Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XV, knj. 7.

Sarvan, Milivoje

1960

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/845daf09-0010-4987-8248-29d97208e8c9

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 7

ANU BiH
АНУ БиХ

SARAJEVO

1960

MILIVOJE SARVAN I PAVEL ŠTERN

EKSPERIMENTALNA ANALIZA KONVULZIJA U TOKU HIPERPIREKSIJE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 8-XII 1959)

Samo kratki pregled na ogromnu literaturu o konvulzijama u dječijem dobu pokazuje da se radi o problemu starom koliko i nauka o dječijim bolestima. U ovom velikom kompleksu konvulzivnih stanja febrilne konvulzije uzimaju naročito mjesto.

Mnogobrojni klinički radovi već su dali značajne podatke o frekvenciji, simptomatologiji i donekle o prognozi konvulzivnih stanja uopšte. Suprotno tome, kliničke studije nisu mogle još dati dovoljno zadovoljavajuće objašnjenje o etiopatogenezi svih konvulzivnih stanja. Za neka od ovih kao za konvulzije organskih oboljenja CNS, za tetanične i metabolične kovulzije — već dovoljno znamo, na osnovu kliničkih zapažanja, o načinu njihovog nastajanja.

Sasvim drukčije stoji sa febrilnim konvulzijama, čije se nastajanje objašnjava sa nekoliko patogenetskih teorija.

Izvjestan broj autora zastupa gledište da povećana temperatura sama po sebi, hipertermija, ima glavnu ulogu u etiopatogenezi febrilnih konvulzija. Poznati su eksperimenti Wegman-a koji je uspio izazvati konvulzije kod mačića povećanjem spoljne temperature.

Naprotiv, ima dosta autora koji povišenu temperaturu smatraju samo kao paralelni simptom kod febrilnih konvulzija, pripisujući glavnu ulogu infektu — odnosno bakterijelnim noksama — koji u svojoj inicijalnoj fazi povećava sklonost ka grčevima. Weisse, naprimer, misli da konvulzivna stanja nisu nikako subordinirana hipertermiji, već da pretstavljaju jedan simultani fenomen sa povećanom temperaturom. Mc Quarrie smatra da mnoge konvulzije pretstavljaju inicijalni simptom febrilnog oboljenja, koji se može uporediti sa simptomom drhtavice kod starijeg djeteta.

Hrbek, koji se naročito bavi pitanjem patogeneze i etiologije febrilnih konvulzija, nalazi hipertermiju (preko 39° C) pre konvulzivnog napada kod 81,4% ispitivanih bolesnika. Ovaj autor, pored hipertermije, važnu ulogu pripisuje u etiopatogenezi antipireticima, a naročito aminopyrinu.

Po pitanju etiopatogenetičke uloge antipiretičkih sredstava nalazi se vrlo malo podataka u pedijatrijskoj literaturi. Jedino o tome govori Hochsinger koji primjećuje da kod febrilnih konvulzija ne djeluje

samo hipertermija, već da i egzogeni otrovi mogu izazvati grčeve. Ovaj autor naročito skreće pažnju na antipyrin i phenacetin.

U novije vrijeme slično mišljenje iznosi i D e b r é, navodeći mogućnost da i salicilati (aspirin) mogu uz hiperpireksiju konvulzivno djelovati.

U vezi sa mogućnošću da izvjesna antipiretička sredstva, uz hiperpireksiju, mogu konvulzivno djelovati, Hrbek je izvršio anketu među roditeljima djece sa grčevima. Ovaj autor je dobio obavještenje da su 37,7% djece neposredno pred napade grčeva dobijali antipiretičke supozitorije, koje sadrže u sebi amidopyrina (češki preparat Fibrosolvin).

U nedostatku pouzdanih kliničkih podataka u pogledu na ulogu antipiretičkih sredstava kod febrilnih konvulzija, mi smo pokušali da čitav problem eksperimentalno objasnimo. Pored toga mi smo naša ispitivanja proširili i na analeptička sredstva, poznata po svome konvulzivogenom dejstvu, a koja se često upotrebljavaju u dječjoj praksi. Iz naših eksperimenata željeli smo izvući posve praktički odgovor, naime, koja farmaka od najčešće upotrebljavanih među antipireticima i analgeticima deluju u hiperpireksiji jače konvulzivno a koja slabije.

M e t o d a

Za ove eksperimente upotrebljeni su kunići težine od 1200 do 3000 grama. Životinje su bile oba pola, ali uvijek mlade. Povišenu temperaturu izazivali smo pomoću jednog pirogenog lipopolisaharida P y r e x a l - a.*) Taj je preparat vanredno čist, a dobiva se iz Salmonella abortus equii. Ovaj preparat je upotrebljavan jer vrlo sigurno djeluje, izazivajući u najmanjim dozama (0,0035 gama kg i. v.) kod kunića signifikantno povećanje temperature.

Za naše eksperimente upotrebljavali smo 1 gama na kg i. v. vodene otopine pyrexal-a, dozu koja izaziva i maksimalno povećanje temperature. Manje ili veće doze međutim ne izazivaju tako veliku temperaturu. Prosječno povećanje temperature bilo je 2° C, ali je raspon temperature u pokusima bio od 1,8° C do 3,1° C. Pyrexal je bio uvijek davan jedan sat prije apliciranja određenog farmaka. Povišenje temperature obično traje 2 do 3 sata.

Kunića smo izabrali za eksperimente ne samo za to što vrlo dobro reagira na pyrexal, koji spada među najmoćnija piretska sredstva, nego i zato što je to veća životinja, pa joj je prema tome i površina tijela relativno manja. Miševi i štakori ne reagiraju ni na jedan poznati piretik tako konstantno kao kunići.

Razumljivo je da smo se uvjerili da voda u kojoj je pyrexal rastvoren nije bila pirogena. Pyrexal smo uvijek davali sterilno.

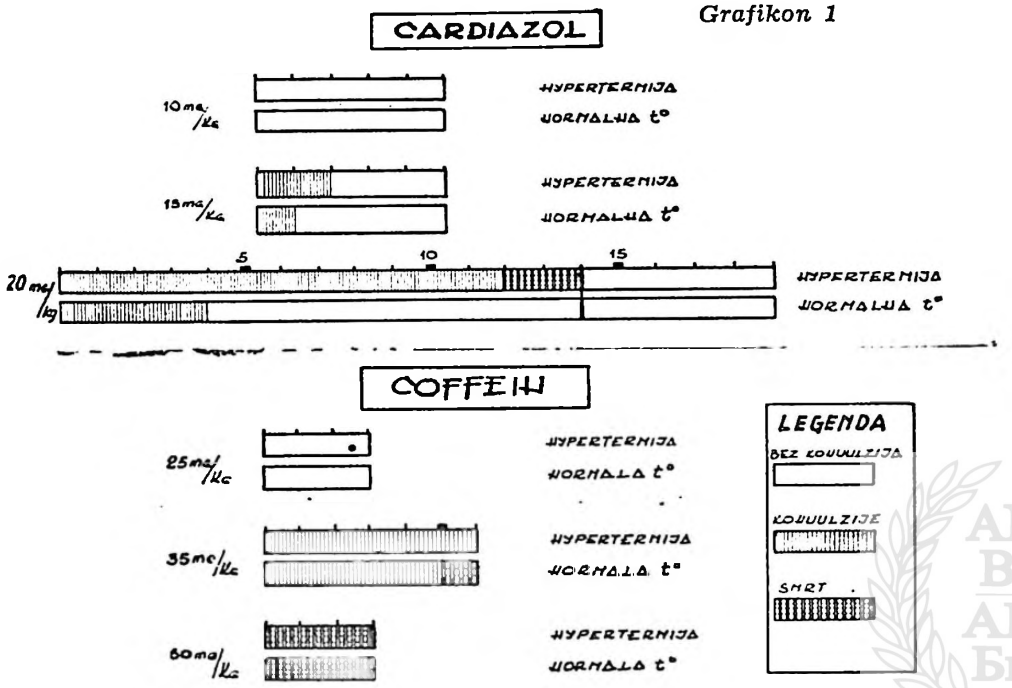
Od analeptika upotrebili smo cardiazol i coffein. Cardiazol izaziva grčeve tako da potencira ekscitatorne mehanizme. Coffein deluje na sličan način, ali samo u mnogo blažoj meri. Oba ova analeptika se vrlo često upotrebljavaju u pedijatriskoj praksi.

*) Gosp. D-r E. Eichenberg-u, Wander A. G. Bern, zahvaljujemo na preparatu.

Od antipiretika uzeli smo u eksperimenat aminopyrin i kalcijevu so acetilosalicilne kiseline, jer ta farmaka takođe nalaze vrlo široku primenu u pedijatriji.

Sva su farmaka otopljena u vodi i davana intravenozno. Doze su izračunate na kg težine. Razume se, uvek je rađena i kontrola bez pyrexal-a.

Grafikon 1



Rezultati

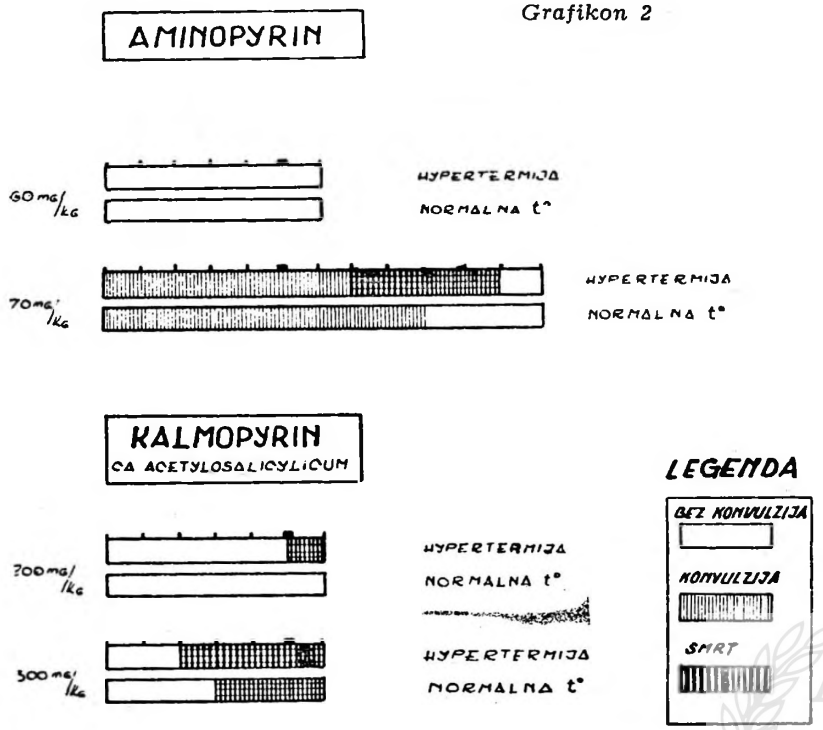
Kao što se vidi iz grafikona I cardiazol u dozi od 10 mg ne izaziva grčeve ni kod životinja u hipertermiji ni kod kontrolnih. U dozi od 15 mg na kg konvulzije su češće kod životinja u hipertermiji nego kod kontrolnih. Naime, od 10 životinja u hiperpireksiji tri imaju konvulzije (slabe), dok samo jedna životinja od 10 kontrolnih ima konvulzije (takođe slabe).

Naročito jasna razlika se vidi u reagiranju kunića u hipertermiji i kontrolnih kod doze 20 mg na kg. U ovom slučaju od 14 životinja sa hipertermijom sve dobijaju konvulzije (vrlo jake), a od istog broja kontrolnih samo 4 imaju konvulzije (srednjeg intenziteta). Pored toga, od kunića u hipertermiji 2 su uginula.

U pogledu na coffein rezultati su sledeći: sa dozom od 25 mg na kg ne dobijaju konvulzije ni životinje u hipertermiji ni kontrolne. Ali, u dozi od 35 mg na kg coffein izaziva konvulzije kod svih kontrolnih životinja (od kojih 1 ugine), dok kod životinja u hipertermiji konvulzije dobijaju manji broj ovih, tj. 8 do 10. Ovaj fenomen je teško objasniti a verovatno da bi se našlo objašnjenje kod ponavljanja eksperimenta.

ANU BiH АНУ БиХ

Grafikon 2



Sa dozom od 50 mg na kg coffein izaziva grčeve i kod životinja u hipertermiji i kod kontrolnih, s tom razlikom što u prvoj grupi ugine 9 od 10, a u drugoj samo 1 od 10 životinja.

Grafikon 2 pokazuje rezultate eksperimenata sa antipireticima amidopyrinom i calmopyrinom.

Rezultati sa amidopyrinom, koji je sam po sebi jedan jak konvulzivum, vrlo su interesantni. Dok u dozi od 60 mg na kg 9 životinja u hiperpireksiji (od 10) dobijaju konvulzije, dotle kod kontrolnih imaju grčeve samo 2.

Kod doze 70 mg na kg razlika je još jasnija, pošto hiperpiretične životinje mnogo jače i češće reagiraju sa grčevima nego kontrolne. Tako od 12 kunića u ovom eksperimentu sa hipertermijom 11 dobijaju vrlo intenzivne konvulzije, a od ovih 4 uginu. Naprotiv, u kontrolnoj grupi životinja samo 9 (od 12) dobijaju konvulzije slabijeg intenziteta, ali nijedna od ovih životinja nije uginula.

Kod kalciumove soli acetilosalicilne kiseline — calmopyrina — koju smo upotrebljavali radi njene rastvorljivosti — nismo mogli izazvati grčeve sa upotrebljenim dozama. Naprotiv, velike doze od 300 mg na kg izazivaju kod kunića paralizu u kojoj je uginulo 5 životinja u hipertermiji i 6 kontrolnih, od ukupno 10 u svakoj seriji. Mi smo se u jednom drugom eksperimentu uverili da kalcijum u onoj dozi u kojoj

je sadržan u calmopyrinu ne sprečava konvulzije kod kunića koje smo izazvali strychninom i cardiazolom.

Kako je poznato, amidopyrin (pyramidon) i salicilati (aspirin, calmopyrin) deluju na isti način antipiretički, utičući na centar za termoregulaciju u smislu boljeg odavanja temperature.

Zaključak

1. Kod srednjih doza (15 mg na kg) cardiazol izaziva kod hiperpiretičnih životinja češće konvulzije nego kod kontrolnih.

Kod većih doza (20 mg na kg) cardiazol izaziva grčeve kod svih životinja u hiperpireksiji, dok kod kontrolnih samo kod 4 od ukupno 14.

Pored toga, među životinjama sa hipertermijom 2 su uginule.

2. Kod naših srednjih doza (35 mg na kg) coffein izaziva češće konvulzije kod kontrolnih životinja, nego kod onih u hipertermiji; taj fenomen nismo u stanju potpuno objasniti.

Kod većih doza (50 mg na kg) konvulzije dobijaju sve životinje (i one u hipertermiji i kontrolne) ali ugine od životinja u hipertermiji 9 od 10, a od kontrolnih samo jedna od deset.

3. U pogledu na aminopyrin utvrdili smo da kod manjih doza (60 mg na kg) konvulzije su mnogo češće kod životinja u hipertermiji (kod 9 od 10) nego kod kontrolnih (kod 2 od 10).

Kod većih doza (70 mg na kg) konvulzivogeno dejstvo aminopyrina na životinju u hipertermiji još je više izraženo od 12 životinja 11 dobijaju jake grčeve), dok je kod kontrolnih manje izraženo (od 12 životinja 9 dobijaju grčeve).

U grupi životinja u hipertermiji uginulo je 4, dok u kontrolnoj nije nijedna.

4. Konvulzije nisu mogle biti izazvane ni kod nižih (200 mg na kg) ni kod viših (300 mg na kg) doza kalcijumove soli acetilosalicilne kiseline (calmopyrin). Naprotiv, veće doze calmopyrina (300 mg na kg) izazivaju paralize u toku kojih su životinje uginule, i to u obe grupe.

5. Iz naših eksperimenata mogu se izvući izvjesni zaključci od važnosti i za pedijatrisku praksu.

a) Ne može se, na osnovu naših eksperimenata, zaključiti koji bi analeptik bio manje konvulzivan, cardiazol ili coffein, mada je nesumnjivo da su životinje koje su dobijale cardiazol imale konvulzije jačeg intenziteta.

b) Iz naših eksperimenata jasno izlazi da aminopyrin kao antipiretik može u toku febrilnog stanja sigurno delovati izrazito konvulzivogeno, dok to nije slučaj kod salicilnih preparata.

c) Pre davanja analeptika i antipiretika detetu koje je već jednom imalo konvulzije, a naročito ispod tri godine starosti, treba biti vrlo oprezan, indikaciju za davanje ovih sredstava treba postaviti uzimajući u obzir konvulzivogeno dejstvo ovih farmaka.

M. SARVAN I P. ŠTERN, EXPERIMENTAL ANALYSIS OF CONVULSION IN THE COURSE OF HYPERPYREXY

SUMMARY

Although the pathogenesis of febrile convulsions has not been explained as yet it is maintained that they are several factors involved. Of these one is hyperpyrexia itself an other the toxins of infective agents, (that caused the increase of temperature), and finaly individual an general predisposition.

Recently emphasis has been laid upon certain additional pathogenetic role of antipyretics, and the effect of aminopyrin and salicylates has been particularly pointed out.

We were especially interested in elucidating experimantally the part which individual antipyretic plays in causing convulsions, but we also examined the convulsive effect of some analeptics used in pediatric practice. In our experiments we used young rabbits, producing in them hyperpyrexia by means of pyrexal, a toxin obtained from Salmonella abortus equi. Our object was to answer the question to what extent the most frequently used antipyretics (amidopyrin and salicylates) and analeptics (cardiazol and coffein) influence the occurence and the intensification of the convulsions in hyperpyretic animals. Our vniestigations could be summerized as follows:

1. Aminopyrin provoked convulsions more offten in hyperpyretic animals the in the control ones,

2. Neither the control animals nor the hyperpyretic ones exhibit convulsions after receiving calmopyrin (calcium salt of the acetyl salicylic acid),

3. Cardiazol provokes convulsions in hyperpyretic animals in doses which are very rarely convulsive in apyretic, control ones,

4. Although coffein produces convulsions in both, in hyperpyretic and in control animals, however many more of the former ones died,

5. Our experiments led us to a practical conclusion, namely, before giving the above mentioned antipyretics or analeptics to a child that has already had convulsions and particularly if it is under three years of age, one should be very coutions and it that is indicated bear in mind their convulsive effect.

Literatura

Debre: Pediatrie, Ed. Flammarion, Paris, 1955

Hochsinger: Cit. od Hrbeka u Erg. Inn. Med. u Kdhk. 19, 624, 1921

Hrbek: Annales Paediatrici, vol. 188, No 5, 1957 i Vol. 191, No 1—1958

Mc Quarrie: Textbook of Pediatrics by Nelson, Ed. Saunders, London

Wegmann: Cit. od Bridge u »Epilepsy and Convulsive Disorders in Children« — Ed. Mac Grawthill, New York, 1949

Weisse: Pediatrie, Springer Verlag, Stuttgart, 1958.