



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI I, knj. 1.

Kovačević, Blagoje

1953

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/5c979bc8-794c-4edf-83cb-2dcc74436c3a>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE
ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
SOCIETAS SCIENTIARUM BOSNAE ET HERCEGOVINAE
SECTIO SCIENTIARUM MEDICINAE

RADOVI
ACTA

I



SARAJEVO
1953

MIOPATIJE I POREMEĆAJI FUNKCIJE MIŠIĆA

N. ZEC

Ispitavanje kompleksnog hemizma mišića u mnogom je obogatilo naše znanje u pogledu raznih poremećaja funkcije mišića, a naročito u pogledu miopatija.

Metabolizam kreatina i kreatinina, adenosintrifosforne kiseline i K⁺-iona (3, 28, 29, 30, 45) bacio je potpuno novo svjetlo na kliničke slike ovih oboljenja. Uloga hormona (40, 47, 48) i vitamina (1, 4) u radu mišića osvijetljena je takođe na jedan nov način. Elektromiografske studije (17, 37) pružile su nam mogućnost da još bolje upoznamo faktore koji utiču na prenos nadražaja s nerva na mišić. Detaljna i neobično suptilna ispitivanja pokazala su da pored poznate motorne inervacije mišića postoje i simpatične, parasimpatične i ekstrapiramidalne inervacije koje su takođe od velikog značaja za pravilan rad mišića (24). Savremena saznanja o stvaranju i sprovođenju nadražaja ukazala su na značaj fizikalno-hemiskih i biohemiskih procesa u nervnim i mišićnim ćelijama, kao i na ulogu ćelijskih membrana u vezi s promjenama njihove električne strukture (42).

U nizu ovih kompleksnih ispitivanja obratila se naročita pažnja ulozi, hemizmu i značaju motorne ploče u radu mišića. Posmatrane pod ovim uglom, mnoge kliničke slike mišićnih oboljenja možemo da shvatimo pretežno kao oboljenja motorne ploče, jer, pored ostalih promjena, sve ove kliničke slike pokazuju tipične znake poremećaja prenosa nadražaja s nerva na mišić.

Prema kliničkim slikama, kao i prema osnovnim poremećajima u metabolizmu, sva ova oboljenja, koja su poznata pod zajedničkim imenom miopatija, mogla bi da se svrstaju u dvije osnovne grupe. Prvu grupu pretstavljaju: Myotonia congenita (Thomsen), Myotonia dystrophica (Steinert-Curschmann), Dystrophia musculorum progressiva (Erb), a zatim ovamo se može da ubroji i Dystrophia musculorum climacterica. Drugu grupu sačinjavaju: Paralysis familiaris periodica, Myastenia gravis pseudoparalytica i Myatonia congenita (Oppenheim).

Prema mnogim dosadašnjim koncepcijama ova miopatska oboljenja smatraju se kao posebne nozološke jedinice, kao pojedinačna oboljenja za sebe. Međutim, nagomilane činjenice i klinička iskustva

neminovno nas navode na to da su sva ova oboljenja samo kliničke slike koje ne možemo oštro da ograničimo i kod kojih na svakom koraku susrećemo miješane forme i fina prelivanja jednih oblika u druge. Stoga, u jednom kompleksnom posmatranju ovih oboljenja, mi neminovno dolazimo do novog gledanja da su promjene na mišićima ustvari samo djelimične pojave jednog opšteg poremećaja organizma, gdje u prvom redu dolazi do poremećaja na raznim mjestima u centralnom nervnom sistemu, usljed čega se javljaju i različiti simptomi, kliničke slike i tok ovih oboljenja.

Jedna od osnovnih karakteristika svih miopatskih oboljenja je patološki poremećaj metabolizma acetilholina (Ach). Međutim, treba ovdje odmah naglasiti da se ni kod jednog ovog oboljenja ne radi o povećanom ili smanjenom stvaranju acetilholina, niti o povišenoj ili sniženoj aktivnosti holinesteraze (43, 39, 20, 45, 23). Naprotiv, u svim slučajevima normalne količine acetilholina djeluju na motornu ploču i aktivnost holinesteraze je takođe normalna, samo što je kod prve grupe miopatskih oboljenja motorna ploča hipersenzitivna za normalne količine acetilholina, dok je kod druge grupe miopatijska motorna ploča hiposenzitivna. Ovo ponašanje motorne ploče na normalne količine acetilholina u krvotoku, pored ostalih činjenica, dalo nam je takođe povoda da miopatska oboljenja podijelimo u dvije osnovne grupe.

Kako, prema kliničkim slikama, sva miopatska oboljenja pokazuju tipične znake poremećaja prenosa nadražaja s nerva na mišić, to ih najprije možemo da shvatimo kao oboljenja motorne ploče, odnosno kao disfunkciju mioneuralne sinapse.

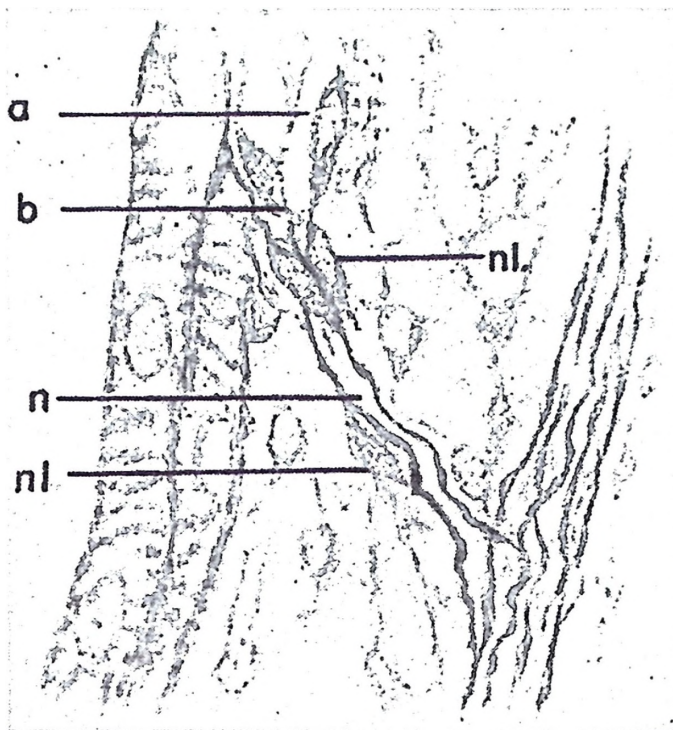
Ali prije nego što bi ušli u podrobnija razmatranja ovog pitanja, potrebno je da revidiramo dosadašnju koncepciju motorne ploče i opšteg plana građe perifernih nerava, što smo sproveli u jednom našem ranijem radu (51).

Prema dosadašnjim koncepcijama anatomske plan građe perifernih nerava nije jedinstven i tu postoji principijska razlika između načina inervacije skeletnih mišića s jedne strane i svih ostalih organa s druge strane. Kod cijelog autonomnog nervnog sistema kao i kod svih ostalih organa mi susrećemo preganglionarna vlakna koja izlaze iz centralnog nervnog sistema i postganglionarna vlakna koja završavaju na krajnjem organu, a između ovih vlakana uključena je uvijek ganglijska ćelija sa sinapsom. Samo kod poprečno prugaste muskulature, prema dosadašnjem shvatanju, nema pre- i postganglionarnih vlakana, nego se motorni spinalni nerv, bez ikakvih prekidanja, direktno svršava na mišićnim vlaknima.

Eichler (18) je prvi, na osnovu svojih eksperimenata, postavio tezu da se motorna ploča filogenetski razvila iz periferne ganglijske ćelije, da postoji sinapsa između motornog spinalnog vlakna i motorne ploče kao ganglijske ćelije, te da je, prema tome, spinalni nerv preganglionarno vlakno, a postganglionarna vlakna, koja idu od motorne ploče, da su po svojoj duljini ravna nuli. Na taj način Eichler je otklonio dosadašnju nejednakost načina inervacije i sveo na identičan plan sve periferne nerve.

Da bi svoju hipotetičnu shemu i anatomske potkrepio, Eichler se poziva naročito na radove Boeke-a (7, 8) koji je otkrio »periterminalnu mrežu« koja iz motorne ploče prodire u kontraktilnu mišićnu supstanciju, a koja je, prema Eichleru, identična s krajnim ograncima »postganglionarnih« vlakana motorne ploče.

Mi se potpuno slažemo s opštom postavkom Eichler-ovom, jer smo i mi u svom jednom ranijem radu (50), drugim putevima, došli do istog zaključka, samo što osnovanost anatomske odnosa motorne ploče mi izvodimo sada na drugi način.



Sl. 1.

Na osnovu svojih iscrpnih ispitivanja o anatomske razvoju motorne ploče Cuajunco (13) je nesumnjivo ustanovio da se kod ljudskog fetusa od 11 nedjelja prilikom razvoja nervnih fibrila (Sl. 1), pojavljuju naročito diferencirane ćelije koje se nalaze pokraj nervnih fibrila (n 1) i na njihovim krajnjim ograncima (nl), a u nekim slučajevima kao da grupe ovih ćelija predvode krajnje završetke nervnih fibrila na njihovom izrastanju i putu ka mišićnim fibrilama (a, b). U kasnijem stadiumu, kod formiranja Doyère-ove eminencije, ove diferencirane ćelije neurogenog porijekla stapaju se sa sarkoplastičnim ćelijama u jedan sincicijum i tako

obrazuju jedinstvenu motornu ploču u kojoj se više ne mogu da razlikuju elementi koji potiču iz dva različita vrela.

Do analognih zaključaka, još mnogo ranije, došao je Iwanaga (22) koji smatra da motorna ploča nastaje kontaktom i fuzijom nabreklina terminalnih ogranaka nervne fibrile s površinom mišićne fibrile. Boeke-ovu periterminalnu mrežu Iwanga je našao samo u protoplazmi motorne ploče, a nigdje na drugom mjestu između mišićnih fibrila. Cuajunco takođe nije mogao da otkrije Boeke-ove periterminalne mreže.

Oba ova autora smatraju da neurogeni dio motorne ploče potiče iz ćelija Schwann-ove ovojnice. Mi, međutim, držimo da su naročito diferencirane ćelije koje je Cuajunco otkrio u svojim preparatima ustvari mlade forme ganglijskih ćelija, zaostale na jednom ranijem filogenetskom stadiju, koje se kao takve spajaju sa sarkoplazmatičnim ćelijama i formiraju motornu ploču, a da pritom u latentnom stanju zadržavaju sposobnost ganglijske ćelije.

Na taj način i u anatomskom pogledu ostvaren je jedinstven plan građe svih perifernih nerava, samo s tom razlikom što kod motornih nerava preganglionarno vlakno pretstavlja motorni spinalni nerv, a ganglijsku ćeliju i periferni neuron pretstavlja sama motorna ploča koja nema postganglionarnih vlakana, nego direktno, najkraćim i najbržim putem, prenosi impuls na kontraktilnu supstanciju mišića.

Ovom koncepcijom ne samo da je uspostavljen jedinstven plan građe svih perifernih nerava, nego nam ona pruža mogućnost da protumačimo mnoge pojave u fiziologiji i patologiji mišića koje do sada nismo bili u stanju do kraja da objasnimo.

Ovdje u prvom redu dolazi u obzir pojava i priroda fibrilacije i fascikulacije mišića kod raznih patoloških stanja. Kao što je poznato, na osnovu elektromiografskih ispitivanja Denny-Brown-a i Pennybaker-a (17), na mišiću se javljaju, peti dan poslije presijećanja njegovog nerva, fine fibrilacije praćene brzim električnim fluktuacijama akcionih struja koje su po svom obimu tako male da mogu da potiču samo od električnih promjena na jednom jedinom mišićnom vlaknu. Ovu pojavu autori tumače na taj način da ovakva mišićna fibrila nakon kompletne denervacije postaje preosjetljiva na male količine acetilholina u normalnoj cirkulaciji.

Izučavajući fascikulaciju kod progresivne mišićne atrofije, Odom, Russel i Mc Eachern (37) našli su da je fascikulacija trajala u tibijalnoj grupi mišića i nakon kompletne blokade peronealnog nerva. Stoga su zaključili da je fascikulacija perifernog porijekla i da je i u ovom slučaju mišić preosjetljiv za normalne količine acetilholina.

Po našem mišljenju, a na osnovu ranijih izlaganja, suština pojave fibrilacije i fascikulacije sastoji se u tome da se motorna ploča, usljed degeneracije spinalnog neurona, oslobađa inhibicije koju ovaj vrši na nju i, tako oslobođena, počinje da funkcioniše kao periferni ganglion, samostalno proizvodeći nadražaje na mišićno vlakno pod

uticajem minimalnih količina acetilholina koje se nalaze u normalnoj cirkulaciji.

Na analogan način mi smo u spomenutom svom ranijem radu (50), postavili tezu da se i kod Myotonia-e congenita-e radi o oboljenju viših neurona, te da zbog toga dolazi do ispada centralnog inhibitornog mehanizma i djelimičnog osamostaljenja motorne ploče kao perifernog ganglija. Ovo naše gledište može sada da objasni i zagonetnu pojavu da se miotonična reakcija može da izazove i poslije blokade perifernih nerava.

Imajući u vidu osnovnu koncepciju da se motorna ploča razvila iz periferne gangliske ćelije, i da, prema tome, sama motorna ploča ustvari pretstavlja periferni neuron, može se, s mnogo opravdanja, da pretpostavi da kliničke slike prve grupe miopatskih oboljenja nisu bolesti mišića, kao što to tvrdi klasična škola, niti su oboljenja motorne ploče, kao što se to čini Eichler-u i dr., nego su to, po našem mišljenju, prvenstveno oboljenja viših neurona i centara gdje dolazi do najfinije degeneracije trofičnih vlakana. a, možda, i do degeneracije silaznih senzibilnih puteva, usljed čega strada potrebna centralna inhibicija, pravilno doziranje prenosa impulsa, kao i metabolizam acetilholina i ostalih elektrolita koji su važni u biohemiskim procesima kod stvaranja i prenosa nadražaja. Prema tome, ovdje se radi o djelimičnom padu na filogenetski najstarije zakonitosti rada mišića, gdje se primarna gangliska ćelija, tj. motorna ploča, oslobađa centralne inhibicije i, na taj način, javlja se najprimarniji mehanizam kontrakcije skeletne muskulature. Ovaj proces degeneracije viših neurona i centara odigrava se na raznim mjestima centralnog nervnog sistema i u raznim etapama pokazuje razne stepene propadanja, usljed čega nastaju i različite kliničke slike miopatskih oboljenja. U tome nizu pojava miotonični grč je najlakši stepen degeneracije, gdje još uvijek, uz odgovarajuće napore, može da se kroz relativno ledirane više neuroné probije centralni impuls i naknadno ostvari pravilno funkcionisanje mišića. Fascikulacija, koja se javlja kao prethodnik propadanja mišića kod progresivne mišićne distrofije, odraz je jačeg stepena degeneracije viših neurona, gdje se motorna ploča kao periferni ganglion potpuno oslobađa centralne inhibicije i počinje samostalno da funkcioniše, šaljući svoje sopstvene impulse na mišić. Shodno ovome toku misli, postaje nam onda jasan i cijeli lanac sve težih oblika degeneracije koji, kod prve grupe miopatskih oboljenja ide od Myotonia congenita, preko Myotonia dystrophica do Dystrophia musculorum progressiva.

Kod druge grupe miopatskih oboljenja možemo takođe da uočimo analogan proces degeneracije gdje pored disfunkcije neuromuskularnih sinapsa susrećemo poremećaje viših neurona i centara na raznim mjestima centralnog nervnog sistema, pa i ovdje kod raznih kliničkih slika nalazimo i razne stepene degeneracije. U ovome nizu pojava periodična familijarna paraliza pretstavlja najlakši stepen degeneracije i »funkcionalnog« poremećaja, te se javlja samo u obliku paroksizmalnih nastupa sa naknadnom potpunom

restitucijom. Miastenija predstavlja teži stepen gdje pored povremenih eksacerbacija i naknadnih remisija dolazi i do trajnih poremećaja funkcije mišića. Kod Openhajmове amiotonije, najzad, javlja se najteži stepen degenaracije gdje već susrećemo jasne anatomske promjene ganglijskih ćelija.

Za pravilno funkcionisanje mišića potreban je, kao što je poznato, i pravilan metabolizam acetilholina kao i pravilno odvijanje biohemiskih procesa u nervnom i mišićnom sistemu.

Acetilholin je neophodna supstancija za sprovođenje impulsa s nerva na mišić i on se uvijek luči na mioneuralnim sinapsama. Sinteza acetilholina nastaje samo u prisustvu adenzinotrifosforne kiseline i kalijevih iona. Kada acetilholin izvrši svoju zadaću onda ga holinesteraza hidrolizuje i pritom nastaje neutralni holin. Međutim, zapaženo je da acetilholin nastaje i bez holinesteraze, pa se pretpostavlja da je on preformiran i na neki način adsorbovan, n. pr. na bjelančevine. U potrebnom momentu on se oslobađa, a zatim, po izvršenom zadatku, ponovo se adsorbuje i tako inaktivise bez ikakvog učesća holinesteraze (2).

S druge strane acetilholin je usko povezan sa aktiviranjem kalijevih iona kod stvaranja i sprovođenja nadražaja, i to na taj način što dolazi do promjene propustljivosti ćelijskih membrana i s tim u vezi do njihove depolarizacije. Pod uticajem acetilholina prvobitna nepropustljivost membrana za kalijeve ione nestaje i oni sada mogu slobodno da teku iz ćelije napolje u intercelularne prostore, dok istovremeno dolazi do naglog ulaska natrijevih iona u ćeliju. Ovo naglo mijenjanje permeabiliteta nadražene membrane, prema Nachmansohn-u (34), nastaje usljed naglog oslobađanja acetilholina i njegove naknadne hidrolize. Iako ovo NahmansonoVO gledište neki autori osporavaju (42), ipak je nesumnjiva činjenica da se acetilholin nalazi u pojačanim koncentracijama kod nadraženih nerava i da je njegova uloga u metabolizmu nerava i na sinapsama od presudnog značaja. U svakom slučaju u lancu biohemiskih procesa koji se odigravaju prilikom prenosa nadražaja i pravilnog funkcionisanja mišića postoji uska povezanost acetilholina, s jedne strane, i K, Na i P-iona, s druge strane.

Kalijevi ioni ovdje igraju svakako odlučnu ulogu i otuda u nervnim i mišićnim vlaknima nalazimo vrlo velike rezerve kalija. Kod miopatskih oboljenja nalazimo takođe dosta karakteristične poremećaje u ponašanju kalija. Kod prve grupe miopatskih oboljenja nalaze se smanjene količine kalija u mišićima, dok je kod druge grupe koncentracija kalija u mišićima znatno povišena. — Pritom je vrlo karakterističan uticaj prostigmina na ponašanje kalija u mišićima. Poslije davanja prostigmina normalni mišić ne pokazuje nikakvih naročitih promjena u sadržaju kalija. Što se tiče prve grupe miopatija poznato je da se davanjem prostigmina kod kongenitalne miotonije sadržaj kalija u miotoničnom mišiću normalizuje, ali se pritom klinička slika ne popravlja, nego, naprotiv, pogoršava. Što se tiče druge grupe miopatskih oboljenja, istina, kod periodične familijarne paralize i kod Openhajmове amiotonije, ko-

liko je meni poznato, nije određivan sadržaj kalija u mišićima, ali po analogiji i prema kliničkim manifestacijama, kao i prema ponašanju kalija u krvnom serumu, može se gotovo sa sigurnošću pretpostaviti da je i kod njih znatno povišen sadržaj kalija u mišićima — isto onako kao što je to slučaj kod miastenije. Kod miastenije, naime, još je Cumings (14) 1939 godine pronašao vrlo visoku koncentraciju kalija u mišićima i pritom je opazio da nakon davanja prostigmina dolazi do naglog pada sadržaja kalija u miasteničnim mišićima i odgovarajućeg porasta kalijevih iona u krvnom serumu, tako da se sadržaj kalija u mišićima i krvnom serumu normalizuje.

Na osnovu ovih činjenica, terapijski efekat prostigmina kod miastenije, po našem mišljenju, ne sastoji se toliko u njegovom paralizovanju djelovanja holinesteraze koliko u njegovom uticaju na permeabilitet membrana i ponašanje K', Na, P', ACH i ostalih elektrolita pri stvaranju i prenošenju nadražaja s nerva na mišić, kao i odstranjivanju intermedijarnih otrovnih produkata. Između ostalog to jasno dokazuju i antiholinesterazna sredstva (kao D. F. P. hexamethyltetraphosphat), koja uopšte ne utiču na popravljjanje kliničke slike miastenije (21). U prilog ovog gledanja govore i iskustva stečena kod ispitivanja permeabiliteta membrana kod miotonije i miastenije (44).

Ovaj antagonizam u reagovanju na prostigmin pojedinih predstavnik miopatskih oboljenja pruža nam još jedan razlog više da ih podijelimo u dvije odgovarajuće grupe. — Kod prve grupe miopatskih oboljenja, pod uticajem prostigmina, dolazi do promjene permeabilnosti membrana, do povišenja kalija u mišićima i do promjena biohemiskih procesa. Usljed ovih promjena nastaje još jače senzibiliziranje inače hipersenzitivne motorne ploče koja je oslobođena centralne inhibicije, i, kao posljedica ovih promjena, javlja se još jači miotonični grč. Iz ovog možemo da zaključimo da je kod prve grupe miopatskih oboljenja motorna ploča kao periferni neuron uglavnom neoštećena, a da su oštećeni samo viši neuroni i centri. Kod druge grupe miopatskih oboljenja ne samo da su oštećeni viši neuroni i centri, nego je istovremeno znatno oštećena i motorna ploča, koja je vjerovatno ostala na nižem filogenetskom stepenu diferenciranosti, i usljed toga je hiposenzitivna za normalne količine acetilholina. Pod uticajem prostigmina kod ove druge grupe miopatskih oboljenja, usljed promjena permeabilnosti membrane i odgovarajućih promjena odnosa elektrolita i acetilholina, oslabljena motorna ploča se takođe senzibilizuje i to do te mjere da može normalno da funkcioniše.

Prema tome, kod prve grupe miopatskih oboljenja (Myotonia congenita, Myotonia dystrophica, Dystrophia musculorum progressiva) radi se o primarnim poremećajima viših neurona i centara, dok mioneuralna disfunkcija ovdje nastaje samo usljed oslobađanja motorne ploče od inhibicije viših neurona. Kod druge grupe miopatskih oboljenja (Paralysis familiaris periodica, Myasthenia gravis, Amyotonia congenita Oppenheim), naprotiv, radi se o primarnom poremećaju viših neurona i centara i istovremenom primarnom po-

remećaju motorne ploče koja je ostala na jednom nižem filogenetskom stepenu razvoja. — Ovdje bi se, možda, mogla povući analogija sa oštećenjem centralnog i perifernog neurona u tome smislu da prva grupa miopatskih oboljenja pretstavlja spastičnu, a druga grupa flacidnu parezu.

Od ostalih elektrolita koji su od naročitog značaja za stvaranje i sprovođenje nadražaja treba svakako spomenuti fosfate koji se kod prve i druge grupe miopatskih oboljenja ponašaju analogno kaliju: kod prve grupe nalazimo smanjene količine fosfata u mišićima, dok su kod druge grupe količine fosfata normalne ili lako povišene (35).

U svakom slučaju, međutim, promjene u sadržaju i ponašanju elektrolita kod miopatskih oboljenja nisu primarni biohemiski poremećaji, nego sekundarne pojave koje nastaju kao posljedice primarnih degenerativnih promjena kod ovih oboljenja.

Nadalje, za pravilno funkcionisanje mišića, kao što je poznato, od posebnog je značaja metabolizam glikogena s jedne strane, i metabolizam kreatina i kreatinima s druge strane. Na osnovu mnogobrojnih radova, naročito Nevin-a (36), Milhorat-a i njegovih saradnika (28, 30, 31, 32), a zatim Beard-a i Jakob-a (3), Cumings-a (15) i mnogih drugih ustanovljeni su karakteristični poremećaji kreatina i kreatinina kod mišićnih oboljenja.

Kod kongenitalne miotonije nije ustanovljen nikakav naročiti poremećaj metabolizma kreatina i kreatinina. — Kod distrofične miotonije je metabolizam kreatina i kreatinina ispočetka normalan, ali kasnije, kada nastupe znatnije atrofije mišića, izlučuju se velike količine kreatina u mokraći, a istovremeno je smanjena tolerancija prema kreatinu. Pritom je karakteristično da ovi poremećaji više liče poremećajima koje nalazimo prilikom atrofija mišića kod degeneracija kičmene moždine, nego što liče poremećajima koje susrećemo kod progresivne mišićne distrofije.

Kod progresivne distrofije mišića nalazimo izraziti pad u izlučivanju kreatinina, a znatan porast u izlučivanju kreatina, zatim smanjenu toleranciju prema kreatinu i, najzad, pojačano izlučivanje kreatina nakon uzimanja glikokola kao supstancije iz koje nastaje kreatin.

Ovi postepeni sve teži poremećaji metabolizma kreatina i kreatinina takođe jasno ukazuju na lanac sve težih stepena degeneracije miopatskih oboljenja, kao i na njihovu uzajamnu povezanost, iako i ovdje poremećaj metabolizma kreatina možemo da shvatimo kao sekundaran u odnosu na primarni poremećaj funkcije mišića kod ovih oboljenja.

Što se tiče poremećaja metabolizma kreatina i kreatinina kod druge grupe miopatskih oboljenja, treba spomenuti da je kod periodične familijarne paralize i kod miastenije metabolizam kreatina abnormalan samo za vrijeme nastupa i eksacerbacija. Pritom je interesantna činjenica da kod miastenije ovaj poremećaj metabolizma kreatina ostaje konstantan i onda kada se pod uticajem prostigmina popravi funkcionalno stanje miasteničnog mišića, što takođe govori da je ovaj poremećaj metabolizma kreatina sekun-

darne prirode u odnosu na osnovni poremećaj funkcije mišića. — Kod Openhajmve amiatonije izlučivanja kreatinina je smanjeno, isto tako smanjena je tolerancija prema kreatinu, dok je jako izražena supstancijalna kreatinurija.

Na osnovu ovih činjenica o poremećaju metabolizma kreatina kod miopatskih oboljenja mogli bismo u zaključku da kažemo da je, između ostalog, suština ovih oboljenja i u tome što je organizam, usljed poremećaja viših neurona i nervnih centara, izgubio sposobnost da u intermedijarnom metabolizmu iskorištava spolja primljeni kreatin i njegove prethodnike.

Dalja jedna od osnovnih karakteristika miopatskih oboljenja je njihova nasljednost, tako da pojedine kliničke slike možemo da pratimo kod cijelog niza članova porodica. Ali je pritom još od većeg značaja da kod mlađih generacija susrećemo miješane oblike i prelaze jedne forme u drugu.

Naročito je to ilustrativno kod prve grupe miopatskih oboljenja. Naime, prema prvobitnoj koncepciji klasične škole, koju su naročito uporno zastupali Steinert i Curschmann, Myotonia congenita i Myotonia dystrophica su dvije posebne bolesti koje nemaju između sebe ničeg zajedničkog. Međutim, otkada su Maas i Paterson (26) postavili tvrdnju da su Myotonia congenita i Myotonia dystrophica dvije kliničke slike jedne te iste bolesti, nagomilala su se mnogobrojna saopštenja koja su potvrdila ispravnost ove njihove koncepcije. Najočigledniji dokaz istinitosti ove nove koncepcije predstavlja slučaj koji je objavio M. Klingler 1948 godine (25). Ovdje se opisuje slučaj jednog direktnog unuka samog Dr. Thomsen-a, koga je ranije ispitivao Bing, a kod koga se iz prvobitne čiste miotonične slike kasnije razvila klinička slika sa nesumnjivim distrofičnim promjenama. Ovim je na najočigledniji način dokazano da se distrofična forma može da razvije iz čiste »Thomsen«-ove familije i da je kongenitalna miotonija ustvari samo rani stadij distrofične miotonije.

U potvrdu ovoga gledanja mogu da se navedu i klinička iskustva koja su objavljena u jednom našem ranijem radu (50). Tu smo ispitivali članove dvaju porodica koje su u direktnom krvnom srodstvu. Kod ovih naših slučajeva je karakteristično da dva člana porodice P., koji predstavljaju stariju generaciju, pokazuju kliničku sliku »klasične« Thomsonove kongenitalne miotonije. Naprotiv, pet članova porodice D., koji predstavljaju mlađu generaciju, pružaju kliničku sliku t. zv. paradoksnе miotonije.

Na osnovu ovih naših slučajeva imamo mnogo razloga da pretpostavimo da »paradokсна miotonija« predstavlja ustvari prelazni oblik između kongenitalne i distrofične miotonije, tim prije što četiri člana pokazuju već prve znake degeneracije — strabizam i strumu —, a nemaju još izraženih atrofija. Na taj način, prema našem mišljenju, ove obje forme predstavljaju članove jedne hereditarne neuromiodegeneracije koja se razvija od prvih početnih znakova Myotonia congenita preko Myotonia paradoxa do Myotonia dystrophica, da bi najzad, u završnom stadiju, prešla u Dystrophia musculorum progressiva.

Povezanost kliničkih slika prve grupe miopatskih oboljenja potvrđuju nadalje opisani slučajevi miješanih i prelaznih oblika distrofične miotonije i progresivne mišićne distrofije, kao što je njihova srodnost ustanovljena i na osnovu mnogobrojnih istovjetnih histoloških nalaza i poremećaja metabolizma.

Ali ne samo da postoje miješani i prelazni oblici između pojedinih kliničkih slika prve grupe miopatskih oboljenja, nego su sa sigurnošću ustanovljeni i miješani oblici kliničkih slika prve i druge grupe miopatija. Tako su Crafts i Irwin (12), a zatim Schultze (40) opisali slučajeve Thomsenove kongenitalne miotonije i periodične familijarne uzetosti kod istog bolesnika. Bredeman (9) je opisao slučaj gdje je isti bolesnik pokazao kliničku sliku distrofične miotonije i periodične familijarne paralize. A zatim su opisani slučajevi gdje se kod istog bolesnika javlja periodična familijarna paraliza i progresivna mišićna distrofija.

Prvi Westfalov slučaj periodične familijarne paralize kasnije je opisao Oppenheim (38) i tada našao kod istog bolesnika progresivnu mišićnu distrofiju. Wexberg i Mankowsky (49, 27) opisali su takođe kombinaciju periodične familijarne paralize i progresivne mišićne distrofije. Benedek i Angyal (5) saopštili su sličan slučaj, a ovamo bi mogli da ubrojimo i slučaj Biemond i Daniels-a (6), iako ovi autori svoj slučaj drukčije interpretiraju.

Ovim slučajevima možemo da dodamo još jedan slučaj koji smo imali prilike nedavno da posmatramo na našoj Neuropsihijatrijskoj klinici.

NAŠ SLUČAJ

V. K., 26 g. star, krojač penzioner, primljen na kliniku 5. XI. 1952. (Sl. 2.)

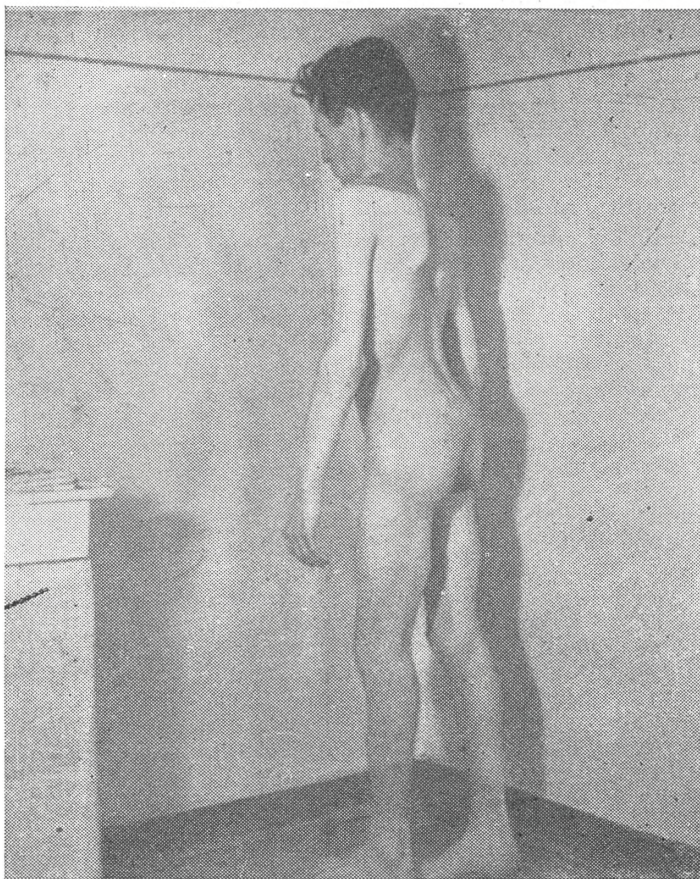
Porodična anamneza: Otac umro od pjegavog tifusa 1943. g. Majka živa i zdrava, rodila četvero djece, nije pobacivala. Dvije sestre žive i zdrave; jedan brat umro od šarlaha u 5 godini života. Bolesnik je prvo dijete po redu. U bližoj i daljoj rodbini, koliko bolesnik zna, nije bilo sličnih oboljenja; niko nije bio epileptičar ni alkoholičar. Ne zna da li je bilo sifilisa u porodici.

Lična anamneza: rođen, prohodao i progovorio na vrijeme. Pravilno rastao i razvijao se. U djetinjstvu imao ospice. U svojoj desetoj godini imao je neku groznicu koja je svaki dan nastupala, trajala oko tri nedjelje, i izliječena atebriinom. U svojoj 21 godini imao zapaljenje pluća. Drugih se bolesti ne sjeća. Svršio osnovnu školu i tri razreda građanske. Izučio krojački zanat. Vojsku nije služio zbog bolesti zbog koje dolazi sada na kliniku. Ne pije i ne puši. Veneričnu infekciju negira.

Sadašnja bolest; Bolest zbog koje dolazi na kliniku počela je 1942. g., kada je bolesniku bilo 16 godina. Jednoga dana, u mjesecu februaru, od 9 do 16 sati, proveo je cijelo vrijeme skačući po snijegu i hvatajući s drugovima golubove. Najednom je izgubio snagu u nogama i pao. Podigli su ga i odveli kući, ali se sjeća da su mu tada stopala bila potpuno mlitava i pri hođu prsti stopala padali su sami od sebe na zemlju, tako da je, uz tuđu pomoć, išao »kao na mrtvim nogama«. Kad je stigao kući, grijao je noge, i one su se poslije toga »povratile«, tako da su postale »normalno jake kao i prije«. Sjutridan izjutra, čim je ustao s kreveta i htio da stane, noge su mu se najednom »potsjikle« i pao je na pod. Istoga časa je opazio da su se oba stopala iskrivila sa strane, opružila u prstima i »ukočila« u tome položaju. Toga dana, i nekoliko dana poslije, teško se kretao po sobi, i to samo na prstima, jer se

dobro sjeća da su mu pete virile iznad plitkih cipela. Temperature nije imao i inače nije se osjećao bolesnim.

Poslije nekoliko dana noge su mu nešto ojačale, pa je počeo da izlazi napolje, ali su mu stopala ostala iskrivljena i ukočena, tako da je pri hodu gazio na spoljnu ivicu stopala i više na prste. Deformisanost stopala bila je izražena jače na lijevoj nozi. Tokom godine stopala su se sve jače iskrivljavala, a tetiva iznad pete se sve više zatezala, tako da je mogao da hoda samo na prstima i spoljnoj ivici prednjeg dijela stopala. Stoga su mu u bolnici u Osijeku, 1943 godine, savjetovali i izvršili operaciju Ahilove tetive na lijevom stopalu, a desno stopalo postavili u gips. Poslije skidanja gipsa i izvršene



Sl. 2.

operacije mogao je pri hodu da se oslanja na čitavo stopalo. Do tada, kako on navodi, nije primjećivao nikakvih promjena na mišićima.

Međutim, poslije skidanja gipsa, počeo je da opaža da mu slabe i mršave najprije mišići nogu i karličnog obruča, a zatim postepeno mišići trupa, ramenog obruča i nadlaktica, kao i mišići lica. Otada je izgubio snagu u nogama, nije više mogao da trči, nije mogao da se penje uz ljestvice, nije mogao da pravi čučnjeve, niti se mogao da uspravi iz sjedećeg i ležećeg položaja.

Bolest se iz godine u godinu pogoršavala, tako da su mu sada noge i ruke jako mršave i skoro su mu iščezli mišići karličnog i ramenog predjela.



Još mnogo prije početka ove bolesti, bolesnik je počeo da pati i od jedne druge bolesti koja mu se povremeno javlja još od njegove četvrte godine života. Bolest se javlja u nastupima i ispočetka nastupe je dobivao dva ili tri puta godišnje, a docnije su se ovi nastupi ponavljali sve češće. Znaci jednog ovakvog nastupa izgledaju ovako: kad jede jako masnu hranu, na pr. masnu svinjetinu ili slaninu, onda, i to samo ako poslije jela legne, na jedan sat otprilike poslije uzimanja jela, osjeti najprije neodoljivu žeđ i tada može da popije 2—3 litre vode, a da ipak ne utoli žeđi, tako da se kasnije mora silom da suzdržava da ne pije više. Dva do tri sata poslije toga osjeti malaksalost u mišićima nogu, a zatim postepeno ova malaksalost zahvata mišiće trupa, ruku i vrata. U toj malaksalosti ne može ni jednim dijelom tijela da makne i ima osjećaj kao da je sav obamro. Ovo stanje obamrlosti traje obično 2—3 sata, a zatim počne ponovo da mu se vraća snaga u mišićima, i to po pravilu istim redom kako je pri nastupu nestajala. Ovi nastupi malaksalosti u djetinjstvu su mu se javljali 2—3 puta godišnje, dakle ne uvijek poslije uzimanja masne hrane, a nikada mu se nije u potpunosti razvila ako je poslije masnog jela ustao i hodao, već samo ako bi legao ili zaspao. Ova malaksalost javljala mu se ponekada i u slučajevima kada se kretao poslije jela, ali je bila mnogo blaža i nikada se nije razvijala dotle da mu se mišići potpuno oduzmu, i u koliko se više kretao, utoliko se i malaksalost manje razvijala.

Tokom godina nastupi bolesti postajali su sve teži i po intenzitetu kao i po trajanju i učestalosti. Nastupi su se naročito pogoršali otkako mu se javila deformisanost stopala i mršavljenje muskulature. Ne samo što su napadi klonulosti postali češći, već su se počeli da javljaju i poslije neke druge hrane, a ne samo masne, tako na pr. poslije tijesta, kolača, zatim kasnije poslije suhog mesa, pa pečenih jaja, a u posljednje vrijeme skoro poslije svake hrane. U težim nastupima ne samo da mu se oduzmu mišići nogu, trupa, ruku i vrata nego malaksalost zahvati djelomično i mišiće za žvakanje, kao i mišiće jezika i grla. Na vrhuncu nastupa bolesnik leži potpuno nepokretno sa poluotvorenim ustima, ne može da učini ni najmanji pokret napadnutim mišićima; može da govori, ali mu je izgovor neobično otežan; može da guta, ali samo malo tečne hrane i s velikim naporima; nije u stanju da se iskašlje. Za vrijeme cijelog nastupa svijest mu je potpuno bistra i bolesnik zna za svaku sitnicu koja se oko njega događa; poslije nastupa nema nikakvih praznina u sjećanju. Senzibilitet i čulni organi za to vrijeme su potpuno intaktni.

Ovakvo stanje kod bolesnika traje četiri do šest sati, a tada mu se postepeno vraća snaga u mišićima dok najzad ne padne u duboki san. Poslije 4—5 sati spavanja bolesnik se obično probudi osvježen, osim što osjeća izvjesnu laku opštu izlomljenost koja takođe potpuno iščezne nakon 2—3 sata.

Otkada mu se javila nova bolest sa deformisanošću stopala i mršavljenjem muskulature, ovi nastupi malaksalosti izmijenili su svoj oblik i sada se javljaju valovito tokom cijelog niza dana, tako da ta valovitost malaksavanja može da traje po 2—3 mjeseca, ako za to vrijeme uzima svaki obrok. Jačina oduzetosti nije ravnomjerno izražena u toku cijeloga dana. Ujutru, poslije makvog doručka, obično nakon jednog sata, počne da se javlja malaksalost, u toku idućeg sata ona raste i dostiže maksimum, a potom postepeno popušta tako da se do ručka dosta oporavi. Na jedan sat poslije ručka opet se javlja klonulost, ali manja nego poslije doručka, iza koje se do večere ponovo oporavi. Poslije večere opet se javi klonulost koja nakon 2—3 sata popusti, tada duboko zaspe i ujutru se probudi osvježen. Idućih dana ovo se ponavlja istim redom, samo što su nastupi malaksalosti svaki dan dulji i teži, tako da se poslije izvjesnog vremena razvije potpuna malaksalost kada nije u stanju da učini ni jedan pokret. Kada želi da prekine ovu klonulost, bolesnik pribjegava gladi. Ako je na pr. dopustio da klonulost traje preko 5—6 dana, onda formalno gladuje po 2—3 dana, uzimajući samo jednu šolju čaja sa komadićem dvopeka svaki dan, a zatim, kad mu se snaga mišića donekle povratila, onda, uz pomoć forsiranog hodanja i gibanja cijelim tijelom, klonulost potpuno iščezne. Da bi fiksirao ovo stanje bolesnik kaže da mora na ovaj način da gladuje po 10—15 dana. Nakon toga može da pređe na običnu hranu koju može

da podnosi i po mjesec dana. Ako se slučajno prevari da pojede nešto masno, opet mu se pojavi nastup i onda se sve ponavlja kao i prije.

Ovakvi nastupi oduzetosti traju već nekoliko posljednjih godina bez naročitih promjena, samo što s vremenom postaju sve češći i teži i što bolesnik, usljed sve jačeg mršavljenja i slabljenja mišića, osjeća sve jaču opštu izmorenost. U ovakvom stanju primljen je na Neuropsihijatrisku kliniku u Sarajevu.

Tjelesni nalaz: nižeg rasta, gracilne građe. Koža i vidljive sluzokože bez naročitih promjena. Supkutano masno tkivo slabo razvijeno; limfne žlijezde se ne pipaju. Laka difuzna hipertrofija štitne žlijezde. — Klinički nalazi aparata kardiovaskularnog, respiratornog, digestivnog i genito-urinarnog negativni.

Neurološki nalaz: Glava pravilne konfiguracije, krov lubanje perkutorno neosjetljiv, nema degenerativnih znakova. Vid i vidno polje, grubo ispitani, s obje strane uredno. Zenice kružne, srednje široke, jednake, brzo i izdašno reaguju na svjetlost, reakcija na konvergenciju očuvana. Akcija bulbomotora uredna, nistagmusa nema. Kornealni refleksi očuvani i jednaki na obje strane. Lice u miru i pri pokretu simetrično. Sluh uredan. Meko nepece simetrično inervisano pri fonaciji, gutanje uredno, jezik opruža pravo, govor očuvan u svim funkcijama, samo što je u izgovoru nešto oslabljen i tih.

Obje ruke u cjelini atrofične, naročito nadlaktice. Muskulatura ramenog obruča jako atrofična (M. M. deltoideus, pectoralis, supra-et infraspinatus, serratus). Obostrano izražene Scapulae alatae. — Izvan nastupa uzetosti bolesnik vrši aktivne pokrete u svim zglobovima sa smanjenom grubom motornom snagom, naročito u muskulaturi ramenog obruča i nadlaktice. Tonus muskulature je snižen. Tetivni i periostalni refleksi na gornjim ekstremitetima obostrano su ugašeni. Mingazzini: obje ruke, nakon dužeg vremena, tonu. Diadohokineza očuvana. Muskulatura grudnog koša slabo izražena. Kičmeni stub deformisan: u torakalnom dijelu sinistro-konveksna, a u lumbalnom dijelu dextrokonveksna skolioza.

Bolesnik hoda gegajući se kao patka. Objе noge u cjelini jako atrofične, a naročito glutealna muskulatura i muskulatura bedara. Oba stopala u položaju equino-varus. Po dužini lijeve Ahilove tetive nalazi se hirurški ožiljak poslije tenotomije. Patelarni refleksi i refleksi Ahilovih tetiva oslabljeni Rombergov fenomen negativan. Duboki i površni senzibilitet za sve kvalitete očuvan.

Psihijatriski nalaz: osim lakog stepena afektivne labilnosti sa povremenim inadekvatnim reakcijama bolesnik ne pokazuje nikakvih drugih psihičkih poremećaja.

Laboratoriski nalazi. Krv: Hb 77%, E. 3900000, L. 5000: (St. 3% Seg. 74% Eo. 2% Ly. 21% Mo. O.) Se. 2/5. — U krvi: Ca 9,130 gr. % K O, 125 gr. % P O, 939 gr. % C. c i T. F. negativne. — R. R. 105/80. Diastaza u krvi 8 Wollg jed. Diastaza u urinu 32 Wollg jed. — Stomačni sok: Sl. HCl 28, T. acid. 40. — Enzimi u pankreasnom soku poslije stimulacije s eterom po Katsch-u: Diastaza 640 W. j. Tripsin 47 t jed. Lipaza 52 jed. — Krvni šećer: 1,060 gr. %. Kreatin u krvi: Kreatinin u krvi: 3,9 mgr %. — Kreatin u mokraći: Kreatinin u mokraći: 20,8%. Likvor: bistar, otiče pod normalnim pritiskom; totalni proteini gr. 0,48 promil; Pandy + Nonne 0 Weichbrodt 0; ćelije 3/3; WaR 0; Meinicke o; glycorrachia gr. 0,70 promil.

Posmatranje. Prvih 20 dana od dolaska na kliniku bolesnik nije imao nijednog spontanog nastupa paralize, osim svoje obične relativne opšte slabosti usljed distrofičnih promjena muskulature. Subjektivno se osjećao dosta jak, hodao je dobro, kretao se po stepenicama ne držeći se za ogradu. Dvadeset prvog dana uzeo je obilan doručak sa 100 gr. šunke i 100 gr. maslaca. Poslije četvrt sata osjetio je da mu se cijelo lice nekako steže i kao da nije njegovo, u glavi mu se počelo da vrti kao da je pijan i spopala ga je neodoljiva žed, tako da je morao da ispije nekoliko čaša vode, pa i nakon toga morao je da se silom susteže da više ne pije, jer ga je i dalje morila žed. Za ovo vrijeme nije osjećao nikakvih promjena u nogama i rukama. Dva sata poslije toga počeo je da osjeća malaksavanje najprije u nogama, a zatim u tijelu i najzad u rukama i vratu. Tri sata poslije doručka malaksalost je bila na vrhuncu. Za vrijeme ovog nastupa paralize bolesnik je blijed i nešto zaplašenog izraza

lica. Nepotpuna adinamija zahvatila je u toku od četvrt sata najprije muskulaturu nogu, a zatim muskulaturu trupa, ruku i vrata. Na muskulaturi lica, čela i očnih kapaka nije bilo promjena. Disanje ravnomjerno i bez napora. Govor razgovjetan i jasan, ali tih. Gutanje bez promjena. Iz ležećeg položaja bolesnik se diže vrlo teško i mora najprije da se oslabljenim rukama odupre o krevet, a zatim se s velikim naporom uspravlja. Koljena mora stalno da drži u ekstenziji, jer ima osjećaj kad bi ih flektirao da bi se odmah srušio. Pri hodu je vrlo nesiguran i mora da se pridržava za okolne predmete. Tetivni i periostalni refleksi na gornjim i donjim ekstremitetima jedva se izazivaju, kornealni i konjunktivalni refleksi uredni. Površni i duboki senzibilitet normalan. Svijest potpuno bistra. Elektrostatus: na galvansku i faradnu struju direktnim i indirektnim draženjem dobijaju se reakcije mišića, ali samo na pojačane vrijednosti struje. Ovo stanje klonulosti trajalo je oko jedan sat, a zatim je počelo postepeno da popušta i nakon dva sata klonulost je potpuno iščezla.

Za ručak je bolesnik dobio vrlo obilnu i masnu hranu. Poslije ručka javili su se isti znaci kao i poslije doručka, samo što je klonulost ovaj put bila znatno teža. Na vrhuncu paralične krize, koja je nastupila četiri sata poslije ručka, adinamija muskulature bila je kompletna: bolesnik je ležao nepomično u krevetu i nije mogao da učini nijedan pokret. Pri sumarnom ispitivanju moglo se da ustanovi slijedeće: jako izražena hipotonija muskulature u svim predjelima; duboki refleksi potpuno ugašeni; od površnih refleksa izazivaju se samo kornealni i konjunktivalni; reakcije zenica nešto tromije; patoloških refleksa nema; površni i duboki senzibilitet potpuno očuvani, puls pun, ritmičan, 78 u min.; disanje ravnomjerno, 18 u min. Električnim direktnim i indirektnim draženjem mišići ne reaguju. Jedan sat kasnije bolesnik može da miče nogama, da ih savija u koljenu i podiže uvis do 45 st., rukama vrši pronaciju i supinaciju i može da ih savija u laktima i ramenima. Malo kasnije ustaje i, ispočetka uz tuđu pomoć, a zatim i sam počinje polako da se kreće. U toku iduća dva sata klonulost sasvim popušta. Bolesnik toga dana nije mogao da večera, nego je, kad ga je klonulost popustila, legao i zaspao dubokim snom. Ujutru se probudio dockan i cijelo dopodne osjećao se izlomljen.

Ovakvi napadi ponavljali su se 3—4 puta mjesečno, sve dok kod bolesnika nismo sproveli sistematsko liječenje sa glutaminskom kiselinom i E-vitaminom, a otada su napadi gotovo sasvim nestali i bolesnik se osjeća relativno dobro — ukoliko mu to dopuštaju već nastale trajne distrofične promjene na mišićima.

Ne upuštajući se u detaljnu interpretaciju ovog slučaja, što ćemo učiniti na jednom drugom mjestu, jasno je da klinička slika koju pruža naš bolesnik pretstavlja kombinaciju periodične paroksizmalne paralize i progresivne mišićne distrofije i da na sebi nosi sve osnovne kliničke karakteristike ova oba oboljenja. Tipičnost simptoma ove kombinovane kliničke slike kod našeg pacijenta toliko je izrazita da, u okviru ovog članka, nije potrebna nikakva diskusija.

*

U nizu zajedničkih karakterističnih crta koje povezuju pojedine kliničke slike miopatija treba najzad napomenuti da su hormonalni i vegetativni poremećaji kod ovih oboljenja toliko česti da su oni već prvim posmatračima pali u oči i mnoge teorije o patogenezi ovih oboljenja baziraju na poremećajima diencefalo-hipotalamične regije kao primarnim uzrocima pojedinih kliničkih slika miopatija. Te teorije, međutim, interpretiraju na ovaj način samo pojedina miopatska oboljenja, ali još nije učinjen pokušaj da se sve te kliničke slike povežu u jednu cjelinu i da se ukaže na izvjesne patogenetske faktore koji su zajednički za sva ta oboljenja.

Međutim, u jednom kompleksnom posmatranju miopatija, po našem mišljenju, mi neminovno dolazimo do zaključka da su sve te bolesti samo kliničke slike jednog opšteg heredo-degenerativnog poremećaja organizma u raznim fazama i stepenima degeneracije, kao i na raznim mjestima oštećenja nervnog sistema.

U krajnjoj analizi kliničkih manifestacija, specifičnih poremećaja metabolizma, hormonalnih i vegetativnih poremećaja, kao i hereditarnih osobenosti — kod svih ovih oboljenja može da se ustanovi jedna zajednička crta, a to je da se kod svih njih najprije javljaju, i to kod lakših oblika »funktionalne«, a kod težih oblika strukturne promjene, koje po svojim manifestacijama ukazuju da su lokalizovane pretežno u formacijama centralnog nervnog sistema oko centralnog kanala kičmene moždine i oko moždanih komora. *

Na ove primarne lezije centralnog nervnog sistema nadovcuzuju se konsektivno poremećaji centralne regulacije i poremećaji metabolizma, sa istovremenim primarnim poremećajima motorne ploče kao perifernog neurona, a kao posljedica svih tih poremećaja javljaju se odgovarajuće promjene skeletnih mišća.

Što se tiče same prirode ovih lezija centralnog nervnog sistema kod miopatija, po našem mišljenju, najvjerovatnije je da se ovdje radi o primarnome poremećaju citodendrogeneze i to pretežno onih formacija oko centralnog kanala kičmene moždine i oko moždanih komora. Prema tome na kome je mjestu u centralnom nervnom sistemu došlo do poremećaja citodendrogeneze i kakvog je obima i prirode taj poremećaj — rezultiraju i različite kliničke slike miopatskih oboljenja, ali u svim slučajevima je primarni poremećaj u procesu citodendrogeneze, a svi ostali simptomi su sekundarne prirode. Pritome, u pojedinim fazama i kod pojedinih kliničkih slika gdje je ispočetka poremećaj više »funktionalne« prirode organizam ima još mogućnosti adaptacije i eventualne restitucije, dok kod težih poremećaja gubi tu sposobnost, tako da se javljaju sve teže kliničke slike miopatskih oboljenja kao i sve jači opšti poremećaj organizma.

Usvajajući ovu osnovnu koncepciju kao najvjerovatniju, mogli bismo na ovoj bazi da postavimo i glavne smjernice za terapiju miopatskih oboljenja. Na tome svome putu najprirodnije je da pomišljamo na sredstva i metode kojima ćemo moći da pospješimo i regulišemo proces retardirane citodendrogeneze i na taj način kauzalno da utičemo na samo ozdravljenje.

U tome pogledu od poznatih sredstava i metoda, čini mi se da bi u prvom redu dolazili u obzir preparati glutaminske kiseline, a zatim metode liječenja (insulin, antibiotika i sl.) kojima utičemo prvenstveno na diencefalično — hipotalamičnu regiju.

Glutaminska kiselina sama po sebi je od neobično velikog biološkog značaja i u organizmu ona izvršava niz vrlo važnih funkcija. Da spomenem samo neke najvažnije. Prije svega, ona je od

*) Ovom prilikom trebalo bi, možda, naglasiti da su »funktionalno« i »strukturno« proizvoljni izrazi, jer »funktionalno« je ustvari strukturno-samo neprimjetljivo i reverzibilno, ali koje može da postane ireverzibilno i strukturno primetljivo.

neobično velikog značaja za metabolizam nervnog sistema. Ne samo da ona odstranjuje amonijak kao najvažniji otrov nervnog sistema, nego je ona u isto doba jedina amino- kiselina koja se nalazi u velikim koncentracijama u moždanim režnjevima, tako da je njezina trofična funkcija za nervno tkivo od osnovnog značaja. Pored toga njezina jedinjenja sa cisteinom i glicinom u molekuli glutaciona čine supstanciju koja je neophodna za celularnu respiraciju. A zatim, pored svoje trofične funkcije, glutaminska kiselina je neobično važna za specifičnu aktivnost nervnog sistema — t. j. za sprovođenje i prenos nadražaja, — jer ona potpomaže sintezu acetilholina, uvodeći sa sobom kalium u ćelije i pojačavajući njegovu koncentraciju, te na taj način senzibilizujući nervni sistem za lakše sprovođenje i prenos impulsa. Osim toga, u eksperimentima na životinjama kao i u terapiji oligofrenija, Zimmermann (52) i mnogi drugi pokazali su da glutaminska kiselina utiče vrlo povoljno na stanja psiho-somatskih infantilizama. Fasanaro (19) je s uspjehom upotrebio glutaminsku kiselinu u terapiji paroksizmalne mišićne paralize, a Brugsch (10,11) je s njom postigao dobre rezultate u liječenju progresivne mišićne distrofije, dok smo je mi na našoj klinici s vrlo dobrim uspjehom primijenili u terapiji miastenije.

Stoga, uzimajući u obzir samo neke njezine do sada ispitane osnovne osobine kao i njezinu ulogu u metabolizmu, čini mi se, da je glutaminska kiselina jedno od glavnih polaznih sredstava za iznalaženje novih jedinjenja koja će efikasno poslužiti u terapiji miopatija.

Pored toga, izgleda, da su u terapiji miopatija od presudnog značaja metode liječenja kojima utičemo direktno na diencefalo-hipotalamičnu regiju i cijeli diencefalo-hipofizarni kompleks.

Na bazi postavljene osnovne koncepcije o etiologiji i patogenezi miopatija kao poremećaja citodendrogeneze, logično se nameće i radna hipoteza za terapiju ovih oboljenja, a to je kombinovano liječenje sa preparatima glutaminske kiseline i specijalno modificiranim insulinskom kurom, gdje se istovremeno utiče na diencefalo-hipotalamične centre kao i na metabolizam nervnog i mišićnog sistema. Na osnovu naših dosadašnjih iskustava s ovom kombinovanim terapijom, o čemu će biti govora na drugom mjestu, može se već sada ustanoviti da su rezultati liječenja ovom metodom vrlo povoljni i da su ovim putem postavljene dovoljne pouzdane smjernice za liječenje miopatskih oboljenja, koja su još uvijek neobično težak ig za svakog neurologa.

Dr. Zec

S U M M A R Y

Myopathic affections are generally looked upon, in accordance with accepted concept, as separate nosologic units. However, successive accumulation of facts combined with clinical experience inevitably lead to the belief — in the author's opinion — that such affections are only clinical pictures of a general derangement

of the organism bringing about first of all certain disturbances in different parts of the central nervous system which are then followed — as a consequence of the above-named primary disturbances — by various symptoms, forms and processes of the disorders in question.

According to clinical pictures and other related disorders in myopathy, the author classifies all myopathic affections sorting them into two basic groups. The first group is represented by *Myotonia congenita* (Thomsen), *Myotonia dystrophica* (Steinert-Curschmann), *Dystrophia musculorum progressiva* (Erb), and also *Dystrophia musculorum climacterica*, which may be considered as belonging here. The second group comprises *Paralysis familiaris periodica*, *Myasthenia gravis pseudoparalytica* and *Myatonia congenita* (Oppenheim).

After a detailed exposition of relevant facts the author elaborates a novel conception of the motor plate as a peripheric neuron, thus inferring the uniform plan of the make-up of all peripheric nerves.

On the basis of clinical manifestations and specific disorders in myopathy the author draws the conclusion that the first group of myopathic affections is concerned with primary disorders of higher neurons and centres, the myoneural disfunction here being only due to the freeing of the motor end plate from the inhibitory action of upper neurons. The second group, however, is concerned with a primary disorder of higher neurons and centres as well as a contemporaneous primary disorder of the motor end plate as a peripheric neuron which has remained at a lower philogenetic degree of growth.

After a final analysis of clinical manifestations, specific disturbances of metabolism, hormonal and vegetative disorders as well as hereditary peculiarities, the author sums up by concluding that all myopathic affections can be proved to possess a common feature, i. e. all of them exhibit early changes with manifestations showing their location to be predominantly in formations of the central nervous system around the central canal of the spinal cord and cerebral chambers. On to these primary lesions of the central nervous system link consecutively disorders of the central regularization and those of metabolism with contemporaneous primary disturbances of the motor end plate as a peripheric neuron, bringing about — as a consequence of all these disorders — corresponding changes in skeleton muscles.

As to the nature itself of these lesions of the central nervous system in myopathy, the author is of the opinion that in all probability it is the primary disorder of the cytodenderogenesis that is in question here, predominantly of those formations round the central canal of the spinal cord and cerebral chambers. The resulting clinical pictures of myopathic affections vary according to the nature and the particular spot of the central nervous system where

the disorder of the cytodendrogenesis takes place, but in all cases the primary disorder is in the process of cytodendrogenesis itself, all the rest of the symptoms being of a secondary nature.

Adopting this basic conception as the best, the author lays down the main lines of therapy in myopathy. In this connection, careful consideration is given in the first instance to means and methods conducive to speeding up and regulating the retarded cytodendrogenesis and thus causally influencing and promoting recovery. With reference to this, of all conventional remedies and methods of therapy the author gives preference in the first place to current preparations of glutamic acid, and in the next place to methods of treatment (insulin, antibiotics, and the like) influencing primarily the diencephalic hypothalamus region.

R É S U M É

D'après les conceptions actuelles on considèrerait les affections myopathiques comme les unités nosologiques particulières. Des faits accumulés et des expériences cliniques nous induisent pourtant, d'après l'opinion de l'auteur, de toute nécessité, à ne voir dans toutes ces affections que l'image clinique d'une perturbation générale de l'organisme dans laquelle il s'agit d'abord du dérangement dans des places différentes du système nerveux central, et comme suite de ces altérations primaires, il s'ensuivent des symptômes, des formes et le cours même de ces affections.

Suivant les images cliniques et les autres dérangements, l'auteur range toutes les affections myopathiques en deux groupes. Le premier groupe est représenté par la myotonia congenita (Thomsen), par la myotonia dystrophica (Steiner-Curschmann) et la dystrophia musculorum progressiva (Erb); on y pourrait joindre la dystrophia musculorum climacterica. Au second groupe appartiennent la paralysis familiaris periodica, la myasthenia gravis pseudoparalytica et la myatonia congenita (Oppenheim).

Dans son exposition ultérieure, l'auteur explique une nouvelle conception de la plaque terminale comme d'un neurone périphérique et en conclut un plan uniforme de la composition de tous les nerfs périphériques.

En vertu des manifestations cliniques et des dérangements spécifiques qu'on rencontre parmi les myopathies, l'auteur conclut que dans le premier groupe d'affections myopathiques il s'agit des dérangements primaires des centres et neurones supérieurs et que la dysfonction myoneurale y est engendrée uniquement par la libération de la plaque terminale de l'inhibition des neurones supérieurs. Quant au second groupe des affections myopathiques, il s'y agit du dérangement primaire des centres et neurones supérieurs et d'une perturbation coïncidente et primaire des centres et neurones supérieurs et de la plaque terminale comme d'un neurone périphérique qui est resté sur un degré inférieur d'évolution philogénétique.

Dans la dernière analyse des manifestations cliniques, des dérangements spécifiques du métabolisme, des altérations hormonales et végétatives, ainsi que des particularités héréditaires, l'auteur conclut qu'on peut constater des changements montrant, d'après leurs manifestations, qu'ils sont localisés, pour la plupart, dans les formations du système nerveux central autour de la moelle épinière et les chambres cérébrales. À ces lésions primaires du système nerveux central se rangent d'une façon concentrique des dérangements de la régulation centrale et ceux du métabolisme, avec des perturbations simultanées et primaires de la plaque terminale comme d'un neurone périphérique; par suite de tous ces dérangements prennent naissance les changements correspondants des muscles squelettiques.

Quant à la nature même de ces lésions du système nerveux central chez les myopathies, l'auteur croit que le plus plausible est qu'il s'y agit d'un dérangement primaire de la cytodendrogénèse, surtout des formations autour du canal central de la moelle épinière et des chambres cérébrales. D'après la place du système nerveux central où le dérangement eut lieu et selon l'étendue et la nature de cette altération résultent des différentes images cliniques des affections myopathiques; pourtant, dans tous les cas la première perturbation a lieu dans le procès de la cytodendrogénèse, tous les autres symptômes n'étant que de nature secondaire.

En acceptant cette conception fondamentale comme la plus probable, l'auteur pose aussi les lignes principales quant à la thérapie des affections myopathiques. Il y pense d'abord aux moyens et aux méthodes par lesquelles on peut accélérer et régler le procès de la cytodendrogénèse retardée, pour influencer ainsi d'une façon causale sur la guérison. Quant aux moyens connus et aux méthodes de thérapie, l'auteur pense d'abord aux préparations de l'acide de glutamine et aux méthodes de traitement (l'insuline, les antibiotiques, et similaires) par lesquelles nous influons principalement sur la région du diencephalon et de l'hypothalamus.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach den bisherigen Auffassungen werden die myopathischen Erkrankungen als spezielle nosologische Einheiten betrachtet. Die angehäuften Tatsachen und die klinischen Erfahrungen führen uns jedoch, nach der Meinung des Autors, unvermeidlich darauf, dass alle diese Erkrankungen, nur die klinische Bilder einer allgemeinen Störung des Organismus sind, wo es in erster Linie zur Störung auf verschiedenen Stellen des zentralen Nervensystems kommt, und als Folge dieser primären Störungen erscheinen verschiedene Symptome, Formen und Verlauf dieser Erkrankungen.

Je nach den klinischen Bildern sowie nach anderen Störungen reiht der Autor alle myopathische Erkrankungen in zwei Grundgruppen ein. Die erste Gruppe stellt die Myotonia congenita (Thomson), die Myotonia dystrophica (Steinert-Curschmann) und die Dystrophia musculorum progresiva (Erb) dar; hierher könnte man

auch die *Dystrophia musculorum climacterica* einreihen. Die zweite Gruppe umfasst die *Paralysis familiaris periodica*, die *Myasthenia gravis pseudoparalytica* und die *Myatonia congenita* (Oppenheim).

In der weiteren Auslegung legt der Autor eine neue Konzeption der Endplatte als eines peripheren Neurons aus und schliesst daraus einen einheitlichen Bauplan aller peripheren Nerven.

Auf Grund von klinischen Manifestationen und spezifischen Störung, die man bei der Myopathie begegnet, führt der Autor den Schluss, dass es sich bei der ersten Gruppe der myopathischen Erkrankungen um primäre Störungen höherer Neurone und Zentren handelt, während die myoneurale Dysfunktion hier nur infolge der Befreiung der Endplatte von der Inhibition der höheren Neurone entsteht. Bei der zweiten Gruppe der myopathischen Erkrankungen handelt es sich, inzwischen, um eine primäre Störung höherer Neurone und Zentren und um eine gleichzeitige primäre Störung der Endplatte als eines peripheren Neurons, welcher auf einer niedrigeren phylogenetischen Entwicklungsstufe verblieb.

In der letzten Analyse der klinischen Manifestationen, der spezifischen Störungen des Metabolismus, der hormonalen und vegetativen Störungen, sowie der hereditären Besonderheiten, führt der Autor in der Schlussfolgerung aus, dass man bei allen myopathischen Erkrankungen einen gemeinsamen Zug feststellen könne: dass sich nämlich bei ihnen allen zuerst Veränderungen zeigen, die nach ihren Manifestationen hindeuten, dass sie zumeist in den Formationen des zentralen Nervensystems, um den Zentralkanal des Rückenmarks und um die Hirnventrikeln lokalisiert sind. Auf diese primäre Läsionen des zentralen Nervensystems reihen sich dann Störungen der Zentralregulation und des Metabolismus an, mit gleichzeitigen primären Störungen der Endplatte als des peripheren Neurons, und als Folge aller dieser Störungen erscheinen dann die entsprechenden Veränderungen der Skelettmuskel.

Was die Natur selbst dieser Läsionen des zentralen Nervensystems bei der Myopathie betrifft, so ist es, nach Meinung des Autors, am wahrscheinlichsten, dass es sich hier um eine primäre Störung der Cytodendrogenesis handelt, und zwar vornehmlich jener Formationen um den Zentralkanal des Rückenmarks und um die Hirnventrikeln. Je nach dem, auf welchem Platz im zentralen Nervensystem es zu einer Störung der Cytodendrogenesis kam, und welchen Umfanges und welcher Natur diese Störung war, resultieren dann auch die verschiedenen klinischen Bilder der myopathischen Erkrankungen, aber in allen Fällen ist die primäre Störung im Prozess der Cytodendrogenesis, während alle anderen Symptome sekundärer Natur sind.

Indem er diese Grundkonzeption als die glaubwürdigste annimmt, stellt der Autor auch die Hauptlinien für die Therapie der myopathischen Erkrankungen auf. Dabei denkt er zuerst auf die Mittel und Methoden durch welche man den Prozess der retardierten Cytodendrogenesis beschleunigen und regulieren könnte, um auf diese Art kausal auf die Gesundung selbst Einfluss auszuüben. In

dieser Hinsicht glaubt der Autor, dass von den bekannten Mitteln und Methoden der Behandlung in der ersten Reihe die Präparate der Glutaminsäure in Betracht kämen, weiterhin die Heilmethoden (Insulin, Antibiotika, u. ähn.), mit welchen wir vorzugsweise auf die diencephalisch-hypothalamische Region einwirken.

Literatura:

1. Abderhalden, E. u. Mouriquand: Vitamine und Vitamintherapie. Bern: Max Huber, 1948.
2. Abderhalden, E.: Lehrbuch d. physiolog. Chemie, Basel: Beno Schwalbe, 1948.
3. Beard, H. H. and Jackob E. J.: Arch. Neurol. and Psychiatr. 42, 67, (1939.).
4. Beckmann, R.: Dtsch. Ztsch. Nervhkunde. 167, 16, (1951.).
5. Benedek & Angyal: Zsch f. Neur. Psych. 174, 213, (1942.).
6. Biemond & Daniels: Brain 57, 91 (1934.).
7. Boeke, J.: Erg. Physiol. 19, 448 (1921.).
8. Boeke: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 4, 448 (1926.).
9. Bredemann, W.: Artzl. Wschr. 7, 202 (1952.).
10. Brugsch, J.: Zschr. inn. Med. u. Grenzgeb. 11, 380 (1949.).
11. Brugsch, J., Müller, N., Obstoj, H.: Z. ges inn. Med. 7, 441, (1952.).
12. Crafts and Irwin: Amer. J. of med. sci. 146, 651 (1900.).
13. Cuajunco, F.: Carnegie Ins. Public 541, 127 (1942.).
14. Cumings, J. N.: Brain, 62, 153 (1939.).
15. Cumings, J. N.: Brain 76, 299 (1953.).
16. Domole u. Pfaltz: Schweiz. med. Wsch. 6, 123, (1939.).
17. Denny-Brown, D. and Pennybacker, I. B. Brain 61, 311, (1938.).
18. Eichler, W.: Z. Biol. 99, 266 (1938.).
19. Fasanaro, G. et Balbi, R.: Acta Neurol. 7, 825 (1952.).
20. Freudenberg, R. u. Redlich J. K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1938.
21. Furtado, D.: G. Psychiatr. Neuropath. 79, 135 (1951.).
22. Iwanaga, I.: Mitt. Path. (Jap.) 2, 343, (1925.).
23. Jones, M. S. and Stadie, W. C.: Quart. J. exp. Physiol. 29, 63, (1939.).
24. Ken Kuré: Die vierfache Muskelinnervation, Wien-Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1931.
25. Klingler, M.: Schweiz. Arch. Neur. 62, 119, (1948.).
26. Maas, O. and Paterson, A. S.: Brain 62, 198 (1939.).
27. Mankowsky, Arch. f. Psych. 87, 280 (1929.).
28. Milhorat, A. T. and Wolff H. G.: Arch. Neurol. and Psychiatr. 40, 663, (1938.).
29. Milhorat, A. T., Fechner F., Thomas K.: Proc. Soc. Eäp. Biol 29, 609, (1932.).
30. Milhorat, A. T. and Wolff H. G.: Arch. Neurol. and Psychiatr. 40, 680, (1938.).
31. Milhorat, A. T. and Wolff H. G.: Arch. Psych. 38, 992 (1937.).
32. Milhorat, A. T. and Wolff H. G.: Ibid 39, 354 (1938.).
33. Milhorat, A. T. and Toscani V.: Ibid 41, 1130 (1939.).
34. Nachmansohn, D.: Biochim. et Biophys. Acta 4, 78, (1950.).
35. Nevin, S.: Brain 57, 239, (1934.).
36. Nevin, S.: J. Neur. and Psychiatr N. S. 1, 120, (1938.).
37. Odom, G. Russel, C. K. and D. Mc. Eachern: Brain 66, 1, (1943.).
38. Oppenheim: Charité-Annalen 16, 350 (1891.).
39. Pichler, E.: Arch. f. Psychiatr. 107, 669, (1935.).



40. Schultze: Zblt. Neur. Psych. 14, 436 (1917.).
41. Slauck-Kostakow, A.: Dtsch. Arch. Klin. Med. 175, 177, 179.
42. Stämpfli, R. S.: Die Chimie und der Stoffwechsel des Nervengewebes, Berlin: Springer 1952. Seite 109.
43. Stedmann, E.: J. of Physiol. 84, 56 (1935.).
44. Stern, P.: Acta med. Jugosl. 2, 37, (1948.).
45. Stoerk, A. C. and Morpeth E.: Science 99, 496, (1944.).
46. Szent-Györgyi, A.: Science 110, 411, (1949.).
47. Torda, C. & Wolff, H. G. Proc. Soc. Exper. Biol. 57, 137, (1944.).
48. Torda, C. & Wolff, H. G.: J. Clin. Investig. 28, 1228 (1949.).
49. Wexberg: Jarb. f. Psych. Neurol. 37, 108 (1917.).
50. Zec, N. Rajner, E. und Stern, P.: Mschr. Psychiatr. 123, 24, (1952.).
51. Zec, N. u. Stern, P.: Acta neuroveg. 6, 273, (1953.).
52. Zimmermann & Al.: Arch. Neut. Psych. 56, 489, (1946.).

