjih vrednosti kazalcev krvnega pretoka se medregionalne razlike zmanjšajo in se zato točnost in specifičnost grupiranih podatkov izboljša.

Z merjenjem regionalnega možganskega krvnega pretoka lahko zanesljivo ugotovimo pretočne motnje v možganih pri multi ishemičnih in degenerativnih boleznih možgan. Krvni pretok je znižan v vseh kalcilih krvnega pretoka zlasti pa v kalcilu  $rCBF_{10}$ . Samo iz srednjih vrednosti kazalcev krvnega pretoka ni mogoče ločiti obeh bolezenskih stanj, čeprav so pogostejše nižje vrednosti kazalcev pri bolnikih z multi ishemičnimi lezijami.

Znižanje vrednosti kazalcev krvnega pretoka je v frontalnih in temporoopciptalnih regijah pogostejše pri primarno degenerativni skupini, v frontalnih, precentralnih, postcentralnih in parietalnih regijah pa pri multi ishemični skupini.

### S u m m a r y

#### STATISTICAL GROUPING OF THE PARAMETERS OF THE REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW IN THREE GROUPS OF PATIENTS

Regional cerebral blood flow using intracarotid injection technique and  $^{133}\text{Xenon}$  was measured in 129 patients who were clinically classified into three groups. There were 27 patients in the control group, 63 with multi ischemic cerebral lesion and 39 with primary degenerative cerebral lesion. The parameters of the regional cerebral blood flow ( $r\text{CBF}_{10}$ ,  $r\text{CBF}_g$ ,  $r\text{CBF}_w$  and  $W_g$ ) in 13 hemispheric regions in each patient were statistically grouped by the method for optimal statistical grouping. Mean values of all parameters of the regional cerebral blood flow were lower in multi ischemic and primary degenerative

group comparing to the control group, however significantly ( $p < 0.001$ ) lower values showed parameters  $r\text{CBF}_{10}$ ,  $r\text{CBF}_g$  and  $W_g$ .

Significant difference ( $p < 0.05$ ) between multi ischemic and primary degenerative group was seen only in parameter  $r\text{CBF}_{10}$ .

Accuracy in grouping of the parameters was improved from 40 to 70 percent if only mean hemispheric value of four parameters in each patient were considered. Using the same method specificity of the grouped parameters improved from 56 to 81 percent.

Sensitivity of the grouped parameters improved in multi ischemic group from 34 to 71 percent and in primary degenerative group from 38 to 60 percent.

### L i t e r a t u r a

1. Coley W., P. Lohnes: Multivariate data analysis. John Wiley and Sons Inc. New York, 1971.
2. Logar B., F. Hrastnik: Metoda za merjenje regionalnega možganskega krvnega pretoka s scintigraphic data analyserjem in gama kamero. Radiol. Yugosl. 10 (1976), 199—201.
3. McNeil B., S. Adelstein: Determining the value of diagnostic and screening tests. J. N. M. 17 (1976), 439—448.

## RADIOIZOTOPNA CISTERNOGRAFIJA PRI OTROCIH

Vandot Š., Š. Kopač, M. Erjavec, F. Guna

**Povzetek:** Avtorji prikazujejo radioizotopno cisternografijo pri 21 otrocih v starosti od 9 dni do 18 mesecev. Opisujejo metodo, jo primerjajo s kliničnimi znaki in preiskavami pri sumu na hidrocefalus. Cisternografija daje dober vpogled v dinamiko cerebrospinalnega likvorja in daje smernice za konservativno ali operativno zdravljenje. Kot radiofarmacevtik uporabljajo  $^{169}\text{Y}$ terbij — EDTA in Tehnecij humani serum albumin ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), ki ga aplicirajo subarahnoidalno pri lumbalni punkciji in sledijo dinamiko ascendece. Nevropediatrji injicirajo radionuklid, strokovnjaki nuklearne medicine pa tehnično izvedejo preiskavo. Interpretacija je skupna.

UDK 616.714.1-007.61-053.2-073:616-008.848.2:621.039.85

**Deskriptorji:** otrok predšolski, hidrocefalus, diagnoza, intrakranialni pritisk, scintigrafija, cerebrospinalna tekočina, radioizotopi.

**Raidol. Jugosl.,** 12; 369—371, 1978

**Uvod.** — Radioizotopna cisternografija je preiskava s katero ugotavljamo morfologijo likvorskega prostora in likvorsko dinamiko.

**Tehnika preiskave.** — Raztopina radiofarmacevtika za markiranje likvorja mora imeti enak osmotski pritisk kot likvor in enak pH. Radiofarmacevtik mora biti sterilen, apirogen, označen z radionuklidom primerne energije in primerne razpolovne dobe. Injicirani volumen ne sme motiti dinamike likvorja. Radiofarmacevtik naj bi se izločal le po fiziološki poti: to je skozi arahnoidalne granulacije.

Za markiranje likvorskega prostora smo uporabljali humani serumski albumin z molekularno maso 50.000 (TeK-2, CEA IRE Sorin), markiran s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , v štirih primerih pa smo uporabljali 169-EDTA. Primernejši je prvi radiofarmacevtik, drugi namreč deloma uhaja iz likvorskega prostora in difundira skozi epindim v možgansko substanco, kar otežuje ocenjevanje. Za pravil-

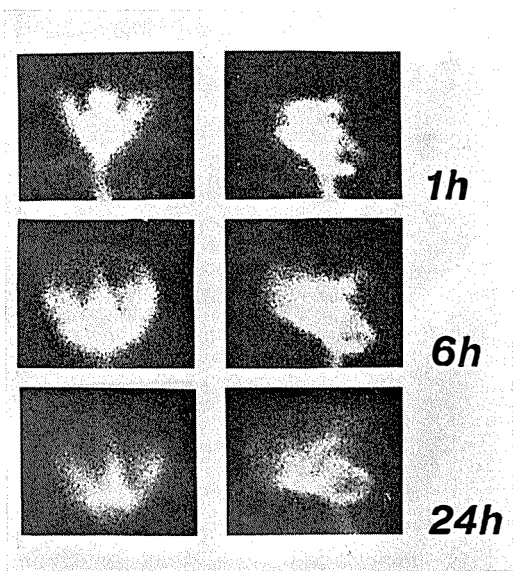
no izvedbo preiskave je potrebno, da otroka umirimo in da po možnosti spi; včasih ga sediramo s kratkotrajnimi uspavali. Radiofarmacevtik (aktivnosti do 1 mCi, volumen do 0,2 ml) smo injicirali v lumbalnem predelu subarahnoidalno skozi iglo velikosti 22 G  $\times$  1 1/2 (0,7 mm  $\times$  40 mm) in s pripadajočo brizgalko. Likvorja pri tem nismo odstranjevali, prav tako nismo opravili manometričnih meritev. S tem smo se izognili ekstraarahnoidalni aplikaciji in motnjam v dinamiki radionuklida. Pravilnost aplikacije smo preverili s slikanjem nad injekcijskim mestom med prvo in tretjo uro po aplikaciji.

Glavo smo slikali z Angerjevo kamero (50.000 imp. na posnetek) v dveh projekcijah (anteroposteriorni in stranski), 0,5, 1, 2, 3 in 6 ur po intratekalni aplikaciji radiofarmacevtika, največkrat tudi po 24 urah. Iz posnetkov smo nato ocenjevali dinamiko in morfologijo porazdelitve radiofarmacevtika v posameznih področjih centralnega živčnega sistema — v spinalnem kanalu,

cisternah, ventriklih, kajti oboje smo potrebovali za pravilno vrednotenje slik-cisternogramov. Za normalno cisternografijo pri otroku je značilno, da se pojavi radioaktivnost v bazalnih cisternah že 0,5 ure po aplikaciji radiofarmacevtika, v Sylvije-  
vi fisuri, najkasneje po 2 urah in po 4 urah v sagitalnem predelu. Vstop radiofarmacevtika v možganske ventrikle neenakomerna porazdelitev ali upočasnjena dinamika pa so patološki pojavi.

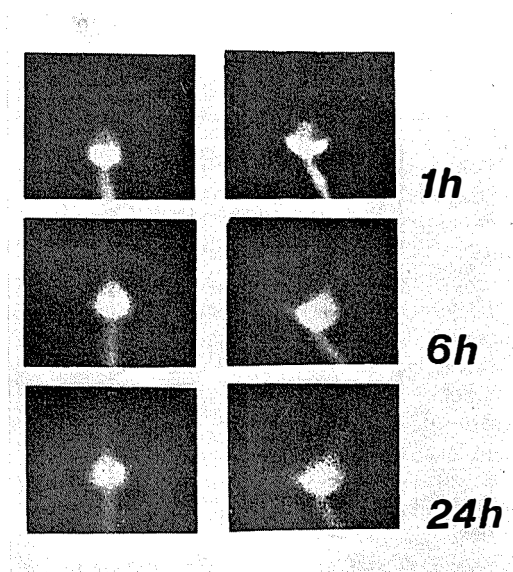
**Material in metode dela.** — V času od sredine leta 1976 do marca 1978, to je približno v dveh letih, smo opravili 21 cisternografij pri otrocih v starosti 9 dni do 18 mesecev. Indikacije za preiskave so bile: v 17 primerih zvišan intrakranialni pritisk (kronično, zmerno kronično ali akutno), v enem primeru samo nagla rast lobanje, dvakrat zaradi ocenitve uspešnosti operativne terapije in enkrat zaradi odločitve ali obstoji hidrocefalus ali atrofija možgan pri mikrocefalični obliki glave. Pri vseh otrocih ni bila potrebna paralelna preiskava, vendar smo pravilno ocenitev metode pred nadaljnjo, tudi kirurško terapijo, diagnostičnimi in prognostičnimi zaključki, primerjali z drugimi preiskavami. Tako smo vzporedno napravili pnevmocisternografijo osemkrat, ventrikulografijo dvakrat, ventrikulografijo in pnevmocisternografijo enkrat, kompjuterizirano aksialno tomografijo enkrat, isto preiskavo in ventrikulografijo enkrat; petkrat pa se nismo odločili za druge preiskave ker nam je cisternografija že indicirala medikamentozno zdravljenje.

**Rezultati.** — Na podlagi posnetkov dobljenih pri cisternografiji, smo uspešno ugotovili diagnozo v 14 primerih (sl. 1 in 2), v treh primerih samo na podlagi cisternografije diagnoza ni bila povsem jasna in odločilna, v štirih primerih pa preiskava ni uspela (injicirali smo epiduralno oziroma posnetek zaradi difuzije v tkivu ni bil uporaben).



Slika 1 — Cisternogram pri otroku s komunikantnim hidrocefalusom

Fig. 1 — Cysternogram in an infant with communicating hydrocephalus



Slika 2 — Cisternogram pri otroku z obstruktivnim hidrocefalusom

Fig. 2 — Cysternogram in an infant with obstructive hydrocephalus

**Diskusija.** — Na podlagi dosedanjih izkušenj ugotavljamo, da je cisternografija preiskava, ki daje dober vpogled v dinamiko cerebrospinalnega likvorja in daje indikacije za operativno in konzervativno terapijo. Preiskava je neškodljiva in brez kontraindikacij.

Rezultati dosedanjih preiskav dokazujejo, da je cisternografija indicirana takrat, kadar ugotovimo klinične znake zvišanega intrakranialnega pritiska, pri makro-diskranijah, ki se nenadoma pojavljajo oziroma pri nagli rasti lobanje in pri sumu na razvojne anomalije možgan. Prav tako je dragocen diferencialno diagnostični pripomoček pri sumu na atrofijo možgan, ko ugotavljamo mikrodiskranijo in abnormni psihomotorični razvoj. Tudi uspešnost operativne terapije komunikantnega hidrocefalusa zaradi obliteracije subarahnoidalnega prostora lahko ugotovimo s to preiskavo. Za zdaj še ni mogoče trditi, da je cisternografija preiskava, na podlagi katere se z gotovostjo lahko odločimo samo na konservativno medikamentozno terapijo: saj razvoj otrok s sumom na aresorptivni hidrocefalus, pri katerih smo terapijo uvažali, še ni zaključen in ga še spremljamo. Ker smo se za cisternografijo odločali predvsem pri sumu na hidrocefalus danes ne moremo poročati o drugih indikacijah zanjo in o vrednosti preiskave v diferencialni diagnostiki razvojnih anomalij centralnega živčnega sistema.

#### S u m m a r y

#### RADIO-NUCLIDE CYSTERNOGRAPHY IN CHILDREN

In the elaboration the authors show radio-nuclide cisternography performed on 21 children at the age between 9 days and 18 months. They describe the method and compare it

with clinical signs and analysis performed when they suspect Hydrocephalus. Cisternography gives a good insight into the dynamics of cerebro-spinal fluid, and gives directives for either medical or surgical treatment. As radio-pharmaceutical they use  $^{169}\text{Yttrium}$  EDTA and Technetium human serum albumin ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) which they apply into the subarchnoid space by lumbal puncture and follow the dynamics of ascendance. Neuro pediatricians inject the radio-nuclide while the technical readings are accomplished by the experts in nuclear medicine. Together they give the joint interpretation of the results.

#### L i t e r a t u r a

1. Depresseux J. C., G. Carlier, A. Stevenaert: CSF scanning in achondroplastic children with cranial enlargement. *Developmental medicine and child neurology*, 1975, vol. 17., p. 224—228.

2. Everette A. J., E. Sperber, E. P. Strecker, C. Digel, G. Novak and M. Bush: Use of serial cisternograms to document dynamic changes in the development of communicating hydrophalus: A clinical and experimental study. *Acta Neurol. Scandinav.* 50, 153—170, 1974.

3. Habert J. C.: Radionuclide cisternography. *Seminars in Nuclear Medicine* vol. 1., No 1 (januar) p. 90—106.

4. Mirčevski M., P. Ruškov, V. Stojanović, P. Tofović, V. Bogdanova, K. Brezovska, V. Dolgova: Gama cisternografija u dijagnostici kongenitalnih hidrocefalusa i nekih dizrafičnih anomalija centralnog nervnog sistema. *Acta chirurgica* 22, Suppl. 1, 1975.

Naslov avtorice: Dr. Štefka Vandot, Klinična bolnišnica za pediatrijo, Vrazov trg 1, 61000 Ljubljana.

---

## RADIOFARMACEUTICI

za funkcionalnu i lokalizacijsku dijagnostiku

# Generatorski sistemi

kompleti za označevanje kratkoživih preparata

- $^{99m}\text{Tc}$ -sterilni generator
- $^{113m}\text{In}$ -generator
- kompleti za označevanje HSA i difosfanata sa  $^{99m}\text{Tc}$
- kompleti za označevanje DTPA i HSA-mikrosfera sa  $^{113m}\text{In}$
- komplet za označevanje HSA-mikrosfera sa  $^{99m}\text{Tc}$

# Radiofarmaceutici

- Vitamin  $\text{B}_{12}$ - $^{57}\text{Co}/^{58}\text{Co}$
- L-Selenomethionin- $^{75}\text{Se}$
- Bromsulfan- $^{131}\text{J}$
- Natriumjodid- $^{125}\text{J}/^{131}\text{J}$
- Xenon- $^{133}\text{Xe}$

# Kompleti reagenata

za »in vitro« dijagnostiku

- $^{59}\text{Fe}$ -test za određivanje UIBC
- $^{125}\text{J}$ -radioimunski test Insulin
- $^{125}\text{J}$ -Trijodotironin-Test (Thyro-Cap)
- $^{125}\text{J}$ -Thyroxin-Test (Thyro-Con)
- $^{57}\text{Co}$ -Vitamin  $\text{B}_{12}$ -Test



GmbH · Binnen- und Außenhandelsunternehmen  
für radioaktive und stabile Isotope  
DDR - 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70  
Deutsche Demokratische Republik

## THE DISTRIBUTION OF $^{81}\text{Kr}^m$ GAS IN LUNGS AND THE SPECIFIC VENTILATION IN CLINICAL PRACTICE

Spaventi Š., J. Nosil, A. Gadže, Ž. Bajzer

**Summary:**  $^{81}\text{Kr}^m$  has been used for ventilation studies on normal subjects and on patients with various lung diseases (lung tumours, cysts, abscesses, fibrosis, tuberculosis, infarction and professional diseases). The analog and digital pictures of the distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas radioactivity in the lung have been compared with the specific ventilation (constant gas flow per unit of lung volume) calculated from experimental data (dynamic curves) on the basis of developed mathematical lung model. This gives the possibility to distinguish patients with equal distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas lung radioactivity and different specific ventilations.

UDK: 616.24:616-01/073

**Key words:** lung, lung diseases, respiratory function tests, ventilation, radioisotopes.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 373—376, 1978

**Introduction.** — The distribution patterns of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas lung radioactivity after continuous  $^{81}\text{Kr}^m$  inhalation have been analysed in order to find the regional disorders in ventilation (1—5). In addition, the specific ventilation (constant gas flow per unit of lung volume) has been calculated on the basis of developed mathematical lung model (6—9) using  $^{81}\text{Kr}^m$  wash-out curves. In the case when the specific ventilation is approximately equal to the decay constant of  $^{81}\text{Kr}^m$  ( $\lambda = 0.0521 \text{ s}^{-1}$ ) the distribution of lung radioactivity is a function of lung ventilation and volume distributions (10). The linear proportionality between lung counts and ventilation is achieved only for specific ventilation smaller than the decay constant of  $^{81}\text{Kr}^m$ . This theoretical investigation suggests that in addition to  $^{81}\text{Kr}^m$  analog and digital picture one should calculate the regional specific lung ventilation.

The aim of this concise communication is to stress the importance of the regional

specific ventilation by giving the characteristic example where equal  $^{81}\text{Kr}^m$  lung radioactivity distribution does not correspond to equal specific ventilation.

**Material and methods.** —  $^{81}\text{Kr}^m$  gas has been used for ventilation studies on 187 subjects from which 7 had clinically healthy lungs. The others were patients with lung tumours, cysts, abscesses, fibrosis, tuberculosis, infarctions and professional diseases. Clinical and laboratory investigations, particularly lung function tests and x-ray pictures, were carried out prior to  $^{81}\text{Kr}^m$  and  $^{99}\text{Tc}^m\text{MAA}$  tests. The equipment for continuous monitoring of the lung radioactivity, during wash-in, equilibrium and wash-out of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas consisted of: respiratory system and  $^{81}\text{Kr}^m$ -generator, scintillation camera, computer system and system for the registration of frequency and periodicity of breathing.

Modified height-over-area method (9) developed from mathematical lung model was used to calculate specific ventilation:

$$\dot{V}/V = - \frac{1}{t_0} \ln [1 - H(t_0)/A] - \lambda \quad (1)$$

where  $\dot{V}$  is ventilation,  $V$  volume of lung region (LR),  $t_0$  is the time interval of the first wash-out respiration period,  $H(t_0)$  is the number of decays in LR during time  $t_0$  («height»),  $A$  is the total number of decays in LR («area») during the wash-out  $A$  study. From the experimental wash-out curve  $t_0$ ,  $H(t_0)$  and  $A$  were determined and from eq (1) specific ventilation was calculated for left, right and both lungs.

**Results.** — We have analysed the distribution patterns of  $^{81}\text{Kr}^m$  lung radioactivity in order to find the regional disorders in ventilation, and, in addition, we have calculated specific ventilation. This gives us the possibility to distinguish patients with equal distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  radioactivity and different specific ventilations from patients with different  $^{81}\text{Kr}^m$  radioactivity distributions and equal specific ventilation.

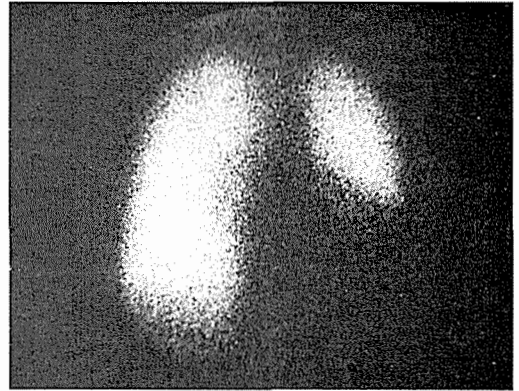
The mean specific ventilation for wash-out after  $^{81}\text{Kr}^m$  inhalation in seven healthy subjects for the right, left and both lungs is  $(0.023 \pm 0.003) \text{ s}^{-1}$ ,  $(0.021 \pm 0.002) \text{ s}^{-1}$  and  $(0.022 \pm 0.002) \text{ s}^{-1}$ , respectively. Our results for specific ventilation in healthy subjects are in good agreement with biological half-life ( $T_{1/2}$ ) of  $^{133}\text{Xe}$  in the lungs (11). (The

specific ventilation is  $\dot{V}/V = \frac{1}{\bar{t}}$  (7), where

$$\text{mean transit time } \bar{t} = \frac{T_{1/2}}{\ln 2}.$$

Two patients (Fig. 1 a, b) with equal  $^{81}\text{Kr}^m$  gas distributions and different specific ventilations were selected. Figure 1 a. shows the distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas lung radioactivity in 74 year old patient, with verified upper right bronchus neoplasm, treated previously by actinotherapy (TCT), admitted to the hospital because of the disease progress into lower portions. The distributions of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas and  $^{99}\text{Tc}^m\text{MAA}$  show the same area of decreased radioactivity which corresponds to the defect as

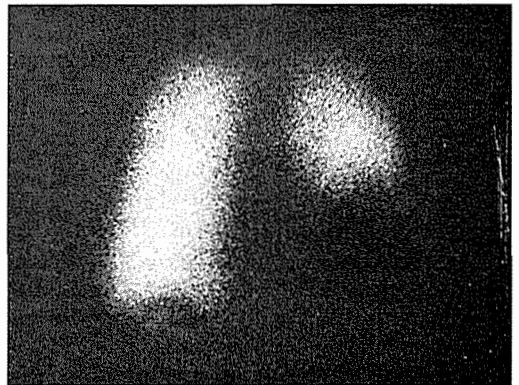
shown by x-ray pictures. Even when there is some  $^{81}\text{Kr}^m$  gas radioactivity in the right lung the calculation of specific ventilation shows that complete right lung practically does not participate in ventilation. The mean specific ventilation for wash-out af-



left  
lung

right  
lung

Fig. 1 a — The distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  lung radioactivity in patient with neoplasm of the bronchus. The patient was treated by radiation. After treatment the specific ventilation was  $\dot{V}/V = (0.011 \pm 0.001) \text{ s}^{-1}$



left  
lung

right  
lung

Fig. 1 b — The distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  lung radioactivity in patient with neoplasm of the bronchus. The specific ventilation before treatment by radiation was  $\dot{V}/V = (0.039 \pm 0.002) \text{ s}^{-1}$



ter  $^{81}\text{Kr}^m$  gas inhalation in this patient for the right, left and both lungs is  $0 (\text{s}^{-1})$ ,  $(0.017 \pm 0.001)\text{s}^{-1}$  and  $(0.011 \pm 0.001)\text{s}^{-1}$ , respectively. These values differ from the whole lung specific ventilation calculated for another selected tumour patient, with the same distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas radioactivity (Fig. 1 b) which has  $V/V = (0.039 \pm 0.002)\text{s}^{-1}$ .

In the case of the patient with lower specific ventilation ( $V/V \ll \lambda$ ) the  $^{81}\text{Kr}^m$  gas radioactivity distribution is predominantly the lung ventilation distribution. In the case of the patient with higher specific ventilation the  $^{81}\text{Kr}^m$  gas radioactivity distribution is the lung ventilation distribution, but more disturbed by lung volume distribution.

The patient whose distribution of  $^{81}\text{Kr}^m$  gas radioactivity is shown on Fig. 1 a. had radiation treatment done before  $^{81}\text{Kr}^m$  inhalation study which is the reason for low specific ventilation. The patient with  $^{81}\text{Kr}^m$  gas lung image shown on Fig. 1 b. did not start his radiation therapy before ventilation study.

Calculating the specific ventilation in other tumour patients we have found that it is a sensitive parameter of the lung function and it varied from  $0.1\text{s}^{-1}$  in the healthy region of the lung to  $0\text{s}^{-1}$  in the nonventilated lung region affected by tumour.

**Discussion.** — We have found that the specific ventilation has usually higher values in the healthy lung regions of tumour patients before treatment. The lung tumour affects only a part of the lung parenchyma which is partially or completely excluded from the ventilation. The rest of the lung parenchyma is mainly in good condition so that the higher specific ventilation results as compensation. In that way the lungs and the rest of the organism can be better supplied with oxygen. Such a compensatory mechanism has not been noticed in diffuse lung disease.

The carcinoma of the bronchus belongs to the group of tumours that are sensitive to radiation to a limited extent so that it is necessary to use a very high radiation dose to the tumour. It is not possible to programme the therapy of the tumour of the bronchus without exposing the healthy tissue to radiation as well. When measuring lung function by such methods as spirometry, body-plethysmography, diffusion and analysis of respiration after radiation, it was found out that the change in the lung function depended on the localization and the size of tumor, rather than on its structure (12). Radiation quality, dose and field size as well as time interval between radiation and lung function measurements influence the results of the tests too.

The specific ventilation calculated from the  $^{81}\text{Kr}^m$  ventilation curve and the mathematical lung model, was also reduced after radiation therapy.

Our results show two reasons for the determination of regional specific ventilation:

1. to evaluate  $^{81}\text{Kr}^m$  gas lung radioactivity distribution as ventilation distribution with smaller or bigger disturbance of the lung volume distribution,
2. to have clinical index of regional ventilation status of a patient.

$^{81}\text{Kr}^m$  gas lung radioactivity distribution does not always mean equal lung ventilation distribution. In order to establish equal ventilation distribution in two subjects, in addition to equal  $^{81}\text{Kr}^m$  radioactivity distribution, one should have equal and relatively small ( $V/V \ll \lambda$ ) regional specific ventilation.

#### S a ž e t a k

#### RASPODJELA $^{81}\text{Kr}^m$ U PLUĆIMA I SPECIFIČNA VENTILACIJA U KLINIČKOJ PRAKSI

$^{81}\text{Kr}^m$  korišten je za ispitivanje ventilacije pluća kod normalnih osoba i bolesnika s različitim plućnim bolestima (tumori pluća, ciste, apscesi, fibroza, tuberkuloza, infarkt i profesionalne bolesti). Analogne i digitalne slike

raspodjele radioaktivnosti  $^{81}\text{Kr}^m$  usporedili smo sa specifičnom ventilacijom (konstantan protok plina po jedinici plućnog volumena) koju smo dobili iz eksperimentalnih podataka (dinamičke krivulje) na osnovi razvijenog matematičkog modela pluća. To nam omogućuje da razlikujemo bolesnike s jednakom raspodjelom  $^{81}\text{Kr}^m$ , a različitom specifičnom ventilacijom.

#### Literature

1. Fazio F., T. Jones: Assessment of regional ventilation by continuous inhalation of radioactive Krypton-81m. *Br Med J* 265: 673—675, 1975.

2. Goris ML., S. G. Daspit, J. F. Lamb et al: Estimation of regional lung ventilation using Kr-81m. *J Nucl Med* 17: 530, 1976.

3. Nosil J. Š. Spaventi, S. Kaučić et al: The production of  $^{81}\text{Kr}^m$  and its application for the lung ventilation studies. *Eur J Nucl Med* 1: 88, 1976.

4. Nosil J., Š. Spaventi, I. Šlaus:  $^{81m}\text{Kr}$ : production application and use of computer for ventilation studies. *Eur J Nucl Med* 2: 1—8, 1977.

5. Spaventi Š., J. Nosil, I. Šlaus: The use of digital computer for the functional lung imaging with  $^{81m}\text{Kr}$ . Proceedings of XIV International Annual Meeting, September 15—18, 1976. Gesellschaft für Nuclearmedizin e. v., Berlin.

6. Bajzer Ž., J. Nosil: A mathematical model for regional and whole lung ventilation

studies with radioactive tracers. Proceedings of the 5th Meeting of Yugoslav Nuclear Physicists, Portorož, November 4—6, 1976. *Fizika* 9, Supplement: 97, 1977.

7. Bajzer Ž., J. Nosil: A simple mathematical lung model for quantitative regional ventilation measurement by use of  $^{81}\text{Kr}^m$ . *Phys Med Biol* 22: 975—980, 1977.

8. Nosil J., Ž. Bajzer, Š. Spaventi: The use of  $^{81m}\text{Kr}$  gas for the measurements of absolute regional lung ventilation. *Nucl Med* 16: 13—17, 1977.

9. Bajzer Ž., J. Nosil, Š. Spaventi: A mathematical lung model for ventilation studies with radioactive tracers. Digest of papers of the First Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering, Sorrento (Napoli), Italy, 12—17, September 1977, (Vol. 1) pp. 6—17, 6—19.

10. Spaventi Š., J. Nosil, Ž. Bajzner: Clinical and experimental applications of a new mathematical lung model for  $^{81}\text{Kr}^m$  inhalation. Proceedings from the Meeting: »Experimental and Clinical Applications of Krypton-81m«, organized by the British Institute of Radiology, London, Hammersmith Hospital and Royal Postgraduate Medical School, June 3rd 1977. *Brit J Radiol* — in print.

11. Susskind H., H. L. Atkins, S. H. Cohn et al: Whole-body retention of radioxenon. *J Nucl Med* 18: 462—471, 1977.

12. Habič M., S. Plesničar, Š. Spaventi: A dosimetric study of the »Mantle Field« technique in cobalt 60 teletherapy. *Strahlentherapie* 147: 41—44, no 1, 1974.

## EVALUACIJA DIJAGNOZNE VEDNOSTI IZDISAJNOG TESTA HOLIL-GLICINOM-1-<sup>14</sup>C

Popović S. O., R. Novaković, D. Paligorić, B. Dapčević, M. Milčić, V. Šobić, Z. Tinjić

**Sadržaj:** Izdisajni test holil-glicinom-1-<sup>14</sup>C uradjen je kod 103 osobe sa ciljem da se utvrdi njegova dijagnozna vrednost u sindromu bakterijske kontaminacije tankog creva i u poremećajima ileuma. Aktivnost izdahnutog vazduha (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>), ispitivana 2, 4 i 6 h po početku testa, bila je patološka u 88,9 % i 79,5 % slučajeva, porast se značajno ranije javljao u prvoj grupi, dok je aktivnost stolice (<sup>14</sup>C) bila povišena samo kod 14,3 % osoba u prvoj i 69 % u drugoj grupi. Aktivnost izdahnutog vazduha može da bude povišena i u akutnoj dijareji i Ca kolona, a aktivnost stolice u celijačnoj bolesti i pri brzom tranzitu.

UDK 616.341-073:621.039.85

**Deskriptori:** žučne kiseline, enterohepatična cirkulacija, dijagnostika, radioizotopi.

**Radiol. Iugosl.,** 12; 377—382, 1978

**Uvod.** — Enterohepatična cirkulacija žučnih kiselina (jetra, tanko crevo, ileum, vena porta, jetra) praktično se odigrava u sterilnim uslovima. Bakterije mogu da uzrokuju biotransformacije žučnih kiselina pa i da ih dekonjuguju (oslobađaju glicin ili taurin), i to se dešava (1) kada se razvije bakterijska kontaminacija tankog creva usled slepih vijuga ili bilo kog oblika staze, ili (2) kada postoji neki poremećaj (resekcija, zračenje, M. Crohn) ileuma gde se normalno apsorbuju žučne kiseline, koje tada prelaze u bakterijama bogato naseljen kolon. U obe grupe poremećaja može da dodje do deficita žučnih kiselina što uzrokuje steatoreju. Blaži poremećaji ileuma uzrokuju samo dijareju jer povećana količina žučnih kiselina u debelom crevu može da blokira apsorpciju elektrolita i vode (Fromm et al., 1975).

Tehnike kojima se intubacijom creva ispituje metabolizam žučnih kiselina su kompleksne i teške za kliničku upotrebu. Dve grupe autora (Fromm et al., 1971,

Sherr et al., 1971) su razvile test koji se bazira na merenju <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> u izdahnutom vazduhu oslobođenog u crevima iz glicin-1-<sup>14</sup>C (<sup>14</sup>C) radioaktivno obeležene glikoholne kiseline sa pretpostavkom da je oslobađanje radioaktivnosti iz holil-glicina-1-<sup>14</sup>C moguće samo od strane bakterijskih enzima, kojima su žučne kiseline izložene u tankom crevu u sindromu bakterijske kontaminacije ovog organa ili u debelom crevu u poremećajima ileuma. Ovi (Fromm et al., 1971, Sherr et al., 1971) i drugi autori (Parkin et al., 1972, Newman et al., 1973, James et al., 1973, Fromm et al., 1973, Hepner 1975) pokazali su da je izlučivanje <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> u izdahnutom vazduhu posle peroralne primene holil-glicina-1-<sup>14</sup>C znatno veće u slučajevima s bakterijskom kontaminacijom tankog creva i poremećajima ileuma no kod zdravih osoba, dok se ova dva stanja mogu da razlikuju određivanjem aktivnosti stolice (<sup>14</sup>C) koja je zbog malapsorpcije žučnih kiselina u poremećajima ileuma povišena.

Cilj našeg rada bila je evaluacija dija-gnozne vrednosti izdisajnog testa holil-glicinom- $1-^{14}\text{C}$  u bakterijskoj kontaminaciji tankog creva i poremećajima ileuma.

**Materijal i metode.** — Ispitivanje je vršeno kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata hospitalizovanih u Kliničkoj bolnici grada Beograda i na Radiološkom institutu SRS. Kontrolne grupe bile su 11 zdravih osoba, 11 osoba sa raznim gastroenterološkim oboljenjima kod kojih nije postojala steatoreja ni dijareja (hronična opstipacija — 3, hronični holecistitis — 2, hronični pankreatitis — 2, primarna bilijarna ciroza — 1, Billroth I operacija, lečena Whippleova bolest — 1, polipoza tankog creva — 1), i 7 osoba s iritabilnim kolonom.

Ispitano je 16 osoba sa slepim vijugama (operacija po metodi Billroth II — 11, po metodi Whipple — 2, gastrojejunostomija sa stenozom pilorusa — 1, totalna gastrektomija — 1, divertikuloza duodenuma — 1), od kojih je kod 9 kulturama crevnog soka dokazana bakterijska kontaminacija tankog creva (više od  $10^4$  bakterija u ml crevnog soka). Ispitano je i 44 pacijenta s raznim poremećajima ileuma: resekcija — 3, M. Crohn — 7, i 34 pacijentkinje zračene zbog karcinoma ženskih genitalnih organa (26 za vreme zračenja i 8 po zračenju). Ispitivani su i pacijenti s raznim oblicima steatoreje i dijareje: lambliazom — 2, deficitom IgA — 2, celijačnom bolešću — 3, brzim tranzitom — 2 (karcinoidni sindrom i desna hemikolektomija zbog limfosarkoma), akutnom dijarejom — 2 i karcinomom kolona — 3. Da bi se izbegli lažno negativni rezultati u ispitivanje nisu uključivani pacijenti koji su u toku poslednjih mesec dana primali antibiotike (Gilat et al., 1978).

Test je radjen na tešte. Pacijenti su ujutro dobijali Lundhov test obrok za vreme koga su unosili  $5 \mu\text{Ci}$  holil-glicina- $1-^{14}\text{C}$ . Pre početka testa i 2, 4 i 6 časova potom disali su u toku nekoliko minuta preko sistema u kome je vazduh prvo prolazio kroz anhidrovani kalcijum hlorid a zatim kroz teč-

nost koja se sastojala od po 2 ml baze 1M hiamin hidroksida i indikatora timolftaleina (60 mg/L) u apsolutnom alkoholu. Pro-lazak plave boje ove mešavine u belu označavao je da je u njoj vezano 2 mmola  $\text{CO}_2$ . U svakom periodu su uzimana po dva uzorka kojima je dodavano po 10 ml scintilacione smeše a zatim je merena radioaktivnost uzoraka na tečnom scintilacionom brojaču. Odredjivan je  $\%$  doze/mmol  $\text{CO}_2$  i množen telesnom težinom u kg što je predstavljalo brzinu doze u odredjenim vremenskim intervalima. Kako ljudi u miru produkuju prosečno 9 mmola  $\text{CO}_2$  po kg telesne težine na čas (Winchell et al., 1970) to na osnovu za odredjeni vremenski period (Popović i sar., 1977). Stolica je skupljana u toku 24 h po početku testa pa je u uzorku suhog ostatka merena specifična aktivnost pomoću Geiger-Müllerovog brojača i izražavana u cpm/24 h. Detalji tehnike izvodjenja testa, adaptirane prema klasičnoj metodi (Fromm et al., 1971), prikazani su u ranijem članku (Popović i sar., 1976).

**Rezultati.** — Brzina doze bila je kod zdravih osoba ispod 0.04 u sva tri ispitivana perioda, 2.og, 4.og i 6.og časa testa, a kod pacijenata sa raznim gastroenterološkim oboljenjima i iritabilnim kolonom iznosila je najviše do 0.07, pa je ovo prihvaćeno kao gornja granica normalnih vrednosti (Tabela 1). Patološke vrednosti brzine doze, veće od 0.07 u jednom ili više perioda ispitivanja, nadjene su kod 88,9  $\%$  osoba sa slepim vijugama kod kojih su postojali dokazi za bakterijsku kontaminaciju tankog creva, dok su vrednosti bile normalne kod svih pacijenata sa slepim vijugama bez dokaza za bakterijsku kontaminaciju. U poremećajima ileuma patološke vrednosti brzine doze nadjene su kod 100  $\%$  osoba sa resekcijom, 85,7  $\%$  sa Crohnovom bolešću i 76,5  $\%$  zračenih osoba. Kod osoba sa lambliazom, deficitom IgA, celijačnom bolešću i brzim tranzitom brzina doze kretala se uvek u granicama normale. Kod jednog od dva pacijenta sa akutnom dijarejom i

2 od 3 pacijenata s karcinomom kolona brzina doze je pokazivala patološke vrednosti.

Kod osoba koje su pokazivale patološke vrednosti brzine doze zapaženi su razni tipovi krivulje dobijene na osnovu rezultata 2.og, 4.og i 6.og časa testa (Tabela 2): s ranim porastom 2.og časa testa i kasnim porastom 4.og ili 6.og časa pri čemu je maksimum postizan 6.og časa. Rani porast brzine doze bio je karakterističan za bakterijsku kontaminaciju tankog creva (7 od 8 pacijenata) a kasniji porast za poremećaje ileuma (29 od 35 pacijenata), pri čemu je razlika testirana  $\chi^2$  testom bila visoko statistički značajna. Kada se ova poslednja grupa raščlani vidi se da je kasni porast brzine doze posebno karakterističan za resekciju (100<sup>0/0</sup>), nešto manje za Crohnovu bo-

Ispitivanje aktivnosti izdahnutog vazduha (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) u izdisajnom testu holil-glicinom-1-<sup>14</sup>C

Grupa	Broj ispitanih	Patološki rezultat testa	
		broj	%
Zdrave osobe	11	0	0
Razna gastroenterološka oboljenja	11	0	0
Iritabilni kolon	7	0	0
Slepe vijuge			
S BKTC	9	8	88,9
Bez BKTC	7	0	0
Poremećaji ileuma			
Resekcija	3	3	100
Morbus Chron	7	6	85,7
Zračenje	34	26	76,5
Lamblijaza	2	0	0
Deficit IgA	2	0	0
Celijačna bolest (S. carcinoides, Brz tranzit Hemicolecotomia)	3	0	0
Akutna dijareja	2	1	50
Karcinom kolona	3	2	66,7

Tabela 1 — Na tabeli je prikazana učestalost patoloških rezultata izdisajnog testa holil-glicinom-1-<sup>14</sup>C, kada je brzina doze [ $(\% \text{ doze} / \text{mmol CO}_2) \times \text{Tkg}$ ], 2. og, 4. og ili 6. og časa bila veća od 0,07. BKTC — bakterijska kontaminacija tankog creva

Tip porasta krivulje izdisajnog testa holil-glicinom-1-<sup>14</sup>C u osoba sa patološkim rezultatom testa

Grupa	Broj ispitanih	Rani (2 h) poras <sup>§</sup>	Kasni (6 h) porast
Bakterijska kontaminacija tankog creva	8	7	1
Poremećaji ileuma	35	6	29
Resekcija	3	0	3
Morbus Crohn	6	1	5
Zračenje	26	5	21

Tabela 2 — Na tabeli je prikazana učestalost tipova porasta krivulja brzine doze [ $(\% \text{ doze} / \text{mmol CO}_2) \times \text{Tkg}$ ] izdisajnog testa holil-glicinom-1-<sup>14</sup>C, od kojih je rani značajno češći u bakterijskoj kontaminaciji tankog creva a kasni u poremećajima ileuma ( $\chi^2_{\nu} = 12,278$ ,  $p < 0.001$ )

lest (83,3<sup>0/0</sup>) ileuma i za zračene osobe (80,8<sup>0/0</sup>).

Aktivnost stolice za 24 h po početku testa iznosila je kod zdravih osoba do 6.500 cpm (Tabela 3). Patološke vrednosti nadjene su samo kod jednog od 8 pacijenata sa raznim gastroenterološkim oboljenjima, dok je aktivnost stolice bila normalna kod svih pacijenata s iritabilnim kolonom. Patološka aktivnost stolice nadjena je samo kod 1 od 7 pacijenata s slepim vijugama i bakterijskom kontaminacijom tankog creva, a kod svih 6 kod kojih ova nije dokazana vrednosti su bile normalne. Patološka aktivnost stolice nadjena je u visokom procentu u poremećajima ileuma, od dve trećine posle resekcije i zračenja do četiri petine u Crohnovoj bolesti. Aktivnost stolice je bila normalna u slučajevima s lamblijazom i deficitom IgA, a patološka u jednom od dva slučaja celijačne bolesti i u oba slučaja s brzim tranzitom.

**Diskusija.** — Pitanje na koja treba odgovoriti je u kojoj meri izdisajni test holil-glicinom-1-<sup>14</sup>C i koji njegovi parametri odvajaju osobe s patološkom bakterijskom dekonjugacijom žučnih kiselina od zdravih

Ispitivanje aktivnosti stolice ( $^{14}\text{C}$ ) u testu holil-glicinom-1- $^{14}\text{C}$ 

Grupa	Broj ispitanih	Patološki rezultat testa	
		broj	%
Zdrave osobe	9	0	0
Razna gastroenterološka oboljenja	7	1	14,3
Iritabilni kolon	7	0	0
Slepe vijuge			
S BKTC	7	1	14,3
Bez BKTC	6	0	0
Poremećaji ileuma			
Resekcija	3	2	66,6
Morbus Crohn	5	4	80
Zračenje	34	23	67,6
Lamblijaza	1	0	0
Deficit IgA	2	0	0
Celijačna bolest	2	1	50
Brz tranzit (S. carcinoidea, Hemicolecotomia)	2	2	100

Tabela 3 — Na tabeli je prikazana učestalost patoloških rezultata aktivnosti stolice ( $^{14}\text{C}$ ) u testu holil-glicinom-1- $^{14}\text{C}$  kada je iznosila preko 6.500 cpm/24 h. BKTC — bakterijska kontaminacija tankog creva

osoba i osoba s raznim drugim crevnim poremećajima, a zatim kako se razlikuju osobe kod kojih dekonjugacija žučnih kiselina nastaje pretežno zbog bakterijske kontaminacije tankog creva i zbog poremećaja ileuma.

Prema raznim autorima normalna od patološke grupe se razlikuje na osnovu rezultata 2.og ili 4.og časa (Fromm et al., 1971), kraja trećeg časa (Newman et al., 1973), ili na osnovu kalkulisana ukupnog šestočasovnog (Sherr et al., 1971) ili dvadesetčetvorčasovnog (Hepner 1975) izlučivanja  $^{14}\text{CO}_2$ .

Mi smo normalnu brzinu doze odredili prema (1) rezultatima testa kod zdravih osoba s raznim gastroenterološkim oboljenjima koje nisu ispoljavale kliničke, rendgenološke i laboratorijske elemente za bakterijsku kontaminaciju tankog creva ili ileuma, niti su imale dijareju ili steatoreju

(do 0.07 u bilo kom periodu). To pokazuje da postoje razlike u stepenu dekonjugacije žučnih kiselina kod zdravih osoba i pacijenata s raznim oboljenjima digestivnog trakta ali u stepenu koji nema klinički značaj. U jednom čisto funkcionalnom oboljenju kao što je to iritabilni kolon vrednosti brzine doze bile su značajno više no kod zdravih osoba (Dapčević et al., 1978) ali nisu prelazile vrednost od 0.07. Mada se, posebno u svetlu iritabilnog kolona, može raspravljati o značaju regiona brzine doze od 0.04 do 0.07 smatramo da je ispravno uzeti brzinu doze od 0.07 kao granicu klinički značajne dekonjugacije žučnih kiselina.

Prema ovom kriterijumu brzina doze je u visokom procentu bila patološka u bakterijskoj kontaminaciji tankog creva (88,9%) i u raznim poremećajima ileuma (79,5%). Osobe sa raznim dijaroičnim stanjima (lamblijaza, deficit IgA, celijačna bolest, brz tranzit) nisu pokazivale patološke vrednosti brzine doze, koje su zabeležene u jednom od 2 slučaja akutne dijareje i čak u dva od tri slučaja Ca kolona. To treba imati na umu pri ocenjivanju rezultata testa jer u ovim stanjima mogu da postoje poremećaji motiliteta i/ili crevne flore što može da uzrokuje bakterijsku dekonjugaciju žučnih kiselina.

Diferenciranje uzroka povišene bakterijske dekonjugacije žučnih kiselina usled bakterijske kontaminacije tankog creva i poremećaja ileuma mogla bi da se vrši na dva načina: 1) prema tipu krivulje brzine doze, i 2) odredjivanjem aktivnosti stolice.

U bakterijskoj kontaminaciji tankog creva najčešće smo nalazili rani porast brzine doze, već u drugom času, jer su poremećaji koji je uzrokuju obično lokalizovani proksimalno u jejunumu (slepe vijuge po resekciji želuca, divertikuloza duodenuma), pa bakterijska dekonjugacija nastaje rano po obroku. U poremećajima ileuma, koji uzrokuju lošu apsorpciju žučnih kiselina i njihovu dekonjugaciju tek po prelasku u debelo crevo, zapazili smo da je porast brzine doze obično kasan — tek u 4. ili naj-

češće 6. času a krivulja pokazuje ushodni tip, što je razumljivo s obzirom na vreme potrebnno da žučne kiseline prispeju u debelo crevo. U slučajevima s poremećajima ileuma i ranim porastom brzine doze, naročito kod zračenih osoba, moguće je da on označava i dodatnu bakterijsku kontaminaciju proksimalnih delova tankog creva.

Ispitivanje aktivnosti stolice trebalo bi da ukáže na one slučajeve u kojima postoji poremećaj ileuma, malapsorpcija žučnih kiselina i njihovo povišeno izlučivanje stolicom. Prema rezultatima zdravih osoba utvrđena je granica normalnih vrednosti od 6.500 cpm/24 h. Patološka vrednost je nadjena kod jednog od 7 pacijenata sa raznim gastroenterološkim oboljenjima, dok su vrednosti kod osoba s iritabilnim kolonom čak bile značajno niže no kod zdravih osoba (Dapčević et al., 1978). Patološka aktivnost stolice nadjena je samo kod jednog od 13 pacijenata sa slepim vijugama i kod oko dve trećine (resekcija i zračenje ileuma) do četiri petine (M. Crohn) osoba s poremećajima ileuma, što se slaže s navodima iz literature da oko 2/3 osoba s poremećajima ileuma pokazuje patološku aktivnost stolice (Fromm et al., 1971). Aktivnost stolice je u lamblijazi i deficitu IgA bila normalna, a povišena kod jednog od dva pacijenta s celijačnom bolešću i obe osobe s brzim tranzitom, za što bi u prvom slučaju mogao da bude uzrok oštećenje ileuma a u drugom vrlo brza pasaža.

**Zaključak.** — Izdisajni test holil-glicinom- $^{14}\text{C}$  može korisno da posluži u dijagnostici poremećaja metabolizma žučnih kiselina u bakterijskoj kontaminaciji tankog creva i poremećajima ileuma. Merenje aktivnosti izdahnutog vazduha ( $^{14}\text{CO}_2$ ) i stolice ( $^{14}\text{C}$ ) dozvoljava da se ova stanja u 80 i više procenata dijagnostikuju.

#### S u m m a r y

#### CHOLYL-GLYCINE- $^{14}\text{C}$ BREATH TEST; EVALUATION OF DIAGNOSTIC VALUE

Diagnostic value of cheryl-glycine- $^{14}\text{C}$  breath test for altered bile acid metabolism in small intestinal bacterial contamination syn-

drome and ileal disorders (resection, irradiation and Crohn's disease) was assessed in 103 patients. Activity of exhaled air was measured 2, 4 and 6 hours after ingestion of  $5\ \mu\text{Ci}$  cheryl-glycine- $^{14}\text{C}$ , and 24 h stool activity determined. Dose rate ( $^{14}\text{C}$  dose /mmol  $\text{CO}_2 \times \text{BW kg}$ ) was abnormal in 88,9% of patients with blind loop syndrome and in 79,5% of patients with ileal disorders. These two pathological entities differed by an early rise (2 h) of breath activity in blind loop syndrome and a late one (6 h) in ileal disorders, and as well as by high stool activity incidence (14,3% : 69%). Activity of expired air may be abnormal in acute diarrhoea and carcinoma of the large intestine, and stool activity in coliac disease and in intestinal hurry.

#### L i t e r a t u r a

1. Dapčević, B., O. Popović, M. Andrejević, R. Novaković, D. Paligorić, S. Kovačević, and V. Vukčević: Breath test with cheryl-glycine- $^{14}\text{C}$  in patients with irritable colon, VI. World Congress of Gastroenterology — Madrid 1978. (Proceedings in press.)
2. Fromm H. and A. F. Hofmann: Breath test for altered bile-acid metabolism, *Lancet* 2, 621, 1971.
3. Fromm H., P. J. Thomas and A. F. Hofmann: Sensitivity and specificity in tests of distal ileal function: prospective comparison of bile acid and vitamin  $\text{B}_{12}$  absorption in ileal resection patients, *Gastroenterology* 64, 1077, 1973.
4. Fromm H. and A. F. Hofmann: The importance of bile acids in human disease, *Erg. Inn. Med. Kind.* 37, 143, 1975.
5. Gilat T., C. Levy-Gigy, Y. Peled: Bile salt deconjugation breath tests and the colonic flora (cor.) *Gastroenterology* 74, 332, 1978.
6. Hepner G. W.: Increased sensitivity of the cheryl-glycine breath test for detecting ileal dysfunction, *Gastroenterology* 68, 8, 1975.
7. James O. F. W., J. E. Agnew and I. A. D Bouchier: Assessment of the  $^{14}\text{C}$ -glucocholic acid breath test, *Brit. med. J.* 3, 191, 1973.
8. Newman A., J. Katsaris, B. S. Drasar, T. Smith and L. M. Blendis: In Proceedings of Second Symposium, Utilization of Radioisotopes in Gastroenterology, Cluj Romania 1973.
9. Parkin D. M., D. J. Cussons, P. Rooney, R. R. O'Moore, R. R. G. Warwick, I. W. Percy-Robb and D. J. C. Sherman: Evaluation of the »breath test« in the detection of bacterial colonization of the upper gastrointestinal tract, *Lancet* 2, 777, 1972.
10. Popović O., R. Novaković, D. Paligorić, M. Andrejević, B. Dapčević, Z. Savić: Izdisajni

test u poremećajima metabolizma žučnih soli, Med. istraž. 9 (suppl. 1), 47, 1976.

11. Popović O., V. Šobić, K. Milčić, D. Marinković, D. Paligorić, R. Novaković, N. Djordjević, M. Djordjević, V. Šaranović, Z. Tinjić, B. Dapčević i S. Kovačević: Dinamika poremećaja apsorpcije u pacijentkinja obolelih od karcinoma ženskih genitalnih organa lečenih radikalnom zračnom terapijom, Med. istraž. 1977 (u štampi).

12. Sherr H. P., Y. Sasaki, A. Newman, J. G. Benwell, H. N. Jr. Wagner, T. R. Hendrix: Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath-analysis technic, New Engl. J. Med. 285, 656, 1971.

Adresa autora: Dr. Obren Popović, Klinička bolnica grada Beograda, Baje Sekulića 172, 11000 Beograd.



## STUPANJ PERIFERNE KONVERZIJE TESTOSTERONA U ANDROGENE I ESTROGENE U HIRZUTIH BOLESNICA S POREMEĆAJEM MENSTRUALNOG CIKLUSA

Alač M., M. Petek, K. Banovac, M. Sekso

**Sadržaj:** U žena s hirutizmom povećanu koncentraciju plazmatskog testosteterona često ne prati povećana koncentracija estradiola. Autori su pokušali kod ovih bolesnica injiciranjem 7 alfa <sup>3</sup>H testosteterona utvrditi stupanj periferne pretvorbe testosteterona u estrogene, te stupanj ravnoteže s androstendionom u odnosu na poremećaj menstrualnog ciklusa.

U globalu nema razlike periferne konverzije testosteterona u estrogene u kontrolnoj grupi u odnosu na hirutizam.

U grupi bolesnica s regularnim i prolongiranim ciklusom periferna konverzija u estradiol je povišena, dok se u grupi s neregularnim ciklusom, koja je karakterizirana višim vrijednostima androgena u bazalnim uvjetima ne razlikuje od kontrolne grupe.

UDK 616.594.11:612.018

**Deskriptori:** hirutizam, testosteron, estradiol, menstruacijski poremećaji.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 383—388, 1978.

**Uvod.** — Poslednjih 20 godina predstavlja novi period izučavanja steroidogeneze uvodjenjem metode za odredjivanje steroidnih hormona u plazmi (Finkelstein et al 1961, Camacho et al 1963, Camacho et al 1964, Burger et al 1964, Eik Nes 1968, Tait et al 1964) te stvaranjem mogućnosti praćenja njihove biosinteze u živom organizmu (Lloyd et al 1971, Nilson et al 1970, Baird et al 1969, Kirshner et al 1971, Horton et al 1966, Gandy et al 1968, Aakvaag et al 1965) kao i u homogenizatima tkiva in vitro pomoću dodanih radioaktivno označenih <sup>3</sup>H i <sup>14</sup>C steroida (Sperlopf et al 1970, Richardson 1966, Jensen et al 1974, Fukunis et al 1975, Channing 1969, Savard et al 1965, Ryan et al 1965). Pojava hirutizma u žena bila je i ostala kako dijagnostički, tako i terapeutski vrlo složen problem.

Budući da je utvrđeno da je testosteron glavni nosilac androgenih osobina u žena (Kirshner et al 1972, Lloyd et al 1966, Deller et al 1965, Horton et al 1967, Ettinger et

al 1971) vršena su ispitivanja koncentracije u plazmi i mokraći (Kirshner et al 1972, Vermuellen et al 1971), vezanost na proteine plazme (Te BG) (Mercier-Bodard et al 1971) u smislu inaktivacije, ukupna proizvodnja hormona mjerenjem produkcijske rate i metaboličkog klirensa (Kirshner et al 1972, Mercier-Bodard et al 1970, Rivarola et al 1966, Bardim et al 1967, Sez et al 1971) kao i stvaranje u pojedinim organima de Jona et al 1974, Guraya 1973, Kirshner et al 1973, Fazekas et al 1973, Smals et al 1974).

Kako je kod većine žena sa hirutizmom poremećen menstrualni ciklus, a koncentracija estrogena u plazmi i urinu i periferni estrogenni efekt ne prate uvijek povećanu produkciju testosteterona kao prethodnika estradiola, željeli smo obraditi ovaj problem.

Cilj ovog rada je da ispita koliki je stupanj periferne pretvorbe testosteterona u estrogene hormone (estron i estradiol) u

hirzutih žena s regularnim ciklusom i menstrualnim poremećajima u odnosu na zdrave ispitanice.

**Materijal i metode.** — Odabrali smo 10 zdravih ispitanica za kontrolnu grupu i 32 hirzute žene, te ih razvrstali po grupama.

1. Kontrolna grupa od 10 ispitanica izabrana je iz polikliničkog materijala. Sačinjavale su je žene fertile djevojke od 18—35 godina života sa prosječnom starošću od 27 godina. Tjelesna težina ispitanica kretala se  $\pm 1,7$  kg od idealne tjelesne težine određene u odnosu na životnu dob i visinu u centimetrima prema tablicama Documenta Geigy 1960 (Geigy 1960).

Raspored dlakavosti i kvaliteta seksualnih dlaka bili su uredni. Menstrualni ciklus ovih žena bio je uredan u prosječnom trajanju 28—30 dana uz menstrualno krvarenje 3—6 dana.

2. Hirzute žene: ispitane su 32 bolesnice prosječne životne dobi 26 godina. Dobni raspon grupe bio je od 18—37 godina.

Na obradu su se javile zbog primijećene seksualne dlakavosti, a dijelom i zbog poremećaja menstrualnog ciklusa.

Tjelesna težina bolesnica kretala se  $\pm 2,4$  kg od idealne, samo 5 bolesnica od 32 imalo je tjelesnu težinu veću za 25% od idealne.

Menstrualni ciklus je bio uredan u 10 bolesnica sa prosječnim trajanjem 28—31 dan i krvarenjem od 3—6 dana.

Drugih 10 bolesnica imalo je produžen ciklus na 38—45 dana (prosječno 40), ali se periodicitet održavao.

U ostalih 12 bolesnica ciklus je bio potpuno neredovit s izostankom menstrualnog krvarenja od 2 mjeseca do godinu dana. Najčešći su amenoroični periodi bili 2—6 mjeseci.

U folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa zdravim ispitanicama i hirzutim ženama očuvanog menstrualnog ciklusa, kao i onim sa neregularnim krvarenjem, injicirali smo u 8 sati ujutru kao »bolus« i v. plastičnom špricom preko Millipore filtera 5 ccm oto-

pine 7-alfa-<sup>3</sup>H testosterona aktivnosti cca 60 uC. Uzroci krvi su se uzimali 60, 120 i 180 min nakon injiciranja iz druge ruke u heparinizirane epruvete od 40 ml. Plazma se separirala i smrzavala na  $-20^{\circ}$  C prije ekstrakcije.

Steroidni hormoni su se određivali metodom ekstrakcije, te odvajanjem pomoću tankoslojne kromatografije i Sephadex-kolone (LH-20). Metoda konverzije testosterona u androstendion izmešana je u cijelosti u referatu »Metoda određivanja konverzije testosterona u estrogene i androstendion (Petek, Alač, Sekso) (Bled, 1978).

Radioimunološkim metodama su određivani:

Estradiol (E<sub>2</sub>) (CEA-IRE-Sorin) metodom jednostrukog antitijela. Odvajanje vezanog od nevezanog dijela vršeno je pomoću aktivnog ugljena (Mattingley 1967).

Normalne vrijednosti za žene fertile djevojke u menstrualnom ciklusu: 7. dan — 56—162 pg/ml; 21. dan — 114—260 pg/ml.

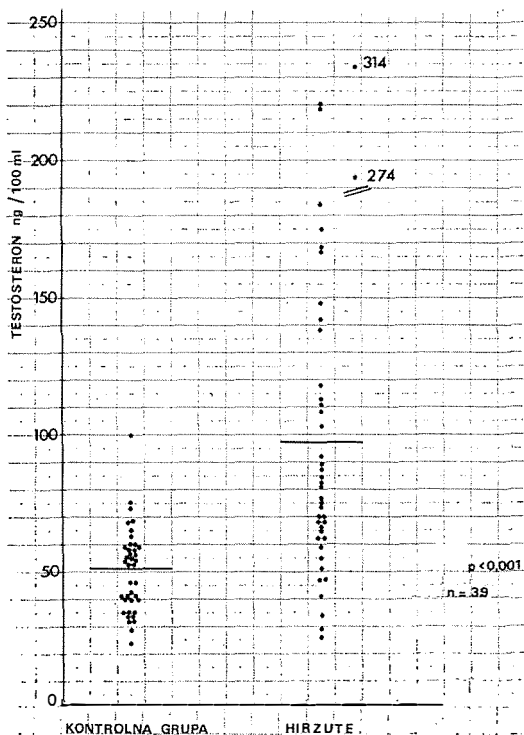
Testosteron (T) u plazmi ICN-Pharmaceuticals., (Portland, Oregon) određivan je metodom jednostrukih antitijela. Odvajanje je izvršeno pomoću zasićenog amonijevog sulfata. Normalna vrijednost za žene fertile djevojke od 34—73 ng/100 ml sa srednjom vrijednošću 51,06  $\pm$  15,5 ng/100 ml.

**Rezultati.** — Vrijednosti testosterona u grupi bolesnica s hirzutizmom su u nekim slučajevima osobito povišene u odnosu na kontrolnu grupu, dok se ponekad preklapaju s vrijednostima zdravih ispitanica (sl. 1).

Srednja vrijednost plazmatskog estradiola u kontrolnoj grupi 7. dana menstrualnog ciklusa iznosila je 56,40 pg/ml  $\pm$  22,04 (Sd) i 6,68 (Se), dok je u grupi hirzutih bolesnica bila veća sa znatnim raspršenjem vrijednosti: 102,37 pg/ml  $\pm$  46,66 (Sd) i 8,97 (Se).

Veličina aktivnosti testosterona u cpm/100 ml u toku konverzije prikazana je na tablici 1.

Rezultati u kontrolnoj grupi i u bolesnica sa hirzutizmom ne razlikuju se medju-



Slika 1 — Bazalne vrijednosti plazmatskog testosterona u hirzutih žena i kontrolnoj grupi

Figure 1 — Basal values of testosterone in women with hirsutism and control group

Ordinate: Testosterone ng/100 ml

Absissa: Control group, Hirsutism

sobno. Aktiviteti u 120 i 180-oj minuti ne pokazuju međjusobne signifikantne razlike, što govori za konstantnost konverzije u tom periodu.

Zbirne vrijednosti konverzije T u  $A_4$ ,  $E_1$  i  $E_2$  prikazane su na tablici 2. u kontrolnoj grupi i u hirzutizmu. Vidljivo je da nema signifikantne razlike medju grupama ni u jednom parametru.

Ako se usporede vrijednosti konverzije kontrolne grupe s onima u hirzutizmu, gdje su bolesnice podijeljene u grupe na

Kontrolna grupa		
Vrijeme u minutama		
	120	180
Sa	0,8686	0,8549
Se	0,0098	0,0010
n	9	9
$p > 0,05$		
Hirzutizam		
Vrijeme u minutama		
	120	180
Sa	0,8398	0,8464
Se	0,0125	0,0107
n	30	31
$p > 0,05$		

Tablica 1 — Veličina aktivnosti testosterona u cpm/100 ml u toku konverzije

Table 1 — Activity of testosterone during the conversion

1. Kontrolna grupa (n = 9)

1. Control group (n = 9)

	K	$\frac{TA_4}{tot}$	K	$\frac{TE_2}{tot}$	K	$\frac{TE_1}{tot}$
Sa		0,1210		0,0042		0,0060
Se $\pm$		0,0091		0,0020		0,0025
p		0,05		0,05		0,05

2. Hirzutizam (n = 30—31)

2. Hirsutism (n = 30—31)

	K	$\frac{TA_4}{tot}$	K	$\frac{TE_2}{tot}$	K	$\frac{TE_1}{tot}$
Sa		0,1432		0,0062		0,0100
Se $\pm$		0,0113		0,0026		0,0021
p		0,05		0,05		0,05

$P_{1,2} 0,05$  (za sve parametre i za sva vremena)

Tablica 2 — Komparativni prikaz zbirnih vrijednosti konverzije T u  $A_4$ ,  $E_1$  i  $E_2$  u kontrolnoj grupi i hirzutizmu

Table 2 — Comparative presentation of entire values of conversion of T,  $A_4$ ,  $E_1$ , and  $E_2$  in control group and in hirsutism as well

1. Kontrolna grupa (n = 9)

1. Control group (n = 9)

	K $\frac{TA_4}{\text{tot}}$	K $\frac{TE_1}{\text{tot}}$	K $\frac{TE_2}{\text{tot}}$
Sa	0,1210	0,0042	0,0060
Se $\pm$	0,0091	0,0020	0,0025
p	0,05	0,05	0,05

Hirzutizam  
Hirsutism

2. Regularni ciklus (n = 9—10)

2. Regular cycle (n = 9)

Sa	0,1449	0,0121	0,0110
Se $\pm$	0,0160	0,0070	0,0037
p	0,05		
p <sub>1, 2</sub>	0,05	0,05	0,01

3. Prolongirani ciklus (n = 9—10)

3. Prolonged cycle (n = 9—10)

	K $\frac{TA_4}{\text{tot}}$	K $\frac{TE_1}{\text{tot}}$	K $\frac{TE_2}{\text{tot}}$
Sa	0,1528	0,0066	0,0188
Se $\pm$	0,0300	0,0037	0,0037
P <sub>1, 3</sub>	0,05	0,05	0,01
P <sub>2, 3</sub>	0,05	0,05	0,05

4. Neregularni ciklus (n = 10—11)

4. Irregular cycle (n = 10—11)

Sa	0,1338	0,0010	0,0079
Se $\pm$	0,0144	0,0005	0,0023
P <sub>1, 4</sub>	0,05	0,05	0,05

Tablica 3 — Komparativni prikaz zbirnih vrijednosti konverzije T u A<sub>4</sub>, E<sub>1</sub> i E<sub>2</sub> u kontrolnoj grupi i grupama hirzutih bolesnica u odnosu na menstrualni ciklus

Table 3 — Comparative presentation of entire values of conversion of T, A<sub>4</sub>, E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> in control group and groups of hirsuted patients related to the menstrual cycle

temelju regularnosti odnosno neregularnosti menstruacijskog ciklusa, dobiju se rezultati kao na tablici 3. Konverzija testosterona u androstendion ne pokazuje signifikantne razlike prema kontrolnoj grupi dok je konverzija u estradiol nešto viša u bolesnica s regularnim i prolongiranim menstruacijskim ciklusom.

U bolesnica s neregularnim ciklusom, koje u bazalnim uvjetima imaju više vrijednosti testosterona u krvi, nema povišene vrijednosti u estrogene u odnosu na kontrolnu grupu.

**Diskusija.** — Još je pred 20 godina utvrđeno da postoji porast sekrecije estrogena nakon primjene testosterona u žena s odstranjenim nadbubrežnim žlijezdama i jajnicima (Fortherby 1975) ali je periferna produkcija estrogena iz C<sub>19</sub> prekursora dokazana tek 1969. godine po Mac Donald-u i suradnicima (Mac Donald et al 1969). Nakon toga je čitav niz istraživača ispitivao perifernu konverziju C<sub>19</sub> u C<sub>18</sub> steroide (Poortman et al 1971, Rizkallah et al 1975, Gordon et al 1975, Olivo et al 1973, Abraham et al 1973, Southren et al 1974, Fishman et al 1967, Longcope et al 1969).

1973. godine Olivo (Olivo et al 1973) sa suradnicima je pokazao da se periferna konverzija testosterona u estrogene razlikuje u žena i muškaraca, odnosno da je u oba spola vrlo niska.

Vrijednosti testosterona u plazmi naših odabranih ispitanica s hirzutizmom bile su izrazito povišene u odnosu na kontrolnu grupu, a vrijednosti estradiola gledano zbirno također znatno više (iako su kod nekih bile izrazito niske). Promatrajući veličine periferne konverzije testosterona u estradiol ne bismo mogli zaključiti da je utvrđena povećana koncentracija estradiola u plazmi nastala na ovaj način. Pojedinačno gledano prije bismo mogli zaključiti da postoji smanjena konverzija u estradiol u oko 50 % slučajeva. Ako usporimo bazalnu koncentraciju testosterona u hirzutih žena sa vrijednostima testosterona i normalnih muškaraca (koja je oko

3—7 puta veća), te uočimo koliko je male na periferna konverzija testosterona u estrogene u muškaraca (Olivo et al 1973) možemo smatrati da povećana koncentracija testosterona u hirsutih žena i ne može bitno mijenjati veličinu konverzije u estrogene. U svakom slučaju periferna konverzija testosterona u estradiol ne igra u hirsutih žena tako značajnu ulogu kao u muškaraca (Olivo et al 1973, Southren et al 1974, Fishman et al 1967, Longcope et al 1969).

Ako promatramo veličinu nastalih estrogena i androstendiona u ovisnosti o regularnosti menstrualnih ciklusa, vidimo da postoji signifikantna razlika između kontrolne grupe te grupa s regularnim i prolongiranim ciklusom, gdje su vrijednosti nastalog estradiola 2—3 puta više u odnosu na kontrolnu grupu. U grupi s neregularnim ciklusom nema signifikantne razlike prema kontrolnoj grupi, iako su u tih bolesnica vrijednosti testosterona u plazmi izrazito više od onih kontrolne grupe.

Mogli bismo možda zaključiti da u njih postoji kočenje periferne konverzije. Međutim, velike standardne pogreške u svim grupama govore da regularnost menstrualnih ciklusa nije povezana sa perifernom konverzijom u testosterona u estrogene.

### Summary

#### DEGREE OF PERIPHERAL CONVERSION OF TESTOSTERONE INTO ANDROGENES AND ESTROGENES IN WOMEN WITH HIRSUTISM AND IRREGULARITIES OF THE MENSTRUAL CYCLE

In women with hirsutism, increased amounts of plasma testosterone usually are not reflected in an increased estradiol level.

Some authors tried to find out the degree of peripheral conversion of testosterone to estrogens in these subjects, with the administration of 7- $\alpha$ -<sup>3</sup>H-testosterone, as well as the equilibration with androstendione, related to the irregularity of the menstrual cycle.

Generally, there appear no differences in the peripheral testosterone — estrogens conversion between the control group and the patients with hirsutism, respectively. Patients

with regular and prolonged cycle have been shown to have an intensive conversion to estradiol, while those with irregular cycle and characterised by somewhat higher values of androgens in the basal conditions, show no differences compared to the control group.

### Literatura

1. Aakvaag, A., and P. Fylling: *Acta Endocr. (Kbh)* 57: 447, 1965.
2. Abraham, G. E. and Z. H. Chakmakjian: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 581, 1973.
3. Baird, D., A. Uno, and J. C. Melby: *J. Endocr.* 45: 135, 1969.
4. Bardin, C. W., and B. M. Lipset: *J. Clin. Invest.* 46: 891, 1967.
5. Burger, H. G., J. R. Kent and A. E. Kellie: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24: 432, 1964.
6. Camacho, A., and C. J. Migeon: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23: 301, 1963.
7. Camacho, A., and C. J. Migeon: *J. Clin. Invest.* 43: 1083, 1964.
8. Channing, C. P.: *J. Endocr.* 45: 297, 1969.
9. Corvol, P. L., A., Chrambach, D., Rodbard, and C. W. Bardin: *J. Biol. Chem.* 246: 3435, 1971.
10. de Jong, F. H., D. T. Baird, and H. J. van der Molen: *Acta Endocr. (Kbh)* 77: 575, 1974.
11. Deller, J. J., L. C. Wegienka, N. T. Conte, J. M. Rosnier, and P. H. Forsham: *Ann Intern. Med.* 63: 369, 1965.
12. Eik Nes, K. B. U knjizi *Gas Phase chromatography of Steroids*, Eds. Eik Nes, K. B. and Horning, E. C., Springer Verlag, Berlin, 236, 1968.
13. Ettinger, B., V. K. Werder, G. C. The-naers, and P. H. Forsham: *Am. J. Med.* 51: 170, 1971.
14. Fazekas, A. G., and T. Sandor: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 582, 1973.
15. Finkelstein, M., E. Forchielli, and R. I. Dorfman: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21: 98, 1961.
16. Fishman, L. M., G. A. Sarfaty, H. Wilson, and Lipsett, Ciba Found. Collog. *Endocrinol.* 16: 156, 1967.
17. Forest, M. G., I. G. Ances, A. J. Tapper, and C. J. Migeon: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32: 417, 1971.
18. Fortherby, K. u knjizi: *Biochemistry of Steroid Hormones* ed by Mankin, H. L. J., Blackwell Scientific. Publication Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 4: 90, 1975.
19. Fukunis, H., H. Mickan. and J. Zander: *Acta Endocrinol. (Kbh)* 80: 138, 1975.
20. Gandy, H. M., and R. E. Peterson: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28: 949, 1968. Docu-

- menta Geigy — Wissenschaftliche Tabellen, 6 auflage, 1960.
21. Gordon, G. G., J. Olivo, F. Raffii, and A. L. Southren: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 1018, 1975.
22. Guraya, S. S.: *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.* 171: 21, 1973.
23. Horton, R., E. Romanoff, and R. Walker: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 1267, 1966.
24. Horton, R., and J. F. Tait: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 79, 1967.
25. Jensen, V., P. Carson, and N. Desphande: *J. Endocr.* 55: 311, 1972.
26. Kirshner, M. A., and I. B. Jacobs: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 199, 1971.
27. Kirshner, M. A., and C. W. Bardin: *Recent Progr. Hormone Res.* 21: 367, 1965.
28. Kirshner, M. A., Sinhamahapatra, I. R. Zucker, L. Loriaux, and E. Nieschland: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 183, 1973.
29. Lloyd, C. W., J. Labotsky, D. T. Baird, J. A. Mc Cracken, J. Weisz, M. Pupkin, J. Zanartu, and J. Puga: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32: 155, 1971.
30. Lloyd, C. W., J. Labotsky, E. J. Segre, T. Kobayashi, M. L. Taymor, and R. E. Ratt: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 26: 314, 1966.
31. Longcope, C., W. Widrich, and C. T. Sarvin: *Steroids.* 20: 439, 1972.
32. Mac Donald, P. C., R. P. Rombant, and P. V. Siiteri: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 1103, 1967.
- Mattingley, D., and C. Tyler: *Brit. Med. J.* 4: 394, 1967.
33. Mercier-Bodard, C., A. Alfsen, and E. E. Baulieu: *Acta Endocr. (Kbh)* 147: 204, 1970.
34. Olivo, J., J. Vittek, A. S. Southren, G. G. Gordon and F. Raffii: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 153, 1973.
35. Poortman, J., J. H. Thijssen, and F. Schwarz: *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.* 155: 79, 1971.
36. Richardson, G. S.: *New Engl. J. Med.* 274: 1121, 1966.
37. Rivarola, A. M., R. T. Singleton, and C. J. Migeon: *J. Clin. Invest.* 46: 2095, 1967.
38. Rizkallah, T. H., H. M. M. Towell, and W. G. Keley: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 1045, 1975.
39. Ryan, K. J., and O. W. Smith: *Recent Progr. Hormone Res.* 21: 367, 1965.
40. Saez, J. M., M. G. Forest, A. M. Morera, and J. Bertrand: *The Journal of Clinical Investigation.* 51: 1226, 1972.
41. Savard, K. u knjizi: *The Ovary*, ed by Mack, H. C. T. Springfield III, 10, 1968.
42. Smals, A. G. H., W. C. P. Kloppenborg, and T. J. Benraad: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 608, 1974.
43. Southren, A. S., J. Olivo, G. G. Gordon, J. Vittek, J. Brener, and F. Raffii: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 208, 1974.
44. Sperloff, L., and P. W. Ramwell: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 345, 1970.
45. Tait, J. F., and S. Burstein: *The Hormones.* New York Academic. V: 441, 1964.
46. Vermuellen, A., T. Stoica, and L. Verdonck: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 759, 1971.
47. Wilson, J. D., and R. E. Gloyna: *Rec. Progr. Horm. Res.* 26: 309, 1970.
48. Yates, J., and N. Desphande: *J. Endocr.* 60: 27, 1974.

Adresa autora: Dr. Alač M., Klinička bolnica »Dr. M. Stojanović«, 41000 Zagreb.

## SINDROM SMANJENE TIREOIDNE REZERVE POSLE LEČENJA HIPERTIREOZE RADIOAKTIVNIM JODOM

Paunković N., O. Pavlović, R. Paunović

**Sadržaj:** Izvršeno je ispitivanje tireoidne rezerve kod 71 bolesnika lečenog od hipertireoze radioaktivnim jodom, trenutno eutireoidnog, i kod 30 eutireoidnih osoba kontrolne grupe. Testiranje je obavljeno izvođenjem stimulacionih testova pomoću TSH i TRH. Procenjena je verodostojnost ovih testova. Stimulacioni TSH test dao je 81 % odgovarajućih rezultata, a TRH test 91 %. Od 71 ispitanog bolesnika, kod 10 je dokazano da imaju smanjenu tireoidnu rezervu. Autori smatraju da ova stanja treba smatrati za subkliničku hipotireozu, i posebno ističu da može da se javi u bolesnika lečenih zbog toksičnog adenoma radioaktivnim jodom.

UDK 616.441-008.61-085:546.15

**Deskriptori:** hipertireoidizam, terapija, jod radioizotopi, štitnjača funkcioni testii.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 389—393, 1978.

**Uvod.** — Smanjena tireoidna rezerva je označena kao »stanje u kome je preostalo tkivo tireoideje sposobno da odražava normalan prijem jodida i nivo PBI u serumu, jer to izvršava pod maksimalnom endogenom stimulacijom TSH, dok je nesposobno da odgovori na dodatnu stimulaciju« (Jefferies et al., 1956). Ovo stanje ograničene tireoidne funkcije zapaženo je u dela bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom ili obostranom subtotalnom tireoidektomijom, od autoimunog tireoiditisa, ili retko u bolesnika sa difuznom ili nodoznom strumom (Querido et al., 1950; Jefferies et al., 1956; Hobbs et al., 1963; Taunton et al., 1965; Fowler et al., 1970; Slingerland et al., 1972; Toft et al., 1974).

Klinički značaj pomenutog stanja je različito tumačen. Postojala su mišljenja da se radi o prolaznoj fazi ka recidivu hipertireoze, ka hipotireozu, ili o stacionarnom stanju bez većeg kliničkog značaja (Jefferies et al., 1956).

Testiranje tireoidne rezerve postalo je pouzdanije uvođenjem testa stimulacije »thyreotropin-releasing hormonom« (Evered et al., 1972; Gordin et al., 1974; Hershman et al., 1974).

Poslednjih godina i mi se bavimo ispitivanjem tireoidne rezerve bolesnika lečenih radiojodom. U ovom saopštenju prikazujemo analizu nekih testova za ispitivanje tireoidne rezerve, kao i neke parametre koje smo odredjivali u grupi bolesnika lečenih od hipertireoze radioaktivnim jodom.

**Metoda.** — Radi ispitivanja tireoidne rezerve formirali smo dve grupe: jednu od 30 eutireoidnih osoba sa ili bez strume (kontrolna grupa), i drugu od 71 bolesnika lečenog od hipertireoze radioaktivnim jodom, a u toku ispitivanja uglavnom klinički eutireoidnog. Kontrola grupa je podeljena u tri podgrupe od po 10 osoba i u njih je primenjeno sledeće testiranje: test stimulacije sa  $3 \times 10$  I. J. bovino

TSH (Ambinon Organom); test stimulacije sa  $2 \times 10$  I. J. TSH; i TRH test sa 200 mikrograma sintetskog TRH (Relefact Hoechst).

Kod stimulacionog TSH testa kao pozitivan odgovor računat je porast 24-časovne fiksacije  $^{131}\text{J}$  za više od 35 %. Kod TRH testa praćen je porast endogenog TSH. Kao normalan računat je porast između 3 i 30 mikro jedinica na ml, meren 30 min. od aplikacije stimulacione doze TRH. Ispod ovih vrednosti test je kvalifikovan kao negativan, a između navedenog opsega kao hipernormalan (Gorin et al., 1974; Paunković 1977). Pošto između rezultata stimulacionih testova sa dve, odnosno tri doze TSH, u kontrolnoj grupi nije bilo razlike (Paunković 1977), u ispitivanoj skupini je korišćeno testiranje sa dve doze TSH.

Struktura bolesnika lečenih radiojodom bila je: toksična difuzna struma 24, toksična nodozna struma 13 i toksični adenom 34 bolesnika. Od aplikacije poslednje terapijske doze radiojoda do testiranja prošlo je 6 meseci do 8 godina. Testirani su samo oni bolesnici koji su na osnovu koncentracije tireoidnih hormona u serumu i kliničkog utiska smatrani za eutireoidne ili granične. Koncentracije tireoidnih hormona i TSH određivane su radioimunološkim postupkom, kompletna reagenasa firme Hoechst.

Verodostojnost testova stimulacije (TSH i TRH test) procenjavana je na osnovu kliničke slike, koncentracije tireoidnih hormona i tireotropina, praćenja evolucije tireoidnog statusa u toku više meseci, uz često obnavljanje testova.

**Rezultati.** — Rezultate testiranja tireoidne rezerve u kontrolnoj grupi objavili smo ranije (Paunković, 1977).

U osoba obe grupe analizirali smo 80 stimulacionih TSH testova procenjujući njihovu verodostojnost opisanim postupkom (tabela 1).

Na isti način smo izvršili procenu verodostojnosti rezultata TRH testa u 88 ispitivanih osoba (tabela 2).

Odgov- varijajući Cor- responding	Lažno pozit. False posit.	Lažno negat. False negat.	Nepouzđ. Unreliab.	Svega Total
65 (81 %)	1	8	6	80

Table 1 — Procena rezultata stimulacionog TSH testa

Table 1 — Evaluation of results of TSH stimulating test

Odgov- varijajući Cor- responding	Lažno pozit. False posit.	Lažno negat. False negat.	Nepouzđ. Unreliab.	Svega Total
81 (92 %)	1	6	1	88

Tabela 2 — Procena rezultata TRH testa

Table 2 — Evaluation of results of TRH test

Rezultate TRH testa u grupi od 71 bolesnika lečenog radiojodom prikazujemo na grafikonu 1.

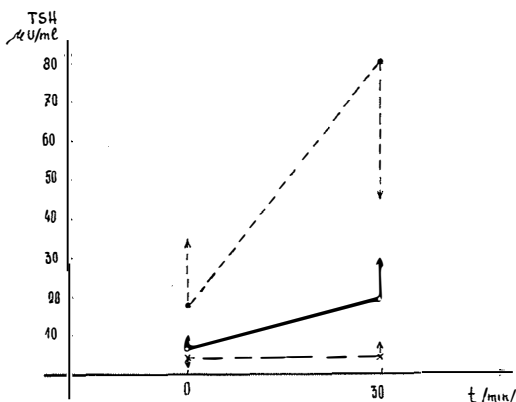
U grupi ispitivanih bolesnika analizirali smo i parametre: korelaciju bazalnih koncentracija  $T_3$  i TSH, kao i  $T_4$  i TSH; korelaciju bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH testa (grafikon 2), i odnos bazalnih koncentracija  $T_4$  i  $T_3$ .

U grupi od 40 klinički eutireoidnih osoba lečenih predhodno radioaktivnim jodom, od kojih su neke imale značajno povišene vrednosti TSH, statistički nije značajna linearna korelacija za koncentracije  $T_3$  i TSH ( $r = -0,26$ ;  $p$  veće od 0,05). U istih bolesnika korelacija između koncentracije  $T_4$  i TSH je značajnija ( $r = -0,42$ ;  $p$  manja od 0,05).

Korelacija između bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH testa izvedenog u 28 bolesnika sa normalnim ili hipernormalnim testom visoko je značajna ( $r = 0,83$ ;  $p$  manje od 0,001) (grafikon 2).

Upoređivan je odnos bazalnih koncentracija  $T_4$  i  $T_3$  u 52 bolesnika lečena radio-





Sl. 1 — Rezultati TRH testa u bolesnika lečenih radiojodom

- — — — ○ bolesnici sa normalnim TSH odgovorom na TRH
- × — — — × bolesnici sa negativnim TSH odgovorom na TRH
- — — — ● bolesnici sa prekomernim TSH odgovorom na TRH

Bazalna koncentracija TSH u grupi sa normalnim odgovorom je  $6,7 \mu\text{U/ml} \pm 3,2 \mu\text{U/ml}$  (S. D.)

Maksimalna koncentracija TSH nakon TRH je  $20,8 \mu\text{U/ml} \pm 8,9 \mu\text{U/ml}$  (S. D.)

Fig. 1 — Results of TRH test in patients treated by radioiodine

- — — — ○ patients with normal TSH response to TRH
- × — — — × patients with negative TSH response to TRH
- — — — ● patients with exaggerated TSH response to TRH

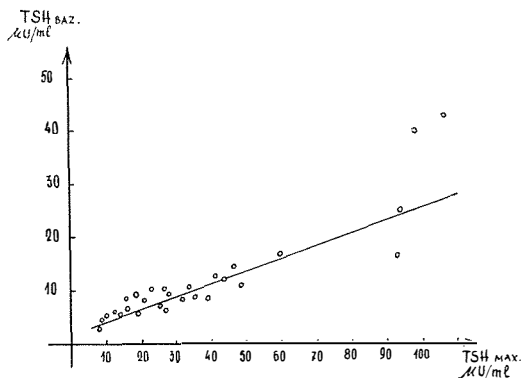
Basal TSH concentration in group with normal response is  $6,7 \mu\text{U/ml} \pm 3,2 \mu\text{U/ml}$  (S. D.)

Maximal TSH concentration after TRH is  $20,8 \mu\text{U/ml} \pm 8,9 \mu\text{U/ml}$  (S. D.)

jodom. Ova grupa je podeljena u podgrupu sa normalnim TRH testom (28 bolesnika), sa negativnim (15 bolesnika) i hipernormalnim (9 bolesnika) testom. Rezultati su prikazani na tabeli 3.

Na kraju navodimo podatke o bolesnicima u kojih testiranje ukazuje na smanjenu tireoidnu rezervu (tabela 4).

**Diskusija.** — Upoznati sa ispitivanjima tireoidne rezerve testovima stimulacije tireotropinom, određivanjem endogenog



Sl. 2 — Korelacija bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH testa u 28 eutireoidnih osoba predhodno lečenih sa  $^{131}\text{I}$   
Fig. 2 — Correlation between basal and maximal serum TSH concentrations in the course of TRH test in 28 euthyroid persons previously treated by  $^{131}\text{I}$

Normalan test	Negativan test	Hipernormalan test
Normal test	Negative test	Hypernormal test
$T_4/T_3$	$T_4/T_3$	$T_4/T_3$
69,8	57,2	73,5

Tabela 3 —  $T_4/T_3$  odnos u bolesnika sa normalnim (28), negativnim (15) i hipernormalnim (9) TRH testom

Tabela 3 —  $T_4/T_3$  relation in patients with normal (28), negative (15) and hypernormal (9) TRH test

TSH, izvodjenjem TRH testa, a koje smo već citirali, kao i sa prvim rezultatima određivanja koncentracije TRH u nekim tireoidnim obolenjima (Mitsuma et al., 1976), a i na osnovu naših ispitivanja, pokušaćemo da obrazložimo naše mišljenje u vezi pristupa pomenutom problemu i o njegovom kliničkom značaju.

Funkcionalni model stimulacije štitaste žlezde egzogenim tireotropinom ne izgleda nam podesan iz više razloga: ne daje dovoljan broj pouzdanih podataka (oko 80% u našem radu); kao osnovu koristi nefizio-

Br No	Dg Dg	Vreme od Th (god) Time after treat. (yr)	Bazalne vrednosti hormona Basal hormone values			Testovi Tests	
			T <sub>3</sub> ng % <sub>0</sub>	T <sub>4</sub> µg % <sub>0</sub>	TSH µU/ml	TSH	TRH
1. M. Based.		6,0	90	6,0	43	negat.	hyper.
2. M. Based.		1,5	90	5,4	100	negat.	hyper.
3. M. Based.		1,5	130	6,5	6	negat.	hyper.
4. S. n. tox.		2,5	130	7,8	11	negat.	hyper.
5. S. n. tox.		4,0	80	3,8	80	negat.	hyper.
6. Ad. tox.		3,0	88	4,2	100	negat.	hyper.
7. Ad. tox.		2,0	140	6,5	50	negat.	hyper.
8. Ad. tox.		1,5	105	6,8	25	negat.	hyper.
9. Ad. tox.		1,0	120	7,0	8	—	hyper.
10. Ad. tox.		1,5	160	6,0	6	negat.	hyper.

Tabela 4 — Podaci o bolesnicima sa smanjenom tireoidnom rezervom

Table 4 — Data of patients with low thyroid reserve

loški mehanizam (stimulaciju ledirane štitnjače), a uz to nosi sa sobom rizik pojave anafilaktičkih reakcija. Takodje nam ne izgleda pogodna definicija »smanjene tireoidne rezerve« (Jefferies et al., 1956).

Po našem shvatanju »smanjena tireoidna rezerva« je blaga insuficijencija tireoidne sekrecije. Koncentracije njenih hormona u serumu u tom stanju su još dovoljne za eumetabolizam, ali nedovoljne za supresiju nadredjenih centara. Izgleda nam logično da pretpostavimo da evolucija ka hipotireozu protiče kroz sledeće »faze«: prvu, u kojoj su koncentracije tireoidnih hormona u serumu dovoljne za eumetabolizam i supresiju sekrecije TSH, ali nedovoljne za supresiju sekrecije TRH, i drugu fazu u kojoj koncentracije tireoidnih hormona mogu da zadovolje metaboličke potrebe, ali više ne mogu da suprimiraju ni sekreciju TSH. Obe ove faze zajedno odgovarale bi supkliničkoj hipotireozu, i moguće ih je razlikovati odredjivanjem koncentracija TSH i TRH u serumu. Dok ne bude dostupnije odredjivanje koncentracije endogenog TRH, možemo se u »prvoj fazi« koristiti TRH testom, koji će pokazivati hipernormalan porast TSH uz normalne bazalne vrednosti ovog hormona. Naravno, u »drugoj fazi« će već biti povišene i bazalne koncentracije TSH u serumu, uz još uvek normalne ili granične vrednosti tireoidnih hormona.

Odredjivanjem koncentracije tireoidnih hormona i TSH, kao i izvođenjem TRH testa, detektovali smo supkliničku hipotireozu u 10 od 71 bolesnika lečenog radioaktivnim jodom. Polovina od ovog broja su bolesnici lečeni zbog toksičnog adenoma.

Kretanje koncentracija tireoidnih hormona i TSH u ovom ispitivanju ne pokazuje očekivanu korelaciju. U grupi od 40 bolesnika beznačajna je korelacija trijodotironina i TSH, dok je korelacija između tiroksina i TSH značajnija. Ovaj podatak nije u saglasnosti sa mišljenjima da se supresija sekrecije TSH obavlja uglavnom trijodotironinom (Shenkman et al., 1972). Slično se odnosi i na mišljenje da štitasta žlezda posle lečenja radiojodom pretežno sekretuje trijodotironin (Sterling et al., 1971). Grupa koju smo mi testirali ne pokazuje značajne razlike u T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> odnosu u podređenu sa eutireoidnim osobama, dok takodje nema razlike između bolesnika sa normalnim TRH testom i onih sa »smanjenom tireoidnom rezervom«.

S druge srtane, između bazalnih i maksimalnih koncentracija TSH u toku TRH testa postoji visoko značajna linearna korelacija, što je u saglasnosti sa podacima iz literature (Jensen et al., 1972).

**Zaključak.** — Prikazali smo neke rezultate ispitivanja funkcije štitaste žlezde bolesnika lečenih radiojodom sa ciljem dokazivanja »smanjene tireoidne rezerve«.

Smatramo da je detekciju ovog stanja za sada najadekvatnije određivanje koncentracije tireoidnih hormona i vršenje TRH testa, uz praćenje porasta koncentracije tireoidnih hormona i vršenje TRH testa, uz praćenje porasta koncentracije TSH u serumu. Mogućnost određivanja koncentracije TRH u serumu verovatno će zaminiti TRH test u ovom ispitivanju.

Medjusobne relacije tireoidnih hormona, TSH i TRH treba dalje ispitivati radi tačnijeg razumevanja mehanizma povratne sprege, uz kritičko sagledavanje i proveravanje do sada poznatih podataka.

### Summary

#### SYNDROME OF THE DIMINISHED THYROID RESERVE FOLLOWING TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM BY RADIOACTIVE IODINE

Thyroid reserve was studied in 71 patients with hyperthyroidism treated by means of radioactive iodine, actually euthyroid, and in 30 euthyroid controls. The investigation covered TSH and TRH stimulation tests. The reliability of the above tests was estimated. TSH stimulation tests yielded 81% and TRH stimulation test 91% of appropriate results. Diminished thyroid reserve was assessed in 10 of the total of 71 subjects examined. The authors consider this condition to be subclinical hypothyroidism and point to the possible onset of this disorder in patients subjected to radioactive iodine therapy for toxic adenoma.

### Literatura

1. Evered D. C., B. J. Ormston, T. Bird, P. Smith and R. Hall: The identification of the grades of hypothyroidism, *Israel J. Med. Sci.* 11, 1862, 1972.
2. Evered D. C. and R. Hall: Raised plasma TSH levels in thyrotoxic patients treated with iodine 131, *Lancet*, 2, 963, 1973.
3. Fowler P., J. Swale and H. Andrews: Lypcholesterolaemia in borderline hypothyroidism. Stage of premyxoedema, *Lancet*, 5, 488, 1970.
4. Fowler P., H. Ikram and S. Banim: Raised plasma T. S. H. levels in thyrotoxic patients treated with iodine 131, *Lancet*, 6, 801, 1973.

5. Gordin A., P. Saarinen, R. Pelkonen and B. Lamberg: Serum thyrotropin and the response to thyrotropin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism, *Acta Endocrinol.* 75, 274, 1974.

6. Hersman M. J.: Clinical application of thyrotropin-releasing hormone, *New Engl. J. of Med.* 18, 886, 1974.

7. Hobbs J., Bayliss and N. MacLagan: The routine use of I-132 in the diagnosis of thyroid disease, *Lancet*, 1, 8, 1963.

8. Jensen S. E. and J. Weeke: Evaluation of the TRH stimulation test: The influence of the circadian TSH rhythm, *Israel J. Med. Sci.* 8, 1895, 1972.

9. Jefferies W., L. Kelly, R. Levy, G. Coope and R. Proutry: The significance of low thyroid reserve, *J. Clin. Endocrinol.* 16, 1438, 1956.

10. Mitsuma T., Y. Hirooka and N. Noriyuki: Radioimmunoassay of thyrotropin releasing hormone in human serum and its clinical application, *Acta Endocrinol.* 83, 225, 1976.

11. Paunković N.: Ispitivanje funkcione tireoidne rezerve bolesnika od hipertireoze lečenih radioaktivnim jodom, *Doktorska disertacija*, Beograd, 1977.

12. Querido A. and J. Stanbury: The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism, *J. Clin. Endocrinol.* 10, 1192, 1950.

13. Shenkman L., T. Mitsuma and C. Hollander: Methods for detection of incipient primary hypothyroidism: a comparative study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 1074, 1973.

14. Shenkman L., T. Mitsuma and C. Hollander: Rapid inhibition of pituitary responsiveness to TRH by physiologic doses of T<sub>3</sub>, *Israel J. Med. Sci.* 11, 1885, 1972.

15. Slingerland D., J. Hersman, E. Dell and B. Burrows: Thyrotropin and PBI in treated hyperthyroid, *J. Clin. Endocrinol.* 6, 912, 1972.

16. Sterling K., M. Brenner, E. Newman, W. Odell and D. Bellabarba: The significance of triiodothyronin (T<sub>3</sub>) in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33, 729, 1971.

17. Taunton O., H. McDaniel and J. Pittman: Standardization of TSH testing, *J. Clin. Endocrinol.* 25, 266, 1965.

18. Toft A., W. Hunter, W. Irvine and J. Seth: Serum F. T. I. and T. S. H. in iodine-131 treated hyperthyroidism, *Lancet*, 22, 1284, 1974.

Adresa autora: Dr. N. Paunković, Služba za nuklearnu medicinu, Medicinski centar Zaječar, 19000 Zaječar.



*Elektromedicina*

LJUBLJANA, KOMENSKEGA 12

TELEFON 310-444 — TELEX 31640 YU ELMED

#### PROIZVAJA

- rtg aprate in same generatorje (do 125 KV in 300 mA)
- priključne naprave za rtg aparate in pribor (Negatoskopi, sušilne in prodajalne omare, pulti za razvijanje filmov, zaščite itd.)

#### SERVISIRA IN VRŠI MONTAŽE

- domačih in tujih aparatov v jamstveni dobi in izven nje

#### VRŠI VSE UVOZNE IN ZASTOPNIŠKE POSLE

(dobavlja rezervne dele iz konsignacijskega skadišča)

---

## SUPRESIONI TEST KAO KONTROLNI I PROGNOСТИČKI TEST U LIJEČENJU HIPERTIREOZE

Smoje J., C. Margetić

**Sadržaj:** U retrospektivnoj studiji evaluirali smo vrijednost supresionog testa kao kontrolnog i prognostičkog testa u toku liječenja grupe od 186 hipertireoidnih bolesnika, u periodu od 1969. godine do 1977. godine. Nakon 6 mjeseci kombinirane terapije tireostatikom (karbimazolom) i preparatom tireoidnih hormona, pozitivnu supresiju (fiksacija  $^{131}\text{J}$  manja od 8%) postiže 25,8% bolesnika, nakon jedne godine 41,9% bolesnika sa supresibilnom štitnjačom, 2/3 bolesnika ulazi u trajniju remisiju, dok 1/3 ulazi ponovo u recidiv. Nakon ukidanja sve terapije na kontrolu nakon prosječno 20,6 mjeseci dolazi 31 eutireoidan pacijent iz grupe od 52 supresibilna bolesnika koji su ušli u trajniju remisiju.

UDK 616.441-008.61-85

**Deskriptori:** hipertireoidizam, terapija, karbimazol, štitnjača hormoni, štitnjača funkcioni testi.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 395—399, 1978

**Uvod.** — Nakon završenog dvogodišnjeg liječenja karbimazolom kod grupe bolesnika s Gravesovom bolesti Cassidy (Cassidy, 1965.) je ustanovio da pozitivni supresioni test na kraju terapije ima dobro prognostičko značenje. Na temelju njegovih opservacija Aleksander (Alexander et al., 1966) uvodi 20-minutni test fiksacije s  $^{132}\text{J}$  kojeg izvode u toku kombinirane kontinuirane terapije karbimazolom i trijodtironinom i pokušavaju dobiti odgovor na pitanje: kakovo je prognostičko značenje supresionog testa u toku terapije hipertireoze i koje je optimalno trajanje terapije karbimazolom.

U Centru za bolesti štitnjače Odjela za nuklearnu medicinu Opće bolnice u Osijeku uvodimo 1969. godine supresioni test (Margetić, 1970.) kao rutinski test u kontroli kontinuiranog medikamentnog liječenja hipertireoze. Za varijantu 10-minutnog testa fiksacije  $^{131}\text{J}$  (Thomas et al., 1960.) se odlučujemo zbog velike frekvencije isklju-

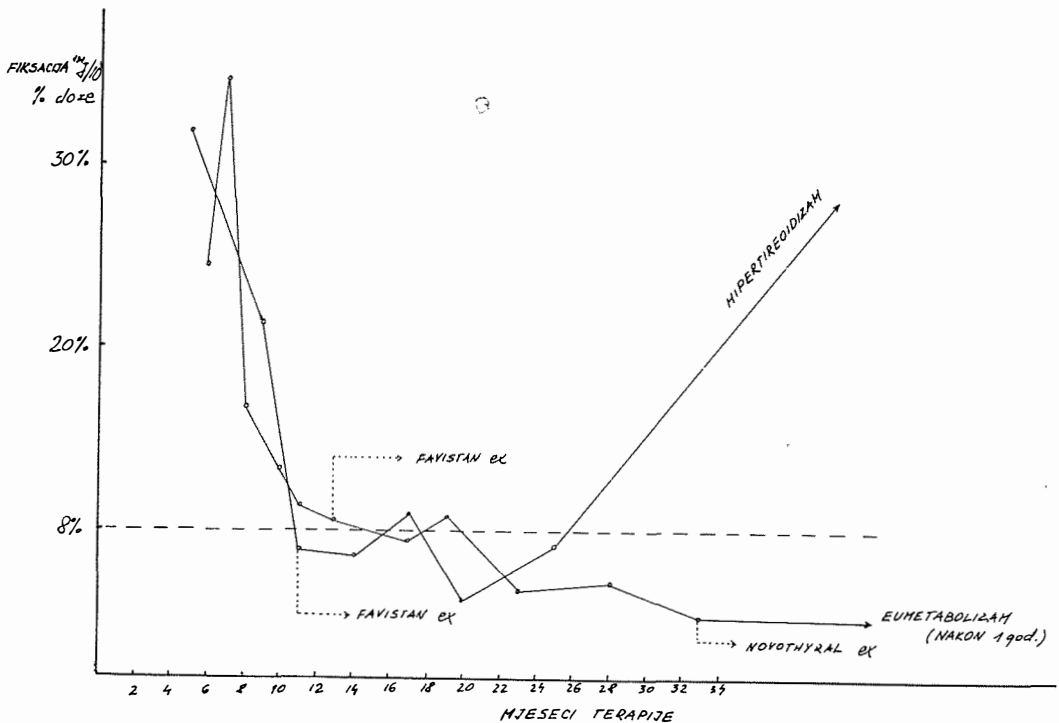
čivo ambulantno praćenih bolesnika i uvjerenja da je jednako indikativan kao i 20-minutni test. U retrospektivnoj studiji evaluiramo vrijednost testa u rutinskom ambulantom tretmanu bolesnika oboljelih od hipertireoze.

**Materijal i metode.** — U Centru za bolesti štitnjače u periodu od kraja 1969. god. do sredine 1977. godine liječeno je oko 750 hipertireoidnih bolesnika. Prikazujemo selekcioniranu grupu od 186 hipertireoidnih bolesnika iz tog perioda kod kojih je kontinuirano u toku liječenja, u jedno ili dvomjesečnim razmacima kontrolirana vrijednost 10 min. fiksacije  $^{131}\text{J}$ . U grupi liječenih bolesnika prosječne starosti 36,1 godina, od kojih je 15 muškaraca, svi su imali hipertireozu s difuznom strumom, ili bez strume, s ili bez očnih simptoma. Dijagnoza hipertireoze postavljena je uobičajenim radioizotopnim testovima i kliničkim pregledom. Bolesnike smo liječili po nešto mo-

dificiranoj Aleksanderovoj shemi (Margetić, 1970.). Kod postignutog pozitivnog supresionog testa iz terapije se ukida Favistan, a nastavlja se supresija preparatom tireoidnih hormona (Thybon, odnosno Thyral, odnosno Novothyral) uz dalje praćenje vrijednosti hormona, kliničke slike i supresionog testa. 10-minutni test fiksacije izvodimo s  $10 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$  kontinuiranim mjerenjem akumulacije od 5. do 15. min., a iz konstruirane krivulje određujemo vrijednost 10. minute. Granice normale testa, odnosno supresija je pozitivna kod vrijednosti manje od 8% doze. Prvo mjerenje fiksacije  $^{131}\text{J}$  kod pojedinog bolesnika obično se vrši nakon 2 mjeseca liječenja, odnosno mjesec dana nakon uvođenja u terapiju preparata tireoidnih hormona.

**Rezultati.** — Intermitentne kontrole 10. min. fiksacije  $^{131}\text{J}$  su kod pojedinih bolesnika trajale u prosjeku 11,5 mjeseci sa širokim rasponom od 6 do 66 mjeseci (sl. 1).

Kao period koji je relevantan za ocjenu kliničke slike, uspjeha terapije, odnosno izvođenje prognostičkih zaključaka, uzeli smo vrijeme od 6 do 8 mjeseci i 10—14 mjes. nakon početka liječenja. U periodu od 6—8 mjes. nakon početka liječenja 48 bolesnika (25,8%) postižu pozitivnu supresiju prosječne vrijednosti 6,8% doze ( $\pm 1,3$  SD). U periodu od 10—14 mjeseci nakon početka terapije pozitivnu supresiju postiže 78 bolesnika (41,9%) s identičnim prosječnim postotkom fiksacije  $^{131}\text{J}$  od 6,8% doze ( $\pm 1,2$  SD).



Slika 1 — Prikaz praćenja supresionog testa kod dviju bolesnica; kod jedne postignuto izlječenje

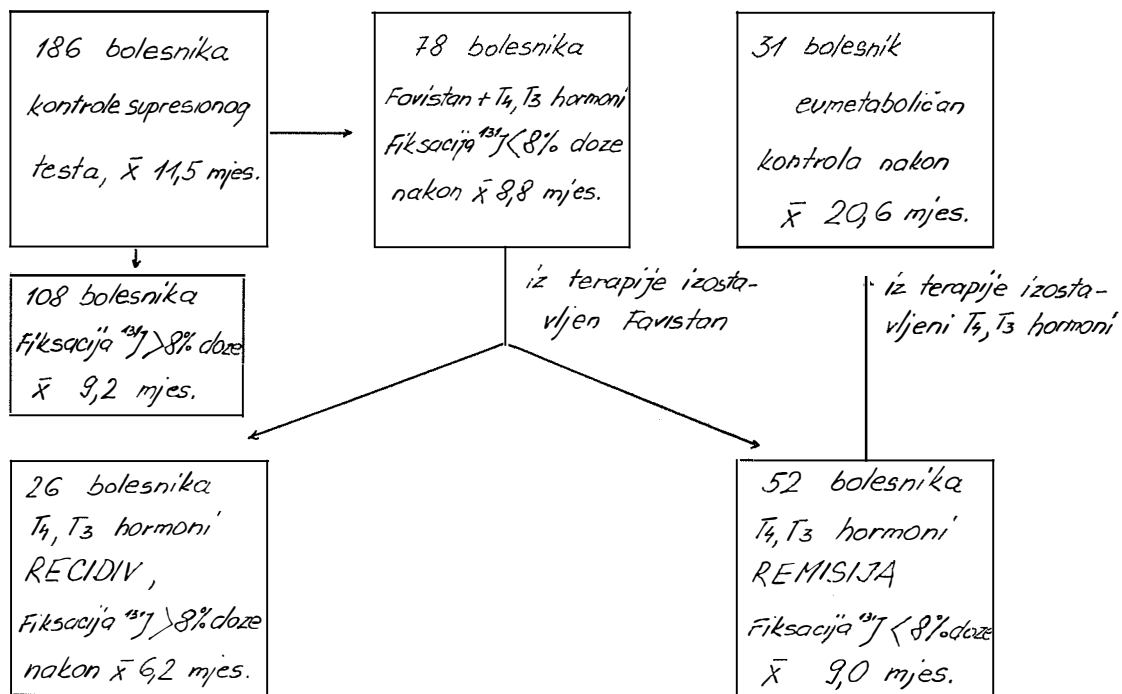
Fig. 1 — Follow up of supression test in two patients; in one of them is sanation obtained

Kod ostalih 108 bolesnika u toku liječenja vrijednost 10. min. fiksacije  $^{131}\text{J}$  se nikada ne spušta ispod 8% doze. U posebno zanimljivoj grupi od 78 bolesnika koji postižu pozitivnu supresiju nakon u prosjeku 8,8 mjes. liječenja Favistanom i preparatom tireoidnih hormona, nakon ukidanja Favistana i nastavljene supresije tireoidnim hormonima, opet se formiraju dvije grupe bolesnika. Manja, od 26 bolesnika kod koje nakon prosječnog trajanja terapije preparatom tireoidnih hormona od 6,2 mjes. dolazi do porasta postotka fiksacije  $^{131}\text{J}$ , te znakova recidiva bolesti. Veća grupa od 52 bolesnika ulazi u trajniju remisiju. Iz grupe bolesnika s trajnijom remisijom a koja čini 28,2% od sveukupnog broja bolesnika, na kontrolu nakon dužeg perioda (u prosjeku 20,6 mjes.), poslije uki-

danja sve terapije dolazi 31 pacijent kod kojih klinički i testovima nalazimo eutireoidnu situaciju (sl. 2).

Posebno izdvajamo grupu od 15 bolesnika mlađih od 20 godina. Samo 3 postižu pozitivnu supresiju i ostaju na terapiji tireoidnim hormonima, da bi kod dvije došlo do recidiva. Samo jedna pacijentica ulazi u trajniju remisiju, te je eutireoidna godinu dana nakon ukidanja sve terapije. Ostalih 14 bolesnika su operirane.

Interesantna je grupa od 10 pacijenata kod kojih dolazi do recidiva bolesti nakon prosječno 6,6 godina, a koji su prije konzervativno tretirani u drugim ustanovama. U periodu od 6—8 mjes. nakon ponovno uvedene konzervativne terapije, samo jedan bolesnik postiže pozitivnu supresiju.



Slika 2 — Bolesnici koji nakon postignute pozitivne supresije ulaze u recidiv, trajniju remisiju, bivaju izliječeni

Fig. 2 — The patients which after achievement of positive suppression came back in relapse, in lasting remission, sanation obtained

**Diskusija.** — Rezultati naše studije razlikuju se, odnosno djelomično poklapaju s rezultatima iz literature.

Nakon 6 mjes. tretmana 25,8 % naših bolesnika postiže supresiju, da bi se taj broj nakon godinu dana značajno povećao na 41,9 %, što se ne slaže s podacima Aleksandera (Alexander et al., 1967, 1970.). Smatramo da je 6 mjesečni period bitno manje relevantan od jednogodišnjeg za ocjenu uspjeha terapije. Nakon godinu dana imamo nešto manji broj supresibilnih pacijenata u odnosu na podatke Aleksandera i Hakenberga (Alexander et al., 1970, Hackenberg et al., 1972.).

Iz grupe supresibilnih bolesnika, 1/3 bolesnika nakon prosječno 6,2 mjes. terapije tireoidnim hormonima ulazi u recidiv što je identično rezultatima Aleksandera (Alexander et al., 1970.). Ti bolesnici su nakon recidiva tretirani agresivnijom terapijom. Međutim 5 bolesnika koji vrlo disciplinirano uzimaju lijekove i redovno dolaze na kontrole, nakon relapsa ponovno podvrgavaju režimu karbimazola i preparatu tireoidnih hormona. Svi postižu resupresiju, te nakon ponovnog ukidanja Favistana, troje ostaje eutireoidno, kod dvoje dolazi do ponovnog recidiva. Aleksander (Alexander et al., 1970.) navodi primjer 16 takovih bolesnika s relapsom, od kojih, ponovnim uvodjenjem karbimazola 14 postaje resupresibilnim.

Meklarti (McLarty et al., 1971.) referira interesantnu grupu od 5 bolesnika koji nakon odredjenog perioda supresibilnosti i uz terapiju trijodtironinom ulaze u recidiv. Međutim, nastavlja terapiju trijodtironinom bez obzira na skok nivoa hormona i negativnu supresiju, svih 5 bolesnika nakon odredjenog vremena postaje ponovo supresibilnim i eutireoidnim. Nemamo iskustva s takovim načinom liječenja, kod spomenutih naših bolesnika smo kod recidiva uvodili Favistan.

Ovdje bi ujedno komentirali 10 naših bolesnika koji su započeli tretmanom u drugim ustanovama, a k nama se javili s recidivom bolesti nakon dugog perioda re-

misije od prosječno 6,6 godina. Obzirom na tok bolesti, pretpostavljamo da pripadaju grupi supresibilnih bolesnika, no pri ponovnom uobičajenom režimu karbimazola i preparata tireoidnih hormona, samo jedan nakon 6 mjeseci biva supresibilnim. Veliki značaj pridajemo grupi od 31 eutireoidnih bolesnika koji se nakon ukidanja sve terapije javljaju na kontrolu nakon prosječno 20,6 mjeseci. Taj broj premašuje podatke Hakenberga (Hackenberg, 1973.). Uz to što ambulantno-dispanzerski tretman bolesnika opterećuje hospitalne kapacitete, smatramo da takav tretman odgaja i navikava pacijente na redovne kontrole. Pozitivna je posljedica takovog rada odaziv na kontrole znatnog broja praktično zdravih pacijenata.

Nismo u literaturi našli podatke o praćenju pacijenata mlađih od 20 godina. Na temelju naših iskustava smatramo da su šanse konzervativnog izlječenja tog uzrasta minimalne (1 : 15). Obzirom da se najčešće radi o bolesnicima sa školskim obavezama, mislimo da ne treba gubiti vrijeme čekajući efekte konzervativnog tretmana. Naš je stav kratko smiriti bolest i tražiti shodan termin za operativni zahvat.

**Zaključak.** — Smatramo da supresioni test ima vrlo dobru vrijednost pri rutinskom ambulatnom praćenju bolesnika, pri odluci kada iz terapije isključiti tireostatik, ima i prognostičku vrijednost obzirom da iz grupe supresibilnih bolesnika 2/3 ulazi u trajniju remisiju. Smatramo da bolesnike treba konzervativno tretirati godinu dana prije odluke o eventualnoj agresivnijoj terapiji. Kod mladih bolesnika suptotalna resekcija štitnjače je terapija izbora.

#### S u m m a r y

#### SUPPRESSION TEST AS CONTROL AND PROGNOSTIC TEST IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM

The supression test used as control and prognostic test has been evaluated retrospectively after treating 186 patients with hyperthyroidism from 1969 to 1977. After 6 months of



combined carbimazole and thyroid hormones treatment, positive suppression (uptake less than 8 %/o dosis) is achieved by 25,8 %/o of the patients, after a year's treatment by 41,9 %/o. Two thirds of the suppressed patients enter a longer remission, while one third relapses again. After stopping treatment a control visit reveals that there are after 20,6 months at the average 31 euthyroid patients from the group of 52 suppressive patients with lasting remission.

#### Literatura

1. Alexander W. D., R. McG. Harden, J. Shimmins: Thyroidal suppression by triiodothyronine as a guide to duration of treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. *The Lancet*, November 12, 1041, 1966.
2. Alexander W. D., R. McG. Harden, J. Shimmins, D. McLarty, P. McGill: Treatment of thyrotoxicosis based on thyroidal suppressibility. *The Lancet*, September 30, 681, 1967.
3. Alexander W. D., D. G. McLarty, J. Robertson, J. Shimmins, B. E. W. Brownlie, R. McG. Harden, and A. R. Patel: Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocr.*, 30—540, 1970.
4. Cassidy E. Carl: Use of a thyroid suppression test as a guide to prognosis of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J. Clin. Endocr.*, 25, 155, 1965.

5. Hackenberg K., K. R. Schneider, D. Reinwein: Über die Supprimierbarkeit der Schilddrüse während der medikamentösen Hyperthyreosebehandlung. *Dtsch. Med. Wschr.* 97, 1264, 1972.

6. Hackenberg K.: Prognostische Möglichkeiten der medikamentösen Hyperthyreosetherapie. H. Schleusener und B. Weinheimer, Schilddrüse 1973, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974., 229.

7. Margetić C.: Supresioni test u kontroli liječenja hipertireoze favistanom, II stručni sastanak internista Hrvatske, Osijek, posebni otisak, 1970.

8. McLarty D. G., W. D. Alexander, R. McG. Harden, J. Robertson: Self-limiting episodes of recurrent thyrotoxicosis. *The Lancet*, January 2, 6, 1971.

9. Thomas D., M. B. Oddie, J. Myhill: A diagnostic radioiodine uptake test in patients receiving antithyroid drugs. *J. Clin. Endocr.*, 20, 1601, 1960.

Adresa autora: Dr. Juraj Smoje, liječnik, Osijek, Opatijska 58.

KLINIKA ZA NUKLEARNU MEDICINU I ONKOLOGIJU  
KLINIČKA BOLNICA »DR MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB

UNIVERSITÄT STRAHLENKLINIK HEIDELBERG — W. GERMANY

**USPOREDBA DEKONVOLUCIJE RENOGRAMA I VRIJEDNOSTI  
BUBREŽNOG KLIRENSA**

Žigman M., D. Lange

Zadnjih godina objavljeno je više radova o dekonvoluciji renograma. U toku je rad na vrednovanju metode dekonvolucije putem zajedničkog programa više evropskih klinika na većem uzorku ispitanika. Postoje dva matematička pristupa: jedan je dekonvolucija analitičkog oblika krivulje, a drugi dekonvolucija numeričkih podataka.

Mi smo koristili ovaj drugi način i u tu svrhu pripremili smo fortranski program pomoću kojeg smo računali vrijednosti odgovarajućeg broja točaka dekonvolucije krivulje, te vrijednosti minimalnog, srednjeg i maksimalnog vremena transtubularne pasaže RH.

Opisujemo rezultate kod 100 pacijenata koji su prvom polovinom 1978. godine radili radioizotopnu pretragu bubrega s  $^{123}\text{I}$  i  $^{131}\text{I}$  hipuranom u Odjelu za Nuklearnu medicinu u Heidelbergu.

Utjecaj pijelonske retencije na vrijednosti dobivene rekonvolucijom renograma indicirao je u odredjenim slučajevima odvojenu dekonvoluciju krivulje nad bubrežnim parenhimom i pijelonom.

Ističemo prednost upotrebe  $^{123}\text{I}$  hipurana obzirom na mogućnost primjene znatno višeg aktiviteta, što omogućava bolju statističku obradu. Uspoređivanjem vrijednosti bubrežnog klirensa radjenog s hipuranom i vrijednosti parametara dekonvolucije našli smo zadovoljavajuću korelaciju. Kombinacijom nekoliko parametara pokušali smo poboljšati reproducibilitet metode obzirom na utjecaj diureze.

Kvantitativna ocjena renograma putem dekonvolucije omogućava ocjenu ukupne bubrežne funkcije i daje mogućnost preciz-

nije ocjene transtubularne pasaže radioizotopa u ovom slučaju RH.

COMPARISON OF RENOGRAM  
DECONVOLUTION AND THE VALUES  
OF RENAL CLEARANCE

In the recent years several works on the renogram deconvolution have been published. The assessment of deconvolution method on a large number of patients is in progress through a programme of coordination of several clinics in Europe. There are two mathematical approaches to the problem: the deconvolution of the analytical shape of the curve, and the deconvolution of numerical data.

We have used the latter and the prepared Fortran programme in order to calculate the values of a corresponding number of points of the deconvolution curve, as well as the values of minimum, mean and maximum tubular transit time of radiohippuran.

In this work we are discussing the results and obtained from 100 patients examined by  $^{123}\text{I}$  Hippuran at the Department of Nuclear Medicine in Heidelberg in the first half of 1978. The effect of pyelon retention on the results obtained by renogram deconvolution indicates separate curve deconvolution over parenchyme and pyelon in a certain number of cases.

It should be pointed out that the advantage of the use of  $^{123}\text{I}$  Hippuran lies in a considerably higher activity which enables better statistical data processing.

Comparison of the values of renal clearance by means of Hippuran and of the values of deconvolution parameters has shown satisfactory correlation. By combining several parameters we have tried to improve the reproducibility of the method with regard to diuresis.

Quantitative evaluation of the renogram by means of deconvolution gives us the possibility to evaluate the total kidney function as well as a more precise estimation of tubular transit time of radioisotope, i. e. radiohippuran.

INSTITUTE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE,  
PRAGUE — CZECHOSLOVAKIA

### THE SIGNIFICANCE OF DYNAMIC SCINTIGRAPHY IN POSTOPERATIVE COURSE OF RENAL TRANSPLANTS

Oppelt A., K. Slíž, V. Martínek, J. Jirka and B. Vavrejn

The Institute for clinical and experimental medicine in Prague acts as the coordinating center for Intertransplant, which is the international COMECON organization for the transplantation programme. Up to now nearly 200 renal transplantations have been performed. In 90 patients the postoperative function of the graft has been studied by means of repeated investigations of dynamic scintigraphy.

A scintillation camera Pho/Gamma III. interfaced to the Scintigraphic Data Analyser HP 5407 with mass memory (disc) was used. A rapid bolus injection of sodium  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate is followed by intravenous administration of sodium  $^{131}\text{I}$ -hippurate. In this way it is possible to study the distribution of perfusion, tubular transport and urological affections of the graft.

Dynamic scintigraphy is a noninvasive method and for this reason it is suitable

especially for studies in those patients in whom other diagnostic methods can not be performed without risk. Often it is a guide in choosing special methods.

In postoperative complications the diagnostic value of sequential scintigraphy is essential for proving alterations of the upper and lower urinary tract, especially the urinary leakage. In lesions of tubular transport (parenchymal damage) regional defects of inflammatory and noninflammatory origin may often be seen. The distribution of perfusion after bolus injection of sodium pertechnetate is helpful in recognizing occlusion of major or minor arteries. Studies of both functions, perfusion and tubular transport of hippuran may contribute to the differentiation between acute tubular necrosis and renal transplant rejection. This distinction is possible in more severe alterations of the small arteries.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO  
KLINIČNI CENTER, LJUBLJANA

### FUNKCIJSKE PREISKAVE HEPATOBILIARNEGA SISTEMA IN DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA HOLESTAZE Z $^{99m}\text{Tc}$ HIDA

Fettich J., J. Šušteršič, U. Fonda, B. Varl

Avtorji so izvedli sekvenčno scintigrafijo hepatobiliarnega sistema z  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA na seriji 28 bolnikov. Preiskovancem so aplicirali 2—5 mCi  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA in zasledovali prehod radioindikatorja z gama kamero Picker Dyna IV, ter zbirali podatke na računalniški sistem HP 5407 v histogram modu. Z računalniškim odštevanjem posa-

meznih scintigramov, značilnih za parenhimsko in biliarno fazo izločanja radioindikatorja so prikazali žolčevode.

Računalnik je kreiral časovne krivulje radioaktivnosti nad srcem, jetrnim parenhimom, jetrnim hilusom, duodenumom ter nad levo ledvico. Krivulje so avtorji poskusili kvantificirati z določanjem časa do

maksimalne radioaktivnosti ( $t_0-t_{max}$ ) ter naklonom descendentnega dela krivulje ( $t_{max}-t_1/2$ ).

Glede na obliko krivulje nad jetrnim parenhimom in hilusom, ter s pomočjo sekvenčnih scintigramov so razdelili bolnike v pet skupin:

skupina A: zdrav hepatobiliarni sistem

skupina B: inkompletna intrahepatalna holestaza z blažjo okvaro parenhima

skupina C: inkompletna ekstrahepatalna holestaza z blažjo okvaro parenhima

skupina D: inkompletna ekstrahepatalna holestaza s hujšo okvaro parenhima

skupina E: kompletna holestaza.

Pri zadnji skupini ločitev med intra- in ekstrahepatalno holestazo ni bila možna. Pri inkompletni holestazi preiskava omogoča razlikovanje med intra- in ekstrahepatalno holestazo, kar je avtorje predvsem zanimalo zaradi možnosti kirurške terapije.

Skupina Group	Parenhim/Parenchyma		Hilus/Bile ducts	
	'max $x \pm s$ (min)	'max <sup>-1</sup> 1/2 $x \pm s$ (min)	'max $x \pm s$ (min)	'max <sup>-1</sup> 1/2 $x \pm s$ (min)
A	8,7 ± 2,0	19,1 ± 5,2	15,8 ± 4,6	22,2 ± 5,8
B	16,0 ± 4,7	> 30*	20,3 ± 6,4	> 15*
C	13,8 ± 3,3	21,8 ± 7,4	25,5 ± 13,5	> 15*
D	19,7 ± 7,5	> 15*	36,3 ± 5,5	> 15*
E	11,0 ± 5,3	> 15*	22,0 ± 13,1	> 15*

\* Akumulacijski tip krivulje radioaktivnosti

\* Time function of accumulation type

Tabela 1 — Parametri krivulj radioaktivnosti nad jetrnim parenhimom in hilusom pri različnih oblikah holestaze

Table 1 — Parameters of time functions over liver parenchyma and over bile ducts in different types of cholestasis

#### FUNCTIONAL TEST OF HEPATOBIILIARY SYSTEM AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHOLESTASIS WITH <sup>99m</sup>Tc HIDA

Authors made a sequential scintigraphic study of hepatobiliary system with <sup>99m</sup>Tc HIDA in 28 patients. 2—5 mCi of <sup>99m</sup>Tc HIDA was applied parenterally, the kinetics of radiopharmaceutical was followed by gamma scintillation camera (Picker Dyna IV) and data were accumulated by HP 5407 computer system in histogram mode.

By computerised subtraction of scintigrams typical for parenchyma and biliary phase of excretion of the radiopharmaceutical it was possible to present bile ducts.

The computer created time functions of radioactivity above the heart, liver parenchyma bile ducts, duodenum, and left kidney. Effort was made to quantificate the time function by determination of maximal radioactivity time

( $t_0-t_{max}$ ) and slope of the descending part of the function ( $t_{max}-t_1/2$ ). According to the form of the time functions above liver parenchyma and above bile ducts, and according to sequential scintigrams they could differentiate patients into five groups:

- group A: normal hepatobiliary function
- group B: incomplete intrahepatic cholestasis
- group C: incomplete extrahepatic cholestasis with slight impairment of parenchyma
- group D: incomplete extrahepatic cholestasis with important impairment of parenchyma
- group E: complete cholestasis

In the last group differentiation between intra- and extrahepatic cholestasis was not possible. In the case of incomplete cholestasis the authors were able to distinguish intra- and extrahepatic cholestasis, which was their main interest because of the possibility of surgical therapy.

DEPT. OF NUCLEAR MEDICINE  
UNIVERSITÀ CATTOLICA SACRO CUORE, ROMA — ITALY

## COMPARTMENTAL ANALYSIS OF HEPATOCYTE FUNCTION IN SOME LIVER DISEASES

Galli G., L. Troncone, C. L. Maini, A. Catino

The compartmental analysis of the excretory kinetics of radiotracers eliminated through bile—both exogenous (dyes and other organic anions) and endogenous (bilirubin, biliary acids) — has not attained widespread use in clinical practice.

This is basically due to two drawbacks: first, there are still some uncertainties about the metabolic behaviour of some of these substances (a challenge to the theoretical basis of any compartmental model); second, some of the proposed models are so complex that the determination of their parameters is both difficult and unreliable on clinical grounds. The simpler and more practicable models are concerned with substances (like Indocyanin Green and Rose Bengal) which are excreted but not metabolized by the hepatocyte, do not exchange with extraplasmatic spaces and are excreted by biliary route only.

The authors have, thus, determined the transfer constants of  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal for a two-compartment mamillary model in several liver diseases. The following con-

clusions may be drawn from the results obtained:

A — Transfer parameters can indeed help the clinician in the diagnosis, and in the differential diagnosis, of some liver diseases by determining the physiopathology of the situation. Discriminating functions — taking into account the transfer parameters with or without other pertinent laboratory data — have proved quite useful.

B — Functional radiotracer studies should not be intended for the primary diagnosis in cholestatic jaundice, but should be rather used in the assessment of the hepatocyte's function impairment, secondary or not to the cholestasis.

C — Functional parameters can be easily determined simultaneously with dynamic liver-cholecystoscintigraphy by a computer assisted gamma camera.

D — New  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tagged hepatobiliary radiopharmaceutical (such as pyridoxylidenglutamate, HIDA etc.) are very well suited to morphodynamic scintigraphy, but are unfortunately unsuitable for quantitative functional studies.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO,  
KLINIČNI CENTER, LJUBLJANA

### POSKUS RAZLIKOVANJA MED KOMPLETNO EKSTRA- IN INTRAHEPATALNO HOLESTAZO S POMOČJO OCENE PRIZADETOSTI PARENHIMA

Fonda U., J. Fettich

Na Kliniki za nuklearno medicino v Ljubljani smo v zadnjem letu izvedli preiskavo hepatobiliarnega sistema z  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  HIDA štiridesetim preiskovancem. Pri ne-

katerih bolnikih poleg kopičenja v jetrih opazimo, da se radiofarmacevtik kopiči tudi v ledvicah. Iz znanih podatkov o kompletnosti biliarne in urinske poti iz-

ločanja  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA vemo, da čimbolj je jetrni parenhim okvarjen, tem večji del radiofarmacevtika se izloča skozi ledvice.

Stopnjo okvarjenosti jetrnega parenhima ocenjujemo s pomočjo izračunavanja krivulje indeksov.

$$\text{Krivulja indeksov} = \frac{\text{krivulja aktivnosti jeter}}{\text{krivulja aktivnosti ledvic}}$$

Na posterju so prikazane tipične krivulje aktivnosti nad ledvicami in jetri, ter tipične izračunane krivulje indeksov pri posameznih kategorijah holestaze.

S funkcijsko preiskavo hepatobiliarnega sistema z  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA uspemo holestazo diferencirati v štiri kategorije:

- normalna funkcija hepatobiliarnega sistema
- delna ekstrahepatalna holestaza
- delna intrahepatalna holestaza
- popolna holestaza.

Poseben poudarek pri tem raziskovanju je dan četrti kategoriji, to je popolni holestazi, kjer pričakujemo, da bomo s kvantifikacijo okvare parenhima uspeli dodatno razlikovati popolno ekstrahepatalno holestazo (zgodnja popolna ekstrahepatalna holestaza) od holestaze s primarno ali posledično prizadetostjo parenhima.

#### A DIFFERENTIATION TEST BETWEEN EXTRA- AND INTRAHEPATIC CHOLESTASIS BY MEANS OF ESTIMATION OF LIVER PARENCHYMA IMPAIRMENT

The functional test of hepatobiliary system with  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA was performed in 40 patients on the Clinic for Nuclear Medicine in Ljubljana last year. The observation showed

that with some patients besides accumulation in liver the radiopharmaceutical also accumulates in kidneys. From data about complementarity of biliar and urinary  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA secretion, it is known that the more the liver parenchyma is impaired the greater part of radiopharmaceutical is secreted through kidneys. The level of liver parenchyma impairment is estimated by means of calculation of function of indexes:

$$\text{function of indexes} = \frac{\text{function of liver activity}}{\text{function of kidney activity}}$$

The poster illustrates the typical functions of activity above liver and kidneys, as well as typical calculated function of indexes at different categories of cholestasis.

With functional test of hepatobiliary system with  $^{99m}\text{Tc}$  HIDA it was possible to make a differentiation of cholestasis into four categories:

- normal function of hepatobiliary system
- incomplete extrahepatal cholestasis
- incomplete intrahepatal cholestasis
- complete cholestasis

Special emphasis at this research is given to the fourth category, i. e. complete cholestasis, where it is expected, that by means of determination of liver parenchyma impairment we shall be able to make an additional distinction between complete extrahepatal cholestasis (early complete extrahepatal cholestasis and complete cholestasis with primary or secondary parenchyma impairment).

MEDICINSKI FAKULTET, BEOGRAD  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD

## DINAMIKA $^{99m}\text{Tc}$ PERTEHNETATA U ETIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI EKSPANZIVNIH INTRAKRANIJALNIH PROCESA

Lukić V., R. Spaić

### Summary

#### $^{99m}\text{Tc}$ -PERTECHNETATE DYNAMICS IN ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS

Ispitivana je dinamika prvog protoka i procesa difuzije  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetata kod ranih ekspanzivnih intrakranijalnih procesa. Cilj ispitivanja je otkrivanje prisustva karakterističnih promena prvog protoka i dinamike difuzije, koje bi ukazivale na prirodu tumora.

Analizovani su histogrami prvog prolaza radioaktivnog »bolusa« kroz tumor i odgovarajući region suprotne hemisfere, kao i kroz susedne delove mozga, koji nisu obuhvaćeni tumorom. Zatim je praćena dinamika difuzije  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetata u tumoru. Kvantitativni rezultati su korelirani sa scintigramima mozga.

Ispitivanjem su obuhvaćeni: meningeomi (5), metastaze (9), arteriovenske malformacije i aneurizme (2), maligni gliomi (3) i drugi žarišni procesi (3). Nadjene su karakteristike prvog protoka i dinamika difuzije na osnovu kojih se može postaviti etiološka dijagnoza u slučajevima meningeoma, metastaza, kao i arteriovenskih malformacija i aneurizmi. U slučajevima glioblastoma i neneoplastičnih lezija etiološka dijagnoza nije tako jasna.

The subjects of our study was the dynamics of the first transit and of the diffusion process of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechetate in various brain tumors. The aim of the study was to discover the presence of characteristic changes of the first transit and of the diffusion dynamics which would point to the nature of the tumor.

We analysed histograms of the first transit of radioactive »bolus« through the tumor and through the equivalent region of the opposite hemisphere, as well as through surrounding parts of brain which were not affected by tumor. Then we traced the dynamics of  $^{99m}\text{Tc}$  pertechetate diffusion into the tumor. Quantitative data were correlated with brain scintigrams.

Our study included: menigeomas (5), metastases (9), arteriovenous malformations and aneurysmas (2), glioblastomas (3) and other focal lesions (3). Characteristics of the first transit and of the diffusion dynamics enabled a positive etiological diagnosis in ther arteriovenous malformations and aneurysmas as well as in the meningeomas and metastases, while in the cases of glioblastomas and various nonneoplastic lesions etiological diagnosis is not so clear.

ISTITUTO DI MEDICINA NUCLEARE  
UNIVERSITÀ CATTOLICA SACRO CUORE, ROMA — ITALY

#### $^{99m}\text{Tc}$ -PERTECHNETATE DYNAMIC STUDIES OF SALIVARY GLAND DISEASES

De Rossi G., L. C. Maini, C. Focacci

Functional studies of salivary glands were performed after i. v. administration of 3 mCi  $^{99m}\text{TcO}_4$  i. v. Sequential scintiphotos were taken by a 11.5x0.5 in crystal Anger scintillation camera with a pin-hole

collimator and with an exposure time of 120s each, from 2 to 42 min at 50 and 60 min too; simultaneously the data were collected on magnetic tape in 2 min frames. 22 minutes after the administration of the

radioactive compound, 0.25 mg carbaminoylcholine chloride was given s. c., immediately an intense sialorrhea followed. The stored data were then recalled from the magnetic tape and on the displayed scan four »areas of interest« were selected corresponding to the parotid and submandibular glands; the computer then determined four counts/time (functional) curves. In normal conditions after an initial steep rise of radioactivity in the perfusional phase (1<sup>st</sup> segment) the concentration of <sup>99m</sup>Tc O<sub>4</sub> increased steadily until the 22<sup>nd</sup> minute (2<sup>nd</sup> segment). Rather immediately after the administration of carbaminoylcholine chloride the curves rapidly decline (3<sup>rd</sup> segment). Acute inflammation (18 cases) gave functional curves characterized by a high initial glandular radioactivity, probably caused by hyperemia, an above-normal accumulation of <sup>99m</sup>Tc O<sub>4</sub> and a delayed discharge of radioactivity from the gland after stimulation. Chronic inflammation (37 cases) showed a slow and reduced accumulation of radioactivity and a delayed and often incomplete response to the excretory stimulus. A markedly diminished uptake of the radioisotope was seen in Sjögren's syndrome (3 cases) and in severe xerostomia of 6 diabetic patients as well. Calculi (6 cases), when the excretory obstacle was complete, showed a »flat« but high 3<sup>rd</sup> segment with a various pattern of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> segment owing to the

degree of concomitant inflammation. In some facial paralyses »a frigore« (14 cases) a difference between the two submandibular curves of 20% or more and an incomplete and delayed discharge of radioactivity indicated an unfavourable evolution and thus the necessity of surgical decompression of the intra-petrous tract of the nerve. 25 patients were studied before and after external or interstitial radiotherapy on tumours of the larynx, hypopharynx, tonsil, etc., i. e. when an irradiation of salivary glands with functional impairment is often inevitable. A varying glandular sensibility was observed, owing to the radiation dose, the size and number of the fields, etc., but an important datum deserves to be pointed out in severe xerostomia many patients complaints seemed, in our experience, due prevalently to the involvement of oral cavity and its little salivary glands. As far as cysts (2 cases), systemic diseases (6 cases) and malignant tumours (13 cases) are concerned, functional curves showed no diagnostically significant patterns. The radiosotopic methods are, in our opinion, an indispensable diagnostic aid and at present a study on salivary gland diseases cannot be complete without their contribution. They can be moreover very useful to follow up therapeutic results in inflammatory diseases, because the examination is easily and harmlessly repeatable.

ZAVOD ZA ENDOKRINOLOGIJU, DIJABETES I BOLESTI  
METABOLIZMA

KLINIČKE BOLNICE »Dr. M. STOJANOVIĆ«, ZAGREB

### METODA ODREĐIVANJA KONVERZIJE TESTOSTERONA U ESTROGENE I ANDROSTENDION

Petek M., M. Alač, M. Sekso

Autori su prikazali vlastitu metodu određivanja periferne konverzije testosterona u androstendion, estradiol i estrol. Da bi odredili stupanj konverzije služili su se 7-alfa <sup>3</sup>H testosteronom aktivnosti cca 60/

mikro C, kojeg su injicirali kao »bolus« i. v., a očekivane steroide su određivali iz krvi nakon 120 i 180 min. Određivanje se vršilo postupkom ekstrakcije i razdvajanjem pomoću TCT i Sephadex kolone.



Brojenje je vršeno u Tri Carb Liquid Scintillation Spectrometer Packard.

Vrijeme mjerenja u 120 i 180-oj minuti je izabrano na temelju vlastitog proračuna. Metoda je brza i jednostavna i izbjegava preračunavije klirensa i produkcione rate kojom su se služili Olivo i Southren pri sličnim mjerenjima.

#### METHOD FOR DETERMINATION OF TESTOSTERON CONVERSION TO ESTROGENS AND ANDROSTENDIONE

The authors present a own method for the determination of peripheral conversion of te-

stosteron in androstendione, oestradiol and oestrol. For the measurement of the conversion degree they used 7-alpha <sup>3</sup>H testosterone with the activity of approximately 60/micro C, which was injected as a »bolus« i. v. The steroids were determined in the peripheral blood after 120 and 180 min. The measurement was performed by extraction and separation on TCT and Sephadex columns. Tri Carb Liquid Scintillation Spectrometer »Packard« was used for counting.

The time of measurement in 120. and 180. min. was chosen on the basis of own calculation of clearance and production rate, which were used by Olivo and Southren in similar measurements.

BEILINSON MEDICAL CENTER, TEL-AVIV UNIVERSITY  
SACKLER SCHOOL OF MEDICINE — ISRAEL

### THE PARADOXIC SUPPRESSION TEST IN AUTONOMOUSLY FUNCTIONING THYROID LESIONS (THE RADIOIODINE »STEAL« PHENOMENON)

Lewitus Z., J. Rechnic

Autonomously functioning thyroid lesions (AFTL) are discrete structures in the thyroid gland, supposedly functioning independently from pituitary stimulation and unrelated to that of the remaining extranodular thyroid tissue. Their diagnosis is based on the typical scan picture and on the non-suppressibility of the active area. Upon performance of suppression studies in such AFTL (by the standard suppression test of 10 days' administration of 100 µg Triiodothyronine), we encountered cases in which the extranodular tissue not only failed to show any suppression, but on the contrary, even increased its radioiodine uptake, similar to the stimulation test after TSH. The radioiodine uptake was measured selectively by special collimation for up to 10 successive days in the two separate areas — the »autonomous« and the extranodular tissue. A significant difference in the effective half-lives of the radioiodine in these two areas was observed: it was normal and not suppressed (6—7 days) in the thyroid in general, and significantly

shortened (1—4 days) in the active »hot« area. After the suppression test, the increased turnover of the radioiodine slowed down and the half-life became normal or even longer than that in the extranodular tissue, where the rate of the radioiodine concentration increased. It seems, therefore, that in these cases, the »autonomy« was independent of the suppression of the pituitary, as usually assumed, and was rather due to a difference in the iodine pump and the hormonal turnover in the two areas. The increased turnover in the hot area obviously »steals« away the iodine from the surrounding thyroid tissue resulting in a difference in the radioiodine concentration. The exogenous thyroid hormone in the suppression test blocks the release of the iodine in the hot area, and its preferential uptake which leads to an equalization of the radioiodine concentration in the rest of the thyroid. This results in a homogenous appearance of the gland in the post-suppression scan.

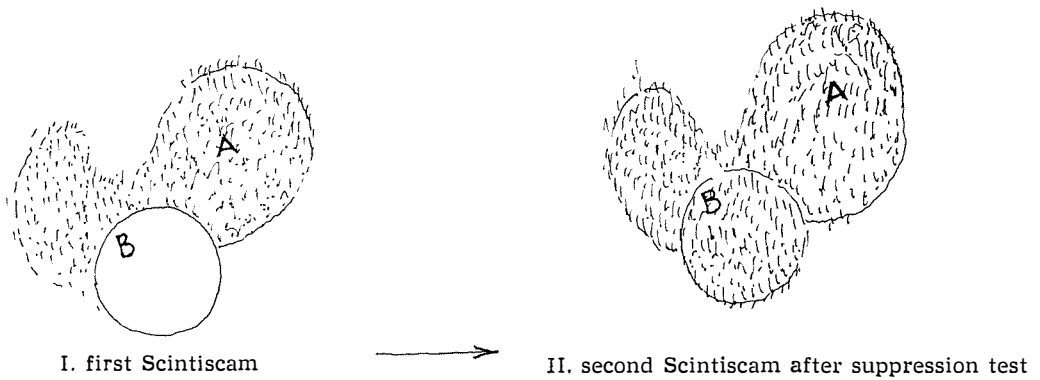
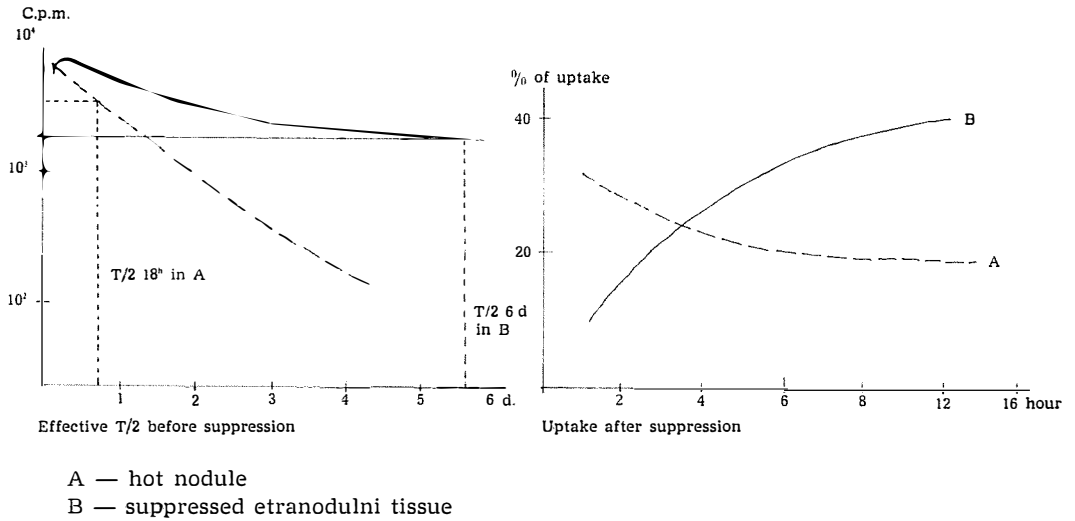


Fig. 1 — Example of a paradoxical suppression test in a multinodular goiter with an autonomic hot nodule

**RADIOIMUNSKЕ METODE**  
**Tehnologija i instrumentacija**

**RADIOIMMUNOASSAY**  
**Technology and instrumentation**



**PROIZVODNJA I UNUTRAŠNJA KONTROLA KVALITETA  
KOMERCIJALNOG PRIBORA ZA ODREĐJIVANJE UKUPNOG  
SERUMSKOG TIROKSINA RADIOSATURACIONOM METODOM**

Jovanović V., Lj. Babić, R. Borota, Č. Teofilovski

**Sadržaj:** Na temelju ranije eksperimentalno razradjene metode za radiosaturaciono određivanje ukupnog serumskog tiroksina proizveden je komercijalni pribor pod radnim nazivom »Vinčakit T-4« te izvršena kompletna kontrola njegovog kvaliteta. Sve proverene osobine zadovoljavaju opšte prihvaćene kriterijume za ovakvu vrstu analiza te omogućuju njegovu upotrebu u rutinskoj laboratorijskoj dijagnostici oboljenja štitaste žlezde.

UDK 615.07:612.444:616-073.75-097

**Deskriptori:** laboratorijske tehnike, radioimunski testi, tiroksin.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 411—414, 1978

**Uvod.** — Zbog velikog dijagnostičkog značaja koje ima određivanje ukupnog serumskog tiroksina i sve veće učestalosti ove analize u našim dijagnostičkim laboratorijama, odavno postoji potreba za proizvodnjom domaćeg pribora za radiosaturaciono određivanje ukupnog serumskog tiroksina. Imajući u vidu sve aspekte ovog problema, Radioizotopna laboratorija Instituta »Boris Kidrič« — Vinča, odložila je da pokrene probnu proizvodnju takvog pribora na bazi što jednostavnijeg i ekonomičnijeg proizvodnog postupka. Stoga je kao osnova za proizvodnju uzeta ranije eksperimentalno razradjena metoda (Borota 1978) koja je uobličena u trajno konzervisani pribor uobičajenog kvaliteta.

Da bi neka radiosaturaciona metoda mogla da udje u najširu rutinsku upotrebu ona se mora proizvoditi u vidu pribora u kome se svi potrebni sastojci nalaze u pogodno konzervisanom obliku. Korisnik, kada sakupi dovoljan broj uzoraka, prostim

manipulacijama rekonstituiše pribor koji je odmah spreman za rad i ukoliko se tačno pridržava uputstava dobija sigurne i tačne rezultate merenja. Zbog toga je kao prvi zadatak postavljena izrada svih sastojaka metode u trajnom obliku, a zatim temeljna provera kvaliteta svih sastojaka i sistema u celini.

**Materijal i metode rada.** — Konzervacija pojedinih sastojaka izvršena je na sledeći način: a) hlorovodonična kiselina — radi lakšeg pakovanja rastvor je dat u 100 puta koncentrovanom obliku koji se pre upotrebe razblažuje destilovanom vodom b) barbitonski pufer — dat je u supstanci koja se rastvara u destilovanoj vodi pre upotrebe c) adsorbens — je razmeren u reakcione epruvete posebnim postupkom a zatim je čvrsto vezan za dno pomoću sredstva za vezivanje d) standardi — su konzervisani putem liofilizacije e) specifični ligand sa obeleženim tiroksinom — konzervisan je putem liofilizacije.

Kontrola kvaliteta sistema izvršena je opšte prihvaćenim postupcima (Radujkov 1972, Ekins 1974, Kagan 1975, Malvano i sar. 1973, Rodbard i sar. 1968) te su provedene sledeće osobine: a) preciznost b) reproducibilnost u seriji i između serija c) varijacije i nagib baždarne krive d) linearnost baždarne krive e) osetljivost f) procenat iskorišćenja g) tačnost h) trajnost i) laboratorijska korelacija j) normalne vrednosti k) klinička korelacija l) vreme izvođenja m) cena i ekonomičnost.

**Rezultati.** — a) Preciznost metode izračunata na osnovu istovremenog određivanja istog uzorka u 10 primeraka i izražena kao koeficijent varijacije (u tri ponovljena određivanja) iznosi: za područje niskih vrednosti 3,7%, 3,2% i 6,3%, za područje normalnih vrednosti 3,0%, 2,4% i 2,4% a za područje visokih vrednosti 1,0%, 2,9% i 2,2%.

b) Reproducibilnost u seriji, izražena kao koeficijent varijacije u duplikatnim merenjima 40 seruma različite koncentracije iznosi 3,2%. Reproducibilnost između serija, izražena kao koeficijent varijacije u ponovljenim merenjima 32 seruma različite koncentracije iznosi 4,2%, a u 15 ponovljenih određivanja liofilizovanog sahranog seruma u raznim serijama određivanja dobijen je koeficijent varijacije od 5,7%.

c) Nagib i varijacije baždarne krive određeni su u 8 ponovljenih merenja i to kao procenat vezanog aktiviteta u talogu u odnosu na ukupni dodati aktivitet ( $B/T \times 100$ ). Standard sa sniženim sadržajem tiroksina dao je vezivanje od  $13,3 \pm 1,07\%$ , a standard sa povišenim sadržajem tiroksina  $35,7 \pm 2,23\%$  tj. koeficijent varijacije standardnih tačaka baždarne krive iznosi 8,0% odnosno 6,2%. Nagib baždarne krive izražen kao odnos vezanog aktiviteta i koncentracije ( $B/T \times 100 : C$ ) kretao se od 1,65—2,02 sa srednjom vrednošću 1,86.

d) Linearnost baždarne krive proverena je na serijskim mešavinama seruma sa niskom i visokom koncentracijom tiroksina u

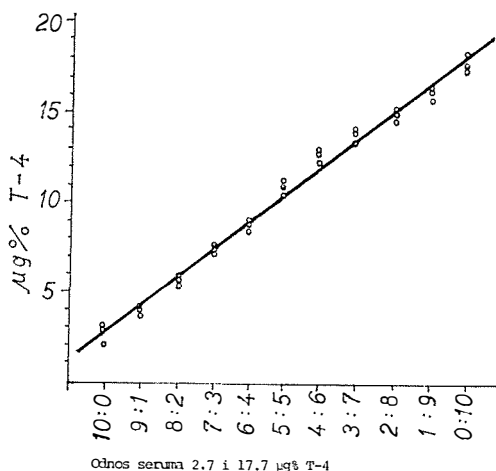
odnosima 9 : 1 do 1 : 9. Dobijene vrednosti prikazane su na slici 1.

e) Osetljivost metode izračunata na osnovu preciznosti u oblasti srednjih koncentracija, kao najmanja razlika koncentracija koja se može razlikovati sa pouzdanošću većom od 95%, iznosi  $0,86 \mu\text{g}\%$  (za merenja u duplikatu).

f) Procenat iskorišćenja određen je mešanjem seruma poznatih koncentracija u odnosu 1 : 1 i poredjenjem određene i očekivane koncentracije u 23 razne mešavine. Na ovaj način dobijeni procenat iskorišćenja kretao se od 83% do 126% sa srednjom vrednošću od 101%.

g) Tačnost metode je proverena određivanjem sadržaja tiroksina u 7 standardnih seruma sa deklariranim vrednostima T-4. U oblasti sniženih i normalnih koncentracija dobijeno je dobro slaganje dok se u oblasti povišenih koncentracija dobijene nešto niže vrednosti od deklariranih.

h) Trajnost pribora određena je proverom svih kvaliteta nakon čuvanja na  $4^{\circ}\text{C}$  u toku 6 meseci. Sem očekivanog pada aktivnosti nisu primećene druge promene.



Slika 1 — Provera linearnosti baždarne krive između koncentracija 2.7 i  $17.7 \mu\text{g}\%$  T-4

Fig. 1 — Control of the standard curve linearity between values 2.7 and  $17.7 \mu\text{g}\%$  T-4

i) Laboratorijska korelacija izvršena je određivanjem koncentracije tiroksina u 104 uzorka seruma istovremeno ovom metodom i metodom Resomat T-4 »Mallinckrodt«. Dobijen je koeficijent korelacije od 0,86 koji pokazuje visoki stepen pozitivne korelacije između dve navedene metode.

j) Opseg normalnih vrednosti određen je merenjem koncentracije tiroksina u 35 seruma zdravih osoba davalaca krvi. Dobijena je srednja vrednost od  $7,42 \pm 1,62 \mu\text{g}/\%$  što bi po kriterijumu od  $\pm 2 \text{SD}$  dalo raspon od 4,18—10,66  $\mu\text{g}/\%$ . Kako je međutim poznato da raspodela vrednosti tiroksina u zdravih osoba nije normalna nego asimetrična, ovo se može uzeti samo kao orijentaciona vrednost.

k) Klinička korelacija izvršena je određivanjem vrednosti tiroksina u po 20 hipotireoidnih, eutireoidnih i hipertireoidnih osoba u kojih je tireoidni status sigurno utvrđen drugim raspoloživim metodama. Primenujući granične koncentracije referentne metode Resomat T-4 od 5,0 odnosno 13,7  $\mu\text{g}/\%$ , sve dobijene vrednosti sem jedne pale su u očekivani opseg za dotično stanje tireoidne funkcije.

l) Vreme izvodjenja analize tiroksina u 50 do 100 uzoraka seruma iznosi prosečno oko 3 sata uključujući i merenje aktiviteta. Pri tome je osoba koja analizu izvodi u znatnoj meri angažovana za to vreme jer procedura iziskuje 10 uzastopnih manuelnih operacija.

m) Vrednost materijala koji ulazi u sastav jednog pribora iznosi oko 400 dinara, no proizvodnu cenu čini još i uloženi rad i drugi elementi. Prema tome cena jednog određivanja tiroksina iznosila bi oko 10 dinara što je daleko ispod cene analize izvedene sa drugim komercijalnim pribori-

bre osobine preciznost, reproducibilnost i ekonomičnost metode. Tačnost se nije mogla sa sigurnošću preceniti pomoću standardnih seruma jer su ovi kalibrisani na jednu određenu metodu i pomoću druge metode ne moraju dati iste rezultate. U ovom pogledu mnogo je merodavnija laboratorijska korelacija u odnosu na drugu metodu, koja je dala dobre rezultate. Izvesna mana pribora je u većem broju manuelnih operacija ali je većina njih veoma prosta i izvodljiva istovremeno sa svim uzorcima dok je pipetiranje pojedinačnih uzoraka svedeno na minimum (samo jedno pipetiranje). Vreme izvodjenja analize od početka do krajnjih rezultata je na nivou najbržih metoda.

**Zaključak.** — Proizveden je i ispitan komercijalni pribor za radiosaturaciono određivanje ukupnog serumskog tiroksina. Sve proverene osobine zadovoljavaju opšte prihvaćene kriterijume za ovakvu vrstu analiza te omogućuju njegovu upotrebu u rutinskoj laboratorijskoj dijagnostici oboljenja štitaste žlezde.

#### Summary

#### PRODUCTION AND INTERNAL QUALITY CONTROL OF A COMMERCIAL KIT FOR THE RADIOASSAY OF TOTAL SERUM THYROXINE

On the basis of a previously experimentally established method for radioassay of total serum thyroxine, a commercial kit was produced and its complete quality control is presented. All the obtained results fulfilled the usual criteria for this kind of analysis, and recommended the use of this kit for routine laboratory diagnostic of thyroid diseases.

#### Literatura

1. Borota R.: Optimizacija sopstvene radiosaturacione analize za određivanje ukupnog serumskog tiroksina, Radiol, Jugosl. 1978 u štampi.

2. Ekins R. P.: Basic principles and theory, u Radioimmunoassay and Saturation Analysis, Brit. Med. Bull. Vol 30 No. 1: 3, 1974.

**Diskusija.** — U poredjenju sa drugim sličnim komercijalnim priborima kao i opšte prihvaćenim normativima za ovu vrstu analiza, sve ispitane osobine komercijalnog pribora »Vinčakit T-4« pokazale su veoma zadovoljavajuće rezultate. Naročito su do-

3. Kagan A.: Evaluation of commercial radioimmunoassay kits, *Semin. Nucl. Med.* 5: 173, 1975.

4. Malvano R., E. Roller, U. Rosa: Standardisation and control of thyroid radioimmunoassay, *Radioimmunoassay and related procedures in medicine*, I. A. E. A. Vienna 1974, Vol II. str. 97.

5. Rodbard D., P. Rayford, J. Cooper, G. Ross: Statistical quality control of radioimmunoassays, *J. Clin. Endocr. Metab.* 28: 1412, 1968.

6. Radujkov Z., Lj. Bogdanović, R. Borota, M. Nadj, A. Gavrilović: Način vršenja unutrašnje kontrole i mogućnosti ispitivanja grešaka u biohemijskom laboratorijumu, *Glasnik kliničke bolnice u Novom Sadu*, 2: 145, 1972.

Adresa autora: Vera Jovanović, Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrić« — Vinča, Radioizotopna laboratorija, 11001 Beograd, Pošt. fah. 522.



## KOMPARIRANJE RUČNO I PROGRAMSKI FITOVANIH STANDARDNIH KRIVULJA

Knez V., D. Gall, C. Margetić

**Sadržaj:** Statističku analizu krivulja fitovanih na ručni način pomoću »fleksibilne krivulje« i krivulja fitovanih programski na bazi logit — log sistema izvršili smo sa dva aspekta:

1. Izračunali smo standardne greške kod pojedinih točaka standardnih krivulja fitovanih na oba načina. Standardna devijacija kod krivulja fitovanih na bazi programa podešenog prema logit — log sistemu (PALL) su znatno manje od standardnih devijacija krivulja fitovanih na ručni način (odnos B/B<sub>0</sub> prema koncentraciji hormona). Ove razlike su naročito izražene kod većih nivoa hormona.

2. Kompariranje ručnog i programskog fitovanja standardnih krivulja izvršili smo i na kontrolnim serumima. Koeficijent varijacije za programski fitovane krivulje je u pravilu manji ili jednak koeficijentu varijacije za ručno fitovane krivulje.

UDK 612.44.018:615.07:681.3

**Deskriptori:** automatska obrada podataka, normalne vrednosti, tiroksin, trijodtironin, tirotropin.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 415—418, 1978

**Uvod.** — Nakon što smo u jesen 1977. g. počeli sa radom na automatskom brojaču uzoraka (PACE-1) sa programiranim automatskim računarom (PAC) za RIA i CDB testove, firme Picker i na taj način prešli sa ručnog na programsko fitovanje krivulja, nametnula se ideja o potrebi upoređivanja ove dvije metode fitovanja krivulja.

**Materijal i metode.** — Kompariranje ručno fitovanih krivulja i krivulja fitovanih pomoću programa na bazi logit-log sistema izvršili smo na tri testa koji su svakodnevna rutina u našem laboratoriju, a to su T3, T4 i TSH.

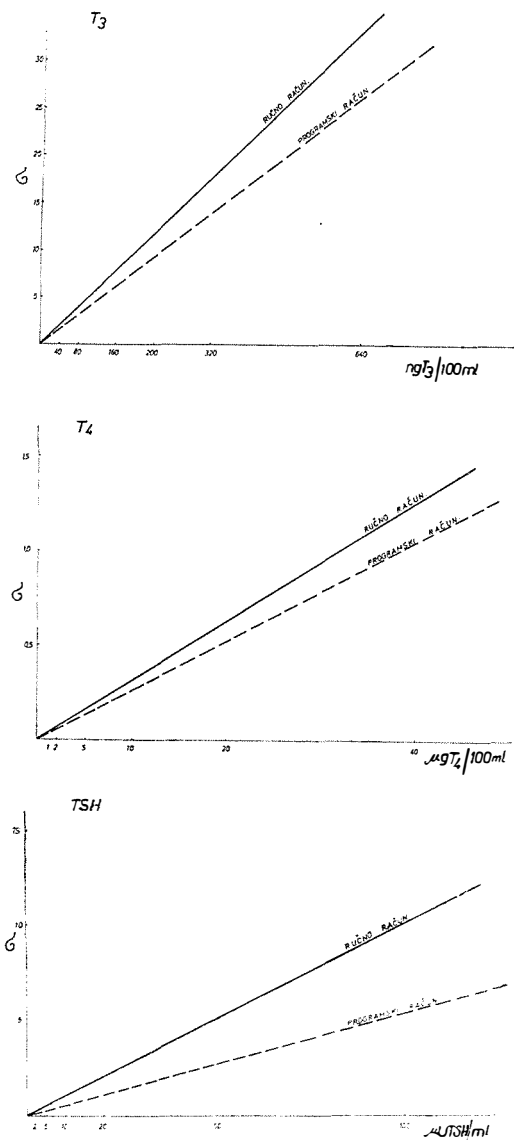
Statističku analizu fitovanih krivulja izveli smo na dva načina (Wilkins 1977):

a) izračunali smo standardnu devijaciju kod pojedinih točaka standardne krivulje za oba načina fitovanja kod sva tri testa. Za određivanje standardne devijacije koristili smo 10 standardnih krivulja koje su prvo računane po programu podešenom na bazi logit-log sistema.

Kvaliteta standardnih krivulja koje se fituju po programu podešenom na bazi logit-log (PALL) sistema karakterizirana je sa 0/0 vezivanja (0/0 B), nespecifičnim vezivanjem (NSB), nagibom, odsječkom i koeficijentom korelacije.

Za sve krivulje fitovane pomoću PALL programa izvršili smo i ručno fitovanje pomoću »fleksibilne krivulje« na taj način da smo stavljali u odnos postotak vezivanja B/B<sub>0</sub> nasuprot visini doze. Nakon ovako provedenog dvostrukog fitovanja krivulja izračunali smo standardne devijacije za svaku pojedinu točku standardne krivulje i načinili grafikon koji prikazuje ovisnost standardne devijacije o visini doze, odnosno koncentraciji hormona (Munson 1977).

Drugi način upoređivanja rezultata dobivenih pomoću ručnog i programskog načina računanja izveli smo na kontrolnim serumima koji su vadjeni kroz 10 uzastopnih testova, a određivani su u duplikatu. Serumi A, B i C su pulovani serumi sa različitim sadržajem hormona a priprem-



Dijagram 1 a, b, c — Grafički prikaz odnosa između standardne devijacije i koncentracije hormona kod ručnog i programskog načina fitovanja standardnih krivulja za a) T<sub>3</sub>, b) T<sub>4</sub>, c) TSH

Diagram 1 a, b, c — Graphical expression of the relation between the standard deviation and the concentration of hormones, at manual and program method of fitting the standard curves for: a) T<sub>3</sub>, b) T<sub>4</sub>, c) TSH

ljeni su u našem laboratoriju, dok je D serum liofilizirani kontrolni serum firme. Razliku između vrijednosti dobivenih za kontrolne serume testirali smo pomoću dvosmjernog t-testa (Eason 1976).

**Rezultati i diskusija.** — Odnos standardnih devijacija prema nivou koncentracije hormona za oba načina fitovanja krivulja za T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> i TSH prikazan je na dijagramima a, b i c.

Iz ovih je dijagrama jasno vidljivo da je standardna devijacija kod programskog načina računanja krivulja znatno manja nego kod ručnog načina. Razlika u standardnim devijacijama je znatno veća kod viših koncentracija hormona.

Razliku između programski računanih vrijednosti za kontrolne serume i vrijednosti dobivenih ručnim načinom računanja ispitali smo pomoću dvosmjernog t-testa. U slijedećim tabelama iznijeti su rezultati ispitivanja (tabela 1 a, b i c).

Iz ovih tabela se jasno vidi da je koeficijent varijacije izražen u postocima za programski način računanja u pravilu manji ili jednak koeficijentu varijacije za ručni način računanja, što se slaže sa podacima iz literature (Wilkins 1977). Izuzetak čini B serum kod TSH testa gdje je koeficijent varijacije za programski način računanja nešto veći od koeficijenta varijacije za ručni način računanja.

Kod svih kontrolnih seruma za sva tri hormona primjenom t-testa nije nadjena statistička značajnost na nivou  $P = 0,01\%$  što se također slaže sa literaturnim podacima (Wilkins 1977).

**Zaključak.** — Prema kriterijima koje smo mi upotrijebili za statističku analizu krivulja između ova dva načina fitovanja ne postoji bitna razlika na nivou značajnosti od  $P = 0,01\%$ .

Iz izloženih podataka je vidljivo da prednost ima programski način fitovanja jer daje pouzdanije rezultate, a traje svega oko dvije minute.

T<sub>3</sub>

Kontrolni serum	Ručno račun		Programski račun		t — test			Razlika
	$\bar{x}$	KV 0/0	$\bar{x}$	KV 0/0	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	t	
A	96,7	12,24	101,2	8,29	4,47	4,47	0,943	SN
B	121,6	12,87	126,6	10,14	5,00	7,20	0,694	SN
C	228,8	10,70	233,6	7,03	4,9	8,90	0,539	SN
D	111,8	10,71	117,9	7,61	6,1	4,59	1,328	SN

P = 0,01

SN — Statistički neznačajno

T<sub>4</sub>

Kontrolni serum	Ručno račun		Programski račun		t — test			Razlika
	$\bar{x}$	KV 0/0	$\bar{x}$	KV 0/0	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	t	
A	5,37	6,63	5,51	6,04	0,14	0,15	0,933	SN
B	9,80	6,71	9,97	5,59	0,17	0,28	1,390	SN
C	14,66	3,39	14,88	3,58	0,22	0,23	1,004	SN

P = 0,01

SN — Statistički neznačajno

## TSH

Kontrolni serum	Ručno račun		Programski račun		t — test			Razlika
	$\bar{x}$	KV 0/0	$\bar{x}$	KV 0/0	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	s $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	t	
A	3,75	7,56	3,84	5,64	0,09	0,303	1,003	SN
B	5,69	6,35	5,79	7,24	0,097	0,318	0,305	SN
C	16,34	9,47	15,78	9,13	0,901	1,035	1,149	SN
D	17,81	10,60	17,52	6,22	0,29	1,01	0,287	SN

P = 0,01

SN — Statistički neznačajno

Tabela 1 a, b, c — Rezultati t-testa za ručno i programski fitovane standardne krivulje a) T<sub>3</sub>, b) T<sub>4</sub>, c) TSH

Table 1 a, b, c — Results of the T-test the manually and program fitted standard curves

## Summary

## COMPARISON OF MANUALLY AND PROGRAM FITTED STANDARD CURVES

Statistical analyses of the curves fitted manually with »flexi-curves« and the program fitted curves on the base of the »logit-log« system, were compared from two aspects:

1. Author calculated the standard deviations of some points of the standard curves that were fitted on both manners. The standard deviations of curves fitted on the base of the program adjusted according to the logit-log system (PALL) are considerably smaller than the standard deviations of curves fitted manually (relation B/B<sub>0</sub>), compared

to the concentration of hormone. These differences are specially emphasized at upper hormone levels.

2. The comparison between manually and program fitted standard curves was carried out also on the control serums. The coefficient of variation for the program fitted curves is as a rule smaller or equal to the coefficient of variation for the manually fitted curves.

## Literatura

1. Wilkins T. A., D. C. Chandey, J. Bryant, R. L. Winder: Non-linear least squares curve fitting of a simple theoretical model to radioimmunoassay dose-response data using a mi-

ni-computer international symposium on radioimmunoassay and related procedures in medicine, Berlin, 1977.

2. Munson P. J., D. Rodbard: En elementary components of variance analysis for multy-center quality control international symposium on radioimmunoassay and related procedures in medicine Berlin, 1977.

3. Eason S. C., S. L Walaski: Numerical procedures needed for radioimmunoassay. Saint Louis, the C. V. Mosby company 1976, 77.

Adresa autora: Vera ing. Knez, Osijek, Borisa Krajevca 71/III.

**MEDJULABORATORIJSKA KONTROLA KVALITETA  
KOMERCIJALNOG PRIBORA VINČAKIT T-4 ZA  
ODREĐIVANJE UKUPNOG SERUMSKOG TIROKSINA  
RADIOŠATURACIONOM METODOM**

Borota R., D. Gall, S. Kladnik, A. Musafija, D. Nastić-Mirić, M. Ogris,  
R. Paunović, Z. Selir

**Sadržaj:** Prikazani su rezultati medjulaboratorijske kontrole kvaliteta komercijalnog pribora Vinčakit T-4 za određivanje ukupnog serumskog tiroksina, izvedene u 7 laboratorija iz raznih krajeva zemlje. Rezultati se slažu sa ranije izvedenom unutrašnjom kontrolom kvaliteta ovog pribora, iako u pojedinim laboratorijama postoje znatnija odstupanja.

UDK 615.07:612.444:616-073.75-097

**Deskriptori:** laboratoriske tehnike, radioimunski testi, tiroksin

**Radiol. Jugosl.**, 12; 419—421, 1978

**Uvod.** — U Institutu za nuklearne nauke »Boris Kidrič« proizveden je komercijalni pribor Vinčakit T-4 za radiosaturaciono određivanje ukupnog serumskog tiroksina. Ovaj pribor podvrgnut je detaljnoj unutrašnjoj kontroli kvaliteta čiji su rezultati izneti na drugom mestu (Jovanović V. i sar. 1978). Iako je unutrašnja kontrola kvalitete dala zadovoljavajuće rezultate za svaki pribor ove vrste je mnogo važnije da se ovi rezultati ponove i od strane njegovih korisnika. Zbog toga je u toku 1977—78 godine veći broj uzoraka pribora poslat u sve radioizotopne laboratorije u zemlji sa pozivom na saradnju u medjulaboratorijskoj kontroli kvaliteta pomenutog pribora. Pozivu se odazvalo 7 laboratorija čiji se rezultati ovde iznose.

**Materijal i metode.** — Kontrola kvaliteta izvršena je po istim principima po kojima je vršena i unutrašnja kontrola od strane proizvođača (Jovanović V. i sar. 1978).

Kontrola kvaliteta vršena je u sledećim laboratorijama: Radioizotopni laboratorij Ankarani, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini Medicinskog fakulteta Beograd, Klinika za nuklearno medicinu Ljubljana, Odjel za nuklearno medicinu opće bolnice Osijek, I. Interna klinika Sarajevo, Odsek za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju Sremska Kamenica, i Radioizotopna laboratorija Medicinskog centra Zaječar. U svim navedenim laboratorijama izvršeno je određivanje u najmanje 15 seruma u duplikatu pomoću ovog pribora, i istovremeno pomoću metode za određivanje tiroksina koja se u toj ustanovi primenjuje. Takodjer je izvršeno i istovremeno određivanje ukupnog serumskog tiroksina u najmanje 10 uzoraka sabranog seruma. Na osnovu ovih podataka izračunati su sledeći pokazatelji: 1. Preciznost metode izražena kao koeficijent varijacije iz određivanja sabranog seruma 2. Reproducibilnost unutar serije na osno-

vu duplikatnih merenja uzoraka, izražena kao koeficijent varijacije i 3. Koeficijent korelacije rezultata dobijenih ovim priborom i metodom koja se u laboratoriji rutinski primenjuje.

**Rezultati.** — Dobijeni rezultati izneti su na tabeli I. Iz rezultata se vidi da je preciznost određivanja veoma varirala te su dobijene i vrednosti od 36,8 % dok je jedna laboratorija imala čak bolji rezultat nego unutrašnja kontrola proizvođača (1,9!). Reproducibilnost unutar serije je bila vrlo dobra tako da su tri laboratorije dobile bolje rezultate od unutrašnje kontrole proizvođača, ali je i ovde jedna laboratorija dobila dosta loš nalaz. Sve su laboratorije imale zadovoljavajuću korelaciju sa svojom rutinskom metodom. Ona je izrazito dobra (preko 0,9) u nekim laboratorijama i to naročito sa metodama Ria-mat T-4 »Byk Mallinckrodt« i Ria-gnost T-4 »Hoechst«. Nešto je slabija korelacija sa metodom SPAC »Byk Mallinckrodt«.

**Diskusija.** — Uzimajući u obzir da su se ovom prilikom navedene laboratorije prvi put sretale sa novim priborom Vinčakit T-4 dobijeni rezultati su veoma dobri. Očigledno je iz rezultata preciznosti da su u nekim laboratorijama postojali tehnički problemi verovatno prilikom centrifugovanja i odlivanja supernatanta. Činjenica da su u mnogim laboratorijama dobijeni bolji rezultati nego pri unutrašnjoj kontroli proizvođača, govori za to da bi i pored nešto složenije procedure u odnosu na uvozne pribore ovaj domaći pribor pod određenim uslovima mogao da udje u široku upotrebu te da odgovori svojoj nameni.

**Zaključak.** — Izneti su rezultati kontrole kvaliteta komercijalnog pribora Vinčakit T-4 za radiosaturaciono određivanje ukupnog serunskog tiroksina, koji su dobijeni u 7 naših laboratorija. Zadovoljavajući rezultati ove kontrole govore da proizvedeni pribor ima uslove za široku primenu u našim laboratorijama.

Laboratorija Laboratory	Preciznost Precision CV %	Reprodu- cibilnost Reprodu- cibility CV %	Koeficijent korelacije Correlation coefficient $r_{xy}$	Metoda za uporedjivanje Metod compared
Ankaran	—	6,8	0,92	Ria mat T-4 »BYK Mallinckrodt
Beograd	1,9	2,0	0,97	Murphy, Pattee, Sopstvena metoda Own method
Ljubljana	7,9 9,2	6,8 —	0,97 0,69	Ria Mat T-4 »BYK Mallinckrodt SPAC T-4 »BYK Mallinckrodt«
Osijek	6,5	4,1	0,85	SPAC T-4 »BYK Mallinckrodt«
Sarajevo	36,8	16,3	0,72	Ria gnost T-4 »Hoechst«
Sr. Kamenica	—	—	0,92	Resomat T-4 »BYK Mallinckrodt«
Zaječar	5,9 4,0 8,2	3,7 4,1 4,1	0,99 0,98 0,97	Ria gnost T-4 »Hoechst« Ria gnost T-4 »Hoechst« Ria gnost T-4 »Hoechst«
Unutrašnja kontrola Internal control	3,0	4,2	0,86	Resomat T-4 »BYK Mallinckrodt«

Tabela I — Rezultati medjulaboratorijske kontrole kvaliteta u poredjenju sa unutrašnjom kontrolom kvaliteta radiosaturacionog određivanja T-4 (»Vinčakit T-4«)

Table I — The results of the inter-laboratory quality control compared with the internal quality control of T-4 radioassay (»Vinčakit T-4«)

## Summary

INTER LABORATORY QUALITY  
CONTROL OF A COMMERCIAL KIT-  
VINČAKIT T-4 FOR THE RADIOASSAY OF  
TOTAL SERUM THYROXINE

The results of the inter-laboratory quality control of a commercial kit-Vinčakit T-4 for the radioassay of total serum thyroxine are presented. They were obtained in seven laboratories and agree with the previously made internal quality control of the same kit, in spite of the fact that there were remarkable deviations in some cases.

## Literatura

1. Jovanović V., Lj. Babić, R. Borota, Č. Teofilovski: Proizvodnja i unutrašnja kontrola kvaliteta komercijalnog pribora za određivanje ukupnog serumskog tiroksina radiosaturacionom metodom Radiol. Jugosl. u štampi.

Adresa autora: Dr. Radoslav Borota, Beogradski kej 31/III, 21000 Novi Sad.

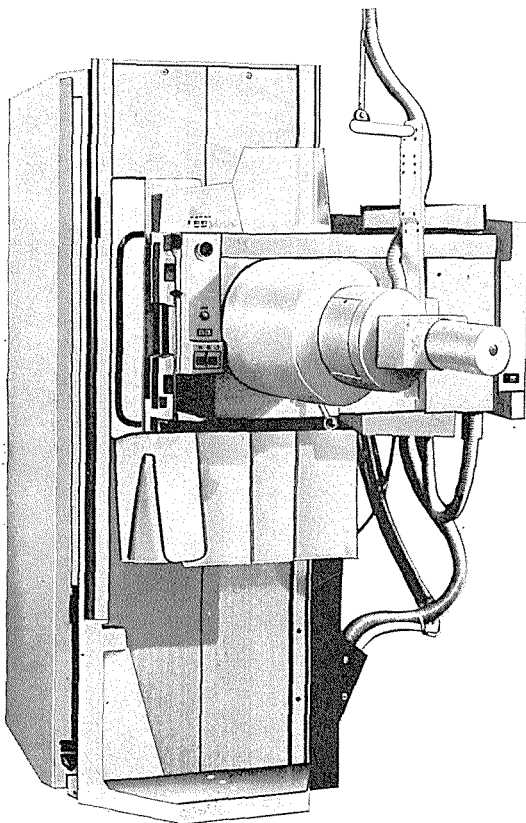
# dijagnostički rendgen stativi

## UNDISTAT

Univerzalni dijagnostički rendgen stativ za sve rutinske preglede sa posebnim pogodnostima za rukovanje.

Motorno obaranje stola do  $-5^{\circ}$  ispod horizontale. Gornja ploča nepokretna ili motorno pokretna do 40 cm u pravcu od podnožja prema vrhu.

Isporučuju se kao stativ za 1 rendgen cevi ispod gornje ploče ili u »tele« izvođenju sa 2 rendgen cevi, kada je ispod gornje ploče ugrađena katapult buki blenda, a druga rendgen cev se nalazi na pokretnom subu ili na plafonskom stativu. Uređaj za ciljano snimanje je potpuno automatizovan, nevezan za tavanicu i može se pomeriti u stranu da se dobije slobodna gornja ploča za snimanje odozgo. Mogućnost ugradnje merne komore za primenu automata za snimanje. Mogućnost dogradnje pojačavača slike i TV lanca.



**FABRIKA RENDGEN APARATA  
NIŠ - JUGOSLAVIJA**



**OPTIMIZACIJA SOPSTVENE RADIOSATURACIONE ANALIZE  
ZA ODREĐJIVANJE UKUPNOG SERUMSKOG TIROKSINA**

Borota R.

**Sadržaj:** Na osnovu literaturnih podataka izradjena je sopstvena radiosaturaciona metoda za određivanje ukupnog serumskog tiroksina. Izneti su rezultati ispitivanja varijacije pojedinih sastojaka sistema, te su određene optimalne količine i vremena reakcija. Na taj način je uspostavljen kompeticijski sistem i opisana sopstvena procedura za određivanje ukupnog serumskog tiroksina.

UDK 612.444:616-073.75-097

**Deskriptori:** laboratoriske tehnike, radioimunski testi, tiroksin.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 423—427, 1973

**Uvod.** — Osnovni principi radiosaturacionih analiza su veoma jednostavni i danas dobro poznati, pa ipak se pri praktičnoj primeni pojavljuje čitav niz problema naročito u vezi sa optimizacijom i održavanjem konstantnih uslova procedure. Verovatno zbog toga, samo manji broj laboratorija u našoj zemlji ima svoje »kućne« metode za određivanje tiroksina dok većina koristi uvozne komercijalne pribore za ova određivanja. Neosporno je, da su ovi pribori, od kojih su neki dovedeni do savršenstva, najpogodniji za rutinski rad jer obezbeđuju veoma brzo i jednostavno izvodjenje uz najveću mogućnost reproducibilnost i tačnost rezultata. Međutim njihova neopravdano visoka nabavna cena kao i zavisnost od uvoza naveli su nas da na osnovu podataka iz literature, kombinacijom postojećih metoda, postavimo brzu i ekonomičnu metodu najpogodniju za naše laboratorijske uslove. Pri tome nam je prvenstveno bio cilj da izbegnemo proceduru

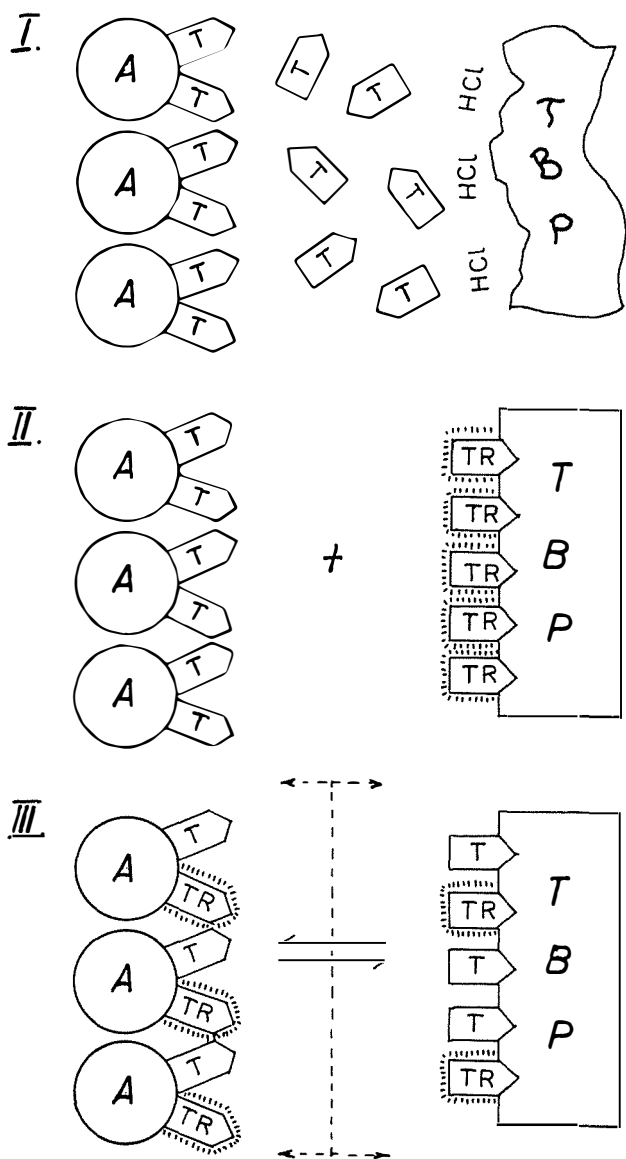
ekstrakcije, koja predstavlja najzametniji deo procedure i iziskuje ponovno pipetiranje svih uzoraka.

**Materijal i metode.** — Pojedine faze radiosaturacionog određivanja tiroksina mogu se izvesti na razne načine. Mi smo odabrali sledeće varijante (Sl. 1):

I. Faza: Odvajanje tiroksina od proteinskog nosača u uzorku njegovom denaturacijom pomoću HCl (Means i sar. 1971), i istovremenom nespecifičnom površinskom adsorpcijom na talk (Bravermann i sar. 1971).

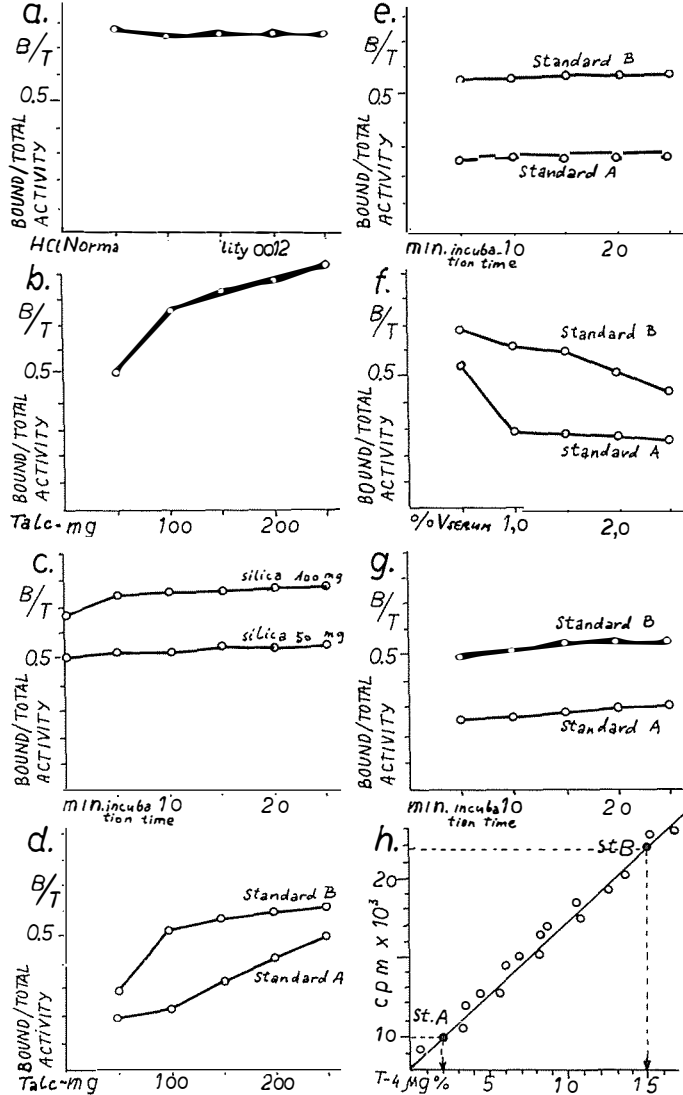
II. Faza: Uspostavljanje sistema kompeticije u alkalnoj sredini između tiroksina vezanog na adsorbens i obeleženog tiroksina, za mesta vezivanja na specifičnom vezivaču, serum-proteinskom nosaču tiroksina (Murphy i sar. 1964).

III. Faza: Razdvajanje adsorbensa sa adsorbovanim tiroksinom i radioaktivnim tiroksinom od tečne faze, centrifugovanjem.



Slika 1 — Shematski prikaz pojedinih faza radiosaturacione metode za određivanje ukupnog serumskog tiroksina. A = adsorbens, TBP = proteinski nosač tiroksina, HCl = hlorovodonična kiselina, T = tiroksin, TR = radioaktivni tiroksin

Fig. 1 — Schematic presentation of several phases of the radioisotopic saturation method for determination of total serum thyroxine. A = adsorbent, TBP = thyroxine binding protein HCl = hydrochloric acid, T = thyroxine, TR = radioactive thyroxine



Slika 2 — Rezultati ispitivanja varijacija pojedinih sastojaka kompeticijskog sistema: Uticaj raznih faktora na adsorpciju tiroksina iz uzorka a) uticaj koncentracije HCl b) uticaj količine adsorbensa c) uticaj vremena inkubacije. Uticaji raznih faktora na razliku aktiviteta taloga između standarda sa niskim (A) i visokim sadržajem (B) tiroksina: d) uticaj količine adsorbensa e) uticaj vremena prve inkubacije f) uticaj koncentracije specifičnog vezivača g) uticaj vremena druge inkubacije. h) Primer određivanja vrednosti standarda na osnovu seruma sa poznatim koncentracijama tiroksina

Fig. 2 — The results of variations of several constituents in the competition system: The influence of several factors on the thyroxine adsorption from the sample a) the influence of HCl concentration b) the influence of the adsorbent quantity c) the influence of the incubation time. The influence of several factors on difference of sediment activities between standards with low (A) and high (B) thyroxine concentration: d) the influence of the adsorbent quantity e) the influence of first incubation time f) the influence of specific binding-protein concentration g) the influence of second incubation time. h) example for the determination of standard values on the basis of serum samples with known serum concentrations

IV. Faza: Merenje radioaktivnosti taloga i konstruisanje baždarnog dijagrama za očitavanje nepoznatih koncentracija.

U izvodjenju ove procedure korišćeni su: 1. Odgovarajući rastvori hlorovodonične kiseline p. a. 2. Talk (hidratirani magnezijum silikat) u vidu praha kao adsorbens (Felber 1974). 3. 0,05 M Barbitonski pufer pH 8,6 kao reakciona sredina. 4. Plastične epruvete  $12 \times 75$  mm se čepovima. 5. Sveže sabrani ljudski serum kao izvor specifičnih proteina za vezivanje tiroksina. 6. Obeleženi tiroksin, Thyroxine J-125 »Amersham« Code IM.14 specifičnog aktiviteta 50—60 mCi/mg u metanolskom rastvoru. 7. Standardni serumi i to: Standard-A sa sniženim sadržajem tiroksina (oko  $0,5 \mu\text{g} \text{ } ^0/\text{o}$ ) koji je dobijen adsorpcijom normalnog ljudskog seruma na aktivnom uglju, i Standard-B sa povišenim sadržajem tiroksina (oko  $14,5 \mu\text{g} \text{ } ^0/\text{o}$ ) koji je dobijen dodavanjem odgovarajuće količine tiroksina normalnom ljudskom serumu.

Radi usklađivanja svih faza procedure kao i optimizacije čitavog sistema, izvršen je niz proveravanja pomoću kojih su utvrđene optimalne koncentracije i količine svih članova sistema kao i optimalna reakciona vremena procedure. Za proveru procesa adsorpcije, uzorcima seruma je dodata obeleživačka količina  $^{125}\text{J}$  tiroksina pa je zatim vršena adsorpcija na talk a) u prisustvu različite koncentracije HCl b) sa različitom količinom adsorbensa i c) za različito vreme inkubacije. Nakon adsorpcije izvršeno je merenje ukupnog aktiviteta (T), centrifugovanje, odbacivanje supernatanta i merenje aktiviteta taloga (B). Adsorbovani deo aktiviteta izražen je kao B/T. Radi optimizacije pojedinih faza napred opisane procedure, izvršena je adsorpcija tiroksina iz uzorka seruma sa niskom (Standard A) i visokom (Standard B) koncentracijom tiroksina inkubacijom sa adsorbensom, izvršeno je centrifugovanje, dodat odgovarajući rastvor sabranog seruma i obeleženog tiroksina u puferu, izvršena druga inkubacija a zatim epruvete centrifugovane i supernatant odliven. Aktivitet

je meren pre (T) i posle odlivanja (B) i izražen kao odnos B/T. Pri ovome je vršena varijacija jednog od članova kompeticijskog sistema dok su ostali bili stalni, i to: d) različita količina adsorbensa e) različito vreme prve inkubacije f) različita koncentracija sabranog seruma u puferu i g) različito vreme druge inkubacije. h) Tačne vrednosti standarda određivane su tako što je istovremeno izvršena opisana procedura sa standardima A i B i sa serumima poznatih koncentracija pa je na osnovu njih konstruisan baždarni dijagram sa koga su onda očitane prave vrednosti standarda u  $\mu\text{g} \text{ } ^0/\text{o}$ . (sistem sekundarnih standarda).

**Rezultati.** — Svi rezultati optimizacije metode izneti su na slici 2. Iz prikazanih rezultata se vidi a) da je koncentracija HCl od 0,05 N dovoljna za denaturaciju nosača u serumskom uzorku, b) da povećanje količine adsorbensa povećava količinu adsorbovanog tiroksina iz uzorka; ova adsorpcija nije potpuna ali je uvek srazmerna prisutnoj količini tiroksina u uzorku c) da se adsorpcija iz uzorka obavlja vrlo brzo, za 5—10 minuta bez obzira na količinu adsorbensa, d) da razlika u aktivitetu taloga između uzorka sa niskim i visokim sadržajem tiroksina nakon izvedene celokupne procedure, zavisi od količine adsorbensa i f) od koncentracije specifičnog vezivača, a da skoro uopšte ne zavisi od vremena e) prve inkubacije i g) druge inkubacije. Na istoj slici h) prikazan je i primer određivanja vrednosti standarda za konstrukciju baždarnog dijagrama na osnovu seruma poznate koncentracije.

Na osnovu svih iznetih ispitivanja postavljena je sledeća shema procedure za određivanje ukupnog serumskog tiroksina:

1. Razliti u odgovarajući broj epruveta po 2,0 ml 0,05 N HCl i 100 mg talka.

2. Dodati po 0,1 ml Standarda A, Standarda B, odnosno nepoznatih uzoraka seruma.

3. Začepiti epruvete, snažno promućkati i rotirati 10 minuta.

4. Odcentrifugovati epruvete 10 minuta na 1500 G a zatim odliti supernatant.

5. U sve epruvete razliti po 2,0 ml 1,4 0/0 rastvora sabranog ljudskog seruma (kome je prethodno dodato 0,1 µg/ml obeleženog tiroksina) u barbitonskom puferu.

6. Ponoviti postupak naveden u 3. i 4.

7. Meriti radioaktivnost taloga i pomoću poznatih tačaka A i B konstruisati baždarni dijagram sa koga se očitavaju nepoznate vrednosti u uzorcima.

**Diskusija.** — Opisana metoda radiosaturacionog odredjivanja ukupnog serumskog tiroksina primenjuje se u našoj laboratoriji preko 2 godine sa veoma dobrom kliničkom korelacijom rezultata. Kada se savladaju pojedine kritičke tačke procedure (rotiranje, centrifugovanje, odlivanje) dobijaju se veoma reproducibilni rezultati. I pored većeg broja operacija metoda je veoma brza i naročito pogodna za rad sa velikim brojem uzoraka ukoliko se koristi pogodan rotator i centrifuga sa velikim brojem mesta. Posebna odlika metode je izvanredna ekonomičnost i niska cena izvođenja.

**Zaključak.** — Postavljena je sopstvena radiosaturaciona metoda za odredjivanje ukupnog serumskog tiroksina, koja pored relativne jednostavnosti i velike ekonomičnosti daje u praktičnom radu veoma dobre rezultate.

## Summary

### OPTIMATIZATION OF OWN RADIOSATURATION ANALYSIS FOR THE DETERMINATION OF TOTAL SERUM THYROXINE

On the basis of data from literature, an own radiosaturation method for determination of total serum thyroxine was developed. The variations of all constituents of the system are presented and according to these results, their optimal quantities and reaction times were determined. In this way an optimal competitive system was established and an own procedure for the determination of total serum thyroxine was described.

## Literatura

1. Bravermann L. E., A. G. Vaganakis, A. E. Foster, S. H. Ingbar: Evaluation of a simplified Technique for the Specific Measurement of Serum Thyroxine, *J. Clin. Endocr. Metab.* 32: 497, 1971.

2. Felber J. P.: Radioimmunoassay of Polypeptide Hormones and Enzymes, *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. 22: 1, 1974.

3. Means G. E., R. E. Feeney: Special Problems in Analysis of Chemically Modified Proteins, u *Chemical Modification of Proteins*, Holden-Day Inc. San Francisco 1971 Ch. 4.

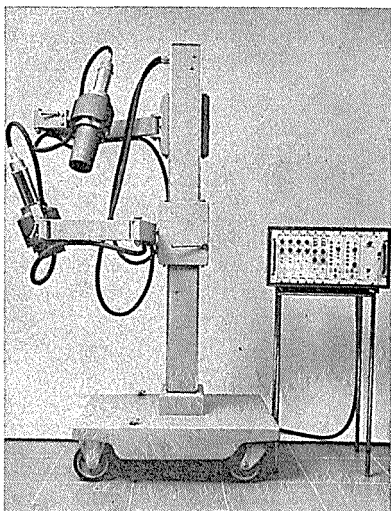
4. Murphy B. P., C. J. Pattee: Determination of Thyroxine Utilizing the Property of Protein Binding, *J. Clin. Endocr.* 24: 187, 1964.

Adresa autora: dr. Radoslav Borota, Beogradski kej 31/III, 21000 Novi Sad.

univerza v Ljubljani

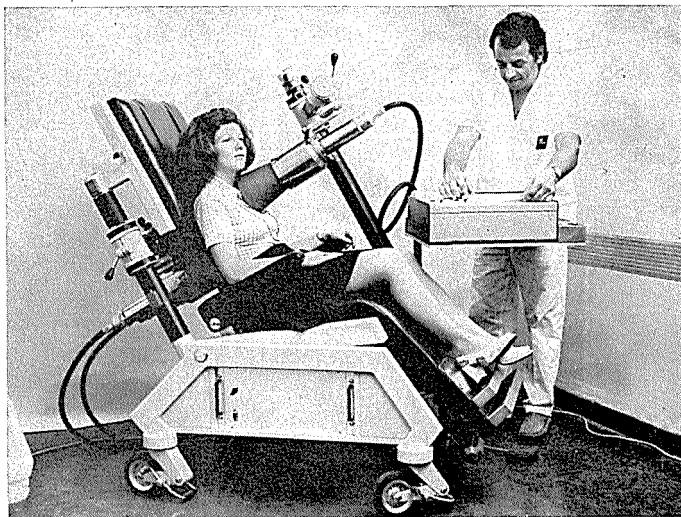
## instit ut »jožef stefan« Ljubljana, jugoslavija

s 25 letnimi izkušnjami pri gradnji in uporabi nuklearno medicinske merilne opreme.



Nudimo:

KINETOGRAF MK 400 z dvema, tremi ali večimi merilnimi sondami za kinetične preiskave.



MOBILNI  
RENOGRAF 3P02  
za renografske  
preiskave s tremi  
merilnimi sondami  
in vgrajenim  
mikroračunalnikom  
za izračun čistilne  
sposobnosti.

MERILNIK VZORCEV MI 200 z ročno menjavo vzorcev ter s popolno mikroračunalniško avtomatizacijo merjenja in računanja rezultatov.

MIKRORAČUNALNIK MCK 101 prirejen za avtomatično zajemanje in obdelavo podatkov različnih diagnostičnih meritev. Programska oprema po naročilu.

Poleg diagnostičnih naprav, nudimo kompletno računalniško materialno in programsko opremo za gamakamere, scintigrafe in druge diagnostične merilnike. Dolgoletna uporaba naše opreme v več kot desetih jugoslovanskih nuklearnomedicinskih centrih in bolnicah ter v zamejstvu je garant kvalitete naših sistemov.

## POREDJENJE DVA METODA ZA ODREĐIVANJE SLOBODNOG TIROKSINA U SERUMU: EKVILIBRIJUMSKE DIJALIZE I IMOBILISANE FAZE ANTITELA PROTIV TIROKSINA

Milutinović P., S. von Borcke, R. S. Chapman, N. Marshall, P. G. Malan,  
R. P. Ekins

**Sadržaj:** Prikazana je primena profila preciznosti za utvrđivanje relativne prednosti različitih radioimunoloških metoda. Poredjeni su metodi određivanja slobodnog tiroksina u serumu (FT<sub>4</sub>) ekvilibrirajumskom dijalizom i imobilisanom fazom antitela protiv tiroksina. Dobijene vrednosti profila preciznosti i varijacije izmedju pojedinih analiza bile su različite za oba metoda. U rasponu koncentracija slobodnog tiroksina od 0,1 do 6,0 ng/dl tačniji je metod ekvilibrirajumske dijalize. Medjutim, dobijena je visoka korelacija vrednosti FT<sub>4</sub> (r = 0.984) oba analitička sistema za 10 uzoraka seruma. Na osnovu ovih istraživanja je zaključeno da je metod imobilisane faze antitela jednostavniji i dovoljno precizan za određivanje FT<sub>4</sub> u dijagnostici poremećaja tireoidne funkcije.

UDK 612.44.018:616-074

**Deskriptori:** laboratoriske tehnike, radioimunski testi, tiroksin.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 429—433, 1978

**Uvod.** — Tireoidni hormoni, trijodtironin (T<sub>3</sub>) i tiroksin (T<sub>4</sub>), prisutni su u serumu uglavnom vezani za belančevine, a u mnogo manjoj količini kao slobodni hormoni. Smatra se da je slobodna frakcija T<sub>4</sub> metabolički preteča fiziološki aktivnog T<sub>3</sub>.

Na koncentraciju ukupnog T<sub>4</sub> u serumu utiču promene u nivou belančevine koje vezuju ovaj hormon, naročito globulina (TBG). Zbog toga, ako se funkcija tireoideje u osoba s izmenjenom koncentracijom belančevine koje vezuje hormone, procenjuje na osnovu određivanja ukupnog T<sub>4</sub> u serumu, dijagnostički zaključak može da bude pogrešan. Na slobodnu frakciju tiroksina (FT<sub>4</sub>) ne utiču promene koncentracije belančevine koje vezuju T<sub>4</sub>, te njeno određivanje predstavlja tačniji pokazatelj stvarnog tireometaboličkog stanja bolesnika.

Za određivanje slobodne frakcije ukupnog T<sub>4</sub> u serumu danas se najviše primenjuje metod ekvilibrirajumske dijalize. Po-

red ovog metoda, za kvantitativno određivanje FT<sub>4</sub> koriste se i drugi analitički sistemi, kao adsorpcijska hromatografija na koloni, ultrafiltracija, elektroforeza, adsorpcija na česticama uglja i kombinacija dijalize i gasne hromatografije. Prema uobičajenom postupku, koncentracija FT<sub>4</sub> izračunava se iz podataka posebno dobijenih određivanja frakcije slobodnog tiroksina i koncentracije ukupnog tiroksina. Postoji i metod direktnog određivanja koncentracije FT<sub>4</sub>, koji će biti prikazan u ovom radu.

Cilj ovog rada je da se uporedno analizuju rezultati određivanja FT<sub>4</sub> metodom ekvilibrirajumske dijalize (Ekins et al., 1976) i nedavno opisanim metodom čvrste faze (Odstrchel et al., 1977). Ovaj drugi metod, koji se naziva sistemom imobilisane faze, zasniva se na zapažanju da je stepen adsorpcije T<sub>4</sub> za antitelo protiv T<sub>4</sub>, imobilisano vezivanjem za čvrstu fazu, u prisustvu određene količine antitela, upravno

srazmeran koncentraciji slobodnog T<sub>4</sub>. Koncentracija FT<sub>4</sub> u uzorku seruma može da se odredi na osnovu stepena kinetičkog vezivanja T<sub>4</sub> za antitelo.

**Materijal i metodi rada.** — Metod određivanja FT<sub>4</sub> po metodu ekvilibrijumske dijalize opisan je ranije (Ekins et al., 1976). Standardni rastvori, kontrole i uzorci seruma ekvilibrišu se u vodenom kupatilu uz mućkanje na temperaturi od 37° C tokom 18 časova. Svi uzorci su radjeni u duplikatu, što znači da je svaki uzorak seruma urađen u kvadruplikatu.

Posle završenog ekvilibrisanja, u svaku epruvetu se stavljaju reagencije sledećim redom:

- 1 ml dijalizata seruma (bez tiroksina)
- 100 μl rastvora odgovarajućeg standarda ili pufera
- 50 μl 2% rastvora želatina u puferu
- 50 μl rastvora obeleženog tiroksina <sup>125</sup>J
- 50 μl rastvora antitela

Sve epruvete se inkubiraju na temperaturi od 4° C u toku 24 časa. Posle toga se odvajanje slobodnog FT<sub>4</sub> vrši pomoću suspenzije uglja s metilcelulozom.

Odredjivanje FT<sub>4</sub> metodom imobilisane faze antitela protiv T<sub>4</sub> vršeno je s gotovim priborom firme Corning Medical (Medfield, Massachusetts), koja je besplatno poslala odgovarajući broj uzoraka. Ovaj analitički postupak je metod čvrste faze s dve epruvete. U prvoj seriji epruveta odredjuje se koncentracija ukupnog tiroksina u serumu, koji se dodavanjem tiomersala oslobadja iz veze s vezujućim proteinima.

U obeležene epruvete se dodaje:

25 μl standarda, kontrolnog seruma ili ispitivanog seruma

25 μl rastvora T<sub>4</sub> <sup>125</sup>J (sa ili bez tiomersala)

Posle mešanja i inkubiranja na sobnoj temperaturi u toku najmanje 20 minuta, u svaku epruvetu se dodaje 0,8 ml suspenzije imobilisanog antitela. Posle vorteksovanja u toku 2—3 sekunde, epruvete se inkubiraju na sobnoj temperaturi 30 ± 5 mi-

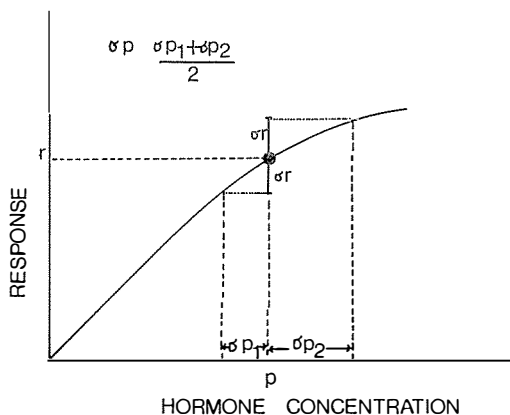
nuta (druga inkubacija). Posle završene inkubacije, obadve serije epruveta se centrifuguju 10 minuta, 1400—1600 g.

Slobodne od vezanih frakcija odvajaju se dekantacijom supernatanta iz svake epruvete.

Urađeno je po 10 uzoraka svakog standarda, kontrola i ispitivanih seruma bolesnika.

Efikasnost obe metode procenjavana je na osnovu profila preciznosti ili odnosa doza (koncentracija hormona) — greška (Ekins, 1976). U profilu preciznosti se na osnovu (grafički prikazanog) odnosa  $\sigma p$  (greške koncentracije standarda hormona) prema koncentraciji hormona  $p$ , očitava greške u koncentraciji hormona na svakoj tački standardne krive. Na drugi način, iz odnosa  $\frac{\sigma p}{p}$  prema  $p$  može da se dobije kao pokazatelj relativna greška za svaku koncentraciju hormona.

$\sigma p$  određene koncentracije hormona izračunava se iz standardne krive pomoću



Grafikon 1 — Odredjivanje greške ( $\sigma p$ ) za određenu koncentraciju hormona ( $p$ )  
 Objašnjenje simbola:  $r$  — bilo koji metamer, npr. % vezanog hormona, ili odnos slobodnog i vezanog hormona, itd;  $\sigma r$  — standardna devijacija  $r$

Fig. 1 — Estimation of  $\sigma p$  for a given hormone concentration  $p$   
 Abbreviations:  $\sigma r$  = standard deviation of response  $r$ , determined from a number of replicates



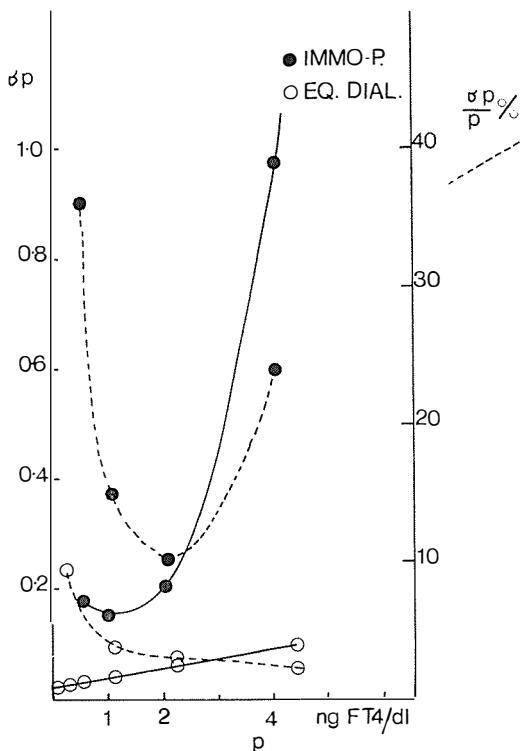
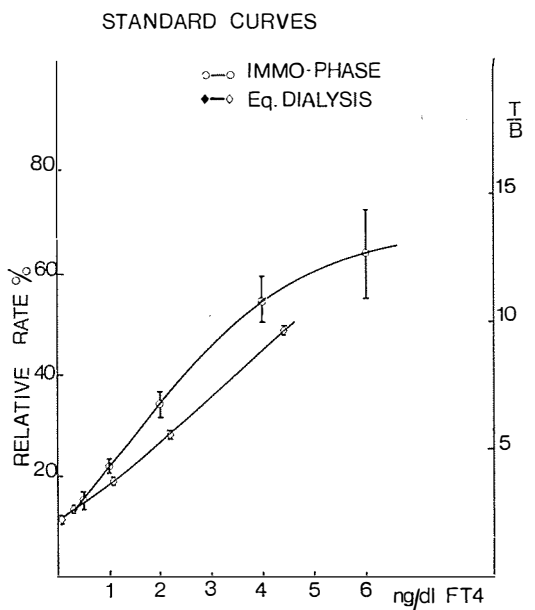
eksperimentalno određene greške odgovora,  $\sigma_r$  (grafikon 1).  $\sigma_r$  predstavlja standardnu deviaciju odgovora ( $r$ ) i može da se izračuna na dva načina: (1) iz rezultata većeg broja uzoraka svakog standarda na standardnoj krivi, ili (2) iz rezultata dobivenih kombinovanjem većeg broja istovetno radjenih analiza. Jasno je da se u tom slučaju pridržuje i greška varijacije između pojedinih analiza. Ovaj drugi način izračunavanja primenjen je u ovom radu za dobijanje profila preciznosti metoda ekvilibrijumske dijalize. Skupljeni su podaci 19 posebnih analiza, od kojih je svaka radjena u triplikatu. Za metod imobilisane faze  $\sigma_r$  je određen na osnovu rezultata

jedne serije analiza, a za svaku tačku na krivi je uradjeno po 10 uzoraka.

Upoređivanje rezultata metoda ekvilibrijumske dijalize i imobilisane faze vršeno je i na osnovu izračunavanja koeficijenta korelacije FT<sub>4</sub> u 10 uzoraka seruma radjenih u duplikatu.

**Rezultati.** — Rezultati eksperimenata prikazani su na grafikonima 2, 3 i 4.

Na grafikonu 2 prikazana je standardna kriva metoda ekvilibrijumske dijalize do-



Grafikon 2 — Standardne krive određivanja slobodnog tiroksina metodom ekvilibrijumske dijalize i imobilisane čvrste faze antitela. Objašnjenje simbola: Immo-phase — metod imobilisane faze; Eq. dialysis — metod ekvilibrijumske dijalize; relative rate % — relativan procent vezivanja hormona; T/B — odnos ukupnog (T) i vezanog FT<sub>4</sub> (B)

Fig. 2 — Standard curves for measurement of free thyroxine (FT<sub>4</sub>) using the immobilised phase antibody method and the equilibrium dialysis assay

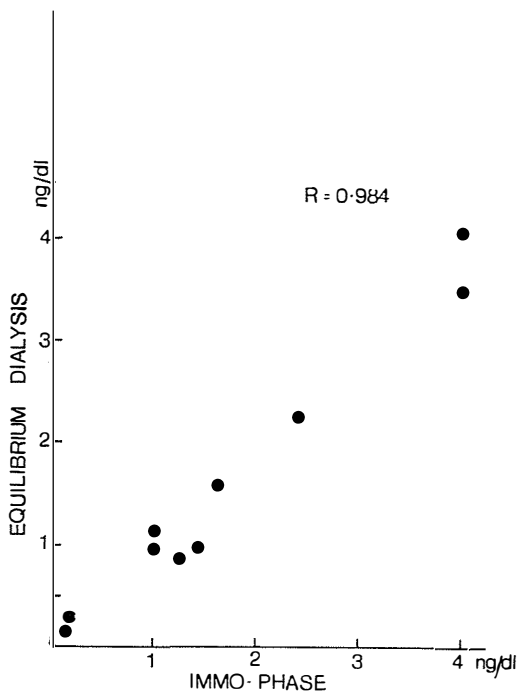
Abbreviations: T/B = total/bound ratio

Grafikon 3 — Profil preciznosti određivanja koncentracije slobodnog tiroksina metodom imobilisane faze antitela (Immo-p) i ekvilibrijumske dijalize (Eq. dialysis)

Objašnjenje simbola:  $\sigma p$  — greška u koncentraciji hormona (p);  $\sigma p/p \%$  — odnos greške i koncentracije hormona (izražen u %)

Fig. 3 — Precision profiles obtained from the standard curves shown in Fig. 2. The errors are expressed as  $\sigma p$ , and also relative %

error,  $\frac{\sigma p}{p} \times 100$



Grafikon 4 — Korelacija koncentracija slobodnog tiroksina (FT<sub>4</sub>) dobivenih metodom ekvilibrijumske dijalize i imobilisane faze antitela protiv tiroksina

Fig. 4 — Correlation between the free thyroxine values obtained by the immobilised antibody phase assay and the equilibrium dialysis method

bijena iz odnosa količnika slobodnog i vezanog FT<sub>4</sub> (y osa) i koncentracije hormona (x osa).

Za kalibraciju metoda imobilisane faze (grafikon 2) standardna kriva predstavljena je odnosom relativnog procenta vezivanja hormona (y osa) i koncentracije hormona (x osa) (Odstrchel et al., 1977).

Profili preciznosti ovih metoda za određivanje koncentracije FT<sub>4</sub> bili su različiti (grafikon 3). Za metod ekvilibrijumske dijalize utvrđen je jasan linearni odnos između greške ( $\sigma_p$ ) i koncentracije slobodnog tiroksina (p), jer se  $\sigma_p$  povećava od 0,02 do 0,09 ng/dl. Nasuprot tome, po me-

tudi imobilisane faze, greške su bile uvek veće, a najmanje su bile (0,15 ng/dl) za koncentracije FT<sub>4</sub> reda veličina od 1,0 ng/dl. Odnos  $\frac{\sigma_p}{p}$  pokazuje da je relativna greška takodje bila veća ako je FT<sub>4</sub> određivan metodom imobilisane faze antitela protiv tiroksina. Minimalna greška ove metode iznosila je 10% za koncentraciju FT<sub>4</sub> od 2,0 ng/dl, a samo 2% ako je primenjen metod dijalize.

Vrednosti FT<sub>4</sub> dobivene pomoću obe metode za 10 uzoraka seruma prikazane su na grafikonu 4. Koeficijent korelacije iznosio je 0,984, što ukazuje na visoku korelaciju koncentracije FT<sub>4</sub> u rasponu od 0,5—6,0 ng/dl.

**Diskusija.** — Poredjenje dva metoda za određivanje FT<sub>4</sub> pomoću profila preciznosti pokazuje da je u rasponu ispitivanih koncentracija ovog hormona precizniji metod ekvilibrijumske dijalize u odnosu na relativne kao i na apsolutne greške. Osim toga, ovaj metod je i po definiciji osetljiviji jer pokazuje veću preciznost pri nultoj koncentraciji FT<sub>4</sub>. Iz ovih istraživanja se može zaključiti i da ekvilibrijumska dijaliza predstavlja metod izbora ako je potrebna maksimalna preciznost za određene koncentracije hormona ili maksimalna osetljivost. Međutim, za kliničku dijagnostiku mogu se koristiti oba metoda, jer su biološke varijacije normalnih, hipotireoidnih vrednosti veće od opisane eksperimentalne greške.

Iako bi se ekvilibrijumska dijaliza mogla modifikovati skraćivanjem vremena inkubacija od 24 časa u metod dizekvilibrijuma, dosadašnja metodološka iskustva daju određenu prednost sistemu imobilisane faze antitela. Ovim metodom postiže se odgovarajuća preciznost, kratko je vreme inkubiranja (analitički postupak traje 2 časa), te je pogodan za brzo određivanje FT<sub>4</sub> u kliničkoj dijagnostici. Visoka korelacija vrednosti FT<sub>4</sub> istih uzoraka seruma, ispitivanih pomoću oba metoda, potvrđuje je ovakav zaključak.

**Zaključak.** — 1. Odredjivanje profila preciznosti omogućava da se utvrdi efikasnost dva metoda za odredjivanje koncentracije slobodnog tiroksina (FT<sub>4</sub>) u serumu.

2. U rasponu koncentracija FT<sub>4</sub> od 0,1 do 6,0 ng/dl, metod ekvilibrijumske dijalize precizniji je od metoda imobilisane faze antitela protiv tiroksina.

3. Utvrđena je visoka korelacija vrednosti FT<sub>4</sub> u istim uzorcima seruma između oba analitička metoda ( $r = 0,984$ ).

4. Odredjivanje koncentracije slobodnog tiroksina u serumu u kliničke svrhe dovoljno je precizno ako se primeni brži metod imobilisane faze antitela.

#### Summary

#### COMPARISON OF TWO METHODS FOR FREE THYROXINE DETERMINATION: EQUILIBRIUM DIALYSIS AND IMMOBILISED ANTIBODY PHASE ASSAYS

The use of a precision profile to assess the relative performances of different assays is described. Two methods for the determination of free thyroxine levels in serum, an equilibrium dialysis method and an immobilised antibody phase assay have been compared. The precision profile obtained for the equilibrium dialysis method, which included an estimate of between assay variation, was strikingly different from that observed for

the immobilised antibody phase system. At FT<sub>4</sub> concentrations investigated 0.1 to 6.0 ng/dl, the precision of concentration determination was better for the equilibrium dialysis method. However, correlation between the values determined in the two assays for 10 samples was good ( $r = 0.984$ ), and it was concluded that the more rapid immobilised antibody phase assay gave adequate precision for the determination of FT<sub>4</sub> for clinical purposes.

#### Literatura

1. Ekins, R. P. and S. M. Ellis: The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. U: Robbins, J. and L. E. Braverman (eds.): Thyroid research, Excerpta Medica, Amsterdam 1976, 597—600.

2. Ekins, R. P.: General Principles in Hormone Assay. U: Loraine, J. A. and I. Bell (eds.): Hormone assays and their clinical application, Churchill Livingstone 1976, 1—72.

3. Odstrchel, G., W. Hertl, F. B. Ward, K. Ravis, R. E. Lindner and R. D. Mason: New concepts for the assay of unbound thyroxine (FT<sub>4</sub>) and thyroxine binding globuline (TBG). Proc. International Symposium on Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine, West Berlin 1977, u štampi.

Adresa autora: Dr. Petar S. Milutinović, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini Medicinskog fakulteta u Beogradu, 11000 Beograd, Subotičeva 9.

# urotrast

ampule **60%** in **75%**

trijodno kontrastno sredstvo za parenteralno  
uporabo



KRKA

farmacevtika, kemija, kozmetika, zdravilišča, Novo mesto

## UTJECAJ TEMPERATURE NA RADIOIMUNOLOŠKO IZVODJENJE TRIJODTIRONINA U SERUMU

Gall D., V. Knez, C. Margetić

**Sadržaj:** Pratili smo utjecaj temperature na radioimunološko određivanje trijodtironina na vrijednostima tri pulovana kontrolna seruma i na jednom tvorničkom liofiliziranom serumu. Nadalje pratili smo ponašanje standardnih krivulja od pokusa do pokusa pri raznim temperaturama. Porast temperature uzrokovao je linearni porast T3 vrijednosti na sva četiri kontrolna seruma. Analizom standardnih krivulja ustanovili smo porast odnosa vezane frakcije prema vezanju u nultoj točki — B/B<sub>0</sub> pod utjecajem povišene temperature. Posljedica toga su i povišene vrijednosti trijodtironina, koji se očitavaju s takve krivulje.

UDK 612.44.018:616-073.75-097

**Deskriptori:** laboratoriske tehnike, trijodtironin, radioimunski testi, temperatura.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 435—439, 1978

**Uvod.** — Opažanja u tiroidnoj ambulanti da su vrijednosti trijodtironina povremeno iznad očekivanih, te da se ne uklapaju u mozaik ostalih tiroidnih testova navelo nas je, da detaljnije razmotrimo naše kontrolne karte te da potražimo odgovor na to pitanje u literaturi.

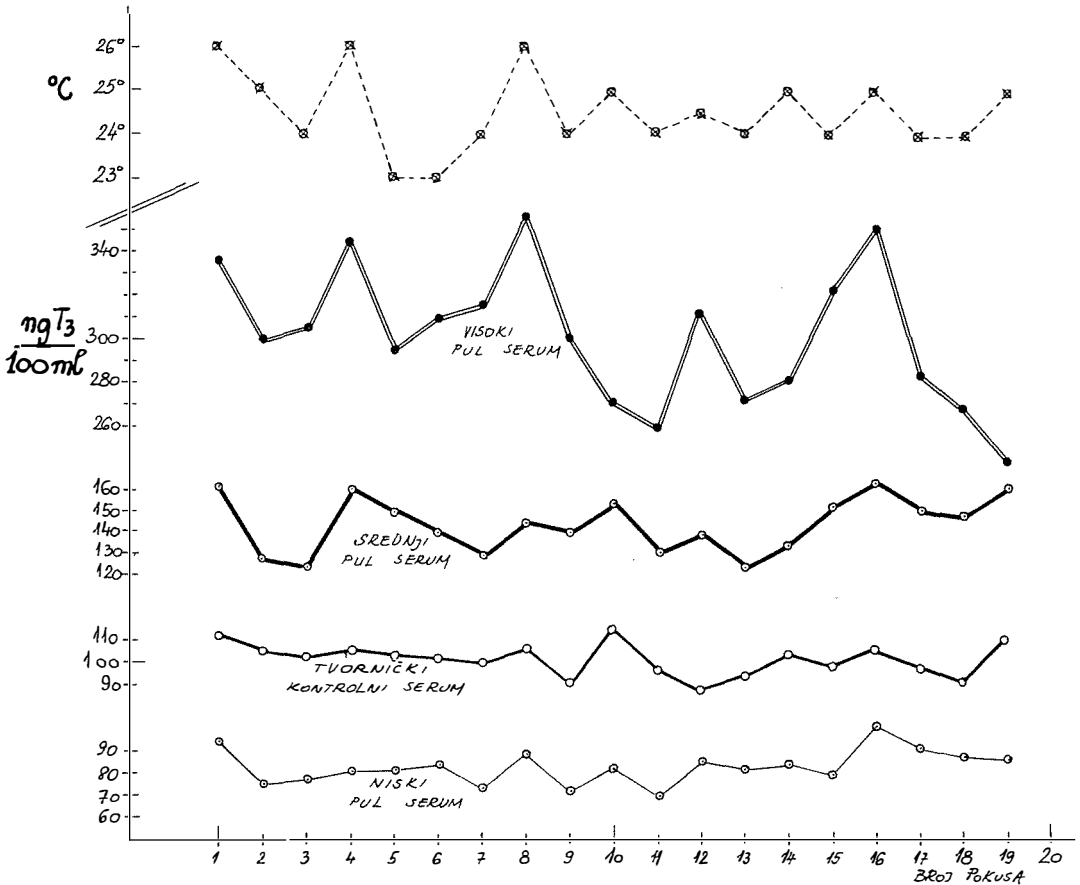
**Materijal i metoda.** — Materijal na kojem smo pratili promjene trijodtironina su kontrolni pulovani serumi niskog, srednjeg i visokog sadržaja T3, a set s kojim smo izvršili analize je Ria — gnost T3 firme Behring.

**Rezultati.** — Tražeći razlog povišenim vrijednostima trijodtironina pošli smo od pretpostavke da temperatura može utjecati na postizanje ekvilibriuma reakcije trijodtironina kao antigena s njegovim specifičnim antitijelom u toku inkubacionog perioda od 18—20 sati. Kako nemamo klimatizacijski uređaj u radnoj prostoriji sobna

temperatura je dosta vanijabilna. Proizvođač navodi da se proces može izvoditi na sobnoj temperaturi od 18—28° C, ali vjerojatno ne jednom na 18° C, a drugi puta na 28° C.

Da bi potvrdili našu pretpostavku unosili smo u našu kontrolnu kartu i sobnu temperaturu, na kojoj se proces izvodio, odnosno na kojoj se odvijala inkubacija (grafikon 1).

Već smo u toku praćenja zapazili pravilno povećanje vrijednosti T3 u sva četiri kontrolna seruma čak i kod neznatnog povišenja temperature od 1° C. Posebno je to uočljivo kod pulovanog seruma visokog sadržaja trijodtironina. Povećanje trijodtironina u kontrolnim serumima prikazali smo grafički u ovisnosti od temperature (grafikon 2). Temperatura se kretala od 23° C—26° C. Na osi y su vrijednosti T3 za četiri kontrolna seruma, a svaka točka je srednja vrijednost od najmanje tri pokusa za određenu temperaturu. Iz grafikona se



Grafikon 1 — Kontrolna karta za trijodtironin  
Graph. 1 — The control chart for the triiodothyronine

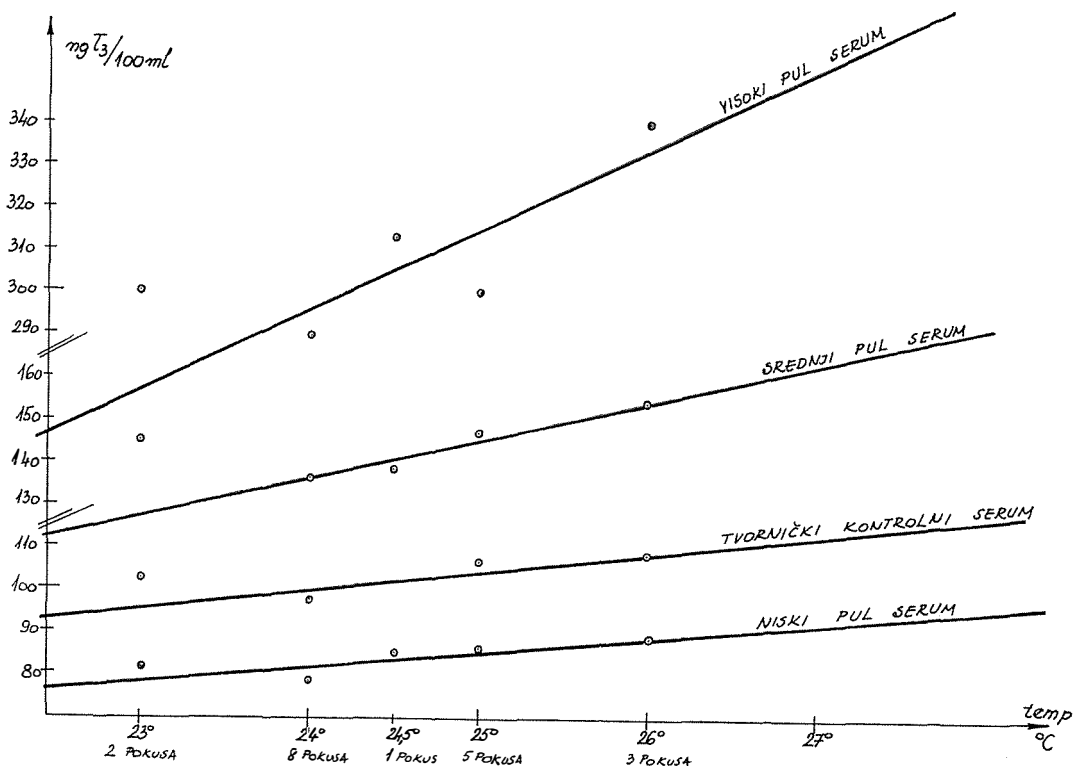
može vidjeti blagi porast kontrolnog i niskog pul seruma, nešto strmiji porast srednjeg pul seruma s visokim sadržajem trijodtironina s porastom temperature.

Naša slijedeća provjera utjecaja temperature bila je analiza standardnih krivulja od istih gore navedenih 20 pokusa izvedenih u toku 2 mjeseca. Pokuse smo grupirali prema temperaturi i izračunali srednje vrijednosti  $B/B_0 \times 100$  za svaku grupu i sve točke standardnih krivulja, tj. od 40, 80, 160, 320 i 640 ng T<sub>3</sub>/100 ml. Rezultate smo prikazali tabelarno (tab. 1). Iz tabele se vidi porast svih srednjih vrijednosti  $B/B_0 \times 100$  s porastom temperature.

Ovakve sumirane krivulje za 24, 25 i 26° C prikazali smo u linearnom sistemu (grafikon 3). ( $B/B_0 \times 100$  na y osi prema nivou doze na x osi).

Iz dijagrama se vidi pomak standardnih krivulja s logičnom posljedicom smanjene osjetljivosti i povećanih vrijednosti očitavnog trijodtironina s takve krivulje.

U logit-log sistemu (grafikon 4.) zapaža se također pomak. Pomaci nisu veliki, jer ni promjene temperature nisu velike, ali se pravilno mijenjaju s temperaturom i kod većih raspona između 18—28° C sigurno da bi dalje potpuno nerealne rezultate.

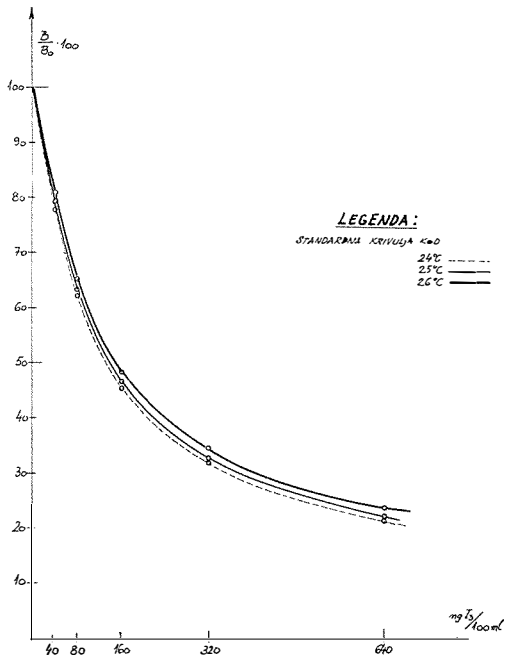


Grafikon 2 — Promjena vrijednosti kontrolnih seruma u ovisnosti o temperaturi

Graph. 2 — Change of values of the control sera depending to temperature

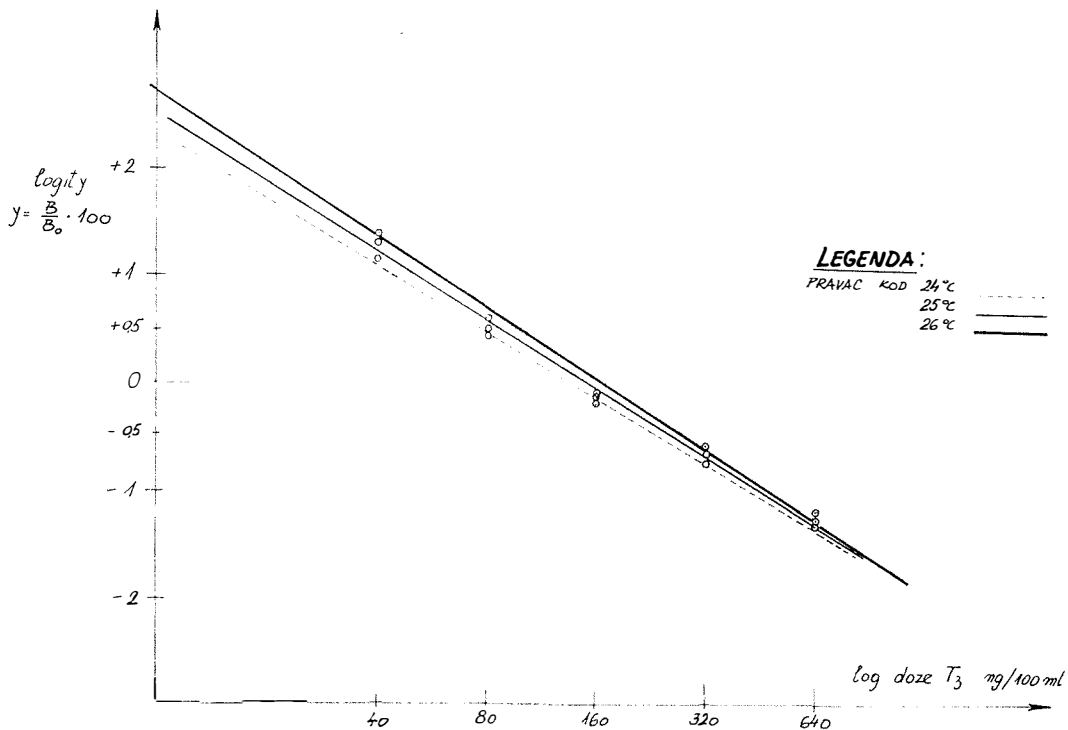
Inkubaciona temperatura	Broj pokusa	B <sub>1</sub> =40ng/100ml	B <sub>2</sub> =80ng/100ml	B <sub>3</sub> =160ng/100ml	B <sub>4</sub> =320ng/100ml	B <sub>5</sub> =640ng/100ml
		B <sub>1</sub> /B <sub>0</sub> × 100 $\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	B <sub>2</sub> /B <sub>0</sub> × 100 $\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	B <sub>3</sub> /B <sub>0</sub> × 100 $\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	B <sub>4</sub> /B <sub>0</sub> × 100 $\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$	B <sub>5</sub> /B <sub>0</sub> × 100 $\bar{x} \pm 1 \text{ SD}$
23° C	2	75,90 ± 0,99	61,45 ± 2,47	46,15 ± 0,49	33,2 ± 0,28	22,3 ± 1,27
24° C	8	76,40 ± 1,79	61,48 ± 1,69	45,4 ± 0,58	32,87 ± 2,63	22,1 ± 0,85
25° C	5	78,56 ± 2,92	63,16 ± 2,45	46,2 ± 1,84	32,40 ± 1,97	22,2 ± 0,77
26° C	3	80,46 ± 2,68	65,0 ± 1,41	48,3 ± 1,15	34,86 ± 1,80	23,7 ± 0,70

Tabela 1 — Srednje vrijednosti B/B<sub>0</sub> × 100 za sve točke standardnih krivulja za pokuse grupirane prema temperaturiTable 1 — Middle values B/B<sub>0</sub> × 100 for all points of the standard curves for experiments grouped according to temperature



Grafikon 3 — Standardne krivulje trijodtironina izvedenog kod raznih temperatura, a prikazane u linearnom sistemu

Graph 3 — The standard curves of the triiodothyronine formed at different temperatures, shown in the linear system



Grafikon 4 — Standardne krivulje trijodtironirina izvedenog kod raznih temperatura u logit-log sistemu

Graph 4 — Standard curves of triiodothyronine formed at different temperatures in Logit-Log system



**Diskusija.** — Poznato je da kompetitivne analize — CPBA ovise o promjeni temperature (Murphy B. E. P, 1971.), jer im je asocijaciona konstanta veća kod nižih temperatura. Budući da kod CPBA asocijacione konstante nisu uvijek dovoljno visoke, poželjno je CPBA izvoditi kod nižih temperatura, kad je disocijacija manja. Autor navodi, da u laboratorijima, gdje nema klimatizacijski uređaj porast temperature iznad 25° C može uzrokovati rapidno opadanje u vezivanju. Kako su asocijacione konstante kod radioimunoloških analiza mnogo veće kod većina temperatura ne igra nikakvu ili minimalnu ulogu.

To je vjerovatno razlog zašto svi protokoli (koje smo sreli) navode sobnu temperaturu od 18—28° C. Firma Sorin navodi čak 15—30° C. Nasuprot tome mi smo primjetili da vrijednosti trijodtironina rastu s porastom temperature, te da je temperatura od 25° C kritična. Potvrdu ovih naših zapažanja nalazimo u diskusiji Yelow, Ekins i Brown (Brown L. B. et al., 1970), koji se slažu u zaključku, da je kod trijodtironina povećana disocijacija vezanog kompleksa kod viših temperatura. Zato u istoj diskusiji Brinnerts predlaže ispitivanje efekta temperature kod 4, 14, 24, 34 i 44° C. Naš cilj nije bio prvenstveno ispitati efekte temperature, nego naći razlog povremeno povišenim vrijednostima trijodtironina. Upravo zato mi imamo male promjene temperature, jer smo samo pratili svakodnevni rutinski rad po uobičajenim uvjetima.

**Zaključak.** — Iz naših analiza može se zaključiti da temperatura ima velik utjecaj na radioimunološko određivanje trijodtironina, odnosno da se povišenjem temperature u toku inkubacionog perioda pove-

ćava odnos B/B<sub>0</sub>, odnosno B/F smanjuje iz čega proizlaze i povišene vrijednosti T<sub>3</sub> koji se iz takvih krivulja očitavaju. Smatramo da se sobna temperatura mora strogo kontrolirati, ako se ne koristi klimatizacijski uređaj. Inače nerealne vrijednosti trijodtironina i pomak granica normala mogu unositi samo konfuziju u spektru tiroidnih testova.

#### Summary

#### INFLUENCE OF THE TEMPERATURE ON RADIOIMMUNOASSAY FOR TRIIODOTHYRONINE IN SERUM

We have investigated the influence of the temperature on radioimmunoassay for triiodothyronine on the values of three pool control sera and one manufactured lyophilised serum. Then, we were investigating the behaviour of the standard curves from assay to assay, having different temperatures.

The increase of temperature while incubation caused lineary increase levels of T<sub>3</sub> in all four control sera. Analysing standard curves we have found increased ratio B/B<sub>0</sub> under the influence of the increase of temperature.

As the results of all above mentioned we have estimated increased values of the triiodothyronine of such curves.

#### Literatura

1. Brown B. L., R. P. Ekins, S. M. Ellis, W. S. Reith: A specific saturaton assay technique for serum triiodothyronine: In vitro procedures with radioisotopes in medicine, Vienna, International Atomic Energy, 1970, 569.
2. Murphy B. E. P.: Hormone assay using binding proteins in blood: Principles of competitive protein binding assay, J. B. Lippincott Company Philadelphia and Toronto, Odel W. D. and W. H. Daughaday (eds), 1971, 108.

Adresa autora: Danica Gall, Osijek, Zmaj Jovina 29 a.

**Dragoceni pomoćnici u svakodnevnom  
bolničkom radu**



**Radiofarmaceutici**

visoke radiokemijske čistoće  
za funkcionalnu i lokalizacijsku dijagnostiku



**Generatorski sistemi i testovi ng sets  
za označavanje**

za izradu vaših  $^{99m}\text{Tc}$  i  $^{111}\text{In}$  markiranih preparata



**Setovi reagenata za in vitro dijagnostiku**

koji daju visoko specifične rezultate  
uz jednostavne postupke



**isocommerz**

GmbH · Binnen- und Außenhandelsunternehmen  
für radioaktive und stabile Isotope  
DDR-1115 Berlin, Lindener Weg 70  
Deutsche Demokratische Republik

## NAŠA PRVA ISKUSTVA U RADIOIMUNOLOŠKOM ODREĐIVANJU PARATIREOIDNOG HORMONA (Pth)

Babić Lj., R. Borota, Dj. Sterio, T. Kovač

**Sadržaj:** Odredjivali smo vrednost Pth upotrebom eksperimentalnog komercijalnog kita koji se pojavio na našem tržištu — Bovine Parathyroid Radioimmunoassay Kit-Cis Sorin. Kod 44 zdrave osobe odredjene su normalne vrednosti koje se podudaraju sa vrednostima drugih autora. Srednja vrednost iznosi  $1,75 \pm 0,67$  ng/ml. Kod hronične bubrežne insuficijencije vrednost Pth je bila signifikantno viša u odnosu na normalni nivo. EDTA test je radjen kod osoba kod kojih nije bilo poremećaja metabolizma Ca, njih 10, i kod jedne sa hiperkalcemijom i klinički suspektim hiperparatireoidizmom. Dobijene krivulje slažu se sa literaturnim podacima i potvrđuju vrednost ovog dinamskog testa u dijagnostici poremećaja metabolizma Ca.

UDK 612.447.018:616-073.75-097

**Deskriptori:** paratireoidni hormon, radioimunski testi, bubreg insuficijencija kronična, kalcij, metabolizam, EDTA.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 441—444, 1978

**Uvod.** — U dijagnostici funkcionalnih poremećaja i obolenja paratireoidnih žlezda, kao i u ispitivanju P-Ca metabolizma nameće se potreba za odredjivanjem vrednosti paratireoidnog hormona (Pth). Ono predstavlja veliku pomoć u dijagnostici paratireoidnih adenoma i hiperplazija gde je selektivnim uzimanjem krvi kateterizacijom vratnih vena moguća tačna preoperativna lokalizacija hiperfunkcionog tkiva. (Samaan, 1974).

Zatim, u otkrivanju sekundarnog i tercijarnog hiperparatireoidizma koji se sve češće sreće zahvaljujući preživljavanju bolesnika pod ponavljanim hemodijalizama. (Lamotte, 1974). Berson i Yalow su 1963 opisali tehniku radioimunološkog odredjivanja Pth. (Berson, 1963). Od tada ono ulazi u upotrebu, iako ne u onoj meri kao ostale RIA analize. Pth spada medju one peptidne hormone koji se teško radioimunološki odredjuju i zato nalazimo razne podatke od raznih autora o metodi, kliničkoj primeni

i normalnim vrednostima. Vrednosti imunoreaktivnog Pth variraju u zavisnosti od specifičnosti upotrebljenog antiseruma koji su upravljani protiv različitog dela molekule. (Lamotte 1974). Neki autori su našli da je odredjivanje vrednosti Pth pomoću antiseruma koji reaguje sa COOH fragmentom može bolje da pokaže funkciono stanje žlezde nego odredjivanje biološki aktivnog hormona. (Bouillon, 1977). Bez obzira na način odredjivanja rezultati moraju razlikovati normalne osobe od onih sa poremećenom funkcijom paratireoidnih žlezda.

Mi smo u našem radu odredjivali vrednost imunoreaktivnog Pth kod zdravih osoba i kod onih osoba kod kojih je postojao poremećaj metabolizma Ca, koristeći prvi komercijalni kit koji se pojavio na našem tržištu, proveravajući prvenstveno da li se njime mogu razlikovati normalne osobe od onih sa poremećenom funkcijom paratireoidnih žlezda.

**Materijal i metode.** — Koristili smo eksperimentalni Bovine Parathyroid Radioimmunoassay Kit Cis Sorin, koji je još na kliničkom ispitivanju.

Kod 44 zdrave osobe, davalaca krvi, sa normalnim vrednostima serumskog Ca određivana je bazalna vrednost Pth. Ispitali smo vrednost Pth kod osoba sa:

1. Hroničnom bubrežnom insuficijencijom,

a) 9 osoba kod kojih je radjena hemodijaliza više puta,

b) 9 osoba kod kojih nije radjena hemodijaliza.

2. Osobe sa obostranom kalkulozom bubrega (5).

3. Izvršen je EDTA test radi ispitivanja funkcinog kapaciteta paratireoidnih žlezda kod 10 ležećih bolesnika koji nisu imali stanje koje bi uticalo na poremećaj metabolizma Ca, i kod 1 osobe sa hiperkalcemijom i klinički suspektnim hiperparatireoidizmom.

Disodium EDTA 50 mg/kg telesne težine razblaženo u 5% rastvoru glikoze davano je u toku 2 h i. v. Krv je uzimana pre, 1, 2, 3 i 4 h od početka infuzije.

Ca u serumu određivan je kompleksometrijski, normalne vrednosti su 9—11 mg %.

**Rezultati.** — Srednja vrednost dobijena kod normalnih osoba davalaca krvi, iznosila je  $1,75 \pm 0,67$  ng/ml, što po kriterijumu od  $\pm 2$  SD daje raspon normalnih vrednosti od 0,41—3,09 ng/ml. Dobijene vrednosti slažu se sa podacima iz literature. (Almqvist, 1975, Samaan, 1974).

Rezultati dobijeni kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i kod bolesnika sa obostranom kalkulozom bubrega prikazani su na tabeli 1.

Na tabeli 1. se vidi da su svi bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom imali povišene vrednosti Pth, iako vrednosti Ca nisu kod svih bile snižene. U grupi

Chronic renal failure				Bilateral renal calculus	
Without haemodialysis		With haemodialysis			
Pth ng ml	Ca mg %	Pth ng ml	Ca mg %	Pth ng ml	Ca mg %
6,3	10,8	8,0	9,7	2,1	9,2
21,8	9,3	9,7	10,0	4,1	10,0
10,2	9,3	3,4	9,0	3,0	10,0
10,2	9,7	6,1	8,9	3,3	8,7
10,4	7,9	10,4	10,1	2,6	9,7
5,4	9,7	13,5	10,0		
12,0	8,0	5,2	9,7		
14,5	8,3	6,7	8,1		
4,5	8,5	3,8	8,6		

Tabela 1 — Vrednosti Pth i Ca kod pacijenata sa bubrežnim obolenjima a) hronična renalna insuficijencija — bez hemodijalize, sa hemodijalizom; b) obostrana kalkuloza bubrega

Table 1 — The value of Pth and Ca in patients with renal diseases a) chronic renal failure — without haemodialysis, with haemodialysis b) bilateral renal calculus

Absolute fall of Ca mg %	5,1	5,5	4,9	5,6	3,7	2,5	1,3	1,9	2,5	4,0	5,5
Peak/basal ratio of Pth	2,4	1,7	1,7	1,5	1,9	1,5	1,2	1,2	1,5	1,2	2,3

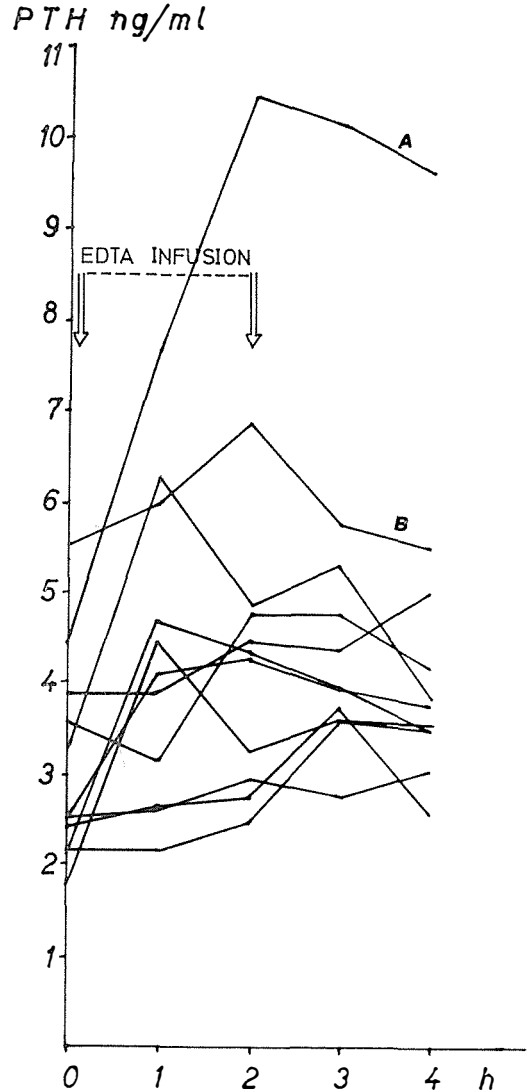
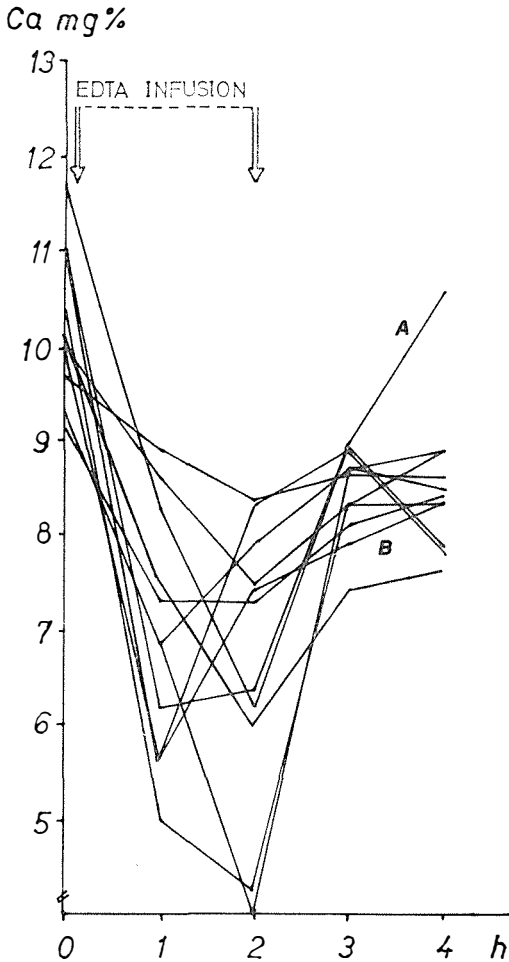
Tabela 2 — Vrednosti odnosa najvišeg i početnog Pth i apsolutnog pada Ca mg% u toku EDTA testa

Table 2 — The value of Pth peak/basal ratio and absolute fall of Ca during EDTA test

bez hemodijalize vrednosti Pth su nešto više, ali razlika u odnosu na grupu sa hemodijalizom nije signifikantna. Kod pacijenata sa obostranom kalkulozom bubrega u 2 od 5 slučajeva nadjene su povišene vrednosti Pth.

Kretanje vrednosti Pth i Ca u toku dinamskog testa sa EDTA prikazani su na dijagramu 1., a numerički pokazatelji na tabeli 2.

Izvedeni dinamski testovi pokazuju da je kod svih ispitanika došlo do apsolutnog pa-



Dijagram 1 — Vrednosti Ca i Pth pre i za vreme EDTA testa kod 9 zdravih osoba i (A) slučaj hiperkalcemije i (B) Diabetes mellitus

Diagram 1 — The values of Ca and Pth before and during EDTA test in 9 healthy persons and (A) case of hypercalcemia and (B) Diabetes mellitus

da Ca od 1,3—5,6 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, a istovremenog porasta Pth koji su u odnosu na bazalnu vrednost kreće od 1,27—2,44 ng/ml. Vrh porasta je između 1—2 h i na kraju testa postoji tendencija da se vrati na normalu. Osoba čija je krivulja označena sa A imala je hiperkalcemiju i suspektna je na primarni hiperparatireoidizam ima najveći porast Pth u odnosu na normalne osobe. Osoba kod koje je dobijena krivulja B je dijabetičar.

**Diskusija.** — Naše dobijene vrednosti slažu se sa rezultatima iz literature (Bouillon, 1977), iako je kod nas pad Ca izraženiji, što može biti posledica greške kompleksometrijske metode. Krivulja A se znatno razlikuje od ostalih, što bi moglo govoriti za značaj testa u dijagnostici primarnog hiperparatireoidizma. Međutim, ovo treba proveriti na većem broju klinički dokazanih slučajeva.

**Zaključak.** — Ispitana je i uvedena metoda radioimunološkog odredjivanja Pth koja je i u statičkim uslovima i u dinamičkim testovima pokazala dobru diskriminaciju normalnih od patoloških vrednosti. Dinamički test je prikladniji za utvrđivanje funkcionog kapaciteta paratireoidnih žlezda i ima veći značaj za kliničku primenu.

#### S u m m a r y

#### OUR FIRST EXPERIENCES WITH THE RADIOIMMUNOASSAY OF PARATHYROID HORMONE (Pth)

We estimated the Pth by use of an experimental commercial Ria kit which could be obtained in our market — The Bovine Para-

thyroid Radioimmunoassay Kit — Cis Sorin. The normal values were estimated in 44 healthy persons and they correlated well with the values obtained by others. The mean value was  $1,75 \pm 0,67$  ng/ml. At chronic renal failure the values of Pth were significantly higher compared with normal values. EDTA test was carried out in 10 persons without Ga metabolic disturbances and in one person with hypercalcemia and suspected hyperparathyroidism. The obtained curves of Pth concentration agree with the literature data and confirm the value of this dynamic test in the diagnosis of Ca metabolic disturbances.

#### L i t e r a t u r a

1. Almqvist S., B. Hjern and B. Wästhed: The diagnostic value of radioimmunoassay for parathyroid hormone in human serum, *Acta endocrinologica* 78, 493—509, 1975.
2. Berson S. A., R. S. Yalow, G. D. Aurbach and J. T. Potts, Jr.: Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone, *Proct. Natl. Acad. Sci. USA* 49: 613, 1963.
3. Bouillon R., and P. De Moor: Parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45/2, 261—269, 1977.
4. Lamotte M., J. M. Segrestaa, J. Gueris: Apports du dosage radio-immunologique de la parathormone plasmatique en pathologie humaine, *La nouvelle presse médicale* 3/25, 1607—1611, 1974.
5. Samaan A. N., R. C. Hickey, C. S. Hill, H. Mendellin, R. B. Gates: Parathyroid tumors: Preoperative localization and association with other tumors, *Cancer* 33: 933—939, 1974.

Adresa autora: Babić Dr. Ljiljana, Novi Sad, M. Gorko 21.

LABORATORIJA ZA RADIOIZOTOPE  
 INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, VINČA

## JODIRANJE HORMONA I DRUGIH SLOŽENIH MOLEKULA ZA PRIMENU U RADIOIMUNOLOGIJI

Ratković M., Dj. Nemoda, Lj. Jaćimović

U radu su opisane metode za dobijanje jodiranih ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) hormona: insulina, humanog luteinizirajućeg hormona (LH) i humanog FSH visoke specifične aktivnosti ( $50\text{--}150\ \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ ) za primenu u radioimunologiji. Opširno su opisane metode za odstranjivanje degradacionih frakcija posle jodiranja i za ispitivanje imunoaktivnosti finalnih proizvoda.

Proučeni su uslovi enzimskog obeležavanja LH sa  $^{125}\text{I}$ . Nadjeno je da je prinos jodiranja ovog hormona iznad 60% u širokom dijapazonu molarnih koncentracija hormona i niskoj koncentraciji vodonik peroksida.

LH obeležen enzimskom metodom odlikuje se visokom imunološkom aktivnošću i stabilnošću što ga čini pogodnim za radioimunološke analize.

Za radioimunološko odredjivanje alergije na penicilin kuplovan je  $^{131}\text{I}$ -humani serum albumin na penicilin G. Kuplovanje je vršeno bez dodavanja karbodiimida u alkalnoj sredini pri pH višem od 9. Odvajanje  $^{131}\text{I}$  jodida od konjugata  $^{131}\text{I}$ -HSA-Penicilloyl vršeno je gel filtracijom na Sephadex G 25 uravnoteženim sa 0,01 fosfatnim puferom (0,15 M u NaCl, pH 7,4). 95% ukupne radioaktivnosti pripada konjugatu  $^{131}\text{I}$ -HSA-Penicilloyl.

Odredjena je specifična aktivnost konjugata  $^{131}\text{I}$ -HSA-penicilloyl i stepen kuplovanja.

Jodirani konjugat može se koristiti kao traser u radioimunološkoj analizi.

## IODINATION OF HORMONES AND OTHER COMPOSITE MOLECULES FOR USE IN RADIOIMMUNOLOGY

Methods for the preparation of some iodinated ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) hormone are described. The following hormones for RIA systems: insulin, human luteinizing hormone (LH) and human FSH were labeled with high specific activities ( $50\text{--}150\ \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ ).

Conditions for enzymic  $^{125}\text{I}$  labeling of LH were studied. We achieved yield of the hormone iodination higher than 60% in a wide range of molar hormone concentration and in low concentration of hydrogen peroxide used.

High immunologic activity and stability of obtained iodinated LH by enzymic method make it very convenient for radioimmunoassay.

For examination of penicillin allergy, we prepared a conjugate of penicillin G and  $^{131}\text{I}$ -HSA by coupling reaction. Coupling was performed in absence of carbodiimide in alkaline medium (pH higher than 9). The separation of  $^{131}\text{I}$  iodide and the conjugate  $^{131}\text{I}$ -HSA-penicilloyl was performed by gel filtration on Sephadex G 25, equilibrated by 0.01 M phosphate buffer (0.15 M in NaCl, pH 7.4). After measuring of fractions activities we found that 95% of total radioactivity belonged to  $^{131}\text{I}$  HSA-penicilloyl fraction.

The specific activity of  $^{131}\text{I}$  HSA-penicilloyl and the degree of coupling was determined.

The iodinated conjugate can be used as tracer in radioimmunoassays.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO, KLINIČNI CENTER,  
LJUBLJANA

OZNAČEVANJE TIROKSINA S  $^{125}\text{J}$

Kladnik S.

V delu so prikazani rezultati označevanja tiroksina s  $^{125}\text{J}$ . Za označevanje tiroksina smo uporabljali kloramin-T metodo in kot izhodni substanci trijodotironin in tiroksin. Čiščenje reakcijske zmesi po jodiranju smo izvajali na dveh sistemih gelske filtracije

1. Sephadex G-25 (Fine), eluent 0,01 N NaOH, kolona  $1 \times 30$  cm, pretok 0,4 ml/min.
2. Sephadex LH-20, eluent etilacetat-metanol-2 N  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200 : 50 : 20), kolona  $1 \times 40$  cm, pretok 0,4 ml/min.

Oba načina gelske filtracije sta primerna za separacijo  $^{125}\text{J}$ -tiroksina, vendar ima Sephadex LH-20 prednosti. Sephadex LH-20 omogoča popolno razdvojitvev  $^{125}\text{J}$ -tiroksina in  $^{125}\text{J}$ -trijodotironina, v uporabljenem eluentu pa je  $^{125}\text{J}$ -tiroksin obstojen. V obeh sistemih nastopi precejšnja adsorpcija  $^{125}\text{J}$ -tiroksina v plasti gela (do 80 % celotne radioaktivnosti). Adsorpcija je manjša, če se uporabi trijodotironin kot izhodna snov pri jodiranju. Povprečna porazdelitev radioaktivnih frakcij jodiranega trijodotironina po separaciji na Sephadex-u LH-20 je: 50%  $^{125}\text{J}$ -tiroksina, 30%  $^{125}\text{J}$ -trijodotironina in 10%  $^{125}\text{J}$ .

$^{125}\text{J}$ -tiroksin ima specifično aktivnost večjo od 500 mCi/mg. Z uspehom smo ga

uporabili pri določanju tiroksina s kompetitivno radiokemijsko metodo s TBG kot specifičnim vezivnim sredstvom.

THYROXINE LABELLING WITH  $^{125}\text{I}$

This paper describes results of thyroxine labelling with  $^{125}\text{I}$ . Chloramine T method has been used for thyroxine labelling and thyroxine and triiodothyronine as reacting substances. To purify the iodinated mixtures two systems of gel filtration were performed:

1. Sephadex G-25 (Fine), eluent 0,01 n NaOH, column  $1 \times 30$  cm, flow rate 5 ml/h
2. Sephadex LH-20, eluent ethylacetate-methanol-2 N  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200 : 50 : 20), column  $1 \times 40$  cm, flow rate 0,4 ml/min.

Both systems of gel filtration are adequate for the separation of  $^{125}\text{I}$ -thyroxine. The Sephadex LH-20 enables complete separation of thyroxine from triiodothyronine and the used eluent increases the stability of labelled thyroxine. The adsorption of radioactive substances in gel bed has occurred in great extent (up to 80 %). The adsorption was reduced by using triiodothyronine as starting labelling material instead of thyroxine.

Average elutions patterns on Sephadex LH-20 were: 50%  $^{125}\text{I}$ -thyroxine, 30%  $^{125}\text{I}$ -triiodothyronine and 10%  $^{125}\text{I}$ . Specific activity of  $^{125}\text{I}$ -thyroxine has exceeded 500 mCi/mg.  $^{125}\text{I}$ -thyroxine has been used for thyroxine determination by the competitive protein binding assay.



INSTITUT ZA PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA  
I NUKLEARNA MEDICINA,  
MEDICINSKI FAKULTET, SKOPJE

PREPARACIJA RADIOAKTIVNOG TIROKSINA I  
TRIJODTIRONINA

Ivanovski R., G. Šestakov

U radu prikazani su rezultati preparacije  $^{125}\text{J}$ -tiroksina,  $^{125}\text{J}$ -trijodtironina,  $^{131}\text{J}$ -tiroksina i  $^{131}\text{J}$ -trijodtironina. Preparacija je vršena jodiranjem trijodtironina (T3) ili dijodtironina (T2). Napravljena su sledeća metodološka ispitivanja:

1. Ispitivan je efekat produžene inkubacije sa hloraminom-T na kvantitet i kvalitet produkata reakcije. Nadjeno je da inkubacije do 15 min ne dovode do stvaranja radioaktivnih nuzprodukata.

2. U cilju nalaženja najpogodnijeg metoda separacije reaktanata nakon reakcije, ispitane su metode separacije hromatografijom na hartiji i gel-filtracijom. Gel-filtracija pokazala se boljom i nakon više eksperimenata, za standardnu metodu separacije izabrana je separacija na koloni Sephadex G-25 (fine) veličine  $2,5 \times 0,5$  cm. Elucija se vrši fosfatnim puferom 0,05 M pH 11,5 sa brzinom od 5 ml/h. Separacija se završava u toku 3 h. Dobiveni radioaktivni tiroksin i trijodtironin nalaze se u relativno malim volumenima tako da nije potrebno vršiti dalje koncentriranje rastvora.

3. Sa dobivenim  $^{125}\text{J}$ -trijodtironinom vršena su radioimunološka određivanja trijodtironina u serumu i dobijeni su zadovoljavajuću rezultati. Isto tako dobiveni  $^{125}\text{J}$ -tiroksin upotrebljavamo sa uspehom za određivanje tiroksina kompetitivnom proteino-vezivačkom tehnikom.

Prosečni prinosi kod jodiranja trijodtironina su: 50 %  $^{125}\text{T3}$ , 40 %  $^{125}\text{T4}$ , 10 %  $\text{J}^{125}$ . Specifične aktivnosti  $^{125}\text{J-T3}$  iznad 300 C/gr a za  $^{125}\text{J-T4}$  iznad 600 C/gr.

PREPARATION OF RADIOACTIVE  
THYROXINE AND TRIIODOTHYRONINE

$^{125}\text{I}$ -triiodothyronine,  $^{125}\text{I}$ -thyroxine,  $^{131}\text{I}$ -triiodothyronine and  $^{131}\text{I}$ -thyroxine have been produced by radioiodination of triiodothyronine or diiodothyronine by the chloramine-T method. The following experiments were performed:

1. The effects of duration of reaction on quantity and quality of reaction products was studied. It was found that duration of reaction up to 15 minutes did not produce any radioactive byproducts.

2. Two techniques for separation of products, paper chromatography and gel filtration were tested. Separation on Sephadex G-25 (fine) column,  $2,5 \text{ cm} \times 0,5 \text{ cm}$ , with eluent phosphate buffer pH 11,5 and flow rate of 5 ml/h was faster and more reliable than paper chromatography. The pooled radioactive thyroxine and triiodothyronine were in a few milliliters of buffer and were used without further concentration.

3.  $^{125}\text{I}$ -triiodothyronine was used for radioimmunological determination of triiodothyronine and  $^{125}\text{I}$ -thyroxine for determination of thyroxine by competitive protein binding analysis.

Iodination of triiodothyronine with  $^{125}\text{I}$  produced about 50 %  $^{125}\text{I}$ -triiodothyronine, 40 %  $^{125}\text{I}$ -thyroxine and 10 % unreacted  $^{125}\text{I}$ . Specific activity of  $^{125}\text{I}$ -triiodothyronine were more than 300 C/gr and for  $^{125}\text{I}$ -thyroxine more than 600 C/gr.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA  
U ZAGREBU

KLINIKA ZA NUKLEARNU MEDICINU I ONKOLOGIJU  
KLINIČKA BOLNICA »DR. MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB  
SREDIŠNJI INSTITUT ZA TUMORE I SLIČNE BOLESTI, ZAGREB

**PROČIŠĆAVANJE T<sub>4</sub>-HORMONA METODOM  
REVERZNE OSMOZE**

Arneri G., Š. Spaventi, R. Padovan, M. Tarle

Literatura opisuje brojne metode za od-  
oddeljivanje radiojodida od radiojodiranih  
farmaceutika. Najčešće do 5 % anorganske  
radioaktivnosti preostaje u pročišćenom  
produktu. U ovom radu opisana je separa-  
cija radiojodiranog tiroksina (T<sub>4</sub>-hormona)  
od radiojodid iona u komercijalnim uzor-  
cima (Byk-Mallinckrodt) ili u umjetno pri-  
redjenim smjesama ovih komponenata  
primjenjujući tehniku reverzne osmoze  
(RO). Separacija čestica odvija se na per-  
meabilnoj membrani koja posjeduje razli-  
čitu propusnost za sastojke mnogokompo-  
nentnog sistema. Odvajanja se ne vrše  
samo u odnosu na veličinu pojedinih mo-  
lekula ili iona, nego i osnovu specifičnih  
interakcija između funkcionalnih grupa  
supstrata i onih na membrani. »Asimetrič-  
na« RO membrana celuloznog acetata (tip  
400) je pripravljena i upotrebljena u »sta-  
tičkoj« ćeliji. Aktivna površina ćelije izno-  
sila je 13,2 cm<sup>2</sup>, dok je radni pritisak argo-  
na bio 10 atm. Prvobitni volumen vodene  
otopine iznosio je 5 ccm, a sadržavao je obje  
komponente sličnih radioaktivnosti. U per-  
meatu iz ćelije nadjen je T<sub>4</sub> i <sup>125</sup>J- u odnosu  
4 : 85. Propušteno je 15 ml vode preko  
membrane, te je nadjeno manje od 1 %  
radioaktivnog jodida u 1 ml zaostale kon-  
centrirane otopine. Iskorištenje u odnosu  
na T<sub>4</sub> iznosilo je 85—87 %. Slijedili smo  
efikasnost separacije pomoću silazne papir-  
ne radiokromatografije (primjenom hexan-  
terc. amil alkohol — 2 N NH<sub>4</sub> OH 1 : 5 : 6  
kao otapala), kao i pomoću reakcije između  
antigena i antitijela. Prema našim isku-  
stvima čini se da je metoda brža i elegant-  
nija u odnosu na brojne ostale tehnike opi-  
sane u literaturi, uzimajući pogotovo u ob-

zir zadovoljavajuće iskorištenje procesa i  
čistoću izoliranog produkta.

REVERSE OSMOSIS IN THE  
PURIFICATION OF T<sub>4</sub>-HORMONE

Numerous methods of radiochemical sepa-  
ration which are employed for the removal of  
unreacted radioiodide from the labelled com-  
pound (dialysis, electro-dialysis, paper, gel, and  
ion exchange chromatography, electrophoresis  
antibody-antigen reaction, and the use of sil-  
ver impregnated siliceous materials) were re-  
ported in the literature leading usually up to  
5 % of inorganic radioactivity in the product.  
We describe the separation of radioiodinated  
3, 5, 3', 5'-tetraiodo-L-thyronine (thyroxine, T<sub>4</sub>)  
from radioiodide in either commercial sam-  
ples (Byk-Mallinckrodt) or artificial mixtures  
of these species using the reverse osmosis  
(RO) process. The most important feature of  
the RO process is a semipermeable membrane  
having different permeabilities for various  
components of the system. The »asymmetric«  
cellulose acetate RO membrane (type 400) was  
prepared and has been used in the »static«  
cell. The cell was made from stainless steel  
while the active area of the membrane was  
13.2 cm<sup>2</sup>. The actual applied pressure (argon)  
was 10 bar. Separation was carried out using  
5 ccm of aqueous solution containing both  
components of equal or similar radioactivity.  
It was found that the ratio of T<sub>4</sub> vs I<sup>-</sup> in these  
separations is 4 : 85. A 3-fold increase of the  
total permeate regarding the initial volume  
of the mixture leads to less than 1 % of radio-  
iodide remained in the purified product. The  
recovery in respect with T<sub>4</sub> is 85 to 87 %. The  
efficiency of the method was followed by pa-  
per radiochromatography (using 1 : 5 : 6 hexan-  
tertiary amyl alcohol — 2 N NH<sub>4</sub>OH as a  
solvent system) and by a common antibody-  
antigen reaction. According to our experience  
the method seems to be less tedious and time  
consuming in comparison with others while  
the recovery of T<sub>4</sub>-hormone and its final pu-  
rity is satisfactory for practical radiopharma-  
ceutical purposes.

INEP, ODELJENJE ZA FIZIOLOGIJU I RADIOLOGIJU  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

**JODIRANJE HUMANOG TIREOGLOBULINA (TG) IN VITRO I  
ISPITIVANJE IMUNOLOŠKE REAKTIVNOSTI OBELEŽENOG  
PREPARATA (<sup>125</sup>J) PREMA SPECIFIČNIM ANTITELIMA**

Marinković B., J. Sinandinović, G. Kostić, M. Krainčanić, M. Movsesijan

Humani tireoglobulin (TG) obeležen je radioaktivnim jodom (<sup>125</sup>J), hemijskom metodom pomoću hloramina T. Reakcija je trajala 25 sekundi a obeleženi protein je odvojen od ostatka jodida gelfiltracijom kroz kolonu Sephadex-a G-75. Očuvanost imunoloških determinanata obeleženog TG (<sup>125</sup>J-TG) proveravana je imunohemijskom reakcijom sa antitelima prema humanom TG. Ova antitela su dobijena imunizacijom kunića standardnim metodama. Za proveru očuvanosti obeleženog antigena korišćena su različita razblaženja antiseruma od 1:100 do 1:102000. Najveći procenat <sup>125</sup>J-TG — 64,8 %, vezuje se pri razblaženju antitela od 1:1600.

Specifičnost reakcije proveravana je inhibicijom vezivanja obeleženog antigena »hladnim« TG. Hladni TG u koncentracijama od 0,03 do 5 µg TG/ml inhibira vezivanje obeleženog antigena za 30—80 %.

Ovi rezultati pokazuju da je obeležen preparat TG sačuvao svoja imunohemijska svojstva i da se kao takav može koristiti kao jedna od komponenti za radioimunološko određivanje TG.

**IODINATION OF HUMAN  
THYROGLOBULIN (TG) IN VITRO AND  
STUDY OF IMMUNOLOGICAL  
REACTIVITY OF LABELLED ANTIGEN  
(<sup>125</sup>I-TG) WITH SPECIFIC ANTIBODIES**

Human thyroglobulin (TG) was labelled chemically with radioactive iodine (<sup>125</sup>I) using Chloramine T method. Reaction time was 25 sec and labelled protein was separated from free iodine by gel filtration through the column of Sephadex G-75. The immunological integrity of labelled preparation was tested by immunochemical reaction with anti-human TG.

These antibodies were raised in rabbits by immunization using standard schedule. The antibodies were used in different dilutions ranging from 1:100 to 1:102.000. The maximal binding of <sup>125</sup>I-TG was 64,8 % with anti-serum dilution 1:1600. Reaction specificity was tested by inhibition produced by »cold« TG. Unlabelled TG in concentration ranging from 0,03—5 µg TG/ml inhibits the binding of <sup>125</sup>I-TG from 30—80 %.

These results prove that applied iodination procedure did not alter immunochemical properties of TG and that <sup>125</sup>I-TG can be successfully used as one of the components necessary for immunological determination of TG in human serum.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**KOMPJUTERSKA ANALIZA RADIOIMUNOLOŠKIH TESTOVA**

Lončarić S., S. Popović, B. Kajić, I. Šimonović

Svrha je ovog rada razviti praktičnu i pouzdanu metodu za matematičku analizu rezultata radioimunoloških i sličnih ispitivanja. Metoda bi trebala dati pouzdane rezultate u raznim radioimunološkim postupcima. Obično se primenjuju razne metode

linearizacije standardne krivulje. Najviše se koristi tzv. logit-log transformacija. Transformirane podatke pokušava se variranjem osnovnih parametara krivulje prilagoditi pravcu. Takav postupak, međutim, ne mora dovesti do traženih rešenja.

Mi smo razvili program kojim se funkcija, koja proizlazi iz zakona o djelovanju masa, prilagodjava originalnim podacima. Algoritam je jednostavan, postupak uvijek konvergira i kod nekih ispitanih testova daje potpuno slaganje u interesantnom području koncentracije.

#### COMPUTER ANALYSIS OF RADIOIMMUNOASSAYS

The aim of this study was to develop a practicable and reliable method for the calculation of the results of radioimmunoassays

and similar examinations. The method should produce reliable results from various radio-immunological procedures. Several methods are employed for the linearization of the standard curve, the so-called logit-log transformation being the most widely adopted. By varying the basic parameters of the curve, the method endeavours to linearize the transformed data. This procedure, however, need not lead to the solutions sought for. We have developed a programme by which the function following from the mass action law is adjusted to the original data. The algorithm is simple, the procedure always converging, and in some of the assays evaluated has shown complete agreement in the most interesting range of concentrations.

VOJNA BOLNICA I INSTITUT ZA PATOLOGIJU I NUKLEARNU  
MEDICINU, SKOPJE

### KOMPARATIVNO ODREĐJIVANJE TIROKSINA RADIOIMUNOLOŠKOM METODOM (RIA) I KOMPETITIVNOM METODOM (CPBA)

Aleksić Ž., Đ. Šestakov

U radu su prikazani rezultati istovremenog određivanja koncentracije tiroksina u serumu dvema metodama RIA (SPAC T<sub>4</sub>, Mallinckrodt) i CPBA. Analizirana su 28 seruma pacijenata sa tireotoksikozom, 45 normalnih-eutireotičnih i 4 seruma hipotireoidnih pacijenata. Dobiveni su sledeći rezultati:

1. Kod eutireotičnih ispitanika srednja vrednost koncentracije tiroksina u serumu određena RIA metodom iznosila je  $8,6 \pm 1,9 \mu\text{g}$  na 100 ml (normalni diapazon 5,4—12 prema podacima firme) a sa CPBA metodom  $7,2 \pm 1,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  (normalni diapazon laboratorije od 4 do  $10,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ).

2. Kod hipertireoidnih pacijenata srednja vrednost koncentracije tiroksina u serumu određena RIA metodom je  $18,9 \pm 5,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  a sa CPBA metodom  $12,8 \pm 2,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

3. U hipotireoidnih pacijenata srednja vrednost koncentracije tiroksina u serumu iznosi sa RIA metodom  $2,1 \pm 1,9 \mu\text{g}/$

100 ml a sa CPBA metodom  $2,4 \pm 2,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

Dobiveni rezultati pokazuju da obe metode imaju sličnu dijagnostičku vrednost međjutim, vrednosti tiroksina sa RIA metodom su signifikantno veće u hipertireoidnih pacijenata. Ovaj nalaz neki autori objašnjavaju prisustvom većih količina tireoglobulina u serumu hipertireoidnih pacijenata.

Dodavanjem humanog tireoglobulina serumu pacijenata i mi smo ustanovili da tireoglobulin može uticati na povišenje vrednosti tiroksina koji je određivan RIA metodom.

#### COMPARATIVE MEASURING OF THYROXINE BY RADIOIMMUNOLOGIC METHOD (RIA) AND COMPETITIVE METHOD (CPBA)

In this report are shown results of simultaneous measuring of the serum thyroxin concentration by two methods, RIA (SPAC T<sub>4</sub>, Mallinckrodt) and CPBA. We have analysed

sera of 28 patients with thyrotoxicosis, 45 normal-euthyroid and 4 sera of hypothyroid patients. The results are following:

1. With euthyroid patients the mean value serum thyroxin concentration measured by RIA method was  $8,6 \pm 1,9 \mu\text{g}/100\text{ml}$  (range  $5,4 - 12 \mu\text{g}/100\text{ml}$  according to their laboratory) and  $7,2 \pm 1,2 \mu\text{g}/100\text{ml}$  by CPBA method (range 4 — 10,9).

2. With hyperthyroid patients the mean value serum thyroxin concentration measured by RIA method was  $18,9 \pm 5,5 \mu\text{g}/100\text{ml}$  and  $12,8 \pm 2,2 \mu\text{g}/100\text{ml}$  by CPBA method.

3. With hypothyroid patients the mean value serum thyroxin concentration was with RIA

method  $2,1 - 1,9 \mu\text{g}/100\text{ml}$  by CPBA method  $2,4 \pm 2,3 \mu\text{g}/100\text{ml}$ .

The results which were found show that both methods had close diagnostic value, but the concentration of the thyroxine by RIA method was significantly higher at hypothyroid patients. The same results were interpreted by some authors as a consequence of the presence of increased thyreoglobulin in the serum of thyreotic patients. Adding human thyreoglobulin to patients serum we found that thyreoglobulin may cause increased thyroxin concentration measured by RIA method.

INSTITUT ZA PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA  
I NUKLEARNA MEDICINA  
MEDICINSKI FAKULTET, SKOPJE

### RADIOIMUNOLOŠKO ODREDJIVANJE TRIJODTIRONINA METODOM TERMODENATURACIJE SERUMA I APSORPCIJE NA AKTIVNOM UGLJU

Šestakov G., R. Ivanovski

U radu se prezentira procedura za radioimunološko odredjivanje trijodtironina (T3) u serumu. Procedura koristi termodenaturaciju seruma kao metodu eliminacije vezivanja T3-a na tiroksino-vezivački protein. Termodenaturacija vrši se 8 min na  $+64^{\circ}\text{C}$  nakon čega sledi direktno radioimunološko odredjivanje T3-a u denaturisanom serumu. Korišćeni su komercijalni T3-antiserumi (Calbiochem). Nakon inkubacije reaktanta od 2 h na  $+37^{\circ}\text{C}$ , razdvajanje vezanog od nevezanog T3-a na antitela, radjeno je apsorpcijom na aktivni uglj. Cela procedura odredjivanja izvodi se u jednom danu.

Kod 75 eutiroidnih (kontrolnih) pacienata dobivena je srednja koncentracija T3-a od  $139 \pm 44 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ . Kod 10 eutiroidnih struma, 22 netretirane tireotoksikoze, 10 recidiva tireotoksikoze, 15 skenografski dekompenzirana adenoma, 18 skenografski kompenzirana adenoma, 32 tretirana adenoma dobiveni su sledeće srednje koncen-

tracije:  $193 \pm 62$ ;  $418 \pm 127$ ;  $358 \pm 103$ ;  $242 \pm 62$ ;  $201 \pm 42$ ;  $192 \pm 66$ .

#### RADIOIMMUNOASSAY OF TRIIODOTHYRONINE USING THERMO-DENATURATED SERUM AND SEPARATION ON CHARCOAL

A radioimmunoassay procedure for triiodothyronine (T3) is described. The method uses thermal-inactivated sera, heated 8 min on  $+64^{\circ}\text{C}$ . At this temperature the binding capacity of thyroxine-binding globulin is eliminated. T3-antiserum from Calbiochem was used. Incubation of reactants was 2 h on  $37^{\circ}\text{C}$ . The separation of antibody-bound hormone from free hormone was made by absorption on charcoal.

All procedures are performed in one day. Sera of 75 individuals showed a mean value ( $\pm$  SD) of  $139 \pm 49 \text{ ng per } 100 \text{ ml}$ . Sera from patients with: euthyroid goiter (10); untreated thyrotoxicosis (22); recidivant thyrotoxicosis (10); scanographical decompensated adenoma (15); compensated adenoma (18); treated adenoma (32), showed following mean values ( $\pm$  SD):  $193 \pm 62$ ;  $418 \pm 127$ ;  $358 \pm 103$ ;  $242 \pm 62$ ;  $201 \pm 42$ ;  $192 \pm 66$ .

KLINIKA ZA NUKLEARNU MEDICINU I ONKOLOGIJU  
KLINIČKA BOLNICA »DR. MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB

## ODREĐIVANJE NISKIH KONCENTRACIJA TSH U SERUMU

Lukinac L.

Radioimunološkim metodama moguće je vrlo jednostavno određivati normalne i povišene koncentracije TSH u serumu. Zavisno od metode postupak određivanja je kraći ili dulji. Očigledno je da bi bila vrlo korisna metoda pomoću koje bi se moglo razlikovati snižene koncentracije TSH od normalnih.

U ovom radu pokušali smo modificirati propisane postupke i određivati niske koncentracije TSH. Vrijednost ovih modifikacija pokazali smo na praktičnim primjerima. Odredili smo koncentraciju TSH u serumu kontrolnih ispitanika i bolesnika s hipertireozom prema originalnom propisu i tehnikom vlastite modifikacije. Što je bilo i za očekivati, obje metode su dale niže vrijednosti TSH u serumu bolesnika s hipertireozom. Kada se tireotropin određuje prema originalnom postupku dobivaju se rezultati s širokim prekrivanjem sa kontrolnom skupinom. Našim modificiranim postupkom, međutim, dobili smo rezultate koji jasno razlučuju obje skupine ispitanika.

Rezultati ovog rada upućuju na mogućnost da se u dijagnostici nejasnih slučajeva

hipertireoze, TRH-test zamijeni jednokratnim određivanjem TSH.

### DETERMINATION OF LOW CONCENTRATIONS OF SERUM TSH

Normal and increased values of serum TSH are very easily determined by radioimmunological methods. The determination procedure is shorter or longer depending on the method. Obviously, a method distinguishing lowered concentrations of TSH from the normal ones should be beneficial.

In this work we have tried to modify the given instructions and to determine low TSH concentrations. The value of these modifications has been shown on examples. TSH concentrations have been determined in the serum of the control group and in the serum of patients with hyperthyrosis according to the original instructions and by our own modification technique. As it was expected, both methods have resulted in lower serum TSH values in patients with hyperthyrosis. When thyrothropin has been determined according to the original procedure the results showing wide overlapping with the results of the control group have been obtained. Using our modified procedure, however, the results clearly distinguishing the control group from the patient group have been obtained.

The results of this work indicate the possibility to introduce single TSH determination instead of TRH test in the diagnostics of uncertain cases of hyperthyroidism.

INEP, ODELJENJE ZA FIZIOLOGIJU I RADIOBIOLOGIJU,  
UNVERZITET U BEOGRADU, ZEMUN

### LABORATORIJSKA ISKUSTVA PRIMENE RADIOIMUNOLOŠKOG KOMPLETA ZA h-TSH PROIZVEDENOG U INEP

Kostić G., J. Sinadinović, M. Krainčanić, J. V. Mičić, D. Manojlović

Radioimunološki komplet proizveden u našoj laboratoriji na način kako je detaljno ranije opisano (Kostić et al. 1977) je la-

boratorijski proveravan na velikom broju uzoraka seruma.

U radu su opisana istraživanja koja se

odnose na preciznost i reproducibilnost rezultata unutar testa i između testova, na raspon normalnih vrednosti kao i na stepen korelacije sa komercijalnim kompletima.

Za praćenje reproducibilnosti rezultata između testova merena su tri kontrolna seruma sa različitim nivoima TSH (1,5, 15 i 60  $\mu$ U) u toku 6 meseci u 20 različitih testova. Sačinjena je kontrolna karta koja je za svaki test sadržala: specifičnu aktivnost obeleženog TSH ( $204 \pm 24$  mCi/mg TSH), ukupna aktivnost po jednoj test epruveti ( $40.000 \pm 4000$  cpm), nespecifično vezivanje seruma ( $3,4 \pm 0,45$  %), maksimalno vezivanje pri optimalnoj koncentraciji antitela ( $B_0/T = 29,0 \pm 6,4$  %), maksimalno vezivanje pri višku antitela ( $72,0 \pm 8,8$  %), nagib standardne krive, koncentraciju standarda pri kojoj se dobija 50 % inhibicija maksimalnog vezivanja i izmerenu koncentraciju kontrolnog seruma.

Za praćenje reproducibilnosti unutar testa mereno je 20 jednakih alikvota istog kontrolnog seruma pri različitim koncentracijama TSH i utvrđena standardna devijacija i koeficijent varijacije u funkciji merene doze TSH.

Utvrđen je stepen korelacije između ovog kompleta i nekih komercijalnih RIA kompleta za TSH. Koeficijent korelacije se kreće od 0,93—0,99. U 176 zdravih osoba merena je koncentracija TSH i utvrđeno je da se kreće između 0,5 i 8,0  $\mu$ U/ml.

#### LABORATORY EXPERIENCE IN APPLICATION OF RADIOIMMUNOLOGICAL KIT FOR THE h-TSH PRODUCED IN INEP

The radioimmunological kit that has been produced in our Laboratory as earlier described in details (Kostić et al., Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta, 1977) was tested on a large number of sera samples in laboratory conditions.

In this work are described investigations related to the accuracy and reproducibility of the results within and between assays, the range of normal values, as well as the degree of correlation with commercial kits.

In order to follow the reproducibility of the results among the tests three control sera with different TSH level (1.5, 15 and 60  $\mu$ U) were measured during 6 months in 20 different assays. Control card for each test was established containing as follows: specific activity of the labelled TSH ( $204 \pm 24$  mCi/mg TSH), total activity per test tube ( $40\ 000 \pm 4\ 000$  cpm), non-specific serum binding ( $3.4 \pm 0.45$  %), maximal binding at optimal antibody concentration ( $B_0/T = 29.0 \pm 6.4$  %), maximal binding at excess antibodies ( $72.0 \pm 8.8$  %), slope of the standard curve, standard concentration inducing 50 % inhibition of maximal binding and measured concentration of the control serum.

To follow the reproducibility within the tests 20 equal aliquots of the same control serum were measured at different concentrations of TSH and standard deviation and variation coefficient in the function of measured TSH dose was determined.

Correlation degree between this kit and some commercial RIA kits was estimated. Correlation coefficient approximates from 0.93 to 0.99.

TSH concentration was measured in 176 subjects and was found to be between 0.5 and 8.0  $\mu$ U/ml.

INSTITUT ZA PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA I NUKLEARNA MEDICINA,  
MEDICINSKI FAKULTET SKOPJE

#### ISKUSTVA U RADIOIMMUNOLOŠKOM ODREĐIVANJU TSH SA REAGENSIMA FIRME CALBIOCHEM

Šestakov G., R. Ivanovski

U radu prikazani su rezultati odredživanja TSH u serumu koristeći neradioaktivne reagense firme Calbiochem. Reagen-

ti, nakon dobivanja (komplet za 10.000 tačaka) rastvarani su i razlivani u manje alikvote i čuvani na  $-20^{\circ}$  C u atmosferi

N<sub>2</sub>. U cilju utvrđivanja trajnosti reagen-cija čuvanih pod ovim uslovima vršena su sledeća ispitivanja:

1. Nakon jodiranja TSH sa <sup>125</sup>J-om pre-arat je analiziran gel-filtracijom na sa-držaj jodida, TSH i polimera — TSH. Na-kon toga preparat je zamrznut na — 20° C i čuvan do upotrebe.

2. Upotrebljivost I i II antitela u toku čuvanja.

3. Određivanje TSH u serumu pacienata u toku 18 meseca.

Rezultati ispitivanja pokazuju da prinos <sup>125</sup>J-TSH nakon jodiranja opada sa čuva-njem od 36 0/0 na 26 0/0 u toku 14 me-seca. Za ovo vreme raste prinos polimera <sup>125</sup>J-TSH od 36 0/0 na 60 0/0. Čuvanje radio-aktivnog TSH na — 20° dovodi do dekom-pozicije. Čisti preparat nakon zamrzavanja sadrži 80 0/0 <sup>125</sup>J-TSH, 10 0/0 polimera <sup>125</sup>J-TSH i 10 0/0 <sup>125</sup>J a nakon 60 dana čuvanja 26 0/0 <sup>125</sup>J-TSH, 36 0/0 polimera <sup>125</sup>J-TSH i 38 0/0 <sup>125</sup>J. Antitela u toku čuva-nja od 18 meseci su stabilna i ne menjaju titar. B/B<sub>0</sub> odnos u toku 18 meseci kretao se od 35 do 40 0/0, radeći sa istim količina-ma rastvora.

Kod 72 eutireoidnih (kontrolnih) paci-enata dobivena je srednja vrednost kon-centracija TSH od 3,38—1,6 μU/ml. Kod pa-cienata sa hipotireozom dobivene su pove-ćane vrednosti.

#### RADIOIMMUNOASSAY OF TSH — EXPE-RIENCE WITH LABELING, STORAGE AND DETERMINATIONS WITH CALBIOCHEM KIT

Results of radioimmunoassay of TSH with nonradioactive Calbiochem kit are described. In order to gather experience on stability, the components of kit were stored at — 20° C for 18 months and tested during this time.

Results of iodination of TSH with <sup>125</sup>I showed decreasing of binding of <sup>125</sup>I in TSH from 36 0/0 to 26 0/0 during 18 months storage. The binding in aggregated <sup>125</sup>TSH increases from 36 0/0 to 60 0/0. Storage of <sup>125</sup>I-TSH at — 20° C for two months decreases <sup>125</sup>I-TSH from 80 0/0 to 26 0/0 and increases aggregated <sup>125</sup>I-TSH from 10 0/0 to 36 0/0 and <sup>125</sup>I from 10 0/0 to 38 0/0. Antisera were stable at — 20° C up to 18 months.

The radioimmunoassay of TSH with double antibody method were performed. The follow-ing results were obtained: euthyroid subjects (72) had mean TSH concentration 3,38 ± 1,6 μU/ml, and increased values were found in sera from patients with hypothyroidism.

INŠTITUT ZA MIKROBIOLOGIJO IN INŠTITUT ZA HISTOLOGIJO IN  
EMBRIOLOGIJO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI,

### RADIOIMUNSKO MERJENJE TIROTROPNEGA HORMONA (TSH) V SERUMU PODGAN

Herzog B., J. Šuštaršič

Avtorja opišeta modifikacija homologne-ga radioimunskega poskusa, s katerim me-rita TSH v serumih podgan. Metoda jima omogoča poglobljen študij hormonskih re-gulacijskih mehanizmov v pogojih, ki pri človeku niso izvedljivi.

Uporabila sta testne snovi, ki jih je po-sredovala NIAMD, označevala z <sup>125</sup>J podgan-ji TSH, kromatografsko ločila posamezne frakcije na sefadesku G-50 in G-200, testi-rala imunoreaktivnost posameznih frakcij in merila serumske koncentracije TSH pri

samcih podgan seva Wistar v poskusu s časovno dozirano medikacijo z natrijevim perkloratom (Irenat<sup>R</sup> Tropon).

Po dveh enakih jodiranjih podganjega TSH sta dobila nekoliko različne elucijske profile s kromatografijo na sefadesku G-50 in G-200. Opazila sta tudi višjo imunoreak-tivnost frakcij TSH z večjo molekulsko maso po kromatografiji na sefadesku G-200. Ugotovila sta, da je občutljivost me-tode ob uporabi priporočenega standarda NIAMD-Rat TSH-RP-1 in razredčinah pro-



titeles 1 : 5000 ter 1 : 10 000, 4 ng TSH/ml serum. Obćutljivost se je izboljšala, ko sta uporabila za standard prećišćeni TSH, NIAMD-Rat-I-3, ki ga je pošiljalec name-nil jodinaciji, na manj kot 1 ng/ml. Po-membno prednost slednjega v radioimun-skem poskusu podpira tudi većji razpon vrednosti nivoja TSH v serumih poskusnih ųivali.

#### MEASUREMENT OF THYROTROPIN (TSH) IN RAT SERUM BY RADIOIMMUNOASSAY

A modification of homologous radioimmuno-assay used in measurements of TSH in rat serum allowing the study of hormonal regula-tory mechanisms in conditions not reproduc-ible in man is described.

Using reagents supplied by the NIAMD (purified rat thyroid stimulating hormone for radioiodination NIAMD-Rat TSH-I-3, antise-rum to rat thyroid stimulating hormone, pre-pared in rabbits, NIAMD-Anti-Rat TSH Se-

rum-3, and rat thyroid stimulating hormone reference preparation for radioimmunoassay NIAMD-Rat TSH-RP-1), two iodinations of rat TSH with subsequent chromatography on Sephadex G-50 and Sephadex G-200 were performed, immunoreactivity of separate fractions was tested and three modifications of the radioimmunoassay were checked on sera of male Wistar rats exposed to time dosed medication with sodium perchlorate (Irenat<sup>®</sup> Tropon).

Two iodinations performed in unchanged conditions resulted in slightly different chro-matograms and higher immunoreactivity of TSH fractions with higher molecular weight. Sensitivity of assays using NIAMD-Rat TSH-RP-1 as standard, and antibody dilutions 1 : 5000 and 1 : 10.000, was 4 ng TSH per 1 ml of serum. Sensitivity was improved to less than 1 ng per ml when NIAMD-Rat TSH-I-3 as standard was used. Important advantage of the latter was confirmed by the wider range of the TSH concentrations measured in sera of the experimental animals as compared with the results obtained by the first two modifi-cations.

ZAVOD ZA ENDOKRINOLOGIJU, DIJABETES  
I BOLESTI METABOLIZMA  
KLINIĆKA BOLNICA »Dr. MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB

### SPECIJALNA PROBLEMATIKA RADIOIMUNOLOŠKOG ODREĐIVANJA PTH

Riųnar V., G. Dorn, B. Staroveški, M. Sekso

Radioimunološko mjerenje parathormo-na (PTH) se komplicira nizom teških teh-nićkih i bioloških problema. Zbog tih raz-loga mi smo naš materijal za mjerenje parathormona komparirali sa kupovnim kemikalijama. Budući je općenito teško doći do čistog preparata humanog parathor-mona (hPTH), prisiljeni smo se u postupku imunizacije i markiranja sluųiti s govećim parathormonom (bPTH). U drugu ruku je opet općenito slabija reakcija hPTH sa govećim PTH (bPTH) antitijelima i <sup>125</sup>J-bPTH. Zbog nestabilnosti i heterogenosti imunoreaktivnog hPTH u plazmi, sugerira se upotreba antitijela koja daleko jaće rea-giraju s C-terminalnim djelom molekule zbog toga ųta taj ostaje dulje u cirkulaciji od N-terminalnog dijela hPTH. Encimat-

sku razgradnju u plazmi moramo svakako prevenirati s nekim od poznatih inhibitora enzima probave kao trasilolom ili EDTA, koji se mješaju s uzorkom krvi odmah na-kon vaćenja iz vene. Nakon centrifugira-nja kod 4<sup>o</sup> C, plazma uzorci moraju se spre-miti na — 20<sup>o</sup> C.

Radioimunološko odrećivanje hPTH ra-dili smo u poćetku s metodom prema Her-man-u i Heschu (1976) u kojoj smo upo-trebljavali antitijela dobivena od autora metode, aktivna prema C-terminalnom djelu molekule bPTH (S 478), te visoko pu-rificirani bPTH za markiranje radioaktiv-nim jodom. Kao standard upotrebljavali smo hPTH P 2 i P 4 iz Hamburga od Dr. Dorn G. (1976).

Normalne vrijednosti hPTH u plazmi bile su do 4 piko M/l plazme. Intraassay varianca bila je  $\pm 4,4\%$  dok je interassay varianca za period od tri mjeseca iznosila  $\pm 6,6\%$ .

U kateter studiji nađena je uvijek viša vrijednost PTH koncentracije u prisustvu (mjestu) adenoma.

U paralelnim mjerenjima sa kemikalijama firme Sorin (CIS), našli smo dobro slaganje rezultata iz istih uzoraka izmjerenih u prvom mjerenju i to u relaciji niskih prema visokim, no pokazalo se da je hPTH standard daleko potentniji u tom mjerenju nego bPTH standard dan u Kit-u. S kemikalijama Immuno Nuclear Corporation sličan paralelitet plazmatskih vrijednosti hPTH smo također mogli odrediti u istih uzoraka plazme, no gotovo nije bilo cross reakcije hPTH standarda iz Hamburga, kao u mjerenju sa Sorinom. Također, još je slabija bila reakcija s bPTH standardom Sorina. U tom posljednje mjerenje normalne vrijednosti kretale su se od 0,1—1,5 ng/ml. Upotrebljen je bio C-terminalni dio goveđeg PTH kao standard (Beckman) s intaktnim molekulama (1—84 aminokiselina, Inolex).

#### SPECIAL FEATURES OF RADIOIMMUNOASSAY OF PTH

The radioimmunoassay of PTH is complicated by several technical and biologic problems. For that reason, we compared and studied commercial available chemicals and our material for PTH RIA. Because of the general

unavailability of purified preparation of human PTH (hPTH), we had to use bovine PTH (bPTH) for labelling and for immunisation. In the other hand it is a generally weaker cross reaction of hPTH than of bovine PTH (bPTH) with  $^{125}\text{I}$ -bPTH and bPTH-antibodies. Unstability and heterogeneity of immunoreactive hPTH in plasma, is suggesting to use antibodies reacting more strongly with C-terminal portion of hPTH, because of longer half-life of C-terminal than N-terminal part in circulation. Enzymatic digestion in plasma must be prevented by some kind of inhibitor like Transylol, or EDTA, giving at the time of blood puncture. After centrifugation by  $4^\circ\text{C}$ , plasma samples must be stored at  $-20^\circ\text{C}$ .

We started the hPTH radioimmunoassay by the method of Herman and Hesch (1976) in which we were using the authors antibodies for C-terminal residue of bPTH (S478), and highly purified bPTH for iodination. As standard we used hPTH P2 and P4 from Dorn-Hamburg (1976). The normal values of hPTH in plasma was up to 4 piko M/l of plasma. The intraassay variance was  $\pm 4,4\%$ , and interassay variance was in period of 3 months  $\pm 6,6\%$ . In catheter studies high level of PTH was allways found in case of adenoma.

In parallel assay with chemicals of Sorin (CIS), using the same plasma samples, we found a very good correspondence of hPTH levels in relation to results from the first methods, but it seems to be that hPTH standard is much more potent than bPTH. With chemicals of Immuno Nuclear Corporation the same parallelity of plasma hPTH levels was found, but there was no reaction of hPTH standard from Hamburg like in Sorin assay, and also the reaction of Sorin bPTH standard was weaker. In this assay normal values range from 0,1—0,5 ng/ml. The standard used in this assay was C-terminal fragment of beef PTH (Beckman) with intact molecule (1—84 amino acid, Inolex).

#### ODELJENJE ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIKA ZA UNUTRAŠNJE BOLESTI VMA, BEOGRAD

### RADIOIMUNOLOŠKO ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE Gn-RH I NJEGOV KLINIČKI ZNAČAJ

Lazarov A., M. Odavić, M. Janjić, R. Dragojević

U uvodnom delu je izložena metodologija radioimunološkog određivanja koncentracije gonadotropin relasing hormona (Gn-RH) korišćenjem ekstrakcijske metode

sa jednostrukim antitelima. Pored toga dati su rezultati izvedenih postupaka kontrole kvaliteta, reprodukcibilnosti, preciznosti i stepena iskoristljivosti koji su poka-

zali visok stepen pouzdanosti primjene radioimunološke metode. Date su vrednosti koncentracije Gn-RH u krvnoj cirkulaciji u 20 zdravih osoba kontrolne grupe, kao i u 20 bolesnika sa hipopituitarnim nanizmom, 15 bolesnika sa nehipofiznim nanizmom, 4 bolesnika sa panhipopituitarizmom odnosno Sheehanovim sindromom, u po 10 bolesnika sa sekundarnim hipogonadizmom i zakasnelim pubertetom, kao i 20 bolesnika sa tumorom hipofize. U komentaru je istaknuta delikatnost tumačenja dobijenih rezultata, navedeni činioci koji utiču na vrednost rezultata, kao i klinički značaj odredjivanje koncentracije ovog hormona u diferencijalnoj dijagnozi hipogonadizma, kao i u dijagnostici raznih oblika diencefaloza.

#### RADIOIMMUNOLOGICAL DETERMINATION OF Gn-RH CONCENTRATION AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

Radioimmunological determination of concentration of gonadotrophine releasing hormone (Gn-RH) by extraction method with monovalent antibodies is presented. The results of quality control, reproducibility, precision and recovery have shown high reliability of the employed method. The values of Gn-RH in blood circulation are presented in 20 healthy persons from the control group, 20 patients with hypopituitary nanism, 15 with non-pituitary nanism, 4 with panhypopituitary, e. i. Sheehan syndrome, 10 with secondary hypogonadism and retarded puberty and 20 with pituitary tumour.

A high specificity of interpretation of the obtained results, factors influencing results, clinical importance of determination of hormone concentration in differential diagnosis of hypogonadism as well as in diagnosis of other various forms of diencephalosis are commented.

#### INEP, ODELJENJE ZA FIZIOLOGIJU I RADIOBIOLOGIJU UNIVERZITETA U BEOGRADU

#### INSULIN — PRIPREMA I PROVERA KOMPONENTI ZA RADIOIMUNOLOŠKO ODREDJIVANJE

Krainčanić M., G. Kostić, J. Sinadinović, M. Movsesijan, O. Genbačev,  
M. Petrović

Opisana je priprema i provera komponenti za radioimunološko odredjivanje insulina i to: radioaktivnim jodom obeleženi govedji  $^{125}\text{J}$ -insulin, antiserum zamoraca prema govedjem insulinu, antiserum zeca prema IgG zamoraca (sekundarna antitela) veza za čvrstu fazu (mikrokristalna celuloza) i standardni humani insulin.

$^{125}\text{J}$ -insulin je dobijen hemijskim jodiranjem govedjeg insulina chloraminom T, po nešto izmenjenoj metodi Greenwood-a i Hunter-a. Oko 85% obeleženog preparata vezuje se za specifična antitela pri njihovoj optimalnoj koncentraciji.

Antitela su dobijena imunizacijom zamoraca govedjim kristanim insulinom. Maksimalno vezivanje  $^{125}\text{J}$ -insulina postiže se pri

razblaženju originalnog antiseruma u odnosu 1 : 32000 (oko 85%), dok se najpovoljniji nagib standardne krive postiže pri finalnom razblaženju od 1 : 128000. Pri ovom razblaženju maksimalno vezivanje  $^{125}\text{J}$ -insulina iznosi 32%.

Ovakva svojstva ispitivanih komponenti dozvoljavaju da one budu uspešno korišćene u rutinskom radioimunološkom odredjivanju humanog insulina.

#### INSULIN — PREPARATION AND EVALUATION OF COMPONENTS FOR RADIOCHEMICAL DETERMINATION

The preparation of the components for radioimmunological determination of insulin is presented.

Four components were prepared:  $^{125}\text{I}$  labelled bovine insulin ( $^{125}\text{I}$ -insulin), bovine insulin antiserum from guinea-pig, rabbit anti guinea-pig gamma globulin (secondary antibodies) linked to solid phase (microcrystalline cellulose) and standards of human insulin.

$^{125}\text{I}$ -insulin was prepared by chemical iodination of bovine insulin using chloramine T method by Greenwood and Hunter. About 85% of labelled preparation was bound to

specific antibodies at optimal concentration.

Bovine insulin antibodies were obtained by immunization of guinea-pigs with bovine crystalline insulin. Maximal binding of  $^{125}\text{I}$  insulin (85%) was obtained at 1 : 32.000 dilution of original antiserum. At this dilution of antibodies the maximal binding of  $^{125}\text{I}$ -bovine insulin was 32%.

Final dilution of antiserum resulting in optimal slope of standard curve was 1 : 128.000.

MEDICINSKI CENTAR U SUBOTICI  
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

### UPOREDNO ODREĐIVANJE CEA U SERUMU RADIOIMUNOLOŠKOM (RIA) I IMUNORADIOMETRIJSKOM METODOM (IRA)

Lemberger J., R. Novaković

Uparedno su odredjivane aktivnosti CEA u serumu 34 bolesnika sa malignim i nemalignim bolestima pomoću dve radioizotopne »in vitro« metode. Obe metode su bazirane na različitom principu. Radioimunološko odredjivanje (RIA) se vrši u nekstrahiranom serumu i uključuje radioligand te tzv. dvostruka antitela. Za imunoradiometrijsku metodu (IRA) potreban je ekstrahirani serum i baziran je na tzv. sendvič principu. Utvrđjena je visoka korelacija između dobijenih rezultata ( $r = 0,749$ ,  $p < 0,01$ ). Jednačina pravca regresije,  $y = -0,38 + 0,351x$ . Međutim, apsolutne vrednosti dobijene pomoću IRA po pravilu su niže u odnosu na rezultate RIA, te su međusobno nekomparabilne. Pre rutinske primene bilo koje od ovih metoda potrebno je standardizirati i »in vitro« i »in vivo« i tek po poznavanju ovih podataka je moguće korektno interpretirati dobijene vrednosti.

PARALLEL DETERMINATION OF CEA IN THE SERUM BY RADIOIMMUNOASSAY (RIA) AND BY IMMUNORADIOMETRIC METHOD (IRA)

CEA activity in the serum of 34 patients with malignant and non-malignant diseases was parallely determined by two radioisotope »in vitro« methods. Both methods are based on different principles. Radioimmunoassay (RIA) is performed in an unextracted serum and includes radioligand as the so called double antibody method. For an immunoradiometric method (IRA) an extracted serum is necessary and is based on the so called sandwich principle. A high correlation between achieved results has been established ( $r = 0,749$ ,  $p < 0,01$ ). Equation of regression curve  $y = -0,38 + 0,351x$ . However, absolute values achieved by IRA method are, by rule, lower in relation to RIA results and are reciprocally uncomparable. Before a routine application either of these methods, should be standardized and only after knowing these data a correct interpretation of achieved values is possible.

**RADIOIMUNSKÉ METODE**  
**Klinická hodnota**

**RADIOIMMUNOASSAY**  
**Clinical value**



**KONCENTRACIJA GASTRINA U SERUMU BOLESNIKA  
SA HIPERTIREOZOM**

Han R., R. Novaković, D. Nastić-Mirić, V. Obradović, P. Milutinović

**Sadržaj:** U okviru proučavanja poremećaja izazvanih tireoidnom hiperfunkcijom, određivana je koncentracija gastrina u serumu 22 bolesnika sa hipertireozom i u 28 eutireoidnih osoba. Određivanje gastrina vršeno je radioimunološkim metodom pomoću gotovih pribora (CIS). Srednja vrednost koncentracije gastrina u bolesnika sa hipertireozom iznosila je  $240.3 \pm 42.4$  pg/ml a u zdravih osoba  $57.5 \pm 9.9$  pg/ml. Razlika između koncentracija gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom i zdravih osoba je statistički značajna ( $P < 0.05$ ).

Nije utvrđena korelacija između nivoa ukupnog tiroksina u koncentracije imunološki merljivog gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom ( $r = 0.08$ ).

Pretpostavlja se da preosetljivost beta adrenergičkih receptora i hipohlorhidrija, predstavljaju osnovne patogenetske činioce hipergastrinemije u ovih bolesnika.

UDK 612.32.018-073.75-097:616.441-008.61

**Deskriptori:** hipertireoidizam, gastrin, radioimunski testi.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 461—464, 1978

**Uvod.** — Poznato je da se regulacija lučenja gastrina vrši pomoću adrenergičkih receptora (Stadil et al., 1973; Kaess et al., 1975). U fiziološkim uslovima kateholaminska stimulacija alfa receptora snižava, a stimulacija beta receptora povećava koncentraciju gastrina u serumu. U hipertenzivnih bolesnika lečenih propranololhidrochloridom uočene su snižene koncentracije gastrina u serumu. Stimulisanje beta adrenergičkih receptora prate ubrzan srčani ritam, drhtanje ruku, pojačano znojenje i povećana tkivna potrošnja kiseonika što je, zbog sličnosti sa kliničkom slikom hipertireoidizma, podstaklo detaljna proučavanja nivoa gastrointestinalnih hormona u bolesnika sa tireoidnom hiperfunkcijom.

U medicinskoj literaturi ima podataka o odnosu gastrične i tireoidne funkcije u bolesnika sa disfunkcijom štitaste žlezde (Williams et al., 1964; Dotevall et al., 1967).

Ovaj rad, u okviru proučavanja metaboličkih i drugih poremećaja izazvanih hi-

pertireozom, ima za cilj da ukaže na poremećaje koncentracije gastrina u serumu bolesnika sa ovom tireoidnom disfunkcijom.

**Izbor bolesnika i metod rada.** — Koncentracija gastrina je određivana u serumu 28 zdravih osoba i u serumu 22 osobe sa hipertireozom. Broj, podela po polu i životna dob ispitivanih osoba, prikazana je na tabeli 1.

Tireoidni status Thyroid status	Ukupno Total	M	M	♀	Starost (g) Age (y)
Euthyrosis	28	10	18		10—25
Hyperthyrosis	22	2	20		16—55

Tabela 1 — Ukupan broj, podela po polu i starost ispitivanih osoba

Table 1 — Total number, sex distribution and age of examined patients

Uzorci seruma kontrolne grupe dobijeni su od Zavoda za transfuziju krvi SR Srbije, tako da je opravdano pretpostaviti da je koncentracija gastrina određivana u zdravih osoba.

Bolesnici sa hipertireozom odabrani su slučajnim izborom od bolesnika tireoidne ambulante Laboratorije za primenu radioaktivnih izotopa u medicini Medicinskog fakulteta u Beogradu. Tireoidni status ovih bolesnika određivan je na osnovu anamneze, pregleda, testa fiksacije radioaktivnog joda (vrednosti su iznosile: za 3 časa =  $59.7 \pm 17.8 \%$  a za 24 časa =  $64.8 \pm 12.6 \%$ ) i koncentracije ukupnog tiroksina u serumu ( $T_4 = 13.5 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ ). U svih bolesnika ove grupe tireoidna hiperfunkcija je prvi put dijagnostikovana, te bolesnici nisu uzimali tireosupresijsku terapiju niti druge lekove za koje je poznato da menjaju nivo gastrina u serumu. Tokom pregleda posebna pažnja je posvećena anamnestičkim podacima koji bi ukazivali prisustvo oboljenja praćenih promenjenim koncentracijama gastrina u serumu.

Uzorci venske krvi uzimani su od bolesnika na štetu, između 8 i 12 časova pre podne. Po zgrušavanju krvi, serum je odvojen centrifugovanjem i do određivanja koncentracije hormona čuvan na  $-20^\circ\text{C}$ .

Koncentracija gastrina u serumu određivana je pomoću gotovih radiofarmaceutskih pribora (CIS). Do upotrebe pribor je čuvan na  $4^\circ\text{C}$  a svi liofilizovani reagensi su rekonstituisani neposredno pre rada. Inkubacija na  $4^\circ\text{C}$  traje 20 časova. Odvajanje slobodnog od vezanog gastrina vrši se pomoću suspenzije uglja.

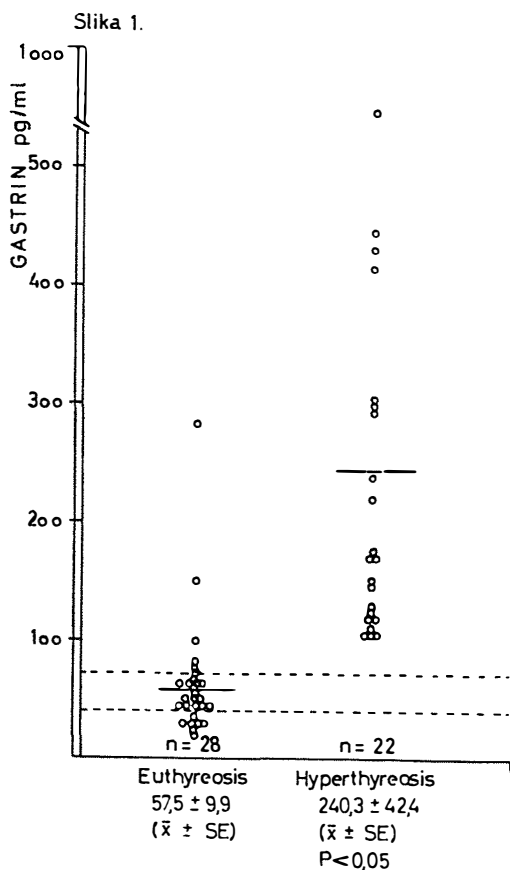
Određivanje koncentracije ukupnog tiroksina u serumu vršeno je modifikovanim metodom (Milutinović i sar., 1971).

Dobijene vrednosti su grafički prikazane a statistička značajnost razlika je određena Gosset-ovim t testom.

**Rezultati.** — Pojedinačne vrednosti koncentracija gastrina u zdravih osoba i bolesnika sa hipertireozom prikazane su na grafikonu 1.

U zdravih osoba koncentracija gastrina u serumu bila je u opsegu od 24 pg/ml do 283 pg/ml. Srednja vrednost u kontrolnoj grupi bila je  $57.5 \pm 9.9$  pg/ml. Posmatrane pojedinačno, većina vrednosti se nalazi u granicama normale. U uzorcima seruma dve osobe nadjene su izrazito visoke koncentracije gastrina. Predpostavlja se da ove osobe, u vreme uzimanja uzorka venske krvi, nisu bile na štetu.

U grupi bolesnika sa hipertireozom sve vrednosti koncentracija gastrina su iznad



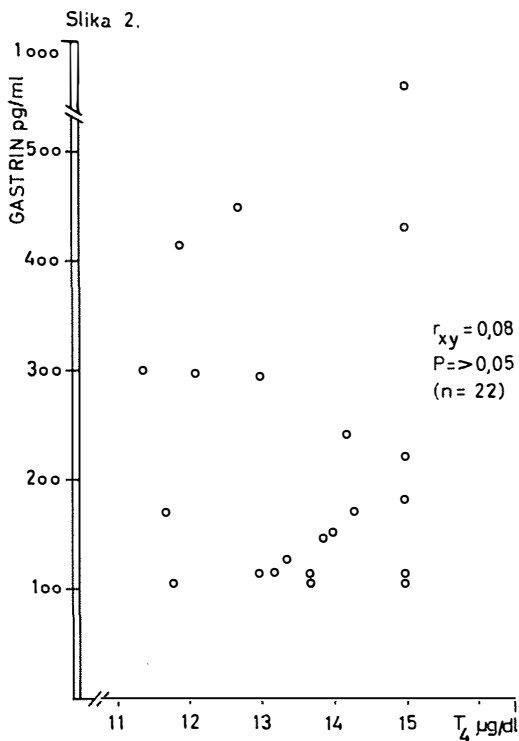
Grafikon 1 — Pojedinačne vrednosti koncentracije gastrina u zdravih osoba i u bolesnika sa hipertireozom

Figure 1 — Individual serum gastrin levels in healthy subjects and in patients with thyrotoxicosis



gornjih granica normale. Srednja vrednost koncentracija gastrina u ovoj grupi bila je  $240.3 \pm 42.4$  pg/ml. U jednog bolesnika nađena je izrazito visoka koncentracija gastrina (960 pg/ml). Razlika između koncentracija gastrina u serumu zdravih osoba i u serumu bolesnika sa hipertireozom je statistički značajna ( $P < 0.05$ ).

Na grafikonu 2. prikazana je korelacija nivoa ukupnog tiroksina i koncentracije gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom. Iz podataka se može zaključiti da ne postoji statistički značajna korelacija nivoa ova dva hormona u serumu ( $r_{xy} = 0.08$ ;  $P > 0.05$ ).



Grafikon 2 — Korelacija nivoa ukupnog tiroksina i koncentracije gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom

Figure 2 — Correlation between total serum  $T_4$  and gastrin levels in patients with thyrotoxicosis

**Diskusija.** — U radu je ukazano na značajno povećanje koncentracije gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom.

Na osnovu sličnosti kliničke slike nastale kateholaminskom stimulacijom beta adrenergičkih receptora sa kliničkom slikom hipertireoidizma predpostavljeno je da ekscitativna stimulacija kateholaminima predstavlja osnovni patogenetski činiac hipergastrinemije u bolesnika sa hipertireoidizmom. Međutim, na osnovu novijih podataka iz literature (Stoffer, 1973; Christensen, 1973) utvrđeno je da su koncentracije kateholamina u bolesnika sa hipertireoidizmom normalne.

Utvrđeno je da se lučenje želudačne kiseline u bolesnika sa tireoidnom hiperfunkcijom smanjuje što u nelečenih bolesnika može dovesti do pojave atrofičkog zapaljenja želudačne sluznice (Dotevall et al., 1967; Williams et al., 1964). Više grupa autora (Yalow et al., 1970; Korman et al., 1972) utvrdilo je da su smanjeno lučenje želudačne kiseline i atrofički gastritis praćeni porastom koncentracije gastrina u serumu.

Iz iznetog se može pretpostaviti da su preosetljivost beta receptora na normalne koncentracije kateholamina i hipohlorhidrija, najverovatnije, osnovni patogenetski činioci hipergastrinemije u bolesnika sa hipertireoidizmom. Iako se ove pretpostavke uklapaju u poznate ili predpostavljene patofiziološke mehanizme tireoidne hiperfunkcije — fenomen hipergastrinemije u ovih bolesnika, u okviru proučavanja uticaja tireoidnih disfunkcija na endokrinu ulogu gastrointestinalnog trakta — zaslužuje pažnju.

**Zaključak.** — Ispitivana je koncentracija gastrina u serumu 28 zdravih osoba i u serumu 22 bolesnika sa hiperfunkcijom štitaste žlezde. Utvrđene su statistički značajno veće koncentracije gastrina u serumu bolesnika sa hipertireozom. Predpostavlja se da preosetljivost beta adrenergičkih receptora i smanjeno lučenje želudačne ki-

seline predstavljaju osnovne patogenetske činioce hipergastrinemije u bolesnika sa hipertireozom.

### Summary

#### SERUM GASTRIN LEVELS IN PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS

Fasting serum gastrin levels were measured by means of radioimmunoassay in 28 healthy subjects and in 22 patients with thyrotoxicosis. Significantly higher serum gastrin concentrations were found in hyperthyroid patients. No significant correlation was observed between total T<sub>4</sub> concentrations and plasma gastrin levels in these patients. Some patophysiological mechanism of this phenomenon were suggested. Our findings are in accord with data previously published.

### Literatura

1. Christensen N. J.: Plasma noradrenalin and adrenalin in patients with thyrotoxicosis and myxoedema, *Clin Sci Mol Med*, 45: 163, 1973.
2. Dotevall G., V. Rohrer, P. Stefcio, W. Price: Relationship between gastric and thyroid function, *Am J. Dig Dis*, 12: 1230, 1967.
3. Kaess H., G. Utz, U. Teckentrup, A. M. Hauck, M. Dörner: The effect of propranolol and phentolamine on serum gastrin concentration in response to respiratory acidosis in normal man, *Eur J Clin Invest*, 5: 401, 1975.

4. Korman M. G., R. G. Strickland, J. Hanksy: The functional »G« cell mass in atrophic gastritis, *Gut*, 13: 349, 1972.

5. Milutinović P., D. Mirić, D. Gorkić: Odredjivanje ukupnog tiroksina u serumu metodom kompetitivne analize, laboratorijska i dijagnostička ispitivanja, *Zbornik radova, II Jugoslovenski simpozijum o štitastoj žlezdi, Zlatibor*, 98, 1971.

6. Novaković R., D. Paligorić, Lj. Glišić, K. Kostić: Radioimunološko odredjivanje gastrina u serumu. Prvi rezultati i značaj doziranja gastrina u kliničkim istraživanjima, *Nuklearna medicina*, 259, 1974.

7. Stadil F., J. F. Rehfeld: Release of gastrin by epinephrine in man, *Gastroenterology*, 65: 210, 1973.

8. Stoffer S. S., N. Jiang, C. A. Gorman, G. M. Pikler: Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism, *J. Clin Endocrinol Metab*, 36: 587, 1973.

9. Williams M. J., D. W. Blair: Gastric secretion in hyperthyroidism, *Br Med J*, 1: 940, 1964.

10. Yalow R. S., S. A. Berson: Radioimmunoassay of gastrin, *Gastroenterology*, 58: 1, 1970.

Adresa autora: Dr. Ruben Han, Laboratorije za primenu radioaktivnih izotopa u medicini, Medicinski fakultet, 11000 Beograd.

## SADRŽAJ TIREOGLOBULINA I NJEGOVA BIOSINTEZA IN VITRO U TIREOIDEJI PACOVA POSLE SUPRESIJE SEKRECIJE TSH VELIKIM DOZAMA TIROKSINA

Sinadinović J., M. Krainčanić, G. Kostić, O. Genbačev, M. Jovanović

**Sažetak:** Hronična supresija sekrecije TSH velikim dozama tiroksina do-  
vodi do akumulacije TG i drugih jodoproteina u tireoideji i smanjene sin-  
teze tireoidnih proteina in vitro. Posle dve nedelje postiže se maksimum,  
kako u pogledu stepena akumulacije jodoproteina u tireoideji, tako i u  
pogledu stepena inhibicije njihove sinteze. Ovi nalazi potvrđuju ranija  
zapažanja da je primarno dejstvo TSH uglavnom usmereno na endocitozu  
i proteolizu koloida, a u znatnoj manjoj meri na biosintezu TG. Smanjena  
mobilnost koloidnog depoa u folikulima omogućuje veći stepen konverzije  
TG u 27 S jodoprotein.

UDK 616-092.4:612.44.018

**Deskriptori:** tiroglobulin, biosinteza, pacov.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 465—471, 1978

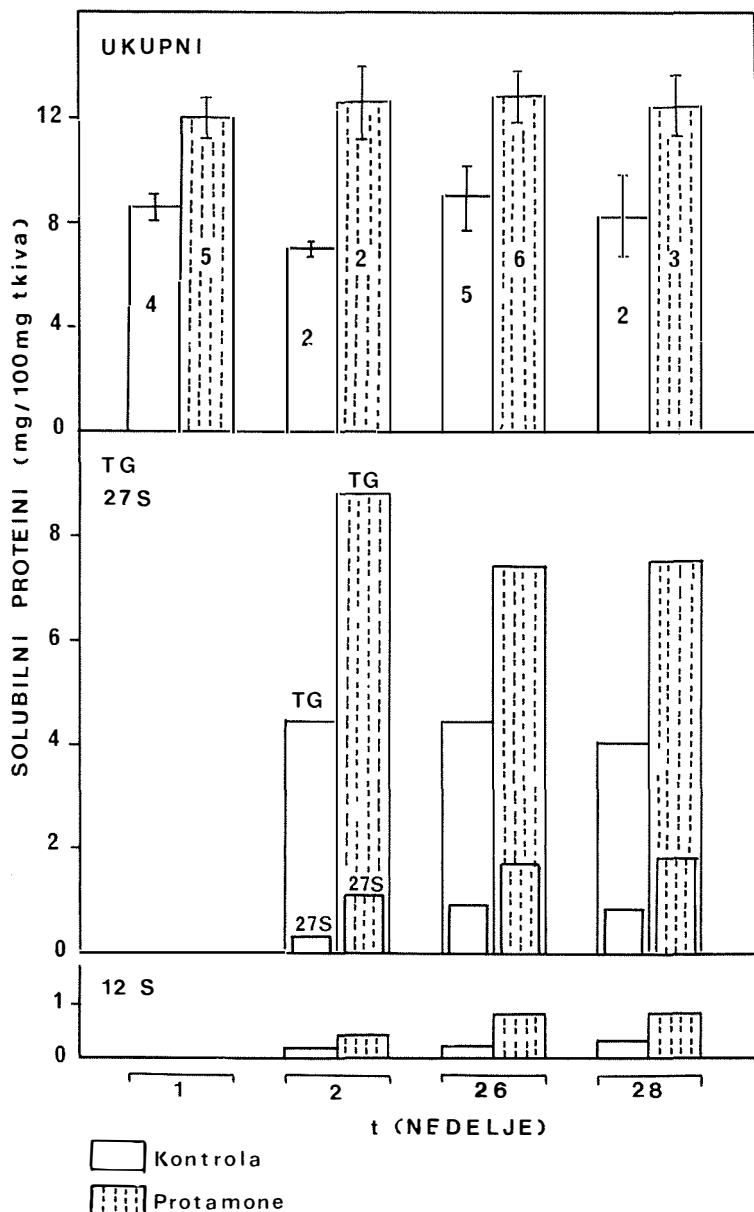
**Uvod.** — Tirotropin (TSH) preko sistema c-AMP stimuliše brojne metabolične procese u tireoideji (Dumont, 1971). Endocitoza folikularnog koloida i iza toga intracelularna proteoliza tireoglobulina (TG) i oslobađanje tireoidnih hormona su pod direktnom kontrolom TSH. Pod normalnim, fiziološkim uslovima u tireoideji se odigravaju dva osnovna procesa: endocitoza ili mobilizacija koloida i eksocitoza ili sekrecija TG koji regulišu stanje depoa koloida u žlezdi. Između ova dva procesa normalno postoji skladna ravnoteža. Unošenjem egzogenog tiroksina u organizam može se postići supresija sekrecije TSH (Fukuda et al. 1975) a konsekvatno inhibicija i endocitoze i jodiranje koloida. Poznato je da jedan od najvažnijih faktora u formiranju maturiranog oblika TG, a posebno u konverziji TG u 27S jodoprotein, je adekvatno jodiranje TG (Sinadinović et al. 1971, 1973, Frati et al. 1974).

U cilju bližeg upoznavanja uloge TSH u procesima formiranja TG i drugih jodopro-

teina tireoideje, mi smo pokušali da velikim dozama tiroksina isključimo uticaj ovog hormona na gore pomenute procese i da u uslovima istovremene inhibicije i endocitoze i jodiranja, pratimo sudbinu TG zatečenog u žlezdi i in vitro biosintezu i polimerizaciju novosintetisanih proteina u TG.

**Materijal i metode rada.** — Ogledi su izvedeni na pacovima kojima je tiroksin davan u hrani u obliku jodiranog kazeina — »Protamone« u koncentraciji od 0.2% u periodu od nekoliko dana do 28 nedelja. U različitim vremenskim intervalima (3, 7, 14 dana, 10, 26 i 28 nedelja) praćeni su sledeći parametri: sadržaj solubilnih proteina tireoideje (ukupni i individualni) i koncentracija DNK, dinamika inkorporacije obeležene amino kiseline u solubilne, mikrozomalne i individualne solubilne proteine tireoideje, fiksacija radioaktivnog joda, težina i struktura žlezde.

Za biosintetska ispitivanja in vitro, sveže tireoideje su inkubirane u 2 ml osnovnog

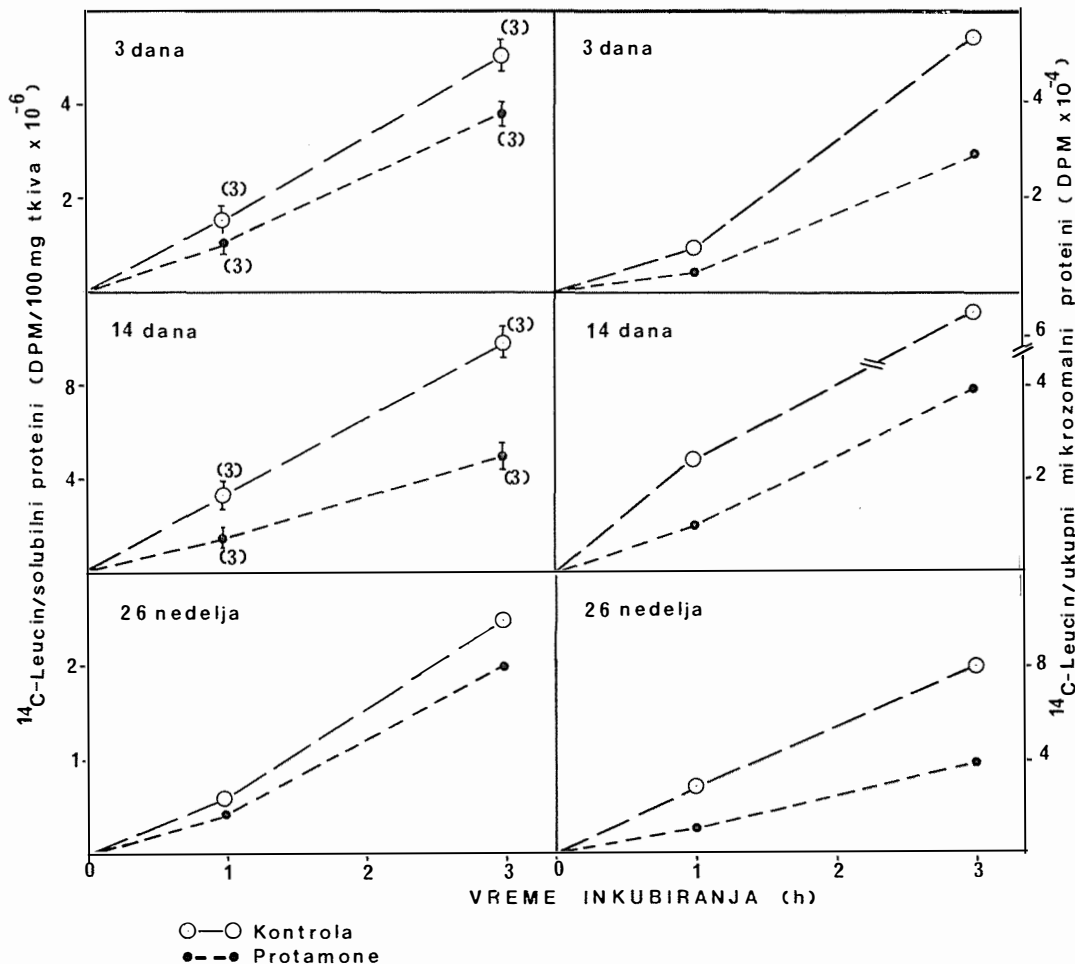


Slika 1 — Uticaj tiroksina na koncentraciju ukupnih i individualnih solubilnih proteina tireoideje. Dužina davanja tiroksina iznosila je 1, 2, 26 i 28 nedelja. Svaki uzorak solubilnih proteina dobijen je iz sastavljenih tireoideja najmanje od 5 životinja. Brojevi u stupcima predstavljaju broj određivanja.  $M \pm SD$

Fig. 1 — Influence of thyroxine on the content of total and individual soluble proteins. Duration of treatment with thyroxine was 1, 2, 26 and 28 weeks. Each sample of the soluble proteins was obtained from the pooled thyroid glands from at least 5 animals. Figures into bars indicate number of experiments

Eagle-ovog rastvora, pripremljenog bez leucina u prisustvu 1,25 ili 2,50  $\mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ -leucina na način kako je ranije opisano (Sinadinović et al. 1975). Posle homogenizacije tkiva i izdvajanja subcelularnih frakcija, vršena je priprema i analiza ti-

reoidnih proteina na način kako je ranije opisano (Krainčanić et al. 1970; Sinadinović et al. 1971, 1973, 1975). Sadržaj DNK u tiroideji određivan je po metodi Burton-a (1956), a koncentracija solubilnih proteina po metodi Lowry i saradnika (1951). Za



Slika 2 — Vremenski tok inkorporacije  $^{14}\text{C}$ -leucine u solubilne i mikrozomalne proteine tiroideje in vitro životinja tretiranim sa tiroksinom (3, 14 dana, 26 nedelja). Svaki uzorak predstavlja sastavljene tiroideje od tri životinje. Neke vrednosti predstavljaju srednje vrednosti dobijene iz tri paralelna inkubiranja.  $M \pm SD$

Fig. 2 — Time-course of incorporation of  $^{14}\text{C}$ -leucine into soluble and microsomal proteins in vitro of rats thyroid after treatment with thyroxine (3, 14 days and 26 weeks). Each sample represents pooled thyroid glands from 3 animals. Some values represents  $M \pm SD$  obtained from 3 parallel incubations

elektronsku mikroskopiju tkivo tireoideje fiksirano je  $O_2O_4$  po metodi Friend-a i Murray-a (1965).

**Rezultati i diskusija.** — Koncentracija solubilnih proteina na jedinicu vlažne težine žlezde značajno je povećana (40 do 80 %) u tireoideji životinja tretiranih tiroksinom. Maksimalno povećanje sadržaja solubilnih proteina tireoideje postiže se već posle dve nedelje, a sa produženjem davanja tiroksina ne dolazi do daljeg povećanja koncentracije proteina (Sl. 1). Analizom individualnih jodoproteina tireoideje može se videti da koncentracija 27 S i 12 S frakcija raste sa dužinom davanja tiroksina, međutim, koncentracija TG je veća posle kraćih nego dužih tretmana tiroksinom (Sl. 2).

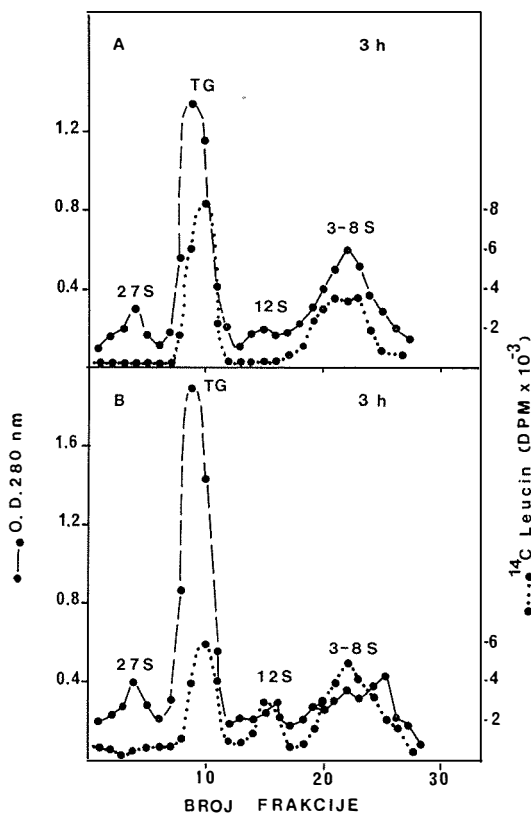
Inkorporacija  $^{14}C$ -leucina u solubilne i proteine vezane za mikrozome značajno je smanjena u tireoideji životinja predhodno tretiranih sa tiroksinom (30—80 % kontrole).

Analizom novosintetisanih solubilnih proteina u gradijentu gustine saharoze nađeno je da je stepen inkorporacije obeležene amino kiseline značajno smanjen u podjedinice, a naročito u TG (Sl. 3). Osim toga, u tretiranih životinja značajna količina radioaktiviteta nalazi se u onoj frakciji gradijenta koja odgovara 12 S pojedini TG. Slično ovom nalazu, Pavlović-Hournac et al. (1967) su zapazili pojavu i nakupljanje 12 S frakcije u tireoideji pacova posle hipofizektomije. Nije nađena korelacija između dužine tretmana i stepena inhibicije.

Težina tireoideje na 100 g telesne težine kao i sadržaj DNK po jedinici vlažne težine žlezde su nešto niži u tretiranih životinja u odnosu na netretiranu kontrolu (Tab. 1). Fiksacija radioaktivnog joda je više stotinu puta manja u životinja predhodno tretiranih tiroksinom.

Smanjena sinteza solubilnih i mikrozmalnih proteina u tretiranih životinja, a naročito TG je rezultat smanjenja količine endoplazmatskog retikuluma, a samim tim

i kapaciteta ćelija za sintezu proteina. Na ovo ukazuje izgled folikularnog epitela (niskoprizmatični) i struktura endoplazmatskog retikuluma tireocita tretiranih životinja (Sl. 4). Interesantno je istaći da je koncentracija 27 S jodoproteina u tireoideji u pozitivnoj korelaciji sa dužinom tretmana, iako se ukupna količina jodoproteina



Slika 3 — Profil solubilnih proteina tireoideje i distribucija ugrađenog leucina dobijen centrifugovanjem u linearnom gradijentu gustine saharoze (5—20 % w/w): (A) netretirane životinje i (B) životinje tretirane tiroksinom u toku 28 nedelja. Inkubiranje tireoideje trajalo je 3 časa

Fig. 3 — Sucrose density gradient ultracentrifugation patterns of soluble thyroid proteins of rats (A) untreated and (B) treated with thyroxine for 28 weeks. Duration of incubation was 3 hours

Dužina davanja »Protamone«	Grupa	Težina tireoideje (mg/100 g t. tež.)	Sadržaj DNK u tireoideji ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ tkiva)	Fiksacija $^{131}\text{J}$ 24 h ( $\%_0$ date doze)	$\%_0$ kontrole
3 dana	K	$6.6 \pm 0.4$ (12)	$4.8 \pm 0.4$ (11)	—	
	P	$6.2 \pm 0.2$ (12)	$4.4 \pm 0.3$ (11)	—	
7 dana	K	$9.3 \pm 0.6$ (12)	$5.9 \pm 0.3$ (6)	$11.4 \pm 0.8$ (3)	
	P	$7.6 \pm 0.6$ (12)	$5.4 \pm 0.2$ (6)	$0.03 \pm 0.01$ (3)	0.26 $\%_0$
14 dana	K	$9.4 \pm 0.5$ (9)	$5.5 \pm 0.6$ (4)	$9.0 \pm 0.4$ (5)	
	P	$8.6 \pm 0.4$ (9)	$4.9 \pm 0.4$ (4)	$0.01 \pm 0.005$ (5)	0.11 $\%_0$
26 nedelja	K	$5.3 \pm$ (8)	—	$13.4 \pm 2.5$ (10)	
	P	$5.8 \pm$ (8)	—	$0.06 \pm 0.02$ (10)	0.45 $\%_0$

K = kontrola, P = Protamone (jodirani kazein kao izvor T<sub>4</sub>) Srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (broj uzoraka)

Tablica 1 — Uticaj tiroksina na težinu tireoideje, sadržaj DNK i fiksaciju radioaktivnog joda u tireoideji

(27 S, TG i 12 S) posle postizavanja maksimuma, znatno ne menja (Sl. 1). Ovo pokazuje da inhibirana endocitoza omogućuje veću interakciju između molekula TG u koloidu, što uvećava obim njegove konverzije u 27 S jodoprotein.

U tireoideji tretiranih životinja pojavljuje se neznatna količina 12 S jodoproteina, a u in vitro ispitivanju značajna količina radioaktiviteta nalazi se upravo u ovoj frakciji, što se može objasniti kao rezultat a) usporene polimerizacije ove podjedinice u TG zbog inhibicije procesa jodiranja ili b) prođukat disocijacije novosintetisanih molekula TG.

Pošto dužina tretmana tiroksina nije u korelaciji sa gore pomenutim promenama (sadržaj solubilnih jodoproteina tireoideje, intenzitet inkorporacije obeležen aminokiselina u proteine, fiksacija radioaktivnog joda) niti sa potrošnjom kiseonika, teles-

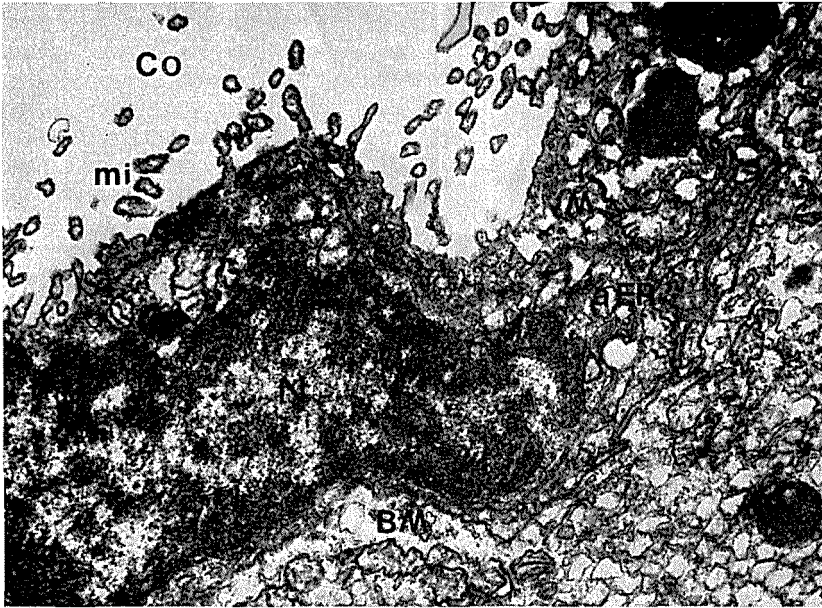
nom težinom i drugim parametrima zapaženim ranije (Jovanović i saradnici, 1970/71), sugeriraju na zaključak da se tireoidna-hipofizna osovina adaptira na uticaj tiroksina pri njegovom hroničnom unošenju.

#### Summary

#### THYROGLOBULIN CONTENT AND ITS BIOSYNTHESIS IN VITRO IN RATS THYROID AFTER SUPPRESSION OF TSH SECRETION BY LARGE DOSES OF THYROXINE

The effect of short and long term administration of excess thyroxine in the form of iodinated casein »Protamone« to rats on the content of soluble thyroid iodoproteins and on biosynthesis and aggregation of thyroid proteins in vitro were investigated.

The concentration of soluble iodoproteins significantly increased (40–80  $\%_0$ ) up to 2



Slika 4 — Mikrofotografija dela folikularne ćelije tiroideje životinje hronično tretirane tiroksinom (13 nedelja). Vidi se redukovano endoplazmatski retikulum. Co — koloid, N — jedro, M — mitohondrije, mi — mikrovili, BM — bazalna membrana, aER — agranulirani endoplazmatski retikulum. Povećanje — 17 000 ×

Fig. 4 — Microphotograph of a part of a follicular epithelial cell of rat thyroid tissue treated chronically with thyroxine (13 weeks). Reduced endoplasmatic reticulum observed. Co — colloid, N — nucleus, M — mitochondrions, mi — microvilli, BM — basement membrane, aER — agranular endoplasmatic reticulum. Magnification 17 000 ×

weeks of treatment, and after that remained at the same level. The incorporation rate of  $^{14}\text{C}$ -leucine into soluble and microsome-bound proteins *in vitro* was markedly reduced in treated rats (30–80% of control). The content of DNA in the gland was a little lower in treated animals than in the control. Thyroxine pretreatment of rats induced retarded synthesis of thyroglobulin and its subunits. The inhibition of the synthesis of thyroid proteins *in vitro* and the increase in the soluble iodoproteins content (TG, 27S) in the gland *in vivo* was not correlated with the duration of thyroxine treatment.

The immobilization of pre-formed thyroglobulin in the follicle lumen for a long time is an important factor in the enlarged conversion of thyroglobulin into 27S iodoprotein. The long-term suppression of endogenous TSH secretion by administration of thyroxine results in accumulation of iodoproteins and a reduced rate of synthesis thyroglobulin.

#### Literatura

1. Burton, K.: *Biochem. J.* 62 (1956) 315.
2. Dumont, J. E.: *Vitam. & Hormones*, 29 (1971) 288.
3. Frati, L., J. Bilstad, H. Edelhoj, J. E. Rall & G. Salvatore: *Arch. Biochem. Biophys.* 162 (1974) 126.
4. Fukuda, H., N. Yasuda & M. A. Greer: *Endocrinology*, 97 (1975) 924.
5. Jovanović, M. i saradnici: *Annual Report on the Project No E30-AH-45 to USA Agricultural Research Services, (1970/71)*.
6. Krainčanić, M., M. Jovanović, Dj. Djurdjević, J. Sinadinović & Gordana Kostić: *Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 6 (1970) 477.
7. Lowry, O. H., N. J. Rosenbrough, A. L. Farr & R. J. Randall: *J. Biol. Chem.* 193 (1951) 256.
8. Pavlović-Hournac, M., L. Rappaport & J. Nunez: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 89 (1967) 1477.



9. Sinadinović, J., M. Krainčanić, M. Jovanović & Dj. Djurdjević: *Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 7 (1971) 257.

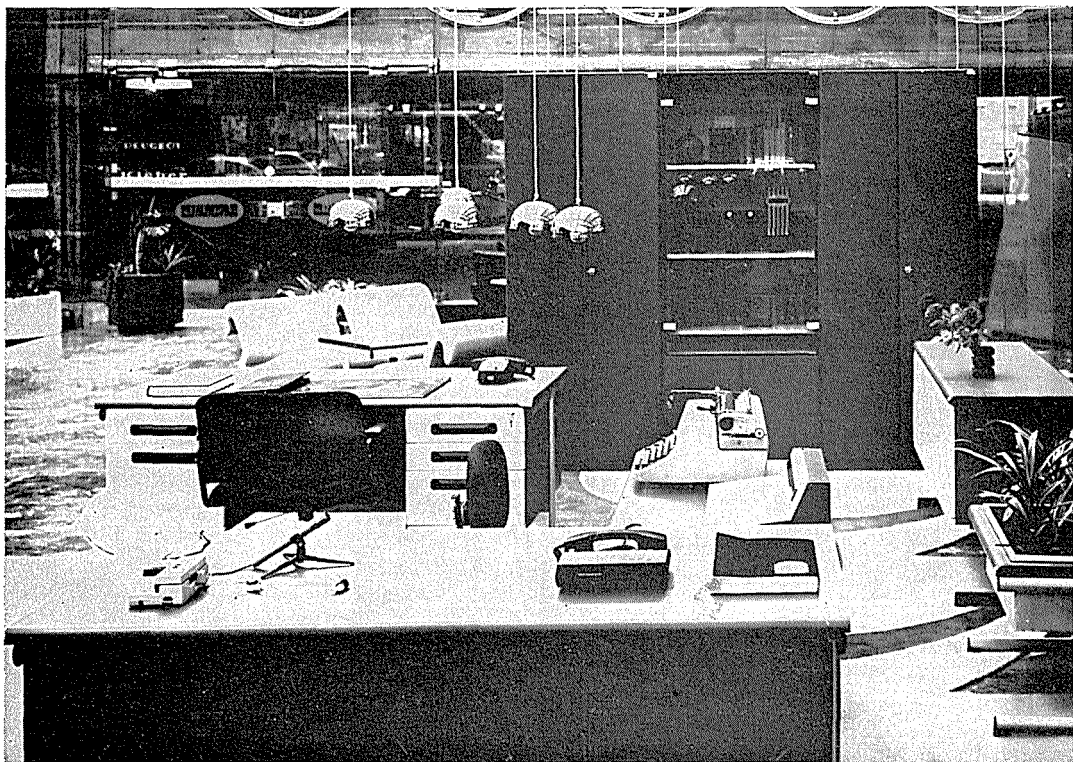
10 Sinadinović, J., M. Jovanović, M. Krainčanić & Dj. Djurdjević: *Acta Endocrinologica (Kbh)* 73 (1973) 43.

11. Sinadinović, J., M. Jovanović & M. Krainčanić: *Endocrinologia Experimentalis*, 9 (1975) 11.

12. Friend, D. S., and M. J. Murray: *Amer. J. Anat.* 117 (1965), 135.

Adresa autora: Sinadinović J., INEP, Odeljenje za fiziologiju i radiobiologiju, 11000 Beograd.

# SLOVENIJALES



**SLOVENIJALES**

**TOZD**  
inženiring in  
oprema

**uredska oprema  
radni kabineti  
pisači stolovi  
uredski ormani  
sedeči nameštaj**

**LJUBLJANA**

**mestni trg 10**

## RADIOIMUNOLOŠKO DOLOČANJE LUTEINIZIRAJOČEGA HORMONA (LH), FOLIKEL STIMULIRAJOČEGA HORMONA (FSH) IN TESTOSTERONA V KRVI IN SPERMI FERTILNIH IN INFERTILNIH MOŠKIH

Borko E., R. Breznik, K. Ogrizek, M. Rižnik, J. Šubic, R. Turk

**Povzetek:** Avtorji poročajo o svojih izkušnjah z določanjem LH, FSH in testosterona v krvi in v spermi pri fertilih in infertilnih moških. Naše dosedanje preiskave so pokazale, da je količina FSH v krvi v primeru okvarjene spermatogeneze povečana. Vrednosti LH so v spermi višje kot v krvi. Po naših izkušnjah v količini testosterona v krvi in spermi ni statistično signifikantne korelacije glede na spermatogenezo. Avtorji načrtujejo nadaljnje raziskave o gibanju teh hormonov v krvi in spermi pri različnih oblikah okvarjene spermatogeneze.

UDK 616.699-073.75-097:612.616.31+612.432.018

**Deskriptorji:** moški, plodnost, diagnoza, radioimunski testi, LH, FSH, testosteron.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 473—476, 1978

**Uvod.** — Hipofizarna insuficienca in motnje v sintezi steroidov v testisih vodijo do motenj v spermatogenezi in imajo za posledico zmanjšano ali celo popolno oploditveno nesposobnost.

Možnost določanja količine teh hormonov v krvi je pomembno za natančnejšo diagnostiko moške infertilnosti.

Za nemoteno spermatogenezo so v testisih potrebne precejšnje količine gonadotropnih hormonov in testosterona (Rodríguez—Rigau in sod. 1978), zato pride pri infertilnih moških v poštev za natančnejšo diagnostiko tudi določanje teh hormonov v semenski tekočini.

**Material in metode dela.** — Naše preiskovance smo po številu spermijev v 1 ml ejakulata razdelili v štiri skupine:

1. normozoospermija — število spermijev pri obeh pregledih preko 60 milijonov

2. oligozoospermija — I. stopnje — od 40 do 60 milijonov

3. oligozoospermija — II. stopnje — do 40 milijonov

4. azoospermija — ni spermijev

Pri nekaterih od pregledanih moških smo v našem laboratoriju za nuklearno medicino določili bazalne vrednosti LH, FSH in testosterona v krvi in v spermi. V nekaterih skupinah je število preiskav manjše, in to zaradi tega, ker je pogosto zelo težko dobiti dovolj veliko količino ejakulata, da bi opravili vse preiskave. V bistvu je postopek določanja LH, FSH in testosterona v spermi enak postopku določanja teh hormonov v krvi. Potrebno je ločiti semensko tekočino od spermijev in jo do analize hraniti v zamrzovalniku pri  $-20^{\circ}\text{C}$ . Analiziramo vedno v dvojniku.

Ves čas uporabljamo metodo z dvojnimi protitelesi firme Byk-Mallinckrodt. Analize kontroliramo s primerjavo rezultatov analiz kontrolnih serumov.

**Rezultati.** — Rezultati naših določitev LH, FSH in testosterona v serumu in spermih so podani v tabelah I, II, III.

**Razprava.** — Rezultati dosedanjih objavljenih raziskav o vrednostih hipofizarnih hormonov v spermih so neskladni. Vrednosti

	FSH v serumu (mIE/ml) FSH levels in serum			FSH v spermih (mIE/ml) FSH levels in seminal pl.		
	n	$\bar{x}$	sd	n	$\bar{x}$	sd
A Normozoospermia	39	5,03	$\pm 2,82$	12	3,23	$\pm 0,53$
B Oligozoospermia I	19	7,94	$\pm 3,61$	7	3,97	$\pm 1,49$
C Oligozoospermia II	10	7,44	$\pm 4,86$			
D Azoospermia	15	8,07	$\pm 5,24$			

Signifikantne razlike — significance differences

A : D (serum)  $t = 2,13$   $p \leq 0,01$

A Normozoospermia:	Več kot 60 milijonov v 1 ml plazme (more than 60 millions of spermatozoons in 1 ml of semen)
B Oligozoospermia I:	40 do 60 milijonov spermijev v 1 ml sperme (40—60 millions of spermatozoons in 1 ml of semen)
C Oligozoospermia II	manj kot 40 milijonov spermijev v 1 ml sperme (less than 40 millions of spermatozoons in 1 ml of semen)
D Azoospermia:	ni spermijev (no spermatozoons)

Tabela 1 — Vrednosti FSH v serumu in spermih fertilih in infertilnih moških  
Table 1 — FSH levels in serum and seminal plasma of fertile and infertile men

	LH v serumu (mIE/ml)			LH v spermih (mIE/ml)		
	n	$\bar{x}$	sd	n	$\bar{x}$	sd
A Normozoospermia	39	8,86	$\pm 4,64$	12	19,44	$\pm 11,5$
B Oligozoospermia I	19	10,3	$\pm 5,73$	7	13,48	$\pm 3,47$
C Oligozoospermia II	10	10,5	$\pm 6,74$			
D Azoospermia	15	10,99	$\pm 4,9$			

Signifikantna razlika — significant differences:

A — D (serum)  $t = 1,451$   $p \leq 0,05$

Tabela 2 — Vrednosti LH v serumu in spermih fertilih in infertilnih moških  
Table 2 — LH levels in serum and seminal plasma of fertile and infertile men

	Testosteron (ng/100 ml seruma)		
	n	$\bar{x}$	sd
A Normozoospermia	54	641,7	$\pm 236,3$
B Oligozoospermia I	22	554,0	$\pm 218,5$
C Oligozoospermia II	10	784,1	$\pm 315,67$
D Azoospermia	18	626,6	$\pm 280,34$

Tabela 3 — Vrednosti testosterona v serumu pri fertilih in infertilnih moških  
Table 3 — Testosterone levels in serum of fertile and infertile men

LH v krvi pri pacientih z azospermijo so višje, kot jih ima skupina z normalno spermatogenezo. Ta razlika je po Hunterju in sod. 1974 statistično signifikantna in je v soglasju z našimi ugotovitvami. Franchimont in sod. 1972, ni našel korelacije med količino LH v krvi in številom spermijev.

Količina LH v semenski tekočini je po Schoenfeldu s sod. 1978, in Shethu in njegovimi sodelavci 1976 statistično višja pri normozoospermiji, če jo primerjamo s pacienti z okvarjeno spermatogenezo.

Poročila raziskovalcev o vrednostih LH v krvi in spermii so prav tako zelo različna. Nekateri so ugotovili, da so vrednosti LH v krvi in spermii enake (De Aloysio in sod. 1974), oziroma, da so vrednosti LH v spermii višje le pri normozoospermiji (Schoenfeld in sod. 1978); tretji pa poročajo, da so vrednosti v spermii v vseh skupinah občutno višje kot v krvi (Sheth in sod. 1976).

Naši rezultati kažejo, da so vrednosti LH pri moških preiskovancih višje v spermii kot v krvi.

Vrednosti FSH v krvi so po mnenju večine avtorjev (Franchimont in sod. 1972, Hunter in sod. 1974, Jackman in sod. 1977) večje pri pacientih z okvarjeno spermatogenezo, količina FSH narašča z jakostjo okvare. Tudi naši rezultati kažejo, da so v tem smislu statistično signifikantne razlike.

Po podatkih iz literature so vrednosti FSH v semenski tekočini enake pri moških z normalno kot pri moških z okvarjeno spermatogenezo, prav tako pa ni razlik med vrednostmi FSH v krvi in spermii (Schoenfeld in sod. 1978).

Določanje testosterona v krvi in v spermii je velikega pomena za ocenjevanje delovanja Leydigovih celic (Furuhjeim in sod. 1974). Vrednosti testosterona v krvi so po podatkih iz literature (Aafjes in sod. 1977) enake pri normozoospermiji in pri okvarjeni spermatogenezi. Prav tako so vrednosti testosterona v spermii enake pri obeh skupinah moških.

Nekateri so poročali (Schoenfeld in sod. 1978), da so vrednosti testosterona v sper-

mi manjše kot v krvi. Naši rezultati kažejo, da so vrednosti testosterona v krvi pri vseh štirih skupinah enake in da ni statistično signifikantnih razlik.

### Summary

#### RADIOIMMUNOASSAY OF PLASMA AND SEMINAL FLUID LH, FSH AND TESTOSTERONE LEVELS IN FERTILE AND INFERTILE MEN

Results of measurements of LH, FSH and testosterone in serum and seminal plasma of fertile and infertile men are reported.

Several reports have proved that FSH levels in serum increase in case of disturbances in spermatogenesis. LH levels are higher in seminal plasma than in serum. There are great differences in testosterone levels in serum and seminal plasma. The authors think that measurements of testosterone in serum and seminal plasma are not important for diagnosis of impaired spermatogenesis. The authors will continue their measurements of gonadotropins and testosterone in serum and seminal plasma.

### Literatura

1. Aafjes J. H., J. von der Vijver, R. Docker, P. Schenk: Serum gonadotropins, testosterone and spermatogenesis in subfertile men, *Acta Endocrinol.* 86, 651, 1977.
2. De Aloysio D., P. Busacchi, G. F. Bolelli, F. Vecchi, E. Flamingni: Radioimmunological assay of testosterone and gonadotropins in plasma and seminal fluid of healthy subjects and patients with dysspermia, *Acta Eur. Fertil.* 5, 317, 1974.
3. Franchimont P., D. Mileet, E. Vendrely, J. Letowe, J. J. Legros, A. Netter: Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azospermia and oligospermia *J. clin. Endocrinol. Metab.* 34, 1003, 1972.
4. Furuhjeim M., K. Carlström, B. Janson: Endocrinological Aspects of Male Infertility, *Acta Obstet. Gynec. Scand.* 53, 181, 1974.
5. Jackman R., R. Ghanadian, I. Ansell, P. Mc Loughlin: Relationships between spermatogenesis and serum hormone levels in subfertile men. *Brit. J. Obst. Gynaecol.* 84, 692, 1977.
6. Hunter W. M., P. Edmond, G. S. Watson, N. Mc Lean: Plasma LH and FSH levels in subfertile men. *J. clin. endocrinol. Metab.* 39, 740, 1974.

7. Rodrigez-Rigau L., D. Weiss, K. Smith, E. Steinberger: Suggestion of abnormal testicular steroidogenesis in some oligospermic men. *Acta Endocrinol.* 87, 400, 1978.

8. Rosen S. W., B. D. Weintraub: Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia. *J. Clin. Endocr.* 32, 410, 1971.

9. Schoenfeld Cy., R. Amelar, L. Dubin, M. Numeroff: Follicle-stimulating Hormone, Luteinizing hormone, and testosterone levels found in human seminal plasma. *Fertil. Steril.*

29, 69, 1978.

10. Shet A., G. Shah, P. Mugat Wala: Levels of luteinizing in semen of fertile and infertile men and possible significance of luteinizing hormone in sperm metabolism, *Fertil, Steril.* 27, 933, 1976.

Naslov avtorja: Dr. E. Borško, Splošna bolnišnica Maribor, Ginekološki odd., Maribor, Ljubljanska 5.

## ZNAČAJ SIMULTANOG ODREĐJIVANJA CEA I $\beta$ HCG U BOLESNIKA SA KARCINOMOM PANKREASA

Lemberger J., Lj. Glišić, R. Novaković, E. Libman

**Sadržaj:** Radioimunološkom metodom simultano je određivan CEA i  $\beta$  HCG u serumu 24 bolesnika sa pankreatitisom i u 15 bolesnika sa karcinomom pankreasa. Incidencija pozitivnosti CEA i  $\beta$  HCG u bolesnika sa pankreatitisom je 20 % odnosno 8 %, dok je u bolesnika sa karcinomom pankreasa 75 % odnosno 33 %. Svi bolesnici koji su pozitivni na  $\beta$  HCG pozitivni su i na CEA, što ukazuje na bifunkcionalni tumor. Biohemijski parametar aktivnosti tumora  $\beta$  HCG nema značaja u potvrđivanju maligniteta ukoliko se primenjuje i CEA test. Dobijeni rezultati sugerišu raniju i intenzivniju biosintezu CEA u odnosu na  $\beta$  HCG u ćelijama karcinoma pankreasa.

UDK 616.37-006.6-073.75-097

**Deskriptori:** pankreas tumori, radioimunski testi, karcinoembrionalni antigen, gonadotropini horionski.

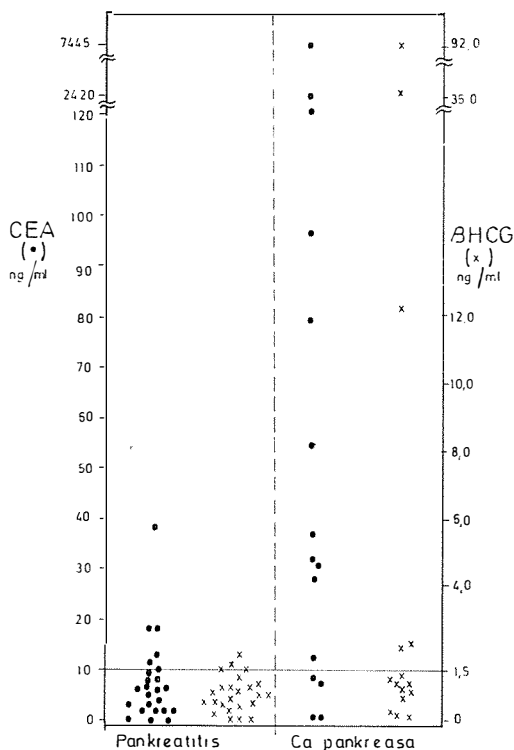
**Radiol. Jugosl.**, 12; 477—480, 1978

**Uvod.** — Poznato je, da visoki procenat tumora entodermalnog porekla biosintetizuje i otpušta u krvotok glikoproteine, a koji se mogu određivati radioimunološkim metodama. Sa aspekta metabolizma glikoproteina u tumorima, karcinomu pankreasa pridaje se poseban značaj medju tumorima digestivnog sistema zbog vrlo intenzivne biosinteze karcinoembrionalnog antigena (CEA) i s tim u vezi visoke incidencije pozitivnosti CEA u krvi (Martin et al., 1976). S druge strane, na osnovu malobrojnih i oskudnih literaturnih podataka ćelije karcinoma pankreasa mogu neosintetizovati i humani horionski gonadotropin odnosno beta lanac humanog horionskog gonadotropina ( $\beta$  HCG), a koji se smatra takodjer indikatorom neoplazije (Braunstein et al., 1973, Franchimont et al., 1976). Zbog toga simultanim određivanjem CEA i  $\beta$  HCG u bolesnika sa karcinomom pankreasa se očekuje, da će se ukupna pozitivnost tumor obeleživača povisiti i time

eventualno doprineti ranijoj dijagnostici tumora pankreasa. Ovi podaci će takodjer omogućiti uvid u mono- ili bifunkcionalnost tumora pankreasa i s tim u vezi u vremenski redosled sinteze produkata tumora u malignim ćelijama pankreasa.

**Materijal i metode.** — Izvršeno je simultano određivanje CEA i  $\beta$  HCG u 24 bolesnika sa pankreatitisom i u 15 bolesnika sa karcinomom pankreasa. CEA i  $\beta$  HCG su određivani u serumu radioimunološkom metodom s tzv. dvostrukim antitelima primenjujući komercijalne reagense firme CIS. Pozitivnost se na CEA smatralo iznad 10 ng/ml, a na  $\beta$  HCG iznad 1,5 ng/ml.

Prethodno je testirana specifičnost radioimunološke metode za određivanje  $\beta$  HCG u serumu s obzirom na potencijalnu interferenciju od strane fizioloških glikoproteina na ranije objavljeni način (Lemberger et al., 1976). Nije se moglo dokazati značajna interferencija od strane strukturalnih analoga.



Slika 1 — Vrednosti CEA i  $\beta$  HCG u serumu bolesnika sa pankreatitisom i karcinomom pankreasa

**Rezultati.** — Od 24 bolesnika sa pankreatitisom u 5 odnosno 20 % su nadjene povišene vrednosti CEA, a svega u 2 bolesnika odnosno 8 % pozitivne vrednosti  $\beta$  HCG. Od 15 ispitanika sa karcinomom pankreasa u 11 odnosno 75 % su zabeležene povišene aktivnosti CEA, a u 5 bolesnika odnosno 33 % pozitivne vrednosti  $\beta$  HCG.

Apsolutne aktivnosti CEA i  $\beta$  HCG u većini bolesnika sa karcinomom pankreasa su znatno više u odnosu na bolesnike sa pankreatitisom, iako je evidentno poklapanje nekih pojedinačnih vrednosti. Prema tome, razlike su kvantitativne a ne kvalitativne.

Ukoliko se, međutim, bolesnici sa karcinomom pankreasa razvrstavaju prema pozitivnosti i negativnosti CEA i  $\beta$  HCG u serumu — od 4 mogućih kombinacija pacijenti se mogu podeliti u 3 grupe:

Broj bolesnika	Grupa	CEA	$\beta$ HCG
		+/-	+/-
1	I	—	—
2		—	—
3		—	—
4		—	—
5	II	+	—
6		+	—
7		+	—
8		+	—
9		+	—
10		+	—
11	III	+	+
12		+	+
13		+	+
14		+	+
15		+	+

Tablica 1 — Grupisanje bolesnika sa karcinomom pankreasa prema pozitivnosti i negativnosti CEA i  $\beta$  HCG u serumu

U I. grupi su 4 bolesnika, negativna i na CEA i na  $\beta$  HCG.

U II. grupi su 6 bolesnika, koji su pozitivni na CEA a negativni na  $\beta$  HCG.

U III. grupi su 5 bolesnika, pozitivna i na CEA i na  $\beta$  HCG.

Vidljivo je, da je u 33 % bolesnika karcinomom pankreasa bifunkcionalan — istovremeno perzistiraju CEA i  $\beta$  HCG u cirkulaciji. Nisu nadjeni bolesnici u kojih je CEA negativan a  $\beta$  HCG pozitivan. Iz ovoga proizlazi, da simultano određivanje ova dva biohemijaska parametra aktivnosti tumora ne doprinosi povišenju ukupne pozitivnosti tumor obeleživača.

**Diskusija.** — Inflammatory procesi u digestivnom traktu, kao naprimer pankreatitis, udruženi su sa prisustvom CEA u cirkulaciji. Zabeležena je pozitivnost CEA u vrednosti od 20 %, što je znatno niže u poređenju sa pozitivnošću CEA od 75 % u bolesnika sa karcinomom pankreasa. Ovi podaci su u skladu s rezultatima drugih autora (Boenisch et al., 1975, Bombardieri et al., 1976) kao i s našim ranijim iskustvom (Libman et al., 1977, Glišić et al., 1977). Budući da je pomoću standardnih



dijagnostičkih metoda dijagnostika karcinoma pankreasa znatno otežana, naročito su visoke vrednosti CEA koristan parametar u potvrđivanju maligniteta. S druge strane, ne producira svaki karcinom pankreasa CEA i zbog toga teoretski se očekuje da će primena  $\beta$  HCG povisiti ukupnu pozitivnost biohemijskih parametara tumora. Primenjujući biparametrijsko ispitivanje, postoji veća verovatnost da će se moći jedan od produkata tumora detektovati i time doprineti ranijem potvrđivanju neoplazije (Weintraub et al., 1973). Medjutim, dobijeni podaci ukazuju da to nije slučaj kod karcinoma pankreasa, jer se nije moglo dokazati povišenje ukupne pozitivnosti primenom  $\beta$  HCG. Naime,  $\beta$  HCG je pozitivan samo u onih bolesnika koji su inače pozitivni na CEA, a negativan je u onih koji su negativni i na CEA. Ovo ukazuje ustvari na bifunkcionalnost karcinoma pankreasa s aspekta produkcije tumor obeleživača kao i nekomplementarnost  $\beta$  HCG kao parametra. Ovi podaci ukazuju, da  $\beta$  HCG nema značaja u potvrđivanju karcinoma pankreasa ukoliko se primenjuje i CEA test.

S aspekta biologije tumora bilo bi potrebno poznavati u kojem stepenu derepresije i dediferencijacije ćelija dolazi do neosinteze i ekspresije karcinofetalnih proteina, kao naprimer CEA i  $\beta$  HCG. Sa tablice 1 vidljivo je, da protein pankreasa ili ne producira tumor antigene ili producira samo CEA ili CEA i  $\beta$  HCG. Ovi rezultati dozvoljavaju pretpostavku da se neosinteza i ekspresija CEA odvija ranije u odnosu na  $\beta$  HCG u toku maligne transformacije ćelija. S druge strane, CEA i  $\beta$  HCG cirkulišu u granicama nanogramskih koncentracija, medjutim, u većini bolesnika nalazimo znatno veće aktivnosti CEA. Ovi podaci sugerišu intenzivniju biosintezu CEA u odnosu na  $\beta$  HCG, što je od značaja u daljnjem istraživanju biohemije tumora pankreasa.

**Zaključak.** — Izvršeno je simultano određivanje CEA i  $\beta$  HCG u serumu bolesnika sa karcinomom pankreasa. Pozitivnost

CEA je znatno viša u odnosu na  $\beta$  HCG. Biohemijski parametar tumora  $\beta$  HCG nema značaja u potvrđivanju maligniteta ukoliko se primenjuje i CEA test. Dobijeni rezultati ukazuju na raniju i intenzivniju biosintezu CEA u odnosu na  $\beta$  HCG u malignim ćelijama karcinoma pankreasa.

### Summary

#### THE IMPORTANCE OF SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CEA AND $\beta$ HCG IN PATIENTS WITH PANCREATIC CARCINOMA

Radioimmunoassay was used in determination of CEA and  $\beta$  HCG in the serum of 24 patients with carcinoma of pancreas. Positivity incidence of CEA and  $\beta$  HCG in patients with pancreatitis is 20% and 8% respectively, while in patients with carcinoma of pancreas it is 75% and 33% respectively. All the patients positive to  $\beta$  HCG are positive to CEA which points out to a bifunctional tumor. Biochemical parameter activity of tumor  $\beta$  HCG has no significance in confirming the malignancy in case the CEA test is also applied. Achieved results suggest an earlier and more intensive biosynthesis of CEA in relation to  $\beta$  HCG in the cells of pancreatic carcinoma.

### Literatura

1. Boenisch, T., S. Raam: Rapid radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (CEA) in ultrafiltered perchloric acid extracts: Results of a clinical survey. *Clin. Chim. Acta* 58, 195, 1975.
2. Bombardieri, E., R. Ringhini: Utilité du CEA dans le controle des formes hétéroplasiques après traitement. *Bull. Cancer* 63, 32, 1976.
3. Braunstein, G. D., J. L. Vaitkukaitis, P. P. Carbone, G. T. Ross: Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotrophin by Neoplasms. *Ann. Intern. Med.* 78, 39, 1975.
4. Franchimont, P., P. F. Zangerle, J. Nogarède, J. Bury, F. Molter, A. Reuter, J. C. Hendrick, J. Colette: Simultaneous Assays of Cancer-Associated Antigens in Various Neoplastic Disorders. *Cancer* 38, 2287, 1976.
5. Glišić, Lj., J. Lemberger, R. Novaković, E. Libman, B. Andrejević: Dijagnostička vrednost određivanja karcinoembriionalnog antigena (CEA) u malignim oboljenjima digestivnog trakta. VI. Simpozijum »Stremljenja i novine u medicini«, Beograd, 1977 (rad u štampi).

6. Lemberger, J., E. Libman, B. Pestelek: Problem specifičnosti kod primene radioimunološki merljivog humanog horionskog gonadotropina u onkologiji. XIV. jugoslovenski sastanak za nuklearnu medicinu 1976, Beograd, 1977. Str. 225—229.

7. Libman, E., J. Lemberger, M. Taraczky: La concentration de l'Antigene Carcinoembryonnaire dans le Serum des Malades Atteints du Cancer de l'Appareil digestif. XIV<sup>me</sup> Semaine Médicale Balkanique, Belgrade, 1977 (rad u štampi).

8. Martin, E. W., W. E. Kibbey, L. Di Vecchia, G. Anderson, P. Catalano, J. P. Minton: Carcinoembryonic Antigen. Clinical and Historical Aspects. *Cancer* 37, 62, 1976.

9. Weintraub, B. D., S. W. Rosen: Competitive Radioassays and »Specific« Tumor Markers. *Metabolism* 22, 1119, 1973.

Adresa autora: Dr. sci. Janoš Lemberger, Radioizotopna laboratorija Medicinskog centra, Zmaj Jovina 30, 24000 Subotica.

SCINTIGRAFSKI NALAZ I VREDNOSTI CEA TESTA U CIROZI  
I U MALIGNIH TUMORA JETRE

Djordjević N., J. Lemberger, R. Novaković

**Sadržaj:** U radu se iznosi značaj CEA testa u otkrivanju malignih tumora jetre, kao i njegova diferencijalno dijagnostička uloga. Upoređivani su scintigrafski nalazi sa rezultatima CEA testa u istom vremenu, kod bolesnika sa malignim tumorima jetre i cirozama. Grafički su prikazane vrednosti u svih 50 ispitivanih po grupama: 1. Kontrolna grupa zdrave osobe, 15 ispitivanih. CEA od 0—5 ng/ml. 2. Primarni karcinomi jetre, 8 bolesnika. CEA od 13—2420 ng/ml. ( $\bar{X}$  548 ng/ml). 3. Sekundarni karcinomi jetre, 13 bolesnika. CEA od 3—350 ng/ml ( $\bar{X}$  102 ng/ml). 4. Ciroze jetre, 14 bolesnika. CEA od 0—34 ng/ml ( $\bar{X}$  9,7 ng/ml). U diskusiji su komentarisani rezultati svake grupe.

UDK 616.36-004+616.36-006.6:616-073.75-097

**Deskriptori:** jetra ciroza, jetra tumori, scintigrafija, karcinoembrionalni antigen, dijagnoza diferencijalna.

Radiol. Jugosl., 12; 481—483, 1978

**UVOD.** — Vizualizacija parenhimatoznih organa je stekla pravo gradjanstva u savremenoj medicini, te je danas klinička dijagnostika prihvata kao rutinsku metodu. Jetra, zahvaljujući svojim topografskim, anatomskim i fiziološkim osobinama, predstavlja idealan objekat za morfološku dijagnostiku — posebno kod cirkumskriptnih promena. Kombinujući različite izotope ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ) danas smo u stanju da sa velikom sigurnošću diferenciramo maligne od benignih promena.

U poslednje vreme radioimunologija, zahvaljujući svojim in vitro testovima, sve više osvaja nuklearnu medicinu i svakako je u radiobiološkom pogledu najcelishodnija.

Otkrivanjem karcinoembrionalnog antigena od strane Gold-a i Freedman-a (Gold, 1965), medicina je poslednjih godina obogaćena jednim vrlo korisnim testom, značajnim za dijagnostiku malignih oboljenja. Pored već poznate činjenice da se CEA može naći u vrlo malim količinama

kod zdravih osoba, ponekad i u nešto većim kod nemalignih bolesti, ipak je njegovo prisustvo u većim koncentracijama patognomonično za maligne bolesti — pretežno digestivnog trakta.

U našem izlaganju nemamo nameru da polemishemo o značaju CEA testa (koji je nesumnjiv) jer je o njemu dosta pisano i diskutovano, već želimo samo da prikazemo našu grupu bolesnika sa verifikovanim malignomima jetre, upoređujući imponantan scintigrafski nalaz sa vrednostima CEA u istom vremenu:

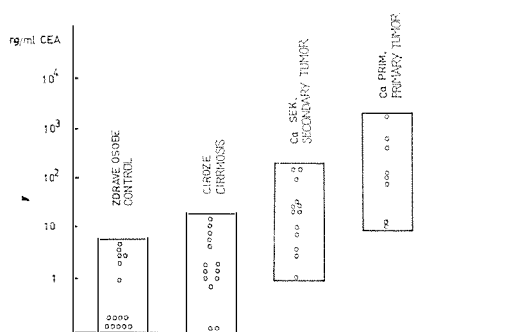
**Materijal i metode.** — U 50 ispitivanih je urađen CEA test po metodi tzv. dvostrukih antitela, uz korišćenje komercijalnog kompleta firme CIS. Normalnim vrednostima smatramo interval od 0 do 10 ng/ml. Ustanovljena je osetljivost metode od 2 ng/ml.

Neposredno posle uzimanja uzoraka krvi za CEA test uradili smo scintigram jetre kod 35 bolesnika, na petoinčnom skeneru

u koloru i crno-beloj tehnici. U 15 zdravih osoba (kontrolna grupa), iz razumljivih razloga nije radjena scintigrafija.

Kod svih naših bolesnika (koji su prethodno detaljno klinički i biohemijski obradjeni (scintigrafski nalaz je vrlo ubedljiv i nedvosmisleno je govorio za neoplastični proces u jetri ili pak za cirozu, potvrdjujući kliničku dijagnozu.

**Rezultati.** — Rezultati su sumirani na grafikonu 1. Zdrave osobe (15) bez manifestnih oboljenja u vremenu izvodjenja imale su v vrednosti CEA testa od 0 do 5 ng/ml.



Slika 1 — Vrednosti koncentracije CEA u bolesnicima sa cirozom jetre, metastazama u jetri i primarnim tumorom jetre uporedjene sa normalnim vrednostima zdravih kontrola  
Fig. 1 — Serum carcinoembryonic antigen concentrations in patients with liver cirrhosis, liver metastases and primary liver tumors compared with values for normal healthy controls

Karcinomi jetre (8 bolesnika) u kojih do momenta izvodjenja CEA testa i scintigrafije nije utvrđena maligna promena izvan jetre su po kliničkim kriterijumima svrstani u primerne neoplazme jetre.

U dva bolesnika iz ove grupe su nadjene subnormalne vrednosti (13 i 16 ng/ml), dok su u ostalih vrednostih CEA testa bile ekstremno visoke (102—2420 ng/ml).

Sekundarni karcinomi jetre (13 bolesnika, u kojih je prethodno postavljena dijagnoza primarne neoplazme van jetre,

te je ista i lečena (operativnom, radijacionom ili polihemio terapijom). Vrednosti CEA testa su se kretale u intervalu od 3 do 350 ng/ml. U 3 bolesnika nalaz je bio u granicama normale (3, 8, i 10 ng/ml).

U grupi bolesnika (14) sa klasičnom cirozom jetre (klinički i scintigrafski), iznosila je vrednost CEA testa od 0 do 34 ng/ml. Kod većine ovih bolesnika CEA je bio u granicama normale — tj. ispod 10 ng/ml (9 bolesnika), dok je u manjem broju (5) zapaženo ipak relativno lako povećanje (13, 18, 20, 25 i 34 ng/ml).

**Diskusija.** — Analizirajući rezultate u 50 naših ispitivanika (slika 1), uočavamo veliku razliku u vrednostima CEA testa između nemalighnih i malignih bolesti jetre. Smatramo ovu činjenicu veoma značajnom za diferencijalnu dijagnozu ovih obolenja koja u mnogome može da doprinese rešavanju nejasnih slučajeva. Ovu našu tvrdnju potkrepljuju vrlo jasni scintigrafski nalazi kao i prethodna klinička obrada.

Postoji takodje i osetna razlika između primarnih karcinoma jetre (kod kojih su CEA vrednosti znatno veće — čak i ekstremno visoke) i sekundarnih. Ovako klasiranje se čisto rezultatski nametnulo te ga samo kao takvog pominjemo, ne pridajući mu veći diferencijalno dijagnostički značaj. U prilog ovome napominjemo da je većina bolesnika iz grupe sekundarnih karcinoma lečena, za razliku od nelečenih primarnih, koji su dolazili kod nas u fazi postavljanja dijagnoze.

Kod naših 14 bolesnika sa cirozom jetre nismo imali ni jedan slučaj sa visokim vrednostima CEA, već je kod većine nalaz bio u granicama normale, tj. ispod 10 ng/ml.

Ovo iznosimo samo kao interesantan podatak koji je proizišao iz naše grupe bolesnika, iz koga (po našem mišljenju) za sada ne treba izvlačiti konkretne zaključke, te može više da služi za upoređivanje sa rezultatima ostalih autora iz ove oblasti.

I na kraju treba napomenuti da su rezultati CEA testa po nekad i divergentni sa jasnim kliničkim i scintigrafskim nalazima, što mu svakako osporava direktnu dijagnostičku vrednost, te ga svrstava u red pomoćnih metoda vrlo korisnih za donošenje definitivnih kliničkih zaključaka.

### Summary

#### SCINTIGRAPHIC RESULTS AND VALUES OF CEA TEST IN LIVER CIRRHOSIS AND MALIGNANT TUMORS OF THE LIVER

Significance of CEA test in detection of malignant tumors of the liver, as well as its importance in differential diagnosis is exposed. Scintigraphy and CEA test results obtained in tumors of the liver/primary and secondary/and cirrhosis were compared. CEA test results of all 50 patients, selected in groups: 1. control group-healthy people (15 patients) CEA values from 0—5 ng/ml. 2. Primary malignant tumor the liver (8 patients) CEA values from 13 to 2420 ng/ml (av. 548 ng/ml). 3. Secondary malignant tumor of the liver (13 patients), CEA values from 3 to 350 ng/ml, (av. 102 ng/ml). 4. Cirrhosis (14 patients) CEA values from 0 to 34 ng/ml, (av. 9,7 ng/ml) are demonstrated. Comments about results in each group are given in the discussion.

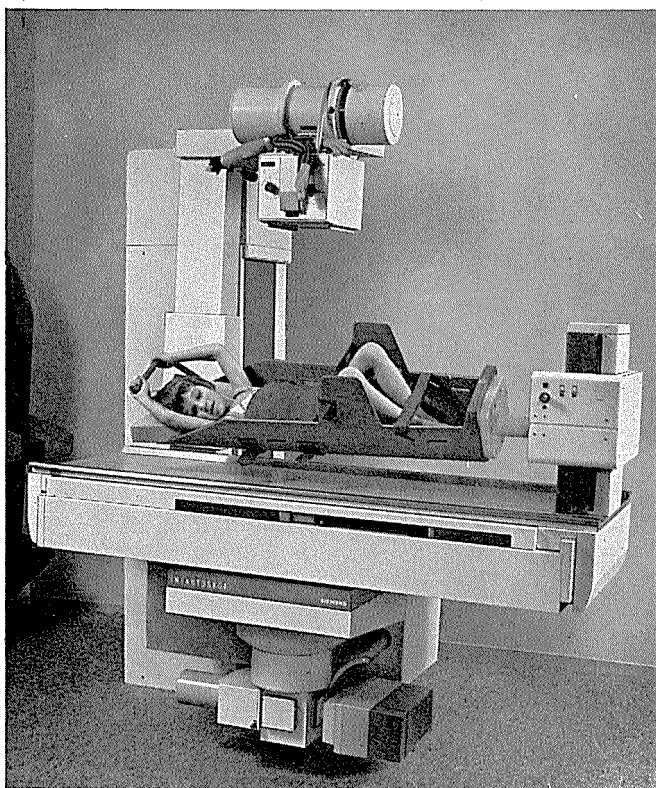
### Literatura

1. Drum D. E. and Christacopoulos J, S.: Hepatic scintigraphy in clinical decision making; *Jr. Nucl. Med.* 13/72, 908—915, 1972.
2. Franco J., Coppler M., Kovalevski B. et al.; Diagnosis of hepatoma, *Jr. Nucl. Med.* 13/8, 644—645, 1972.
3. Gold P., Freedman S. O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. exp. Med.*, 122, 467, 1965.
4. Kupchik H. Z., Zamchek N.: Carcinoembryonic antigen in liver disease, *Gastroenterology* 63, 95—101, 1972.
5. Meeker W. R.: Clinical evaluation of carcinoembryonic antigen, *Arch. Surg.* 107, 266—273, 1973.

Adresa autora: Dr. Djordjević N., Medicinski centar Subotica.

# SIEMENS

## Rendgenski Pregledi dece svakog uzrasta - jednostavno i optimalno



Za to se preporučuje univerzalni aparat za pedijatrijsku rendgen-dijagnostiku INFANTOSKOP

- Nove dijagnostičke mogućnosti kroz proprečni smeštaj pacijenata
- Znatno šparanje na dozama kod indirektno tehnike snimanja pomoću 70-i 100 mm kamere (magazinska tehnika)
- Ugodno rukovanje kroz visinsko podešavanje table stola
- Slobodan prilaz detetu
- Korito za smeštaj dece svakog uzrasta
- Mogućnost direktnog i daljinskog upravljanja
- Kasetna pokretana motorom za direktna snimanja

Zastupništva u Jugoslaviji:

Preduzeće FABEG, Kosovska 17/VI,  
11000 Beograd

FABEG/FARM, Savska Cesta 41/VI,  
41000 Zagreb

# Sa INFANTOSKOPOM Siemens

## KARCINOEMBRIONSKI ANTIGEN (CEA) U BOLESNICA SA KARCINOMOM DOJKE

Prvulović M., Lj. Miljković, Z. Selir

**Sadržaj:** U 76 bolesnica sa karcinomom dojke određen je nivo karcinoembrionskog antigena (CEA) u cirkulaciji. Za određivanje CEA korišćen je direktni radioimunološki esej zasnovan na principu dvostrukih antitela. Od 25 bolesnica sa loko-regionalnim karcinomom 5 je imalo povišen nivo CEA; u grupi sa metastatskim karcinomom 24 do 38 bolesnica je imalo značajno povišene vrednosti CEA, dok u grupi bolesnica bez znakova recidiva bolesti, koje su prethodno lečene odgovarajućim terapijskim postupcima, pozitivan nalaz CEA je utvrđen u samo jedne bolesnice. Ukoliko je maligni proces zahvatio jetru, nivo CEA je znatno povišen u skoro svim slučajevima. U radu se raspravlja o kliničkoj vrednosti radioimunološkog određivanja CEA u karcinomu dojke.

UDK 618.19-006.6-073.75-097

**Deskriptori:** dojka tumori, radioimunski testi, karcinoembrionalni antigen.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 485—488, 1978

**Uvod.** — Karcinoembrionski antigen (CEA) je onko-fetalni glikoprotein otkriven od Gold-a i Fredman-a 1965. godine. Klinička primena karcinoembrionskog antigena dobija u značaju nakon uvođenja radioimunološkog eseja (Thomson et al., 1969.). U početku se verovalo da je CEA specifičan »marker« za karcinom debelog creva. Međutim, brojna istraživanja su pokazala da karcinoembrionski antigen nije specifičan indikator prisustva malignog tumora u debelom crevu. Povišene vrednosti ovog antigena su se sretale u malignomima različitih lokacija, ali najčešće u karcinomima gastrointestinalnog trakta, dojke i pluća. Pored toga, nivo CEA je ponekad povišen u brojnim nemaligim bolestima, zapaljenjskim procesima, degenerativnim stanjima, pa čak i u hroničnih pušača i alkoholičara. Zbog svega ovoga, danas se smatra da CEA nije dijagnostičko sredstvo za detekciju karcinoma, posebno nije za ranu detekciju. Ipak, CEA ima veliki značaj u praćenju evolucije bolesti i

kontroli efekta terapije u bolesnika sa rakom debelog creva i dojke (Henry et al., 1976).

Cilj našeg rada je da iznesemo prve rezultate u ispitivanju CEA u karcinomu dojke i da procenimo njegovu kliničku vrednost.

**Materijal i metod rada.** — U proteklih godinu dana u 76 bolesnica sa dokazanim karcinomom dojke određen je nivo cirkulirajućeg karcinoembrionskog antigena. Bolesnice su podeljene u tri ispitivačke grupe. Prvu grupu su činile 25 bolesnice sa loko-regionalnim karcinomom, od kojih su 16 imale zahvaćene aksilarne limfne žlezde (N+), što je histološki dokazano, dok je preostalih 9 imalo samo primarni tumor (No). CEA je određen pre početka lečenja. Drugu grupu su činile 38 bolesnice sa metastatskim karcinomom dojke. Postojanje metastaza je utvrđeno kliničkim, radiološkim i scintigrafskim pregledima. U trećoj grupi se nalaze bolesnice u remisiji

bolesti, koje su prethodno lečene operativno i zračno, a u vreme određivanja CEA nisu pokazivali znake recidiva bolesti. Ovu grupu su činile 13 bolesnica.

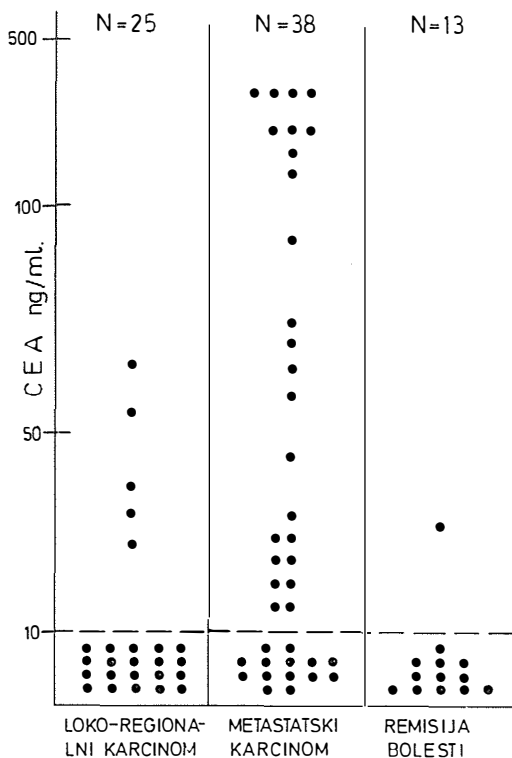
Za određivanje CEA u cirkulaciji korišćen je komercijalni radioimunološki kit zapadnoevropske firme CIS. Ovo je direktan radioimunološki esej zasnovan na poznatom principu dvostrukih antitela (Meriadec et al., 1973). Područje normalnih vrednosti u ovom testu je od 1 do 10 ng/ml.

**Rezultati.** — Od 25 bolesnica sa loko-regionalnim karcinomom 5 imaju pozitivan nalaz CEA, što čini 20%. Ove bolesnice sa povišenim nivoom CEA su imale zahvaćene aksilarne limfne žlezde, dok nijedna bolesnica koja je imala samo primarni tumor nije pokazivala pozitivan nalaz CEA. U grupi sa metastatskim karcinomom 24 bolesnica je imalo povišeni nivo CEA, što predstavlja 63%. Od 13 bolesnica koje se nalaze u remisiji bolesti, samo jedna (8%) je imala povišen nivo CEA. (Slika 1)

Srednja vrednost CEA u grupi sa loko-regionalnim karcinomom iznosi 15 ng/ml, u grupi sa metastatskim karcinomom 58 ng/ml i u grupi bolesnica sa remisijom bolesti 7,5 ng/ml. Razlika između srednjih vrednosti grupe sa loko-regionalnim karcinomom i metastatskim karcinomom je statistički značajna ( $p$  manje od 0,05), kao i između grupe metastatski karcinom i remisije bolesti, dok je razlika između srednjih vrednosti grupe sa lokoregionalnim karcinomom i grupe remisija bolesti statistički nesigifikantna ( $p$  veće od 0,1).

Ispitali smo i učestalost povišenih vrednosti CEA u zavisnosti od lokalizacija metastaza u grupi bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke. Najveća učestalost pozitivnih nalaza CEA je ako postoji metastatski proces u jetri, od 12 bolesnica sa metastazama u jetri njih 10 je imalo povišene vrednosti CEA. (Tabela 1.)

**Diskusija.** — Odmah pada u oči da u našoj seriji pacijenata procenat pozitivnih nalaza CEA raste sa ekstenzijom, odnosno



Sl. 1 — Distribucija pojedinačnih vrednosti CEA u bolesnica sa karcinomom dojke

Fig. 1 — Distribution of individual CEA values in patients with breast carcinoma

Lokalizacija metastaza	Broj bolesnika	Broj CEA pozitivnih
Jetra	12	10
Pluća	8	5
Kosti	5	3
Multipla lokalizacija	5	2
Ostale lokalizacije	8	4

Tabela 1 — Učestalost CEA pozitivnih nalaza u metastatskom karcinomu dojke u zavisnosti od lokalizacije metastaza

Table 1 — Frequency of CEA positive findings in metastatic breast carcinoma depending on the localisation of metastases



diseminacijom malignog procesa. Bolesnice koje imaju samo primarni tumor — nijedna nema povišen CEA, jedna trećina bolesnica sa zahvaćenim aksilarnim limfnim žlezdama ima povišen CEA, a 63% je pozitivnost CEA u grupi sa metastatskim karcinomom. Utvrđeno je da postoji direktna korelacija između učestalosti pozitivnih nalaza i rasprostranjenosti malignog tumora (Laurence et al., 1972).

Šta mogu da znače visoke preterapijske vrednosti CEA u lokalizovanom karcinomu? Steward (1974) smatra da možda udaljene metastaze već postoje ali nisu detektabilne, te takve bolesnice valja posebno pratiti. Tormey (1975) ističe da je preterapijska vrednost CEA važna i za procenu efekta hemioterapije. U njegovom radu svi bolesnici sa normalnim vrednostima CEA su reagovali na hemioterapiju, a od onih sa povišenim CEA samo je 60% reagovalo. Tormey takodje predlaže uvodjenje čitave baterije »bioloških markera« za rano detektovanje metastatske bolesti, jer CEA iako je najsenzitivniji od svih »markera«, nije sam dovoljan pošto trećina bolesnika sa metastazama ima normalan nalaz CEA. (Tabela 2).

U našem radu od 12 bolesnica koje su imale metastaze u jetri povišen nivo CEA je utvrđen u 10, što potvrđuje sugestiju pojedinih autora da je CEA najpozitivniji ukoliko je jetra zahvaćena metastatskim procesom (Chu et al., 1973).

Većina istraživača ukazuje da povišen nivo CEA anticipira klinički recidiv bolesti. Povišene vrednosti CEA u bolesnica sa potpunom remisijom nagoveštavaju pojavu metastaza čak na više meseci unapred (Steward et al., 1974, Henry et al., 1976).

Wang et al. (1975) ističu prognostički značaj određivanja CEA. U 60% bolesnica koje su imale povišen CEA došlo je do recidiva bolesti unutar dve godine, dok je u grupi sa negativnim CEA u istom periodu došlo do recidiva u samo 20% bolesnica.

Jedno određivanje karcinoembrionskog antigena nema veći praktični značaj. Neophodno je uzorke krvi uzimati pre početka terapije, kao i u toku terapije i u remisiji bolesti. Konstatovano je da postoji dobra korelacija između nivoa serijski određivanih CEA i efekta terapije. Preterapijski povišena vrednost CEA ne znači da će bolesnica loše reagovati na primenjenu terapiju (Steward et al., 1974). Pomenuti autori podvlače da je svako povišenje CEA nakon adekvatnog primarnog lečenja znak za početak hemioterapije. Efekat terapije je dobar ako nivo CEA padne u područje normalnih vrednosti; ukoliko nivo CEA i dalje raste to je znak da bolesnica loše reaguje na hemioterapiju (Pico et al., 1977).

**Zaključci.** — Na osnovu iznetih rezultata možemo konstatovati da je učestalost pozitivnih nalaza CEA najveća u grupi sa metastatskim karcinomom dojke, znatno je manja u grupi sa lokoregionalnim karcinomom, a najmanja je u bolesnica sa remisijom bolesti. Ovaj podatak govori da postoji direktna korelacija između povišenih vrednosti CEA i rasprostranjenosti malignog tumora. Utvrdili smo da je CEA test najpozitivniji ukoliko je jetra zahvaćena metastazama. Naši rezultati se u priličnoj meri podudaraju sa rezultatima drugih autora.

Autor	Lokoregionalni karcinom		Metastatski karcinom	
	Broj bolesnica	pozitivnih % CEA	Broj bolesnica	pozitivnih % CEA
Reynoso i sar.	10	10	25	60
Laurence i sar.	59	36	20	80
Steward i sar.	22	27	47	69
Vang i sar.	71	33	51	69
Tormey i sar.	20	30	72	74
Henry i sar.	63	23	62	82
Pico i sar.	74	23	27	93
Naši rezultati	25	20	38	63

Tabela 2 — Uporedni prikaz naših rezultata i rezultata drugih autora

Table 2 — Parallel presentation of our results and the results of other authors

## Summary

## CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) IN PATIENTS WITH BREAST CARCINOMA

In 76 patients with breast carcinoma the level of the circulatory carcinoembryonic antigen (CEA) was determined. For determination of CEA the direct radioimmune assay based on the principle of double antibodies was used. Of 25 patients with local carcinoma involving the regional lymph nodes, 5 had an elevated CEA level; in the group of metastatic breast carcinoma 24 out of 38 patients had markedly increased CEA values while in the group of patients free from signs of the disease relapse, previously treated by the adequate therapeutic procedures, the positive CEA finding was observed only in one patient. If the malignant process affected the liver, CEA values were markedly elevated in all cases. The clinical value of the radioimmune determination of CEA in breast carcinoma is discussed.

## Literatura

1. Gold P., S. O. Freedman: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.* 122, 467, 1965.
2. Thomson D. M. P., J. Krupey, S. O. Freedman, P. Gold: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 64, 161, 1969.
3. Mériadec B., F. Martin, J. Guerin, R. Henry, C. Klepping: Description d'une méthode de dosage de l'antigène carcinoembryonnaire. Premiers résultats cliniques. *Bull. Cancer* 60, 403, 1973.
4. LoGerfo P., J. Krupey, H. J. Hansen: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 285, 138, 1971.
5. Reynoso G., T. M. Chu, E. D. Holyoke et al.: Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *JAMA* 220, 361, 1972.
6. Laurence D. J. R., U. Stevens, R. Bettelheim et al.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. *Br. Med. J.* 3, 605, 1972.
7. Steward A. M., D. Nixon, N. Zamchek, A. Aisenberg: Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: Serum levels and disease progress. *Cancer* 33, 1246, 1974.
8. Tormey D., P. Waalkes, D. Ahmann, G. Gehrke, R. Zumwatt, J. Snyder: Biological markers in breast carcinoma. *Cancer* 35, 1095, 1975.
9. Wang D. Y., J. L. Bulbrook, J. C. Hayward et al.: Relationship between plasma-carcinoembryonic antigen and prognosis in women with breast cancer. *Europ. J. Cancer* 11, 615, 1975.
10. Chu T. M., T. Nemoto: Evaluation of carcinoembryonic antigen in human mammary carcinoma. *J. Natl. Cancer. Inst.* 51, 1119, 1973.
11. Henry R., B. Mériadec, J. L. Pico, J. L. Salard: Intérêt du dosage de l'antigène carcino-embryonnaire dans le bilan et la surveillance des cancers du sein. *Nouv. Presse méd.* 5, 1233, 1976.

Adresa autora: Dr. Mladen Prvulović, Odsek za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju, 21107 Novi Sad.

KLINIKA ZA NUKLEARNO MEDICINO,  
KLINIČNI CENTER V LJUBLJANI

## PRIMERJAVE DIAGNOSTIČNE POMEMBNOСТИ DOLOČANJA TIROKSINA, TRIJODOTIRONINA IN TIROTROPINA

Starčević M., M. Porenta, U. Fonda

Namenili smo se oceniti pomembnost določanja tiroksinemije ( $T_4$ ), trijodotironinemije ( $T_3$ ), tiotropinemije (TSH) in tiotropinemije po aplikaciji thyrotropin releasing hormona (TSH-TRH) v diagnostičnem postopku opredeljevanja tiropatij. Zato smo izvedli retrospektivno analizo medicinske dokumentacije 131 bolnikov (122 žensk in 9 moških povprečne starosti 43,4 leta), ki so opravili od januarja 1976 do avgusta 1977 tireološki klinični in laboratorijski pregled in ki niso imeli ostalih internističnih obolenj, ki bi lahko bistveno vplivala na reaktivnost endokrinega sistema. Po rezultatih kliničnega pregleda scintigrama,  $T_4$  in  $T_3$ , neupoštevaje TSH in TSH-TRH smo bolnike razvrstili v naslednje skupine: evtiroza z normalno veliko ščitnico (20), evtiroza z difuzno ali nodularno strumo (20), evtiroza z vročim nodusom na scintigramu (26), hipertiroza verificirana klinično in laboratorijsko (9), laboratorijsko neverificirana hipertiroza (10), manifestna primarna hipotiroza (4), latentna primarna hipotiroza (21), latentna hipotiroza po parcialni strumektomiji (13).

Za vsako skupino smo izračunali poprečne vrednosti  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH in TSH-TRH. Poprečne vrednosti so se razlikovale. Signifikantnost razlik smo ugotovili s Studentovim testom, tako da smo primerjali vsako skupino z vsako skupino.

Pomen posamezne metode za diagnostični postopek smo ocenili tako, da smo izračunali indeks diagnostične pomembnosti. To je razmerje: število ugotovljenih razlik/celotno število možnih razlik.

Za  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH in TSH-TRH smo ugotovili naslednje indekse diagnostične pomembnosti 42, 25, 67, 92. Iz tega zaključujemo, da je bilo določanje TSH-TRH najbolj in določanje  $T_3$  najmanj pomembno za laboratorijsko verifikacijo diagnoze.

## COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF $T_4$ , $T_3$ AND TSH DETERMINATION

Aim of our study was to evaluate the importance of determining the concentration of thyroxine ( $T_4$ ), triiodothyronine ( $T_3$ ) thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid stimulating hormone 30 minutes after application of thyrotropin releasing hormone (TSH-TRH) for diagnostic discrimination between different thyropathies.

Our work consists in a retrospective analysis of our medical documentation for 131 patients (122 women and 9 men — mean age 43,4 y.). The patients were submitted to clinical and radiochemical examination of thyroid function in the period January, 1976 to August 1977. Diseases which could have important influence on the reactivity of endocrine system were excluded.

The following groups were formed after the results of the clinical examination, scintigrams and determinations of  $T_4$  and TSH-TRH values: euthyrosis with normal thyroid gland (20), euthyrosis with diffuse or nodular goiter (20), euthyrosis with hot nodus on the scintigram (26), clinically and radiochemically verified hyperthyrosis (9), hyperthyrosis not verified radiochemically (10), manifest primary hypothyrosis (4), latent primary hypothyrosis (8), latent hypothyrosis following subtotal strumectomy (21), latent hypothyrosis following partial strumectomy (13).

For each of those groups we calculated the mean value of  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH and TSH-TRH.

Student's test was used to determine the significance of differences between the calculated mean values. Every value was compared with each of the others. The diagnostic value of the methods was evaluated by calculating the indexes of diagnostic value in percents, which was achieved as follows:

Number of found differences/number of all possible differences.

The obtained indexes for  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH and TSH-TRH were 42, 25, 67 and 92 respectively.

From those results we conclude that determining TSH-TRH has the highest and determining  $T_3$  the lowest value for radiochemical verification of the clinical diagnosis.

NUKLEARMEDIZINISCHE ABTEILUNG  
2. MED. UNIV. KLINIK, WIEN — AUSTRIA

**SERUM CONCENTRATIONS OF THYROID HORMONES IN  
SEVERE NON-THYROIDAL ILLNESSES**

Höfer R., M. Weissel, H. Kolbe

Pathologically low serum total triiodothyronine ( $T_3$ ) concentrations are a characteristic finding in patients with severe non-thyroidal illnesses. No adequate explanation has yet been offered for this phenomenon. We have, therefore, investigated the serum concentrations of total thyroxine ( $T_4$ ), total  $T_3$  and total 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse  $T_3$ ) — the metabolically-inactive metabolite of thyroxine — and of TSH in 13 patients with acute myocardial infarction, in 12 patients with compensated liver cirrhosis, in 9 patients with decompensated liver cirrhosis and in 15 patients with chronic renal failure on chronic intermittent haemodialysis by radioimmunoassay. The values obtained were compared to corresponding values of a normal control group ( $n = 23$ ).

According to our results the decrease in serum  $T_3$  combined with normal  $T_4$  concen-

trations in severe non-thyroidal illnesses seems to be a consequence of an alteration in thyroxine degradation. Two different possibilities of alteration can be considered:

1. inhibition of the overall deiodination of  $T_4$ , leading to low total  $T_3$  serum concentrations with concomitant normal to low reserve  $T_3$  serum concentrations (chronic uraemia),

2. a shift in the monodeiodination of  $T_4$  towards enhanced reverse  $T_3$  production, leading also to low total  $T_3$  concentrations, but with a concomitant increase in reverse  $T_3$  serum concentrations (myocardial infarction, liver cirrhosis). The results obtained in our patients with liver cirrhosis show, moreover, that this alteration of  $T_4$  metabolism depends on the severity of the illness.

BELINSON MEDICAL CENTER, TEL-AVIV UNIVERSITY  
SACKLER SCHOOL OF MEDICINE — ISRAEL

**THYROXINE BINDING GLOBULIN (TBG) AS AN ADJUNCT IN  
THE FINAL DIAGNOSIS OF THYROID DISORDERS**

Lewitus Z., J. Laor, N. Shoham

The radioimmunochemical determinations of the total thyroxine ( $TT_4$ ) and total triiodothyronine ( $TT_3$ ) are today the backbone of the diagnosis of the thyroid function. These hormones are transported in the serum by binding to proteins, of which the thyroxine binding globulin (TBG) is quantitatively the most important one. The concentrations of these transport proteins which are synthesized in the liver, are not constant, due to underlying metabolic changes which depend on endogenous and

exogenous factors. Alternations in the TBG production or elimination may, therefore, cause abnormalities in the total serum concentration of the  $TT_4$  and  $TT_3$ . These difficulties could be partly corrected by the use of Resin  $T_3$  uptake test, which is an indirect indicator of the binding capacities of the transport proteins. Clinical experience, alas, has shown that the  $RT_3$  uptake test may give inaccurate results and so distort the clinical diagnosis.

With the development of the specific radioimmunoassays, the direct determination of the TBG serum levels became a practical proposition for routine clinical use also. But the various methods which have so far been used and the lack of international standards for comparison of the results reported in the literature, are probably also the reason for the controversial reports.

The purpose of this study was to examine the utility of the commercial radioimmunoassay Kit from »Sorin« for the clinical measurements of TBG. The Kit is ba-

sed on the use of a highly specific anti-serum, produced by a highly purified TBG, prepared by Couzat-Reynes. The normal mean value of TBG with this Kit is  $18.8 \mu\text{g/ml} \pm 4.1$  and with a range of  $9.6\text{--}26.9 \mu\text{g/ml}$ . We have examined 100 euthyroid patients from our medical, pediatric and geriatric wards, with ages ranging from 3 months to 84 years. In most of these sera, other parameters of thyroid function were performed concomitantly.

The results are seen in the table, arranged according to the age in 3 groups:

Group	Age	No. exam.	TBG $\mu\text{g/ml}$	Range	$\text{TT}_4$ $\mu\text{g \%}$	Range	$\text{TT}_3$ $\mu\text{g \%}$	Range	$\text{rT}_3$ $\text{ng \%}$	Range
I	0—15	12	$26 \pm 7$	20—39	$8.1 \pm 5.9$	4.3—20				
II	16—55	57	24.5—42	17.3—35.2	$6.5 \pm 2.1$	3.4—11.2	$162 \pm 33$	180—215	$0.29 \pm 0.05$	0.08—0.6
III	56—84	31	$21 \pm 5.1$	12.2—31	$6.8 \pm 1.2$	3.9—8	$125 \pm 41$	60—182	$0.19 \pm 0.05$	0.06—0.33

In contrast to the results of Hesch we did not observe in our material, the two rising peaks — in childhood and old age. On the other hand — 30% in our group of elderly patients had lower levels of the TBG (the 84-years-old had the lowest observed — 12.2) — whereas this was true of only 10% in the middle-aged group. There were no differences between the sexes and there was no correlation between the individual variations of  $\text{TT}_4$  and the TBG in any of the groups; there was, though, a positive correlation between low levels of TBG and decreased levels of  $\text{TT}_3$

concentrations. In view of the recent reports about low levels of  $\text{TT}_3$  in old age their dependence on nutrition and chronic diseases (7, 8) and also in view of the decrease in TBG in liver diseases, we do suggest that the decreased TBG found in the geriatric patients, could be an expression of the subclinical liver insufficiency so often found among elderly patients and caused by failing heart or other disturbances. The radioimmunoassay of TBG promises, therefore, to be an important addition to diagnostic aids in investigating the thyroid function.

ODJEL ZA ENDOKRINOLOGIJU, INTERNA KLINIKA,  
KLINIČKA BOLNICA »DR. MLADEN STOJANOVIC«  
ZAGREB

### TBG U HUMANOM SERUMU: METODA ODREĐIVANJA I KLINIČKA EVALUACIJA

Jira L., K. Banovac, M. Petek, M. Sekso

Proteinski nosač  $\text{T}_4$  u serumu — TBG (Thyroxine Binding Globulin) je glavni transportni protein tiroksina. Na koncen-

traciju TBG u serumu utječu neki lijekovi, estrogeni, genetski faktori i funkcija štitnjače.

U ovom radu smo modificirali metodu za kvantitativno odredjivanje  $T_4$  (Thyrolute kit, AMES), tako da smo dobili specifičnu i senzitivnu metodu za odredjivanje TBG u serumu. Reproducibilitet u pokusu (15 uzoraka) dao je koeficijent varijacije 2,6 %, a između pokusa 6,5 % (9 uzoraka). Određivanje TBG radili smo na regeneriranom Sephadex G-25 kolonama. Koncentracije TBG u serumu prikazane su na tabeli.

	n	TBG mg/l	$T_4$ ug/dl (+ SD)
Normalni	60	34 ± 7	5,6 ± 1,1
Hipotireoza	42	38 ± 7,2	2,7 ± 1,7
Hipertireoza	31	24 ± 6,5	15,1 ± 2,6
$T_3$ -toksikoza	9	20 ± 7,4	10,1 ± 1,8
Trudnice	20	67,5 ± 17,7	10,4 ± 2,2
Postpartum	59	59,8 ± 17	10,6 ± 2,4
Kontraceptivi	26	45 ± 6,8	8,3 ± 1,9

Koncentracije TBG su uspoređene s  $T_3$  uapke testom, korelacija je bila signifikantna ( $p < 0,01$ ). Također je je kod kontrolne grupe i trudnica određena koncentracija TBG RIA metodom (Behringwerke) i dobivena pozitivna korelacija ( $p < 0,01$ ).

Odnos koncentracija  $T_4$  i TBG u serumu je dijagnostički indeks i može nadomjestiti indirektno metode određivanja kapaciteta vezanja transportnih proteina  $T_4$  u serumu.

## TBG IN HUMAN SERUM — METHOD AND CLINICAL EVALUATION

Thyroxine binding globulin (TBG) is the major transport protein of thyroxine. Serum TBG concentration may be affected by different drugs, estrogens, genetic factors and thyroid function.

In the present study, the method for  $T_4$  determination (Thyrolute kit, AMES) was modified for the specific and sensitive measurement of TBG in human serum.

Intra-assay reproducibility (15 samples) was 2.6 % (coefficient of variation), and inter-assay variation was 6.5 % (9 assays). The regenerated Sephadex G-25 columns were used for the TBG measurement. The serum TBG concentrations are shown in Table.

	n	TBG mg/l	$T_4$ ug/dl (± SD)
Normal	60	34 ± 7	5.6 ± 1.1
Hypothyroidism	42	38 ± 7.2	2.7 ± 1.7
Hyperthyroidism	31	24 ± 6.5	15.1 ± 2.6
$T_3$ -toxicosis	9	20 ± 7.4	10.1 ± 1.8
Pregnant	20	67.5 ± 17.7	10.4 ± 2.2
Postpartum	59	59.8 ± 17	10.6 ± 2.4
Contraceptives	26	45 ± 6.8	8.3 ± 1.9

There was a significant correlation between serum TBG levels and values of  $T_3$  uptake test ( $p < 0.01$ ). Positive correlation was also obtained between TBG values determined by RIA method (Behringwerke) and described TBG assay in the serum of control group and pregnant women ( $p < 0.01$ ).

In conclusion, serum  $T_4$ : TBG ratio is a better diagnostic index than indirect determinations of  $T_4$  binding capacity in serum.

KLINIČKA BOLNICA »Dr. MLADEN STOJANOVIĆ«  
INTERNA KLINIKA, ODJEL ZA ENDOKRINOLOGIJU, ZAGREB

## EFEKT BLOKATORA BETA ADRENERGIČKIH RECEPTORA NA METABOLIZAM HORMONA ŠTITNJAJE U HIPERTIREOZI

Bzik Lj., F. Škreb, K. Banovac, M. Sekso

Dokazano je da blokatori adrenergičnih receptora inhibiraju konverziju tiroksina ( $T_4$ ) u trijodtironin ( $T_3$ ) kod normalnih osoba i bolesnika s hipertireozom.

U ovom radu su određivani hormoni štitnjače kod bolesnika s hipertireozom

prije i nakon davanja blokatora beta adrenergičnih receptora. U grupi od 15 bolesnika s hipertireozom i 15 normalnih ispitanika nakon 40 mg propranolola (Inderal) pale su koncentracije  $T_3$  u serumu nakon 2 do 3 sata, dok je istovremeno koncentracija

reverznog  $T_3$  ( $rT_3$ ) postepeno rasla. Koncentracija  $T_4$  u serumu se nije promijenila značajno nakon Inderala. Nakon davanja kardioselektivnog beta blokatora, oksprenolola (Trasicor), u dozi od 80 mg, došlo je do sličnih promjena u kontrolnoj grupi i kod bolesnika s hipertireozom; koncentracije  $T_3$  su pokazivale tendenciju pada, koncentracije  $rT_3$  su porasle, a koncentracije  $T_4$  u serumu se nisu promijenile.

Odnos koncentracija  $T_3$ : $rT_3$  u serumu kod bolesnika s hipertireozom je signifikantno niži ( $p < 0.01$ ) od kontrolne grupe. Nakon blokatora beta adrenergičkih receptora odnos  $T_3$ : $rT_3$  u krvi je signifikantno niži ( $p < 0.01$ ).

Rezultati sugeriraju da u hipertireozu postoji proporcionalno veća konverzija u inaktivnom metaboličkom smjeru ( $T_4 \rightarrow rT_3$ ) nego u aktivnom ( $T_4 \rightarrow T_3$ ), a da beta blokatori potenciraju ove promjene.

#### EFFECT OF $\beta$ -ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKATORS ON METABOLISM OF THYROID HORMONES IN HYPERTHYROIDISM

It has been proved that blockators of  $\beta$ -adrenergic receptors inhibit the conversion of

thyroxine ( $T_4$ ) to triiodothyronine ( $T_3$ ) in normal subjects and in the patients with hyperthyroidism.

In the present study thyroid hormones were measured in the patients with hyperthyroidism before and after the application of blockators of  $\beta$ -adrenergic receptors: propranolol (Inderal) and oxprenolol (Trasicor).

In a group of 15 patients with hyperthyroidism and 15 normal patients the administration of 40 mg propranolol effected the decrease of  $T_3$  level after 2—3 hours, while the concentration of  $rT_3$  showed the successive increase. The concentrations of  $T_4$  in serum were not significantly changed.

After the application of 80 mg oxprenolol the similar changes were observed in control group and in patients with hyperthyroidism. Concentrations of  $T_3$  showed the tendency of decrease,  $rT_3$  gradually increased, while  $T_4$  was not changed.

Concentration ratio  $T_3$ : $rT_3$  in serum of the patients with hyperthyroidism was significantly lower ( $p < 0.01$ ), than in the control group. After the application of blockators of  $\beta$ -adrenergic receptors the ratio  $T_3$ : $rT_3$  was significantly lower ( $p < 0.01$ ).

The data suggest that in hyperthyroidism the conversion of  $T_4$  might shift rather in inactive ( $T_4 \rightarrow rT_3$ ) than in active metabolic direction ( $T_4 \rightarrow T_3$ ). The blockators of  $\beta$ -adrenergic receptors increase these changes.

#### LABORATORIJA ZA RADIOIZOTOPE KLINIČKA BOLNICA GRADA BEOGRADA

### DELOVANJE MERCAPTO-2 METHYL 1 IMIDAZOL-A (MMI) NA KONCENTRACIJU VEZNIH PROTEINA TIREOIDNIH HORMONA

Djurica S., M. Ćirović, D. Popović

Ispitivani su serumi osoba sa normalnom funkcijom štitaste žlezde i pacijenata sa jasno ispoljenom kliničkom slikom hipertireoze, sa ciljem da se uoče razlike u elektroforegramima i sagleda da li dolazi do promene vezivanja tireoidnih hormona na molekule proteinskih nosača pre terapije MMI, 10 dana od početka terapije i 4 sedmice od prve doze leka uzete per os.

Proteini seruma su ekstrahovani fenolnim rastvorom (vol: vol — 1:20) i nanošeni na stub 7.5% polyacrilamid gel-a vol. 7 cm, gde su razdvajani shodno elektrofo-

retskoj mobilnosti proteinskih konstituenata. Bojeni i odbojeni gelovi su očitavani na densitometru Gilford-200 na 6200 Å. Uočeno je sledeće:

A. Na elektroforegramu seruma normalnih osoba, u prealbuminskom regionu postoji grupa od 6 prealbuminskih komponenti (počev od albumina 1—6). Traka 2 je prisutna u većoj koncentraciji nego frakcija 5 i 6. Medjutim, u pacijenata sa hipertireozom, elektroforegram seruma pokazuje veći intenzitet frakcija 5 i 6 nego u normalnim serumima.

Postoje indikacije da se i postalbuminski region elektroferograma razlikuje u poređenim grupama, naročito u intenzitetu najpokretljivije alfa frakcije serumskih proteina.

B. U toku terapije hipertireoze sa MMI, analizirano 10-og dana od prvog uzimanja leka, slabi intenzitet alfa proteinske komponente na elektroforegramu, dok terapija MMI doprinosi da prealbuminska zona u toku lečenja i 4 sedmice od prvog uzimanja MMI, dobija u intenzitetu.

Iz analize elektroforetskog ispitivanja uzoraka seruma ispitanika sa eutireozom i onih sa hipertireozom, može se zaključiti da postoje razlike u zastupljenosti pojedinih proteinskih konstituenata seruma porredjenih grupa a da terapija hipertireoze MMI, menja koncentraciju veznih proteina za tireoidne hormone.

#### INFLUENCE OF MERCAPTO-2 METHYL 1 IMIDAZOL ON THE CONCENTRATION OF THYROID HORMONES BINDING PROTEINS

The sera of the persons with normal thyroid function and patients with clear clinical signs of hyperthyreosis, were examined in an effort to clarify the differences in polyacrilamid gel electrophoresis and to elucidate the changes in binding thyroid hormones on molecules of thyroid-binding proteins, before the

therapy with MMI, 10 days from beginning of it, and four weeks after the first dose of medicament, taken per os.

The sera proteins, were extracted in phenol solution (vol: vol. — 1:20) heaped up on the column of 7.5% polyacrilamid gel (vol. 7 ccm.) and than separated by electrophoretic mobility of their proteins. Coloured and decoloured gels were examined by spectrophotometer Gilford 250 at 6200 A. From this investigation it is inferred:

In the prealbumin region there is a group of six different components on the electrophoretic patterns from the sera of the normal persons, beginning from albumin 1—6. The fraction 2 is present in higher concentration than fraction 5 and 6.

The electrophoretic serum patterns, of patients with hyperthyreosis, shows a more intensive fraction 5 and 6 than in normal sera.

There are indications that postalbumin region differs in compared groups, especially in intensity of the most mobile alpha fraction of sera proteins. In the case of hyperthyreosis treated with MMI 10 days after the first taking of the medicament, the intensity of alpha protein component decreases, but the same therapy increases the intensity of prealbumin fraction during the treatment and 4 weeks after taking therapy.

Analyzing the electrophoretic examination of serum patterns, in euthyreotic and hyperthyreotic persons, it may be concluded that there are some differences in the presence of some serum constituents of the compared groups.

MMI therapy of hyperthyreosis, changes the concentration of the thyroid-binding proteins.

KLINIKA ZA ENDOKRINOLOGIJA I BOLESTI NA METABOLIZMOT  
I INSTITUT ZA PATOFIZIOLOGIJA I NUKLEARNA MEDICINA  
PRI MEDICINSKIOT FAKULTET, SKOPJE

### KLINIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA PARATHORMONA RADIOIMUNOLOŠKOM METODOM

Plašeski A., G. Šestakov, K. Petrovski, G. Pemovska

Odredjivanje parathormona u serumu radioimunološkom metodom je izvršeno kod 3 bolesnika sa znacima primarnog hiperparatireoidizma i kod grupe od 10 kontrolnih osoba, bez znakova poremećenja paratireoidne funkcije.

U svrhu odredjivanja lokalizacije samog procesa u pojedinim paratireoidnim žlez-

dama ispitivanje parathormona kod pacijenata sa znakovima primarnog hiperparatireoidizma je izvršeno i uzimanjem uzoraka krvi iz područja vena gornjih i donjih paratireoidnih žlezda.

Vrednosti parathormona u serumu kod grupe kontrolnih osoba iznosile su sredno 3,23 ng/ml (2,7 do 3,7). Vrednosti parathor-



mona kod bolesnika sa znacima primarnog hiperparatireoidizma iznosile su sredno 5,66 ng/ml (3,2 do 10,0).

U bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom kod kojih su uzeti uzorci venske krvi iz različitih područja, u dva slučaja su nadjene značajne veće vrednosti u jednom od uzorka u poredjenju sa ostalim uzorcima.

U radu se diskutira doprinos odredjivanja parathormona radioimunološkom metodom u kliničkoj praksi.

#### CLINICAL SIGNIFICANCE OF PARATHYROID HORMONE DETERMINATION BY RADIOIMMUNOASSAY

Determination of serum parathyroid hormone levels by radioimmunoassay were carried out in three patients with signs of primary

hyperparathyroidism and 10 control subjects without disturbances of parathyroid function.

In order to determine the localization of the pathological process in particular glands of the patients with signs of primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone levels were measured in blood patterns from the areas of superior and inferior thyroid veins, right and left.

The mean serum parathyroid hormone levels in the group of control subjects were 3.23 ng/ml (range 2.7 to 3.7). The mean serum parathyroid hormone levels in patients with signs of primary hyperparathyroidism were 5.66 ng/ml (range 3.2 to 10.0).

In two of the patients with primary hyperparathyroidism the blood patterns from the different areas of the thyroid veins showed significantly higher parathyroid hormone levels in one of them compared with the others.

The contribution of parathyroid hormone determination by radioimmunological method in the clinical practice is discussed.

ZAVOD ZA ENDOKRINOLOGIJU, DIJABETES  
I BOLESTI METABOLIZMA  
BOLNICA »Dr. MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB  
NEUROCHIRURGISCHE ABTEILUNG UND ABT.

FÜR NUKLEAR MEDIZIN  
UNIVERSITÄTSKLINIK EPPENDORF, HAMBURG — W. GERMANY

#### PERIOPERATIVNO PRAĆENJE ACTH I KORTIZOLA U TOKU HIPOFIZEKTOMIJE KOD CUSHINGOVE BOLESTI

Rešetić J., V. Rižnar, D. Lüdecke, R. Montz, R. Kautzky, M. Sekso

U nastavku našeg dosadašnjeg rada (Lüdecke 1977, Rešetić 1977) na karakterizaciji sekrecije ACTH i kortizola kod Cushingove bolesti, pratili smo plazmatske vrijednosti oba hormona u toku transnazalne hipofizektomije kod 11 pacijenata. U 2 do 8 slučajeva, bilo je moguće provesti selektivnu adenomektomiju, ACTH producirajućeg adenoma. U svim ostalim slučajevima uključujući 3 pacijenta bez adenoma, napravljena je totalna hipofizektomija. ACTH i kortizol mjereni su radioimunološkom tehnikom, a u nekoliko slučajeva određen je ACTH paralelno i u biološkom poskusu. U momentu kirurškog zahvata na hipofizi/adenomu, došlo je u svih pacijenata do porasta sekrecije ACTH odnosno

kortizola. U pacijenata s perioperativnom kortizol supstitucijom, kortizol ali ne i ACTH bio je smanjen. Relativni porast sekrecije ACTH ( $\bar{x}$ : 128%) nije se signifikantno razlikovao između pacijenata sa i bez adenoma. Ta stresom inducirana dodatna sekrecija iznosila je od 80—190 pg ACTH/ml plazme. ACTH nivo izmjeren u peripituitarnoj sinus veni prelazio je za više od pet puta nivo u perifernoj plazmi.

U pacijenta s ostatkom hipofize, pokazao se ponovni porast ACTH sekrecije na kraju anestezije. Nakon odstranjenja adenoma i/ili hipofize pokazao se eksponencijalni pad nivoa ACTH u plazmi. U pacijenata bez bilo kakvog ostatka ACTH producirajućeg tkiva, pokazuju se pravci re-

gresije koji su paralelni u prikazu log. koncentracije ACTH versus log vremena. Poluvrijeme života ACTH u toj grupi kreće se između 4,6 i 7,6 minuta. Korelacija nivoa ACTH i sekrecije kortizola je također signifikantna. Vrijednosti biološkog i imunološkog aktiviteta ACTH su se podudarale. U hipofizektomiranih pacijenata ACTH nije bio dulje radioimunološki mjerljiv od 75—120 minuta. U adenomektomiji je eliminacija ACTH varirala od 3—12 sati. Obzirom da je substitucija kortizolom prema kliničkoj potrebi započinjala prije eliminacije endogenog kortizola, to je bilo samo u nekoliko slučajeva moguće paralelno mjeriti eliminaciono vrijeme kortizola, koje se podudaralo ACTH eliminacionim vremenom.

#### PERIOPERATIVE ACTH AND CORTISOL SECRETION IN TRANSNASAL PITUITARY OPERATIONS IN CUSHING'S DISEASE

In completion to our preliminary presentation (Lüdecke 1976, Rešetić 1977), for better understanding of ACTH and cortisol secretion during the entire period of pituitary operation in Cushing's disease, serial perioperative plasma measurements of 11 patients were evaluated. In 2 out of 8 cases with ACTH cell adenomas a selective adenectomy was perfor-

med. In all other cases including 3 patients without adenoma a total hypophysectomy was carried out. ACTH and cortisol was measured by radioimmunoassay (RIA) and in several cases ACTH was determined by bioassay as well. During the surgical manipulations at the gland all patients showed a marked rise of ACTH and cortisol. In patients with preoperative cortisol substitution the cortisol but not the ACTH response was diminished. The relative increase of ACTH secretion ( $\bar{x}$ : 128%) did not differ significantly between patients with and without adenoma. An additional stressinduced ACTH secretion of 80—190 pg/ml was observed. The ACTH levels of plasma obtained from the peripituitary venous sinus exceeded the peripheral values up to 5 times. In patients with a rest of anterior pituitary a second rise of ACTH was observed at the end of anesthesia. After removal of the adenoma and/or pituitary an exponential decline of plasma ACTH was observed. In patients without any ACTH secreting rest tissue showed parallel regression straight lines of log. concentration of ACTH vers. log. time. The half-life of ACTH in this group ranged from 4,6—7,6 minutes. The correlation of ACTH and cortisol in these cases was significant. Patterns of biological ACTH activity were parallel to RIA values as well. In hypophysectomies without adenoma ACTH was no longer detectable by RIA after 75 to 120 minutes. In adenectomy elimination time varied widely from 3 to 12 hours only. In some patients was possible to measure the elimination time of cortisol, because cortisol substitution postoperatively was started according to clinical needs.

#### ODJELJENJE ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIKA ZA UNUTRAŠNJE BOLESTI VMA, BEOGRAD

### HORMON RASTENJA U PROCENI EVOLUTIVNOSTI HIPERSOMATOTROPIZMA

Ođavić M., A. Lazarov, M. Janjić

U radu je istaknuta delikatnost kliničke procene evolutivnosti larviranih oblika hipersomatotropizma kao i efekata primjene terapije, korišćenjem klasičnih dijagnostičkih metoda. Izloženi su rezultati ispitivanja 102 bolesnika sa hipersomatotropizmom (33 klinički aktivne lečene akromegalije, 43 klinički aktivne nelečene akromegalije i 26 bolesnika sa neaktivnom akromegalijom), kao i u 28 zdravih ispitanika kontrolne grupe.

U grupi klinički aktivnih nelečenih akromegalija ustanovljen je širok raspon vrednosti hormona rastenja u toku celog inzulin tolerance testa (ITT), koje su u svih bile iznad maksimalnog raspona vrednosti u kontrolnoj grupi. Međutim, u obema grupama ustanovljena su dva oblika sekrecije: (a) značajne i konstantno visoke vrednosti koncentracije HR u toku celog testa, i (b) samo »inicijalno« povišene vrednosti koncentracije HR u 0. i 30. minutu, koje su

obično bile iznad 20—40 ng/ml, a kasnije u granicama raspona normalnih vrednosti. U klinički neaktivnoj akromegaliji je srednja vrednost koncentracije HR obično ispod 20 ng/ml. U deset ispitanika ove grupe inicijalne vrednosti koncentracije HR u O. i 30. minutu bile su nešto više od raspona vrednosti u kontrolnoj grupi i iznosile su od 11 do 12 ng/ml.

Ustanovljena značajna pozitivna korelacija između koncentracije HR u toku ITT i težine kliničke slike akromegalije u 89,7 posto bolesnika sa klinički aktivnom nelečenom i u 86,9 posto bolesnika sa aktivnom lečenom akromegalijom, potvrđuje pouzdanost ovog dijagnostičkog postupka kao parametra stepena aktivnosti obolenja, odnosno merila efikasnosti primenjene terapije.

#### HUMAN GROWTH HORMONE IN ASSESSMENT OF CLINICAL COURSE OF ACROMEGALY

The peculiarity of clinical assessment of subclinical type of acromegaly and efficiency of the applied therapy using classical diagnostic procedures have been pointed out. Human

growth hormone (HGH) assays were carried out in 102 subjects (33 with clinically active treated acromegaly, 43 with clinically active untreated acromegaly and 26 with inactive acromegaly), and in 28 healthy controls.

In patients with active treated and untreated acromegaly there was a broad range of HGH values during dynamic insuline tolerance test (ITT), which were highly above the values found in control group. However, in both groups of patients two kinds of HGH secretion were found: (a) a marked and constantly elevated HGH level during ITT, and (b) only »initially« elevated HGH concentration 0 and 30 min. after ITT, which usually was above of 20—40 ng/ml, and later on was normalized. In clinically inactive acromegaly the mean values of HGH concentration were below 20 ng/ml. In ten subjects of this group initial values of HGH concentration 0 and 30 min. after injection of insulin were somewhat higher than in control group, being 11 to 12 ng/ml.

The confirmed marked positive correlation between HGH concentration during ITT and the severity of acromegaly in 89,7 per cent of subjects with clinically active nontreated acromegaly, and in 86,9 per cent with active treated acromegaly — points to reliability of those diagnostic procedures as a parameter of clinical activity of acromegaly and efficiency of the applied therapy.

INTERNA KLINIKA »B«, MEDICINSKI FAKULTET, BEOGRAD

### PROMENE U KORIŠĆENJU GLUKOZE I SEKRECIJI INSULINA, HGH I KORTIZOLA U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA

Nogić S., G. Adanja, B. Božović, Lj. Božinović

Korišćenje glukoze, nivoi insulina, hormona rasta i kortizola mereni su posle intravenozne aplikacije glukoze u toku evolucije akutnog infarkta miokarda u 30 muškaraca hospitalizovanih u koronarnoj jedinici Interne klinike B, Beograd.

Test je izvodjen u prvih 48 h posle akutnog napada infarkta miokarda, a zatim 7 dana kasnije.

Hiperglikemija je bila prisutna u 23 0/0, a patološki oblik krive opterećenja u 80 0/0 slučajeva.

Nivoi insulina bili su izrazito niski u fazi stresa, dok se hiperinsulinski odgovor javio u ponovnom opterećenju glukoze nakon 7 dana. U 50 0/0 slučajeva nadjeni su povišeni nivoi hormona rasta, a medju ovim u 4 slučaja, paradoksalni odgovor na intravenozno datu glukozu, tj. umesto supresije nadjene su rastuće vrednosti hormona rasta. Visoke kortizolemije otkrivene su u pacijenata u fazi bola, kardiogenog šoka i poremećenog ritma. Ponovljeno dozi-

ranje nakon nedelju dana pokazalo je normalne vrednosti u svim slučajevima.

Sadašnje ispitivanje predstavlja prilog u otkrivanju prirode akutnih metaboličkih odgovora na akutni infarkt miokarda kao stres i mogućan odnos ovih promena i kliničkog toka pacijenata.

#### CHANGES IN GLUCOSE UTILISATION AND SECRETION OF INSULIN, GROWTH HORMONE AND CORTISOL DURING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Glucose utilisation and secretion of insulin, growth hormone and cortisol after intravenous administration of glucose were measured during the evolution of myocardial infarction in 30 male patients hospitalised in the coronary care unit.

Glucose tolerance test was performed during the first 48 hours after the onset of myo-

cardial infarction and thereafter 7 days later.

Hyperglycemia was found in 23%, and abnormalities in glucose tolerance in 80% of patients.

The levels of insulin was expressively low in the phase of stress, while hyperinsulinemic response occurred at the repeated load with glucose after 7 days. About 50% of patients had increased levels of growth hormone, 4 of them had a paradoxal answer to intravenous glucose application: instead of the suppression, there was an increase in growth hormone secretion. The high levels of cortisol were found in patients in the phase of pain, as well as cardiogenic shock and the disturbed rhythmus. Repeated dosage after a week demonstrated the normal values in all cases.

The present investigation should be taken as a contribution in the better understanding of the nature of the acute metabolic response to the acute myocardial infarction, as well as to the possible relations between these changes and the clinical course of the disease.

INTERNA KLINIKA »B«, MEDICINSKI FAKULTET, BEOGRAD

### NIVOI SEKSUALNIH HORMONA U BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

Adanja G., S. Nogić, B. Božović, Lj. Božinović

Mnogobrojna statistička razmatranja su pokazala, da je infarkt miokarda daleko zastupljeniji kod osoba muškog pola nego u žena. Ovi podaci su usmerili naša početna ispitivanja ka doziranju seksualnih hormona (testosterona i estradiola) kod bolesnika muškog pola koji su hospitalizovani u koronarnoj jedinici Interne klinike B, Beograd.

Obradjivano je 30 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda starim do tri nedelje.

Doziranje testosterona i estradiola vršeno je u serumu radioimunološkom metodom.

Nivoi testosterona u serumu ispitanih su bili uglavnom u granicama normale (4.0—9.8 ng/ml.) sa srednjom vrednosti od 4.5 ng/ml. izuzev 6 slučajeva kod kojih su vrednosti bile nešto niže.

Smatramo da su interesantni podaci dobijeni odredjivanjem nivoa estradiola kod iste grupe pacijenata. Svi pacijenti su pokazivali visoke vrednosti sa srednjom vrednošću od 118,6 pg/ml. koja je daleko iznad normalnih granica (20—50 pg/ml.)

Relativno niži nivoi testosterona, verovatno su posledica fiziološkog opadanja nivoa testosterona u pacijenata obzirom da je bila ispitivana starosna grupa od 50—60 godina.

Izrazito povećane vrednosti estradiola kod ove grupe ispitanih za sada ne možemo objasniti, ali naša dalja ispitivanja će pokušati da doprinesu razumevanju uloge seksualnih hormona u nastanku koronarne bolesti.

## LEVELS OF SEXUAL HORMONES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Numerous statistical considerations have demonstrated that acute myocardial infarction occurs more frequently in males. These data have directed our preliminary investigation toward determination of the sexual hormones (testosterone and oestradiol) in the male patients, hospitalised in the coronary care unit.

Thirty patients with acute myocardial infarction (duration of the disease was not longer than three weeks) were tested.

Determination of the testosterone and oestradiol had been performed by radioimmunoassay in sera.

The testosterone levels in the sera of the patients were approximately within the nor-

mal range (4,9—9,8 ng/ml.) with the mean value 4,5 ng/ml., except in 6 cases, who showed somewhat lower values.

All the patients demonstrated high values of oestradiol, with the mean value 118,6 pg/ml., which is far above the normal range (20—50 pg/ml.).

The levels of testosterone, relatively lower, are probably consequence of its physiological decrease in the patients, with regard to the fact that they were 50—60 years old.

Expressively enhanced levels of oestradiol in the same group of patients, could not yet be explained; we would try in our further investigations to get an approach towards better understanding of the role of the sexual hormones in the appearance of the coronar disease.

## DISPANZER ZA ŽENE — SAVETOVALIŠTE ZA BRAČNI STERILITET DOM ZDRAVLJA »SARAJEVO«

### VREDNOSTI KONCENTRACIJE LH I BETA ESTRADIOLA U SERUMU ŽENA SA UREDNIM MENSTRUALNIM CIKLUSIMA

Pavlović T., D. Marković

Beta estradiol kao najaktivniji ovarijalni hormon ima svoju dinamiku stvaranja sa maksimalnim vrednostima koncentracije tik pred samu ovulaciju (80—240 pg/ml seruma) kod žena sa očuvanom gonadotropnom osovinom. Gonadotropni hormon hipofize-LH sa svojom krivuljom koncentracije dostiže maksimalne vrednosti (iznad 32 ng/ml seruma) u vreme same ovulacije. Pik koncentracije ova dva hormona vremenski se razlikuje od 6—48 sati. Odnos baznih vrednosti prema povišenim koristi se kao dijagnostička metoda markacije ovulacije.

Radioimunološkom metodom odredjivana je bazna vrednost beta estradiola i LH hormona kod 20 ispitanica dobnih skupina od 25 do 34 godina. Vrednosti u baznom nivou su bile za beta estradiol od 55 do 95 pg/ml seruma, a LH od 4—8,8 ng/ml seruma. U vremenu pretpostavljene ovulacije beta estradiol se kretao u granicama od 100—130 pg/ml seruma, a LH iznad 32 ng/ml seruma. Termin pretpostavljene

ovulacije odgovarao je najnižoj tački odnosno prvom danu uzlazne krivulje bazalne temperature.

Cilj rada je da pokaže fiziološke vrednosti koncentracije hormona LH i beta estradiola kod žena sa urednim menstrualnim ciklusima odnosno intaktne gonadalne osvine, a u smislu dobijanja parametara za daljnu obradu pacijentica poremećenog menstrualnog ciklusa odnosno smanjene fertilne sposobnosti.

### PLASMA LH AND BETA OESTRADIOL LEVELS IN WOMEN WITH NORMAL MENSTRUAL CYCLE

Beta oestradiol, which is the most active ovarian hormone shows its own producing dynamics with the highest concentrations (80—240 pg/ml in serum) immediately before the ovulation in women with preserved gonadal axis. The highest values of the pituitary gonadotrophin hormone LH on the concentration curve are observed during the ovulation (above 32 ng/ml). A 6—48 hour difference is stated between the peak levels of these two

hormones. The ratio of the basic to the increased values is used as a diagnostic method in determining the ovulation. The determinations of basic beta oestradiol and LH hormone levels using radioimmunoassay were carried out in 20 women ranging in age from 25 to 34 years. Plasma beta oestradiol levels were 55—95 pg/ml, while plasma LH values reached 4—8.8 ng/ml in serum. During the anticipated ovulation, beta oestradiol levels ranged from 100—130 pg/ml, while LH levels

exceeded 32 ng/ml. The term of the forecasted ovulation corresponded to the lowest point and to the first day of the rising basic thermal curve, respectively. The purpose of this study is to show the physiological values of LH and beta oestradiol in women with normal menstrual cycle and with intact gonadal axis. It aims at obtaining the parameters to be used in the further management of patients with the disturbed menstrual cycle and decreased fertility.

UNIVERZITETSKO MEDICINSKI CENTAR SARAJEVO  
ZAVOD ZA KLINIČKU BIOHEMIJU »JEZERO«

### VAŽNOST MULIPNIH ODREĐIVANJA PLAZMA HORMONA KOD TRUDNICA OD 6. DO 16. NEDJELJE TRUDNOĆE

Marković D., T. Pavlović

U radu su izneti nivoi humanog horinskog gonadotropina (hCG), humanog placentarnog laktogena (HPL) i estriola kod trudnica sa ranim vaginalnim krvarenjem u cilju prognostičke procene značaja multipnih određivanja. Kod ove vrste pacijentkinja od 6-te do 16-te nedelje trudnoće RIA merenjem pratili smo sva tri parametra. Upreredo smo obradili grupu pacijentkinja sa normalnim tokom trudnoće u istom vremenskom ritmu.

Upreredjivanjem ove dve grupe došli smo do podataka da je od 102 trudnice 42% imalo sniženi nivo hCG-a, a kod 36,2% dobijene su snižene vrednosti HPL-a, dok je kod 28,4% nadjen smanjen nivo plazma estriola.

Kod 27 trudnica imali smo smanjeni nivo sva tri hormona gde je kod 23 žena došlo do pobačaja što predstavlja 85,1%. Kontrolna grupa sastojala se od 77 trudnica, koje su imale normalan tok trudnoće.

Autori smatraju da u proceni fetoplacentarne funkcije multipno određivanje plazma hormona RIA tehnikom predstavlja pouzdan prognostički podatak kod rane rizične trudnoće.

Pojedinačno određivanje HPL-a hCG-a ili estriola daje nedovoljnu informaciju o napredovanju gradiviteta.

### IMPORTANCE OF MULTIPLE PLASMA HORMONE ASSAYS IN PREGNANT WOMEN IN 6<sup>th</sup> TO 16<sup>th</sup> WEEK OF PREGNANCY

The purpose of the paper dealing with Human Chorionic Gonadotrophin (hCG), Human Placental Lactogen (HPL) and Oestriol in pregnant women with episodes of early vaginal bleeding is to estimate the prognostic value of the multiple assays.

In these patients, all the three variables were followed from 6<sup>th</sup> to 16<sup>th</sup> week of pregnancy using the RIA measurements. Simultaneously, a group of patients showing normal course of pregnancy were studied at the same intervals.

The comparison between the two groups showed the following results: in 42% of 102 patients decreased hCG levels were observed, 36.2% had decreased HPL values, whereas decreased plasma Oestriol values were found in 28.4% of patients. In 27 patients the levels of all three hormones were diminished, whereas 23 women aborted; the total rate amounting to 85.1%.

The control group comprised 77 women with normal course of pregnancy. The authors consider the multiple plasma hormone assay using the RIA technique to be a reliable prognostic means in early risky pregnancy. Single HPL, hCG or oestriol assays provide merely an incomplete information on the progress of the pregnancy.

ODSJEK ZA NUKLEARNU MEDICINU  
SLUŽBA ZA UNUTRAŠNJE BOLESTI  
REGIONALNI MEDICINSKI CENTAR »Dr. MUSTAFA MUJBEGOVIĆ«,  
TUZLA

**KLINIČKI ZNAČAJ C-PEPTIDA**

Smajić A., Š. Mandžić, M. Smajlefeđić, I. Pašić

Za ocjenjivanje endokrinog lučenja pankreasa određujemo visinu IRI u plazmi bolesnika. Obzirom na prisutnost inzulinskih antitijela IRI nam nije pravi pokazatelj endokrinog lučenja pankreasa.

Za objektivnu procjenu endokrinog pankreasa potrebno je određivati visinu C-peptida, frakcije proinzulina za koju nisu dosada utvrđena antitijela.

Proinzulin, kojeg luči endokrini dio pankreasa sastoji se iz A-lanca, B-lanca, i C-peptida. Alfa i Beta lanci čine inzulini.

Humani proinzulin je sastavljen od 86 aminokiselina. Odavanjem Alfa i Beta lanca ostaje slobodni C-peptid koji sadrži 31 aminokiselinu.

U našoj laboratoriji C-peptid određujemo kompletima firme »Malincrodt«. Kontrolnu grupu su sačinjavali ispitanici idealne težine i nedijabetičari koja je brojala 25 ispitanika.

U 100 bolesnika dijabetičara odredili smo visinu C-peptida uz prethodno opterećenje sa 100 grama glukoze.

Jedan dio bolesnika je bio pod inzulinskom terapijom dok su drugi bili pod peroralnom terapijom.

Analizirajući dobijene podatke zapazili smo da bolesnici koji su liječeni inzulinom imaju znatno niže vrijednosti IRI u odnosu na visinu njihovog C-peptida.

Bolesnici liječeni peroralnim antidijabetičima sa znatno povećanom glikemijom imaju niske vrijednosti C-peptida što ukazuje da ova grupa bolesnika nije pogodna za kontrolu sa peroralnim antidijabetičima. Vrijednost određivanja C-peptida pred objektivne procjene o endokrinom lu-

čenju pankreasa je i u klasificiranju bolesnika koji su pogodni za kontrolu peroralnim antidijabetičima.

THE CLINICAL IMPORTANCE OF  
C-PEPTIDES

We established the level of IRI in the patient's plasma where we wanted to find out the endocrine secretion of pancreas. As there is always the presence of insulin antibodies, IRI is not the right indicator of the endocrine secretion of pancreas.

For the objective determination of the endocrine secretion of the pancreas it is necessary to establish the level of C-peptides, the fraction of proinsuline for which the antibodies are not established yet. The endocrine part of the pancreas secretes the proinsuline which consists of A-chains, B-chains and C-peptides. Alpha and betha form the insuline.

The human proinsuline is composed of 86 aminoacids. By separating Alpha and betha chains, C-peptides remain free and contain 31 aminoacids. In our laboratory we define and establish C-peptides by the complete produced by »malincrodt«.

The control group included 25 patients with the ideal weight and nondiabetics.

Some of the patients were under insuline therapy the others were under peroral therapy. After the analysing of the obtained results, we established that the patients who were cured by insuline have considerably lower IRI with regard to the level of C-peptides.

The patients who were cured by peroral antidiabetics, with increased glycemia, have low values of C-peptides; that proves that this group of patients is not suitable for the control with peroral antidiabetics. The importance of establishing C-peptides is the objective estimation of the endocrine secretion of pancreas, as well as, the classification of the patients who are suitable for the control with the peroral antidiabetics.

LABORATORIJA ZA PRIMENU RADIOAKTIVNIH IZOTOPA  
U MEDICINI MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU  
INTERNA KLINIKA MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU,  
BEOGRAD

**IMUNORADIOMETRIJSKO SIMULTANO ISPITIVANJE HB<sub>s</sub> Ag,  
NJEGOVIH PODTIPOVA, HB<sub>c</sub> Ab i HB<sub>s</sub> Ab U BOLESNIKA SA  
HB VIRUSNOM INFEKCIJOM**

Nastić-Mirić D, V. Perišić, M. Savić, R. Grbić, K. Kostić

U radu su ispitani asimptomatski nosioci HB virusa, 10 bolesnika sa akutnim i 20 bolesnika sa hroničnim agresivnim hepatitisom, kao i 4 bolesnika sa posthepatitisnom cirozom jetre.

HB<sub>s</sub> Ag je pozitivan u 31, a negativan u 7 ispitivanih osoba; podtip »ad« je češći od podtipa »ay« (26 : 7). HB<sub>c</sub> Ab je pozitivan u većine, a HB<sub>s</sub> Ab u 9 od 33 ispitivane osobe. U njih 5, istovremeno su bili pozitivni HB<sub>s</sub> Ag i prisutna HB<sub>s</sub> Ab.

Simultano ispitivanje HB<sub>s</sub> Ag, njegovih podtipova, kao i HB<sub>c</sub> Ab i HB<sub>s</sub> Ab ima veliki značaj za kliniku, procenu evolucije i epidemiologiju bolesti.

**IMMUNORADIOMETRIC SIMULTANEOUS  
STUDY OF HB<sub>s</sub> Ag, ITS SUBTYPES  
AND HB<sub>c</sub> Ab and HB<sub>s</sub> Ab IN PATIENTS  
WITH HB VIRUS INFECTION**

HB virus healthy carriers, 10 patients with acute, 20 with chronic active hepatitis and 4 patients with post-hepatitis cirrhosis were examined and results reported in the paper.

HB<sub>s</sub> Ag was found positive in 31 and negative in 7 patients. The radioimmunoassay showed that the »ad« subtype was predominant, while the frequency of »ay« was considerably lower (26 : 7). HB<sub>c</sub> Ab presence was reported in the majority of subjects, while HB<sub>s</sub> Ab was verified in 9 out of 33 patients examined. In 5 of them, both HB<sub>s</sub> Ag and HB<sub>s</sub> Ab were found at the same time.

The simultaneous study of HB<sub>s</sub> Ag, its subtypes and HB<sub>c</sub> Ab and HB<sub>s</sub> Ab is of great importance for clinical practice, as well as for development evaluation and epidemiology of the illness.

ISTITUTO DI MEDICINA NUCLEARE — UNIVERSITÀ CATTOLICA  
SACRO CUORE, ROMA — ITALY

**CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) RADIOIMMUNOASSAY  
IN THE FOLLOW-UP OF GASTROINTESTINAL AND  
EXTRAGASTROINTESTINAL MALIGNANCIES**

Troncone L., M. L. Maussier, F. Martino, C. L. Maini

The authors report their experience with serial CEA determinations in the follow-up of 95 patients with both entodermic and non-entodermic malignant tumors.

The RIA method used for CEA measurement is based on direct determination, using a solid phase antibody. Both reliability and practicality of the technique are satisfactory, as previously reported (1).

The results obtained confirm the usefulness of CEA determination in the prognostic evaluation of G. I. tract tumors and in the monitoring of the antineoplastic therapy, in accordance with previously reported data (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

The diagnostic yield of CEA test in non-entodermic tumors has not been fully assessed in the literature, but the results



obtained in this study, albeit limited, prove the clinical usefulness of the CEA test also in other types of tumors not arising from the G. I. tract.

The CEA test proved to be a valuable index of disease evolution, response to therapy and tendency to relapses in breast cancer (28 cases), in lung cancer (12 cases) and in cervix cancer (9 cases). On the other hand, CEA determinations did not

significantly increase the early detection rate in the above malignancies.

In pharynx and larynx cancer (14 cases) and in lymphomas (7 cases) the diagnostic yield of CEA test is not as well defined and a larger experience is necessary to assess the role of serial CEA determinations in the clinical management of these malignancies.

ODSJEK ZA NUKLEARNU MEDICINU  
SLUŽBA ZA UNUTRAŠNJE BOLESTI  
REGIONALNI MEDICINSKI CENTAR »Dr. MUSTAFA MUJBEGOVIĆ«,  
TUZLA

### VRIJEDNOST DIGOKSINA U KARDIOTONIČNOJ TERAPIJI

Smajić A., Š. Mandžić, M. Smajlefenđić, I. Pašić

Standard, kulturni nivo i industrijski razvoj zemlje svi zajedno produžavaju prosječnu dužinu života stanovništva, što neminovno donosi i veći broj starijih ljudi a time i sve veću upotrebu preparata digitalisa.

Za kontrolu digitalizacije koristi se brzina pulsa, diureza, elektrokardiografske promjene te subjektivno i objektivno stanje bolesnika.

Za objektivizaciju digitalizacije, pravo mjerilo je njegova visina u plazmi bolesnika. Vrijednost digitalisa u plazmi određujemo radioimunološki obilježenim digoksinom <sup>125</sup>J firme »NEN«.

Određujući visinu digoksina u plazmi blagovremeno i tačno možemo doći do podataka dali je bolesnik hipodigitaliziran, normodigitaliziran ili je u pretećoj hiperdigitalizaciji.

Odredili smo visinu digoksina u 120 bolesnika koji su duže vrijeme bili tretirani preparatima digitalisa.

Kontrolnu grupu sačinjavali su bolesnici koji nikada nisu primili preparate digitalisa. Kontrolna grupa je brojala 20 bolesnika.

Analizirajući dobijene podatke jedna trećina bolesnika pod hroničnom digitalizacijom je hipodozirana, jedna polovina je normodozirana, dok su ostali bili blizu toksičnih doza ili su već bili intoksicirani. Bolesnici koji su bili hiperdigitalizirani kontrolišući visinu digoksina u plazmi subjektivno se nisu žalili a uobičajeni objektivni parametri još nisu pokazivali znake intoksikacije digitalisom, što sve ukazuje na veliku vrijednost određivanja visine digoksina u plazmi hronično digitaliziranih bolesnika.

#### THE IMPORTANCE OF THE DIGOXIN AMOUNT IN THE CARDIOTONIC THERAPY

The better standard, the cultural level of living and the industrial development of the country has great influence to the prolongation of the average lifetime and the use of the digitalis is increased.

The speed of the pulse, the diuresis, the electrocardiographical changes, the subjective and the objective patient's condition are very important for the control of the digitalisation.

For the objectivization of the digitalisation,

the correct and the right measure is its amount in the patient's plasma. The amount of digitalis in the plasma is established by the radioimmunological marked digoxin <sup>125</sup>I, firm »Nen«. By establishing the amount of digoxin in the plasma, we can determine in time the condition of the patient and see whether the patient is hypodigitalized, normodigitalized or hyperdigitalized.

We established the amount and the level of digoxine 120 patients who were treated by digitalis for long time.

The control group of the patients had never used digitalis. The control group included 20 patients.

When the obtained results are analysed, it was established that one third of the patients under the chronical digitalization were hypodosed, one half of the patients were normodosed and the rest were near the toxic doses or already intoxicated.

The patients, who were already hyperdigitalized, had not any complaints subjectively after the controlling the level of the digoxin in the plasma and the usual objective parameters did not show the signs of intoxication by digitalis what point out the importance of the determination of the digoxin level and amount in the plasma in long term digitalized patients.

INTERNA KLINIKA MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU

LABORATORIJA ZA PRIMENU RADIOAKTIVNIH IZOTOPA  
U MEDICINI MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU

**GASTRINEMIJA POSLE INTERVENSKOG DAVANJA  
SEKRETINA I PANKREOZIMINA U TOKU ISPITIVANJA  
EKZOKRINE PANKREASNE FUNKCIJE**

Rodić S., R. Novaković, P. Simić, S. Manojlović

U toku ispitivanja ekzokrine pankreasne sekrecije nakon stimulacije sekretinom i pankreoziminom pored ostalih uobičajenih parametara ispitivan je uticaj ovih hormona na visinu gastrinemije. Gastrinemije su određivane naštinu i nakon davanja sekretina i pankreozimina (Boots Company LTD — England). Sekretin je davan u dozi od 2 U na kg. telesne težine, pankreozimin 95 U. jed. rastvorenog u 9% NaCl polako intravenski. Posle stimulacije gastrinemije su određivane na 1, 5 i 10 min. RIA metodom na kitovima CIS a izražavane su u pkg na ml. Ispitivanje obuhvata 15 odraslih osoba između 26 i 61 godinu života.

Prema našim rezultatima u prvom minutu nakon intravenskog davanja sekretina i pankreozimina u oba testa dolazi do povišenja vrednosti gastrinemije: nakon sekretina za 29,7 pkg/ml; nakon pankreozimina za 18,8 pkg/ml što bi se moglo pripisati dejstvu kateholamina neposredno posle intravenske injekcije. Međutim, nakon 5 minuta gastrinemija se snižava u obe grupe

da bi na kraju 10 min. pokazala niže vrednosti od početnih. Vrednosti nakon davanja sekretina se smanjuju od bazalne od 90,3 na 71,3 pkg/ml, tj. za 19,0 pkg/ml. niže od početnih, dok u odnosu na povišenje u prvom minutu koje je, 120 pkg/ml sniženje iznosi 48,7 pkg/ml. Vrednosti gastrinemije nakon davanja pankreozimina se smanjuju od bazalne 77,9 pkg/ml na kraju 10 min. na 75,4 što iznosi 6,6 pkg/ml. u odnosu na povišenje u prvom minuti koja je 96,7 vrednosti su niže za 21,3 pkg/ml.

Prema našem ispitivanju intravensko davanje sekretina i pankreozimina ima uticaj na G ćelije antruma želuca smanjujući vrednosti gastrina u serumu ali je uticaj sekretina na ovo smanjenje tri puta veće od pankreozimina.

GASTRINAEMY FOLLOWING  
INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF  
SECRETINE AND PANCREOSIMINE  
DURING INVESTIGATION OF EXOCRINE  
PANCREATIC FUNCTION

During investigations of exocrine pancreatic secretion following stimulation with secretine

and pancreosimine, apart from the other usual parameters, the effect of these hormones on the gastrinaemy level was examined. The gastrinaemy was determined before food intake and after the administration of secretine and pancreosimine (Boots Company LTD — England). Secretine was administered in doses of 2 U per kg of body weight and pancreosimine as 95 U diluted in 9% NaCl slowly intravenously. The gastrinaemy was determined 1, 5 and 10 minutes after stimulation by RIA methods on CIS kits and expressed in p<sub>kg</sub>/ml. These investigations were performed on 15 adults from 26 to 61 years of age.

Our results have shown that one minute after intravenous administration of secretine and pancreosimine, the gastrinaemy level increases in both tests: by 29.7 p<sub>kg</sub>/ml following secretine and by 18.8 p<sub>kg</sub>/ml following pancreosimine, which could be due to the effect of catecholamine immediately after the intravenous injection. However, the gastrinaemy

level decreases in both groups after 5 minutes, so that after 10 minutes the obtained values were lower than the initial ones. The values following secretine administration decreased from the basal value of 90,3 to 71,3 p<sub>kg</sub>/ml, i. e. 19.0 p<sub>kg</sub>/ml less than the initial value, while regarding the increase in the first minute (120 p<sub>kg</sub>/ml), the decrease amounted to 48.7 p<sub>kg</sub>/ml. Ten minutes after pancreosimine administration the gastrinaemy level decreases from the basal value of 77.9 p<sub>kg</sub>/ml to 75.4 which amounts to 6.6 p<sub>kg</sub>/ml, regarding the increase in the first minute (96.7 p<sub>kg</sub>/ml) the values were lower by 21.3 p<sub>kg</sub>/ml.

According to our investigations intravenous administration of secretine and pancreosimine has an effect on antrum G cells of the stomach, decreasing the gastrin level in the serum. However, the effect of secretine on this decrease is three times greater than that of pancreosimine.

KLINIČKA BOLNICA GRADA BEOGRADA  
LABORATORIJA ZA PRIMENU RADIOAKTIVNH IZOTOPA  
U MEDICINI  
MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU

**ODREĐIVANJE SERUMSKOG VITAMINA B<sub>12</sub> KOD ZDRAVIH  
OSOBA I NEKIH OBOLENJA DIGESTIVNOG TRAKTA**

Paligorić D., R. Novaković, M. Andrejević, O. Popović

Za određivanje vitamina B<sub>12</sub> u serumu primenili smo radioesej pomoću radioaktivnog kobalta (<sup>57</sup>Co) proizvođača CIS (France) Gif-sur-Yvette. Princip metode se zasniva na kompeticiji između obeleženog B<sub>12</sub> i nivoa B<sub>12</sub> u serumu. Prvo smo kod 27 zdravih osoba (15 muškaraca i 12 žena) odredili vrednosti koje smo smatrali za normalne:  $\bar{x} = 500 \pm 2 \text{ SD } (354) = 196\text{—}854$  pg/ml. To su prvi rezultati u normalnoj populaciji kod nas. Strani autori daju slične vrednosti i one se kreću od 160 do 1000 pg/ml. Doziranje vitamina B<sub>12</sub> smo obavili i kod 40 bolesnika sa raznim obolenjima digestivnog trakta uz istovremeno poredjenje ovih vrednosti sa vrednostima serumskih folata. Ni kod jedne grupe ovih bolesnika nismo našli patološke vrednosti ovog vitamina. On se ponaša nezavisno od

folata i prema našim rezultatima ne bi mogao da posluži kao parametar crevne apsorpcije, čak ni tamo gde je Schillingov test izrazito patološki (obolenje ileuma). Razlog je verovatno u dugom životu B<sub>12</sub> i njegovih relativno velikih rezervi u organizmu, što uslovljava skoro uvek normalne vrednosti. Medjutim, sam metod određivanja je siguran, pouzdan i preporučujemo ga.

DETERMINATION OF VITAMIN B<sub>12</sub>  
IN SERUM OF HEALTHY PEOPLE AND  
PATIENTS SUFFERING FROM SOME  
DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

For determination of vitamin B<sub>12</sub> in serum radio-assay was performed, using radioactive cobalt (<sup>57</sup>Co) of CIS (France, Gif-sur-Yvette). The principle of the method is based on the competition between labeled B<sub>12</sub> and the level

of B<sub>12</sub> in serum. In 27 healthy people (15 male and 12 female) we first determined the values we considered as normal  $\bar{x} = 500 \pm 2 \text{ SD}$  (354) 196—854 pg/ml. These are the first results obtained for normal population in our country. Foreign authors give similar data, their values range from 160 to 1000 pg/ml. We gave doses of vitamin B<sub>12</sub> to 40 patients suffering from various diseases of the digestive system and at the same time we compared the obtained values with those for folat in serum. No pa-

thological values of this vitamin were established in any of these groups. Its behaviour was independent of folat, and according to our results, even where the Schilling Test was extremely pathological (diseases of the ileum). The reason probably lies in the long life of B<sub>12</sub> in the relatively large reserves of this vitamin in the organism, which almost always conditions normal values. However, the method of determination itself is safe, reliable and we can recommend it.

LABORATORIJA ZA PRIMENU RADIOAKTIVNIH IZOTOPA  
U MEDICINI  
MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU  
INTERNA KLINIKA »A« MEDICINSKOG FAKULTETA U BEOGRADU  
INSTITUT ZA PATOLOGIJU MEDICINSKOG FAKULTETA, NIŠ  
MEDICINSKI CENTAR, SUBOTICA  
INSTITUT ZA ONKOLOGIJU »KSENOFON ŠAHOVIĆ«, BEOGRAD

## SERUMSKI GASTRIN U KARCINOMU DIGESTIVNOG TRAKTA

Novaković R., Lj. Glišić, V. Katić, J. Lemberger, Lj. Andrejević

Ispitivane su vrednosti serumskog gastrina (RIA) u sto pacijenata sa histološki dokazanim karcinomom fundus), želudokazanim karcinomom želuca (fundusa), antruma, kolona i rektuma, i kod deset pacijenata sa tumorom jetre. Normalne vrednosti serumskog gastrina su iznosile između 40 i 70 pikog/ml seruma (CIS). U karcinomu želuca fundusne i korpusne lokalizacije vrednosti serumskog gastrina su trostruko veće (110—375) od onih u karcinomu želuca antralne lokalizacije (30—175). U karcinomu kolona vrednosti su takodje dvostruko i trostruko veće (70—240) nego u karcinom rektuma (40—85). Najviše vrednosti gastrinemije su dobijene u grupi pacijenata sa pernicioznom anemijom u isto vreme praćenom sa karcinomom želuca (270 do 1000), a najniže vrednosti gastrinemije su dobijene u grupi pacijenata sa tumorom jetre (10—40). Nivoi serumskog gastrina mogu biti od značaja u dijagnostici i praćenju toka bolesti u karcinomu digestivnog trakta.

## SERUM GASTRIN IN CARCINOMA OF DIGESTIVE SYSTEM

The values of gastrin level in the serum have been examined in hundred patients with histologically established carcinoma of the stomach (fundus, antrum), colon and rectum, and in 10 patients with liver tumours. The normal values for gastrin in the serum are between 40 and 70 pikog/ml (CIS). In cases of stomach carcinoma of the fundus and corpus, the values of the gastrin in the serum are three times higher (110—375), than in patients with stomach carcinoma localized in the antrum (30—175). In cases of colon carcinoma the gastrin level values are also twice and three times greater (70—240) than in rectum carcinoma (40—85). The highest values of hypergastrinaemy were established in the group of patients with pernicious anaemia at the same time followed by stomach carcinoma (230—1000), and the lowest values of hypogastrinaemy were obtained in the group of liver tumour patients (10—40). Gastrin levels in the serum can be important concerning diagnosis and in the development of digestive system carcinoma.

**SLOBODNE TEME**

**Statička scintigrafija**

Radiofarmaceutici

**FREE PAPERS**

**Static scintigraphy**

Radiopharmaceuticals



**UPOREDNA ISPITIVANJA HEMIJSKIH  
I BIOLOŠKIH OSOBINA  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS I  
 $^{99m}\text{Tc}$ -GH — PREPARATA ZA RENALNU SCINTIGRAFIJU**

Vanlić-Razumenić N.

**Sadržaj:** Izvršeno je uporedno ispitivanje radiohemijske čistoće injekcijskih rastvora  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH. Utvrđeno je da se  $^{99m}\text{Tc}$  ugrađuje sa velikim procentom u oba kompleksa. Uporedno je ispitana biodistribucija oba kompleksa u funkciji vremena i utvrđeno je da  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS u svim posmatranim vremenskim intervalima pokazuje veći procenat ugradnje u bubrežno tkivo od  $^{99m}\text{Tc}$ -GH. Maksimalna akumulacija u bubrežima se postiže kod  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS u vremenu 3—4 časa posle aplikacije (50 %) dok se kod  $^{99m}\text{Tc}$ -GH postiže 1—2 časa posle aplikacije (22 %).

UDK 621.039.85:615.07:616.61-073.75

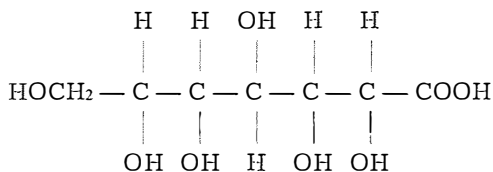
**Deskriptori:** radiohemija, radiobiologija, radioizotopi, tehnećij, scintigrafija, bubreg.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 509—512, 1978

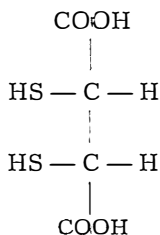
**Uvod.** — Počev od 1962. godine, kada je kratkoživeći izotop  $^{99m}\text{Tc}$  tehnećijum predložen od strane Harper-a i saradnika (Harper et al., 1962), sintetizovan je čitav niz kompleksa ovog izotopa sa organskim ligandima koji su korišćeni u nuklearnoj medicini. Posebno je korišćen čitav niz radiofarmaceutskih preparata sa  $^{99m}\text{Tc}$  za ispitivanje morfologije, položaja i funkcije bubrega. Pošto su se  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS (dimerkaptosukcinat) i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH (glukoheptonat) pokazali kao najpogodniji za scintigrafska ispitivanja bubrega (Subramanian et al., 1975) i pošto se oba preparata dosta koriste u našim nuklearno-medicinskim centrima, namera nam je bila da uporedimo hemijska i biološka svojstva pomenuta dva preparata.

$^{99m}\text{Tc}$ -DMS je novije sredstvo za scintigrafiju bubrega, predloženo prvi put od Lin-a i saradnika (Lin et al., 1974). U Institutu za nuklearne nauke »Boris Kidrič«,

Vinča, je sintetizovan i ispitivan od 1975. godine (N. Vanlić-Razumenić et al., 1975, 1976). Za naša ispitivanja koristili smo dimerkaptosukcinatni kit za obeležavanje sa  $^{99m}\text{Tc}$  proizvodnje IBK i glukoheptonatni kit firme New England Nuclear. Priprema radioaktivnih injekcionih rastvora od oba liofilizirana preparata bazira se na redukciji  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata pomoću dvovalentnih jona kalaja i povezivanju redukovanog tehnećijuma u kompleks. Strukturne formule osnovnih supstanci su sledeće:



Glukoheptonska kiselina  
(iz grupe saharida)



Dimerkaptočilibarna kiselina  
(iz grupe merkaptida)

Cilj našeg rada bio je da se uporedo ispituju pomenuta dva preparata, u prvom redu njihova radiohemijska čistoća i tkivna distribucija u funkciji vremena.

**Materijal i metode.** — Dimerkaptosukcinatni kit IBK ima sledeći sastav: 2,2 mg dimerkaptočilibarne kiseline i 0,80 mg SnCl<sub>2</sub>. Posle rekonstituisanja i obeležavanja eluatom <sup>99m</sup>Tc-generatora, dobije se 8 ml injekcionog rastvora čiji pH iznosi 3—3,5. Glukoheptonatni kit firme NEN sadrži po bočici 200 mg natrijumglukoheptonata i 0,1 mg SnCl<sub>2</sub>. Po dodatku eluata <sup>99m</sup>Tc-generatora dobije se do 7 ml injekcionog rastvora čiji pH iznosi 5—6. Znači da se oba kompleksa grade u kiseloj sredini.

Radiohemijska čistoća injekcionih rastvora ispitana je metodom tankoslojne hromatografije na pločama sa silikagelom (5 × 20 cm; debljine sloja 0,25 mm) u dva sistema rastvarača: etanol-butanol (1 : 1) i dioksan-voda (9 : 1).

Radi uporedjivanja biološke distribucije dvaju preparata, ubrizgani su intravenozno eksperimentalnim životinjama (Wistar pacovima) obeleženi rastvori u količinama po 10 μCi i životinje žrtvovane u raznim vremenskim intervalima od 15 minuta do 4 časa. Radioaktivnost bubrega i jetre merena je u jamastom scintilacionom brojaču u odnosu na standard.

**Rezultati.** — Za odredjivanje radiohemijske čistoće <sup>99m</sup>Tc-DMS korišćena je tankoslojna hromatografija u smeši rastvarača dioksan-voda (9 : 1) i utvrđeno je da se postiže obeležavanje skoro 100%, pošto se skoro uvek konstatuje samo prisustvo kompleksa na startu (R<sub>f</sub> = 0). Radiohemijska čistoća injekcionog rastvora <sup>99m</sup>Tc-GH je ispitana u dva sistema rastvarača: etanol-butanol (1 : 1) i dioksan-voda (9 : 1). U oba slučaja glukoheptonatni kompleks tehnećijuma je nadjen samo na startu (R<sub>f</sub> = 0), dok nevezani pertehnetat nije nadjen

Vreme	GH		DMS	
	% po organu od unete radioaktivnosti			
	Bubrezi	Jetra	Bubrezi	Jetra
15 min.	12,80 (11,14—14,70)	3,23 (3,30—3,30)	29,24 (27,12—31,36)	7,80 (7,00—9,20)
30 min.	16,70 (15,26—18,32)	2,20 (1,54—3,20)	39,83 (36,90—41,00)	7,20 (5,10—8,90)
1 h	20,35 (19,04—21,50)	3,30 (0,90—1,50)	45,00 (42,30—47,00)	6,70 (3,90—8,12)
2 h	22,20 (19,10—25,50)	1,35 (1,18—1,50)	47,55 (45,30—49,10)	4,50 (2,73—6,62)
3 h	19,64 (16,50—22,80)	1,19 (1,10—1,36)	52,00 (49,90—54,30)	3,35 (2,63—5,09)
4 h	19,72 (18,90—21,24)	1,31 (1,20—1,34)	50,20 (48,30—52,60)	2,80 (1,70—4,10)

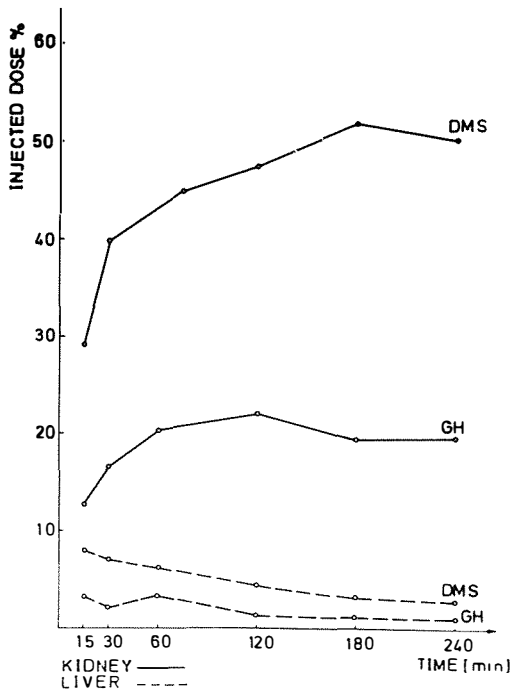
Tabela 1 — Biodinamika glukoheptonata i dimerkaptosukcinata obeležениh sa <sup>99m</sup>Tc



( $R_f = 0,80$ ) u sistemu etanol-butanol;  $R_f = 0,44$  u sistemu dioksan-voda). Radi utvrđivanja u kome se obliku  $^{99m}\text{Tc}$ -GH izlučuje iz organizma, analiziran je takodje hromatografskom metodom urin pacova kome je ubrizgan preparat i utvrđeno je da se preparat izlučuje nepromenjen, jer je konstantovano prisustvo samo jedne frakcije na startu.

Rezultati ispitivanja biodistribucije u vremenskim intervalima 15 minuta, 30 minuta, 1, 2, 3 i 4 časa prikazani su u tab. 1 i na sl. 1.

Kod  $^{99m}\text{Tc}$ -GH se postiže maksimalna akumulacija u bubrezima u periodu od 2 časa (ustvari od 1 do 2 časa), pri čemu je koncentracija u jetri beznačajna (1—1,5 %). Kod  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS se maksimalna renalna koncentracija postiže sporije — u periodu od 3—4 časa posle aplikacije (pri čemu je oko 3 % u jetri).



Slika 1 — Ugradnja  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH u bubrege i jetru pacova u toku vremena

**Zaključak.** — Kod oba preparata je utvrđjen visok stepen radiohemijske čistoće, odnosno visok stepen ugradnje  $^{99m}\text{Tc}$ -tehnecijuma u kompleks.

$^{99m}\text{Tc}$ -DMS se sporije akumulira u bubrezima (maksimalna renalna koncentracija se postiže 3—4 časa posle aplikacije, dok se kod  $^{99m}\text{Tc}$ -GH postiže na 1—2 časa posle aplikacije), međutim, maksimalna renalna koncentracija  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS kompleksa je daleko veća od maksimalne renalne koncentracije  $^{99m}\text{Tc}$ -GH (50 % kod  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS u poredjenju sa 22 % kod  $^{99m}\text{Tc}$ -GH). Šta više već u periodu od 15 minuta posle aplikacije,  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS se ugradi u bubrežno tkivo sa većim procentom (29,4 %) nego što iznosi maksimalna ugradnja  $^{99m}\text{Tc}$ -GH (22,20 %).

#### Summary

#### COMPARISON OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF $^{99m}\text{Tc}$ -DMS AND $^{99m}\text{Tc}$ -GH RENAL IMAGING AGENTS

Determination of radiochemical purities of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS and  $^{99m}\text{Tc}$ -GH injection solutions was performed by TLC. Both  $^{99m}\text{Tc}$  complexes showed high binding efficiency of  $^{99m}\text{Tc}$ . The biological dynamics of  $^{99m}\text{Tc}$ -complexes (both DMS and GH) were studied by tissue sampling at 15, 30, 60, 120, and 240 minutes post injection.  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS showed superior kidney uptake in all time intervals as compared to  $^{99m}\text{Tc}$ . The maximum renal concentration of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS was approximately 50 % (3 to 4 hours post injection) whereas with  $^{99m}\text{Tc}$ -GH it was approximately 22 % (1 to 2 hours post injection).

#### Literatura

1. Harper, P. V., G. Andros, K. Lathrop: Preliminary Observations in the Use of Six-Hour Tc-99m as a Tracer in Biology and Medicine. Semi-Annual Report to the AEC, Argonne Cancer Research Hospital, ACRH 18: 76, September 1962.

2. Lin, T. H., A. Khentigan, H. S. Winchell: A  $^{99m}\text{Tc}$ -Chelate Substitute for Organoradio-mercurial Renal Agents J. Nucl. Med. 15, 34 (1974).

3. Subramanin, G., B. A. Rhodes, J. F. Cooper and Sodd, V. J.: Radiopharmaceuticals. The Soc. of Nucl. Med., Inc., New York 1975, p. 391.

4. Vanlič-Razumenić N., D. Gorkić, D. Velimirović, S. Albahari, M. Skakun, J. Bzenić, D. Perović: Novi renalni radiofarmaceutski preparati proizvedeni u IBK (Hlormerodrin-197, 203 Hg i <sup>99m</sup>Tc-DMS kompleks. XIII jugoslovenki sastanak nuklearne medicine, oktobra 1975, Maribor. Objavljeno u Radiol. Jugosl. 10, 163 (1976).

5. Vanlič-Razumenić, N., D. Gorkić: Studies of Chemical and Biological Properties of <sup>99m</sup>Tc-DMS — a Renal Imaging Agent. Eur. J. Nucl. Med. 1, 235 (1976).

Adresa autora: Nadežda Razumenić, Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, 11001 Vinča.

## INCORPORATION OF DIKETONE COMPLEX OF $^{113}\text{In}$ AND $^{59}\text{Fe}$ IN RED BLOOD CELLS

Kosturski N., I. S. Tadžer

**Summary:** Indium and iron binding to red cells is high when chelated to diketones: acetylacetone, benzoylacetone, dibenzoylmethane, 8-hydroxyquinoline. Both radionuclides are bound over 95% to the heme moiety. After 2 hrs rotation of the labelled blood samples, a small amount of the indium is released (0.5—5%), but previously incorporated  $^{59}\text{Fe}$  is readily washed out over 20%. The entering of both metals in the cell seems to resemble, but the nature of release of indium and iron is different, at least the dynamic of the washout of indium label is less intense. Both radioisotopes are bound to the heme moiety and a small fraction less than 5% was in the globin and ghost component of the red cell.

UDK 612.111:621.039.85

**Key words:** erythrocytes, iron, indium, radioisotopes, metals, biological transport.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 513—515, 1978

**Introduction.** — Indium binding to red blood cells (RBC) has been identified 1971 by M. H. Adatepe et al. Subsequently H. Sinn et al. 1974 produced a very high incorporation of  $^{113\text{m}}\text{In}$  using acetylacetone indium complex. In this paper we studied diketones as a compound that chelated both  $^{113\text{m}}\text{In}$  and  $^{59}\text{Fe}$  and formed a lipophilic complex that would label RBC with high efficiency in vitro. The high photon yield suggested that this complexes might prove a substantial label for RBC in spite of  $^{51}\text{Cr}$  (radiochromate) which has been extensively recommended as the only currently available satisfactory radionuclide for hematologic studies in man.  $^{51}\text{Cr}$  has a 9% gamma emission limiting its use to low photon studies.

### **Material and method.** —

a. Labelling: ACD blood (1:5) from healthy adults was obtained by venepuncture. Samples were centrifuged, the

plasma discarded. The red cells were washed 3 times with 15 ml normal saline. 0.5 ml packed RBC were labelled with a mixture composed of 0.1—0.5 ml  $^{59}\text{Fe}$  (citrate, 1—2 microCi) or 0.1—0.5 ml  $^{113\text{m}}\text{In}$  eluted from a Tin-113/In-113m generator (Amersham) and suspended in 2 ml 0.25 TRIS buffer pH 7.6 containing various additions of diketones (see below). A standard was prepared by diluting 1:100 in 0.04% HCl solution (to prevent glass binding). The samples were incubated 10 min. (for indium uptake) and 1 hr (for  $^{59}\text{Fe}$  uptake) at room temperature. The RBC were washed 3 times in saline. Results were expressed as per cent of injected dose. To indium eluate was added: a) 0.6% acetylacetone, b) 0.6% benzoylacetone, c) 0.6% dibenzoylmethane, d) 0.25% 8-hydroxyquinoline (8-HQ) prepared by a modification of Thakur's technique by Scheffel et al.: the radioisotope ( $^{113\text{m}}\text{In}$  or  $^{59}\text{Fe}$ ) and 2 ml 8-HQ was extracted with 3 ml methylen-

chloride and evaporated to dryness, the complex dissolved in 0.1 ml ethylalcohol.

b. Ablution rate: was measured in vitro after 2 hrs rotation of labelled sam-

ples at 26 rpm at room temperature. The RBC were washed three times with normal saline (10—15 ml). Results were expressed as per cent of uptake rate.

<sup>113m</sup> In or <sup>59</sup> Fe chelated to	acetyl-acetone	benzoil-acetone	dibenzoil-methan	8-hydroxy-quinoline (8-HQ)	control TRIS buffer
<sup>113m</sup> In number of experiments, uptake %/dose, range	40 85—99	40 84—95	40 85—97	40 90—99	40 16—40
number abluion in % of uptake after 2 hours rotation	100 0,1—0,2	40 0,2—5	40 0,1—8	18 2—5	70 30—40
<sup>59</sup> Fe number uptake %/dose, range	12 51—92	11 58—84	11 36—74	11 15—27	11 16—28
number abluion in % of uptake after 2 hrs rotation	12 13—36	11 15—32	11 14—47	11 44—70	11 10—56

Table 1 — REC binding of <sup>113m</sup>In and <sup>59</sup>Fe as diketone complex (%/dose) and abluion rate after 2 hrs rotation as % of uptake

Tabela 1 — Vezivanje <sup>113m</sup>In i <sup>59</sup>Fe u obliku diketon kompleksa (% doze) i brzina izlučivanja posle 2 sata rotacije (% akumulacije)

**Results and comment.** — RBC uptake and release of <sup>113m</sup>In: The results in table 1 suggest that the highest activity in the red cell is obtained when diketone indium complex is used for labelling. <sup>113m</sup>In without diketone complex enters RBC in smaller quantity. Chelating indium to diketones provides a complex which crosses the cell membrane readily after a short incubation of 10 min. and on the other hand the label seems to be stable in the cell, the abluion rate after 2 hrs rotation (second line in table) is 0.1. 0.2 % for acetylacetone — indium complex. Benzoilacetone, dibenzoilmethan and hydroxyquinoline complexes of indium gave in some specimens of labelled RBC abluion rate up to 5 %. Labelled RBC without diketones released easier the indium marker with a washout rate of 30—40 %.

We hemolized indium labelled RBC by freeze thawing (n = 4). Over 95 % <sup>113m</sup>In

activity was in the hem moiety. The activity in the precipitated and washed with acetone protein and ghost component was less than 5 %. We found a reverse distribution of <sup>51</sup>Cr activity in chromium labelled RBC: low values 1.9—2.5 % in the hem moiety and very high activity 97.5—98.1 % in RBC ghost and globin component. Adatepe et al. supposed that most of the indium activity is in the cell. Kämpfer et al. passed labelled hemoglobin solution through Sephadex column and found over 94 % of activity in the hem structure.

The indium entering in the red cell is enhanced by diketone complexation, the diketone-indium binding to RBC is stable. On the contrary the penetration of uncomplexed to diketone indium in RBC is not high and the washout is extensive.

RBC uptake and release of <sup>59</sup>Fe: RBC incubated for 10 min. with <sup>59</sup>Fe gave low uptake of the radioisotope. Incu-

bation for 1 hr provided and elevated uptake when  $^{55}\text{Fe}$  was complexed to acetylacetone, hydroxyquinoline and benzoylacetone (table 1, third line). The incorporation of  $^{59}\text{Fe}$  was markedly lower when the iron was chelated to dibenzoylmethane or in saline without diketones. The results suggest that most of the radioactive iron is in the cell. It seems that diketone- $^{59}\text{Fe}$  complex penetrates the red cell membrane. The ablation rate of incorporated  $^{59}\text{Fe}$  (table 1, fourth line) is very high in comparison with a very low washout rate of indium-acetylacetone-complex in the red cell. Over 97% of  $^{59}\text{Fe}$  ( $n = 4$ ) was in the hem moiety. This demonstrates a different behaviour of indium and iron chelated to the same diketone after RBC membrane penetration.

Many speculations arise from this results, the uptake of iron complex may be identical to the indium complex, but the binding to red cell is less stable and probably with a different mechanism.

**Conclusions.** — Red cell binding of  $^{113\text{m}}\text{In}$  and  $^{59}\text{Fe}$  is high when chelated to diketones. The indium label is far more stable in the red cell than the iron label which is readily washed out after 2 hr rotation.

#### S a ž e t a k

#### UGRAJIVANJE DIKETONSKIH KOMPLEKSA $^{113\text{m}}\text{In}$ I $^{59}\text{Fe}$ U ERITROCITE

Ispitivana je inkorporacija diketonkih kompleksa  $^{113\text{m}}\text{In}$  i  $^{59}\text{Fe}$  u eritrocite. Kelati acetylacetona, benzoylacetona, dibenzilmetana i 8-hidroksikinolina daju visoku stopu marki-

ranja.  $^{113\text{m}}\text{In}$  i  $^{59}\text{Fe}$  vezuju se za hem-komponentu hemoglobina, dok je marker vrlo malo vezan za globinski deo. Nakon dvočasovne rotacije markiranih eritrocita, dolazi do oslobadjanja markera razlicitom dinamikom: diketonski kompleksi indijuma su podjednako i stabilno vezani, dok nekompleksirani indijum lako izlazi iz eritrocite. Radiozelezo u kompleksnom i nekompleksnom obliku ispira se mnogo intenzivnije i kao marker je veoma nestabilan.

#### References

1. Adatepe M. H., O. Penkose, A. van Amberg, T. Wharton, R. G. Evans and E. J. Potchen: Red Cell and Plasma Protein Labelling with  $^{113\text{m}}\text{In}$ , Intern. J. of Appl. Radiat. a. Isotopes 22: 498—501, 1971.
2. Kämpfer J., K. Niessler und J. Lobe: Bindung von Cr-51, Tc-99m und In-113m an Erythrozyten, Proceed. of XIII Nucl. med. sympos., Reinhardbrunn DDR, 131—135, 1976.
3. Scheffel Ursula, A. M. Patricia, B. Evatt, A. Dvornicky, T. K. Natarjan, D. R. Bolling and J. Murphy: Evaluation of In-113 as a New High Photon Yield Gamma-Emitting »Physiological« Platelet Label., The John Hopkins Med. J., 140: 285—293, 1977.
4. Sinn H., P. Georgi und W. Maer-Borst: Eine Möglichkeit zur hochspezifischen Markierung von Erythrozyten mit In-113m., Nucl. Compact 6/5: 6—8, 1975.

Adresa autora: Dr. N. Kosturski, Opća bolnica Bitola, 97000 Bitola.

**IODMAID 300** ampule

**IODMAID 380** ampule

**Trijodno kontrastno sredstvo za parenteralno in lokalno uporabo**

## angiografije urografije druge preiskave

- odlična kontrastnost
- minimalna toksičnost
- nizka viskoznost
- hitro in masivno izločanje prek ledvic
- izredno lokalno in splošno prenašanje

### Sestava:

1 ampula (29 ml) Iodamida 300 vsebuje 9,91 g iodamida (3-acetilaminometil-5-acetilamino-2-, 4-, 6-trijodbenzojeve kisline) v obliki metilglukaminske soli, kar ustreza 300 mg joda v ml raztopine.

1 ampula (20 ml) Iodamida 380 vsebuje 12,55 g iodamida (3-acetilaminometil-5-acetilamino-2-, 4-, 6-trijodbenzojeve kisline) v obliki metilglukaminske in natrijeve soli, kar ustreza 300 mg joda v ml raztopine.

### Uporaba in doziranje:

Pred uporabo je treba Iodamid segreti na telesno temperaturo. Količino in koncentracijo Iodamida je treba določiti za vsakega bolnika posebej glede na vrsto preiskave, področje, ki ga želi prikazati, ter starost in telesno težo. Za intravenozno urografijo bolnikov z normalno telesno težo in vse selektivne angiografije uporabljamo Iodamid 300, za urografijo adipoznih bolnikov, angiokardiografijo ter aortografijo (torakalno, abdominalno) pa Iodamid 380.

### Stranski pojavi:

Stranski pojavi so pri dajanju Iodamida redki in navadno lahki (občutek toplote, neuzea, utrtikarija itd.). Kot pri vsakem kontrastnem sredstvu obstoja tudi pri Iodamidu v izjemnih primerih možnost, da reagira bolnik na injekcijo alergično. V takih primerih je treba vbrizgavanje Iodamida prekiniti, pustiti

iglo v veni in takoj pričeti z zdravljenjem. Priporočljivi so kortikoidni preparati, infuzija fiziološke raztopine ali 5% glukoze, davanje kisika. Kontroliramo srčno akcijo in dihanje, nadaljnjo terapijo uravnamo po simptomih:

Alergični simptomi (močna urtikarija, astmastični napad, edem gltisa): Dajemo kortikoidne preparate, kalcij intravenozno, antihistaminike.

Čirkulatorni kolaps: Bolniku dvignemo noge, dajemo noradrenalin v infuziji; če ni učinka, dajemo hipertenzin.

Zastoj srca: Zunanja masaža srca in umetno dihanje (usta na usta, z masko pri fibrilaciji prekatov — defibrilacija). Respiratorne reakcije: Proste dihalne poti (umetno dihanje (usta na usta, z masko) intubacija).

Cerebralne reakcije: Pri nemiru, krčih — proste dihalne poti, dajemo kratko delujoči intravenozni narkotik, dokler ne dosežemo učinka.

### Kontraindikacije:

Hujše okvare ledvic, jeter in srčne mišice, hude oblike tireotoksikoze. Za venografije je kontraindikacija tudi tromboflebitis.

Potrebna je previdnost pri cerebralni angiografiji pri hipertoničnih bolnikih.

### Oprema:

Iodamid 300: 5 ampul po 20 ml, 5 ampul po 1 ml — Iodamid 380: 5 ampul po 20 ml, 5 ampul po 1 ml.



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

**ODREDJIVANJE RADIOKEMIJSKE ČISTOĆE OTOPINE  
<sup>67</sup>Ga-CITRATA METODOM KROMATOGRFIJE NA PAPIRU**

Horvath L., M. Vlatković

**Sažetak:** Prikazani su rezultati kromatografske analize na papiru otopine <sup>67</sup>Ga-citrata pomoću različitih smjesa otapala i kod različitog pH. Zbog amfoternog karaktera galija, koncentracija citratnog iona, a naročito pH otapala moraju biti što bliži vrijednosti u analiziranoj otopini da bi se dobili vjerodostojni rezultati za radiokemijsku čistoću.

UDK 546.681-145:547.477.1:543.544

**Deskriptori:** radiokemija, otopine, galij izotopi, citrati, kromatografija papirna.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 517—519, 1978

Hnatowich i suradnici (1, 2, 3) ispitivali su stabilnost miza galijevih spojeva, medju ostalim i citrata, obilježenih s radiogalijem u ovisnosti o pH otopine i koncentraciji kompleksirajućeg agensa. Za kontrolu radiokemijske čistoće <sup>67</sup>Ga-citrata predlažu primjenu kromatografije na papiru. Iz njihovih radova proizlazi da u mediju iznad pH 7 i kod koncentracija natrijevog citrata manjih od 3 mg/ml dolazi do disocijacije <sup>67</sup>Ga-citrata i nakupljanja aktivnosti u obliku hidroksida odnosno galat iona.

Zadatak ovog rada bio je da se odredi pogodnost papirne kromatografije kao metode za određivanje čistoće <sup>67</sup>Ga-citrata otopljenog u fiziološkoj otopini koja se koristi u dijagnostičke svrhe (4). Zbog toga su ispitani novi sistemi otapala i dopunjena ispitivanja o utjecaju pH i koncentraciji Na-citrata, u želji da se ustanovi jednostavan postupak analize koji neće mijenjati originalni radiokemijski sastav ispitivane otopine <sup>67</sup>Ga-citrata.

**Postupak analize.** — Uzorci otopina <sup>67</sup>Ga-citrata analizirani su metodom uzlazne kromatografije na papiru Whatman No. 1. na trakama 2,5 × 20 cm u smjesama različitih otapala koja su navedena u tabelama. Vrijednost pH početne otopine odnosno otapala za razvijanje, podešavan je dodatkom razredjene NaOH ili HCl i određen pomoću »Iskra« pH-metra MA 570 sa staklenom i kalomel elektrodom.

Raspodjela aktivnosti <sup>67</sup>Ga na trakama i R<sub>f</sub> vrijednosti za pojedine kemijske vrste određene su na kromatogramu po segmentima od 0,5 cm koji su brojani na scintilacionom brojaču. Identifikacija pojedinih vrhova u kromatogramu načinjena je na osnovu literarnih navoda kao i pretpostavke da praktički netopivi <sup>67</sup>Ga(OH)<sub>3</sub> ne pokazuje pokretljivost.

**Rezultati.** — Rezultati analize standardne otopine <sup>67</sup>Ga-citrata (pH 6,6, koncentracija Na-citrata 3 mg/ml u fiziološkoj otopi-

ni, sadržaj benzil alkohola 0,9 vol. % prikazani su u tabeli 1. Kromatogrami su dobiveni pomoću različitih smjesa otapala koje se navode u koloni 2. Ranije predložena otapala br. 5 i 6 (1), uslijed nešto povećanog pH izazivaju smanjenje aktivnosti u obliku citrata. To se naročito odnosi na otapalo br. 5. Najoštrije razdvajanje kemijskih oblika postignuto je pomoću otapala br. 6.

U tabeli 2 prikazani su rezultati analize standardnog uzorka  $^{67}\text{Ga}$ -citrata razvijenog pomoću otapala: piridin, etil alkohol, voda (1 : 2 : 4) kojemu je prethodno pH bio podešen u intervalu od 2,5 do 9,6. Na kromatogramima koji su razvijani kod pH 2,5, 4,8 i 6,0 vidi se da je koncentracija netopivog  $^{67}\text{Ga}(\text{OH})_3$  ( $R_f = 0$ ) neznatna tj. oko 2 %, dok je 87—92 % aktivnosti koncentrirano kod  $R_f = 0,96$  tj. u položaju gdje se nalazi  $^{67}\text{Ga}$ -citrati. Analizom istih uzoraka u otapalu kod pH 7,2 više, opaža se smanjenje koncentracije  $^{67}\text{Ga}$ -citrata a aktivnost prelazi u oblik galijevog hidroksida i naročito galat iona.

Otapalo piridin, etil alkohol, voda (1 : 2 : 4, pH 7) korišteno je za dobivanje kromatograma uzoraka otopine  $^{67}\text{GaCl}_3$  ko-

ja je sadržavala Na-citrat u koncentraciji 0—20 mg/ml. Rezultati su navedeni u tabeli 3.

**Diskusija.** — U vodenoj otopini, galij je stabilan u oksidacionom obliku + 3. U kiselom mediju kod pH 2,5 galij hidrolizira i javlja se u obliku  $\text{Ga}(\text{OH})_2^+$ , a povećanjem pH vrijednosti javlja se  $\text{Ga}(\text{OH})_2^+$  kao i netopivi oblik  $\text{Ga}(\text{OH})_3$  (2). U lužnatom mediju kao i u nedostatku citratnog iona, amfoteran galij prelazi u topivi oblik galata  $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ . Galati će se stvarati u manjoj mjeri ukoliko je u otopini prisutan neki reagens koji će stvoriti kompleks kao što je citrat ion.

Zbog takvog kemizma galija, koji se očituje i u našim rezultatima, izbor kromatografske metode kojom se može provjeriti radiokemijska čistoća neke otopine  $^{67}\text{Ga}$ -citrata, mora se učiniti sa velikim oprezom. Obzirom na konkurenciju  $\text{OH}^-$  i citrat iona za galijev ion, lužnata otapala (Tabela 1, br. 5) i otapala koja sadrže citrat ion u većem suvišku nego u analiziranoj otopini, ne odgovaraju za razvijanje kromatograma jer mijenjaju prvobitan sastav uzorka u smislu nakupljanja aktivnosti u obliku hi-

Sastav otapala za razvijanje	pH otapala	$R_f$ - $^{67}\text{Ga}$ -citrata	Raspodjela $^{67}\text{Ga}$ (%)		
			$^{67}\text{Ga}$ -citrati	$^{67}\text{Ga}(\text{OH})_3$	$^{67}\text{Ga}(\text{OH})_4^-$
1. NaCl (9 mg/ml)	6,6	1,00	87,3	9,3	3,4
2. Na-citrat (3 mg/ml)	8,6	1,00	94,4	4,2	1,4
3. NaCl + Na-citrat + benzil alkohol (9 : 3 : 0,009 mg/ml)	6,6	1,00	92,5	6,0	1,5
4. Otapalo 3. + etil alkohol (2 : 1)	7,1	0,96	93,9	5,0	1,1
5. Konc. amonijak + etil-alkohol + voda (0,35 : 200 : 700)	10,0	0,82	40,7	41,6	17,6
6. Piridin + etil alkohol + voda (1 : 2 : 4)	8,6	0,95	73,3	3,5	23,2

Tabela 1 — Raspodjela  $^{67}\text{Ga}$  na kromatogramima razvijenim u navedenim otapalima. Uzorak  $^{67}\text{Ga}$ -citrata sadržavao je 3 mg/ml Na-citrata

Table 1 —  $^{67}\text{Ga}$  distribution on chromatograms developed in the various solvents. The preparation of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate contained 3 mg/ml of sodium citrate



droksida odnosno citrata. To se potvrđuje rezultatima iz tabele 2. Povećanjem pH vrijednosti otapala, povećava se i aktivnost razvučena uzduž kromatograma na račun Ga-citrata. Zbog amfoternog karaktera ga-

lija, pH otapala mora biti kontroliran i podešen na vrijednost što bližu vrijednosti pH ishodne otopine ili analiziranog uzorka, da bi dobili što vjerodostojnije rezultate za radiokemijski sastav.

Suvišak koncentracije citrat iona u otopini Ga-citrata, stabilizira  $^{67}\text{Ga}$  pretežno u obliku citrata, što se vidi iz rezultata tabele 3. Međutim, najnoviji rezultati Hnatowicha i suradnika (3) pokazuju da previše koncentracije citrata u preparatu  $^{67}\text{Ga}$ -citrata mogu izazvati slabije vezanje citrata na proteine »in vivo«.

### Summary

#### DETERMINATION OF RADIOCHEMICAL PURITY OF $^{67}\text{Ga}$ -CITRATE SOLUTION BY MEANS OF PAPER CHROMATOGRAPHY

The results of paper chromatographic analysis of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate by means of various solvents at various pH values are presented. Because of the amphoteric nature of Gallium, the concentration of the citrate ion and especially the pH of the solvent must be equal to those for the sample in order to obtain reliable results for radiochemical purity of the sample.

### Literatura

1. Hnatowich D. J.: A Method for the Preparation and Quality Control of  $^{67}\text{Ga}$  Radiopharmaceuticals, J. Nucl. Med., 16, 764, 1975.
2. Kulprathipanja S., and D. J. Hnatowich: A Method for Determining the pH Stability Range of Gallium Radiopharmaceuticals, Int. Appl. Radiat. Isot., 28, 229, 1977.
3. Hnatowich D. J., S. Kulprathipanja and R. Beh: The Importance of pH and Citrate Concentration on the *in vitro* and *in vivo* Behaviour of Radiogallium, Int. J. Appl. Radiat. Isot., 28, 925, 1977.
4. Vlatković M., G. Paić, S. Kaučić and B. Vekić: Production of  $^{67}\text{Ga}$  by Deuteron Irradiation of Zinc, Int. J. Appl. Radiat. Isot., 26, 377, 1975.

Adresa autora: dr. Horvath L., Institut »Ruđer Bošković«, 41000 Zagreb.

#### Raspodjela $^{67}\text{Ga}$ (‰)

pH otapala	$^{67}\text{Ga}$ -citrát	$^{67}\text{Ga}$ (OH) <sub>3</sub>	$^{67}\text{Ga}$ (OH) <sup>-4</sup>
2,5	92,2	2,1	5,7
4,8	88,9	1,2	9,9
6,0	86,8	1,1	12,1
7,2	82,9	3,0	14,1
8,4	73,3	3,5	23,2
9,6	72,3	4,3	23,4

Tabcla 2 — Utjecaj pH otapala: piridin, etil alkohol, voda (1 : 2 : 4) na rezultate kromatografske analize  $^{67}\text{Ga}$  u uzorku  $^{67}\text{Ga}$ -citrata (3 mg/ml Na-citrata)

Table 2 — The results of the chromatographic analysis of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate solution (Na-citrate 3 mg/ml) as a function of solvent pH (pyridine, ethanol, water, 1 : 2 : 4)

#### Raspodjela $^{67}\text{Ga}$ (‰)

Sadržaj Na-citrata (mg ml) u otopini $^{67}\text{GaCl}_3$	$^{67}\text{Ga}$ -citrát	$^{67}\text{Ga}$ (OH) <sub>3</sub>	$^{67}\text{Ga}$ (OH) <sup>-4</sup>
0	—	78,1	21,9
1	48,0	28,8	23,2
3	77,0	10,0	13,0
5	81,2	10,4	8,4
10	88,8	6,3	4,9
20	91,3	5,4	3,3

Tabela 3 — Utjecaj koncentracije Na-citrata na radiokemijski sastav uzorka  $^{67}\text{Ga}$ . Upotrebjeno otapalo: piridin, etil alkohol, voda (1 : 2 : 4), pH 7

Table 3 — Chemical composition of  $^{67}\text{Ga}$  preparation of varying sodium citrate concentration. Solvent solution pyridine, ethanol, water (1 : 2 : 4) was used at pH 7

INSTITUT »RUDJER BOŠKOVIĆ«, ZAGREB

**PROIZVODNJA RADIOFARMACEUTIKA NA BAZI  
CIKLOTRONSKIH RADIONUKLIDA  
U INSTITUTU »RUDJER BOŠKOVIĆ«, ZAGREB**

Kaučić S.

U razdoblju od 1971. do 1974. godine ostvarena je redovna proizvodnja i isporuka radiofarmaceutika  $^{67}\text{Ga}$ -citrata, a u razdoblju od 1975. do 1977. godine i  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -generatora. Proizvodnja  $^{67}\text{Ga}$ -citrata povećana je od 1971. do 1978. godine više od 10 puta dostigavši količinu od skoro 2 Ci godišnje. Proizvodnja  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -generatora iznosi četrdesetak godišnje. Mogućnosti proizvodnje spomenutih radiofarmaceutika u Institutu »Rudjer Bošković« nekoliko su puta veće.

U Institutu »Rudjer Bošković« proizvedeni su i drugi radionuklidi od kojih su neki interesantni za nuklearnu medicinu ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{206}\text{Bi}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ) i priredjeni obilježeni spojevi u različitim fizičko-kemijskim oblicima (koloidi, »makroagregati« i difosfati).

**PRODUCTION OF RADIOFARMACEUTICALS  
BASED ON CYCLOTRON PRODUCED  
RADIONUCLIDES IN THE »RUDJER  
BOŠKOVIĆ« INSTITUTE, ZAGREB**

The continuous production and delivery of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate pharmaceuticals was realized in the period 1971—1974 and that of  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -generators in the period 1975—1977. From 1971—1978, the production of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate has been increased by a factor of 10, reaching at present about 2 Ci per year. The production of  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -generators has been increased to about 40 generators/year.

Other radionuclides have also been produced, some of them being of particular interest for nuclear medicine ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{206}\text{Bi}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ). Labelled compounds of different physico-chemical properties have been prepared (colloids, »macroagregates« and diphosphates).

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, VINČA

**MAKROAGREGATI HUMANOG SERUM ALBUMINA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$   
I NJIHOVA KLINIČKA PRIMENA**

Jovanović V., V. Bošnjaković, B. Zmbova, J. Bzenić, J. Čvorić, Č. Teofilovski

Razradjen je modifikovani postupak za dobijanje uniformnih čestica makroagregata humanog serum albumina (MMA). Prednosti ovog modifikovanog postupka sastoje se u tome što je proces obeležavanja pojednostavljen i skraćen tj. izvodi se bez zagrevanja preparata. Ovo se postiglo time što je smanjena koncentracija kalaja a dodata su druga redukciona sredstva, kao što su sukcininska kiselina i laktoza, koje ubrzavaju reakciju  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sa MMA.

Radiohemijska čistoća ovog preparata veća je od 95% i određena je brzom hro-

matografskom metodom primenom etanola kao rastvarača.

Biodistribucija MAA radjena je na oglednim životinjama i služi kao merilo veličine agregiranih čestica. Takodje je ustanovljeno da se maksimum radioaktivnosti nalazi u plućima oglednih životinja neposredno nakon injiciranja preparata.

Preparat MAA uspešno se primenjuje u kliničkoj praksi o čemu će detaljno biti izloženi dobijeni rezultati.

## MACROAGREGGATES OF THE HUMAN SERUM ALBUMINE-<sup>99m</sup>Tc AND THEIR CLINICAL APPLICATION

A modified procedure has been developed for obtaining uniform particles of macroaggregates of human serum albumine (MAA). The new procedure has advantages over the older methods, as it permits to perform labelling by simpler and faster process and avoids heating of the preparate. This has been achieved by decreasing the concentration of tin and by adding other reducing agents like succinic acid and lactose which accelerate the reaction of <sup>99m</sup>Tc with MAA.

The radiochemical purity of the preparate is better than 95 % as determined by fast chromatographic method, by using ethanol as solvent.

The biodistribution of MAA was measured on experimental animals and it has been used as a measure of the size of the aggregate particles. It has been found that maximal radioactivity concentrates in the lungs of the experimental animals immediately after the injection.

The MAA preparate has been successfully applied in the clinical praxis and detailed results of this application will be reported.

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, VINČA

## PRIPREMA I HEMIJSKE OSOBINE HUMAN SERUM ALBUMINA OBELEŽENOG SA <sup>99m</sup>TEHNECIJUMOM ZA KLINIČKU PRIMENU

Čvorić J., V. Bošnjaković, T. Memedović, J. Bzenić

Ispitana su dva različita postupka za obeležavanje H. S. A. sa <sup>99m</sup>Tc i ukazano je na prednosti i nedostatke preparata u kliničkoj primeni:

— Elektrolitičko obeležavanje pod sterilnim uslovima neposredno pred primenu i

— Postupak za jednostepeno obeležavanje H. S. A. sa <sup>99m</sup>Tc preko dvovalentnog kalaja.

Elektrolitičkim obeležavanjem H. S. A. sa <sup>99m</sup>Tc postiže se skoro kvantitativno vezivanje proteina, a dobijeni proizvod je vrlo stabilan u širokom pH-intervalu.

U pH-intervalima pri kojima je H. S. A. stabilan, metali kao što su Sn, Fe i Tc hidrolizuju. Ispitani su uslovi za dobijanje »Instant« liofiliziranog preparata, preko dvovalentnog kalaja, u kojima ne dolazi do hidrolize, sa maksimalnim vezivanjem <sup>99m</sup>Tc za albumin.

## PREPARATION AND CHEMICAL PROPERTIES OF HUMAN SERUM ALBUMINE LABELLED WITH <sup>99m</sup>Tc FOR CLINICAL APPLICATION

Two different procedures for labelling of H. S. A. with <sup>99m</sup>Tc have been investigated:

— Electrolytic labelling under sterile conditions immediately before the application and

— A procedure for a single-step labelling of H. S. A. by stannous chloride.

By electrolytic labelling of H. S. A. with <sup>99m</sup>Tc it is possible to achieve almost quantitative bonding of proteins, and the product obtained is very stable in a wide pH-range.

At pH-ranges where H. S. A. is stable, metals like Sn, Fe and Tc hydrolize. Conditions for obtaining »instant« — lyophilized preparate by stannous chloride are investigated, at which no hydrolizing occurs and a maxim bonding of <sup>99m</sup>Tc with albumin is achieved.

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ« — VINČA

**UPOREDNA ISPITIVANJA  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS PREPARATA DOBIJENIH  
OBELEŽEVANJEM DIMERKAPTOSUKCINATNIH KITOVA  
RAZLIČITOG SASTAVA**

**I. POREDZENJE HEMIJSKIH I BIOLOŠKIH KARAKTERISTIKA  
KITOVA TcP-5 i TCK-12**

Vanlić-Razumenić N., M. Skakun

Uporedno su ispitane hemijske i biološke karakteristike liofiliziranih dimerkaptosukcinatnih kompleta TcP-5 (proizvodnje IBK — Vinča) i TCK-12 (proizvodnje CIS, Saclay).

Radiohemijski sastav injekcionih rastvora je ispitan metodom uzlazne hromatografije na papiru Whatman 1 i Whatman 31 u 50 % i 80 % vodenom metanolu, kao i metodom gel-filtracije na mini-kolonama Bio-Gel P-6 (1 × 3 cm). Metodom hromatografije na papiru Whatman 1 u 85 % metanolu utvrdili smo procenat nevezanog  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata i ustanovili da oba preparata skoro uopšte ne sadrže slobodni pertehnetat. Metodom hromatografije na papirima Whatman 1 i Whatman 31 u 50 % metanolu odredjivan je sadržaj dva kompleksa  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS koji se mogu nagraditi u kiseloj sredini — kompleks I i kompleks II, a takodje i gel-filtracijom. Gel-filtracija se mogla primeniti za analizu preparata TcP-5, dok su sa TCK-12 dobijeni neadekvatni rezultati.

Pomenutom metodom hromatografije u 50 % metanolu dobijeni su slični rezultati kod oba preparata.

Biodistribucija na pacovima u vremenskim intervalima od 15 minuta, 0,5 časa, 1, 2, 3 i 4 časa je ispitana za oba preparata. Kod oba preparata se postiže maksimalna koncentracija u periodu 3—4 časa posle aplikacije (52 % od injicirane doze u bubrezima kod TcP-5 i 59 % kod TCK-12).

Takodje je metodom biodistribucije ispitana stabilnost injekcionih rastvora u vremenskim intervalima 0,2 i 4 časa. Preparat TcP-5 se pokazao stabilniji, pošto je akumulacija u bubrezima i jetri skoro kon-

stantna (odnos koncentracija u bubrezima prema koncentraciji u jetri je 7,00—8,52), dok se kod TCK-12 akumulacija u jetri povećavala pri stajanju rastvora uz istovremeno smanjenje akumulacije u bubrezima (odnos koncentracija 7,06—1,60).

**COMPARATIVE EXAMINATION OF  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS PREPARATIONS OBTAINED BY LABELLING DIMERCAPTOSUCCINATE KITS WITH DIFFERENT FORMULATIONS**

**I. COMPARISON OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE TcP-5 AND TCK-12 KITS**

Chemical and biological characteristics of the following freeze-dried dimercaptosuccinate kits were examined: TcP-5 (produced at Institute »Boris Kidrič« — Vinča) and TCK-12 (product of CIS, Saclay).

The radiochemical composition of the injection solutions was determined by ascending chromatography on Whatman 1 and Whatman 31 papers in two solvent mixtures: 50 % and 85 % aqueous methanol. Also, the injection solutions were analyzed by molecular sieving through the mini-columns of Bio-Gel P-6 (1 × 3 cm). By chromatography on Whatman 1 paper in 85 % methanol we determined the unbound  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetate and found that both preparations almost did not contain free pertehnetate. By chromatography on Whatman 1 and Whatman 31 papers in 50 % methanol the composition of two complexes  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS which can be formed in the acidic medium was determined — complex I. and complex II. Also, for the determination of two  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS complexes, gel-filtration was applied. We could apply successfully gel-filtration for an analysis of TcP-5, but with TCK-12 inadequate results were obtained. By the mentioned chromatography in 50 % methanol, similar results for both preparations were obtained.

Biological distribution in time intervals 15 and 30 minutes, then of 1, 2, 3 and 4 hours was determined for both preparations in rats. Both preparations showed maximum renal concentrations 3—4 hours post injection (52 % was the kidney uptake of TcP-5 and 59 % of TCK-12). The bench-life of both preparations was compared by measuring biodistribution in

the following time intervals: 0,2 and 4 hours. The labelled TcP-5 solution was more stable since kidney and liver uptake were nearly constant during 4 hours (kidney and liver uptake ratio was in the range 7,00—8,52). As to TCK-12, the liver uptake was increasing and kidney uptake decreasing (uptake ratio 7,06—1,60).

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ« — VINČA

**UPOREDNA ISPITIVANJA <sup>99m</sup>Tc-DMS PREPARATA DOBIJENIH  
OBELEŽAVANJEM DIMERKAPTOSUKCINATNIH KITOVA  
RAZLIČITOG SASTAVA**

**II. POREDZENJE HEMIJSKIH I BIOLOŠKIH KARAKTERISTIKA  
KITOVA TcP-5 i MPI**

Vanlić-Razumenić N., S. Albahari

Uopredo su ispitane hemijske i biološke karakteristike dimerkaptosukcinatnih kompleta TcP-5 (proizvodnje IBK — Vinča; liofilizirani kit) i MPI (firme Duphar; vodeni rastvor kalajnog dimerkaptosukcinata).

Radiohemijski sastav injekcionih rastvora je ispitan metodom uzlazne hromatografije na papiru Whatman 1 i Whatman 31 u 50 % i 85 % vodenom metanolu, kao i metodom gel-filtracije na koloni Bio-Gel P-6 u atmosferi azota. Metodom hromatografije na papiru Whatman 1 u 58 % metanolu utvrđeno je da radioaktivni preparat MPI sadrži do 1 % <sup>99m</sup>TcP-4, dok TcP-5 ne sadrži uopšte nevezani pertehnetat. Metodom papirne hromatografije u 50 % metanolu ispitan je udeo kompleksa I i kompleksa II u <sup>99m</sup>Tc-DMS komponenti. Oba preparata su imala slične sastave. Gel-filtracijom su takodje dobijeni približni rezultati za oba preparata.

Biodinamika oba preparata je ispitana u vremenskim intervalima 15 i 30 minuta, zatim 1, 2, 3 i 4 časa na pacovima. Oba preparata postižu maksimalnu renalnu koncentraciju u vremenu 3—4 časa posle aplikacije (50—54 % od injicirane doze u bubrezima kod MPI; 50—52 % kod TcP-5). U isto vreme akumulacija u jetri je iznosi-

la za MPT 5—8 %; za TcP-5 2,8—3,4 %. Stabilnost preparata je ispitana određivanjem biodistribucije u vremenskim intervalima 0; 0,5; 1; 2; i 4 časa za MPI (preparat je čuvan u atmosferi azota u toku tog perioda), a za TcP-5 u vremenskim intervalima 0; 2,4 i 6 časova (preparat nije čuvan sa merama predostrožnosti). Injekcioni rastvor TcP-5 se pokazao vrlo stabilan (odnos koncentracija u bubrezima i jetri 7,00—8,52 u toku g časova), dok je MPI stabilan samo u toku 0,5 časa posle obeležavanja (kako je i deklarirano u uputstvu). Posle toga, iako je koncentracija u bubrezima skoro konstantna, akumulacija u jetri raste od 8,50 % (odmah po obeležavanju) do 25 % (4 časa posle obeležavanja). Pritom se odnos koncentracija u bubrezima i jetri kreće od 4,68 do 1,64.

COMPARATIVE EXAMINATION OF  
<sup>99m</sup>Tc-DMS PREPARATIONS OBTAINED BY  
LABELLING DIMERCAPTOSUCCINATE  
KITS WITH DIFFERENT FORMULATIONS.  
II. COMPARISON OF CHEMICAL AND  
BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE  
TcP-5 AND MPI KITS

Chemical and biological characteristics of the following dimercaptosuccinate kits were examined and compared: TcP-5 (produced at

the Institute »Boris Kidrič« — Vinča; lyophilized form) and MPI Duphar; aqueous solution of tin dimercaptosuccinate).

The radiochemical composition of the injection solutions was examined by ascending chromatography on Whatman 1 and Whatman 31 papers in two solvent mixtures: 50% and 85% aqueous methanol. Also, the injection solutions were analyzed by gel-filtration through Bio-Gel P-6 in nitrogen atmosphere. By chromatography on paper Whatman 1 in 85% methanol we found that radioactive preparation MPI showed presence of up to 1%  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , whereas in TcP-5 unbound pertechnetate was not present at all. By paper chromatography in 50% methanol we examined the fractions of complex I. and complex II. in the labeled  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS species. Both preparations had similar compositions. Almost equal results for both preparations were also obtained by gel-filtration.

Biodynamics of both preparations was examined in rats in time intervals of 15 and 30 minutes, then 1, 2, 3, and 4 hours. Both pre-

parations showed maximum renal concentrations 3—4 hours post injection (50—54% was the kidney uptake of MPI; 50—52% of TcP-5). During the same time, liver uptake was 5—8% of MPI and 2.8—3.4% of TcP-5. The benchlife of both preparations was compared by measuring organ distribution in the following time intervals for MPI: 0, 0.5, 1, 2, and 4 hours (the preparation was kept in nitrogen atmosphere during this period); time intervals for TcP-5 were 0, 2, 4, and 6 hours (the preparation was in normal atmosphere). The injection solution of TcP-5 had bench-life at least six hours (kidney/liver uptake ratio varied from 7.00—8.52), whereas the MPI injection solution had the bench-life less than half an hour after labeling (as stated in directions for use). After half an hour, although the renal concentration was nearly constant, the hepatic concentration was increasing from the value of 8.5% (immediately after labeling) up to the value of 25% (4 hours after labeling).

The ratio of renal and liver uptake was in the range of 4.68 to 1.64 during this period.

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, VINČA

### REAKCIJA STANO JONA SA PIRILIDINO-METIL TETRACIKLINOM U PRIPREMANJU $^{99m}\text{Tc}$ -PMT KAO RADIOFARMACEUTIKA

Zmbova B., D. Živanov-Stakić, I. Tadžer, V. Bogdanova

Ispitivana je interakcija stano jona sa pirilidinometil tetraciklinom (PMT) primenom potenciometrijske metode. Utvrđeno je formiranje kompleksa u molskom odnosu 1:1 metaligand. Sn-tetraciklinski kompleks reaguje sa pertehnetatom pri kome se formiraju redukovani tehnecijum oblici koji se inkorporiraju u PMT.

PMT ima pogodnije hemijske i biološke osobine za pripremanje u obliku kita u porudjenju sa drugim analogizima tetraciklina.

U ovom radu data je instant tehnika za obeležavanje liofiliziranih PM-tetraciklina sa  $^{99m}\text{Tc}$ .

Prinos obeležavanja je od 96 do 99% u pH-intervalu od 6.9 do 7.2.

Finalni produkt je ispitan metodom papirne hromatografije i biodinamska ispitivanja su izvodjena na belim pacovima.

Maksimalna fiksacija u bubrezima je od 25 do 35% u vremenskom intervalu od 60 do 90 min.

Preparat je primenjen u kliničkim ispitivanjima na pacijentima sa renalnim oštećenjima.

Ovaj preparat je isto tako primenjivan za detekciju miokardnog infarkta izazvanog na belim pacovima.

### THE REACTION OF STANNOUS ION WITH PYRROLIDINO-METHYL-TETRACYCLINE IN THE PREPARATION OF $^{99m}\text{Tc}$ -PMT AS A RADIOPHARMACEUTICAL

The interaction of stannous ion with pyrrolidino-methyl-tetracycline (PMT) has been investigated by potentiometric measurements. Evidence is presented for the formation of

complex having a 1:1 molar ratio of metal to ligand. The stannous tetracycline complex reacts with  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  to form reduced technetium species, which are then incorporated into tetracycline.

PMT has convenient chemical and biological properties which make it more suitable for preparation of kits compared to the other analogs of tetracycline.

The present work describes an instant technique for labelling of lyophilized PM-tetracycline by technetium-99m. A labelling yield

of 96—99% is obtained at pH values of 6.9 to 7.2.

The final product is controlled by ascending paper chromatography, and biodynamic investigations are performed on white rats. Maximum uptake in kidney of 25 to 35% is obtained in time intervals of 60 to 90 min.

The preparate is applied in clinical investigations on patients with renal pathology and has also been used in detection of myocard infarct in rats.

KLINIKA ZA NUKLEARNU MEDICINU I ONKOLOGIJU  
KLINIČKA BOLNICA »DR. MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB

SREDIŠNJI INSTITUT ZA TUMORE I SLIČNE BOLESTI, ZAGREB

PRIPRAVA I ISPITIVANJE  $2\alpha$ - $^{125}\text{J}$ -DIHIDROTESTOSTERONA U  
SVRHU VIZUALIZACIJE PROSTATE

Spaventi Š., R. Padovan, M. Tarle

Većina se tumora endokrinih žlijezda može vizualizirati radioizotopima dok se oboljenja prostate ne mogu dijagnostički odrediti primjenom radionuklida. Obogaćenje arsenala nuklearne medicine  $\gamma$ -radiooznačenim spojevima koji se selektivno nakupljaju u prostati, značajno je zbog visoke smrtnosti kod tumora prostate. Tijekom naših istraživanja na razvoju potencijalnih agenasa za vizualizaciju endokrinih žlijezda pripravili smo  $2\alpha$ - $^{125}\text{J}$ -dihidrotosteron koristeći metodu direktnog radioobilježivanja. Dihidrotosteron, bakar (II) klorid, radiojodid i nekoliko kapi solne kiseline grijani su u otopini kloroforma i etanola (1:1) tijekom 60 minuta na  $65^\circ$ . Poslije uobičajene obrade otopine, produkt je analiziran radiokromatografski primenjujući benzen-etil acetat (1:1) kao otapalo. Na radiokromatogramu je opažen samo jedan pik ( $R_F$  0.68) kojem odgovara više od 90% nanesene radioaktivnosti. Do sada su postignute specifične aktivnosti do 3 mCi/mg. Utvrđena je zadovoljavajuća stabilnost etanolne otopine ovog radiofarmaceutika tijekom 35 dana (84%). Neoznače-

ni analog radiojodiranog dihidrotosterona pripremljen je primjenom iste metode uz elementarni jod umesto  $^{125}\text{J}^-$ . Na kromatogramu nije opažena mrlja koja odgovara dihidrotosteronu ( $R_F$  0,61) nego je isključivo detektiran jodirani derivat ( $R_F$  0,68). Spektrometrijski podaci (IR, UV, NMR) ukazuju na  $2\alpha$ -orientaciju C-I veze u produktu.

Vezni kapaciteti  $2\alpha$ - $^{125}\text{J}$ -dihidrotosterona za citoplazmičke receptore humane prostate su predmetom naših daljnjih istraživanja.

THE PREPARATION AND INVESTIGATION OF  $2\alpha$ - $^{125}\text{I}$ -DIHYDROTESTOSTERONE FOR SCANNING OF THE PROSTATE

Proliferation of new radiopharmaceuticals for most target organs did not include the agents having imaging characteristics for the prostate gland. The addition of such scanning agents to the armamentarium of nuclear medicine is of great significance regarding the mortality of prostatic carcinoma. In the course of our work on the development of potential agents for the visualization of endocrine glands we have synthesized  $2\alpha$ - $^{125}\text{I}$ -dihydrotestosterone by direct radiolabeling. Dihydro-

drottestosterone, cupric chloride,  $^{125}\text{I}^-$ , and few drops of HCl were heated in ethanol-chloroform (1 : 1) during 60 minutes at  $65^\circ$ . Following the usual work-up procedure the product was analyzed radiochromatographically (using benzeneethyl acetate 1 : 1 as a solvent system). Only one peak corresponding to the radioactivity was observed ( $R_f$  0.68) with the 95 % of the applied activity. Specific activities up to 3 mCi/mg were achieved so far. This radio-pharmacon was found to be stable in an ethanolic solution during 35 days at  $-20^\circ$  and in the dark.

Unlabelled analogue of this product was prepared employing the same procedure but using iodine instead of radioiodide. On the developed chromatogram the sole spot corresponding to the iodinated product was observed ( $R_f$  0.68) while none of dihydrotestosterone ( $R_f$  0.61) was left in the reaction mixture. The spectrophotometric data taken on the iodinated derivate suggest  $2\alpha$ -orientation of the carbon-iodine bond. The binding capacity of radioiodinated dihydrotestosterone for cytoplasmic receptors are also under examination in our laboratory.



**SLOBODNE TEME**

**Statička scintigrafija**

Klinička upotrebljivost

**FREE PAPERS**

**Static scintigraphy**

Clinical value



## UPORABNOST <sup>131</sup>J-FIBRINOGENSKEGA TESTA IN RADIOIZOTOPSKE VENOGRAFIJE PRI ODKRIVANJU GLOBOKE VENSKE TROMBOZE SPODNJIH EKSTREMITET

Budihna N., L. Miklavčič, P. Soklič, B. Acetto, L. Korzika, A. Kitek

**Povzetek:** Obravnavali smo 17 bolnikov z globoko vensko trombozo (GVT) spodnjih udov in 25 bolnikov, ki so bili ogroženi z GVT. Prvi skupini smo naredili poleg kliničnega pregleda še <sup>131</sup>J-fibrinogeni test (FG) in radioizotopsko venografijo (RIV) ter vse primerjali z rentgensko venografijo (RTGV). Rezultati RIV so bili v 82,3 % povsem pravilni, rezultati FG v 17,6 %, klinični pregled pa je v 35,3 % odkril GVT. Pri drugi skupini smo najprej izvajali FG, v primerih kjer je bil FG pozitiven pa še RIV in RTGV. Menimo, da FG ni idealna metoda za detekcijo GVT pri inter-nističnih bolnikih, RIV pa je zadovoljivo dobra detekcijska metoda za GVT in za pljučne tromboembolizme.

UDK 616.147-005.6-073.75

**Deskriptorji:** ekstremitete, tromboza, vene, diagnoza laboratorijska, flebografija, radioizotopi.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 529—534, 1978

**Uvod.** — Globoka venska tromboza (GVT) in njene posledične tromboembolične komplikacije na pljučih so tako pogostne, da predstavljajo enega osnovnih kliničnih problemov. V domačem kakor tudi tujem slovstvu je iz leta v leto več poročil o diagnostiki, terapiji in preventivi te bolezni in o njenih komplikacijah. Mnogokrat samo s klinično sliko GVT ne moremo dokazati. Dogaja pa se tudi obratno, da s klinično in vsakodnevno rutinsko diagnostiko posumimo na GVT, kljub temu, da avtop-tično tega ne dokažemo.

V našem delu smo želeli ugotoviti v kakšni meri se ujemajo klinična slika (KS), radioizotopska venografija (RIV) in rezultati testiranja z <sup>131</sup>J-fibrinogenom (FG) z rentgensko venografijo (RTGV).

**Metode.** — Kriteriji klinične diagnoze:

- a) oteklina prizadete okončine
- b) boleče gnetenje meč oziroma stegna

- c) značilne boleče venske točke
- č) spremenjena temperatura kože
- d) nabreklost povrhnjih ven
- e) Homansov znak

### <sup>131</sup>J-fibrinogeni test

Uporabljali smo metodo po Van der Masu in drugih (1971), ki smo jo delno modificirali.

1. Bolnikom smo intravenozno vbrizgali ca 100 mikro Ci <sup>131</sup>J-fibrinogena trdke CEA, IRE, SORIN.
2. Akumulacijo <sup>131</sup>J v ščitnici smo preprečili z raztopino Lugola (10 kapljic dnevno, 8 dni).
3. Radioaktivnost smo merili z merilnim scintilacijskim sistemom, ki ga sestavljajo detektor, analizator, merilec pogostnosti in števec. Detektor ima 2 × 2 inči velik kristal NaJ (TI). Na detektorju je kolobarni svinčeni kolimator z notranjim premerom 5 cm in globino 4 cm. Meritev na vsaki regiji

je trajala 100 sekund; možna statistična napaka štetja je okoli 3 %.

4. Radioaktivnost smo merili nad srcem, levim in desnim ileofemoralnim področjem in nad 7 točkami leve in desne spodnje okončine. Merilne točke so bile v medsebojni razdalji ene četrtine med velikim trohantrrom femorja in patelo ter med patelo in lateralnim maleolom fibule.
5. Med vsakokratno meritvijo je bolnik ležal vznak, spodnje okončine so bile dvignjene pod kotom 20°. Radioaktivnost smo merili 1—2 uri po vbrizgu in nato vsakih 24 ur 8 dni, ali dokler radioaktivnost na posameznih merilnih točkah ni padla pod 1000  $\mu\text{mp./100}$  sek.

**Radioizotopska venografija (RIV)** — Metoda je bila opisana v našem slovstvu (Budihna, Korzika 1976, Budihna, Košir 1977) (sl. 1).

#### Rentgenska venografija

**(RTGV)** — Uporabljali smo intravensko ascendentno rentgensko venografijo spodnjih udov, ki je bila opisana leta 1973 (May, Nissl, 1973).

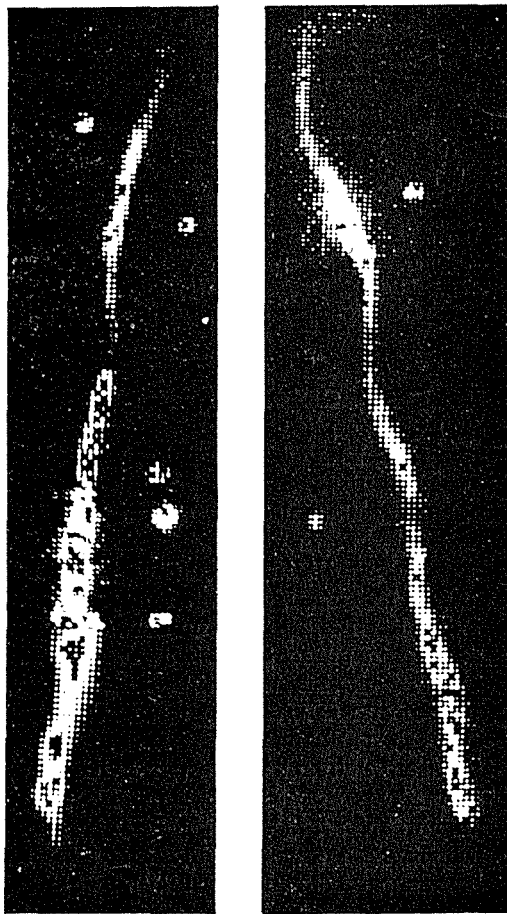
Dobljene rezultate smo ocenjevali po metodi McNeilove in Adelsteina (1976) tako, da smo računali točnost občutljivost in specifičnost RIV, FG in KS.

#### Kazuistika. —

1. Skupina bolnikov z GVT: v skupini je 17 bolnikov od tega 9 bolnikov in 8 bolnic med 16. in 86. letom starosti. Povprečna starost obravnavanih bolnikov je 61 let. GVT je bila lokalizirana na levi spodnji ud 12 krat, na desni 4 krat in enkrat na oba spodnja uda. Pri enem bolniku smo sočasno opazovali tudi klinične znake pljučne embolije.
2. Skupina bolnikov, ki jih ogroža GVT: v skupini, ki jih ogroža GVT je 25 bolnikov. Za ogrožene smo smatrali tiste, ki so bili zaradi svoje bolezni

stalno ležali najmanj tri tedne pred preiskavo. Med njimi je 11 bolnikov in 14 bolnic starih povprečno 72 let.

**Rezultati.** — Rezultati so prikazani v tabeli (Tabela 1). Povsem pravilnih je bilo 82,3 % RIV, 17,6 % FG in 35,3 % KS (Sl. 2). Delno pravilnih je bilo 11,7 % RIV, 35,3 % FG in 52,9 % KS. Povsem napačnih je bilo 5,8 % RIV, 47 % FG in 11,7 % KS (Tabela 2). V skupini 25 bolnikov, ki jih ogroža GVT so trije imeli jasno pozitiven FG



Slika 1 — Primer normalne RIV spodnjih ekstremitet

Fig. 1 — A normal RIV of inferior extremities

Bolnik št.	Klinično	FG	RIV	RtgV
1	N		G S	G
9	G		S	S
2	G		GP	S
7	N	G	G S	GP
4	N	P	GPS	G S
6	G	G	GPS	G S
8	N		GPS	GPS
10	N	GS	GPS IF	GPS
11	N	GS	GPS	GPS IF?
15	N	GPS IF	G S IF	GPS
5	N	G S	G S IF	G S IF
14	N		GPS IF	G S IF
3	IF	S	GPS IF	GPS IF
12	N	GPS	GPS IF	GPS IF
13	N		GPS IF	GPS IF
16	IF	G S	GPS IF	GPS IF
17	N			GPS IF

## Legenda

G = GVT goleni

S = GVT stegna

N = GVT cele spodnje ekstremitete

P = GVT v. poplitee

IF = GVT ileofemor. regije

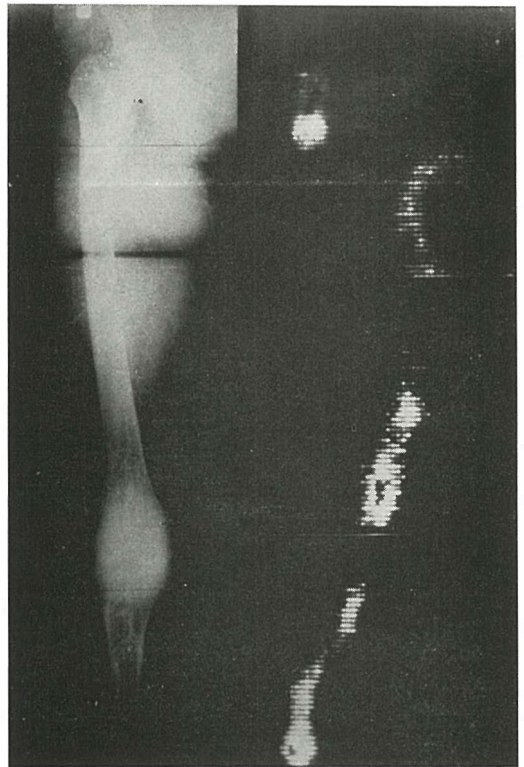
Tabela 1 — Primerjava rezultatov RIV, FG in kliničnega opazovanja z rezultati RTGV pri posameznih bolnikih

Table 1 — Comparison of results RIV, <sup>125</sup>I-FG and clinical investigation in every patient studied. (Legend: G — DVT in the calf; S — DVT in the femoral area; P — DVT in poplitea; IF — DVT in ileofemoral area; N — DVT in the whole inferior extremity)

(12%). Pri vseh treh je tudi RIV pokazala GVT. RTGV je pri 2 bolnikih potrdila rezultate FG in RIV, pri tretjem pa zaradi slabe kondicije bolnika ni bila opravljena. 4 bolniki so imeli prehodno pozitiven FG. Pri enem od njih je bila RIV lažno pozitivna, kar smo dokazali z RTGV; FG in RIV sta bili v tem primeru lažno pozitivni zaradi varic na golenu bolnika.

Povprečna vrednost razpolovne dobe <sup>125</sup>I-fibrinogena v krvi bolnikov z GVT je

	RtgV	RIV	FG <sup>125</sup> I	Klinično opazovanje
Pravilni rezultati	100 %	82,3 %	17,6 %	35,3 %
Delno pravilni rezultati	—	11,7 %	35,3 %	52,9 %
Povsem nepravilni rezultati	—	5,8 %	47,0 %	11,7 %



Slika 2 — RIV (desno) in RTGV (levo). RTGV prikaže le površne vene desne spodnje okončine, RIV pa veno safeno magno pri bolniku z GVT goleni, poplitee in stegna

Fig. 2 — RIV and CV. Only superficial veins in right inferior extremity are seen on CV. RIV in the same extremity with DVT of the calf, poplitea and femoral area, shows only vena saphena magna

znašala  $\bar{x}$  2,87 ± 1,22 dni pri bolnikih ogroženih z GVT pa se ni signifikantno razlikovala. Znašala je 3,67 ± 0,99 dni.

Čas od predvidenega nastanka GVT do začetka preiskav je pri bolnikih z GVT znašal najmanj 3 in največ 42 dni, v povprečju pa 11 dni. Antikoagulantno terapijo je v času preiskav prejemale 11 bolnikov.

Bolniki z GVT so imeli 5 krat zanesljive scintigrafske znake pljučnih embolizmov, 5 krat pa so bili scintigrami suspekti za pljučne embolizme. Klinično smo le v 1 od teh desetih primerov posumili na pljučne embolizme.

**Diskusija.** — Odstotek RIV, ki so v skladu z RTGV se v naši raziskavi ujema s podatki v literaturi. Avtorji pišejo, da se RIV v 77—100 % sklada z RTGV (Hayt, Blatt, Freeman, 1977). Vzroki neskladnosti med obema preiskavama pri nekaterih bolnikih je lažno pozitivna RIV pri bolnikih z varicami oziroma z vensko insuficijenco, ko se pokaže ali zastoj radiofarmacevtika ali pa se centripetalne vene slabo polnijo (Tabela 3).

V primerih, ko je GVT lokalizirana le v delu globokih ven goleni, pa je iz anatomske pogojenih razlogov RIV lahko lažno negativna. V našem primeru je bilo to verjetno zaradi dobro razvitega kolateral-

nega obtoka, saj je od nastopa tromboze do preiskave poteklo že več kot 3 tedne. Najboljši so rezultati RIV v IF regiji, ki je klinični preiskavi najmanj dostopna, hkrati pa je diagnoza tromboze tukaj najvažnejša zaradi grozečih zgodnjih in kasnih posledic tromboze (Sl. 3). Pomemben doprinos RIV v diagnostiki tromboembolične bolezni je tudi odkrivanje pljučnih tromboembolizmov z dodatno scintigrafijo pljuč.

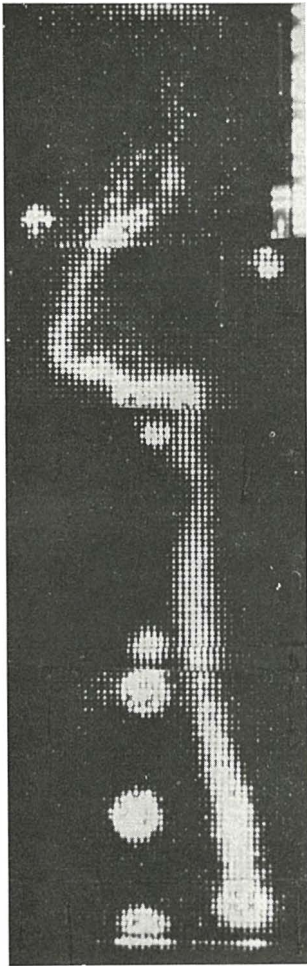
Tudi rezultati testa z <sup>131</sup>J-fibrinogenom se ujemajo s podatki v literaturi (Browse in sod. 1971). Nizek odstotek pravilno pozitivnih FG je pri naših bolnikih posledica razmeroma dolge dobe, ki je potekla med nastankom tromboze in začetkom preiskave. Ugotovili smo, da je s FG možno odkrivati GVT v femoralnem območju, kot navajata Becher in Müller-Wiefel (1971), ne pa tudi v abdomnu, kot trdijo Charkes in drugi (1974).

**Sklep.** — FG z enkratnim injiciranjem <sup>131</sup>J-fibrinogena je primerna metoda za odkrivanje nastajajoče GVT, vendar zaradi dolgotrajnosti preiskave in relativno kratkega opazovalnega intervala v obdobju tveganja tromboze ni idealna za internistične bolnike.

	Golen Calf			Poplitea			Stegno Femoral area				Ileo-femoral		Skupaj All areas		
	Točnost Accuracy	Občutljivost Sensibility	Specifičnost Specificity	Točnost Accuracy	Občutljivost Sensibility	Specifičnost Specificity	Točnost Accuracy	Občutljivost Sensibility	Specifičnost Specificity	Sensibility Točnost	Občutljivost Sensibility	Specifičnost Specificity	Točnost Accuracy	Občutljivost Sensibility	Specifičnost Specificity
RIV	0,88	0,93	0,50	0,94	1,00	0,86	0,88	0,93	0,67	1,00	1,00	1,00	0,93	0,96	0,85
<sup>131</sup> JFG	0,69	0,67	1,00	0,50	0,25	0,83	0,69	0,64	0,67	0,71	0,00	1,00	0,59	0,46	0,88
Klin.	0,88	1,00	0,00				0,76	0,86	0,33	0,33	0,62	0,25	1,00	0,72	0,69

Tabela 3 — Primerjava rezultatov RIV, <sup>131</sup>J FG in klinične slike z RTGV pri skupini bolnikov z GVT

Table 3 — Comparison of results RIV, <sup>131</sup>I-FG and clinical investigation with CV in the group of patients threatened with DVT



Slika 3 — Primer GVT goleni, stegna in ileo-femoralnega območja z RIV

Fig. 3 — RIV in DVT of the calf, femoral, and iliofemoral area

RIV je po naših izkušnjah dovolj točna detekcijska metoda za ugotavljanje GVT zlasti IF, manj pa je zanesljiva v odkrivanju tromboze v območju goleni. Njene dobre strani so, da ne obremenjuje bolnika in da da podatke o perfuziji pljuč.

Če je rezultat RIV dvomljiv je potrebna tudi rentgenska venografija.

Zahvaljujemo se prof. dr. B. Varlu za nasvete ob delu, v. med. sr. M. Oblak in P. Hennigan pa za požrtvovalno izvajanje preiskav z  $^{125}\text{I}$ -fibrinogenom.

Delo je del naloge »Uporabnost in primerjava radioizotopskih rentgenskih in koagulacijskih metod pri odkrivanju globoke flebotromboze spodnjih okončin, ki ga je finansiral RSS po pogodbi št. M-316/3207-76.

### Summary

#### APPLICABILITY OF $^{125}\text{I}$ -FIBRINOGEN TEST AND RADIOISOTOPE VENOGRAPHY IN DETECTION OF DEEP VENOUS THROMBOSIS IN LOWER EXTREMITIES

Our study covered a group of 17 patients with deep venous thrombosis (DVT) and a group of 25 patients threatened by DVT. Group I patients were subject to clinical investigation, radioisotopic venography (RIV) contrast venography (CV) and  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen test. Compared to CV, RIV findings were correct in 82.3%, FG in 17.6% and clinical investigation results in 52.9% of cases. RIV results were partially correct in 11.7%, FG in 35.3% and clinical findings in 52.9% of examinees, while 5.8% of RIV findings, 47.0% of FG results and 11.7% of clinical results were totally incorrect. Group II patients were first subjected to FG testing and clinical investigation. In cases showing positive FG results (3 patients), RIV was done and in 2 of them additional CV. DVT was confirmed in all cases examined. Due to varicose veins, FG and RIV were false positive in one case. Nine patients from group II and one patient from group II had scintigraphic signs evidencing pulmonary emboli.

To our opinion FG is not a perfect method of DVT detection in medical patients; RIV, however, has proved to be satisfactory in detection of DVT and pulmonary emboli.

### Literatura

1. Becher R. in H. Müller-Wiefel: Früherfassung tiefer Venenthrombosen mit radioaktiv markierten Human-fibrinogen. *Radiologie* 11, 353, 1971.
2. Browse N. L. et al: Diagnosis of established deep vein thrombosis with the  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen uptake test. *Brit. Med. J.* 4, 325, 1971.
3. Budihna N., L. Korzika: Naša iskustva s radioizotopskom dijagnostikom dubinskih venskih tromboza donjih udova, R. Pavlin (ed.): *Flebografija, simpozij o patološkim stanjima venske cirkulacije ekstremiteta*, Lek, Ljubljana, 163, 1976.

4. Budihna N., J. Košir: Interpretacija radioizotopske venografije s  $^{99m}\text{Tc}$  MMA v primerjavi z Rtg venografijo pri globoki trombozi spodnjih udov. (v tisku) 1977.

5. Charkes N. D. et al: Scintigraphic detection of deep-vein thrombosis with  $^{131}\text{J}$ -fibrinogen, J. nucl. med. 15, 1163, 1974.

6. Hayt D. B., Ch. J. Blatt, L. M. Freeman: Radionuclide venography: It's place as a modality for the investigation of thromboembolic phenomena. Seminars in nuclear medicine 7, 263, 1977.

7. Mc Neil B. J. in S. J. Adelstein: Determining the value of diagnostic and screening tests. J. Nucl. Med. 17, 439, 1976.

8. Van der Maas A. P. C., F. A. G. Teulings, G. J. H. Den Ottolander: The use of labeled fibrinogen in the diagnosis of venous thrombosis. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica 26, 1, 1971.

Naslov avtorice: Nataša Budihna, zdravnica, Klinika za nuklearno medicino Zaloška c. 7, 61105 Ljubljana.



**DETECTION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN  
SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS BY  
<sup>99m</sup>Tc TECHNETIUM STANNOUS PYROPHOSPHATE**

Stojanova D., B. Nikodijević, V. Bogdanova, N. Simova, G. Šestakov,  
I. S. Tadžer

**Summary:** Myocardial infarction induced by isoproterenol (isoprenaline) in spontaneously hypertensive rats concentrated much more <sup>99m</sup>Tc pyrophosphate than the same type of infarction produced on normotensive rats. This experimental model of cardiac necrosis seems to be suitable for radionuclide studies on the intact rat. Normotensive rats with isoproterenol cardiac necrosis presented 2:1 injured-to-normal myocard ratios.

UDK 616-092.9:616.127-005.8-073.75:621.039.85

**Key words:** myocardial infarct, hypertension, diagnosis, rats, scintigraphy, radioisotopes.

**Radiol. Jugosl.,** 12; 535—537, 1978

**Introduction.** — Measurement of myocardial uptake of radiopharmaceuticals provides a means of assessing the extent of regional ischemia due to myocardial infarct in the total myocard of spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive rats (NTR) subjected to fresh myocard infarction. The cardiac lesion was produced by s. c. application of isoproterenol (isoprenaline), which is described as a beta-stimulating agent, according to the method of Rona et al. By this technique all animals acquired myocardial infarction which was verified in vivo by ECG and elevated blood enzymes and afterwards by histology (Stojanova). The survival rate of SHR was much lower than of NTR after inducing cardiac infarction (Stojanova). Both SHR and NTR were used for control values of <sup>99m</sup>Tc pyrophosphate uptake in the heart. The aim of this study was to check the model of isoproterenol myocardial infarction as a suitable technique for radioisotope study of cardiac necrosis in

the rat with intact chest wall. The second aim was to study the extent of pyrophosphate concentration of the same type in the NTR.

**Material and method.** — 1. SHR of both sexes, body weight 220—385 g: blood pressure was measured on the tail using a plethysmographic method used by Okamoto and Acki who provided the original stock. This group had a steadily elevated pressure ranging from 180 mm Hg to 200 mm Hg.

NTR, albino rats body weight 170—380 g, blood pressure 100—120 mm Hg on external bloodless measurement by the same method.

2. Isoproterenol myocardial infarction: a total of 40 SHR and 30 NTR were injected subcutaneously 80 mg/kg. A second dose was injected after 24 hours. 8 SHR and 19 NTR survived with cardiac necrosis. Two other groups of animals 7 SHR and 7 NTR are controls.

Groups	Number of rats	Body weight gm	Heart weight gm	% D/heart mean $\pm$ SD	% D/gm heart mean $\pm$ SD
Normotensive rats (NTR)					
Controls (C)	7	210—240	0,73—1,10	0,023 $\pm$ 0,018	0,024 $\pm$ 0,020
Infarcts (I)	19	170—380	0,60—1,10	0,055 $\pm$ 0,018	0,064 $\pm$ 0,023
Spontaneously hypertensive rats (SHR)					
Controls (C)	7	220—385	0,75—0,95	0,030 $\pm$ 0,020	0,036 $\pm$ 0,022
Infarcts (I)	8	185—220	1,00—1,14	3,618 $\pm$ 2,171	3,352 $\pm$ 2,056
(NTR) C/I p < 0,001			Controls NTR/SHR	Not sign.	
(SHR) C/I p < 0,001			Infarcts NTR/SHR	p < 0,001	

Table 1 —  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate uptake. Spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive rats (NTR) with myocardial infarct induced by isoproterenol. Activity as percentage of dose (% D) in hearts of normal animals for both species and activity in infarcted hearts for both species

3.  $^{99m}\text{Tc}$  — stannous pyrophosphate was injected i. v. 48 hours after the first isoproterenol injection in the tail vein 1 ml (50—100 microCi) per rat. One hour later the animals were killed with aether. Heart as ashed and eight measured. Activity of myocard uptake mas calculated as percentage of dose per organ and per gram tissue.

**Results and comment.** — The findings are shown in table 1 and fig. 1. There is an obvious difference between the activities in the hearts of rats subjected to isoproterenol myocard lesion and control animals from both types of rats, the SHR and NTR. This finding is usual when myocardial infarction is successfully produced. The degree of activity in the injured myocard appeared related to the extent of the injuries in this study. The SRH gave a far blagger accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate in the injured heart than the NTR which is expressed by an enormous ratio of over 20 : 1. The injured-to-normal myocard ratio of SHR was 60 : 1 and for the NTR 2 : 1.

Localisation and visualisation of Tc-pyrophosphate in the region of myocardial infarction is now well established in both experimental animals and in patients as a

currently used method in cardiac radioisotope investigation. The experimental induction of myocard necrosis usually is pro-

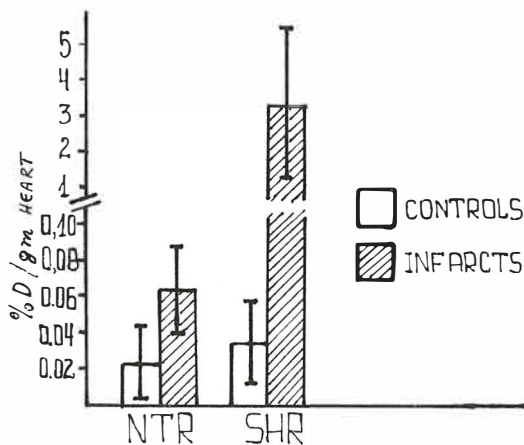


Fig. 1 — Accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate in the myocardium of normotensive rats (NTR) and spontaneously hypertensive rats (SHR). Standard Deviation of individual values included for every group. Significant difference expressed between infarcted myocard of normotensive rats (NTR) and spontaneously hypertensive rats (SHR). Significant difference between controls and infarcts for SHR and NTR. Accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate in control NTR and control SHR without difference

duced after exposure of the heart by opening the chest wall and subsequent obstruction, ligation, embolisation of coronary branches or experimental cardiac contusion (Rymundo et al.). This isoproterenol technique seems to be suitable for radioisotope studies on the »intact« animal. The uptake rate is in the injured heart high reaching and permits a conclusive differentiation of myocardial infarction in the rat.

Okamoto and Aoki's SHR treated with isoproterenol in our experiment were prone to very extensive myocardial infarction; a very high mortality rate after the second isoproterenol injection we observed in this experiment (and in an extensive study of Stojanova); the rats which survived had an appropriate very high uptake of  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate. SHR are now currently used as an experimental model resembling very close essential hypertension in man. A speculative interpretation of our results is the assumption that the extremely high accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate in cardiac lesion of SHR produced by a standard method demonstrates the well known relationship of hypertension and cardiac ischaemia.

**Conclusion.** — The isoproterenol acute myocardial infarction in SHR and NTR accumulates high activities of  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate which makes this type of infarction a suitable model for experimental radioisotope studies. The uptake rate of myocardial lesion in SHR is significantly higher than the lesion of NTR produced by the same type of experimentation.

## Sadržaj

### DETEKCIJA AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA KOD SPONTANO HIPERTENZIVNIH PACOVA POMOĆU $^{99m}\text{Tc}$ PIROFOSFATA

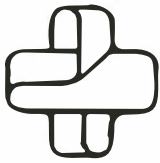
Infarkt miokarda induciran izoprotorenolom (izoprenalinom) kod spontano hipertenzivnih pacova akumulira značajno veće količine  $^{99m}\text{Tc}$  pirofosfata od infarkta srca normotenzivnih pacova prouzrokovan istom metodom.

Isoprotorenolski model miokardne nekroze inducira se na »intaktnom« pacovu bez potrebe otvaranja toraksa i se ističe kao pogodan za eksperimentalne studije sa radioizotopima.

## References

1. Okamoto K. and K. Aoki: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats, *Jap. Circul. J.*, 27: 282—289, 1963.
2. Raymundo T. G., L. Ching, B. D. Donald, Cheng Hsien-fu and H. J. Christie: Radionuclide imaging of experimental myocardial contusion, *J. Nucl. Med.*, 15: 1174—1175, 1974.
3. Rona G., C. I. Chappel, T. Balazs and R. Gaudry: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat, *Arch. Pathol.* 67: 443—449, 1959.
4. Stojanova D.: Myocard lesion produced by isoproterenol in spontaneously hypertensive rats, Doctorial thesis in pres, Medical Faculty, University »Kiril i Metodij«, Skopje, 1978.

Adresa autorice: Dr. Delka Stojanova, Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet, 91000 Skopje.



# TOSAMA

## **Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:**

Kompresse vseh vrst

Gazo strelilno 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

---

## NEKE KARAKTERISTIKE SCINTIGRAFSKI DETEKTABILNIH POREMEĆAJA PERFUZIJE U PACIJENATA SA TROMBOEMBOLIJSKOM BOLEŠĆU PLUĆA

Stefanović Lj., N. Aleksić, S. Bognar, V. Bratić-Mikeš, A. Mikeš, R. Petrić,  
Đ. Tabori

**Sadržaj:** Perfuzioni scintigrami pluća pomoću obeleženih makroagregata su urađeni u 101 pacijenta sa tromboembolijskom bolešću pluća. Prvih 10 dana nakon tromboembolijske epizode scintigram je u svih pacijenata bio patološki, a nakon tog vremena se počinju javljati normalni nalazi. Na skoro dve trećine patoloških scintigrama je nadjeno dva ili više polja poremećene perfuzije; ona su u preko 80 % slučajeva bila lokalizirana bilateralno, značajno više u desnom plućnom krilu, dva puta češće u donjim partijama pluća. Poremećaji perfuzije su u oko 70 % slučajeva bili subsegmentarne i segmentarne veličine. Tokom prvih 10 dana od početka bolesti su najčešće nalažena područja izrazito reducirane perfuzije, dok nakon tog vremena počinju dominirati polja lako i umereno reducirane perfuzije.

UDK 616.24-005.6/.7-073.75:621.039.85

**Deskriptori:** plućne bolesti, tromboembolija, dijagnoza, scintigrafija, perfuzija, jod radioizotopi.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 539—544, 1978

**Uvod.** — Plućni tromboembolizam je relativno često obolenje, osobito u populaciji pacijenata obolelih od hroničnih ili teških akutnih bolesti i u postoperativnom toku. Prema procenama Moser-a (1977) prosečno svaka deseta tromboembolijska epizoda se završava letalno. Perfuzionna scintigrafija pluća predstavlja jednostavan neinvazivni dijagnostički postupak kojim se mogu utvrditi poremećaji perfuzije pluća prouzrokovani ovom bolešću.

Cilj našeg rada je bio da utvrdimo kakve promene se mogu naći na perfuzionim scintigramima pacijenata sa plućnim tromboembolizmom i kako se one menjaju tokom evolucije bolesti.

**Materijal i metod rada.** — U periodu od jula 1973 do kraja 1976 godine u Institutu za grudne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici u okviru realizacije naučno-istraživačkog projekta pod nazivom: »Najefikasniji dijagnostički postupci u ranom identifikovanju plućne tromboembolije i iskustva u antiokoagulatnom lečenju«

perfuzioni scintigram je urađen u većine pacijenata kod kojih se u diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju pretpostavila mogućnost tromboembolijske bolesti pluća. Evaluacijom svih kliničkih i laboratorijskih podataka, a u 13 pacijenata i obdukcionim nalazima, u 101 pacijenta kod kojih je urađen perfuzioni scintigram pluća je uspostavljena čvrsta dijagnoza tromboembolijske bolesti. U ovoj grupi pacijenata je ukupno urađeno 180 perfuzionih scintigrama; scintigram je urađen jedan put u 46 pacijenata, a u ostalih dva do pet puta. Scintigrafski pregledi su ponavljani zbog kontrola i u slučajevima sumnje na recidiv plućnog tromboembolizma. Za 34 scintigrama su korišćeni makroagregati albumina obeleženi radioaktivnim jodom (MAA-<sup>131</sup>I), a za ostale makroagregate albumina obeleženi radioaktivnim tehnejumom (MAA-<sup>99m</sup>Tc). Scintigrafsko ispitivanje je vršeno na skeneru PHO/DOT II »Nuclear Chicago«, u većine pacijenata u sve četiri scintigrafske projekcije (anteriorna, posteriorna, obe bočne). Interpretacija scintigrama je

redovno vršena uz kompariranje sa preglednim rendgenskim snimcima pluća, a ponavljani scintigrami su uvek prilikom interpretacije upoređivani sa prethodnim. U toku izrade projekta je izvršena reevaluacija svih scintigrafskih nalaza, kako bi se postigla jednoobraznost kriterijuma kojih smo se držali pri interpretaciji.

**Rezultati.** — Perfuzioni scintigrami svih pacijenata su razvrstani u sledeće četiri

grupe prema vremenu koje je proteklo od početka bolesti do scintigrafskog pregleda: grupa I — 0 do 10 dana; grupa II — 11 do 30 dana; grupa III — više od 30 dana; grupa IV — nepouzdan podatak o početku bolesti. Od uradjenih 180 scintigrama klasifikovano je 169, dok 11 scintigrama nije uzeto u razmatranje, pošto se radilo o kontrolnim scintigramima uradjenim kratko vreme nakon prethodnog ispitivanja, tako da

GRUPA PACIJENATA (Vreme od početka bolesti)	B R O J S C I N T I G R A M A				Proseč broj porem.perif. po scintigr.
	Ukupno	Bez porem. perf.	Sa 1 porem. perf.	Sa 2 i više porem. perf.	
0-10 dana	38	0	11	27	2,52
11-30 dana	62	13	16	33	2,08
više od 30 dana	56	18	19	19	1,27
nepouzdan podatak o početku bolesti	13	1	7	5	1,00

Tab. 1 — Scintigrafski detektabilni poremećaji perfuzije pluća nadjeni na scintigramima naših bolesnika

Table 1 — Scintigraphically visible changes of perfusion of the lung detected on scans of our patients

GRUPA PACIJENATA (Vreme od početka bolesti)	B R O J I P R O C E N A T S C I N T . P R O M E N A									
	DESNO PLUĆE						LEVO PLUĆE			
	Gornji r.		Srednji r.		Donji r.		Gornji r.		Donji r.	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
0-10 dana	16	15,8	10	9,9	29	28,7	22	21,8	24	23,8
11-30 dana	23	17,2	22	16,4	38	28,4	23	17,2	28	20,9
više od 30 dana	13	17,6	9	12,2	21	28,3	9	12,2	22	29,7
nepouzdan podatak o početku bolesti	1	4,4	7	30,4	7	30,4	3	13,0	5	21,7
U K U	53	16,0	48	14,5	95	28,6	57	17,2	79	23,8

Tab. 2 — Lokalizacija poremećaja perfuzije pluća

Table 2 — Localization of changes of lung perfusion

bi bili razvrstani u istu grupu kao i prethodni scintigram.

U tabeli 1. je prikazan broj scintigrafski detektabilnih poremećaja perfuzije nadjenih na scintigramima naših pacijenata.

Poremećaji perfuzije su uočeni na 137 scintigrama (81,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>); na 53 scintigrama oni su bili pojedinačni (38,7<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), a na 84 multipli, tj. dva ili više (61,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). U grupi paci-

jenata sa dva ili više regionalna poremećaja perfuzije na 69 scintigramima su promene bile lokalizirane bilateralno (82,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), a na 15 jednostrano (17,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub>).

Na 137 scintigrama sa detektabilnim poremećajima perfuzije ukupno je utvrđeno postojanje 317 polja reducirane perfuzije; 189 od njih je bilo lokalizirano u desnom (59,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), a 128 u levom plućnom krilu

GRUPA PACIJENATA (vreme od početka bolesti)	BROJ I PROCENAT SCINT. PROMENA											
	PLUĆE		2 REŽNJA		REŽANJ		2-3 SEGM.		SEGMENT		SUBSEGM.	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
0 - 10 dana	4	4,2	1	1,0	10	10,4	12	12,5	37	38,5	32	33,3
11-30 dana	3	2,3	2	1,6	12	9,3	16	12,4	35	27,1	61	47,3
više od 30 dana	2	2,8	1	1,4	9	12,7	12	16,9	20	28,2	27	38,0
nepouzdan podatak o početku bolesti	0	0,0	2	9,5	3	14,3	3	14,3	5	23,8	8	38,1
UKUPNO	9	2,8	6	1,9	34	10,7	43	13,6	97	30,6	128	40,4

Tab. 3 — Veličina nadjenih poremećaja perfuzije pluća

Table 3 — Size of lung perfusion changes

GRUPA PACIJENATA (Vreme od početka bolesti)	BROJ I PROCENAT SCINT. PROMENA					
	GRUPA I		GRUPA II		GRUPA III	
	broj	%	broj	%	broj	%
0 - 10 dana	32	33,3	61	63,5	3	3,1
11 - 30 dana	77	59,7	45	34,9	7	5,4
više od 30 dana	42	59,2	23	32,4	6	8,4
nepouzdan podatak o početku bolesti	6	28,6	15	71,4	0	0
UKUPNO	157	49,5	144	45,4	16	5,0

Tabela 4 — Intenzitet scintigrafskih promena

Table 4 — Intensity of scintigraphic changes. No. and percentage of scintigraphic changes

(40,4 %). Lokalizacija poremećaja perfuzije u odnosu na plućne režnjeve unutar svakog od plućnih krila je prikazana u tabeli 2.

U oba donja i srednjem režnju su nadjena ukupno 222 poremećaja perfuzije (66,9 %), a u oba gornja 110 (33,1 %).

Veličina nadjenih poremećaja perfuzije je prikazana u tabeli 3.

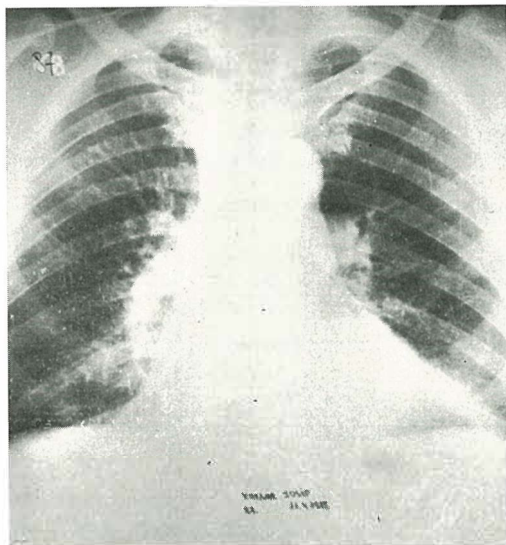
Prema intenzitetu scintigrafskih promena svi poremećaji perfuzije su razvrstani u jednu od sledeće tri grupe: grupa I — laka do umerena hipoperfuzija; grupa II — izražena hipoperfuzija; grupa III — potpuno odsustvo scintigrafski vidljivih znakova perfuzije, što je prikazano u tabeli 4.

**Diskusija.** — Poremećaji perfuzije koji nastaju u plućima neposredno nakon embolijske epizode su direktna posledica začepljenja grana plućne arterije embolusima ili embolusima i obično su u relativno kratkom vremenskom periodu nakon embolizacije podložni prilično dinamičnim promenama.

Testiranjem značajnih razlika srednjeg broja perfuzionih poremećaja po scintigramu između grupe pacijenata kojima je scintigram urađen unutar prvih 10 dana bolesti i onih kojima je urađen 11—30 dana kasnije, nije nadjena značajna razlika ( $p$  veće od 0,1), dok je ova razlika visoko signifikantna ( $p$  manje od 0,0001) kada se svaka od ove dve grupe poredi sa grupom pacijenata u kojih je scintigram urađen nakon 30 dana. Prema tome, mada prosečan broj regionalnih poremećaja perfuzije po scintigramu postepeno opada u koliko više vremena protekne od tromboembolijske epizode, značajno smanjenje broja perfuzionih ispada se javlja tek nakon 30 dana. Verujemo da bi došli do bitno drugih zaključaka da smo imali statistički dovoljno veliku grupu pacijenata kojima je scintigram urađen prvog dana bolesti i da smo sa njom komparirali sve ostale grupe naših bolesnika. Međutim, mi smo imali samo 4 ovakve pacijente; srednji broj perfuzionih ispada po scintigramu je kod njih bio 3,25,

dakle znatno veći nego u ostalim grupama, no zbog malog broja observacija ovu grupu ispitanika nismo mogli statistički obraditi kao samostalnu. Karakteristično je da su svi scintigrami urađeni tokom prvih 10 dana od početka bolesti bili patološki, a nakon tog vremena se počinju javljati i normalni nalazi (21 % u grupi pacijenata kod kojih je scintigram urađen 11—30 dana nakon tromboembolijske atake, a 32,1 % u grupi onih kod kojih je prošlo više od 30 dana od početka bolesti), što znači da je prvih dana nakon početka ove bolesti perfuzioni scintigram pouzdani pokazatelj postojanja regionalnih poremećaja perfuzije, a potom se njegova pouzdanost i dokazna vrednost u pravcu embolizacije pluća sve više smanjuje.

Embolizacija pluća je obično multipla. Skoro dve trećine naših pacijenata sa pa-



Slika 1 — Multiple embolije pluća. Pregledni rtg snimak, urađen nekoliko časova nakon embolijske epizode. Zapažaju se nabrekle obe glavne grane plućne arterije, bez vidljivih promena u plućnom parenhimu

Fig. 1 — Multiple pulmonary embolism. X-ray film taken a few hours after the embolic episode. Both main branches of the pulmonary artery enlarged without any visible change in the lung parenchyma



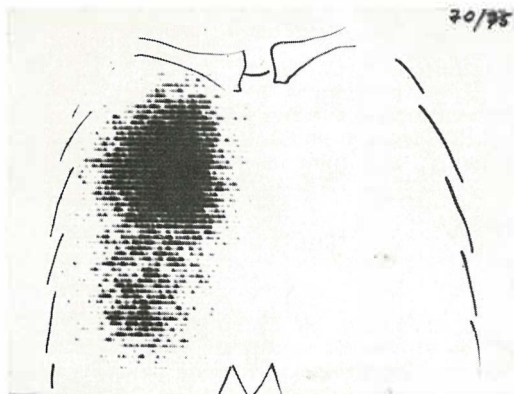
tološkim scintigrafskim nalazom su imali dva ili više područja reducirane perfuzije, koja su u preko 4/5 slučajeva bila lokalizirana bilateralno.

Poremećaji perfuzije su bili značajno češći u desnom nego u levom pluću (p manje od 0,005). Odnos detektovanih promena desno u odnosu na levu stranu je bio približno 6 : 4, što je u skladu sa činjenicom poznatom iz fiziologije plućnog krvotoka da do oko 55% minutnog volumena desnog srca odlazi u desno, a oko 45% u levo plućno krilo, te će proporcionalno tome biti veći broj plućnih embolija koje krvotok odnosi u desno pluće.

U svakom od donjih režnjeva pluća je učestanost plućnih embolija bila značajno veća nego u gornjim i srednjem režnju (p manje od 0,05), dok između učestanosti embolija u desnom i levom donjem režnju nisu nadjene značajne razlike (p veće od 0,1). U donjim partijama oba plućna krila (oba donja i srednji režanj) broj poremećaja perfuzije je u maših pacijenata bio dva puta češći nego u gornjim, što znači da je

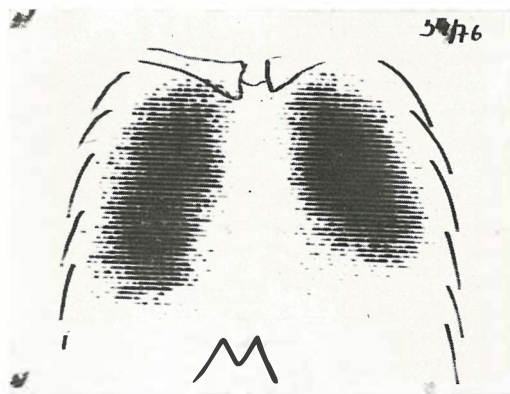
embolizacija tih područja oko dva puta učestanija. Prilikom zauzimanja uspravnog stava i pri kretanju stvaraju se pogodni hemodinamski uslovi za mobilizaciju tromba, osobito onih koji su lokalizirani u dubokim venama nogu. Poznata je činjenica da je u uspravnom stavu tela perfuzija donjih delova pluća veća od perfuzije gornjih zbog efekta gravitacije. Ovim faktorima se mogu objasniti rezultati naših ispitivanja, koji su saglasni sa podacima iz literature. Kada je lokalizacija poremećaja perfuzije posmatrana u vremenskim grupama u koje smo razvrstali naše ispitanike, došli smo do istih zaključaka kao u ukupnom zbiru, mada procentualni odnosi donekle variraju od grupe do grupe, ali bez određene pravilnosti.

Oko 70% poremećaja perfuzije su bili veličine plućnih segmenata i subsegmenata, dok smo veće perfuzione ispade nalazili mnogo ređe, a područja reducirane perfuzije veća od veličine jednog plućnog režnja su bila izuzetno retka. U grupi pacijenata kojima je scintigram urađen unutar



Slika 2 — Kao slika 1. Perfuzioni scintigram pluća, urađen istovremeno sa rtg snimkom. Skoro potpuni ispad scintigrafski vidljivih znakova perfuzije levog pluća i polje smanjene perfuzije u desnom pluću

Fig. 2 — As Fig. 1. Lung perfusion scan taken simultaneously with X-ray film. Almost a complete defect of scintigraphically visible signs of perfusion of the left lung and a field of reduced perfusion in the right lung



Slika 3 — Kao slika 1. Kontrolni perfuzioni scintigram pluća, urađen nakon kliničkog oporavka pacijenta. Scintigram se normalizovao, tj. više se ne zapaža postojanje poremećaja perfuzije

Fig. 3 — As Fig. 1. Control lung perfusion scan, taken after patient's clinical recovery. The scan has normalized, i. e. the existence of disturbances in perfusion not observed

prvih 10 dana od početka bolesti najviše je nadjeno poremećaja perfuzije veličine plućnih segmenata, a u ostalim grupama su bili najučestaniji perfuzioni poremećaji subsegmentarne veličine, što bi moglo značiti da se veličina područja reducirane perfuzije postepeno smanjuje u koliko više vremena protekne od plućne embolizacije.

Potpuno odsustvo scintigrafski vidljivih znakova perfuzije smo nalazili izuzetno retko u emboliziranim područjima pluća naših pacijenata (u ukupnom zbiru oni čine samo 5% ispada). Unutar prvih 10 dana nakon početka bolesti je nadjeno značajno više izrazito hipoperfundovanih područja u odnosu na broj lako do umereno hipoperfundovanih (p manje od 0,001), dok se nakon 10 dana ovaj odnos izmenio, tj. počele su dominirati lako do umereno hipoperfundovane promene dok su izrazito hipoperfundovane malažene značajno redje (p manje od 0,001), iz čega se može zaključiti da se nakon 10 dana posle tromboembolijske atake perfuzija hipoperfundovanih područja vidno poboljšava.

### Summary

#### SOME CHARACTERISTICS OF SCINTIGRAPHICALLY DETECTABLE DISTURBANCES OF PERFUSION IN PATIENTS WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Lung perfusion scans by labelled macro-aggregates were performed in 101 patients with pulmonary thromboembolism. During the first 10 days following a thromboembolic episode, the scan was pathologic in all patients and after that time the findings tended to normalize. In almost two thirds of the pathological scans two or more defects of perfusion

were observed; in over 80% of cases they were localized bilaterally, dominating in the right lung, being twice as frequent in the lower lung regions. Defects of perfusion were of a subsegmentary and segmentary size in about 70% of cases. During the first 10 days since the onset of the disease, the areas of extremely reduced perfusion were observed most frequently, while afterwards mild and moderate perfusion disturbances dominated.

### Literatura

1. Clavier J., P. Morin et G. Kerbrat: La place de la scintigraphie pulmonaire au technétium <sup>99m</sup> par scanning dans le diagnostic de la maladie thrombo-embolique. Rev. franc. Mal. Resp., Suppl. 1 au Tome 3, 147, 1975.
2. James A. E., S. B. Eaton, M. S. Potsaid and F. G. Flechner: Scintigraphic patterns of large and small pulmonary emboli. J. Nucl. Med. 111, 214, 1970.
3. Moser K. M.: Pulmonary embolism. Resp. Dis. 115, 829, 1977.
4. Secker-Walker R. H.: Scintillation scanning of lungs in diagnosis of pulmonary embolism. Brit. Med. J. 2, 206, 1968.
5. Spencer H.: Pathology of the lung. Pergamon Press. Oxford—New York 1977.
6. Tow D. E. and H. N. Wagner: Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 276, 1053, 1967.
7. Wagner H. N., D. C. Sabiston, M. Iio, J. G. McAfee, J. K. Meyer and J. K. Langan: Regional pulmonary blood flow in man by radioisotope scanning. JAMA. 187, 133, 1964.
8. Zatuchni J. and J. V. Green: The use and value of lung scan in recognition of pulmonary embolism. An. J. Med. Sc. 253, 134, 1967.

Adresa autora: Dr. Ljubomir Stefanović, Odsek za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju, 21205 Sremska Kamenica.

## <sup>99m</sup>Tc KOLOID U DIJAGNOSTICI KRONIČNOG ODBACIVANJA BUBREŽNOG TRANSPLANTATA

Burić A., A. Smokvina, F. Čohar, A. Vučemilović, P. Orlić

**Sadržaj:** U bolesnika s kliničkom sumnjom na kronično odbacivanje smo, osim ispitivanja transplantata na gama kameri s <sup>99m</sup>Tc-pertehtetatom i <sup>131</sup>I-hippuranom, radi i scintigram transplantata s <sup>99m</sup>Tc-koloidom. U tu smo svrhu u kubitalnu venu injicirali 1 mCi <sup>99m</sup>Tc-koloida. Scintigram transplantata je radjen na gama kameri 45 minuta nakon unošenja aktivnosti.

U osoba s dobrom funkcijom transplantata se <sup>99m</sup>Tc-koloid tek jedva nazire u transplantatu. Kod kroničnog odbacivanja je akumulacija ovog pripravka u transplantatu vrlo pojačana.

Iako se izgleda pojačana akumulacija <sup>99m</sup>Tc-koloida u transplantatu ne nalazi uvijek i jedino kod kroničnog odbacivanja, mišljenja smo da ova jednostavna metoda, uz kliničke podatke, može imati značajno mjesto u ranom prepoznavanju kroničnog odbacivanja presadjenog bubrega.

UDK 616.61-089.843-06:616-073.75:621.039.85

**Deskriptori:** transplantacija homologna, bubreg, komplikacije, dijagnoza, scintigrafija, radioizotopi.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 545—549, 1978

**Uvod.** — Praćenje funkcije transplantiranog bubrega mora započeti neposredno nakon kirurškog zahvata. Rano prepoznavanje vaskularnih smetnji, akutnog odbacivanja, akutne tubularne nekroze, a nešto kasnije kroničnog odbacivanja nije lako niti jednostavno.

Akutno odbacivanje transplantata ima svoje kliničke i laboratorijske znakove (Najarian et al., 1972, Hamburger et al., 1972). Poznata su i diferencijalno dijagnostička razmatranja prema oligoanuričnim stanjima druge etiologije. Kronično se odbacivanje, za razliku od akutnog, ne manifestira nikakvim posebnim znacima. Čak ni histološke promjene nisu dovoljno karakteristične (Roseman et al., 1969). Na kronično odbacivanje upućuje lagani porast kreatinina u serumu bolesnika, porast njegove tjelesne težine, te pojava ili pogoršanje već postojeće hipertenzije. Prepoznavanje kroničnog odbacivanja je za bolesnika od najveće važnosti. Djelotvorna imu-

nosupresija u takvom stanju ne postoji, pa je ustrajanje u davanju velikih doza steroida pogreška, koja može dovesti do smrti bolesnika u sepsi.

Dijagnostika radionuklidima ima svoje mjesto u praćenju funkcije transplantiranog bubrega (Hör et al., 1972, Staab et al., 1973, Rosenthal et al., 1974, Burić i sur., 1976). Jednostavnost i bezopasnost su joj osnovne prednosti u odnosu na ostale diferentnije i potencionalno opasne dijagnostične zahvate. U prepoznavanju akutnog odbacivanja, odnosno u diferencijaciji oligoanuričnog sindroma nakon transplantacije, radionuklidi daju u visokom postotku brz i točan odgovor. Značajan problem nastaje kad ne dokažemo akutno odbacivanje ili akutnu tubularnu nekrozu, a postoji stalno slabljenje funkcije presadjenog bubrega. Uobičajena dijagnostika s <sup>99m</sup>Tc-pertehtetatom i <sup>131</sup>I-hippuranom u tim slučajevima ne daje dovoljno pouzdane podatke. Čini se da tada praćenje akumulacije

$^{99m}\text{Tc}$ -koloida u transplantatu ima veće značenje (Solaric et al., 1974, Frick et al., 1976).

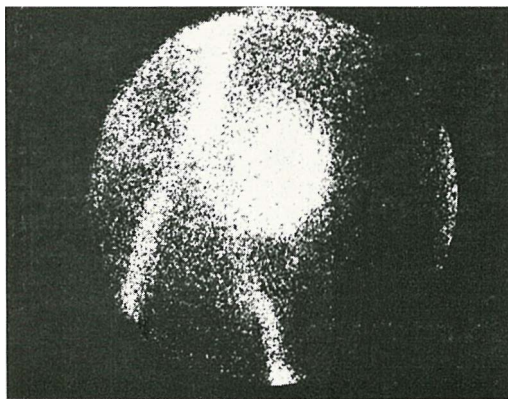
**Materijal i metode.** — Dinamička ispitivanja bubrežnog transplantata na gama kameri s  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetatom i  $^{131}\text{J}$ -hippuranom smo izvodili na već opisani način (Burić i sur., 1976). Učinili smo do sada više od stotine ovih pretraga.

U deset bolesnika sa stalnim i postupnim slabljenjem funkcije transplantata, u kojih je akumulacija  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetata i  $^{131}\text{J}$ -hippurana u transplantatu bila normalna ili tek nešto oslabljena, još smo učinili i scintigram transplantata s  $^{99m}\text{Tc}$ -koloidom. U tu smo svrhu u kubitarnu venu injicirali 1 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -koloida. Snimali smo na gama kameri 45 minuta nakon injiciranja. Detektor je postavljen na transplantirani bubrež, a u vidnom polju se još nalazio donji pol jetre ili slezene, te područje zdjelice i lumbosakralne kralježnice.

**Rezultati i diskusija.** — Od naših deset ispitanika u osam smo našli pojačano nakupljanje  $^{99m}\text{Tc}$ -koloida u transplantatu, a u dvojice ne iako je kasniji tok bolesti po-

kazao da se radilo o kroničnom odbacivanju. Za ilustraciju prikazujemo dva bolesnika s kroničnim odbacivanjem i pojačanim nakupljanjem  $^{99m}\text{Tc}$ -koloida u bubrežnom transplantatu.

U bolesnika P. Lj. 18 dana po transplantaciji nastaje hematurija i oligurija uz kreatinin u serumu 3,3 mg  $\%$ . Tada je učinjeno prvo ispitivanje radionuklidima uz kliničku sumnju na krizu odbacivanja odnosno vaskularnu komplikaciju. Sigurnih znakova u tom smislu nije nadjeno. Sekvencijalne snimke transplantata na gama kameri s  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetatom pokazuju dobru perfuziju (sl. 1 a), a također i dobru akumulaciju  $^{131}\text{J}$ -hippurana u transplantatu (sl. 1 b). Nadjeni su indirektni znaci sporiije drenaže urina, jer niti nakon deset minuta nije nadjena aktivnost  $^{131}\text{J}$ -hippurana u mokraćnom mjehuru. Na kasnijim se snimkama prikazala intenzivna aktivnost u području uretera (sl. 1 c). Pretpostavljali smo da se radi o prestenotičnoj dilataciji uretera ili fistuli na ureteralnoj anastomozi. Naknadno je retrogradnom urografijom pokazano da se radi o fistuli. Postavljena je ureteralna sonda, a potom je učinjena i kirurška korekcija fistule.



Slika 1 a — Uredna perfuzija transplantata — 16 sekundi nakon injiciranja  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetata

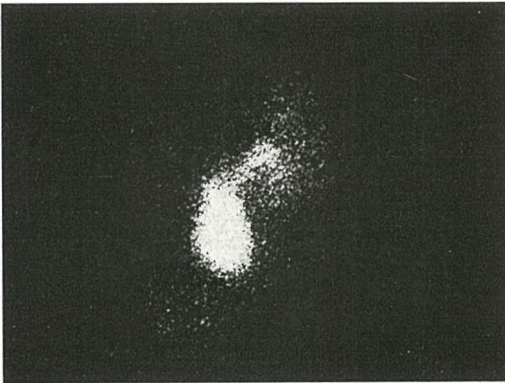
Fig. 1 a — Normal perfusion of the kidney transplant recorded 16 seconds after the injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate



Slika 1 b — Dobra akumulacija  $^{131}\text{J}$ -hippurana u transplantiranom bubregu iste osobe. Snimka u desetoj minuti

Fig. 1 b — Good accumulation of  $^{131}\text{I}$ -Hippuran in kidney transplant of the same person. The image recorded 10 minutes after the injection

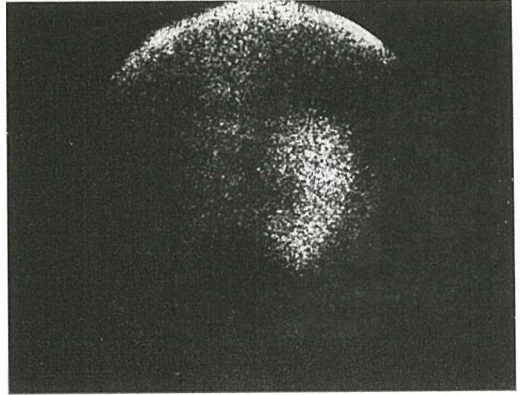
Nakon kirurške korekcije dolazi do kratkotrajnog pogoršanja a zatim se kreatinin ponovno stabilizira na 3,3 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. U to vrijeme učinjene pretrage transplantata na gama kameri s <sup>99m</sup>Tc-pertehnetatom i <sup>131</sup>I-hippuranom su u normalnim granicama. Dvadesetak dana iza toga dolazi do ponovnog pogoršanja, kreatinin raste na 6 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Bolesnik dobiva udar steroidima. Tok bolesti je ukazivao na kronično odbacivanje transplantata, pa smo sada uz ispitivanje transplantata s <sup>99m</sup>Tc-pertehnetatom i <sup>131</sup>I-hippuranom, učinili i scintigram transplantata s <sup>99m</sup>Tc-koloidom. Prikazana je tek nešto slabije akumulacija <sup>99m</sup>Tc-pertehnetata i izrazito nakupljanje <sup>99m</sup>Tc-koloida u bubrežnom transplantatu, što je upućivalo na kronično odbacivanje (sl. 2). Nakon toga je učinjena i biopsija bubrega koja je također pokazala da se radi o kroničnom odbacivanju. U daljnjem toku bolesti je primjetno stalno i postupno slabljenje funkcije transplantata, a ponovljeni scintigrami s <sup>99m</sup>Tc-koloidom stalno pokazuju pojačanu akumulaciju ovog pripravka u transplantatu. Sve ovo upućuje na nezadrživi tok kroničnog odbacivanja presađenog bubrega.



Slika 1 c — Intenzivna aktivnost u području uretera — fistula na ureteralnoj anastomozi. Snimka učinjena 16 minuta nakon injiciranja <sup>131</sup>I-Hippurana

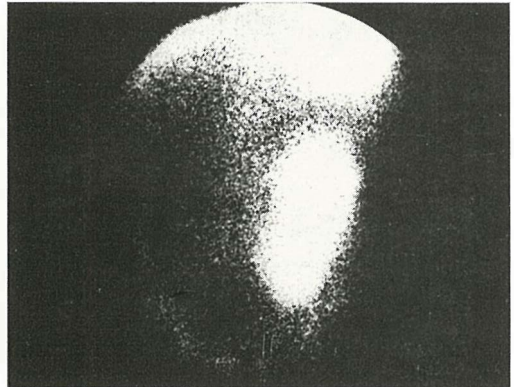
Fig. 1 c — Intensive activity in the area of the ureter — fistula on the ureteral anastomosis. The image recorded 16 minutes after the injection of <sup>131</sup>I-Hippuran

U jedne djevojčice (J. S.) je maglo pogoršanje funkcije transplantata nastupilo petog postoperativnog dana. Proveden je udar steroidima. Sedmog postoperativnog dana učinjene pretrage radioizotopima po-



Slika 2 — Pojačano nakupljanje <sup>99m</sup>Tc-koloida u bubrežnom transplantatu. Izražena je i aktivnost u donjem polu jetre i slezene, a nešto slabije u kičmi

Fig. 2 — Increased accumulation <sup>99m</sup>Tc-colloid in the kidney transplant. The activity in the lower pole of liver and spleen is visible, and less visible activity in the spinal column



Slika 3 — Vrlo intenzivna aktivnost <sup>99m</sup>Tc-koloida u presađenom bubregu osobe s kroničnim odbacivanjem

Fig. 3 — Marked accumulation of the activity of a <sup>99m</sup>Tc-colloid in transplanted kidney of a person with chronic rejection

kazuju tek nešto oslabljenu perfuziju i nešto slabije nakupljanje  $^{131}\text{J}$ -hippurana u transplantatu, ali bez izraženih znakova za akutno odbacivanje. Klinički je u ove bolesnice bilo vidljivo postupno slabljenje funkcije transplantata uz povremena izražena pogoršanja. Zato je četiri mjeseca po transplantaciji učinjen scintigram transplantata s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloidom. Vidljiva je vrlo izražena akumulacija u transplantatu, što govori za kronično odbacivanje (sl. 3). I dalje funkcija transplantata postupno slabi uz porast kreatinina na  $7,6 \text{ mg } \%$  i uree na  $250 \text{ mg } \%$ . Hipertenzija postaje sve veći problem i bolesnica dobiva epi napadaje. Stavljena je na hemodijalizu, a oko godinu dana po transplantaciji u toku hemodijalize naglo nastaje exitus letalis.

U zdrave osobe kao i u one s dobrom funkcijom transplantiranog bubrega  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloid, nakon intravenoznog unošenja, nakuplja u retikuloendotelu jetre i slezene, a manjim dijelom u koštanoj srži. Preko  $80 \%$  ovog pripravka ostaje u jetri, a oko  $1 \%$  se izlučuje urinom i ponekad nakuplja u bubrezima (Stern et al., 1966). To nije dovoljno da bismo mogli bubreg scintigrafski prikazati.

U bolesnika se ovaj pripravak nakuplja i u drugim organima. Mehanizam jasnog prikaza bubrega u dva bolesnika sa srčanim zastojem nije u potpunosti objašnjen (Higgins et al., 1974). Primijećena je akumulacija  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloida u plućima kod osoba s transplantiranom jetrom, kao i nakon transplantacije slezene i koštane srži. Pojačana se akumulacija pokušava objasniti povećanim brojem makrofaga u plućima (Kligensmith et al., 1973). Nije nepoznato da inflamatorne promjene u nekim organima mogu uzrokovati pojačanu akumulaciju  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloida, što se tumači pojačanom fagocitozom, te promjenama intime kapilara i nakupljanje u mikrofibrinskoj trombozi. Na sličan se način vjerojatno može objasniti i pojačano nakupljanje ovog pripravka kod kroničnog odbacivanja u bubrežnom transplantatu (Solaric et al., 1974). Opisana je pojačana akumulacija

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloida u bubrežnom transplantatu i u nekih osoba sa sepsom i akutnom tubularnom nekrozom.

Histološkim ispitivanjem se u ovih bolesnika, uz znakove septičkog stanja ili akutne tubularne nekroze nalaze i histološki znaci kroničnog odbacivanja (Solaric et al., 1974, Frick et al., 1976).

**Zaključak.** — Naša ispitivanja, kao i slična drugih autora, ukazuju na to da u slučajevima kroničnog odbacivanja postoji pojačana akumulacija  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloida u bubrežnom transplantatu. Iako pojačana akumulacija izgleda ne ukazuje jedino i isključivo na kronično odbacivanje mišljenja smo, da zajedno s ostalim kliničkim podacima, ima značajno mjesto u detekciji kroničnog odbacivanja presadjenog bubrega. Posebno onda kad su, uz odgovarajuće kliničke podatke, rezultati ispitivanja transplantata s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetatom i  $^{131}\text{J}$ -hippuranom u normalnim granicama.

#### Summary

#### $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SULPHUR COLLOID IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC REJECTION OF RENAL TRANSPLANT

Besides examinations of transplant with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate and  $^{131}\text{I}$ -hippuran on the gamma camera, we performed scintigrams of transplants with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -colloid in patients with clinical suspicion of chronic rejection. One mCi of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -colloid was injected in the cubital vein. Scintigram of renal transplant has been obtained on the gamma camera 45 minutes after the injection.

The  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -colloid was hardly visible in transplants in persons with good transplant function. The accumulation of this colloid was highly increased in cases of chronic rejection.

In our consideration this simple method, together with clinical data, may have a significant place in early recognition of the chronic rejection of a transplanted kidney.

#### Literatura

1. Burić A., A. Smokvina, F. Čohar, V. Švarcer, D. Vukas i V. Frančišković: Radioizotopna renografija u bolesnika s transplantiranim bubregom. Radiol. Jugosl., 10, 169, 1976.

2. Burić A., F. Čohar, J. Šikić, A. Smokvina, Dj. Matić i V. Frančišković: Dinamička ispitivanja bubrežnog transplantata na gama kameri. Radiol. Jugosl., 10, 211, 1976.
3. Frick M. P., M. K. Loken, M. E. Goldber and R. L. Simmons: Use of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid in evaluation of renal transplant complication. J. Nucl. Med. 17, 181, 1976.
4. Hamburger J., J. Crosnier, J. Dormont, J. F. Bach: Renal transplantation. Theory and practice. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1972.
5. Higgins C. B., R. Taketa, A. Taylor, S. Halpern and W. Ashburn: Renal uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid. J. Nucl. Med. 15, 564, 1974.
6. Hör G., H. W. Pabst, K. J. Pfeifer, P. Heidenreich, H. Langhammer and H. G. Heinze: Radionuclides in renal transplantation. J. Nucl. Med. 13, 795, 1972.
7. Klingensmith W. and T. Ryerson: Lung uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid. J. Nucl. Med. 14, 201, 1973.
8. Klingensmith W., T. B. Ryerson and J. Corman: Lung uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid in organ transplantation. J. Nucl. Med. 14, 757, 1973.
9. Najarian J. S., L. Simmons: Transplantation, Urban Schwarzenberg, München—Berlin—Wien, 1972.
10. Roseman W., J. C. Lee, J. S. Najarian: A light fluorescence and electron microscopic study of functioning human renal transplants. Surg. Gynecol. Obst. 128, 62, 1969.
11. Rosenthal L., R. Mengel, R. Lisbona and Y. Lacouerciere: Diagnostic application of radiopertchnetate and radiohippurate imaging in post-renal transplant complications. Radiology 111, 347, 1974.
21. Solaric-George E. A., J. W. Fletcher, W. T. Newton, R. E. Henry and R. M. Donati: Renal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid in transplant rejection. Radiology 111, 465, 1974.
13. Staab E., F. Whittier, D. Patton, E. Ginn and J. Ackerman: Early evaluation of cadaver renal Allotransplant by means of radionuclide imaging. Radiology 106, 147, 1973.
14. Stern H. S., J. G. McAfee and G. Subramanian: Preparation, distribution and utilization of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid. J. Nucl. Med. 7, 665, 1966.

Adresa autora: Dr. Anton Burić, Zavod za nuklearnu medicinu, Klinička bolnica »Braća dr. Sobol«, D. Tucovića 15, Rijeka.

---

# *Elektronabava*

SPECIALIZIRANO TRGOVSKO, IZVOZNO-UVOZNO PODJETJE  
Z ELEKTROTEHNIČNIM MATERIALOM  
LJUBLJANA, TITOVA 40 p. o.

**Predstavništva:** Beograd, Čačak, Osijek, Novi Sad, Zagreb, Rijeka

nudi pod ugodnimi pogoji elektrotehnični material in opremo vseh jugoslovanskih proizvajalcev.

Izvaža in uvaža ves elektrotehnični material in opremo ter opremo za industrijo.

**Zastopa tuje firme: CATU Bagneux, SCHRACK — Wien.**

---



**UPOREDNA KLINIČKA ISPITIVANJA**  
**<sup>99m</sup>Tc-DIMERKAPTOSUKCINATA I**  
**<sup>99m</sup>Tc-GLUKOHEPTONATA U RENALNOJ STATIČKOJ**  
**SCINTIGRAFIJI**

Malešević M., Lj. Stefanović, M. Ljubojević, N. Razumenić

**Sadržaj:** Uporodnim kliničkim ispitivanjem radioobeleživača <sup>99m</sup>Tc-DMS i <sup>99m</sup>Tc-GH na po 10 pacijenata pokazali smo u kom se vremenskom periodu dobijaju najkvalitetniji renalni statički scintigrami na skeneru. U ispitivane grupe uključili smo pacijente sa urednim scintigrafskim nalazom. Naša ispitivanja su pokazala da se najkvalitetniji statički scintigrami dobijaju za <sup>99m</sup>Tc-DMS u vremenu od 90—150 minuta a za <sup>99m</sup>Tc-GH od 60—90 minuta, od injiciranja obeleživača. <sup>99m</sup>Tc-DMS je pogodniji radioobeleživač za dobijanje statičkih scintigrama na skeneru, dok je <sup>99m</sup>Tc-GH pogodniji za dinamska ispitivanja bubrega putem sekvencijalnog snimanja na gama kameri.

UDK 616.61-73.75:621.039.85

**Deskriptori:** bubreg, radioizotopi, scintigrafija.

**Radiol. Jugosl.**, 12; 551—555, 1978

**Uvod.** — Cilj našeg rada je da se odredi najpogodnije vreme za dobijanje kvalitetnih statičkih scintigrama bubrega nakon injiciranja tehnecijumom obeleženog dimerkaptosukcinata (<sup>99m</sup>Tc-DMS) i glukoheptonata (<sup>99m</sup>Tc-GH).

**Materijal i metod.** — Ispitivali smo ponašanje <sup>99m</sup>Tc-DMS i <sup>99m</sup>Tc-GH na po 10 pacijenata. Pacijente nismo odabirali prema vrsti bolesti. U ispitivane grupe smo uključili samo one pacijente čiji je scintigrafski nalaz bio uredan.

Obeleživače smo injicirali u dozi od 2 mCi i. v. i nakon 15 minuta od injiciranja doze počeli ispitivanje. Pratili smo kretanje radioaktivnosti nad bubrezima i interskapularnim područjem, kao delu tela koji je dovoljno udaljen od bubrega i može predstavljati osnovnu aktivnost tela. Merili smo radioaktivnost nad bubrezima i interskapularnim područjem u istim vremenskim intervalima, nakon 15, 30, 60, 90,

120, 180, 240 i 300 minuta, od injiciranja obeleživača, u trajanju od po 1 minut. Ova merenja smo izvodili na brojačkom uređaju za eksterna merenja proizvodnje (»Nuclear Chicago«). Dimenzije kristala detektora su 2" × 1,75", detektor je vezan za analizator/skaler. Kolimator je širokougli, tipa 942.

Scintigrafsko ispitivanje istih pacijenata vršili smo na skeneru PHO/DOT II »Nuclear Chicago« u posteroanteriornoj projekciji po X osi od proksimalno put distalno. Koristili smo fokusirajući sačasti kolimator za <sup>99m</sup>Tc sa 127 kanala, fokalne distance 8,6 cm. Brzina skeniranja je 60 cm/min. Obavezno je pravljen scintigram na papiru i fotoscintigram bez supresije.

Kada je korišćen <sup>99m</sup>Tc-DMS scintigrami su pravljeni nakon 90 minuta od injiciranja doze, a pri primeni <sup>99m</sup>Tc-GH nakon 60 minuta.

Po završenom scintigrafskom snimanju na skaler/tajmeru skenera merena je radioaktivnost nad područjem korteksa i područjem medule oba bubrega.

Da bi rezultati merenja bili komparabilni uzeli smo 15-minutnu radioaktivnost nad interskapularnim područjem kao 100% i u odnosu na nju izražavali u procentima radioaktivnost izmerenu nad bubrežima i interskapularnim područjem. Dobijene vrednosti pojedinačnih merenja smo statistički obradivali.

**Rezultati.** — Podaci dobijeni statističkom obradom rezultata merenja radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja kao i odnos radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja prikazani su u tabeli 1. za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i u tabeli 2. za  $^{99m}\text{Tc}$ -GH.

Kretanje srednje vrednosti izmerene radioaktivnosti nad bubezima i interskapularnim područjem prikazano je u grafikonu 1. za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i u grafikonu 2. za  $^{99m}\text{Tc}$ -GH.

Br uz.	Vr mer.	Bubrezi				Interskap. područje				Odnos RA b/i
		X	SD	CV	SDx	X	SD	CV	SDx	
1	15	127 %	30	23 %	2,61	100 %	0	0	0	1,27 : 1
2	30	134 %	33	24 %	2,80	85 %	7	8 %	2,23	1,57 : 1
3	45	140 %	44	31 %	3,72	72 %	9	12 %	2,90	1,94 : 1
4	60	146 %	46	31 %	3,84	64 %	13	20 %	4,95	2,28 : 1
5	90	149 %	46	31 %	3,86	55 %	12	21 %	3,82	2,70 : 1
6	120	153 %	47	30 %	3,85	47 %	7	15 %	2,37	3,25 : 1
7	150	148 %	51	34 %	4,27	39 %	10	25 %	3,25	3,79 : 1
8	180	146 %	41	28 %	3,41	34 %	7	22 %	2,58	4,29 : 1
9	240	136 %	46	33 %	3,90	30 %	3	12 %	1,17	4,53 : 1
10	300	128 %	41	32 %	3,67	23 %	3	15 %	1,11	5,56 : 1

Tabela 1 — Rezultati statističke obrade merenja radioaktivnosti nad bubrežima i interskapularnim područjem i odnos radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS

Table 1 — Results of the statistical analysis of the radioactivity measurements over the kidneys and interscapular region and the proportion of the radioactivity of the kidney and interscapular region for  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS

Br uz.	Vr mer.	Bubrezi				Interskap. područje				Odnos RA b/i
		X	SD	CV	SDx	X	SD	CV	SDx	
1	15	138 %	29	21 %	2,60	100 %	0	0	0	1,38 : 1
2	30	123 %	26	21 %	2,33	85 %	9	11 %	1,00	1,44 : 1
3	45	120 %	28	23 %	2,81	74 %	13	17 %	1,50	1,62 : 1
4	60	114 %	27	23 %	2,75	65 %	13	20 %	1,63	1,75 : 1
5	90	103 %	29	28 %	2,94	50 %	4	8 %	0,54	2,06 : 1
6	120	98 %	35	35 %	3,56	42 %	10	23 %	1,52	2,33 : 1
7	150	93 %	26	27 %	2,78	34 %	10	29 %	1,73	2,73 : 1
8	180	87 %	26	29 %	2,76	31 %	9	29 %	1,68	2,80 : 1
9	240	78 %	23	29 %	2,69	23 %	6	24 %	1,20	3,39 : 1
10	300	70 %	19	27 %	2,20	20 %	5	27 %	1,20	3,50 : 1

Tabela 2 — Rezultati statističke obrade merenja radioaktivnosti nad bubrežima i interskapularnim područjem i odnos radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja za  $^{99m}\text{Tc}$ -GH

Table 2 — Results of the statistical analysis of the radioactivity measurements over the kidneys and interscapular region and the proportion of the radioactivity of the kidney and interscapular region for  $^{99m}\text{Tc}$ -GH

U grafikonu 3. prikazano je kretanje odnosa radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja za  $^{99m}\text{Tc-DMS}$  i  $^{99m}\text{Tc-GH}$ .

Rezultati statističke obrade odnosa radioaktivnosti u korteksu i meduli bubrega naših ispitanika prikazani su u tabeli 3. za  $^{99m}\text{Tc-DMS}$  i u tabeli 4. za  $^{99m}\text{Tc-GH}$ .

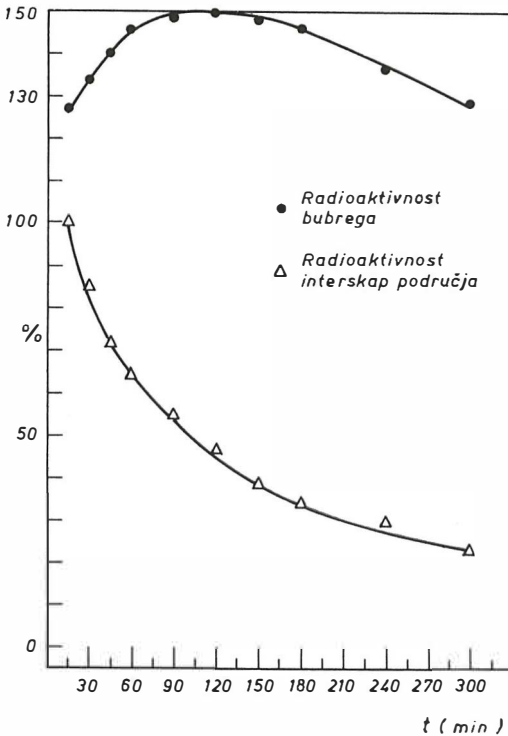
Normalan scintigram bubrega uradjen sa  $^{99m}\text{Tc-DMS}$  prikazan je na sl. 1.

Normalan scintigram bubrega uradjen sa  $^{99m}\text{Tc-GH}$  prikazan je na sl. 2.

Iz table 1. i grafikona 1. vidi se, da se kod pacijenata ispitivanih sa  $^{99m}\text{Tc-DMS}$  maksimalna radioaktivnost u bubrezima registruje nakon 120 minuta, s tim što se između 90—150 minuta radioaktivnost bu-

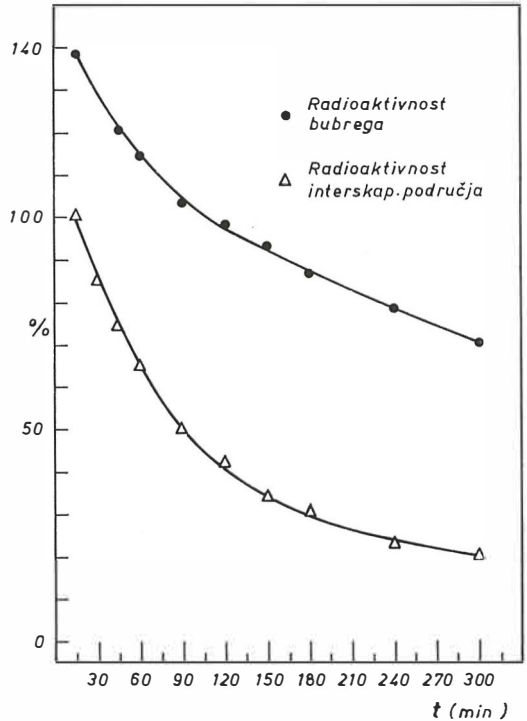
brega znatno ne menja. Radioaktivnost interskapularnog područja na početku ispitivanja je najveća, a kasnije opada. U vreme maksimalne radioaktivnosti u bubrezima odnos radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja je 3,25 : 1 s tim što ovaj odnos postepeno raste od početka ispitivanja do njegovog kraja.

Tabela 2. i grafikon 2. odnose se na ispitivanje za  $^{99m}\text{Tc-GH}$ . Maksimalna radioaktivnost u bubrezima se registruje već pri prvom merenju, 15 minuta nakon injiciranja a potom opada sve do kraja ispitivanja. Takodje je radioaktivnost interskapularnog područja na početku najveća i postepeno pada. Nakon 90 minuta radioaktiv-



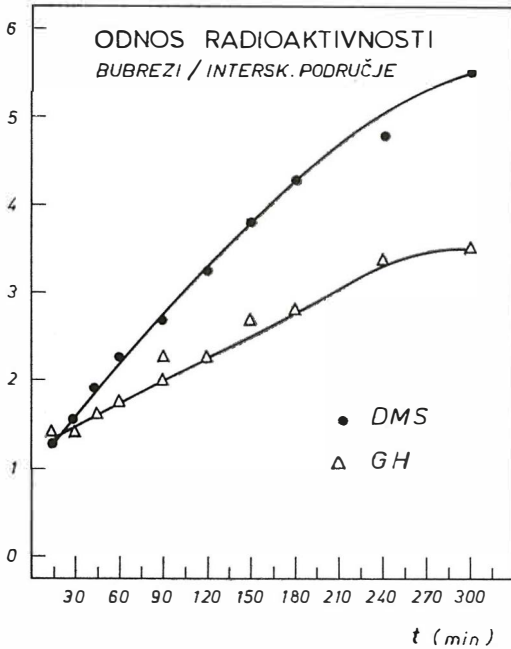
Grafikon 1 — Kretanje srednje vrednosti radioaktivnosti nad bubrezima i interskapularnim područjem za  $^{99m}\text{Tc-DMS}$

Graph 1 — The mean value of the radioactivity over the kidneys and interscapular region for  $^{99m}\text{Tc-DMS}$



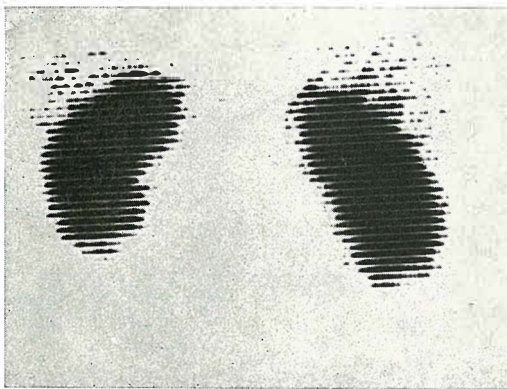
Grafikon 2 — Kretanje srednje vrednosti radioaktivnosti nad bubrezima i interskapularnim područjem za  $^{99m}\text{Tc-GH}$

Graph 2 — The mean value of the radioactivity over the kidneys and interscapular region for  $^{99m}\text{Tc-GH}$



Grafikon 3 — Kretanje odnosa radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH

Graph 3 — The relationship of the radioactivity of the kidney and interscapular region for  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS and  $^{99m}\text{Tc}$ -GH



Sl. 1 — Normalan scintigram bubrega, radjen sa  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS

Fig. 1 — Normal kidney scan obtained by  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS

nost interskapularnog područja padne na 50% od početne. Odnos radioaktivnosti bubrega i interskapularnog područja postepeno raste tokom ispitivanja, mada u

Odnos radioaktivnosti korteks/medula bubrega

	X	SD	CV	SDx
D. bub.	1,45	0,99	68 %	0,83
L. bub.	1,17	0,46	39 %	0,42
O. bub.	1,33	0,71	55 %	0,61

Tabela 3 — Rezultati statističke obrade odnosa radioaktivnosti u korteksu i meduli bubrega za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS

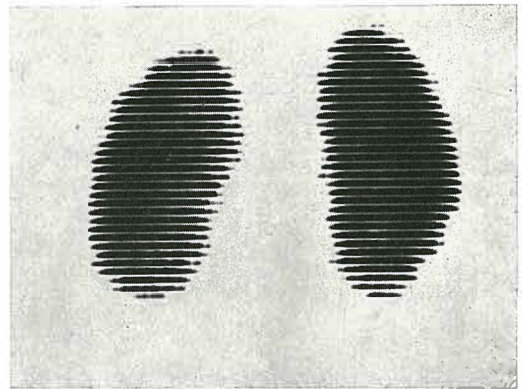
Table 3 — Results of the statistical analysis of the proportion of radioactivity in the cortex and medulla of the kidney for  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS

Odnos radioaktivnosti korteks/medula bubrega

	X	SD	CV	SDx
D. bub.	1,14	0,50	43 %	0,47
L. bub.	1,33	0,91	69 %	0,68
O. bub.	1,23	0,43	34 %	0,39

Tabela 4 — Rezultati statističke obrade odnosa radioaktivnosti u korteksu i meduli bubrega za  $^{99m}\text{Tc}$ -GH

Table 4 — Results of the statistical analysis of the proportion of radioactivity in the cortex and medulla of the kidney for  $^{99m}\text{Tc}$ -GH



Sl. 2 — Normalan scintigram bubrega, radjen sa  $^{99m}\text{Tc}$ -GH

Fig. 2 — Normal kidney scan obtained by  $^{99m}\text{Tc}$ -GH

manjoj meri nego prilikom upotrebe  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS-a, kao što se vidi u grafikonu 3.

Poredjenjem rezultata prikazanih u tabeli 3. i u tabeli 4. nismo utvrdili postojanje statistički značajne razlike između radioaktivnosti korteksa i medule prilikom primene  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS-a i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH. ( $P > 0,4$ ).

**Diskusija.** — Dinamika opadanja osnovne radioaktivnosti tela, prikazana radioaktivnošću interskapularnog područja približno je ista za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH.

Krivulje radioaktivnosti bubrega za  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS i  $^{99m}\text{Tc}$ -GH se značajno razlikuju po obliku i toku. Maksimalna radioaktivnost pri aplikaciji  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS se registruje 120 minuta nakon injiciranja, a za  $^{99m}\text{Tc}$ -GH je od početka opadajućeg tipa. Ovo se može objasniti sporijom dinamikom izlučivanja DMS-a putem bubrega. Vreme kada treba početi scintigrafiju bubrega kod  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS nije kritično, pošto se približno ista radioaktivnost registruje od 90—150 minuta (tabela 1. i grafikon 1).

Kako se količina  $^{99m}\text{Tc}$ -GH u bubrezima vrlo dinamično menja, ukoliko se žele dobiti komparabilni scintigrami neophodno je započeti scintigrafsko ispitivanje u tačno određeno vreme. Mada je radioaktivnost u bubrezima najveća nakon injiciranja radioobeleživača, ne mogu se dobiti kvalitetni statički scintigrami u to vreme zbog visoke aktivnosti tela. Tek kada osnovna aktivnost tela padne na 65—50 % prvobitne, a to je 60—90 minuta po injiciranju, odnos radioaktivnosti bubrega i okoline postaje dovoljno visok (1,75 : 1 do 2,06 : 1), da bi se mogli dobiti zadovoljavajući scintigrami. Posle ovog vremena radioaktivnost bubrega se vidno smanjuje te se oni relativno loše scintigrafski prikazuju, ako se ne upotrebi znatno veća doza  $^{99m}\text{Tc}$ -GH ili se bitno ne produži vreme skeniranja.

U vreme koje smo ocenili kao optimalno za scintigrafsko ispitivanje bubrega, odnos radioaktivnosti bubrega i osnovne radioaktivnosti tela (predstavljene interskapularnom aktivnošću) je bitno veći prilikom primene  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS nego pri upotrebi  $^{99m}\text{Tc}$ -GH, što znači da je  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS po-

godniji obeleživač za statičku vizualizaciju bubrega na skeneru, a da je  $^{99m}\text{Tc}$ -GH pogodniji za dinamska ispitivanja, putem sekvencijalnog snimanja na gama kameri, obzirom na njegovo brzo izlučivanje kroz bubrege.

Odnos radioaktivnosti korteksa/medula za oba obeleživača, prema našim rezultatima, je približno isti.

#### Summary

#### COMPARATIVE CLINICAL INVESTIGATIONS WITH $^{99m}\text{Tc}$ -DIMERCAPTOSUCCINATE AND $^{99m}\text{Tc}$ -GLUCOHEPTONATE IN STATIC SCANNING OF THE KIDNEY

High-quality static scans of the kidney were obtained by comparative clinical investigation of radiomarker  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS and  $^{99m}\text{Tc}$ -GH in 10 patients.

The study groups included patients with a normal scan finding. Our investigation reveals that the high-quality static scans have been obtained for  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS in the interval from 90—150 minutes and for  $^{99m}\text{Tc}$ -GH from 60—90 minutes after the marker injection.  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS is a more suitable radiomarker for producing static scans on the scanner while  $^{99m}\text{Tc}$ -GH is better for dynamic examinations of the kidney by means of sequential scanning on gamma camera.

#### Literatura

1. Derek E., P. W. Weber, L. V. Remedios: Renal Cortical imaging in 35 patients: superior quality with  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS. *J. Nucl. Med.* 15, 743, 1974.
2. Hirsch H., Bradford W. Y., Jerold M. L.: Clinical experience with  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS, a new renal-imaging agent. *J. Nucl. Med.* 16, 28, 1975.
3. Richard W. A., G. Subramanion, J. G. McAfee, R. J. Blair, F. D. Thomas: Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$  complex for renal imaging. *J. Nucl. Med.* 16, 357, 1973.
4. Vanlić-Razumenić N., Gorkić D, Velimirović D., Albahari S., Skakun-Todorović M., Bezenić J., Perović D.: Novi renalni farmaceutski preparati proizvedeni u Institutu »Boris Kidrič«. *Radiol. Jugosl.* 10, 163, 1976.
5. Vanlić-Razumenić N., D. Gorkić: Studies on Chemical and Biological Properties of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMS a Renal Imaging Agent. *Eur. J. Nucl. Med.* 1, 235, 1976.

Adresa autora: Malešević dr. Milica, Odsek za nuklearnu medicinu, Institut za onkologiju 21204 Sremska Kamenica.

# ercefuryl

## SASTAV:

100 mg NIFUROKSAZIDA

## IDIKACIJE:

- akutne i hronične dijareje
- hronični kolitis
- tiflitis
- poremećaji intestinalne fermentacije
- dijareje poslije upotrebe antibiotika

## KONTRINDIKACIJE:

- alergija prema nitrofuranskim preparatima
- istovremena upotreba alkohola

## DOZIRANJE:

- odrasli i djeca: svakih 6 sati po 2 kapsule
- dojenčad: svakih 6 sati 1 kapsulu istisnuti u kašičicu i pomješati sa vodom

## PAKOVANJE:

30 kapsula

Proizvodi



SARAJEVO

u saradnji sa firmom



# Nitroglicerol<sup>®</sup> retard

## SASTAV:

GLICERILTRINITRAT

## INDIKACIJE:

- angina pectoris
- koronarne ishemije različite etiologije
- postinfarktne stenokardije
- prije očekivanog prekomjernog opterećenja (stresa)

## KONTRINDIKACIJE:

- ne liječeni glaukom
- izražena hipotonija

## DOZIRANJE:

2 puta dnevno 1 kapsula

## PAKOVANJE:

20 kapsula

Proizvodi



SARAJEVO

u saradnji sa firmom



## »VRUĆ FOKUS« HEPATIČNOG SKENA KAO SCINTIGRAFSKI ZNAK SUPRASINUSOIDALNE PORTALNE HIPERTENZIJE

Tadžer I. S., P. Davčev, V. Bogdanova

**Sadržaj:** Pojava »toplog do vrućeg« fokusa na anteriornom skenu jetre sa  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur-koloidom prikaziva se kod tri slučaja sa sindromom Budd-Chiari i kod jednog pacijenta sa kompresijom gornje vene kave od ekspanzivnog medijastinalnog tumora. Većina autora ovu pojavu povezuje sa opstrukcijom gornje vene kave uz simultano očuvani venski odliv krvi preko kolateralna iz cirkumskriptnog areala jetre (pomedju desnog i levog loba), koji verovatno preživljava duži period i fiksira veće količine radiokoloida. Autori proširuju tu koncepciju hipotezom da je ovaj fenomen indirektan skenografski znak suprasinusoidalne portalne hipertenzije. Kod značajnog broja pacijenata sa cirozom jetre primećuje se hiperfiksacija koloida na skenu u zoni levog loba, što se može protumačiti kao znak suprasinusoidalne portalne hipertenzije. Kod pacijenata sa infrasinusoidalnom portalnom hipertenzijom mogućnost homogenog rasporeda koloida izgleda veća.

UDK 616.36-073.75:621.039.85

**Deskriptori:** jetra bolesti, dijagnoza, radioizotopno skeniranje, vena kava inferior, opstrukcija, medijastinalni tumori.

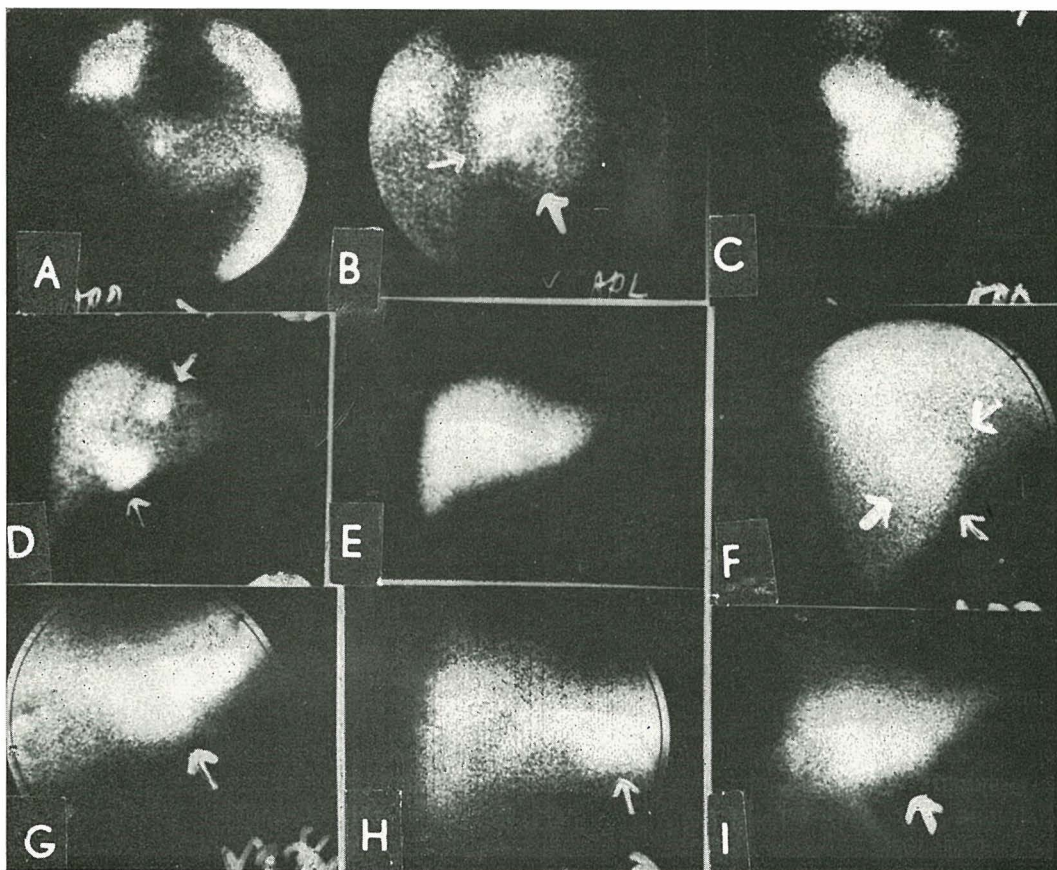
**Radiol. Jugosl.**, 12; 557—560, 1978

**Uvod.** — »Vrući fokus« (»hot spot«) na prednoj strani hepatičnog skena sa radiokoloidom, javlja se kod opstrukcije gornje vene kave (Pasquier, J. et al., 1974, Joyner J. et al., 1972). Nije poznat bliži mehanizam te pojave; od većine autora ističe se da su ovu pojavu opservirali kada opstrukcija gornje šuplje vene koincidira sa očuvanim kolateralama iz jednog interlobarnog areala jetre, koji se na skenu vizualizira kao »topao« do »vruć« fokus. Naš klinički materijal sastoji se od tri slučaja sindroma Budd-«Chiari i jednog slučaja sa medijastinalnim tumorom sa okluzijom vene kave superior kod kojih smo uočili na skenu sa  $^{99m}\text{Tc}$  sulfur-koloidom povećanu, fokalno lokaliziranu fiksaciju. Pobudjeni od ove opservacije iznosimo i jednu hipotetičku pretpostavku: »topao« areal je možda skenografski znak suprasinusoidalne portalne hipertenzije. Hepatične ciroze, naročito posthepatičnog virusnog porekla, često imaju poremećen venski odliv krvi zbog

suprasinusoidalnog otpora. Time fenomen lokalizirane hiperfiksacije koloida može da se traži kod ovih stanja.

**Naši slučajevi.** — Na slici 1 pod B, C i F prikazani su skenovi kod 3 slučaja sa sindromom Budd-Chiari. Pacijenti su skenirani na gammakameri sa 3 mCi Tc-sulfurkoloida 20—30 min. nakon ubrizgavanja u venu cubitalis. Dijagnoza je postavljena pomoću kliničkih, laboratorijskih i radioloških kriterijuma (kavografija). Četvrti pacijent (slika 1 D) je sa Onkološkog instituta sa ekspanzivnim medijastinalnim tumorom i sa tipičnim sindromom okluzije vene kave superior: Stokesova pelerina, radiološki i histološki nalaz. Kod njegovog anteriornog skena medju levog i desnog loba dobro se vizualiziraju dva »vruća« fokusa.

Na slici 1 G i H su skenovi od jednog pacijenta sa malignim melanomom koji je počeo da metastazira nakon hirurške eks-



Sl. 1 — Skenovi jetre u anteriornom položaju sa 3 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -sulphur colloid

1/A — C. H. — intenzivna atrofija desnog lobusa jetre, relativno hiperfiksantni levi lobus, koji se vizualizira na anteriornom skenu kao »topao«. Intenzivna devijacija koloida pulmonalno i lienalno

1/B — H. H. — Budd-Chiari, »topao« fokus u levom režnju medijalno

1/C — S. H. — Budd-Chiari, »vruć fokus« lobi sin. hepatis

1/D — O. A. — Obstructio venae cavae sup. kod pacijenta O. A. sa tumorom medijastinuma. Dva »vruća fokusa« u anteriornom skenu interlobarno

1/E — S. E. — Tromboza venae cavae inferior sa ascitesom i otocima donjih ekstremiteta. Sken jetre je normalan

1/F — S. A. — »topao« interlobaran fokus trokutastog oblika kod pacijentice sa Budd-Chiari-ovom bolešću

1/G i 1/H — K. H. melanoma malign. sa trombozom venae cavae sup.; »vruć« fokus u levog lobusa jetre

1/I — I. E. — Cirrhosis hepatis sa »toplom« fokusom levog lobusa jetre na anteriornom skenu



tirpacije na levoj nadlaktici. Kolekcija pleuralne tečnosti na desnoj strani; dispneičan i cijanotičan sa diskretnom akumulacijom ascitne tekućine, nije dozvolio superiornu kavografiju. Na temelju dobrog prikazivanja ljevog loba, a sa izrazitom hipofiksacijom desnog loba na skenu, mislimo da je posredi verovatno suprasinusoidalna portalna hipertoniija. Sken I I odnosi se na jednog bolesnika sa posthepatičnom cirozom. Prikazan je priličan deo levog loba sa dobrom fiksacijom koloida i istovremenom hipofiksacijom ostalog tkiva. Izgleda da je portalna hipertoniija najverovatno suprasinusoidalnog tipa. Direktan dokaz preko gornje kavografije ili preko konstatacije povećanog »klinastog« (wedged hepatic venous pressure) pritiska u hepatičnoj veni, nisu učinjeni. Na slici I A imamo sken sa cirozom jetre sa brzom evolucijom kod 16 god. devojčice, godinu dana nakon preležanog virusnog hepatita. Ogroman ascit i teška kaheksija dominirali su u kliničkom sindromu. Na skenu desni lob je skoro skenografski nestao, levo je relativno očuvan, očigledna je intenzivna devijacija koloida ne samo u slezini, no i u plućima, I kod ove pacijentice nismo dobili dozvolu za kavografiju. Smatramo da je portalna hipertoniija suprasinusoidalnog tipa sa selektivnim dužim preživljavanjem dela levog loba, koji pokazuje hiperfiksaciju u odnosu na ostalo tkivo vizualizirano na skenu.

Sken na slici I E prikazuje pacijenta sa kompresivnom trombozom vene kave inferior. Brojne kolaterale na površini abdomena, cijanoza donje polovine tela, ascit, otok na dojm ekstremitetima i kavografija pokazuju kompresivnu trombozu donje vene kave od tumorskih metastatskih limfnih paketa (biopsija je potvrdila karcinom). Sken jetre je uredan. Najverovatno portalna hipertoniija suprasinusoidalnog tipa ne postoji.

**Komentar i zaključak.** — Funkcionalna podela portalne hipertenzije na suprasinusoidalnu i infrasinusoidalnu, izgleda, odgo-

vara više scintigrafskom nalazu. Kod prvog slučaja celokupni sinusoidalni sistem je u zastoju. Strukturne promene jetre su intenzivne, veću šansu preživljavanja ima onaj deo jetre koji ima kolateralnu derivaciju krvi. Kod slučajeva sa sindromom Budd-Chiari opisana je i kompenzatorna hipertrofija lobusa kaudatusa, (Meindok, H. e tal., 1976) kada njegova vena komunicira i odvodi krv zaobilazeći hepatičnu venu. Opstrukcija cirkulacije iznad sinusoidalnog sistema jetre je u mnogome odgovorna za portalnu hipertenziju kod ciroze. Regenerisani čvorovi komprimiraju sinusoidne tako da pored sinusoidalnog elementa postoji i suprasinusoidalni otpor (Campbell, Moran, J. 1974). Ovo je slučaj kod polovine cirotičnih pacijenata. Razlog za ove dve grupe portalne hipertenzije je opskuran. Kod pacijenata sa cirozom sa infrasinusoidalnom portalnom hipertenzijom, šansa je veća za homogen raspored koloida, derivacija krvi preko hepatičnih vena nije ometana, staza je ispod sinusoidalnog sistema jetre.

Kod ciroze postoji odredjen odnos medju veličine slezine na skenogramu i stepenu povećanja portalnog venskog pritiska. Postoji mogućnost da dodamo i pojavu »toplog« do »vrućeg« fokusa sa anteriornom skenu kao scintigrafski znak manje ili više izraženog elementa suprasinusoidalne opstrukcije.

#### Summary

#### LIVER »HOT SPOT« AS A SIGN OF SUPRASINUSOIDAL PORTAL HYPERTENSION

Increased uptake of radiocolloid on anterior liver scan in a focal area in three cases of syndrome Budd-Chiari and a case of superior vena cava obstruction are presented. Most reports describe these findings due to venous occlusion which has markedly decreased peripheral uptake and on the other hand an area with increased localized liver uptake which has preserved venous drainage. Authors of this report propose a hypothesis: increased focal uptake on liver scan is a scintigraphic sign of suprasinusoidal portal hypertension; cirrhotic patients present often abnormal areas

of increased uptake on liver scan which may be an element for suprasinusoidal obstruction; scans from cirrhosis with infrasinusoidal portal hypertension have a chance to appear homogenous, because liver outflow is not impaired.

#### References

1. Joyner, J.: Abnormal liver scan (radio-colloid »hot spot«) associated with superior vena caval obstruction. *J. Nucl. Med.* 13: 849—851, 1972.

2. Moran Campbell, E. J.: *Clinical Physiology*, fourth edition 1974, 542—603 Blackwell Scientific Public, Oxford.

3. Pasquier, J., T. Dorta: Hyperfixation of radiocolloid by the liver *J. Nucl. Med.* 15: 725—27, 1974.

4. Meidock, H., B. Langer: Liver scan in Budd-Chiari syndrome. *J. Nucl. Med.* 17: 365—368, 1976.

Adresa autora: Prof. dr. Tadžer I. S., Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, 91000 Skopje.

## KLINIČKI ZNAČAJ SCINTIGRAFIJE JETRE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI HEPATOMEGALIJA U DECE

Kostić K., D. Filipović, V. Obradović

**Sadržaj:** Osobine radiofarmaka obeleženih tehnecijumom, a pre svega  $^{99m}\text{Tc}$ -S-koloida i drugih, omogućuju znatno širu upotrebu radioobeleživača u pedijatriji, posebno za scintigrafiju jetre.

U radu se prezentuju karakteristični scintigrafski snimci dobijeni gama kamerom u dece sa klinički verifikovanom hepatomegalijom različitog uzroka. Iznose se primeri dece obolele od: urođenih poremećaja metabolizma (glikogenoza), hroničnih obolenja (ciroza), kao i malignih tumora i apscesa jetre. Ukazuje se na karakteristike scintigrafskih nalaza i na specifičnosti patologije jetre u dece.

Rezultati ističu značaj scintigrafije jetre u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi hepatomegalija različite etiopatogeneze u dece i ukazuju na objektivnu potrebu za njenom češćom primenom u pedijatriji.

UDK 616.36-007.61-053.3-073.75:621.039.85

**Deskriptori:** deca, jetra bolesti, hepatomegalija, dijagnoza, scintigrafija, dijagnoza diferencijalna.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 561—564, 1978

**Uvod.** — Savremeni radiofarmaci obeleženi tehnecijumom mogu se znatno šire koristiti u pedijatriji (4, 6). Ovo je, podsećamo, rezultat biofizičkih osobina tehnecijuma (1, 2), posebno njegovog kratkog poluživota, te malog ozračivanja pacijenata. Za ispitivanje jetre uopšte, posebno u dece, danas se najviše koriste dva radiofarmaka i to:  $^{99m}\text{Tc}$ -S-koloid, za scintigrafiju, i  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn-HIDA (5, 7), za funkciono ispitivanje jetre i »snimanje« hepatobilijarnog sistema.  $^{99m}\text{Tc}$ -S-koloid je u ispitivanju morfologije jetre praktično potisnuo upotrebu obeleživanih koloida, koji su za to u prošlosti ocenjeni podesnim (radioaktivno koloidno zlato  $^{198}\text{Au}$  i mikroagregati albumina  $^{131}\text{I}$ ). Cilj rada je da ukaže na indikacije i značaj scintigrafije s obzirom na specifičnu patologiju jetre u dece.

**Materijal i metode.** — U radu se prikazuju scintigrami jetre u dece sa klinički verifikovanim hepatomegalijom različitog

uzroka, dobijeni posle i. v. ubrizgavanja 1—2 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -S-koloida. Komplet S-koloida proizveden je u Laboratoriji za radioizotope Instituta za nuklearne nauke »Boris Kidrič« u Vinči, a obeležen je pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata dobijenog iz generatora firme »Mallinckrodt«. »Snimanje« jetre je vršeno posle 30 do 60 minuta od trenutka ubrizgavanja, pomoću gama scintilacione kamere »Searle« Pho/Gamma HP, korišćenjem niskoenergetskog kolimatora paralelnih otvora visoke rezolucije. Polaroid tehnikom dobijeni su snimci u AP (anterio-posteriornom) i DL (dekstro-lateralnom) položaju.

**Naši primeri.** — 1. M. T., muško dete, staro 7 godina, Boluje od prve godine života. Obj: trbuh iznad ravni grudnog koša, jetra uvećana i donjom ivicom prelazi nivo umbilikusa. Glikemija je povremeno snižena ispod 50 mg  $\%$ , a koncentracija laktata u krvi je povišena.

Scintigram prikazuje vrlo veliku jetru bez suspektnih polja hipofiksacije ili »hladnih« polja. U »senci« jetre se vidi i uvećana slezina, koja intenzivnije od jetre i ravnomerno vezuje radiokoloid — dg.: Glycogenosis (sl. 1).

2. E. H., žensko dete, staro 12 godina. Duže vremena prisutni malaksalost, ano-

reksija, subfebrilnost i otok trbuha. Ranije prebolela infektivni hepatitis. Obj: jetra i slezina uvećani i prelaze rebarne lukove za 3 odnosno 2 cm. Povišen bilirubin u serumu i izrazita hiperglobulinemija (gama 24,7%). HBsAg u krvi negativan.

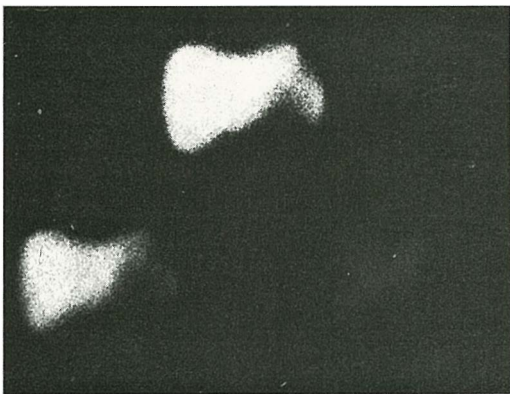
Scintigram prikazuje uvećanu jetru sa umereno neravnomernom distribucijom



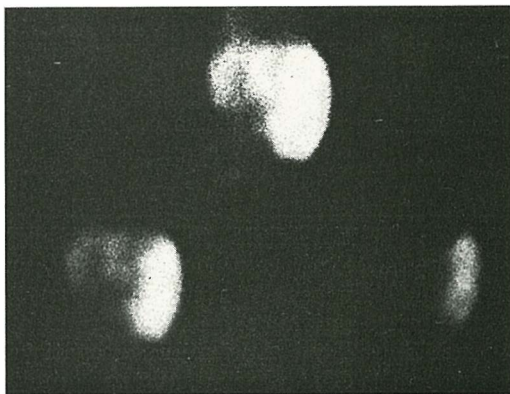
Sl. 1 — Velika jetra. Uvećana slezina intenzivnije vezuje radiokoloid od tkiva jetre  
Fig. 1 — Anterior view. Large liver. Enlarged spleen with more intensive radiocolloid uptake than the liver. (Glycogenosis)



Sl. 3 — »Hladno polje« u uvećanoj jetri. Velika slezina  
Fig. 3 — Anterior view. Enlarged liver with »cold area«. Large spleen. (Hepatoblastoma)



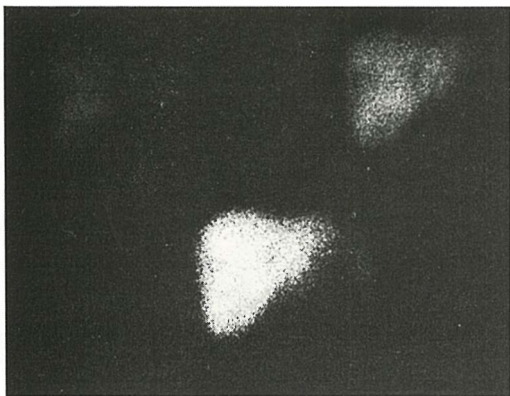
Sl. 2 — Uvećana jetra i lako povećana slezina. Neravnomerna raspodela radiokoloida je umereno izražena  
Fig. 2 — Anterior view. Enlarged liver and slightly enlarged spleen. Non-uniform liver colloid distribution. (Cirrhosis hepatis)



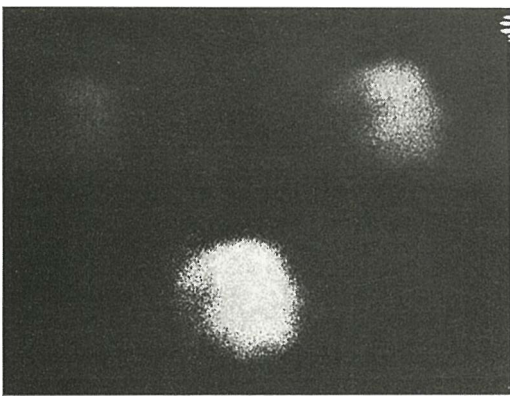
Sl. 4 — Polje hipofiksacije u gornjem delu jetre, pozadi  
Fig. 4 — Right lateral view. Area of decreased uptake in the upper liver part, posterior. (Hepatoplastoma)

radioobeleživača. Na scintigramu se raspoznaje i lako uvećana slezina — dg.: Cirrhosis hepatis (sl. 2).

3. N. S., muško dete, staro 3 godine. Pogoršanje opšteg stanja, povišena temperatura i bol u trbuhu. Obj. uvećani jetra i slezina. Hiperbilirubinemija, povišena alkalna fosfataza i visok alfafetoprotein. LP<sub>x</sub> pozitivan.



Sl. 5 — Nepravilno ocrтана spoljna ivica jetre sa poljem hipofiksacije  
Fig. 5 — Anterior view. Irregularly outlined lateral liver margin and hypofixation area. (Abscessus hepatis)



Sl. 6 — »Hladno polje« na nivou zadnje ivice jetre  
Fig. 6 — Right lateral view. Focal defect at the posterior liver margin. (Abscessus hepatis)

Scintigram u AP položaju pokazuje »hladno« polje u medijalnom delu desnog i levog lobusa uvećane jetre (sl. 3), koje je na DL scintigramu locirano posteriorno (sl. 4). Na scintigramu se ocrтava i velika slezina — dg.: Hepatoblastoma (Metastasis pulmonum).

4. R. F., muško dete, staro 12 godina. Sedam dana posle apendektomije povišena temperatura. Obj. septično stanje, ascites i otoci na nogama. SE 105/150, L 20.000, hemokulturom izolovan stafilokok, sniženi činioci pretrombinskog kompleksa, alkalna fosfataza 36 jed. (King).

Scintigram\* u AP položaju prikazuje jako uvećanu jetru sa »hladnim« poljem u lateralnom delu desnog režnja (sl. 5). Na DL scintigramu je »hladno« polje posteriorno locirano (sl. 6) — dg.: Abscessus hepatis, anemia.

**Diskusija.** — S obzirom da je ispitivanjem obuhvaćena mala i odabrana grupa dece sa difuznim, urođenim obolenjem jetre (glikogenoza) i stečenim (ciroza), kao i cirkumskriptnim promenama, primarnim malignim tumorom i apscesom u jetri, nije moguća detaljnija analiza prikazanih scintigrafskih slika. Prisustvo »hladnog« polja, zbog njegove nespecificnosti, iziskuje dopunska radioizotopska (3) i druga ispitivanja, kako u odraslih tako i u dece. Na osnovu naših rezultata proizlazi da urođjene infiltrativne bolesti jetre imaju karakterističnu scintigrafsku sliku, koja se razlikuje od scintigrama difuznih obolenja jetre druge etiopatogeneze. Dobijeni scintigrafski nalazi pomogli su kliničaru u dijagnostičkom postupku utvrđivanja uzroka bolesti jetre.

U odraslih i starijih osoba, scintigrafija se najčešće koristi da eventualno dokaže ili otkloni sumnju na prisustvo primarnih ili sekundarnih tumora jetre. U dece poznato je, ovi tumori su znatno redji.

U njih su često hepatomegalije zbog difuznih, posebno urođenih obolenja, kao i

\* Scintigram je urađjen posle i. v. ubrizgavanja radioaktivnog koloidnog zlata <sup>198</sup>Au.

fokalnih kongenitalnih i drugih (benignih) promena. Iz iznetog proizilaze i indikacije za scintigrafiju jetre u dece. Dodali bismo i potrebu morfološkog ispitivanja jetre u septičnim stanjima nepoznate etiologije, kao i tzv. urgentnoj nuklearnoj medicini posle traume grudnog koša ili abdomena.

**Zaključak.** — Dobijeni rezultati ističu značaj scintigrafije jetre u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi hepatomegalija različite etiopatogeneze u dece i ukazuju na objektivnu potrebu za njenom češćom i širom primenom u pedijatriji.

#### Summary

#### CLINICAL SIGNIFICANCE OF LIVER SCINTIGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEPATOMEGALY IN CHILDREN

The characteristics of radiopharmaceuticals labelled by technetium, first of all  $^{99m}\text{Tc}$ -S-colloid and others, enable much wider use of radioactive markers in pediatrics, especially for liver scintigraphy.

The paper presents characteristic pictures obtained by the gamma camera in children with clinically verified hepatomegaly, who suffer from: congenital metabolic disorders (glycogenosis), chronic illnesses (cirrhosis), malignant tumors and liver abscesses. The characteristics of scintigraphic views are shown as well as specificities of liver pathology in children.

Te results underline the importance of liver scintigraphy in diagnosis and differential diagnosis of hepatomegaly in children and indicate the objective need for its more frequent use in pediatrics.

#### Literatura

1. Alderson P. O., K. A. Krohn and M. J. Welch: Radiopharmaceuticals, Gottschalk A. and E. J. Potchen, Diagnostic nuclear medicine Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1976, 26.
2. Andrews J. T. and M. J. Milne: Nuclear Medicine, Clinical and Technological Bases, London, John Wiley and Sons, 1977, p. 29.
3. Handmarker H. and R. E. O'Mara: Gallium Imaging in Pediatrics, J. Nucl. Med., 18, 1057, 1977.
4. Kostić K.: Use of Technetium in Diagnosis of Liver and other Gastrointestinal Diseases, Radiol. Jugosl. 11, 377, 1977.
5. Ryan J., M. Cooper, M. Loberg, E. Harvey and S. Sikorski: Technetium-99m-Labeled N - (2,6 - Dimethylphenylcarbonylmethyl) Iminodiacetic Acid ( $\text{Tc-}^{99m}\text{HIDA}$ ): A New Radiopharmaceutical for Hepatobiliary Imaging Studies, J. Nucl. Med., 18, 995, 1977.
6. Treves S. and R. P. Spencer: Liver and Spleen Scintigraphy in Children, Seminars Nuclear Med., 3, 55, 1973.
7. Wistov B., G. Subramanian, R. Van Heertum, R. Henderson, G. Gagne, R. Hall and J. McAfee: An Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled Hepatobiliary Agent, J. Nucl. Med., 18, 455, 1977.

Adresa autora: Dr. Kosta Kostić, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 11000 Beograd, ul. Dr. Subotića 9.

## OTKRIVANJE MECKELOVOG DIVERTIKULUMA U DECE U TOKU INTESTINALNIH HEMORAGIJA NEPOZNATOG POREKLA POMOĆU $^{99m}\text{Tc}$ -PERTEHNETATA

Kostić K., I. Bešević, V. Bošnjaković, S. Cvetanović, V. Obradović

**Sadržaj:** Uzrok intestinalnih hemoragija u dece veoma je teško utvrditi i često ostaje nepoznat.

U radu se prikazuju sekvencijalni scintigrafski snimci abdomena u dvoje dece, dobijeni gama kamerom posle ubrizgavanja  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetata. Na osnovu nalaza karakterističnih »toplih polja«, posumnjalo se na prisustvo Meckelovih divertikuluma, od kojih je jedan bio atipične lokacije. Nalazi su potvrđeni u toku hirurške intervencije koja je sledila.

Dobijeni rezultati ukazuju ne samo na mogućnost preoperativnog scintigrafskog otkrivanja Meckelovog divertikuluma, već i određivanje njegove lokacije, što je od posebne važnosti za hirurga. Ovo je naročito značajno u dece, kod koje Meckelov divertikulum može biti uzrok velikog gubitka krvi ili hronične anemije.

UDK 616.34-005.1+616.344-007.64-053.3073.75:621.039.85

**Deskriptori:** deca, abdomen, krvarenje, Meckelov divertikel, dijagnoza, scintigrafija.

**Radiol. Iugosl.**, 12; 565—567, 1978

**Uvod.** — U dece je veoma teško utvrditi uzrok intestinalnih hemoragija i on često ostaje nepoznat. Jedan od najčešćih uzroka je Meckelov divertikulum. Heterotopija želučane sluznice pri bazi divertikuluma može usloviti razvoj peptičkog ulkusa. Krvarenja do kojih dolazi su okultna ili obilna, često recidiviraju i mogu dovesti do akutne ili hronične anemije različitog intenziteta. Do pre nekoliko godina, dijagnoza Meckelovog divertikuluma samo izuzetno se mogla postaviti pre hirurške intervencije. U novije vreme zbog heterotopije želučane sluznice u divertikulumu i njene afinitete za  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat, scintigrafija abdomena otvara nove perspektive za blagovremenu preoperativnu dijagnozu (2, 4, 6, 7, 8).

U radu se prikazuju scintigrafski snimci abdomena dvoje dece sa intestinalnom hemoragijom, na osnovu kojih se, zbog nalaza karakterističnog fokalnog nakupljanja radioaktivnosti, posumnjalo na prisustvo

Meckelovog divertikuluma, što je potvrđeno u toku hirurške intervencije koja je sledila.

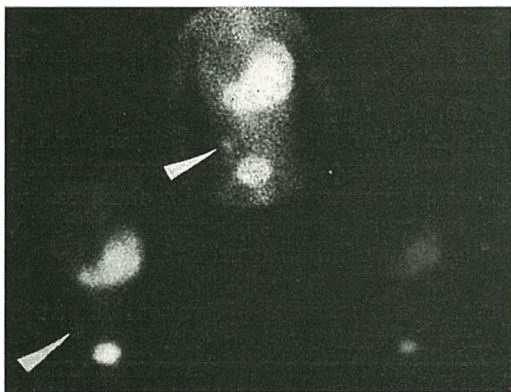
Naš cilj je da ukažemo na značaj scintigrafske dijagnostike Meckelovog divertikuluma, odnosno heterotopije sluznice želuca u dece i utvrđivanja njihove lokacije, što je od posebne važnosti za hirurga.

**Materijal i metode.** — Svakom detetu je ubrizgano po 150  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  t. t.  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetata dobijenog iz generatora firme »Mallinckrodt«. Posle 15, 30, 45 i 60 minuta, uradjeni su scintigrafski snimci u AP (anterio-posteriornom) položaju, pomoću gama scintilacione kamere »Searle« Pho/Gamma HP, korišćenjem nisko-energetskog kolimatora paralelnih otvora visoke rezolucije.

**Naši primeri.** — 1. D, S., muško dete, staro 12 meseci. Primljeno zbog kašaste stolice sa dosta sveže krvi. Lab. rez.: Hgb

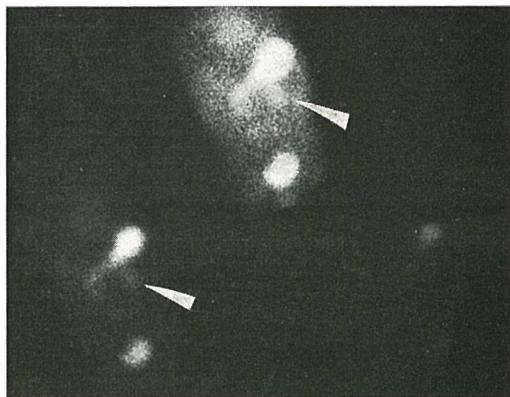
7,15 ‰, Er. 3.850.000 i hematokrit 24,9 ‰. Irigografijom i rektosigmoidoskopijom nisu nadjeni znaci polipoze creva ni patološke promene na sluznici rektuma i sigme. Zbog obilnog krvarenja i sumnje na Meckelov divertikulum, postavljena je indikacija za eksplorativnu laparotomiju. U medjuvremenu, uradjena scintigrafija abdomena pokazala je »toplu tačku«, tipično lociranu paraumbilikalno desno (sl. 1). U toku hirurške intervencije nadjen je i odstranjen Meckelov divertikulum uobičajene lokacije.

2. M. T., muško dete, staro 20 meseci. Primljeno zbog recidivirajućeg intestinalnog krvarenja. Krv u stolici prvi put primećena u šestom mesecu života, a potom još tri puta. Lab. rez.: Hgb 8,30 g ‰, Er. 3.800.000, Le 8.000 i hematokrit 25,8 ‰. S obzirom na pojavu bezbolnog krvarenja iz digestivnog trakta koje se javljalo u epizodama i negativne rtg nalaze, posumnjalo se na Meckelov divertikulum. Scintigrafija



Slika 1 —  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat abdominalni scintigram. »Topla tačka« paraumbilikalno, sa desne strane (pokazana strelicom). Hirurškom intervencijom nadjen i odstranjen Meckelov divertikulum. Na scintigramu se još raspoznaju konture želuca (gore) i mokraćne bešike (dole)

Fig. 1 —  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate abdominal image. »Hot spot« paraumbilically, right (shown by arrow). Meckel's diverticulum found and removed at surgery. Stomach (up) and bladder (down) are visualized



Slika 2 —  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat abdominalni scintigram. »Toplo polje« ispod želuca, levo (pokazano strelicom). U toku hirurške intervencije nadjen je Meckelov divertikulum vrhom priraslicama srastao za omentum koji ga je povukao naviše, što je uzrok njegove atipične lokacije na scintigrafskoj slici. Na scintigramu se još raspoznaju konture želuca (gore) i mokraćne bešike (dole)

Fig. 2 —  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate abdominal image. »Hot spot« under the stomach, left (shown by arrow). At surgery, Meckel's diverticulum was found which grew together with the omentum and was pulled up by it, this being the cause of its non-typical location. Stomach (up) and bladder (down) are visualized

abdomena je pokazala »toplo polje« koje je moglo odgovarati heterotopiji želudačne sluznice, odnosno Meckelovom divertikulumu (sl. 2). U toku hirurške intervencije nadjen je na ileumu, oko 25 cm od cekuma, Meckelov divertikulum vrhom priraslicama srastao za omentum, koji ga je povukao naviše.

**Diskusija.** — Meckelov divertikulum je čest uzrok intestinalnih krvarenja, naročito u dece i mlađih osoba. Nalazi se kod približno 2 ‰ stanovništva (1), 80 ‰ komplikacija zbog njegovog prisustva ispoljava se do 20 godina života, polovina u dobu od 2 do 15 godina i često su u odojčadi (9). Krvarenja se ponavljaju, te se zbog svoje učestalosti mogu smatrati znakom a ne komplikacijom bolesti. Izazvana su širenjem peptičke grizlice koja se može nalaziti na sluznici divertikuluma ili susjednog



delu tankog creva. S obzirom na teškoće u utvrđivanju uzroka crevnih krvarenja, razumljivo je interesovanje koje je pobudila scintigrafija abdomena posle ubrizgavanja  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata, jer preoperativno može otkriti prisustvo Meckelovog divertikuluma, te uzrok krvarenja. Naime, sposobnost vezivanja  $^{99m}\text{Tc}$ -pertehnetata za sluznicu želuca zadržava se i u slučaju njene heterotopije. Prema tome, najvažniji uslov za otkrivanje ovih divertikuluma je prisustvo funkciono očuvane želudačne sluznice koja se, zbog akumulacije radioobeleživača, ocrta kao fokalno povećanje radioaktivnosti (»toplo polje«, »topla tačka«). Heterotopija želudačne sluznice je ponekad uočljiva na dva ili više mesta. Medjutim, potrebno je imati u vidu i pojavu »lažno pozitivnih« (3) i naročito »lažno negativnih« (5) scintigrafskih nalaza, čija učestalost može iznositi i do 50 %. I pored često spektakularnih rezultata, neophodna su dalja ispitivanja za potpuniju procenu kliničkog značaja ove radioizotopske metode, s obzirom da su druge standardne dijagnostičke metode retko uspešne u otkrivanju Meckelovog divertikuluma.

**Zaključak.** — Dobijeni rezultati ukazuju ne samo na mogućnost preoperativnog scintigrafskog otkrivanja Meckelovog divertikuluma, već i određivanje njegove lokacije, što je od posebne važnosti za hirurga. Ovo je naročito značajno u dece, u kojih Meckelov divertikulum može prouzrokovati veliki gubitak krvi ili hroničnu anemiju.

#### Summary

#### DIAGNOSIS OF MECKEL'S DIVERTICULUM IN CHILDREN DURING INTESTINAL HEMORRHAGES OF UNKNOWN ORIGIN BY $^{99m}\text{Tc}$ -PERTECHNETATE SCINTIGRAPHY

It is very difficult to explore the cause of intestinal hemorrhages in children and for that reason it frequently remains unknown.

The paper shows two children's sequential abdomen views obtained by the gamma camera after  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate injection. On

the basis of characteristic »hot spots« findings, Meckel's diverticulum was suspected, one of which was not typically located. The findings were confirmed in the course of subsequent surgical intervention.

The results obtained indicate not only the possibility of Meckel's diverticulum pre-surgery scintigraphic detection but also its location, the latter being of great importance to the surgeon. This is especially important with children, since Meckel's diverticulum might be cause of large blood loss or chronic anaemia.

#### Literatura

1. Andrews J. T. and M. J. Milne: The Gastrointestinal Tract in Nuclear Medicine — Clinical and Technological Bases, John Wiley and Sons, New York, 1977, p. 138.
2. Berquist T., N. Nolan, D. Stephens and H. Carlson: Specificity of  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate in Scintigraphic Diagnosis of Meckel's Diverticulum: Review of 100 Cases, J. Nucl. Med. 17, 465, 1976.
3. Bradley R. and S. Youssef: »False Positive« Scan for Meckel's Diverticulum, J. Pediatr., 87, 239, 1975.
4. Colbert P. M.: Problems with Radioisotope Scan for Meckel's Diverticulum, N. Engl. J. Med., 291, 530, 1974.
5. Cooper M.: Diagnosis of Meckel's Diverticulum by  $^{99m}\text{Tc}$ -Sodium Pertechnetate Scan, J. A. M. A., 235, 1471, 1976.
6. Duszynski D. O., T. C. Jewett and J. E. Allen:  $\text{Tc}^{99m}$  Na Pertechnetate Scanning of The Abdomen with Particular Reference to Small Bowel Pathology, Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med., 113, 258, 1971.
7. Ho J. and K. Konieczny:  $^{99m}\text{Tc}$ -Sodium Pertechnetate Scan: Aid in Evaluation of Gastrointestinal Bleeding, Pediatrics, 56, 34, 1975.
8. Jaros R., A. Scussheim and L. Levy: Preoperative Diagnosis of Bleeding Meckel's Diverticulum utilizing Technetium- $^{99m}$  Pertechnetate Scinti-Imaging, J. Pediatr., 82, 45, 1973.
9. Racht J., A. Busson: Maladie de l'intestin, Racht J., A. Busson et Ch. Debrey, Editions Médicales Flammarion, Paris, 1954, 695.

Adresa autora: Dr. Kosta Kostić, Laboratorija za primenu radioaktivnih izotopa u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 11000 Beograd, ul. Dr. Subotića 9.

ACADEMISCH ZIEKENHUIS — VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL —  
BELGIUM

**USEFULNESS OF THE DYNAMIC PHASE OF THE ISOTOPIC  
PHLEBOGRAPHY WITH  $^{99m}\text{Tc}$ -FIBRINOGEN**

Jonckheer M. H.

The labeling of fibrinogen with  $^{99m}\text{Tc}$  offers the advantages of being a good vascular tracer and also to deposit into thrombi. The energy of  $^{99m}\text{Tc}$  enables one to visualise the deep veins of the legs and of the lower abdomen, two hours after a single intravenous injection into an antecubital vein.

Because this atraumatic procedure yields excellent diagnostic information, it is now routinely used in our hospital.

One of the drawbacks of the method is that hot spots due to venous ectasies and also at venous junctions, can falsely be mi-

staken for active deposits of fibrinogen into thrombi.

We systematically complete the examinations by placing our large field of view  $\gamma$  camera on the upper thigh / low abdomen region and registering the evolution of the radioactivity during the first two minutes after the antecubital injection.

Data processing of regions of interest allows us to differentiate false positive hot spots from regions where  $^{99m}\text{Tc}$ -fibrinogen accumulates. The diagnostic yield is thus enhanced.

Ancillary arterial pathology can eventually also be detected by this method.

INSTITUTE FOR NUCLEAR MEDICINE  
DERMATOLOGICAL DEPARTMENT  
WILHELMINENSPITAL, VIENNA  
LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE FOR CLINICAL  
ENDOCRINOLOGY AND NUCLEAR MEDICINE,  
VIENNA — AUSTRIA

**NUCLEAR-MEDICAL DIAGNOSIS AND FREQUENCY OF  
PULMONARY EMBOLISM IN LEG AND PELVIC VEIN  
THROMBOSES**

Mostbeck A., H. Partsch, H. Köhn, B. König

Since 1972 we have been using mainly nuclear-medical procedures to diagnose venous thromboses at a large hospital. For the diagnosis of leg vein thromboses we used the  $^{131}\text{I}$  fibrinogen uptake test in more than 1400 patients. For the diagnosis of pelvic vein thromboses we performed an isotopic phlebography in about 600 patients. This population of patients raised the questions of the best method for diagnosing pulmonary embolism and of its frequency in leg and pelvic vein thromboses.

The perfusion scintigraphy is a sensitive procedure for the demonstration of perfusion defects, but its specificity for embolism is very low. Pathological perfusion scans were found in 69% of 215 evaluated patients with thromboses, but also in 43% of 109 patients without thromboses.

An attempt can be made to increase the specificity of perfusion scintigraphy for embolism: about 80% of embolism display multiple lobar or segmental areas of perfusion lesions, but about another 20% of

embolism are hidden in non-segmental areas of perfusion defects.

The combined consideration of clinical signs, X-ray and ECG can increase the specificity for embolism — although in a very subjective manner. Patients with thromboses ( $n = 149$ ) have perfusion defects with high probability of embolism in 54%, patients without leg or pelvic vein thromboses ( $n = 94$ ) in only 11%.

Areas of perfusion defects with a high probability of embolism are found in 35% of calf vein thromboses, in 57% with thigh involvement and in 70% with pelvic involvement. The incidence of pulmonary embolism in leg and pelvic venous thromboses agrees both with the results of other nuclear-medical studies (Hör, Browse) and with those of pathoanatomical findings.

Follow up studies can also be used for the differentiation: in the course of two weeks, the scan changes in 62% of embolism (mainly towards normalization), and only occasionally in patients without embolism.

The specificity can only be increased reliably by the additional use of ventilation scintigraphy. We must expect a »mismatch« of perfusion and ventilation in embolism, and a »matched« or concordant disturbance in non-embolism.

$^{133}\text{Xenon}$  (half-life 5,3 days, energy 81 KeV) and  $^{81\text{m}}\text{Krypton}$  ( $T/2$  13 seconds, 190 KeV) can be used for ventilation scintigraphy. With  $^{133}\text{Xenon}$ , the regional activity is proportional to the regional ventilation after a single breath with subsequent apnoea, so the cooperation of the patients is the most important prerequisite. With  $^{81\text{m}}\text{Krypton}$ , the regional activity with normal respiration corresponds to the regional ventilation, so the cooperation of the patients is not necessary.

The following results of combined perfusion-ventilation examinations were obtained: embolism are found in 52% of leg and pelvic vein thromboses ( $n = 50$ ), while the false positive results have dropped to 4%. The good correlation of the combined perfusion-ventilation examination with angiography of the pulmonary artery and the final clinical diagnosis is confirmed in the literature.

A not inconsiderable proportion of pulmonary embolism is clinically silent.

To summarize, it can be said that combined perfusion-ventilation scintigraphy is a sensitive and specific, non-invasive procedure for the diagnosis of pulmonary embolism.

INSTITUT ZA PATOFIZIOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU  
I ORTOPEDSKA KLINIKA, SKOPJE

### DIJAGNOSTIČKA VREDNOST RADIOFIBRINOGENSKOG TESTA KOD PACIJENATA SA TOTALNIM I SUBTOTALNIM ENDOPROTEZAMA

Georgievska B., Lj. Serafimov

Ispitivanja su vršena obeleženim  $^{131}\text{J}$  »Kabi« ljudski fibrinogenom. Fibrinogen smo markirali po modificiranoj metodi McFarlane-a. Tiroidnu žlezdu smo zaštitili

sa 180 mg KJ, a zatim davali intravenozno  $^{131}\text{J}$  fibrinogen.

Površinska merenja smo vršili iznad srca i nad donjim ekstremitetima, istog dana

nakon ubrizgavanja i još nekoliko puta u toku 7—15 dana.

Ispitali smo 34 pacijenata od kojih 30 sa endoprotezama a 4 su nam služila kao kontrole.

Starost pacijenata je od 25—82 godina. Kontrolni pacijenti su bili nešto mlađji, 25—53 godina, dok su drugi od 41—82 godina.

S obzirom da je zahvat vršen na donjim ekstremitetima, hteli smo videti vrednost metode kod ovih pacijenata.

Pacijente smo podelili u dve grupe: prvu gde smo merenja vršili prvog ili drugog dana nakon operacije i drugu grupu gde su merenja vršena nakon trećeg dana operacije.

Kod prve grupe, koja broji 19 pacijenta, kod većeg broja slučajeva, procent aktivnosti nad operisanom ekstremitetu je znatno veći ne samo u zoni zahvata, već i po dužini nadkolenice. Kod 9 pacijenata razlike je bilo i nad podkolenici. Ta razlika je bila velika kod 5 pacijenata. Od ovih 9 pacijenata, samo 3 su imala bolove u donjim ekstremitetima. Kod ovih povećana aktivnost u ekstremitetima javljala se ranije nego subjektivni znaci. Jedan pacijent sa povećanom aktivnosti u donjim ekstremitetima, u odsustvu subjektivnih znakova, dobio je infarkt.

Drugu grupu sačinjavaju 11 pacijenata, samo kod 4 pacijenata je bilo razlike u aktivnosti i to u glavnom u zoni zahvata.

Analizom rezultata, zaključili smo da se metoda može prihvatiti i kod ovih pacijenata. Njom se može detektirati početna tromboza mnogo ranije nego kliničkim pregledom. Metodu treba koristiti odmah nakon operacije, jer je njena dijagnostička vrednost u tom periodu veća.

#### DAGNOSTIC VALUE OF RADIOFIBRINOGEN TEST IN THE PATIENTS WITH TOTAL AND SUBTOTAL ENDOPROSTHESIS

Investigation are made with labeled <sup>131</sup>I »Kabi« human fibrinogen. We labeled fibrinogen by McFarlane modifying method. The thyroid gland was protected with 180 mg KI and afterward was administered i. v. <sup>131</sup>I fibrinogen.

The surface measurements were performed on the heart and lower extremities, the same day after administration, and than several times in the course of 7—15 days.

We investigated 34 patients in which group 30 with endoprosthesis, and 4 patients we used as control.

The age of the patients is from 25—82. The control patients are from 25—53 years old, whereas with endoprosthesis from 41—82.

Considering the surgery done on lower extremities, our purpose was to investigate the value of the method in these patients.

We divided the patients in two groups—first where measurements were done first or second day after surgery, and second group measuring after third day after surgery.

In the first group with 19 patients percentage of activity on the extremity with surgery was considerably higher in most of the cases, not only locally but along above the knee. In 9 patients the difference was bellow the knee, and in 5 patients was considerably high. From 9 patients, only 3 had pain in the legs. In this case higher activity appears prior to subjective symptoms. One of the patients with such activity had infarct, where the subjective symptoms were absent.

In the second group with 11 patients only in 4 the difference in activity appeared, mainly in the surgery area.

From the result analysis, we came to the conclusion that this method could be applied also in these patients. It is possible to detect initial thrombosis much earlier than with clinical examination.

The diagnostic value of the method is greatest when applied immediately after surgery.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU  
 KLINIČKA BOLNICA »BRAĆA dr SOBOL«  
 ZAVOD ZA FIZIKU I KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI  
 MEDICINSKOG FAKULTETA, RIJEKA

## DIJAGNOSTIKA IDIOPATSKE PLUĆNE HEMOSIDEROZE ERITROCITIMA OBILJEŽENIM $^{51}\text{Cr}$

Burić A., V. Švarcer, N. Krpan

U djeteta s vrlo izraženom anemijom i sumnjom na idiopatsku plućnu hemosiderozu određivana je duljina života eritrocita obilježenih  $^{51}\text{Cr}$ . U istog je bolesnika učinjena i serija vanjskih mjerenja iznad dva područja pluća, kao i scintigram pluća obilježenim eritrocitima. Nadjen je skraćeni život eritrocita i nakupljanja aktivnosti u plućima, što je bilo vizualizirano scintigramom pluća.

Ovakvi rezultati s vrlo visokom sigurnošću upućuju na idiopatsku plućnu hemosiderozu.

## DIAGNOSTICS OF IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS BY $^{51}\text{Cr}$ LABELLED RED-BLOOD-CELLS

$^{51}\text{Cr}$  labelled red-blood-cells survival studies were performed in a child with severe anemia and suspicion of idiopathic pulmonary hemosiderosis. Serial external measurements over two areas of the lungs in one month period were performed on the same patient. Lung scintigram was performed with the same activity. The diminished lifespan of red blood cells and considerable accumulation of the lungs were found. The activity has been visualized by lung scintigram. The results with high probability point towards the idiopathic pulmonary hemosiderosis.

INSTITUTIO DI MEDICINA NUCLEARE  
 UNIVERSITA' CATTOLICA SACRO CUORE, ROMA — ITALY

## $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA BREAST SCINTIGRAPHY: ITS REAL DIAGNOSTIC ROLE

De Rossi G., C. L. Maini, A. Catino

Our study was performed on 83 subjects with various breast diseases: biopsy or surgery always provided histologic diagnosis. The research was completed with a control group of 47 cases with no breast pathology, who needed however  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA brain scanning. The scintigraphic method was as follows: 8 mCi  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA was injected i. v. and breast imaging begun 30 min later using a  $11.5 \times 0.5$  in crystal Anger scintillation camera with a high resolution parallel hole, 140 KeV collimator in both lateral positions, repeating then the scan 2 h after injection. Cranio-caudal view utilizing a pin-hole collimator, was only seldom performed because of the too

long exposure time (30—40 min) required and the uncomfortable positioning of the patient. For better scintigraphic results a support was placed under the breast to achieve a flat distribution of tissue and a lead sheeting over the upper chest and opposite breast in order to decrease background activity. Data were always stored on magnetic tape for later processing by an image analysis system. The examination was completed with scintigraphy on a 5 inch head ractilinear scanner with low-energy focusing collimator and 85—100 cm/min scanning speed, in some selected cases. No increased uptake as found in solitary cysts (10 cases) and in fibrocystic

disease (35 cases) as well as in normal subjects and benign tumours (9 cases) but one fibrocanalicular adenoma with a faint area of increased activity corresponding however to an equivocal biopsy result questionable for proliferative histologic findings. All the malignant tumours (29 cases) showed no false-negative scanning. The same 83 subjects were simultaneously studied with xeromammography and 30 false-positive findings (36%) were obtained. We then performed a comparative study of literature results of scintigraphy, mammography, xeroradiography and thermogra-

phy and proved that we were quite right: no diagnostic tool was as sensitive as  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA scanning.

In spite of these so encouraging data, we however feel that to replace radiological methods, the high sensitivity of the simple, non expensive and non invasive breast scanning must be confirmed by further and larger clinical researches: until then it can play a really important role in the differential diagnosis of breast lesions with equivocal radiological features, avoiding unnecessary surgical procedures for many patients.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

### SCINTIGRAFIJA SLEZENE POMOĆU ERITROCITA OBILJEŽENIH S $^{99m}\text{Tc}$

Ugarković B., M. Poropat, M. Vlatković, D. Ivančević

Uspoređivali smo scintigrame slezene dobivene pomoću denaturiranih eritrocita obilježenih s  $^{99m}\text{Tc}$  ili  $^{51}\text{Cr}$ , kao i scintigrame učinjene s  $^{99m}\text{Tc}$  radiokoloidom.

Osobito smo se osvrnuli na postupak obilježavanja eritrocita s  $^{99m}\text{Tc}$  po metodi Smith-a i Richardson-a pomoću gotovog pripravka. Kontrolirali smo postotak obilježenih eritrocita i pomoću krvnih uzoraka pratili njihovo nestajanje iz krvnog optoka. Scintigrafija slezene s  $^{99m}\text{Tc}$  radiokoloidom prikladna je za brzu morfološku ocjenu slezene (ruptura). Za ocjenu veličine slezene trebalo bi koristiti metode s oštećenim i obilježenim eritrocitima. Obilježavanje s  $^{99m}\text{Tc}$  ima prednost pred  $^{51}\text{Cr}$  zbog kvalitetnijih scintigrama i manje radijacijske doze.

### SCINTIGRAPHY OF THE SPLEEN BY $^{99m}\text{Tc}$ LABELLED ERYTHROCYTES

We have compared scintillation images of the spleen obtained by using altered erythrocytes labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  or  $^{51}\text{Cr}$  and images made with  $^{99m}\text{Tc}$  radiocolloid.

Particular attention was paid to the technique of  $^{99m}\text{Tc}$  labelling of red cells after the method of Smith and Richardson using prepared reagents in a »kit« form. We checked the percentage of labelled erythrocytes, and by means of blood samples followed their disappearance from the blood circulation. Splenic imaging with  $^{99m}\text{Tc}$  radiocolloid is suitable for a quick morphological assessment of the spleen (ruptures). In determining the size of the spleen, methods with damaged and labelled red cells are recommended. The advantage of  $^{99m}\text{Tc}$  labelling over  $^{51}\text{Cr}$  lies in the fact that it produces images of a higher quality and gives lower radiation doses to the patient.

INSTITUT ZA PATOFIZIOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU  
MEDICINSKI FAKULTET, SKOPJEINCIDENTNOST SPLENOMEGALIJE KOD BOLESNIKA  
SA TIREOTOKSIKOZOM

Korubin-Dolgova V., V. Bogdanova

Tireotoksikoza, kao autoimuna bolest, praćena je generaliziranom limfoidnom infiltracijom i hiperplazijom dok je nalaz splenomegalije znatno redji. S obzirom da ovo kliničko zapažanje o splenomegaliji nije dosada bilo predmet posebnog ispitivanja, a s druge strane znajući da se klinički signifikantna splenomegalija ne može uvek ustanoviti rutinskim fizikalnim pregledom, pokušali smo da primenjujući objektivnu metodu za procenu veličine slezene ustanovimo kolika je signifikantnost kliničkog zapažanja splenomegalije kod bolesnika sa tireotoksikozom.

Veličina slezene pomoću skenografije određena je kod 14 kontrolna ispitanika i 16 bolesnika sa tireotoksikozom. Starost i pol bolesnika su bili približno isti. Skenovanje slezene vršeno je sa 3 mC  $^{99m}\text{Tc}$  sulfur koloidom i gama kamerom sa »high resolution parallel hole« kolimatorom. Veličina slezene je procenjivana preko površine u PLO položaju bolesnika. Površina je određivana planimetrijski od slike na 70 mm filmu i izražavana u realnim vrednostima, korišćenjem odnosa između realnih veličina i veličina na filmu. Ovaj odnos je za »parallel hole« kolimator konstantan.

Veličina slezene kod kontrolne grupe je bila  $68,3 \pm 12,6 \text{ cm}^2$ , a kod grupe sa tireotoksikozom  $84,5 \pm 13,7 \text{ cm}^2$ . Kod grupe sa

tireotoksikozom slezena je statistički signifikantno ( $p < 0,01$ ) veća od slezene kontrolne grupe.

INCIDENCE OF SPLENOMEGALY IN THE  
PATIENTS WITH THYREOTOXICOSIS

Thyreotoxicosis, as autoimmunologic disorder, is accompanied by generalized lymphocytic infiltration and hyperplasia, whereas splenomegaly findings are considerably rare. With regard to this clinical observation splenomegaly was not so far the subject of particular examination and, on the other hand knowing that clinical significant splenomegaly can not be always detected by routine physical examination, we applied an objective method to evaluate the size of the spleen and establish clinical significance of the splenomegaly in the patients with thyreotoxicosis.

The size of the spleen was determined by scintigraphy in 14 controls and 16 patients with thyreotoxicosis. The age and sex of the patients and controls were approximately the same. Spleen scan was performed with 3 mC  $^{99m}\text{Tc}$  sulphur colloid using gamma camera with high resolution parallel hole collimator. The size of the spleen was evaluated by measuring the area in the posterior oblique projection. The area was determined from the picture on 70 mm film by planimetry and expressed in real values using the ratio between real dimensions and dimensions on the film. This ratio is constant for parallel hole collimator.

The spleen size was  $68,3 \pm 12,6 \text{ cm}^2$  in control group and  $84,5 \pm 13,7 \text{ cm}^2$  in the group with thyreotoxicosis. The spleen in the thyreotoxic group is statistically significantly larger than the spleen in the control group ( $p < 0,01$ ).

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA I  
MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**SCINTIGRAFIJA CIJELOG TELA GAMA KAMEROM  
I SKENEROM**

Šafar M., D. Dodig, S. Lončarić

Sistemi za scintigrafiju cijelog tela rade na principu pokretnih detektora ili na principu pokretne ležaljke. Scintigrafiju cijelog tela vršili smo gama-kamerom LFOV-Searle s pokretnom ležaljkom i Elscint skenerom s dva pomična detektora. Scintigrafiju smo vršili nakon i. v. injekcije  $^{99m}\text{Tc}$  difosfonata ili peroralnog davanja  $^{131}\text{I}$ . Metodu smo primenjivali za dijagnostiku primarnih i metastatskih tumora, prvenstveno u kostima. Uspoređujući ovu metodu sa statičkim scintigramima, vidjeli smo veliku podudarnost u rezultatima. Prednost je metode, kojom smo se služili, jednostavnost i brzina postupka.

Summary

**BODY IMAGING BY GAMMA CAMERA  
AND SCANNER**

The systems for body imaging operate by using either movable detectors or a movable stretcher. In scintigraphic examinations of the whole body we used LFOV-Searle gamma camera with a movable stretcher and an Elscint scanner with two movable detectors. The imaging was done following an i. v.  $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonate injection or  $^{131}\text{I}$  administered orally. The method was applied for diagnosing primary and metastatic tumors, mainly in bones. A comparison of this method with static scintigrams has shown good agreement of the results. The advantage of the method used lies in its simple and quick procedure.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU I ZAVOD ZA REHABILITACIJU  
REUMATSKIH BOLESNIKA KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA I  
MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**SCINTIGRAFIJA SAKROILIJAKALNIH ZGLOBOVA KOD  
REUMATSKIH BOLESTI**

Dodig D., Z. Domljan, S. Popović

Dijagnostika bolesti sakroilijakalnih zglobova predstavlja problem u reumatologiji. U ovom radu željeli smo ispitati vrijednost scintigrafije kod bolesti sakroilijakalnih zglobova i objektivizirati scintigrafsku pretragu. Scintigrafiju sakroilijakalnih zglobova vršili smo gama kamerom LFOV s kompjuterskom obradom 3 sata nakon i. v. injekcije 10 mCi  $^{99m}\text{Tc}$  pirofosfata. Usporedili smo aktivnost nad svakim sakroilijakalnim zglobovom s aktivnošću nad sakrumom. Statističkom obradom podataka dobivenih u kontrolnoj skupini i skupini s patološkim promjenama ustanovili smo da patološki promijenjeni sakroilijakalni zglobovi akumuliraju više  $^{99m}\text{Tc}$  pirofosfata. Utvrđeno je da je razlika prema kontrolnoj skupini statistički značajna.

**SCINTIGRAPHY OF SACRO-ILIAC JOINTS  
IN RHEUMATIC DISEASES**

Diseases of sacro-iliac joints present a diagnostic problem in rheumatology. The present study is an attempt to examine the usefulness of scintigraphy in diseases of sacro-iliac joints and give an impartial evaluation of the method. The LFOV gamma camera and a computer system were used in scintigraphy three hours after an i. v. injection of 10 mCi  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate. The activity above each of the sacro-iliac joints was compared with the radioactivity above the sacrum. Statistical analysis of the data obtained from the control group and the group with pathological alterations has shown that sacro-iliac joints with pathological alterations accumulated a greater amount of  $^{99m}\text{Tc}$  pyrophosphate. It has been established that the difference from the control group is statistically significant.



ISTITUTO DI MEDICINA NUCLEARE  
UNIVERSITA' CATTOLICA SACRO CUORE, ROMA — ITALY

## A COMPUTER ASSISTED METHOD TO ASSESS THERAPEUTIC RESULTS IN PAGET'S DISEASE OF BONE

De Rossi G., L. C. Maini, C. Focacci

The study has been carried out on 10 patients with Paget's disease of bone before and after therapy with porcine calcitonin that was given i. m. in the dose — regimen if there was no sign of recrudescence — therapy was repeated following the same schedule and so on, if necessary, up to a maximum of 180 days. Radioisotopic technique was as follows: 8 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -phyropophosphate was injected i. v. and bone scanning begun 3h later; in the meantime the patient drank 500 cc of water. We used a  $11.5 \times 0.5$  in crystal Anger scintillation camera with a high resolution parallel hole, 140 KeV collimator; simultaneously data were stored on magnetic tape with a single 300 s frame. Stored data were then recalled from magnetic tape and processed by an image analysis system. On each displayed camera image one normal and one pathologic »area of interest« was selected and the corresponding integral value was evaluated and then displayed by the computer. The P/N ratio, expressed as the ratio of the integral counts on the lesion (P) to the ones over normal bone

(N), was later calculated. The same operation was repeated before and after calcitonin treatment and then the pre/post-therapy ratio was assessed: we considered significant (i. e. a good therapeutic result) a ratio  $> 0.9$ . It is very important to point out that P/N ratio was calculated for each bone lesion, also in polyostotic cases. Laboratory findings and gamma camera images were generally well consistent, but at times scintigraphy showed some changes in disease evolution earlier than laboratory findings, especially when multiple bone sites were involved. In these cases indeed bone scanning allowed us to follow up the evolution of each bone separately, what was otherwise impossible with laboratory monitoring: we were thus led to ground therapy procedure prevalently on the radioisotope results. In our opinion the sensitivity of the above-reported method has thus proved so high as to be adopted on a routine base to monitor the therapy and to assess the final results of calcitonin treatment in Paget's disease of bone.

DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE  
DEPARTMENT OF RADIOLOGY  
UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE, ROMA — ITALY

## RADIOIODOCHOLESTEROL SCINTIGRAPHY IN ADRENAL GLAND TUMORS

Troncone L., C. Focacci, M. L. Maussier, P. G. Falappa, F. Martino, G. De Rossi

Clinical experience with  $^{131}\text{I}$ -19-iodocholesterol scintigraphy has been increasing over the past few years and the technique has been found useful in localizing andrenocortical tumors: particularly hyperfunc-

tioning adenomas associated with Cushing's syndrome and hyperaldosteronism.

In order to add further informations to the indications of the adrenal gland scintigraphy and to the scan effectiveness in

localizing either adrenal cortex or medullary tumors, a group of patients in whom the diagnosis had been confirmed by the usual clinical tests, radiological examinations (retroperitoneal pneumography, angiography) and, in almost all cases, by surgical findings, was selected among more than 100 subjects scanned.

Adrenal scintigraphy was generally carried out according the method of Beierwaltes et al. (1971) using both a rectilinear photoscanner and an Anger gammacamera. The scans were performed 2 to 10 days following i. v. injection of about 1 mCi of  $^{131}\text{I}$ -19-iodocholesterol preferring potassium perchlorate as a thyroid blocking agent. After adrenal scanning, a renal scan was found very useful to relate the position of the adrenal tissue to the kidney.

**Results:** a) — Adrenocortical tumors. — The most satisfactory results were obtained in functioning adenomas in which the test proved to be often conclusive.

Two different kinds of picture may be schematically obtained. In the 5 cases of cortisol-secreting adenomas (associated with Cushing's syndrome) the preponderant or total uptake of radioactive iodocholesterol occurred on the tumor, since the adrenocortical tissue resulted partially or totally depressed. The presumed mechanism is suppression of pituitary ACTH by excess cortisol resulting in subnormal stimulation of normal adrenocortical tissue.

In the aldosterone- and androgen-secreting adenomas (associated with hyperaldosteronism and virilizing syndrome respectively) both the adrenals were sometimes likely well visualized. In these cases dexamethasone suppression test (3 mg orally daily starting 2—3 days before the examination) decreased the iodocholesterol

uptake of the adrenal tissue outside the adenoma, leaving the tumor activity unchanged. However in most cases (6/11 = 54%) the adenoma was evident as an hyperactive area inside the tumor-bearing gland and the standard scintigraphy was sufficient for the diagnosis.

On the whole, all the tumors but one (with an equivocal scan) were correctly identified.

In the case of malignant neoplasms scintillation scanning pictures resulted less specific and accurate than the angiographic ones. The affected adrenal gland could be localized preoperatively by absent tracer activity on the images. Nevertheless in one case of cortisol-secreting carcinoma, areas of increased activity in the region of previous adrenalectomy were selected, suggestive of metastases.

b) Medullary tumors. — Although radioiodocholesterol does not accumulate in the medullary tissue, the scintigraphic pictures obtained have been useful in the diagnosis of medullary tumors (8).

Out of 10 cases studied the examination succeeded in identifying and correctly localizing the tumor in 9 cases. The images were not specific, but they seem to be enough to lateralize all but the smallest tumors, particularly when the adrenal glands and kidney were simultaneously represented on the scan.

The scintigraphic pattern included:

— lack of visualization of the affected gland (3 cases of malignant tumors);

— distortion of the adrenal gland and displacement downward of the kidney (3 cases of voluminous benign pheochromocytomas);

— marginal notch or areas of decreased activity in the adrenal cortex (3 cases of small pheochromocytomas).

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU I INTERNA KLINIKA  
 MEDICINSKOG FAKULTETA KLINIČKA BOLNICA  
 »BRAČA DR. SOBOL«, RIJEKA

**PRIKAZ FEOKROMOCITOMA RADIONUKLIDNOM  
 ANGIOGRAFIJOM**

Burić A., A. Smokvina, A. Polić

Kombinacijom radionuklidne renalne angiografije i scintigrama bubrega s  $^{99m}\text{Tc}$ -glukoheptonatom prikazali smo područje povećane radioaktivnosti iznad desnog bubrega. Ovo je bilo uočeno na ranim sekvencijalnim snimkama renalne angiografije, dok na kasnim scintigramima nije bilo vidljivo. Takav način pojave i nestajanja aktivnosti upućuje na postojanje dobro vaskulariziranog područja iznad bubrega, što potvrđuje kliničku sumnju na feokromocitom.

**PHEOCHROMOCYTOMA VISUALIZATION  
 BY RADIONUCLIDE ANGIOGRAPHY —  
 CASE REPORT**

An area of increased radioactivity was visualized above the right kidney by a combination of radionuclide renal angiography and renal scintigram with  $^{99m}\text{Tc}$ -glucoheptonate. This area is visualized on early sequential images during the renal angiography, while it is not shown on later scintigrams. Such a way of appearance and disappearance of radioactivity points towards the existence of a well vascularized area above the kidney which confirms a clinical suspect of pheochromocytoma.

INSTITUT ZA PATOFIZIOLOGIJU I NUKLEARNU MEDICINU  
 MEDICINSKI FAKULTET, SKOPJE

**TIROIDNI NODUS »VRUĆ« SA  $^{99m}\text{Tc}$ , »HLADAN« SA  $^{131}\text{J}$**

Bogdanova V., V. Dolgova-Korubin, S. Loparska, N. Serafimov

Prezentiramo slučaj kod kojeg je bilo prisutno diskrepantno ponašanje tiroidnog nodusa za  $^{99m}\text{Tc}$  pertehnetat i  $^{131}\text{J}$  na 30-minutnom i 24-satnom skenu posle intravenoznog davanja oba radionuklida. Citološki nalaz punktiranog nodusa pokazao je grupu benignih tireocita u folikularnom rasporedu, bez prisustva atipičnih ili malignih ćelija. Ispitivanjima koja smo napravili dobili smo indirektan dokaz da u adenomu postoji organifikacioni defekt.

Radi se o 65 godina starom muškarcu koji je došao na pregled zbog tumefakta u predelu tiroidne žlezde. Prilikom pregleda palpiran je nodus u donjem polu levog lobusa dijametra 4 cm, koji nije bio fiksiran na okolno tkivo. Pacijent je klinički bio eutireotičan. Laboratorijska ispitivanja pokazala su  $\text{T}_4$  — 6,4 gama  $\%$ , PBJ-131 doza u litar 0,03  $\%$ .

Na 30 minutnom skenu posle intravenoznog davanja  $^{99m}\text{Tc}$  nodus se prikazao »vrućim« u odnosu na ektranodusno tkivo koje je sa znatno bledjim konturama. Nasuprot ovome na 30-minutnom i 24-satnom skenu posle intravenoznog davanja  $^{131}\text{J}$  nodus je bio »hladan« sa jasnim prikazivanjem oba tiroidna lobusa. Ispitivanje je ponovljeno pošto je pacijent u toku 24 sata ranije tretiran metimazolom (160 mgr razdeljenih u 4 doze). U toku ovakvog tretmana, na 30-minutnom skenu od intravenoznog davanja radojoda, nodus se prikazao »vrućim« isto kao i sa  $^{99m}\text{Tc}$ .

Prikazivanje adenoma »hladnim« radiojodom posle 30 minuta i 24 sata može se objasniti faktom da je najveći deo joda u normalnom tkivu organificiran, a u adenomu samo fiksiran kao jodid, što dovodi do promene odnosa aktiviteta između nor-

malnog tkiva i adenoma u korist normalnog tkiva. Na taj način se »maskira« minimalna koncentracija aktiviteta u adenomu u obliku jodida i on se prikazuje hladan u odnosu na normalno tkivo. Kratkotrajnim tretmanom maksimalnim dozama metimazola postiže se funkcionalna istovetnost između normalnog tkiva i adenoma t. j. jod se koncentrira u oba samo u jodidnoj formi, isto kao i pertehnetatni jon i zbog toga se pod ovakvim uslovima adenom i sa radiojodom prikazuje kao »vruć«.

THYROID NODULE »HOT« BY  
 $^{99m}\text{Tc}$ , »COLD« BY  $^{131}\text{I}$

A case with nodular thyroid disorder in whom thyroid nodule is identified as »hot« by  $^{99m}\text{Tc}$  pertechnetate and »cold« by  $^{131}\text{I}$  30 minutes and 24 hours after intravenous injection of the radionuclides is presented. Cytological diagnosis was follicular adenoma without cellular anomalies. The investigations which have been performed, indirectly showed that organification ability of the adenoma cells was lost.

A 65 year old man was referred for thyroid investigation. A nodule with diameter of 4 cm was palpated at the lower pole of the left lobe of the thyroid, it was not fixed. The patient was clinically euthyroid and laboratory results confirmed euthyroid state ( $T_4$  — 6,4 gamma  $\mu\text{g}$ , PBI-131 dose/liter 0,03  $\mu\text{g}$ ).

A thyroid scan 30 minutes after intravenous injection of  $^{99m}\text{Tc}$  showed intense uptake in the nodule with less visible thyroid lobules. However, the scans 30 minutes and 24 hours after intravenous injection of  $^{131}\text{I}$  showed the nodule to be »cold« with intense uptake in the both thyroid lobules. The investigation was repeated after the patient was treated by methimazol (160 mg divided in 4 doses) to reach entire blockade of the organification ability of the gland. In these circumstances 30 minutes scan by  $^{131}\text{I}$  showed »hot« nodule as was obtained by  $^{99m}\text{Tc}$ .

»Cold« appearance of the nodule on the scans 30 minutes and 24 hours after  $^{131}\text{I}$  is due to the organification ability in the extranodular, tissue and lack of the organification in the nodule, resulting a change of activity ratio in favour of normal tissue. Therefore the minimal uptake of activity as iodide in the nodule was »masked«. Short term methimazol treatment induces a functional equality between normal and nodule tissue for »trapping« mechanism and consequently the »cold« iodine nodule is turned »hot«.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU  
INSTITUT »RUDJER BOŠKOVIĆ«, ZAGREB

ALTERNATIVE ZA SCINTIGRAFIJU ŠTITNJAJČE:  
 $^{131}\text{J}$ ,  $^{123}\text{J}$  i  $^{99m}\text{Tc}$

Simonović I., M. Bašić, N. Krpan, M. Vlatković, L. Hrovath

U nuklearnoj medicini relativno najveća apsorbirana radijaciona doza u organu je otprilike 80 rada za štitnjaču nakon opterećenja s 50  $\mu\text{Ci}$   $^{131}\text{J}$ .

Alternative za scintigrafiju štitnjače s  $^{131}\text{J}$  su  $^{123}\text{J}$  i  $^{99m}\text{Tc}$ . Svaki od spomenutih radionuklida ima određene prednosti i nedostatke.

U ovom radu usporedno smo primijenili spomenute radionuklide i prikazali razlike u kvaliteti scintigrama, vodeći računa o apsorbiranoj radijacionoj dozi.

ALTERNATIVES FOR THE SCINTIGRAPHY  
OF THE THYROID:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  AND  $^{99m}\text{Tc}$

In nuclear medicine the relatively highest radiation dose absorbed by an organ is about 80 rad for the thyroid following an oral dose of 50  $\mu\text{Ci}$   $^{131}\text{I}$ .

Alternatives for thyroid scintigraphy with  $^{131}\text{I}$  are  $^{123}\text{I}$  and  $^{99m}\text{Tc}$ . Each of these radionuclides has its advantages and disadvantages.

The paper presents the differences appearing in the quality of images after the application of the above mentioned radionuclides, taking into account the radiation dose absorbed.

**SLOBODNE TEME**

**Tomografija sa ultrazvukom**

**FREE PAPERS**

**Ultrasound tomography**



ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA I  
MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**ULTRAZVUK U NUKLEARNOJ MEDICINI**

Šimonović I.

Nakon izvršenih 1000 tomografija ultrazvukom i usporedbe nalaza s drugim metodama pretraga u nuklearnoj medicini, smatramo da se ultrazvuku može predskazati pravo mjesto i domet.

Vrijednost svake nove dijagnostičke tehnike treba usporediti s postojećim i već sigurno afirmiranim. Da bi prihvatili nove tehnike, moraju nam omogućavati ili kvalitetnije podatke ili slične onima od drugih metoda s time da su nove tehnike manje agresivne. Naravno, ne smije se zanemariti ni ekonomske momente, kao i utrošak vremena.

Tomografija ultrazvuka daje korisne podatke o detaljnima anatomske strukture, dok je prednost nuklearne medicine uvid u dinamička zbivanja. Prema tome, ultrazvuk može biti vrlo korisna dopunska tehnika u nuklearnoj medicini, ali ne zamjena.

**S u m m a r y**

**ULTRASOUND IN NUCLEAR MEDICINE**

Having performed 1000 ultrasound tomography examinations and compared the results with those of other nuclear medicine techniques, we feel that ultrasound can be evaluated appropriately concerning its role and scope.

The usefulness of every new diagnostic technique must be assessed by comparing it with existing, safely established techniques. In order to be adopted, a new technique must provide better information or similar to that obtained by other methods, providing it is less aggressive. Needless to say, financial considerations and time consumption must not be neglected.

Ultrasound tomography offers useful data concerning the details of anatomic structure, while the advantage of nuclear medicine is that it allows an insight into the dynamic processes. Consequently, ultrasound can be a very valuable complementary technique in nuclear medicine, but not its replacement.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**ULTRAZVUK I ŠTITNJACA**

Krpan N., Z. Bence, H. Tomić-Brzac

Nakon 200 tomografija štitnjače ultrazvukom i evaluacije rezultata utvrdili smo:

1. Pomoću ultrazvuka u većini slučajeva moguće je diferencirati solidne tumore od cističnih tvorbi.

2. Dok scintigrafija daje pouzdane podatke o veličini, obliku i položaju organa, ultrazvukom se može precizno odrediti i treća dimenzija.

3. Kod toksičnog adenoma moguće je utvrditi postojanje afunkcionalnog kontralateralnog režnja i time izbjeći stimulaciju s TSH.

**ULTRASOUND AND THE THYROID**

After 200 ultrasonic tomography examinations of the thyroid gland and the evaluation of the results we have found that:

1. The ultrasonic technique is capable of distinguishing solid tumors from cysts in most cases.

2. While scintigraphy provides reliable information on the shape, size and position of the organ, ultrasound can determine the third dimension with a high degree of accuracy.

3. In toxic adenoma it is possible to confirm the presence of a non-functioning contralateral lobe and thus avoid the TSH stimulation.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**ULTRAZVUK U SCINTIGRAFIJI JETRE**

Bence Z., H. Tomić-Brzac

»Hladne« zone na scintigramu jetre najčešće upućuju na lokalizirani proces. Razrješavanju pitanja naravi »hladne« zone može značajno doprinijeti tomografija ultrazvukom.

U 250 bolesnika s različitim bolestima jetre primijenili smo ovu jednostavnu metodu, kojom se može razlučiti da li se radi o cističnoj ili solidnoj, intra ili ekstrahepatičnoj tvorbi. Također možemo dobiti podatke o prisutnosti ascitesa, o položaju žučnog mjehura, njegovoj veličini, eventualno žučnim vodovima i holelitijazi.

Tomografija ultrazvukom kao jednostavna, neinvazivna i jeftina u odnosu na druge komplicirane i za bolesnika invazivne metode, danas je svakako našla svoje mjesto u dijagnostici bolesti jetre.

**ULTRASOUND IN THE SCINTIGRAPHY OF  
THE LIVER**

»Cold« zones in the scintigrams of the liver most commonly indicate the presence of a localized process. Ultrasound tomography can contribute considerably to the understanding of the nature of the »cold« zone.

In the examination of 250 patients with various disease of the liver, we applied this simple method which can differentiate a cystic and a solid formation, and intra — from extrahepatic one. The technique can also provide information on the presence of ascites, the position of the gall-bladder and its size, and possibly on bile ducts and cholelithiasis.

Ultrasound tomography, a simple, non-invasive and inexpensive method compared with other complicated and invasive modalities, deserves the place it has attained in the diagnosis of liver diseases.

ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA I MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

**ULTRAZVUK I SCINTIGRAFIJA BUBREGA**

Tomić-Brzac H., Z. Bence

Dijagnostika ultrazvuka koristi se u našem Zavodu godinu dana. Za to vrijeme pregledali smo 150 bolesnika s raznim bolestima bubrega. Dobivene podatke uspoređivali smo sa scintigrafskim nalazima. U slučajevima sa scintigrafski »hladnim« zonama, »afunkcijom« bubrega, atipijom oblika i položaja, dobili smo pomoću ultrazvuka dodatne podatke.

Na osnovi naših prvih iskustava smatramo da se ove dvije metode nadopunjuju i da ih je vrijedno zajedno koristiti.

**ULTRASOUND AND SCINTIGRAPHY  
IN KIDNEY DISEASES**

Diagnostic ultrasound technique has been used in our Department for a year, and 150 patients with various kidney diseases were examined during that period.

The information obtained was compared with the results of the scintigraphic procedure. In cases of »cold« scintigraphic zones, non-functioning kidney, atypical shape and position of the kidney, ultrasonography provided additional information.

Our first experiences indicate that the two methods are complementary.



**SLOBODNE TEME**

**Ostale studije**

**FREE PAPERS**

**Other studies**



SERVIZIO DI FISICA SANITARIA,  
ISTITUTO DI MEDICINA NUCLEARE  
UNIVERSITA CATTOLICA SACRO CUORE, ROMA — ITALY

## CLASSIFICATION OF WORKING PLACES AND PERSONS IN A NUCLEAR MEDICINE SERVICE FOR RADIATION SAFETY

Montesanti M. I., L. C. Maini, G. De Rossi

The recent more and more widespread use of radioisotopes as »unsealed sources« has made it necessary an exact classification of working places and persons exposed to radiation hazards for various reasons, in order to assure real radiation safety. We thus have first arranged the »unsealed sources« in two classes on the ground of the following parameters: type of radioactive source, degree of radiotoxicity (according to law classification), physical half-life, relative biological effectiveness, radiation energy. To this exact codification of radioactive sources corresponded for each radioisotope, well-defined »limits of quantity of radioactivity« rising from law disposition, expressed in the following formula:

$$Q^M \times 10 = q^m \times 13$$

where  $Q^M$  is the maximum quantity of radioactivity handled during a week and  $q^m$  the mean weekly quantity of radioactivity that multiplied by 13 given the maximum quantity of radioactivity that may be used during a calendar quarter i., e. the time

interval established by law. The second step was the classification of radioisotope laboratories in three classes so that in each laboratory was possible to handle only a well-defined maximum permissible level of radioactivity. Finally the classifications of the persons was based upon the »individual coefficients« for radioisotope use, corresponding to 1/10 of the maximum permissible dose established by law, respectively for occupationally exposed persons, occasionally exposed persons and persons who habitually are present in the surroundings of the controlled area. In possession of these useful parameters we were able to evaluate rapidly whether a laboratory and especially a person needed a change of classification for safety reasons. Finally we elaborated a »logic of the runs« for radioactive sources from the arrival and storing up to the disposal of radioactive wastes. No effective radiation control and thus no real radiation safety is, in our opinion, possible in a Nuclear Medicine Service without an exact classification of working places and persons.

ZAVOD ZA ENDOKRINOLOGIJU, DIJABETES  
I BOLESTI METABOLIZMA  
KLINIČKA BOLNICA »DR. M. STOJANOVIĆ«, ZAGREB

## JEDNOSTAVNA I BRZA METODA ZA ODREĐIVANJE 17-alfa-HIDROKSIPROGESTERONA U HUMANOJ PLAZMI

Tišlarić D., M. Petek, M. Sekso

Mnoge od publiciranih metoda za određivanje 17-alfa-hidroksiprogesterona (17 OHP) u humanoj plazmi su relativno duge, komplicirane i nesenzitivne. U ovom radu

opisana je radioligand-metoda za određivanje 17 OHP, kao i vlastita metoda za odijeljivanje 17 OHP od progesterona na minikolonama Sephadex-a LH-20. Vrijeme

trajanja analize je 4 sata. Potrebno je samo 0,3 ml plazme. Najmanja količina koja se može odrediti je 10 pg 17 OHP.

Tom metodom dobili smo vrijednosti za 17 OHP u normalnih žena: folikularna faza ciklusa 19—61 ng/100 ml, luteinska faza 82—240 ng/100 ml plazme. U normalnih muškaraca vrijednosti se kreću od 34 do 144 ng/100 ml plazme.

U radu su prikazani još i vrijednosti 17 OHP pri stimulaciji nadbubrežne žlijezde s ACTH, te i u nekim patološkim slučajevima.

#### A SIMPLE AND RAPID METHOD FOR DETERMINATION OF HUMAN PLASMA 17- $\alpha$ -HYDROXYPROGESTERONE

A number of published methods for determination of human plasma 17- $\alpha$ -hydroxy-

progesterone (17 OH P) have been shown as quite complicated, long or not sensitive enough.

In the present study a radioligand method has been investigated. In addition, an original system for simultaneous and complete separation of 17 OHP from progesterone, employing Sephadex LH-20 mini-column chromatography has been developed.

A small volume (0.3 ml) of plasma or serum is needed for the assay which can be performed within 4 hours. The minor quantity of hormone that can be detected in such a way is 10 pg 17 OHP per ml.

Ranges of 17 OHP obtained in normaly menstruating women were: 19—61 ng/100 ml and 82—240 ng/100 ml in follicular and luteal phase of the cycle, respectively. Values obtained for normal men ranged from 34 ng/100 ml to 144 ng/100 ml. In addition, a few stimulation tests of the adrenal cortex have been studied as well as in some pathologic conditions.

KLINIKA ZA NUKLEARNU MEDICINU I ONKOLOGIJU  
KLINIČKA BOLNICA »DR. MLADEN STOJANOVIĆ«, ZAGREB

### KARAKTERIZACIJA SPECIFIČNIH RECEPTORA SEKSUALNIH STEROIDNIH HORMONA POMOĆU PAGE

Cvrtila D., E. Koren, Š. Spaventi

Pomoću disk-elektroforeze na poliakrilamidnom gelu (PAGE) izvršilo se odvajanje i kvantitativno određivanje specifičnih estrogenskih i progesteronskih receptora, odnosno njihovih različitih molekularnih oblika, u tkivu štakorskog uterusa i humanog karcinoma dojke. Nakon utvrđivanja optimalnih uvjeta PAGE za svaki pojedini oblik receptora, kao i optimalnih uvjeta za ekstrakciju radioaktivnih steroida iz poliakrilamidnog gela, ispitano je 15 uzoraka štakorskih uterusa i 30 uzoraka karcinoma dojke. Najniže koncentracije receptora koje se pomoću PAGE mogu sa sigurnošću odrediti kreću se od 4—7 fMol po miligramu ukupnih proteina. Povrat (»recovery«) radioaktivnosti nanasene na gel prije elektroforeze iznosi približno 70%. Rezultati pokazuju da se opisanom metodom mogu pouzdano odrediti ne samo raz-

ličiti oblici receptora (8 S, 5,3 S, 4 S), već da se njome mogu pratiti i konverzije receptora in vitro izazvane bilo promjenama ionske jakosti u inkubacionoj smjesi, bilo promjenama temperature. Primjena PAGE i utvrđivanje spomenutih parametara nesumnjivo će pridonijeti egzaktnijem dijagnostičiranju hormonske ovisnosti karcinoma dojke.

#### CHARACTERISATION OF SPECIFIC RECEPTORS OF SEXUAL STEROIDS USING PAGE

The separation and quantitative determination of specific estrogen and progesterone receptors and their various molecular forms have been carried out using disc electrophoresis on polyacrylamide gel (PAGE) in the rat uterus tissue and human breast carcinoma tissue. Upon determination of optimal conditions for PAGE for each receptor form as well as of

optimal conditions for the extraction of radioactive steroids from polyacrylamide gel, 15 samples of rat uteri and 30 samples of breast carcinoma were examined. The lowest concentrations which could be determined by PAGE with certainty range from 4—7 fMol per mg of total proteins. The recovery of radioactivity applied on gel before electrophoresis amounts to 70 %. The results show that it is possible to determine by means of this

method not only various receptor forms (8 S, 5,3 S, 4 S but also to follow the receptor conversions in vitro which have been induced either by changes of ion strength in incubation mixture or by changes in temperature. The application of PAGE and the determination of the above parameters will undoubtedly contribute to better diagnosis of hormone dependence of breast carcinoma.

INSTITUT »RUDJER BOŠKOVIĆ«, ZAGREB  
ZAVOD ZA NUKLEARNU MEDICINU KLINIČKOG CENTRA  
MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

### DOBIVANJE $^{123}\text{I}$ NA ZAGREBAČKOM CIKLOTRONU

Vlatković M., B. Vekić, L. Horvath, S. Kaučić

$^{123}\text{I}$  (13 sati) smatra se najpogodnijim od svih radioizotopa za primjenu u dijagnostičkim postupcima u trajanju do 24 sata. Obzirom na karakteristike ciklotrona IRB (snop alfa čestica do 30 MeV unutar komore) pristupilo se dobivanju ovog radionuklida putem nuklearne reakcije  $^{121}\text{Sb}$  (alfa, 2n)  $^{123}\text{I}$  na rotacionoj bakrenoj meti prevučenoj elektrolitički antimonom prirodnog sastava (8 mg/cm<sup>2</sup>). Ozračena meta otopljena je u dušičnoj kiselini uz dodatak vinske kiseline a radiojod je odvojen destilacijom koja se ponavlja u svrhu pročišćavanja. Kod  $E_{\text{alfa}} = 27$  MeV postignut je prinos od 290  $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$  uz radionuklidna onečišćenja 2,0 % za  $^{124}\text{I}$  i 0,3 % za  $^{126}\text{I}$ . Produkt sadrži dozvoljenu količinu neaktivnog jodida i podesean je za oralnu upotrebu.

### PRODUCTION OF $^{123}\text{I}$ IN THE CYCLOTRON

$^{123}\text{I}$  (13 hours) is considered the most suitable of all iodine radioisotopes in diagnostic application up to 24 hours and less. Taking into account the features of the Zagreb cyclotron (alpha particle beam up to 30 MeV inside the chamber) we produced this radionuclide according to the nuclear reaction  $^{121}\text{Sb}$  (alpha, 2 n)  $^{123}\text{I}$  using a rotating copper target coated electrolytically with natural antimony (8 mg/sq. cm). The irradiated target was dissolved in nitric acid in the presence of tartaric acid and the radioiodine was separated by double distillation. With 27 MeV alpha particles the yield obtained was 20  $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ , the radionuclide contamination amounting to 2,0 % for  $^{124}\text{I}$  and 0,3 % for  $^{126}\text{I}$ . The product contains a permissible amount of inactive iodide and is suitable for oral administration.

LABORATORIJA ZA RADIOIZOTOPE  
INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, VINČA  
MEDICINSKI CENTAR — ZAJEČAR

**ODREĐIVANJE KONCENTRACIJA ŽIVE UNESENE U  
ORGANIZAM ČOVEKA PRI SCINTIGRAFIJI BUBREGA**

Drašković R. J., N. Vanlić-Razumenić, N. Paunković

Odredjivali smo radioaktivacionom analizom koncentracije Hg koje se unose u organizam intravenskom aplikacijom hlormerodrina-<sup>197</sup>, <sup>203</sup>Hg, pri scintigrafskim pretragama bubrega.

Ove koncentracije, za jednu aplikaciju, za 6 proizvodnih šarži kreću se u opsegu 0.12—0.31 mg.

Na osnovu ovih podataka ustanovili smo da su aplicirane količine žive za faktor  $200 \times$  niže od uobičajenih dnevnih doza Hg, a prilikom upotrebe Na-DMS, kao eliminacionog sredstva Hg iz bubrega, daleko niža.

DETERMINATION OF MERCURY  
CONCENTRATIONS INTRODUCED INTO  
HUMAN ORGANISM FOR RENAL  
SCINTIGRAPHY

Concentrations of mercury, introduced to human organism by i. v. administration of chlormerodrin-<sup>197</sup>, <sup>203</sup>Hg for renal imaging were determined by instrumental radioactivation analysis.

The concentrations of mercury administered in one dose for renal scintigraphy, were in the range of 0.12—0.13 mg (the examination results of six production batches).

On the basis of these results, we concluded that the administered quantities of mercury were 200 times lower than usual daily doses of mercury prescribed by USP.

By applying Na-DMS (Sodium Dimercaptosuccinate) — a cheating agent with accelerating influence on the elimination of mercury from human kidney — considerably lower concentrations of mercury in human body were achieved.

LABORATORIJA ZA IZOTOPE »BORIS KIDRIČ«,  
INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE — BEOGRAD

**ODREĐIVANJE MIKROELEMENTA U NEKIM  
RADIOFARMACEUTSKIM PREPARATIMA  
RADIOAKTIVACIONOM ANALIZOM**

Ratković M., R. J. Drašković

Dat je pregled i analiza uloge i distribucije mikro elemenata u organizmu čoveka na bazi podataka iz literature.

Odredjeni su mikro elementi (kvalitativno i kvantitativno) u organskim jedinjenjima: O-jod-hipurnoj kiselini, rozbengalu, humanom serum albuminu i u odgovarajućim radiofarmaceutskim proizvodima obeleženim sa <sup>131</sup>J (proizvedenim u Laboratoriji za radioizotope, Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič« — Vinča) nedestruktivnom radioaktivacionom analizom.

Utvrđeno je prisustvo sledećih elemenata: Hg, Cr, Au, Sb, Na, Sc, Fe, Co, Zn i Br i odredjena je njihova koncentracija.

Količine ovih elemenata variraju od  $10^{-9}$  do  $10^{-4}$  g/g ispitivanih jedinjenja.

Izračunate su količine mikro elemenata ( $10^{-15}$  do  $10^{-5}$  g) koje se intravenskom primenom pomenutih radiofarmaceutskih preparata unose u organizam čoveka.

U  $\gamma$ -spektru hipurana i <sup>131</sup>J-hipurana identifikovan je radioizotop <sup>126</sup>J. Identifikacija ovog radioizotopa izvršena je pomo-

ću energija ( $E_{\gamma}$ : 390 keV i 1660 keV) karakterističnih fotovrhova u  $\gamma$ -spekturu ozračenih uzoraka i određivanjem vremena poluraspada.

Zaključeno je da je nedestruktivna radioaktivaciona analiza pogodna analitička metoda za određivanje hemijskih nečistoća u radiofarmaceutskim proizvodima.

#### DETERMINATION OF MICROELEMENTS IN SOME RADIOPHARMACEUTICAL PREPARATIONS BY THE RADIOACTIVATION ANALYSIS

Survey and the analysis of the role and distribution of trace elements in human organism has been given on the basis of the literature data.

Trace elements have been determined (qualitatively and quantitatively) in the organic compounds: o-iodine-hippuric acid, rose bengal, human serum albumin and in correspond-

ing radiopharmaceutical preparations labelled with  $^{131}\text{I}$  (produced in the Radioisotope laboratory of the Institute »Boris Kidrič«, Vinča) by non-destructive radioactivation analysis.

The presence of the following elements: Hg, Cr, Au, Sb, Na, Sc, Fe, Co, Zn and Br has been proved and their concentrations determined.

Quantities of these elements vary from  $10^{-9}$  to  $10^{-4}$  g/g of the investigate compounds.

Quantities of the trace elements ( $10^{-15}$  to  $10^{-5}$  g) introduced in the human organism by intravenous application of the above-mentioned radiopharmaceutical preparations were calculated.

Radioisotope  $^{126}\text{I}$  has been identified in the  $\gamma$ -spectrum of hippuran and  $^{131}\text{I}$ -hippuran. This radioisotope was identified by characteristic photopeak energies ( $E_{\gamma}$ : 390 keV and 660 keV) in the  $\gamma$ -spectrum of irradiated samples and by determination of the half-life.

It has been concluded that the non-destructive radioactivation analysis is suitable analytical method for determination of chemical impurities in the radiopharmaceutical preparations.

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ« — VINČA,  
LABORATORIJA ZA RADIOIZOTOPE,  
UROLOŠKA KLINIKA, MEDICINSKI FAKULTET — BEOGRAD,

#### ODREĐIVANJE ELEMENATA U TRAGOVIMA U KAMENCU I TKIVU BUBREGA HUMANOG POREKLA RADIOAKTIVACIONOM ANALIZOM

Jaćimović Lj., R. J. Drašković, B. Ostojić

U radu su dati rezultati analize kamenca i tkiva bubrega iz kojih je hirurškim putem odstranjen kamenac, humanog porekla.

Metodom nedestruktivne radioaktivacione analize identifikovano je i kvantitativno određeno sedam elemenata: Hg, Cr, Zn, Sb, Sc, Fe, Co. Njihovi sadržaji su dati kao parametri koncentracija ovih elemenata u jedinici mase ispitivanih uzoraka kamenca i tkiva bubrega.

Dobiveni rezultati ukazuju da se u bubrežnom kamencu najčešće i u najvećim sadržajima javljaju Zn i Fe, s tim što su sadržaji Zn u svim analiziranim uzorcima veći od sadržaja Fe. U tkivu bubrega ta-

kođe su Zn i Fe nadjeni u najvećim sadržajima.

Konstatovana je značajna činjenica da tkivo obolelog bubrega od bubrežne litijaze sadrži neuobičajeno visoke koncentracije Zn u odnosu na Fe. U radu je takodje utvrđeno da je samo kod Zn sadržaj veći u kamencu nego u tkivu bubrega, za razliku od svih ostalih ispitivanih elemenata za koje je ovaj odnos obrnut.

Na osnovu uočenog afiniteta bubrežnog kamenca prema Zn, u radu je postavljena hipoteza da bi Zn mogao biti jedna od mikrokomponenta koja, u određenim složenim biohemijskim i metaboličkim procesima u bubrežima, je odgovorna za nastanak i dalje formiranje kamenca.

DETERMINATION OF SOME TRACE  
ELEMENTS IN THE HUMAN KIDNEY  
STONE AND TISSUE BY  
RADIOACTIVATION ANALYSIS

This paper presents the results of the analysis of human kidney stone and of the kidney tissue from which the stones were previously surgically removed.

Seven elements: Hg, Cr, Z, Sb, Sc, Fe and Co were identified and quantitatively determined by the method of nondestructive radioactivation analysis. Their contents are expressed as the parameters of their concentrations per a mass unit of the investigated samples of kidney stone and tissue.

The obtained results point out to Fe and Zn as the most often and the highest contents in the kidney stone, the content of Zn being

higher than that of Fe in all the samples analyzed. Fe and Zn contents were the highest in the kidney tissue, too.

It is also an important fact that diseased kidney tissue contains unusually high Zn concentrations as compared to Fe. It has been concluded in the present work that only Zn contents are higher in the concretions than in the kidney tissue as compared to all other investigated elements for which this relation is opposite.

On the basis of the observed affinity of kidney stone to Zn, a hypothesis is made that Zn may be one of the microcomponents responsible for the appearance and further formation of these concretions in complex biochemical and metabolic processes in the kidney.



## INDEKS AUTORA

- Accetto B.: (529)  
Adanja G.: 498, (497)  
Alač M.: 383, (407)  
Albahari S.: (523)  
Aleksić N.: (539)  
Aleksić Ž.: 450  
Andrejević Lj.: (506)  
Andrejević M.: (505)  
Arneri G.: 448
- Babič Lj.: 441, (411)  
Bajzer Ž.: (373)  
Banovac K.: (383, 491, 492)  
Bašić N.: (578)  
Bence Z.: 582, (581)  
Bešević I.: 565  
Bogdanova V.: 577, (524, 535, 557, 573)  
Bognar S.: (539)  
Borcke von S.: (429)  
Borota R.: 419, 423, (359, 411, 441)  
Borko E.: 473  
Bošnjaković V.: (520, 521, 565)  
Božinović Lj.: (497, 498)  
Božović B.: (497, 498)  
Bratić Mikeš V.: 539  
Breznik R.: (473)  
Budihna N.: 529  
Burić A.: 545, 571, 577  
Bzenič J.: (520, 521)  
Bzik Lj.: 492
- Cabassa N.: 342  
Catino A.: (340, 404, 571)  
Chapman R. S.: (429)  
Cvetanović S.: (565)  
Cvrtila D.: 586
- Čiroć M.: (493)
- Čvorić J.: 521, (520)  
Čohar F.: (545)
- Dapčević: (377)  
Davčev P.: (557)  
De Rossi Lj.: 406, 571, 575, (340, 575, 585)  
Dimitrijević Z.: (351)  
Djordjević N.: 351, 481  
Djurica S.: 493  
Dodig D.: 575, (334, 574)  
Domljan Z.: (574)
- Dorn G.: (455)  
Dragojević R.: (456)  
Drašković R. J.: 588, (588, 589)  
Dumović F.: (359)  
Ekins R. P.: (429)  
Erjavec M.: (369)
- Falappa P. G.: (575)  
Fettich J.: 402, (404)  
Fidler V.: 337, (335, 337)  
Filipović D.: (561)  
Freitag G.: (345)  
Focacci C.: (406, 575)  
Fonda U.: 404, (402, 489)
- Gadže A.: (373)  
Gall D.: 435, (415, 419)  
Galli C.: (404)  
Genbačev O.: (457, 465)  
Georgievska B.: 569  
Glišić Lj.: (477, 506)  
Grbić R.: (502)  
Guna F.: (369)
- Han R.: 461  
Herzog B.: 454  
Hojker S. (337)  
Horvat J.: 517  
Horvath L.: (578, 587)  
Höfer R.: 490  
Hrastnik F.: 365
- Ivančević D.: 334, (334, 341, 572)  
Ivanovski R.: 447, (451, 453)
- Jaćimović D.: 589, (445)  
Jagodic A.:  
Janča K.: (359)  
Janjić M.: (456, 496)  
Jira Lj.: 491  
Jirka J.: 402  
Jonckheer M. H.: 568  
Joskowicz G.: (336)  
Jovanović M.: (465)  
Jovanović V.: 411, 520
- Kaindl F.: (336)  
Kajić B.: (449)  
Kastelic B.: 337, (337)  
Katić V.: 89  
Kaučić S.: 520, (587)

Kautzky R.: (495)  
Kitek A.: (529)  
Kladnik S.: 446, (419)  
Knez V.: 415, (435)  
Kolbe H.: (490)  
Kopač Š.: (396)  
Koren E.: (586)  
Korubin Dolgova V.: 573, (577)  
Korziška L.: (529)  
Kostić G.: 452, (449, 457, 465)  
Kostić K.: 561, 565, (502)  
Kosturski N.: 513  
Kovač T.: (441)  
Krainčanić M.: 457, (449, 452, 465)  
Krpan N.: 581, (571, 578)  
Köhn H.: (568)  
König B.: (568)

Lange D.: (338, 401)  
Laor J.: (490)  
Lazarov A.: 456, (496)  
Lelas Bahun N.: (334)  
Lemberger J.: 458, 477, (481, 506)  
Lewitus Z.: 408, 490  
Libman E.: (477)  
Ljubojević M.: (551)  
Logar B.: (365)  
Lončarić S.: 341, 449, (474)  
Loparska S.: (577)  
Lukić V.: 406  
Lukinac Lj.: 452  
Lüdecke D.: (495)

Maini C. L.: 340, (404, 406, 502, 571, 575, 585)  
Malan P. G.: (429)  
Malešević M.: 551  
Mandžić Š.: (501, 503)  
Manojlović D.: (452)  
Manojlović S.: (504)  
Margetić C.: (395, 415, 435)  
Marinković B.: 449  
Marković D.: 500, (499)  
Marshall N.: (429)  
Martino F.: (502, 575)  
Martinek V.: (402)  
Maussier M. L.: (502, 575)  
Memedović T.: (521)  
Mičić J. V.: (452)  
Mikeš A.: (539)  
Miklavčič L.: (529)  
Milbradt U.: (345)  
Milčić M.: (377)  
Miljaković Lj.: (485)  
Milutinović P.: 429, (461)  
Mondello M. G.: (340)  
Montesanti M. I.: 585  
Montz R.: (495)  
Moroder E.: (342)  
Mostveck A.: 568  
Movsesijan M.: (449, 457)  
Musafija A.: (419)  
Müller G. W.: (345)

Nastić Mirić D.: 502, (419, 461)  
Nemoda Dj.: (445)  
Nešić V.: (351)  
Nikolajević B.: (535)  
Nogić S.: 497, (498)  
Nosil J.: (373)  
Novaković R.: 506, (377, 458, 461, 477, 488, 504, 505)

Obradović V.: (461, 561, 565)  
Odavić M.: 496, (456)  
Ogris E.: 336  
Ogris M.: (419)  
Ogrizek K.: (473)  
Oppelt A.: 402  
Orlić P.: (545)  
Ostojić B.: (589)  
Oštrčić V.: (351)  
Otto H. J.: 345

Pachinger O.: (336)  
Padovan R.: (448, 525)  
Paligović D.: 505, (377)  
Partsch H.: (568)  
Pašić I.: (501, 503)  
Paunković N.: 389, (588)  
Paunović R.: (389, 419)  
Pavlović O.: (389)  
Pavlović T.: 499, (500)  
Pemoška G.: (494)  
Perišić V.: (502)  
Petek M.: 407, (383, 491, 585)  
Petrić R.: (539)  
Petrović M.: (457)  
Petrovski K.: (494)  
Plašeski S.: 494  
Polić A.: (577)  
Popović B.: (449)  
Popović D.: (493)  
Popović O.: (505)  
Popović S.: (334, 341, 574)  
Popović S. O.: 377  
Porenta M.: (489)  
Poropat M.: 334, (572)  
Probst P.: (336)  
Prvulović M.: 485  
Pungerčar D.: 335, (337)  
Purić A.: 571

Ratković M.: 445, 588  
Razumenić N.: (551)  
Rebman U.: (345)  
Rehnic J.: (408)  
Rešetić J.: 495  
Ristić D.: (359)  
Rižnar V.: 455, (495)  
Rižnik M.: (473)  
Rodić S.: 504

Savić M.: (502)  
Sedlak V.: 359  
Sekso M.: (383, 407, 455, 491, 492, 495, 585)

Sekulić S.: (359)  
Selir Z.: (419, 485)  
Serafimov Lj.: (569)  
Serafimov N.: (577)  
Shoham N.: (490)  
Simić P.: (504)  
Simova N.: (535)  
Sinadinović J.: 465, (449, 452, 457)  
Skakun M.: (522)  
Sliž K.: (402)  
Smajić A.: 501, 503  
Smajlefeđić M.: (501, 503)  
Smoje J.: 395  
Smokvina A.: (545, 577)  
Sochor H.: (336)  
Soklič P.: (529)  
Spaić R.: 333, (406)  
Spaventi Š.: 373, 525, (448, 586)  
Starčević M.: 489  
Staroveški B.: (455)  
Stefanović Lj.: 539, (551)  
Sterio Dj.: (441)  
Stojanova D.: 535  
  
Šafar M.: 574  
Šestakov D.: (450)  
Šestakov G.: 451, 453, (447)  
Šimonović I.: 578, 581, (341, 449)  
Škreb F.: (492)  
Šnajder J.: (334)  
Šobić V.: (377)  
Šorli J.: (337)

Šubić J.: (473)  
Šušteršič J.: (402, 454)  
Švarcer V.: 341, (571)  
  
Tabori Dj.: (539)  
Tadžer I. S.: 557, (513, 524, 535)  
Tarle M.: (448, 525)  
Teofilovski Č.: (411, 520)  
Tinjić Z.: (377)  
Tišlarić D.: 585  
Tomić-Brzac H.: 582, (581, 582)  
Tronccone L.: 502, 575, (340, 404)  
Turk R.: (473)  
  
Ugarković B.: 572  
  
Vandot Š.: 369  
Vanlič-Razumenić N.: 509, 522, 523, (588)  
Varl B.: (402)  
Vasiljević B.: (402)  
Vekić B.: (587)  
Veljović: (351)  
Vlatković M.: 587, (517, 572, 578)  
Vučemilović A.: (545)  
  
Weissel M.: (490)  
  
Zmbova B.: 524, (520)  
  
Žigman M.: 338, 401  
Živanov-Stakić D.: (524)



Kvalitetni proizvodi iz DDR-a

**OR  
WO**

**RÖNTGENFILME  
SH-90**

Medicinski röntgen film za primenu sa pojačanom folijom.

Standardni film za röntgenske snimke u tvrdom ili mekom području zračenja, sa solno pojačanim folijama.

Röntgen film za obradu u mašini za razvijanje od 90 sekundi i dužim vremenom trajanja obrade, kao i za ručnu obradu.

Gen. zastupnik za SFRJ: INTERIMPEX-SKOPJE

Izvoznik: CHEIE — EXPORT-IMPORT

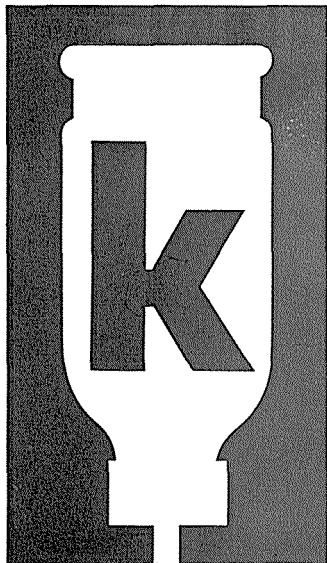
DDR-1055 BERLIN

Storkower Strasse 133

---

# keflin®

(cefalotinnatrij)



## EDEN IZMED STEBROV SODOBNE ANTIBIOTIČNE TERAPIJE

### INDIKACIJE

- infekcije respiracijskega trakta;
- infekcije kože in mehkih tkiv;
- infekcije urogenitalnega trakta;
- septikemija in endokarditis;
- gastrointestinalne infekcije;
- meningitis;
- infekcije kosti in sklepov.

### KONTRAINDIKACIJE

Keflin je kontraindiciran pri ljudeh, ki so preobčutljivi za cefalosporinske antibiotike.

### STRANSKI UČINKI

Najpogostnejši stranski učinki so: bolečina na mestu intramuskularne injekcije, tromboflebitis, makulopapularni izpuščaj, urtikarija, reakcije, ki so podobne serumski bolezni, ter eozinofilija.



TOVARNA  
FARMACEVTSKIH  
IN KEMIČNIH  
IZDELKOV  
**LEK** LJUBLJANA

v sodelovanju z Eli Lilly & Co., Indianapolis.



## RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Casopis za rendgendijagnostiku, radioterapiju i onkologiju, nuklearnu medicinu, radiobiologiju, radiofiziku i zaštitu od ionizantnog zračenja

Glasilo Udruženja za radiologiju i nuklearnu medicinu Jugoslavije i  
Udruženja za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Izlazi četiri puta godišnje

Pretplata za ustanove 400 din, za pojedince 200 din

Izdavači:

Uprava Udruženja za radiologiju i nuklearnu medicinu Jugoslavije i  
Izvršni odbor Udruženja za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Adresa redakcije: Onkološki inštitut, Vrazov trg 4, 61000 Ljubljana

Broj čekovnog računa: 50101-678-48454

Broj deviznog računa: 50100-620-000-32000-10-482

LB — Ljubljanska banka — Ljubljana

Odgovorni urednik: prof. dr. L. Tabor, Ljubljana

Tisk: Tiskarna Učnih delavnic Zavoda za slušno in govorno prizadete v Ljubljani

---

400,000  
400,000  
400,000  
400,000

## **Sistem Seventy-Seven Baird-Atomic**

**omogućava  
dva puta više impulza od obećvanih kod  
drugih gama kamera (četiri puta više  
od većine u kliničkoj upotrebi)**

Za daljnje informacije o kompjuteriziranoj Baird-Atomic multi-kristalnoj  
gama kameri obratite se:

**Veenkade 26—27—28 a, The Hague P.O.Box 737, Holland**



**BAIRD-ATOMIC EUROPE B.V.**

Model 1-6-75 20.000

---