



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**

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

RADOVI
ACTA

I



SARAJEVO
1953

**Urednik,
sekretar Odjeljenja medicinskih nauka,
B. Kovačević**



**Tisak: »Štampa« grafičko poduzeće, Osijek.
Ulica Republike br. 20.**

SADRŽAJ:

	strana
1. V. Čavka Retinis pigmentosa	5—84
2 M. Kostić Problemi ulkusne bolesti	85—112
3. N. Zec Miopatije i poremećaji funkcije mišića	113—134
4. P. Stern Uslovi lučenja renina	135—150
5. B. Kovačević Prilog problemu hematogenog osteomielitisa	151—178
6. A. Sabovljević i B. Perić O vazomotornim reakcijama u plućima pasa	179—224
7. J. Flegler Odnos T. interdigitalea prema T. mentergrophytesu	225—260
8. S. Kostić Nova iskustva u hirurškom lečenju duševnih bolesnika	261—278
9. R. Milin, J. Grujić i B. Bobarević Dejstvo berilijuma na morfogenezu	279—310
10. S. Poštić Tumačenje nastajanja naglašenog skvrčavanja trahomskih ožiljaka	311—330
11. N. Nikolić Pojave neutrofnog antagonizma vitamina B i tetanus-toksina	331—339



RETINITIS PIGMENTOSA

V. Čavka

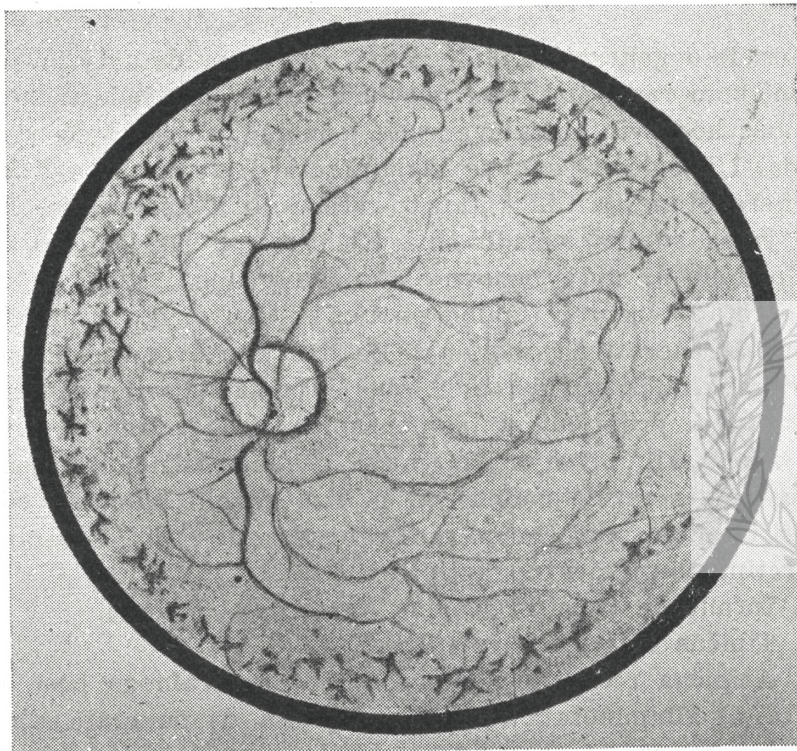
Hereditivna degenerativna oboljenja retine predstavljaju po svojem kliničkom razvoju i toku neobično teške očne bolesti, koje manje ili više kod svih slučajeva vode jednome jačem oštećenju funkcija vida. U pogledu osnovne klasifikacije i svrstavanja u kliničke grupe heredofamilijarnih i tapeto-retinalnih degeneracija, Franceschetti je sa svojim saradnicima Klein-om, Forni-jem i Babel-om izvršio podjelu na dvije osnovne kliničke grupe i gdje je u prvu grupu svrstao cerebretinalna oboljenja, a u drugu grupu tapeto-retinalna degenerativna oboljenja. Za nas je u ovome radu od interesa druga klinička grupa ovih oboljenja sa nalazom prvenstveno degenerativnih promjena u pigmentnom sloju retine uz analizu i ostalih somatskih promjena. Ovakve degenerativne promjene pigmentnoga sloja retine nađene su u nizu raznih kliničkih slika, te ćemo pri tome da spomenemo po Franceschetti-u slijedeća oboljenja tapeto-retinalna-pigmentnoga tipa;

1. Infantilna tapeto-retinalna amaurosis (Leber)
2. Tipična retinitis pigmentosa.
3. Atipična retinitis pigmentosa; a) centralnoga tipa, b) bez pigmenta, c) albipunctata sa hemeralopijom, d) punctata albescens, e) atrophia retinae et chorioideae gyrata, f) chorioideremia.
4. komplicirani oblici retinitis pigmentosa sa heredo-ataxijama, oftamoplegijom externom, Lawrence-Moon-Bardet-Biedel-ovim sindromom i kod dystrofičnih promjena kože.

Obzirom, da kod primarne retinitis pigmentoze postoji polimorfija u kliničko-oftamoskopskom smislu, u etiološkom smislu ta se variabilnost geneze još više manifestira, tako da je u nizu dosada otkrivenih etioloških faktora teško uvijek sasvim tačno opredijeliti klinički stav u smislu jedne kauzalne geneze, a u odnosu na retinitis pigmentozu. Prema tome naša će nastojanja biti, da se što više klinički osvjetli ova često puta vrlo teška heredofamilijarna bolest i koja je veliki broj oboljelih dovela do totalne sljepoće.

1. Kliničko-oftalmoskopska slika

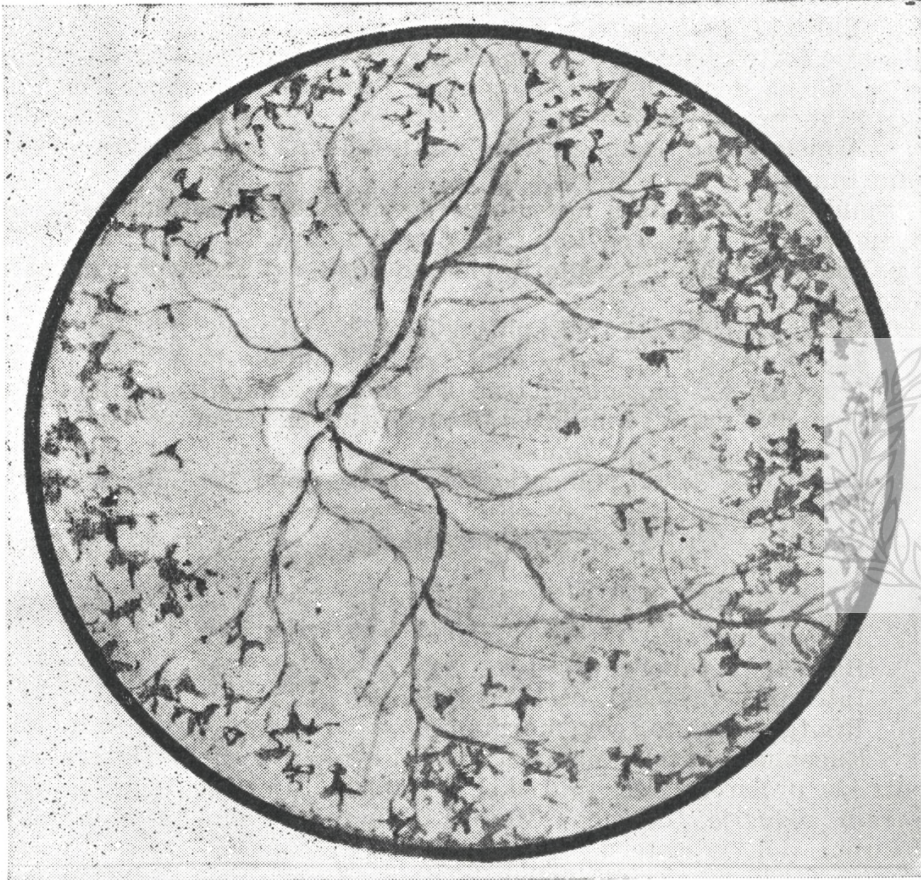
U kliničkoj simptomatologiji kod pigmentozne retinitide sreću se bolesne pojave, koje nijesu jednake kod sviju slučajeva. Pri tome je poznato, da pigmentozna retinitida predstavlja retinalno oboljenje, koje je u većini slučajeva bilateralno, te je u malome broju slučajeva opažana samo na jednome oku. Klasična oftalmoskopska slika kod slučajeva sa već razvijenim oboljenjem sastoji se u degenerativnim nakupinama pigmenta u obliku koštanih jezgra, koje se najprije pojavljuju cirkumferentno u području ekvatora mrežnice oka, a zatim se razvijaju sa postepenim napredovanjem prema



Sl. br. 1. Incipientni ekvatorijalni tip pigmentozne retinitide

centru mrežnice. Papila vidnoga živca pokazuje slabiju ili jaču atrofiju, bjelkasto ili žućkasto voštanog izgleda, sa suženim papilarnim sudovima osobito arterijama. U podmaklim slučajevima uslijed atrofije retine, prosijevaju horioidalni krvni sudovi, koji su skoro redovno sklerotični. U terminalnoj slici pigmentozne retinitide, gdje je funkcija vida opala skoro na nulu pokadkada su vidljiva teška atrofična zarišta retine, koja se obično nalaze uz papilu, kao i u području između papile i makule, te centralno i u samoj makuli. Ujedno je hemeralopia stalan simptom kod pigm. retinitide.

Pokraj ovoga klasičnoga tipa ili kliničko-oftalmosk. slike pigmentozne retinitide u rijetkim slučajevima nailazi se i na druge oftalmoskopske slike, među kojima treba spomenuti retinitis pigmentosa sine pigmento. Kao što već i sam naziv ovoga oblika kaže, radi se u ovakvim slučajevima uz iste promjene na papili i retinalnim krvnim sudovima, kao i kod klasičnoga oblika, samo što nije došlo do stvaranja pigmentnih nakupina ili ako je došlo, onda tek u neznatnom su intenzitetu razasute tu i tamo po koja pigmentna pjega.



Sl. br. 2. Razvijena oftalmoskopska slika pigm. retinitide

Poslije klasičnoga oblika retinitis pigmentoze ova se oftalmoskopska slika sa retinitis pigm. sine pigmento relativno najčešće susreće.

Kao daljnji vrlo rijedak oblik ret. pigm. poznata je oftalmoskopska slika sa centralnim pigmentnim promjenama t. j. u području makule lutee, gdje se mogu vidjeti sitne točkaste pigmentne proliferacije, dok međutim u ostalim dijelovima fundusa nijesu vid-

ljive nikakve promjene pigmenta. Od ovog kliničkoga oblika treba naročito odijeliti klasični oblik ret. pigm., gdje u razvijenoj oftalmoskopskoj slici dolazi do proliferacije pigmentnih pjega i mrlja u centralnom dijelu retine i gdje u intenzivno razvijenoj kliničkoj slici u poodmaklim slučajevima mogu ovakve pigmentne pjege i mrlje konfluirati u jednu difuznu proliferaciju pigmenta u centralnome dijelu, a tako isto i u perifernim dijelovima retine. Prema tome ovdje će biti naglašena veoma rijetka klinička slika centralne retinis pigm. sa točkastim pigmentnim pjegama u području same makule lutee.

Tako će biti iznešen jedan slučaj takvoga oblika ret. pigm. centr., koji je bio po nama opažan.

T. K. 17. god. stara iz Subotice, liječena od 21. I. — 21. III. 53. Od svoje šeste godine života zrikava je, te od tada nosi naočale, gdje joj je vid na desnome oku bio slabiji. Porodična anamneza b. o.

Stat. praes.: desno oko;

Adneксе b. o. Bulbus divergira (6° — 10°) konkocmitantno. Ostalo do fundusa b. o.

Fundus: Centralno u makuli, paracentralno temporalno i nazalno od makule vide se sitne tačkaste pigmentacije u promjeru oko 1.5 p. p. Između ovih pigmentacija vide se depigmentirana mjesta atrofične retine.

V. o. d.: $6/36 + 1.75$ Dsph = $6/24$. Tonus: 7.5/7.5

L i j e v o o k o : Nalaz očni sve do fundusa b. o.

F u n d u s : paramakularno i u makuli nekoliko sitnih tačkastih pigmentacija, ali manje izraženo negoli na desnome oku.

Vos: 6/9. Tonus: 7.5/8.

Camp. vis. desno pokazuje konc. suženje od 10° — 30° , kao i povećanje slijepe mrlje za 5° — 8° . Lijevo postoji konc. suženje od 5° — 10° .

Urin: Alb. > neg. Kahn Meinicke > neg. R. R. 125/75.

Hemogram: E: 3,780; L: 5,050, Hgl. 70%, SE 1/3.

Bazalni metabolizam: +1.

Interni, neurološki, otološki nalaz: neg.

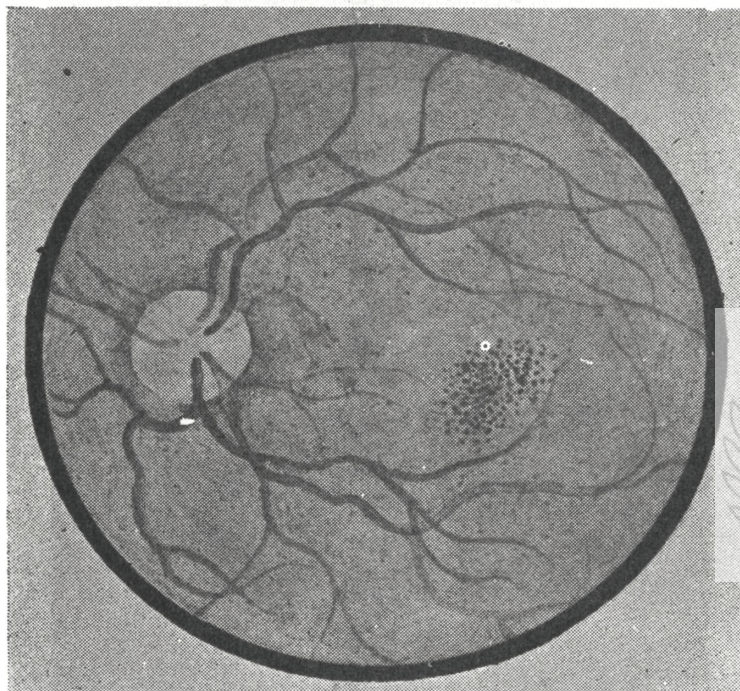
Röntgen pulmo, cor: normalno.

Encephalografski nalaz: Prednji rog desnoga lateralnoga ventrikla proširen, treći ventrikel normalan. Lijevi ventrikel ne puni se radi okluzije foramena Monroi. Subarahnoidalni prostori nešto prošireni, dok je cisterna hiazme vidljivo proširena. U frontoparietalnome dijelu mozga dva kalcifikacijana žarišta i to gornje koje je okrugla oblika i oko 3 mm. promjera, a donje je nepravilna oblika, te je u promjeru 3 do 6 mm.

Diagnoza encefalografska: Atrophia frontalnoga dijela mozga, te mesencephalona uz obturaciju foramena Monroi lijeve strane i sa izraženim kalcifikacijama u frontoparijetalnome dijelu.

U pogledu oftalmološke diagnoze u ovome slučaju radilo se je o jednoj atipičnoj formi pigmentozne retinitide, koja je bila manifestovana u centralnome dijelu retine na oba oka i to na desnome oku sa jače izraženim pigmentnim proujenama, nego li na lijevome oku.

Ovakvu sličnu kliničku sliku ret. pigm. u području makule centr. opažao je Cardello i to u dva slučaja, te o daljnjoj evoluciji ovakvih slučajeva nije nam ništa poznato. Također se i u našem opažanom slučaju još ne zna kakav će da bude klinički tok i da li će promjene degenerativne pigmentnoga sloja ostati samo u centralnome dijelu retine bez tipične morfološke slike pigm. retinitide ili će u toku vremena doći do progresije u smislu tipične pigm. retinide. Nadalje je u ovome našem slučaju važno, da su encefalografski bile ustanovljene cerebralne promjene, koje govore o jednoj zajedničkoj vezi između oboljenja retine i mozga i gdje je patološka noksa u razvijanju ovih procesa bila vjerovatno jedinstvena. U pogledu kalcifikacionih



Sl. br. 3. Centralni tip retinitis pigmentosa
(Bol. T. Kl., 19 god. stara, desno oko)

žarišta nađenih u frontalnome dijelu mozga moglo bi se pretpostaviti naročito za gornje kalcificirano žarište, da se je ovdje radilo o jednoj cirkumskriptnoj encefalitidi, gdje je u terminalnom reparatornom stadiju došlo do kalcifikacije. Opažano donje kalcificirano žarište moglo bi po svojoj lokalizaciji da pripada cerebralnome falksu, dok obturacija foramena Monroi govori također za jednu inflamacionu genezu, gdje je na koncu došlo do totalne okluzije ovoga foramena.

U daljnjoj analizi kliničke slike ret. pigm. potrebno je spomenuti degenerativne retinalne pojave, koje ne pokazuju pigmentacije, nego točkaste albescentne promjene u retini. Nama su u tome smislu

poznata dva obolenja i to retinitis punctata albescens i fundus albi-punctatus cum hemeralopia. Retinitis punctata albescens predstavlja oboljenje retinalno familijarno-degenerativnoga karaktera, koje stoji blizu tipičnoj pigmentoznoj retinitidi. Mooren je prvi (1882.) opisao oftalmoskopsku sliku retinitis punctata alb., dok je Fuchs (1893.) dao spomenuto ime ovome oboljenju i gdje je pri tome istakao cjelokupnu simptomatologiju, srodnost sa ret. pigm., kao i diferencijalnu dijagnozu prema pigm. retinitidi. Kao što je poznato retinitis punc-



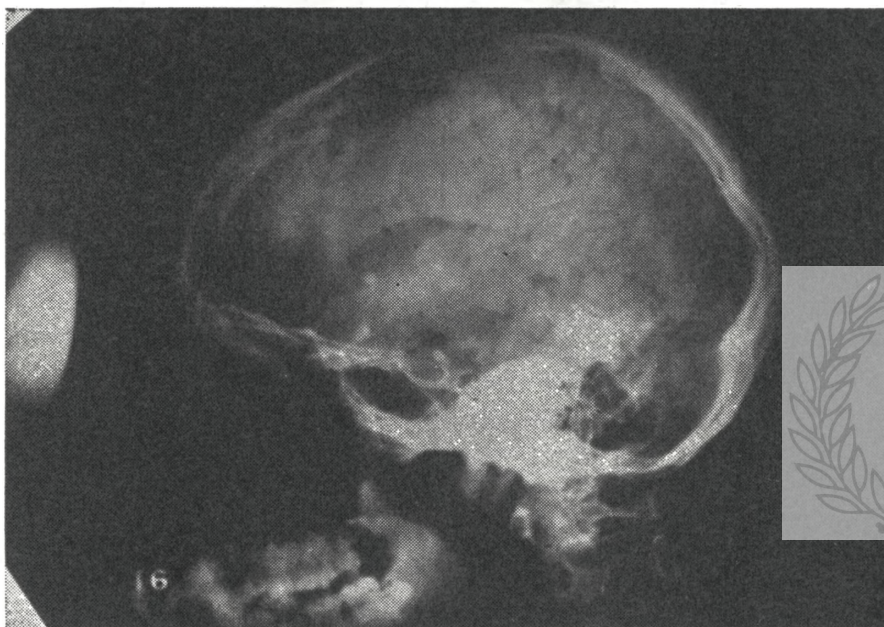
Sl. br. 4. Encefalogram slučaja T. K. sa centralnom pigm. retinitidom. P.-A. snimka, desni later. ventrikel nije se ispunio zrakom usljed začep-ljenja foramen-a Monroi.

tata alb. obično nastupa u mlađim godinama na oba oka i gdje dolazi do stvaranja sitnih bijelih tačkica, a rjeđe pjega i to po cijelom fundusu, izuzimajući područje makule lutee. Ovo oboljenje može da bude stacionarno sa malim oštećenjem funkcije vida ili samo da budu naznačene hemeralopične smetnje, dok je opet u drugim opažanim slučajevima došlo do teškoga oštećenja vida.

U svojoj simptomatologiji ret. punct. alb. pokraj bjelkastih tačkica retine, mogu se u pojedinim slučajevima vidjeti i pigmentne

promjene u periferiji slične kao kod ret. pigm., a u jednome slučaju Groenouw je kod jedne 9 godišnje bolesnice ustanovio ret. p. alb., a kod oca iste bolesnice postojala je tipična pigm. retinitida. Ovaj nalaz nam naročito lijepo ilustrira blisku vezu između ova dva obolenja, kao i slučajevi opažani po Nettleshipu, Collinu i Diemu.

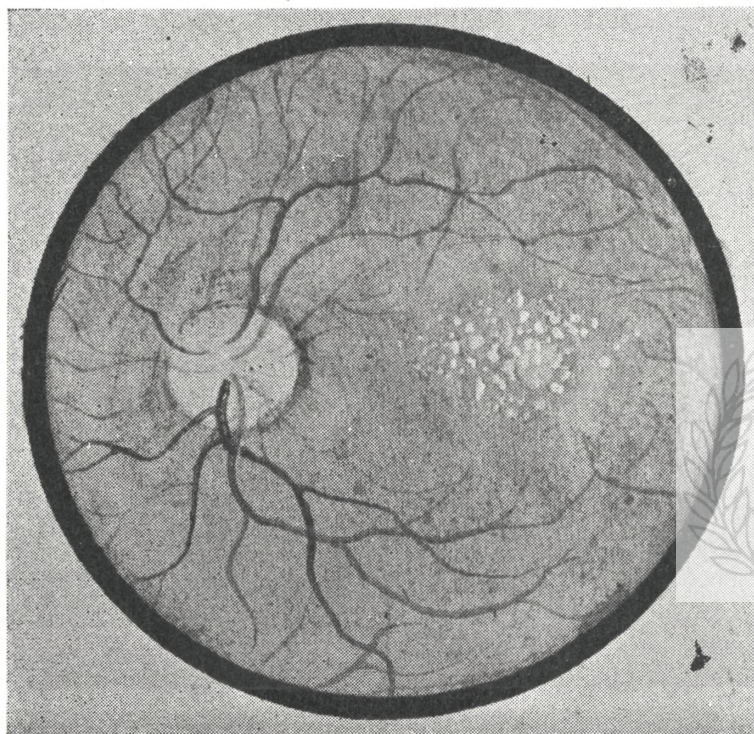
Iz kliničke slike ret. punct. alb. Lauber je (1910) izdvojio daljnju oftalmoskopsku sliku takozvanoga »fundusa albipunctatusa cum hemeralopia«. I kod ovoga obolenja postoje promjene analogne u obliku bijelih tačkica, kao i kod ret. p. alb. sa hemeralopijom bez tendencije progresije i bez alteracije krvnih sudova retine. I kod ovog obolenja ustanovljen je konsangvinitet i hereditarnost, te je tako opažano po nekoliko djece napadnuto u jednoj te istoj



Sl. br. 5. Encefalogram slučaja T. K. sa centralnom ret. pigm. Profilna snimka lijevo pokazuje dva kalcifikaciona žarišta u području trećeg frontalnog gyrusa sa proširenim subarahnoidalnim prostorima.

porodici od ovoga obolenja (Lauber, Franceschetti). U pogledu ovoga obolenja Franceschetti je opažao jedan slučaj sa fundus albip. c. hemeralopia kod jednoga bolesnika staroga 59 godina i gdje je prvi put izvršen pregled očiju pred 49 godina, te je tako učinjena konstatacija stacionarnosti ovoga obolenja. Vid je na oba oka u ovome slučaju sa korekcijom bio normalan, dok je samo vidno polje bilo nešto koncentrično suženo. Nadalje u ovome slučaju nije bilo konsangviniteta, ali je ustanovljen recesivni hereditet. Ujedno je i ovo obolenje bilo opažano u jednoj porodici sa tipičnom pigmentoznom retinitidom (Milner, Babel, Franceschetti), te Chome-Berciaux i Franceschetti smatraju da fundus albip. cum hemeralopia stoji

vrlo blizu kliničkim slikama hemeralopia congen. idiopathica i bolesti po Oguchiu. Međutim već je prije i Laubera na ovu kliničku sliku fundus albip. c. hemeralopia bila svraćena pozornost, te je Nettleship (1888) promatrao dvije sestre i jednoga brata u porodici, gdje je i nakon 8 godina retinitis punct. alb. ostala stacionarna kod brata, a nakon 26 godina bijele pjege retine su izčezle i nijesu bile vidljive radi difuzne atrofije retine. Kod jedne sestre nakon 20 godina bila je ret. p. alb. stacionarna sa skoro normalnim vidom (Leber), te postoji svakako vjerovatnost, da se je u ovim slučajevima radilo o retinalnom obolenju tipa Laubera.



Sl. br. 6. Fundus albipunctatus cum hemeralopia,
centralni tip (C. K. 25 god. stara, desno oko)

U pogledu naših opažanja ovih rijetkih kliničkih slika mi smo mogli da zabilježimo u našoj analizi dva slučaja, te čije ćemo nalaze ovdje da iznesemo.

Kod prvoga slučaja radilo se o bolesnici C. K. 25 god. staroj iz Beograda, koja je 15. IX. 53. bila primljena na našu kliniku. Pred dvije godine osjetila je prvi put smetnje na očima u obliku bola, dok nije osjetila opadanje vida. Bilo je odmah ustanovljeno, da se radi o degeneraciji makule na oba oka. Ujedno je primijetila, da u sumraku slabije vidi. Kod oca bila je ustanovljena periferna dege-

neracija retine na oba oka. Stanju očiju nakon 2 godine kod bolesnice je nepromijenjeno subjektivno.

Cijeli nalaz do fundusa normalan.

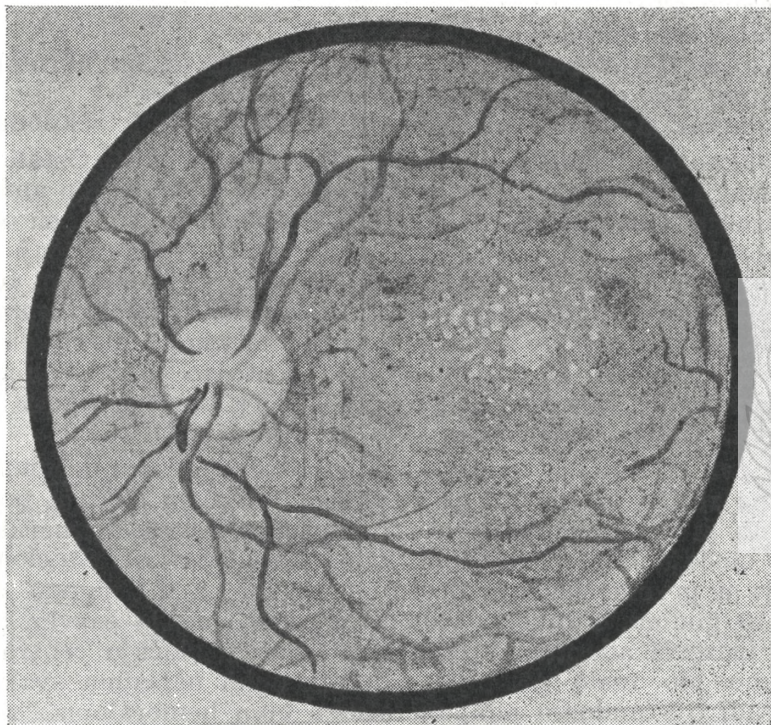
Fundus: u području makule vide se sitne sjajne bjelkaste tačkice različitoga oblika od nepravilno okrugloga do pačetrovna, koje se djelomično nalaze ispod retinalnih sudova, a djelomično iznad sudova.

V. o. d.: 6/6

T. o. d.: normalan.

Camp. vis.: normalan.

Lijevo oko: nalaz skoro isti kao desno.



Sl. br. 7. Fundus albipunctatus cum hemeralopia,
centralni tip (C. K. 25 god. stara, lijevo oko)

V. o. s.: 6/6.

T. o. s.: normalan.

Camp. vis.: normalan. Prim. i sek. adaptacija smanjena.

Diagnoza: retinitis punctata albescens centralis o. u.

Urin: ^{Alb.} Sachs. > neg. ^{Kahn.} Meinicke > neg. RR 120/80.

Bazalni metabolizam +9% Hemogram: norm.

Interni i rentgenol. nalaz normalan.

U drugome slučaju radilo se je o bolesniku D. J. 21. god. st. iz Karlovca upućenom iz Vojne bolnice u Sarajevu. Bolesnik je u djetinjstvu primijetio, da slabije vidi na oba oka na večer, te ove

smetnje stalno do danas postoje. Vid nije smanjen po danu. Porođična anamneza: roditelji bili su zdravi. Jedan brat i dvije sestre tuže se također, da slabije vide na večer, dok je drugi brat zdrav.

Stat. praes. desno oko;

Nalaz do fundusa b. o. Po čitavom fundusu osim centralnoga dijela vide se sitne nepravilne bjelkasto-tačkaste i sjajne pjege, koje su u temporalnome dijelu fundusa jače izražene. Veličina ovih bjelkastih pjega najvećih ne prelazi promjer papilarne vene uz rub papile. Papila i retinalni krvni sudovi b. o. Područje makule lutee normalno i bez pjega.

V. o. d.: 6/9 s. cor.

Tonus o. d.: normalan.

Lijevo oko;

Nalaz isti kao desno.

V. o. s.: 6/9 s. cor.

Tonus o. s.: normalan.

Camp. vis. oba oka uredan.

Adaptacija: primarna jače oslabljena, nego li sekundarna.

Diagnoza: retinitis punctata albescens o. utr. Ostali nalazi nijesu mogli biti učinjeni, jer je bolesnik samo jednoč bio ambulantno pretražen. Obzirom na stacionernost procesa na fundusu oba oka sa hemeralopijom, koja je trajno postojala u ovome slučaju, ovdje se ima tip ret. punct. alb. koja bi odgovarala Lauber-ovom fundusu albip. cum hemeralopia, gdje postoji vjerovatnost ovakvih promjena kod jednoga brata i dve sestre, pa je prema tome i hereditet u ovome slučaju izražen. U trećem slučaju postojao je ret. punct. alb. centralno na oba oka i to kod dječaka R. N. staroga sedam godina iz Dujeva. Klinički nalazi b. o. V. o. u. 1/50 (1947).

U ova tri slučaja imademo zajedničke bjelkaste degenerativne promjene retine, samo što su u prvom i trećem slučaju postojale centralno, u drugome periferno i extramakularne. Hemeralopia u sva tri slučaja bila je izražena, kao i hereditarnost. Stacionernost obolenja u prvome slučaju postoji 2 godine, a u drugome slučaju preko 10 godina. Funkcija vida u prvome slučaju sasvim je normalna, izuzevši adaptacije, dok je u drugom slučaju centralni vid obostrano bio malo oslabljen. Prema ovim nalazima svakako se ovdje radi o »fundus-u albipunctatus-u cum hemeralopia« po Lauberu centralnoga i perifernoga tipa i to u prvome i drugome slučaju. Obzirom da je periferni tip ovoga obolenja bio već u oko 15 slučajeva opažan, to centralni tip ovoga obolenja do sada nije uopće bio opažan i diagnosticiran, te prema tome naš slučaj predstavlja se kao prvi otkriven u tome smislu i s čime se proširuje klinička simptomatologija ovoga obolenja uz konstataciju ne samo jedne, nego dvaju kliničkih slika t. j. centralnoga tipa i ekstracentr.-perifernoga tipa.

U daljnjoj analizi fundus-a albip. c. hemeralopia prema Franceschetti jedan slučaj ovoga obolenja bio je opažan u jednoj porodici sa pigmentoznom retinitidom (Milner), pa prema tome se ovo obolenje može determinisati kao jednu varijaciju intrafamilijarnu pigmentozne retinitide (Franceschetti, Babel).

Prilikom daljnjeg promatranja i studija obolenja srodnih sa pigm. retinitidom, mi ćemo da se osvrnemo na takvo jedno daljnje i srodno obolenje kao što je atrophia gyrata retinae et chorioideae, te chorioideremia, gdje dolazi do difuzne atrofije pigmentnoga epitela retine i atrofije chorioidee sa ev. iščezavanjem žilnice (chorioideremia). Dok atrophia gyrata nastaje kao bolest u toku života, dotle je chorioideremia kongenitalnoga karaktera, te se pri tome vidi na fundusu bjelkasta i sjajno bijela boja difuznoga tipa sa na-



Sl. br. 8. Fundus albipunctatus cum hemeralopia
periferno-extracentralni tip
(D. J. 21 god, star desno oko)

kupljenim jakim pigmentacijama. I ovdje se radi o jednom kongenitalno-familijarnom obolenju, te na oku još dolazi do stvaranja straznje kortikalne katarakte. Vidno polje koncentrično se počne sužavati u djetinjstvu, kada ova bolest obično započinje, te je stalno progredientna, vodeći u toku vremena teškome gubitku centralnoga i perifernoga vida.

Klinički se rijetko susreće ovo obolenje, te ćemo ovdje da iznesemo naš opazani slučaj.

K. M. 23 god. stara iz Beograda, liječena od 4. XII. — 29. XII. 48. U šestoj godini bolovala od šarlahu; nakon čega joj počeo vid slabiti na oba oka. Porodična anamneza b. o.

Stat. praes. desno oko;

Adneksa b. o. Jaki horizontalni nystagmus na obje strane. Cornea b. o. Pupila reagira tromije. U sočivu centralno i u stražnjoj kortikalni nepravilne mutnine Iris b. o.

Fundus: papila u cijelosti blijeda i oštih granica, krvni sudovi suženi, osobito arterijalni. Retina pokazuje pigmente nepravilne mrlje od $\frac{1}{4}$ p. p. do 1.5 p. p., koje se nalaze po cijelom fundusu, dok je retina atrofična zajedno sa horioidejom, te se u toj difuznoj atrofiji primjećuje bjelkasta boja,

V. o. d.: 1/60.

T. o. d.: normalan.

Camp. vis. jako konc. sužen sve do 10° — 15° oko fiksacione tačke.

Lijevo oko nalaz isti kao desno.

V. o. s.: 1/60.

T. o. s.: normalan.

Adaptacija na oba oka jako smanjena.

Diagnoza: atrophia gyrata retine et chorioideae o. u.

Urin: Alb. > neg. Kahn. > neg. R. R. 110/75
Sach. > neg. Meinicke. > neg.

Interni, otološki i neurološki nalaz b. o.

Encephalografski nalaz: U frontalnome i okcipitalnome dijelu konveksiteta mozga prema dole subarahnoidalni prostori nešto povećani. Cisterna chiasme lagano povećana, kao i impressiones digitatae.

U ovome slučaju ustanovljeno je pokraj nalaza očnoga u smislu jedne atrofije gyrate mrežnice i žilnice, da su se također nalazile patološke pojave u području mozga, a koje su bile okarakterisane u obliku jedne lagane atrofije u području frontalnome i okcipitalnome, kao i u području mesencephalona. Ujedno je nekoć povišeni endokranijelni pritisak ostavio trag u znatno pojačanim impr. digitatae.

Među daljnja obolenja degenerativno-retinalna familijarnoga karaktera Leber ubraja familijarnu tapeto-retinalnu degeneraciju makule i papilarnoga područja, te koja se nalazi u srodstvu sa pigmentnom retinitidem. Kao što je poznato patološki proces pokraj retine zahvaća i chorioideu, te se oftalmoskopski mogu inicijalno naći sitne žućkaste tačkice ili pjege u području makule i papile, gdje dolazi u retini do nestanka pigmentnoga epitela i do atrofije retine. Oftalmoskopska slika slična je morfološki centralnome tipu ret. punct. alb. ili ako se razviju tačkaste pigmentacije, onda je oft. slika slična centralnome tipu pigmentozne retinitide. Radi stvaranja druzna u lamina vitrea chorioideae, dat je naziv obolenju chorioiditis guttata, gdje su opisani slučajevi po Doyne-u (1899) sa centralnim bjelkastim promjenama nalik na saće od međa. Samo obolenje nastupa između 10—14 godine života, a poznati su slučajevi sa nastupom ovoga obolenja i u kasnijoj životnoj dobi između 40—50 godine

(Leber). Ujedno su poznati slučajevi ove tapeto-retinalne degeneracije udružene sa imbecilnošću i idiotijom. Amaurotična idiotija, infantilni oblik po Tay-Sachs-u, kao i juvenilni oblik po Vogt-Spielmejeru, gdje dolazi do tipične poznate oftalmoskopske slike u području makule i n. opticus-a i gdje se radi o progredientnoj degeneraciji ganglijskih stanica retine uz atrofiju nervnih vlakna vidnoga živca, ali bez promjena pigmentnog epitela retine, ne bi se nikako



Sl. br. 9. Hydrocefalična glava bolesnika K. M. 12 god. staroga sa degeneratio tapeto-retinalis amblyopica o. utr.

moglo ovu kliničku sliku okarakterisati u srodna degenerativna obolenja sa pigmentoznom retinitidom. Ovo obolenje sačinjava jednu jedinstvenu kliničku sliku, gdje su uz retinalne degenerativne promjene manifestovane redovno i centralne promjene sa kliničkom slikom idiotije sa demencijom. U pogledu infantilne tapetoretinalne degeneracije po Leber-u mi ćemo ovdje da spomenemo 4 slučaja, koji su bili u našem posmatranju.

Prvi slučaj: B. S. 4 god. star iz Sarajeva, liječen od 30. III. do 21. IV. 47. Primijećeno u drugoj godini, da slabo vidi na oba oka. Ostala porodična anamneza b. o.

Oba oka: Adneksa, kornea b. o. Pupila reagira tromije direktno, kao i na konvergenciju.

Fundus: Papile nešto malo bleđe sa uskim retinalnim sudovima. U području makule i perimakularno sve do papile bjelkastosiva difuzna žarišta. Ostalo b. o. V. o. u. \hat{a} Tonus o. u.: normalan.

Klinički i laborat. nalazi b. o.

Drugi slučaj: R. N. 7 god. stara iz Herceg Novog, liječena od 12. VIII. do 22. IX. 53. Pred dvije godine primijećeno da slabije vidi na oba oka, naročito u sumraku. Porodična anamneza b. o.

Stat. praes. oba oka: Adneksa b. o. Pupile reagiraju tromije, papile temporalno nešto blijeđe, arterije sužene. Područje periferije fundusa pokazuje prema gore i dolje sitne depigmentacije, što je vidljivo i u području makula sa naznačenom atrofijom retine.

V. o. d.: 3.5/60

V. o. s. 460

Tonus o. u. norm.

Diagnoza: Degeneratio tapeto-retinalis o. utr.

Urin: Alb. > neg. Kahn. > neg. SE. 10—30
Sach. > neg. Meinicke. > neg.

Hemogram: E 3,800; L 7.650, Limfo 32%, Eo. 1%, Se. 67%.
Ostali klinički nalazi b. o.

Treći slučaj: D. K. 3.5 god. stara iz Beograda, liječena od 18. VIII. do 25. IX. 53. U drugoj godini života primijećeno da slabije vidi na oba oka, što se u sumraku pojačava. Porodična anamneza b. o.

Stat. praes. oba oka;

Adneksa b. o. Pupila reagira nešto tromije. Na periferiji fundusa sitne depigmentacije u gornjem i donjem dijelu u području ekvatora, kao i dalje na retini. Pupila je blijeđa, krvni sudovi nešto suženi. Centralno u makuli postoje sitne difuzne sivkaste degenerativne promjene.

V. o. d.: 5/60

V. o. s.: 4.5/60

Tonus o. u.: norm.

Diagnoza: Degeneratio tapeto-retinalis o. utr.

Urin: Alb. > neg. Kahn. > neg. SE. 4—10.
Sach. > neg. Meinicke. > neg.

Ostali klinički i laboratorijski nalazi b. o.

Četvrti slučaj: K. M. 12 god. star iz Beograda, liječen od 15. V. do 15 IX. 53. Pred 9 godina roditelji primijetili da slabije vidi na oba oka, što se u sumraku pojačava. Porodična anamneza b. o. Glava povećana u cijelosti i nešto hidrocefalična, uši odstojeće i klopave.

Stat. praes: oba oka;

Adneksa b. o. Strabismus div. conc. o. sin. (12° — 17°). Horizontalni nystagmus na obje strane. Pupile reagiraju jedva vidljivo na svjetlost, anisokoria $d > 1$. U sočivu desno i lijevo paracentr.

prema gore u stražnjoj kortikalisi punktirane mutnine. Papile oba oka pokazuju u cijelosti bleđu boju, dok su retinalni krvni sudovi jako suženi. Parapapilarno unaokolo skleroza horioidalnih krvnih sudova. Na retini vide se po cijelom dijelu fundusa sitnija bjelkasta atrofična žarišta difuznog tipa, što je vidljivo i u području makule. Između ovih žarišta prosijevaju crvenkaste partije fundusa.



Sl. br. 10. Encefalogram A—P. bolesnika K. M. sa degen. tapeto-ret. o. utr.

V. o. u.: 0.15/60. Tonus o. u. norm.

Urin: Alb. > neg. Kahn. > neg. SE. 2—5.
Sach. > neg. Meinicke > neg.

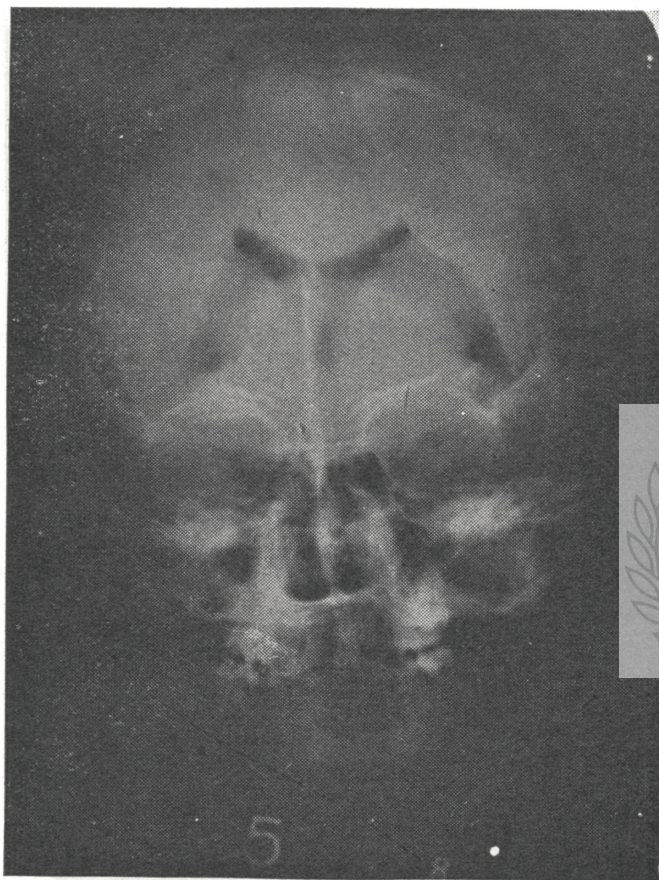
Hämogram: E.: 4,200; L. 8,150, Ly. 32%, Eo. 7%,
Se. 60%, Hb. 80%.

Diagnoza: Degeneratio tapetoretinalis o. utr.

Interno-pediatrijski nalaz b. o.

Otološki nalaz: mala zamućenost lijevo m. tymp., sa suženom donjom slušnom granicom. Rhinitis chron. hypertroph., deviatio septinasi lijevo.

Encephalogram: Cornu ant. ventriculi lat. obostrano jače prošireni, dok su ostali dijelovi prošireni ventr. lat. kao i treći ventrikel. U frontalnome donjem dijelu vidi se okrugla cerebralna kalcifikacija oko 4 mm. promjera.



Sl. br. 11. Encefalogram P.—A. bolesnika K. M. sa degener. tapetoret. o. utr. Cornua post. lateralnih ventrikla dilatirana

Bazalne cisterne lagano proširene.

Nativni craniogram b. o. Optički kanali po Rhese-Goalwinu; desni normalan, lijevi uži i nepravilno okrugao.

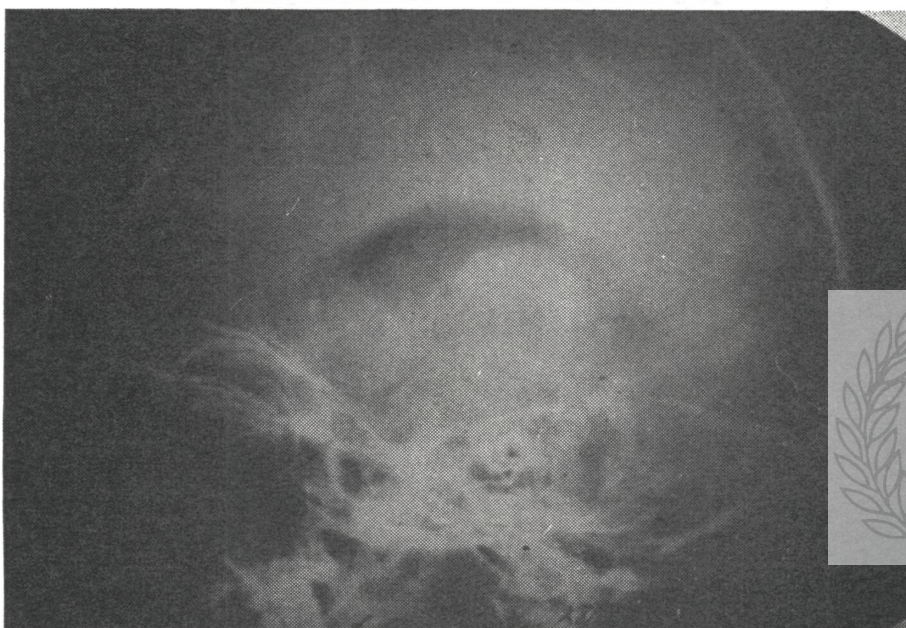
Pretraga liquora: Pandy +, Nonne-Apelt: neg. WAR-Meinicke: negativan.

Bazalni metabolizam: +2%.

U ovim kratkim istorijama bolovanja od 4 slučaja sa infantilnom tapeto-retinalnom degeneracijom nije moglo biti ustanovljeno,

da se je radilo o jednome familijarno-hereditarnome obolenju, iako jedna takva pretpostavka ne smije sasvim da se odbaci, te gdje su i genetički podatci bili manjkavi.

Nadalje je vidljivo da se u sva 4 slučaja radilo o tapeto-retinalnim degeneracijama retine, gdje je papila bila manje ili više blijeda sa suženim papilarnim krvnim sudovima, a retina pokazivala centralno u makuli degenerativne promjene, ali bez pigmentacija. Te su degenerativne promjene retine bile u ovom drugom i četvrtom slučaju također manifestovane i u ostalom dijelu retine sve do u njezinu periferiju. U sva 4 slučaja nije bilo znakova imbecilnosti, te su djeca psihički bila normalna, ali je u četvrtom slučaju bio usta-

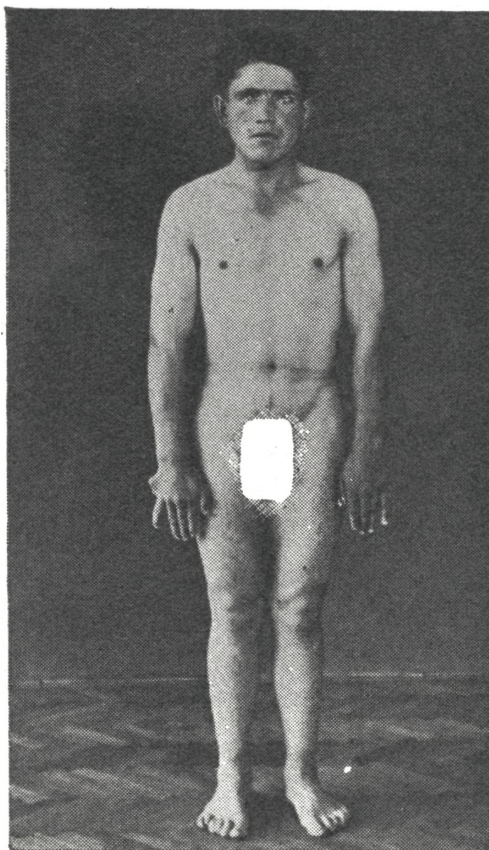


Sl. br. 12. Encefalogram, lijeva profilna snimka bolesnika K. M. sa deg. tapeto-ret. o. utr. Jača dilatacija cornu ant. later. ventrikla sa kalcifikacionim žarištem.

novljen encefalografski hydrocephalus internus, koji je i spoljno klinički bio vidljiv. Proširenost trećeg ventrikla, kao i bazalnih cisterni mozga govori opet za jednu atrofiju mesencephalona u ovome slučaju, gdje je i jedno kalcifikaciono žarište postojalo u frontalnome donjem režnju i to kao konačni stadij izcjeljenja jednog cirkumskriptnoga encephalitičnoga žarišta. Na temelju ovih nalaza u ovom četvrtom slučaju jasno nam se govori o jednome sistemskom retino-cerebralnome oboljenju, pa pri tome naglašavamo, da su slične promjene vjerovatno i u prva tri slučaja postojale, samo nam nije bila omogućena encefalografska eksploracija. Jedno daljnje heredofamilijarno obolenje, gdje je hemeralopija od glavnih simptoma uz neobično zanimljive promjene retine bila bi Oguchi-jeva bolest, koju

je prvi put ovaj autor objavio u 1907. god. i to kao jedan neobičan oblik hemeralopie. Ovo oboljenje u glavnome je bilo opažano u nekoliko slučajeva u Japanu, te je istom prvi slučaj bio opažan po Schereru u Evropi kod jednog Nijemca 1927. godine.

Osnovni simptomi Oguchi-jeve bolesti sastoje se iz hemeralopije, jako smanjenje adaptacije, te promjenama na fundus-u. Ove se sastoje u neobičnoj igri refleksa prilikom oftalmoskopije sa jednom zlatno-žutom bojom fundusa (Oguchi, Takagi, Kawakami,



Sl. br. 13. Inkompletni L. M. B. B. sindrom, bolesnik D. P. 20 god. star iz D. Miholjca

Bein, Michniewicz), dok su Scheerer i Endelman ustanovili bjelkastosivu boju fundusa. Krvi sudovi na papili, kao i papila uvijek su bili opažani normalnim, dok su ostali retinalni sudovi izgledali tamno-crveno tako da se razlika između arterija i vena po boji nije mogla postaviti. Horioidalni sudovi redovno nijesu bili vidljivi. Vidno polje i vid bili su redovno skoro normalni. Prilikom ostavljanja ovakvih bolesnika u sasvim tamni prostor dolazilo je najranije nakon tri sata (Takagi, Kawakami, Bein i Michniewicz) do iščezvanja naznačenih

promjena fundusa, te je fundus postao normalan i horioidalni su sudovi bili opet vidljivi. Ove spomenute promjene prvi je ustanovio Mizuo, te je po njemu i prozvan »Mizuo fenomenom«. Nakon boravka na svjetlu opet su nastupale karakteristične promjene na fundusu.

U Evropi su ustanovljena svega 4 slučaja (Schæerer, Endelman, Bein i Michniewicz), te je prema tome do sada Oguchijeva bolest osim kod japanske rase ustanovljena kod Židova i kod Nijemaca. Endelman misli, da je židovska rasa, kao predno-azijatska ili armenoidno-mongolska u srodstvu sa japanskom, pa i ove antropološke zaključke izvodi na temelju studija glave kod dvoje oboljelih od ove bolesti.

Bolest Oguchijeva, gdje je ustanovljen recesivni hereditet i konsangvinitet kod roditelja (u 68% slučajeva po Kawakami) predstavlja jedno neprogredientno obolenje sa još dosta nepoznatim patofiziološkim promjenama, ali gdje svakako postoji oštećena regeneracija vidnoga purpura u štapićima. Patološki-anatomski bio je samo jedan slučaj Oguchi-jeve bolesti pretražen, te je nađena membrana u području pigmentnog epitela. U našem kliničkom materijalu nije nam bila pružena mogućnost posmatranja ovoga veoma rijetkoga obolenja po Oguchi-ju, te u studiju degenerativnih obolenja retine ovdje bismo još izložili degenerativne promjene retine kod Laurence-Moon-Bardet-Biedl-ovog sindroma kao i kod tumora hipofize.

Klinička slika L. M. B. B. sindroma javlja se u djetinjstvu najprije sa hemeralopičnim smetnjama u području očiju i sa daljnjim opažanjem opadanja vida. Razlog je ovome u nastajanju jedne atipične retinitis pigm. i gdje se još kod ovakvih bolesnika pojavljuju ostali simptomi na skeletu i organima. Klinička slika L. M. B. B. sindroma sastoji se iz dystrophia adiposo-genitalis Fröhlich-ovog tipa, polydactilie, imbecilnosti i retinitis pigmentoze. Međutim klinička slika može pokazivati u pojedinim slučajevima još slijedeće simptome na očima kao što su katarakta, mioza, refrakcione anomalije, microphthalmus, nystagmus, strabismus, kolobomi irisa, a na fundusu pokraj pigm. retinitide još retinitis punct. albescens i retinitis pigm. sine pigmento (Menzel). Pokraj dystr. adiposogen. mogu biti manifestovani ostali hypophyserno-mesencephalični simptomi kao što su centralna arterijalna hipertenzija, striae cutaneae rubrae (Cushing), hyperglikemija, polydipsia, polyphagia, atresia ani, nanosomia, polyuria, tachykardia i struma. Na skeletu pokraj polydactilije, syndactilije i brachydactilije mogu biti još manifestovani i simptomi sa ostalim anomalijama extremiteta i zubiju, prekobrojna rebra, genu valgum i kifoskolioza. Psihički kod L. M. B. B. nailazi na smetnje okarakterisane sa debilnošću t. j. psihičkom zaostalošću, te epilepsijom, parezama i centralnome torpeditetu (Velhagen, Biedl).

U pogledu promjena retinalnih najčešće se oftalmoskopska slika pojavljuje sa perifernim i ne sasvim pravilnim pigmentacijama, koje obično ne postaju sa vremenom tako intenzivne kao kod tipične ret. pigm., iako su bili već ustanovljeni slučajevi sa L. M. B. B. sin-

dromom, gdje je bila razvijena tipična pigm. retinitida. Ostali dijelovi retine, gdje nema pigmentacija, obično pokazuju sliku sivkasto-bijelih degenerativnih žarišta, više difuznog tipa, dok papila i krvni sudovi imaju promjene, kao što ih susrećemo kod tipične retinitis pigmentoze. Po Reilley-Velhagenu u 77 sakupljenih slučajeva sa L. M. B. B. sindromom nađena je pigm. retinitis kod 61 slučaja, što znači da je ret. pigm. sastavni simptom L. M. B. B. sindroma, jer je u blizu 90% svih slučajeva bila diagnosticirana. L. M. B. B. sindrom ne manifestira se uvijek u svojoj klasičnoj tetralogiji simptoma, te se je nailazilo i na inkompletne ili frustne forme ovoga sindroma, tako da su u pojedinim slučajevima postojale naznačene već spomenute izvjesne anomalije skeleta, a u drugim izvjesni hipofi-



Sl. br. 14. Inkompletni L. M. B. B. sindrom, bolesnik D. P. 20 god. star iz D. Miholjca. Polidaktilija na obe ruke.

zerno-mesecenfalni simptomi ili obrnuto. Mi ćemo ovdje da spomenemo ukratko dva naša opažana slučaja, gdje se je u prvom slučaju radilo o kompletnom, a u drugom slučaju o inkompletnom L. M. B. B. sindromu.

U slučaju inkompletnoga sindroma L. M. B. B. radilo se je o 20 god. mladiću, koji je pokraj retinitis pigmentoze oba oka, skleroze horoidalnih krvnih sudova i atrofije papile sa suženim retinalnim sudovima, imao anomalije gornjih obiju ekstremiteta sa polydaktilijom, dok na nogama također postojala polydaktilija i syndaktilija na prstima lijeve noge. Ovaj bolesnik nije pokazivao psihičke zaostalosti ni adipositas-a, te je i sluh bio normalan. U po-

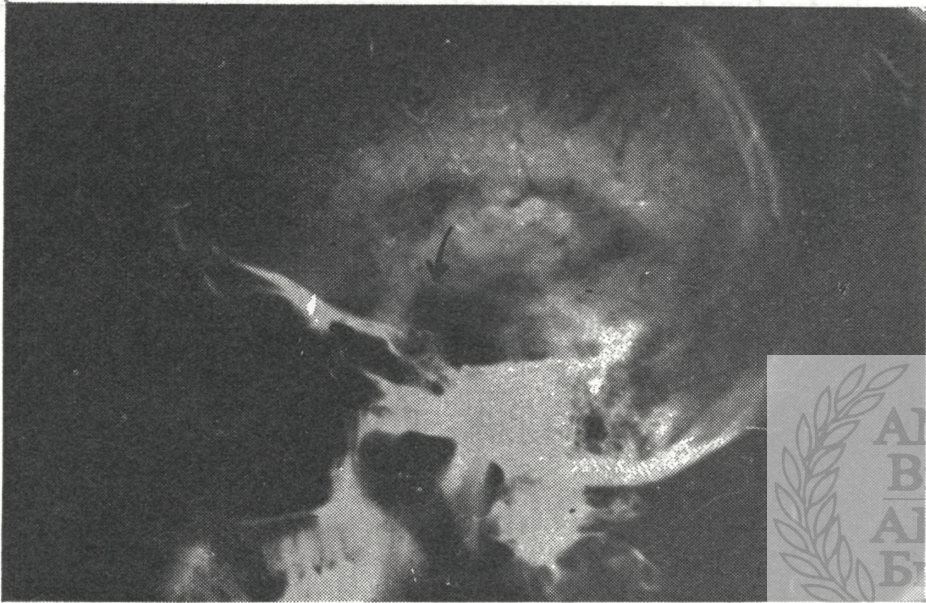
gledu pigm, retinitide još ćemo da spomenemo, da su pokraj tipičnih pigmentacija na periferiji fundusa postojale difuzne promjene sivkastoga tona, a koje su se nalazile manje ili jače naznačene u području fundusa centralno, parapapilarno prema gore, dole, nazalno i temporalno od makule, sežući i do tipičnih pigmentacija retine u periferiji fundusa. U drugome slučaju, gdje je postojao klasični L. M. B. B. sindrom sa retinitis pigm. adipositas, debilitet i polydaktilija, postojala je atipična retinitis pigmentosa na oba oka, gdje su uz tačkaste pigmentacije retinalne centralno bile vidljive bjelkasto-siva degenerativna sitna žarišta. Ono je isto bilo vidljivo i u ostalom području fundusa sa nešto malo izraženih pigmentacija u periferiji fundusa na oba oka.



Sl. br. 15. Inkompl. L. M. B. B. sindrom, bolesnik P. D. 20 god. star iz D. Miholjca. Polydaktilija na obe noge.

Analizirajući kliničku sliku ova dva slučaja u smislu oftalmoskopskoga nalaza, onda se vidi, da se ovaj oblik pigm. retinitide razlikuje od klasične slike ret. pigm., te da u ovakvim slučajevima prevladava slika degenerativnih bjelkasto-sivih žarišta, dok su pigmentne degeneracije manje razvijene. Kod slučaja sa inkompletnim sindromom L. M. B. B. nađeno je pigmentnih nakupina u periferiji fundusa više nego li kod slučaja sa kompl. L. M. B. B. sindromom, ali je zato u ovome slučaju još postojala pigmentna tačkasta degeneracija u području obijuh makula, što nam govori još više o atipičnost nalaza pigm. retinitide kod slučajeva sa ovim sindromom. Na ova dva slučaja još ćemo se obratiti u daljnjem našem izlaganju, koji su u našem kliničkom promatranju bili od značajnoga interesa naročito u pogledu ispitivanja etiologije.

Odnosaj retinitis pigmentoze prema tumorima hypophyse bio je također studiran, te je tako u nekoliko slučajeva uspjelo ustanoviti ev. vezu između nastajanja ret. pigm. kod tumora hypophyse. Tako je Velhagen u jednome slučaju hipofizernog tumora, gdje je postojao diabetes insipidus i hipofizerna kaheksija ustanovio atrofiju retine i atipičnu retinitis pigm. sa naznačenom hemeralopijom. U drugom jednom slučaju isti autor je kod tumora hypophyse ponovno našao atipičnu ret. pigm., što je također i Loepp ustanovio (Velhagen).



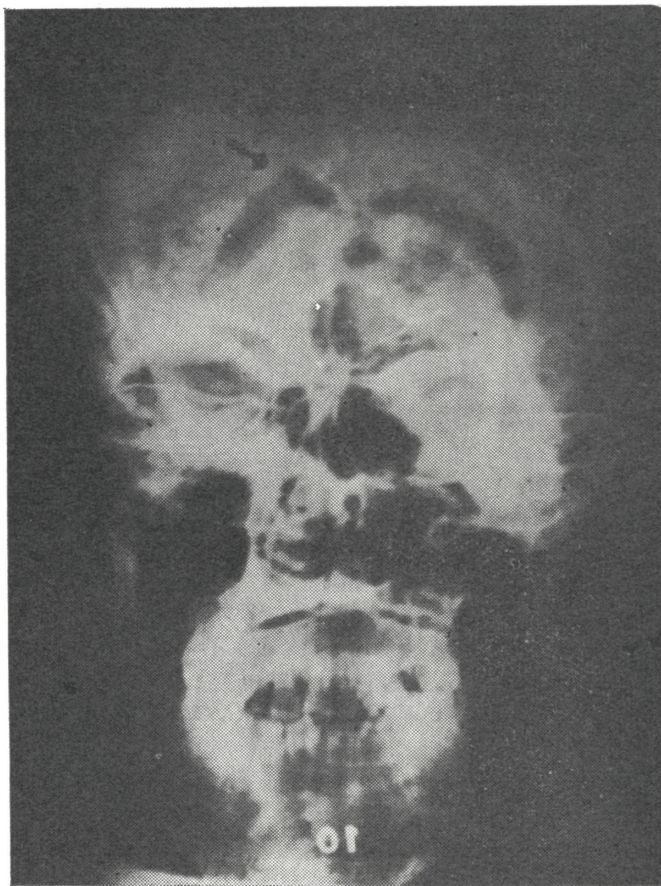
Sl. br. 16. Encefalogram — lijeva strana profil, D. P. 20 god. star, inkompletni L. M. B. B. sindrom. Bazalne cisterne proširene i subarahnoidalni prostori.

Poznato je nadalje da retinitis pigm. može da bude luetična, samo što se kliničko-oftalmosk. slika bitno razlikuje od tipične pigmentozne retinitide, te se kod luetične ret. pigm. radi o specifičnom chorioretinitisu, gdje sekundarno dolazi do tvorbe pigmentacije i gdje je ova pigmentacija na fundusu u velikoj većini slučajeva difuznoga tipa bez karakterističnih pigmentacija u obliku koštanih jezgra. No međutim u rijetkim slučajevima luetične geneze bila je ustanovljena klinička slika tipične retinitis pigmentoze, te u difer. diagnostici treba još uvažiti chorioretinitis myopica i virus chorioretinitis (Maeder), gdje mogu i u ovakvim slučajevima da nastupe pigmentne promjene retine, koje mogu da budu slične sa tipičnom pigm. retinitidom.

Klinički tok pigm. retinitide dovoljno je poznat, te se obično prve promjene mogu dosta rano da pojave t. j. već nakon 3 godine starosti. Nekada se bolest može pojaviti i u zrelijoj dobi, te se re-

dovno radi o jednome kroničnome progresivnome obolenju, gdje u razdoblju od 12 do 20 godina starosti nailazimo na sasvim razvijenu kliničku sliku ret. pigm., iako to može i ranije da nastupi. Ova bolest je okarakterisana sa remisijama, koje mogu nekoliko godina da potraju, te se u većini slučajeva javlja na oba oka sa teškim opadanjem vida poslije 40 godina starosti.

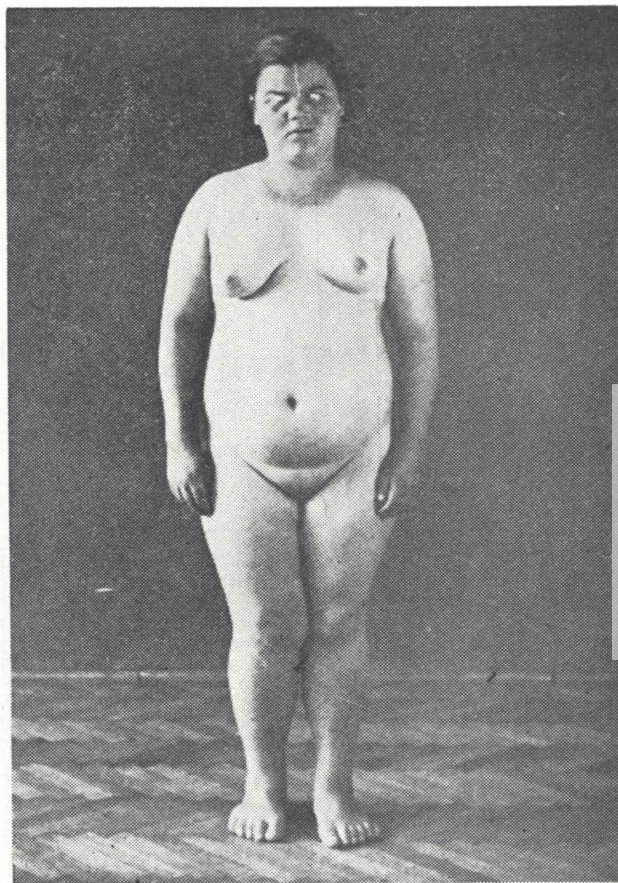
Monokularna ret. pigm. je relativno rijetko obolenje, te je do sada pretražujući publicirane slučajeve monokularne ret. pigm. Ruby



Sl. br. 17. Encefalogram P.—A, snimka, desni lateralni ventrikel lagano proširen.

našao, da je ustanovljena kod 45 slučajeva i gdje je prvi takav slučaj ustanovljen po Pedragliu (1865). Pri tome je mogao biti ustanovljen hereditet kod 7 slučajeva, kod 17 slučajeva je bio negativan, a kod ostalih se uopće nije dalo ustanoviti (Ruby). Ujedno je važno kod ustanovljene monokularne ret. pigm. promatrati bolesnika duže vrijeme, da se bolest ne pojavi i na drugome oku. Takve su monokularne retinide pigm. najduže observirane po Maeder-u i

Shoji-u i gdje je i nakon 10 godina ostala r. pigm. samo na jednome oku, a da je drugo oko bilo zdravo. U našem bolesničkom materijalu mi smo mogli samo jedan slučaj monokularne ret. pigm. da ustanovimo i to kod jednoga 53 god. bolesnika (R. P. Novi Pazar 1947.), te gdje je desno oko bilo normalno sa vidom od 6/6 i normalnim vidnim poljem, a lijevo je postojala teška ret. pigm. sa amaurozom. U god. 1952. bolesnik je bio ponovo pregledan, te je nalaz ostao

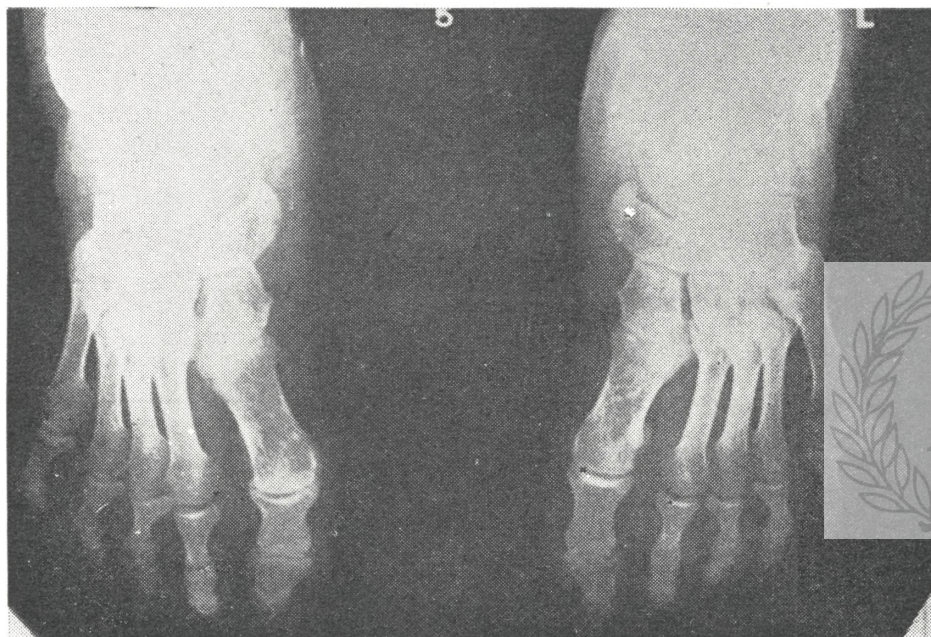


Sl. br. 18. Slučaj sa kompletnim L. M. B. B. sindrom (M. D. 15 god. stara iz Kladnja)

isti. Seroreakcije na lues bile su negativne u ovome slučaju. U pogledu samoga kliničkoga toka pigm. retinitide mi ćemo još da spomenemo, da je opažana retinitis punctata albescens kod bolesnika 10 godina staroga, a nakon daljih 8 godina razvila se je u istome slučaju pigmentozna retinitida (Duval, Stergar). Ujedno je i A. Brew ustanovio u dva slučaja kod brata i sestre pomiješanu oftalm. sliku ret. punct. albescens sa pigm. retinitidom, te gdje je i hemeralopia

postojala. Ovakvi nalazi ponovo nas još više mogu da uvjere o velikoj srodnosti između ret. punct. albescens i pigmentozne retinitide.

Patološke promjene kod pigmentozne retinitide okarakterisane su po Duke-Elderu u primarnoj pigmentnoj degeneraciji sa progresivnom degeneracijom neuroepitela i štapića, gdje konsektivno dolazi do atrofije retinalnog tkiva i gliozne proliferacije uz migraciju pigmenta u unutrašnje slojeve retine i sklerozu retinalnih krvnih sudova. Već prijašnji patohistološki nalazi kod pigm. retinitide dali su nam uvid u prvotnom zahvaćanju atrofije retine sa promjenama degenerativnim najprije na štapićima, a docnije na čunjićima, vanjskoj granuliranoj vrsti i neuroepitelnoj vrsti (Leber, Gonin, Stock). Pokraj nestanka pigmentnog epitela, druge pigmentne stanice pro-



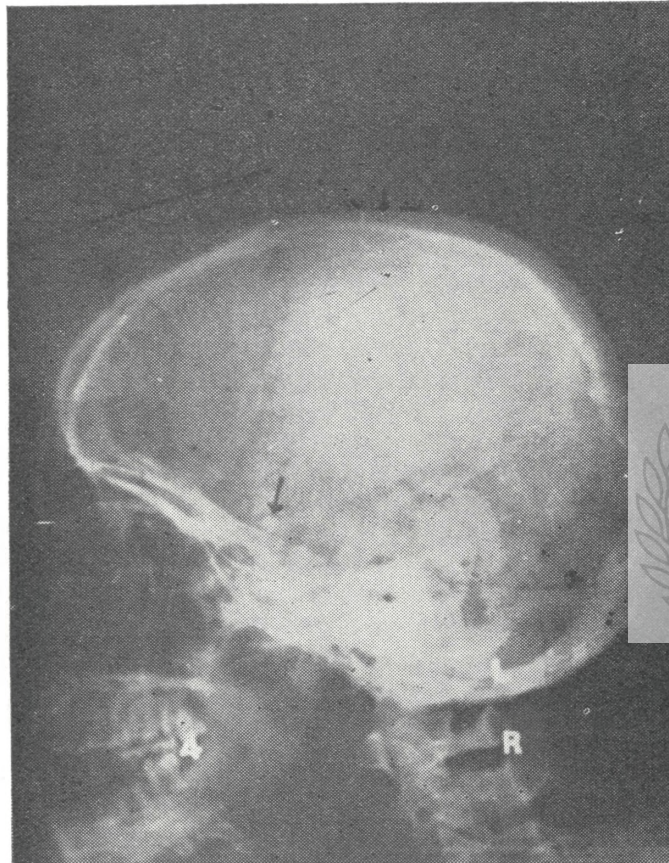
Sl. br. 19. Kompl. L. M. B. B. sindrom, polydaktilija na lijevoj nozi

diru uzduž krvnih sudova u unutrašnje slojeve retine, gdje dolazi do povećanja glioznog tkiva, Müller-ovih potpornih vlakna i do odebljanja stijenki krvnih sudova sa suženjem njihovoga lumena (Leber). U području horioidee nađene su sklerotične promjene krvnih sudova sa po katkada nagomilavanjem druzna lamina vitree horioidee (Leber, Wagenmann).

Patohistološke promjene u području makule u početnome stadiju ovoga obolenja minimalne su, te se manifestuju u nestanku čunjića, gdje patološki proces i ovdje u kasnijem toku pokazuje stalnu progresiju atrofije tkiva, tako da mogu nastupiti cistične degeneracije, kao što je u jednome slučaju sa naše klinike na oba oka opažano (oftalmoskopski) ili čak i do nastajanja rupture u području

makule. Svakako patohistološki nam nalazi govore o jednoj neobičnoj težini procesa kod pigmentozne retinitide, da zaista nas ne treba da čudi, da su svi dosadašnji terapijski rezultati bili oskudni kod ovoga teškog obolenja.

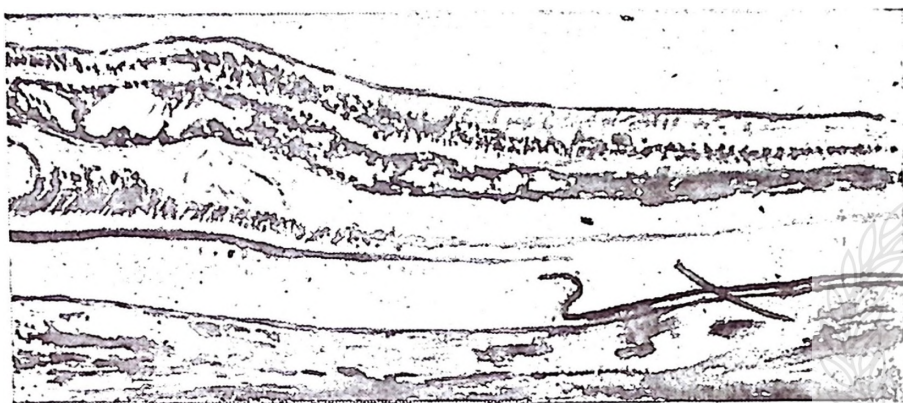
Naš bolesnički materijal ret. pigm. biće nadalje razmotren u pogledu raznih statističkih podataka, te je tako za vrijeme od 1944—1953 bilo na našoj klinici liječeno svega 59 slučajeva sa tipičnom i atipičnom pigm. retinitidom, uvrstivši ovdje i ostala degenerativna



Sl. br. 20. Kalcificirano žarište praesellarno kod slučaja kompl. L. M. B. B. sindroma

obolenja retine, koja su ovdje već bila označena. Od tih 59 slučajeva bilo je 41 muških i 18 ženskih bolesnika. Među ovih 59 slučajeva bila su 2 slučaja sa L. M. B. B. sindromom, tri slučaja sa retinitis punctata albescens, 4 slučaja sa infantilnom tapeto-retinalnom degeneracijom i po 1 slučaj sa otrophia gyrata retinae i sa amaurotičnom tapeto-retinalnom degeneracijom, te gdje je i obesitas postojala. Ako se uvaži da je od 1944—1953 bilo ukupno ambulantnih

novih bolesnika 63.279, onda na retinitis pigmentosa otpada oko 0.90‰ od ovoga broja. U pogledu starosti ovih bolesnika t. j. kad su stupili na kliničko liječenje, bilo je 10 bolesnika u prvoj dekadi života, 12 u drugoj, 16 u trećoj, 4 u četvrtoj, 11 u petoj, 5 u šestoj i jedan bolesnik u sedmoj dekadi života. Prema regionalnoj pripadnosti bilo je sa teritorija republike B. i H. 31 bolesnik, iz Srbije 16 bolesnika, Crne Gore 6 bolesnika, Hrvatske 4 i iz Slovenije 1 bolesnik. Pri razmatranju pojedinih srezova t. j. iz kojih su naši bolesnici bili, nije se moglo zaključiti prevaliiranje pojedinog sreza ili kraja u pogledu veličine broja bolesnika sa pigm. retinitidom. U pogledu herediteta i sastavljanja familijarne genetike podatci su bili veoma oskudni, tako osim nekoliko slučajeva (9) gdje je mogao biti utvrđeni dominantan hereditet, u ostalim slučajevima nije se dalo u ovome smislu ništa pouzdano utvrditi.



Sl. br. 21. Retinitis pigmentosa, na rubu makuje početna atrofija neuro-epitela i tvorba lakuna u području vanjske plexiforme i unutrašnje granularne vrste (Stock-Leber)

Funkcija vida bila je kod većine naših slučajeva prilikom prijema jače oslabljena, te je kod 2 slučaja na jednome oku došlo do amauroze a u jednome slučaju na oba oka uslijed ret. pigm., kod 10 slučajeva iznosio je vid osjet svjetla od 2—6 metara pa do mah. ruke na 1 mt., u 34 slučaja vidna se oštrina kretala od 0.5/60—6/60, u 4 slučaja od 6/60—6/18 i u 7 slučajeva od 6/18—6/6. Tako je isto vidno polje sa progrediencijom ovoga obolenja pokazivalo skoro uvijek srazmjerno sa opadanjem centralnoga vida sve jače koncentrično sužavanje vidnoga polja, koje je kod padanja vida na 1/60—2/60 iznosilo svega još 5°—10° oko fiksacione tačke.

Ostali okularni simptomi, koji su bili susretani uz retinitis pigmentozu bili su različiti, te je pri tome moglo da se ustanovi u pojedinim slučajevima iritis i iridocyclitis, opacitates c. vitrei, stražnju kortikalnu ili polarnu kataraktu, primarni glaukom (akutni, hronični i gl. simplex te sekundarni), što je nađeno u 2% do 2.78‰ svih slučajeva ret. pigm. (Weiss, Schmidhauser). Od refrakcionih anomalija

nađena je visoka myopia uz retinitis pigm., dok su u području makule mogle rijetko da budu ustanovljene ciste i rupture (Nuel, Stock, Ginsberg). Od ekstraokularnih simptoma pokraj gluhoće, koja je po Leberu nađena u 22.7% svih slučajeva sa ret. pigm., a po I. Bellu u 10.4%, još je bila ustanovljena microcephalia, cerebelarna ataxia, Friedreichova ataxia, P. Marie-ovo obolenje, spazmična paraplegia, progresivna muskularna atrofija i myoklon. epilepsia (Leber, Franceschetti, Klein, Forni, Babel).

U našim pretraženim slučajevima bio je ustanovljen horizontalni nystagmus obostrani u tri slučaja, visoka myopia u jednome slučaju, konverg. strabismus u 2 slučaja, diverg. strabismus u 1 slučaju, opacitates c. vitrei u 3 slučaja, glaucoma chron. i cataracta cortic. post u 2 slučaja obostrano, cataracta incip. ili totalis obostrano kod 6 slučajeva u starosti od 45—65 godina, cataracta komplikirana i ablatio retinae u po jednom slučaju unilateralno. O ekstraokularnim simptomima kod naših slučajeva biće spomenuto kod izlaganja etiologije pigm. retinitide, te ćemo ovdje samo navesti, da je surditas postojala kod 5 slučajeva i depresivno-melanholično stanje kod 4 bolesnika.

U konačnoj kliničkoj podjeli našega opažanoga bolesničkoga materijala mogli bismo naglasiti da je od 59 bolesnika bilo:

- 4 slučaja sa infantilnom tapeto-retinalnom ambliopijom.
- 1 slučaj sa infantilnom tapeto-retinalnom amaurozom.
- 45 slučajeva sa tipičnom retinitis pigmentosa.
- 1 slučaj sa centralnim tipom pigm. retinitide.
- 2 slučaja sa retinitis pigmentosa sine pigmento.
- 1 slučaj retinitis punctata albescens.
- 2 slučaja sa fundus albipunctatus cum hemeralopia.
- 1 slučaj atrophia gyrata retinae et chorioideae i 1 slučaj ret. pigm. binokul.-cistoidnom degen. makule lutee.
- 1 slučaj sa inkompletnim L. M. B. B. sindromom.
- 1 slučaj sa kompletnim L. M. B. B. sindromom.

U studiju ove grupe obolenja tipične i atipične pigmentozne retinitide, naša je pažnja kod bolesnika bila svraćena osobito u promatranju etilooških faktora, koji dolaze u vezu sa ovim obolenjem, te će o tome daljnja izlaganja biti i usmjerena.

2. Etiologija.

Rijetko je koje obolenje retine bilo toliko pretraživano u etiološkom smislu, a da se pri tome ispitivanju nije moglo doći do jednoga jasnoga zaključka, koji bi nam pokazivao na bitni etiološki faktor i koji je u istinu glavni uzrok postanka klasične slike retinitis pigmentoze. Razlog bijaše i u tome, što su se često puta slučajevi sa retinitis pigmentosa uz hereditet klinički kombinovali sa ostalim obolenjima u području mozga, endokrine sekrecije, infektivnih bolesti, obolenja hepata, vaskularnih promjena, kao isto što je retinitis pigmentosa nađen i pri luetičnoj infekciji organizma. Prema tome u traženju etiologije ovoga obolenja ne treba da nas čudi, da se nije

moglo doći do jedinstvenoga shvatanja u pitanju spoznaje pravih etioloških faktora. Međutim ta razna istraživanja ipak su pridonijela u studiju tih postavljenih etioloških uzroka, da se što jasnije približe cjelokupnoj analizi etiologije ovoga heredo-familijarnoga i degenerativnoga obolenja retine. Poznato je pri tome, da se je između hemeralopije i retinitis pigmentoze postavljala uska etiološka veza sa obolenjima hapara, te je Dolganoff na psima podvezujući ductus choleodochus mogao opaziti nastajanje retinitis pigmentoze. Ujedno je kod inflamacija i cirhoza hepata opažano nastajanje retinitis pigmentoze (Purtscher, Baas, Koyanagi — Duke Elder).

Nadalje je retinitis pigmentosa bila opažana poslije atake virus encephalitisa (Maeder) i gdje se je razvila 3 godine nakon ove bolesti. U jednom slučaju sa dystrophia myotonica, gdje je postojala još cataracta na očima i alopecija, razvila se je i retinitis pigmentosa na oba oka (Gotfredsen). Thuns je opažao da je poslije morbilla kod jednoga djeteta došlo do retinitis pigmentoze, ali pri tome nije uopće jasnije obrađen hereditet ovoga slučaja. Pokraj inflamatornih etioloških faktora spominjano je, da je kod nastajanja retinitis pigmentoze osnovni uzrok skleroza chorioidalnih i retinalnih krvnih sudova (Gonin, Wagenmann), ili da se radi o jednoj primarnoj degeneraciji — abiotrofiji retine (Collins), gdje ekvatorijalni dio neuroepitela najprije degeneriše (Duke-Elder). Disfunkcije endokrino hormonalne, bile su također intenzivno posmatrane u vezi sa pojavom retinitis pigmentosa, te gdje je pri tome postavljena uzročnost ovoga obolenja u vezi sa dysfunkcijom endokrinom. U ovome smislu mnogi su autori ovu ovisnost istraživali, te među njima treba spomenuti radove Zondeka, Pletneve, Dax-Cunninghama, Cavare, Viallefonta i ostalih. Tako je i Nagayama našao thyreotropni hormon kod slučajeva sa ret. pigment. u urinu, a Bolleter i ustanovio, da je melanoformna reakcija pozitivna, te s čime se je pretpostavila uzročna veza između obolenja hipofize i retinitis pigmentoze. U jednom slučaju ret. pigmentoze Zondek i Lezynski ustanovili su diabetes insipidus, koji je također nekoliko godina postojao, te su došli do zaključka, da su oba ova obolenja nastala kao posljedica dysfunkcije ili obolenja hipofize i hipotalamusa. Pletneva je također kod dva slučaja ret. pigment. ustanovila i diabetes insipidus, dok je Lorenz u svojim slučajevima ret. pigment. mogao da ustanovi hypergenitalismus, myxödem, akromegaliju i seksualne smetnje. Nadalje je u pojedinim slučajevima pigment. retinitis bila ustanovljena hipofizerna adipositas (Zondek, Chaillous), a u 18,6% od 893 pretražena slučaja ret. pigment. nađene su smetnje sluha (Whibaut). U jednoj slučaja ret. pigment. Schürer je ustanovio excesivnu debljinu i visinu uz arterijelnu hipertenziju i gluhoću sa hypochloremijom i poremećenjem metabolizma karbohidrata, što nam opet govori o jednoj endokrinoj dysfunkciji ovoga slučaja u području hipofize. Rubino je kod dva slučaja ret. pigment. našao vezu hypothalamično-pituitarnu, te je uslijed toga predložio novi naziv za ret. pigment. u smislu neuroretinoze hemeralopične.

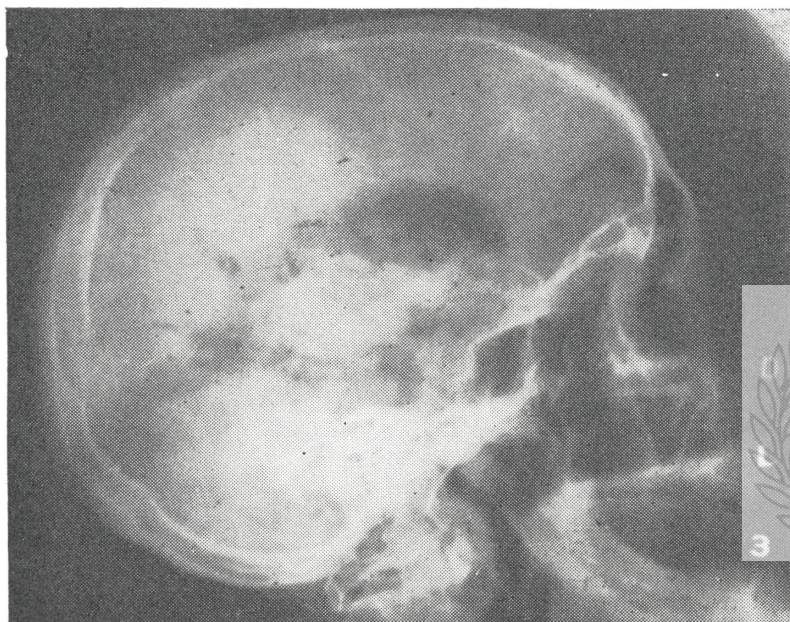
Friede je naglasio, da kod slučajeva retinitis pigment. na jednoj strani nailazimo na slučajeve, koji su inače sasvim somatski zdravi, dok kod druge grupe slučajeva susrećemo kongenitalne mesodermalne-entodermalne smetnje, koje su uz ret. pigment. manifestirane u obliku hipoplastičnih promjena cijeloga mozga i žlijezda sa unutrašnjom sekrecijom sa kliničkom slikom idiotije, akrocefalije, gigantizma, namizma i L. M. B. B. sindroma. Nadalje uz hipofizerne smetnje vide se pokatkada u endokrinnoj dysfunkciji u pojedinim slučajevima ret. pigment. i genitalne smetnje, koje su bile endokrinom dysfunkcijom uvjetovane. Wibaut je našao alternacije seksualnih žlijezda kod ret. pigment. kao i znakove obolenja u smislu akrocianoze, Hirschsprung-ove i Raynaud-ove bolesti.

Pokraj ovih endokrino-hormonalno-seksualnih dysfunkcija, kod slučajeva sa retinitis pigmentoza, naglašavana je etiološka veza u smislu pomanjkanja vitamina. Najviše je pri tome bila spomenuta deficiencija vitamina A, koji u metabolizmu retine imade važnu ulogu i to naročito u nastojanju važnih retinina za neuro-epitelni sloj retine. Tako je dobro poznato, da je hemeralopija kao monosimptom bez ret. pigment. uzrokovana nedovoljnim količinama vitamina A, gdje i ostali aparati sudjeluju u tvorbi vitamina, t. j. uzeta količina u hrani, tvorba vitamina A u heparu, prijemnost sa strane spoljnih slojeva retine (Friede), imade važnost u nastajanju A hipovitaminoze sa hemeralopijom ili retinitis pigmentoze.

Naglašavani toksički uzrok za nastajanje ret. pigmentoze u smislu luetične infekcije (Leber) kao i intoksikaciju sa atoxylom (Igersheimer), moglo bi se ocrtati kao sekundarne ili atipične slučajeve ret. pigment. i gdje ovako nastale kliničke slike uslijed intoksikacije ne pokazuju ni oftalmoskopski tipičnu sliku ret. pigment. nego je pomješana sa horioiditičnim žarištima, kao što se je to opazalo kod luetične ret. pigmentoze. Tako je toksičnost sodium-jodata eksperimentalno dokazana (Sorsby), gdje je nakon endovenoznih injekcija ovoga hemijskog spoja došlo na oku kunića do tipične retinitis pigmentoze slične humanoj, iako se nije moglo ustanoviti na koji je način došlo do jednoga takvog učinka joda. Kod albino kunića Lodato je isto tako opazio nakon endovenozne aplikacije sodium jodata nastajanje retinitis pigmentoze, te je u daljnjem eksperimentu na oku kunića Fornaro ustanovio, da melanoforni hormon inhibira tvorbu pigmenta na oku kunića nakon aplikacije sodium-jodata. Šarlah-crvenilo injicirano u staklovinu oba kunića (Schreiber) može također da dovede do nastajanja retinitis pigmentoze. Iz ovih opažanja i eksperimenata vidi se da razni toksički učinci na retinu mogu da dovedu da patološkoga nagomilavanja pigmenta i do nastajanja oftalmoskopske slike sličnoj retinitis pigmentozi. Mogućnost veze između retinitis pigmentoze i obolenja mesencephalona također je bila do sada predmetom opažanja, te je već u ovome smislu interpretirano stanovište Rubino-a, koji je na temelju nađenih vidnih polja u ranim slučajevima retinitis pigmentoze posumnjao u zajedničku vezu između hipotalamusa, hipofize i retinitis pigmentoze. Streiff i Herman su u dva slučaja ret. pigment. ustanovili hemia-

nopsiu inferior, te su posumnjali, da bi se moglo raditi o arachnitis optochiasmatica, iako je poznato da hemianopsia superior može da bude posljedicom patološkoga procesa u samome mozgu — kortikalno, u području chiasme, kao i kod začepjenja donje papilarne arterije. Ovamo bi se mogao uvrstiti i Zondekov sindrom, t. j. kombinacija kliničke slike. ret. pigment. sa hipotalamičnim diabetesom insipidusom.

Retinitis pigmentoza kao heredo-familijarno obolenje, nastojalo se je raznim opažanjima herediteta i konsangviniteta u svojem nastajanju osvijetliti, te su učinjene mnogostruke konstatacije u ovome smislu. Kao što je utvrđeno, slučajevi sa retinitis pigmentoza poka-

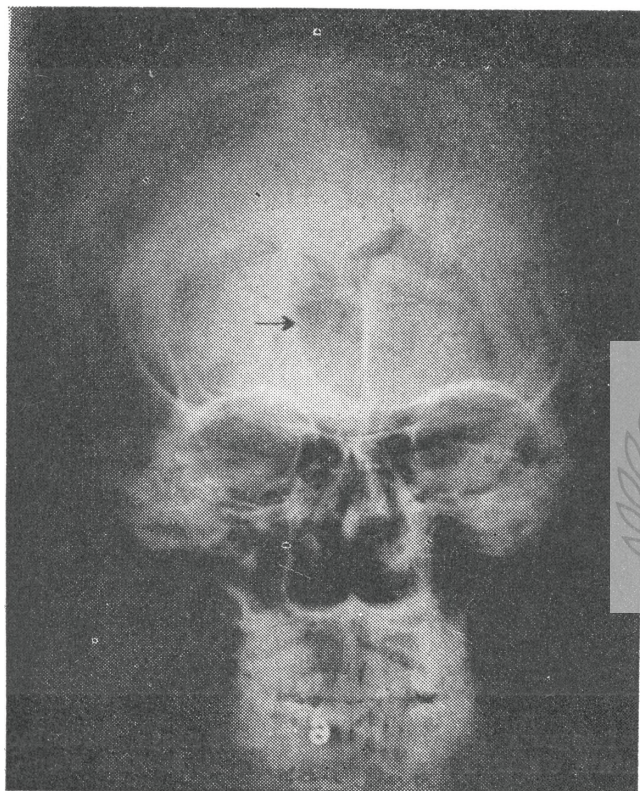


Sl. br. 22. Encefalogram — lijevi profil, proširenje lateralnoga ventrikla i bazalnih cisterna kod 1. slučaja M. S. 32 god. star

zivali su različite oblike nasljeđa, te su bili ustanovljeni dominantni, recesivni, recesivno polno-povezani, inkompletno polno-povezani i intermediarni polno-povezani tip herediteta. Pokraj dobro poznatoga dominantnoga i recesivnoga tipa nasljeđa, ovdje bi se osvrnuli na recesivno polno povezani tip, gdje je patološki gen vezan na X hromosom i gdje su sinovi prenosioca aficirani u proporciji 1:1. Osnovna karakteristika ovoga tipa sastoji se u tome, da aficirani muševi ne mogu prenijeti njihove bolesne osobine na njihove sinove, dok oni dobivaju od njihovih otaca samo neaficirani Y hromosom, a sve kćeri od aficiranog muža postaju nosioci (Franceschetti).

Kod inkompletnoga polno-vezanoga tipa nasljeđa patološki je gen lokaliziran u jednome od homolognih polnih hromosoma t. j. u

X hromosome žene i u X ili Y hromosome muža. Ako je pri tome A u X hromosomu muža, njegove osobine može A prenijeti samo na kćeri, dok su sinovi pošteđeni, a ako je u Y hromosomu, onda se bolest može prenijeti samo na sinove (Franceschetti). Po Gowers-u, Bing-u i Franceschetti-u eksogeni faktori kao što su trauma i infektivne bolesti imaju na nasljeđenu bolest samo učinak ekscitacije ili eventualnog pojačanja bolesti. U opažanjima nasljeđa kod slučajeva sa ret. pigment opažana je fenotipična variabilnost, gdje je sa strane patološkog gena moglo biti napadnuto više organa, te je tako



Sl. br. 23. Encefalogram, P—A snimka 2. slučaja F. R. 27 god. star, 1952 god. Proširenje trećeg ventrikla.

nastupila jedna polifanija ili plejotropija. Tako je poznato da je retinitis pigment. bila kombinovana sa heredo Friedreich-ovom ataxijom, a ova nadalje sa amaurotičkom idiotijom i progresivnom degeneracijom makule u jednoj porodici (Klein, Franceschetti). Ujedno je bio i opažan multipli hereditet t. j. gdje se je radilo kod slučajeva sa ret. pigment. o multiplim patološkim genovima, te je u istoj porodici otkrivena ret. pigment. i katarakta na očima, ali se je ustanovio dominantan tip retinitis pigment. sa polno recesivno-vezanom idiotijom ili nadalje recesivni tip retinitis pigment. sa polno recesiv-

no-vezanom hemofilijom i otosklerozom (Ridell, Nettleship, Allen). U pogledu samoga kliničkoga toka kod slučajeva sa retinitis pigmentoza činjene su na temelju ovih opažanja u hereditetu i prognoze, te je Allen konstatovao, da slučajevi retin. pigment. sa dominantnim tipom nastaju obično između 30 do 40 god. starosti života i da pokazuju manje opadanje vida i adaptacije, te da obično ne dolazi do sljepoće. Kod recesivnoga tipa ret. pigment. radi se najčešće o teškim slučajevima, koji pokazuju stalnu progresiju u opadanju vida i svršavaju sa sljepoćom. Allan to nastoji objasniti na taj način, što kod dominantnoga tipa postoji samo jedan patološki anti-somalni gen i to od jednoga roditeljskoga djela, što čini djecu heterozygotom za obolenje, dok kod recesivnog tipa postoji patološki na-



Sl. br. 24. Encefalogram lijevi profil 2. slučaj F. R. 27 god. star, 1952 god. Proširenje bazalnih cisterni.

sljeđeni gen i od oca i majke, pa tako djeca postaju homozygoti za naslijeđenu bolest. Međutim ovo mišljenje u pogledu težine kliničkoga toka ne dijeli Franceschetti, koji naglašava, da i kod dominantnog tipa može biti teških slučajeva retinitis pigmentoze, a laganih oblika kod recesivnog tipa nasljeđa, kao što je to Hanhart opažao. Zatim je od značaja, da se u porodicama kod bolesnika sa retinitis pigmentozom nalaze u historijama i kod predaka znaci obolenja, kao što su akrocianoza, Raynaudova i Hirschsprungerov bolest, a zatim i simptomi statusa dysraphicus-a, asimetričnost refleksa, heterochromia, Horner-ov sindrom, smetnje u sensorium-u, te deformacije prstiju i zubi što sve označava jedan genotipični milje (Wibaut, Klein, Franceschetti).

Ako se osvrnemo na ove spomenute etiološke faktore u pogledu nastajanja primarnog tipa retinitis pigmentoze, onda nam postaje jasno, da uz izloženi hereditet postoji niz činioca, koji su okarakterisani u neposrednoj vezi slučajeva retinitis pigment. sa endokrinim oboljenjima i disfunkcijama, sa oboljenjima vaskularnim i hepara, hypovitaminozom A i oboljenjima mesencefalona i diencefalona.

Mi bismo htjeli sada da prikazemo naš rad u pogledu etiološke analize slučajeva sa retinitis pigmentosa i gdje je predmetom našeg istraživanja postao uglavnom mesencephalon i ostali djelovi mozga. Pri tome smo se istraživanju služili metodom encephalografije, koja je bila rađena subokcipitalnom i lumbalnom punkcijom sa puštanjem



Sl. br. 25. Encefalogram P—A snimka kod 4. slučaja O. Z. 32 god. star, 1952 god. Lagano proširenje lijevoga ventrikla.

likvora i naknadnom insuflacijom vazduha. Prije nego li bi prešli na daljnje naše encefalografske nalaze potrebno bi bilo navesti kratki pregled prvih osam slučajeva, gdje je bila rađena encefalografija i o čemu je već bilo u jednom našem radu referisano.

Ti encefalografski nalazi bili su slijedeći:

Prvi slučaj: M. S. 32 god. star, retinitis pigmentosa o. utr. Encefalografski nalaz: Hydrocephalus internus, cisterna chiasme i interpedunkularna proširene.

Drugi slučaj: F. R. 27 god. star, retinitis pigmentosa o. utr.

Encefalografski nalaz: Cisterna chiasme i interpedunk. proširena, treći ventrikel proširen, dok su lateralni ventrikli normalne veličine i konfiguracije.

Teđi slućaj: S. R. 32 god. star, retinitis pigmentosa o. utr.

Encephalografski nalaz: ventrikularni sistem normalan, bazalne cisterne proširene.

Ćetvrti slućaj: O. Z. 32 god. star, retinitis pigmentosa o. utr.

Encephalografski nalaz: Sav ventrikularni sistem proširen, subarahnoidalni prostori i bazalne cisterne proširene.

Peti slućaj: K. K. 31 god. star, retinitis pigmentosa o. utr.

Encephalografski nalaz: Ventrikularni sistem, subarahnoidalni prostori i bazalne cisterne proširene.



Sl. br. 26. Encefalogram lijevi profil kod 4. slućaja O. Z. 32 god. star, 1952 god. Proširenje subarahnoidalnih prostora.

Šesti slućaj: B. I. 13 god. stara, retinitis pigmentosa sine pigmento o. utr.

Encephalografski nalaz: Ventrikularni sistem normalan, bazalne cisterne proširene.

Sedmi slućaj: D. D. 36 god. star, retinitis pigmentosa o. utr.

Encephalografski nalaz: Lateralni ventrikli i bazalne cisterne malo proširene, subarahnoidalni prostori konveksiteta malo suženi.

Osmi slućaj: L. K. 25 god stara, retinitis pigmentosa o. utr.

Encephalografski nalaz: Ventrikularni sistem normalan, bazalne cisterne lagano proširene.

Na temelju ovih encephalografskih nalaza postojala je atrofija mozga i to u području frontalnoga dijela i mesencephalona u prvom, četvrtom i petom slučaju. Zatim je postojala izražena atrofija u području diencephalona u drugom, trećem, šestom i osmom slučaju, dok je u sedmome slučaju pokraj lagane atrofije diencephalona postojala još kronična arahnitida konveksiteta mozga. Pri tome se mora naglasiti, da su kod ovih 8 bolesnika bili učinjeni svi ostali klinički i laboratorijski nalazi, te je samo u analizi likvora c. sp. nađeno pozitivnih nalaza, dok u pogledu oboljenja hepata nije se moglo ništa klinički kao ni laboratorijskim pretragama ustanoviti. U prvom slučaju Pandy i Nonne-Apelt bio je pozitivan, dok je u trećem slučaju bio Pandy slabo pozitivan u likvoru, a kod ostalih slučajeva likvor c. sp. pokazivao je normalne reakcije.

Pokraj ovih osam pretraženih slučajeva u smislu encephalografije, ovdje će biti izneseni daljnji slučajevi sa retinitis pigmentosa, kod kojih je pokraj ostalih ispitivanja bila primjenjena i encephalografija.

Prvi slučaj: N. D. 25 god. star iz Gostovica—Zavidovići, primljen 30. X. 52. Pred tri godine osjetio da mu je počeo vid slabiti na oba oka. Familijarna anamneza, stariji brat bolestan od očiju. U sljepočicama duže vremena osjeća bolove.

Stat. praesens;

Oba oka: Adneksa b. o. Pupile reagiraju malo tromije na svjetlo. Na retini vidi se tipična slika retinitis pigmentosa, dok je papila oštro ograničena, nešto blijeđa u cijelosti i sa suženim krvnim sudovima.

V. o. u.: 2.5/60.

Tou: normalan.

Camp. vis. konc. sužen za bijelo-crv. boju sve do 10° oko fiksacione tačke.

Diagnoza: Retinitis pigmentosa o. utr.

Urin: Alb. > neg. ^{WAR} Kahn > Krv, likvor c. s. negativan.
Sach. > neg. ^{Meinicke}

RR 110/70

Bazalni metabolizam +2%.

Hemogram: normalan. Pandy, Nonne-Apelt l. c. s.: negativan.

Interni, neurološki i otolaringol. nalazi b. o.

Röntgen pulmo, cor. b. o.

1. XI. 52. Subokcipitalna punkcija.

Encephalografski nalaz; Ventrikli lateralni normalni. Treći ventrikel i bazalne cisterne lagano proširene.

Drugi slučaj: U. J. 36 god. star iz Gostovica—Zavidovići, primljen 4. XI. 52. Pred 8 godina osjetio da mu pada vid na oba oka. Mlađi brat bolestan na očima, dok su roditelji, kao i mlađi brat i sestra zdravi.

Stat. praesens.

Oba oka: Adneksa b. o. Pupile reagiraju tromo na svjetlo. Na fundusu u području retine vide se centralno i periferno sitne tačkaste nakupine pigmenta. Papile nešto blijeđe u cijelosti oštro ograničena sa suženim krvnim sudovima.

V. o. d.: 1.25/60

V. o. s.: 1.25/60

T. o. u.: normalan

RR: 120/75.

Camp. vis: Konc. sužen sve do 10 oko fiks. tačke na oba oka. Centralni skotom postoji na oba oka.

Urin: Alb. > neg. ^{WAR} Kahn > Krv, likvor negat. ^{Pandy} Pandv l sc. neg.
Sach. > neg. ^{Meinicke}

Hemogram: normalan.

Baz. metabol. +2%.

Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr.

Interni, neurološki i otolaringološki nalaz b. o.

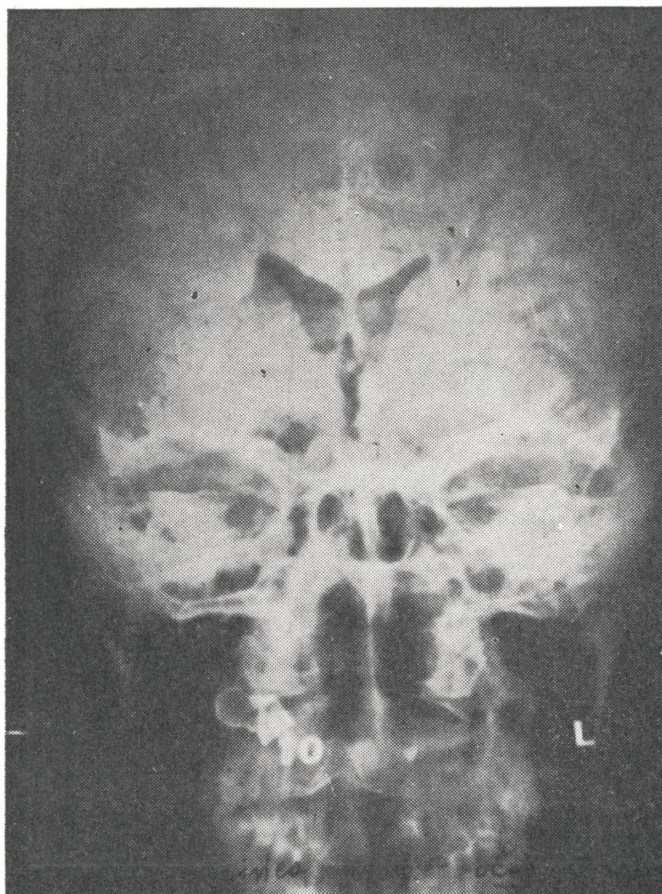
15. XII. 52. Subokcipitalna punkcija.

Encephalografski nalaz: Lateralni ventrikli prošireni kao i treći ventrikel. Bazalne cisterne također lakše proširene.

Treći slučaj: K. L. 29 god. stara iz Beograda, primljena 27. XII. 50. Od sedme godine počeo joj vid slabiti na oba oka, nakon što je šarlah prebolila. U 1949 god. operisana na lijevom oku. Familijarna anamneza b. o.

Status praesens:

Desno oko: Adneksa b. o. Nystagmus horiz. udarnoga tipa. Pupila reagira tromije. U sočivu incipientne mutnine u sredini i periferno. Na fundusu vidi



Sl. br. 27. Encefalogram A.—P. kod 5. slučaja K. K. 31 god. star.
Lagano proširenje trećeg ventrikla i jače proširenje subarahnoidalnih prostora.

se papila u cijelosti blijeda, oštro ograničena i sa suženim krvnim sudovima. Periferno pigmentne nakupine u obliku koštanih jezgra, kao i chorioretinalna žarišta centralno i periferno, koja konfluiraju, te su starijega karaktera.

Lijevo oko: nalaz sličan kao desno, osim što postoji operativna aphakia.

V. o. d.: osjet svjetla na 6 mt. i projekcija uredna; mah. ruke na 0.5 mt.

V. o. s.: 1.5/60+12.0 Daph = 3.5/60. Tonus o. u.: normalan.

Camp. vis. o. sin. konc. sužen do 12° oko fiksacione tačke.

Osmi slučaj: M. H. 26 god. star iz Večerska G., primljena 20. V. 53. Iz ranog djetinjstva počeo joj slabiti vid na oba oka.

Familijarna anamneza b. o.

Stat. praesens;

Oba oka: Spoljni nalaz b. o. Pupile reagiraju dobro. Na fundusu retine pokazivaju točkastu pigmentaciju u centru, koja ide prema periferiji i pretvara se u koštane pigmente jezgra. Papile oštro ograničene, blijede u cijelosti; krvni sudovi suženi.

V. o. d.: 6/60

V. o. s.: 6/12

Tonus o. u. normalan.

RR 130/85.

Camp. vis.: desno sužen za 15°—30° sa većim paracentr. temporalnim relat. skotonom, lijevo konc. sužen za 10°—15°.

Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr.

Urin: Alb. > neg. Sach. > neg. ^{WAR} ^{Kahn} > Krv, likvor Nonne Apelt > neg. ^{Meinicke} > c. s. neg. Pandy >

Bazalni metab. + 6%. Hemogram: normalan.

Interni, neurol. i otolarin. nalazi b. o.

27. V. 53. Subokcipitalna punkcija — encephalographia.

Encephalografski nalaz: Ventrikularni sistem lagano proširen, kao i bazalne cisterne.

Subarahnoidalni prostori naročito u području konveksiteta obje hemisfere pokazuju jako proširenje.

Deveti slučaj: H. B. 41 god. star iz Titograda, primljen 22. VI. 53. Od 1937. god. počeo mu vid slabiti na oba oka, te danas isto slabo vidi. Familijarna anamneza b. o.

Stat. praesens;

Oba oka: Adneksa b. o. Pupile reagiraju tromije. Na fundusu pigmentne nakupine centralno i periferno u obliku koštanih jezgra. Papile u cijelosti blijede, krvni sudovi suženi.

V. o. d.: 0.2/60 S. corr.

V. o. s.: 1/60 S. corr.

Tonus: o. u.: normalan.

RR. 135/80.

Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr.

Urin: Alb. > neg. Sach. > neg. ^{WAR} ^{Kahn} > Krv, likvor Pandy > neg. ^{Meinicke} > c. s. neg. Nonne-Apelt >

Bazalni metabolizam: — 15%. Hemogram: normalan.

Klinički nalazi b. o.

30. VI. 53. Subokcipitalna punkcija — encephalographia.

Encephalografski nalaz: Ventrikularni sistem normalan. Bazalne cisterne proširene. Subarahnoidalni prostori u području frontalnoga dijela mozga na obje strane prošireni.

Deseti slučaj: B. D. 38 god. star iz Vranjeva, primljen 12. V. 53. Od 7. godine živo ta počeo mu slabiti vid na oba oka. Nitko od braće i ostale rodbine nije bio bolestan na očima.

Stat. praesens;

Oba oka: Adneksa b. o. Pupile reagiraju na oba oka tromije. Pupile nešto na oštro ograničene, blijedo-žučkaste boje. Na retini posvudi pigmentne nakupine u obliku koštanih jezgra, krvni sudovi horioidalni sklerotični, dok su retinalni suženi.

V. o. d.: 0.2/60 S. corr.

V. o. s.: 0.2/60 S. corr.

Tonus: normalan

RR. 120/53.

Dagnoza: retinitis pigmentosa o. utr.

Urin: Alb. > neg. Sach. > neg. ^{WAR} ^{Kahn} > Krv, likvor Pandy: pozitivan ^{Meinicke} > c. s. neg. N. Apelt: negativan

Bazalni metabolizam: + 3%.

Hemogram: normalan.

Klinički nalaz b. o.

15. V. 53. Subokcipitalna punkcija, encephalographia.

Encephalografski nalaz: Ventrikularni sistem normalan. Bazalne cisterne jače proširene, subarahnoidalni prostori naročito u frontalnom dijelu mozga jače prošireni.

Craniogram, profilni snimak: Iznad gland. pinealis nekoliko grumena kalcifikacija u promjeru od 3—6 mm i okrugla oblika. Proc. clin. ant. i post. jače razvijeni, dok je sella turcica normalne konfiguracije.

Jedanaesti slučaj: S. B. 25 god. star iz Dervente, primljen 21. V. 53. Unazad 3 mjeseca primijetio je, da slabije vidi na oba oka pred večer. Ostala anamneza b. o.

Stat. praesens;

Oba oka: Adnaksa b. o. Pupile reagiraju normalno. Na fundusu vide se tačkaste pigmentacije u području makule, kao i perimakularno arterijalni sudovi papilarni suženi.

V. o. u.: 6/6.

Tonus o. u.: normalan.

RR. 110/75.

Camp. vis. na oba oka pokazuje konc. suženje od 10° — 15° , dok centralni skoton rel. postoji do 3 mm. na oba oka.

Diagnoza: retinitis pigmentosa centr. o. u.

Urin: Alb. > neg.	WAR	Krv, likvor	Pandy: pozitivan
Sach. >	Kahn >	c. s. neg.	N. Apelt: negativan
	Melnicke >		

Bazalni metabolizam: + 7%. Hemogram: normalan.

Klinički nalazi b. o.

Subokcipitalna punkcija — encephalografski nalaz: Lateralni ventrikli b. o. Treći ventrikel i bazalne cisterne proširene, dok su subarahnoidalni prostori na obje hemisfere a naročito uzduž gornjega konveksiteta jako proširene.

Dvanaesti slučaj: T. K. 17 god. stara iz Subotice, primljena 21. I. 53. Od šeste godine slabije vidi i nosi naočale, te je na desno oko otada zrikava prema vani. Porodična anamneza b. o.

Stat. praesens;

Adnaksa b. o. Desno oko konk. divergira 12—6. Pupile reagiraju normalno.

Fundus: Centralno i paracentralno vide se sitne tačkaste pigmentacije te dopiru u blizinu pupile, kao i između ogranaka art. temp. pap. et inf.

Visus: $6/36 + 1.75$ sph = 6/24.

Lijevo oko: Nalaz normalan.

Fundus: Sitne tačkaste pigmente nakupine u području centr. makule, ali manje izraženo nego na desnome oku.

Visus: 6/6 ??? + 0.5 sph = 6/6

Tonus o. u. normalan RR. 110/60.

Camp. vis. pokazuje suženje od 15° — 25° , kao i paracentr. temp. relativni skotom, koji se nalazi između 16° — 32° , te između 75° — 150° .

Diagnoza: Retinitis pigmentosa oc. d. et strabismus div. conc. cum hypermetropia oc. utr.

Urin: Alb. > neg.	WAR	Krv, likvor	Pandy > negativan
Sach. >	Kahn >	c. s. neg.	N. Apelt >
	Melnicke >		

Bazalni metabolizam: + 1%.

Hemogram: normalan.

Subokcipitalna punkcija, encephalographia.

Encephalografski nalaz: Bazalne cisterne i subarahnoidalni prostori nešto prošireni. Prednji rog desnog lateralnog ventrikla proširen, dok je treći ventrikel normalan. Supraselarno vidljivo kalcifikaciono žarište, okrugla oblika i oko 5 mm. promjera.

Kod ovih 12 slučajeva sa retinitis pigmentosa na oba oka, a u jednom slučaju samo na jednome oku, moglo se je obzirom na encephalografske nalaze ustanoviti da se u slučajevima br. 2, 10 i 12 radilo o atrofičnim promjenama diencephalona sa naznačenom atrofijom i u frontalnom dijelu mozga. U slučajevima br. 5, 6, 7, 8 i 11 postojala je uz atrofiju diencephalona i atrofija u području konveksiteta obje hemisfere mozgovne, dok je u slučajevima br. 1 i 4 postojala atrofija diencephalona, a kod slučaja br. 3 u području

Pregled encefalografski pretraženih slučajeva sa retinitis pigmentosa

Red. br.	Ime	Godine	Diagnoza	Pretražen u god.	Encephalografski nalaz
1.	M. S.	32 g.	Ret. pigment. o. u.	1952.	Atrofija diencephalona i frontalnoga mozga
2.	F. R.	27 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona
3.	S. R.	32 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona
4.	O. Z.	32 g.	„ „ „	„	Atrofija velikog mozga sa diencephalomom
5.	K. K.	31 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona
6.	B. J.	13 g.	Retin p. sine pigm. o. u.	„	Atrofija diencephalona
7.	D. D.	36 g.	Ret. pigm. o. u.	„	Atrofija lagana konveks. mozga i diencephalona
8.	L. K.	25 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona
9.	N. D.	25 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona
10.	N. J.	36 g.	„ „ „	„	Atrofija front. mozga i diencephalona
11.	K. M.	19 g.	„ „ „	„	Atrofija konveks. mozga obje hemisfere
12.	P. D.	24 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona
13.	V. V.	23 g.	„ „ „	1953.	Atrofija diencephalona i velikoga mozga odozgo
14.	P. J.	58 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona i velikoga mozga odozgo
15.	J. M.	21 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona i velikoga mozga odozgo
16.	M. A.	26 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona i velikoga mozga odozgo
17.	H. B.	41 g.	„ „ „	„	Atrofija frontalnoga dijela i diencephalona
18.	B. D.	38 g.	„ „ „	„	Atrofija frontalnoga dijela i diencephalona
19.	S. B.	25 g.	„ „ „	„	Atrofija diencephalona i gornjeg konveks. mozga
20.	H. T.	17 g.	Retinitis pigmentosa o. d.	„	Atrofija diencephalona i frontalnoga dijela desno

konveksiteta obe hemisfere mozga bila je vidljiva lagana atrofija mozga. Ako pri tome uvažimo i naše prijašnje encephalografske nalaze kod osam slučajeva sa retinitis pigmentosa, onda bi svega bilo 20 slučajeva sa retinitis pigmentosa, gdje je bila učinjena encephalographia i gdje se je u svima ovim slučajevima moglo ustanoviti, da se je radilo o atrofičnim promjenama u području diencephalona, frontalnoga i ostaloga dijela mozga. Da bi pregled ovih pretraženih slučajeva bio vidniji obzirom na ustanovljene mozgovne promjene, izrađena je u tu svrhu naprijed navedena tabela.

Pregled slučajeva sa retinitis pigment., gdje je bila učinjena encephalographia.

Ovi naši encephalografski nalazi, gdje je kod 20 slučajeva ustanovljeno, da su postojale uz pigmentozu retinitidu i promjene bilo u području diencephalona, frontalnoga ili gornjega konveksiteta velikog mozga, jasno nam govore o jednome zajedničkom patološkome procesu, koji se nalazi u području retine i cerebruma. Jedan dio ovih mojih novih nalaza u području mozga bili su izneseni u jednome mojemu radu, koji se nalazi u štampi i gdje je na temelju ovih nalaza postavljena tvrdnja, da se kod retinitis pigmentosa ne može više raditi o jednom degenerativnom obolenju retine sui generis, nego samo o jednome sistematskom obolenju oka i mozga i gdje pigm. retinitida predstavlja samo jedan važan simptom. Važno je pri tome naglasiti, da je i kod atipičnih pigm. retinitida u dva slučaja t. j. kompletnog odnosno inkompletnog L. M. B. B. sindroma encephalografski nalaz bio pozitivan, a tako isto i u jednome slučaju infantilne tapeto-retinalne degeneracije sa ambliopijom na oba oka. U ovome slučaju encephalografski nalaz govorio je o jakoj dilataciji prednjih rogova lateralnih ventrikla, gdje je i ostali dio lateralnih ventrikla bio proširen, kao i treći ventrikel i bazalne cisterne. Već klinički kod ovoga bolesnoga djeteta konfiguracija glave odavala je hidrocefalični oblik. Prema tome već se i kod atipičnih pigm.-retinitida nagovještava veza u obolenju između oka i mozga, te je i ovdje najvjerojatnije po srijedi jedno sistematsko obolenje, kao što smo to već označili za klasičnu pigm. retinitidu.

Usljed otkrivenih ovih novih nalaza u mozgu kod slučajeva sa pigm. retinitidom nameće se i pitanje novoga diagnostičkoga naziva kod ovoga okulocerebralnoga sindroma, te smatramo, da bi najbolje patološki supstrat bio okarakterisan u nazivu »Degeneratio cerebro-retinalis pigmentosa«. U pogledu raznih ostalih somatskih promjena, koje nastupaju kod tipičnih, kao i kod atipičnih oblika pigm. retinitide, a o kojima je već bilo govora, mi bismo bili skloni pretpostavci, da je sve to ovisno o nastalim cerebralnim promjenama kod ovoga sindroma. Već je u tome smislu naglašeno, da dosadašnji encephalografski nalazi pokazuju izvjesnu razliku između slučajeva sa tipičnom pigm. retinitidom i slučajeva sa L. M. B. B. sindromom, te postoji vjerojatnost, da su kod tipične pigm. retinitide više zahvaćeni diencefalni centri i frontalni dio mozga, a kod L. M. B. B. sindroma više endokrini aparat i to u području pars

ntermedia i lobus posterior hipofize, nego li područje diencefalona. Mi ujedno zastupamo stanovište, da se kod ovoga heredo-familijarnoga okulocerebralnog sindroma radi najvjerojatnije o jednome patološkome procesu, koji je nastupio za vrijeme graviditeta t. j. o embriopatijama, koje mogu biti uzrokovane raznim infektivnim bolestima i virusnim oboljenjem i gdje pri tome heredo-familijarna komponenta također ima vidnu ulogu u nastajanju ovih patoloških promjena.

T e r a p i j a

U nizu terapijskih sredstava, koja su bila poduzimana u terapiji kod slučajeva sa pigmentoznom retinitidom, nailazi se kadkada na terapijske rezultate, koji su kod pojedinih autora, a u primjeni iste terapije prilično različiti. Obzirom da se je kod slučajeva sa ret. pigm. radilo manje ili više uvijek o jednome teškome oboljenju, to se je i nastojalo u terapiji, da dođe do aplikacije različitih terapijskih metoda, sa glavnim ciljem, da bi se barem donekle moglo pomoći kod ovoga oboljenja, te da bi došlo do nekoga poboljšanja vidne oštine, vidnoga polja i adaptacije. Pri tome se mora da napomene, da se je vjerovatno u ocjeni terapijskoga efekta kod pojedine primjene terapije napravila po katkada greška i gdje su subjektivna poboljšanja bila zamijenjena sa objektivnim poboljšanjem vidne funkcije. Naročito takve zamjene mogle su da se dešavaju kod onih bolesnika sa pigmentoznom retinitidom, koji su duže vrijeme ili nekoliko puta bili liječeni i pregledavani, te su tako mogli da nauče donekle naše metode pretraživanja, što osobito vrijedi za ispitivanje vidne oštine pred tablicama po Schnellenu ili ispitivanja vidnoga polja na perimetru. Radi toga treba pri svakome takvom ispitivanju obratiti punu pažnju, da bi se pri ocjeni eventualne amelioracije vidne funkcije kod pojedinog liječenja bolesnika sa ret. pigm. dobili što objektivniji rezultati, pa prema tome i objektivna ocjena dotične aplicirane terapije i njene terapijske efikasnosti. U ovome smislu naročitu pažnju obratio je u pogledu procjene terapijskih rezultata Colenbrander, koji je promatrao 6 slučajeva sa ret. pigm. i koji su bili liječeni sa tkivnom terapijom u obliku implantacije placente. Kod svih ovih slučajeva vidna oština ostala je prije operacije kao i poslije konstantno jednaka. Ujedno je pri tome kod ovih slučajeva pretražena komponenta sugestije, kao i uvježbavanja adaptacije i vidnoga polja. Obzirom da je isti autor pretpostavio, da je učinak placente u glavnome u hiperemizaciji tkiva, to je daljnja terapija kod ovih slučajeva bila hiperemizirajuća i to sa dioninom, priscol tabletama i kapima kao i kalium joda, te gdje se je ustanovilo, da priscol najbolje djeluje sa svojom hiperemizacijom tkiva. Pri tome ipak Colenbrander upozorava, da nije i ovdje u pitanju samo sugestija bolesnika, koja tako u zabludu može ljekara da odvede. Mi smatramo, da se ovakve greške ocjene terapijskoga djelovanja pojedine aplicirane terapije mogu sa lakoćom otkloniti i prema tome treba uvijek na takve pomišljati. Ako se radi i o drugim bolesnicima, sa raznim ostalim očnim

bolestima, čije kliničko liječenje traje duže vremena, onda i u takvim slučajevima može doći do netočnih rezultata prilikom vršenja pretrage vida, ako se dovoljna pažnja ne obrati.

U pogledu aplikacije razne terapije kod slučajeva sa retinitis pigm., koja je vršena zadnjih godina, mi ćemo ovu podijeliti u pogledu aplikacije u dvije osnovne grupe t. j. gdje je bila vršena lokalna na očima terapija u obliku raznih farmakona u solucijama sa kapima ili injekcijama, kao i parenteralna aplikacija lijekova i druga grupa, gdje je bila primjenjivana operativna terapija bilo na samim oboljelim očima ili na kojem drugom dijelu tijela.

Tako bi u pogledu terapije spomenuli hormonalnu terapiju, gdje se je u zadnje doba najviše primjenjivala terapija za raznim preparatima hipofize. Među ovim preparatima treba istaknuti melanotropni hormon, koji je prvi put Basile (1939) upotrebio. Poslije su aplikaciju ovoga hormona nastavili kod slučajeva sa ret. pigm. Moussio-Fournier, Conti, Cariquiry, Vanrell, François, Desvignes, Velter i oslali. Kod 22 slučaja sa ret. pigm. Moussio-Fournier je sa saradnicima davao melanoforični hormon, dobiven od srednjeg i stražnjeg dijela hipofize, te je dva puta nedjeljno bila aplicirana subkutana injekcija po 400 jed. melanotrop. hormona ili su davane kapi svega 3 do 5 minuta otopine melanotrop. hormona (16.000 jed. per Ml.) kao i instilacije dva puta nedjeljno. Na ovaj način ovi liječeni slučajevi pokazali su, da je došlo do poboljšanja kod 16 slučajeva i to vida, vidnog polja i adaptacije, dok je kod 6 slučajeva nastupilo neznatno poboljšanje u vidnome polju. Conti spominje, da je terapija melanotr. hormonom imala izrazito povoljno djelovanje i kod slučajeva sa myopiom, albinizmom, diabetičnom retinitidom, te kod hipertenzivnih retinopathia. Steffenson i Kukora smatraju, da se djelovanje intermedina sastoji u glavnome na pigmentni epitel i da tako dolazi do poboljšanja u liječenim slučajevima sa pigm. retinitidom. Aoki je 8 slučajeva ret. pigm. liječio sa ekstraktom prednjeg režnja hipofize i 3 slučaja sa stražnjim i srednjim režnjem, ali ni u jednome slučaju nije nastupilo poboljšanje. U 5 slučajeva sa ret. pigm. Vanrell, M. Fournier i Conti aplicirali su 400 jed. melanofornog hormona 2 puta nedjeljno za vrijeme od 1—3 mjesca, te je kod svih ovih slučajeva nastupilo znatno poboljšanje. Rama je 27 slučajeva ret. pigm. liječio sa melanotr. hormonom u obliku instilacija i subkut. injekcija, te je nastupilo neznatno poboljšanje vida i vidnog polja i adaptacije, ali da ovi rezultati mijesu bolji od ostle aplicirane terapije. Velter i Desvignes kod svojih 13 slučajeva mogli su da opaze povoljno djelovanje melanotr. hormona samo kod 5 slučajeva, te naglašavaju, da se ovo dejstvo može analogno da okarakteriše kao eventualno djelovanje stimulatorno, koje je spomenuto kod tkivne terapije po Filatovu. Pri instilacionoj terapiji ovoga hormona u 8 slučajeva sa ret. pigm. François nije mogao ustanoviti nikakvog djelovanja. Moren i Pola smatraju, da melanotropni hormon mogao bi imati pozitivno terapeutsko dejstvo samo kod ranih slučajeva sa ret. pigm. i gdje se još nisu pojavile

jače patološke lezije, dok kod starijih slučajeva s teškim promjenama ne može doći do poboljšanja. Od ostalih hormonalnih preparata davani su A. C. T. H. i cortison, te je po Steffensonu i Kukori opažano poboljšanje vida i vidnog polja.

Aoki je aplicirao kod 6 slučajeva preparat adrenalin cortex, ali ni u jednom slučaju nije došlo do pozitivnog efekta. Woods, Gordon i Conti aplicirali su corticotropin skoro bez uspjeha, dok se i sa cortison terapijom (Conti) kod 14 slučajeva nije mogao polučiti nikakav rezultat. Schmelzer je upotrebljujući seksualni hormon opažao malo poboljšanje kod liječenih slučajeva sa pigm. retinitidom, a tako isto i terapija sa organospecifičnim lipoidom (Venco, Brognoli) nije pokazala skoro nikakvoga terapijskoga učinka.

Hormonalna terapija uz opažanje po Schmelzeru bila je često puta sa strane mnogih autora (Friede, Sallman, Imre, Behr, François i ostalih) aplicirana i to sa različitim uspjehom. Među tim hormonima najčešće je davan folikularni hormon, a zatim testoviron ili androsteron. Pri tome Friede napominje, da se hormonalna terapija može tek onda davati, ako kod dotičnog bolesnika stvarno postoji deficit hormonalni bilo folikularnog hormona ili androgenoga, jer je poznato, da se normalno izlučuje dnevno t. j. za vrijeme od 24 sata od 30—100 jed. androgenoga hormona. Tako isto i muškarac izlučuje pokraj androgenih supstanci i ženski folikularni hormon, te je važno da se ustanovi stvarni deficit u organizmu kod slučajeva sa ret. pigm. i tek onda dolazi u obzir stvarna indikacija za hormonalnu terapiju bilo jednog ili drugoga od ovih spomenutih hormona (Friede). U glavnome je do sada najviše rađeno kod ret. pigm. sa menformonom, davajući pri tome 1000 jed. pro inj., te se je sa ovakvom terapijom moglo ustanoviti izvjesno poboljšanje vidne funkcije u liječenim slučajevima (Löwenstein, Behr, Sallman, Guerrini i ostali), dok Friede nije uopće primjetio nikakve amelioracije kod svojih liječenih slučajeva, a Imre tek remisiju procesa ili lagano poboljšanje. Među daljnjom tkivno-hormonalnom terapijom, koja je bila neobično intenzivno provodana kod ret. pigment. treba istaknuti placentarnu terapiju, koja je bila primjenjivana u obliku injekcione terapije t. j. vodenog rastvora placente u obliku implantacija placente bilo na oku ili potkožno negdje na tijelu. Kao što je poznato ovu terapiju sa placentom dao je Filatov u nizu ostale daljnje svoje tkivne terapije. Tako su u placentarnom tkivu ustanovljeni seksualni hormoni i to androkinin i tekstikularni hormon, kao muški hormoni, dok je ujedno nađen u izvjesnim količinama folikularni, chorionhormon i luteohormon. Ovi spomenuti hormoni imaju u pogledu krvnih sudova retine vjerojatno dilatatorno dejstvo, a prema tome djelovanje kod slučajeva sa ret. pigm. sastojalo bi se i u jednoj hiperemizirajućoj terapiji. Nadalje je smatrano da kod placentarne implantacije postoji i čisto hormonalno djelovanje na samu hipofizu (biogeni stimulatori po Filatovu), gdje ujedno i biohemijski mehanizmi dolaze do izražaja u pojačanoj aktivnosti. Tako retina koja biva placentarnom implantacijom podražena pre-

nosi sadržaj na nervne elemente do tractus-a supraopticus-a hipofizernoga do u hipotalamus (Frey) i gdje kao posljedica dolazi do pojačane tvorbe acetylcholina sa svojim hiperemizirajućim djelovanjem u hipofizi, mesencephalonu i u retini. Zatim i uslijed resorpcije same placente na oku bivaju bjelančevine preko polypeptida u amino-kiseline pretvarane, što djeluje povoljno na metabolizam stanica, a s time i na sam patološki proces retine (Feist, Prskavec).

Već u prvim svojim referatima o tkivnoj terapiji, u obliku implantacije placente subkonj. na oku Filatov spominje, da je bilo na ovaj način liječeno 110 slučajeva sa ret. pigm. i gdje je kod 85 slučajeva došlo do poboljšanja vida i vidnog polja, a u pojedinim slučajevima, da je to poboljšanje i znatno bilo. Kod dva slučaja ret. pigm. Renard i Bregeat (1949) opazili su poboljšanje vida i to nakon subkonj. inokulacija svježe placente. Moginier (1949) je liječio 13 slučajeva ret. pigm. sa impl. placente, te je isto opažano poboljšanje vida, što su isto mogli ustanoviti u pojedinim slučajevima Schmelzer (1950), Saint Martin (1949), Friede (1952) i ostali. Među našim autorima, koji su se bavili studijem tkivne terapije, kao i naročito terapijom placente, treba spomenuti Nešića i Poštića. Od ostale tkivne terapije bile su primjenjivane injekcije ribljeg ulja sa impl. placente, te je Gordon (1948) u 200 liječenih slučajeva sa ret. pigment. opazio kod 34 slučaja poboljšanje vida i vidnog polja. Zubczewski (1950) je davao injekcije konzervirane autohaimne sa uspjehom kod ret. pigm., a Kozłowski (1950) je liječio 14 slučajeva ret. pigm. sa subkut. implantacijom amniona, te je kod 10 slučajeva došlo do poboljšanja vidne oštine i do usporavanja samoga procesa. Pokraj implantacije tkivne, davana je i fitohormonalna terapija kod ret. pigm. u obliku aloe kapi, injekcija i subkutanih implantacija po Filatovu, gdje su isto opažana poboljšanja. Friede (1952) je također mogao ustanoviti poboljšanje kod ret. pigm. sa aloe terapijom. Nikotinska kiselina aplicirana u obliku retrobulbar-nih injekcija u neposrednoj blizini foramina opt. dala je poboljšanje vida kod liječenih 12 slučajeva sa ret. pigm. (Verzella 1948), te što je sa istom terapijom mogao da ustanovi i Moginier (1949) liječeći na ovaj način 4 slučaja sa ret. pigmentoza. U ostaloj medikamentoznoj terapiji ret. pigm. treba još istaći hiperemizirajuće farmakone, koji su davani u obliku injekcija, kao što su priscol, acetylcholin i padutin, te aplikacija oxygena, kratko talasne terapije i kura u mračnom prostoru (Friede). Lokalna aplikacija farmakona na oku u obliku kapi i injekcija poznata je dovoljno, te nije potrebno ni da se istakne. Pri operativnoj terapiji, koja se se odvijala na simpatičnome nervnom aparatu, nastojalo se je opet s tim aktom, da dođe do što jače hiperemizacije oboljelog oka, pa s time i retine, te da bi tako uslijed hiperemizacije retinalne došlo barem do neke restitucije oboljelog retinalnog tkiva. Prvu simpatektomiju u oftalmologiji po Leriche-u izvršio je Abadie (1920) i gdje se po Magitot-u predpostavlja, da simpatektomia imade učinak hiperemizirajući u krvnim sudovima retine, a zatim da dolazi do povišene per-

meabilnosti kapilara i njihove rekanalizacije. U retinalnim krvnim sudovima najprije po izvršenoj simpatektomiji nastupa padanje krvnog pritiska, a zatim pritisak poraste, te duže vrijeme može tako da ostane. Boyle (1930) je izvađao radikalno odstranjenje cervikalnih simpatičnih ganglija na obje strane, dok je Kennedy blokirao sa injekcijom ganglion stellatum i srednji cervikalni ganglion. Ovaj način blokade opisan je po S. Pereira (Arh. Surgery 50, 1945), te se po Kennedy-u sastoji u perkutanoj aplikaciji 1% otopine procaina hydrochlorida i to da se 10 cm³ injicira u visini 5 vratnoga kralješka u području ganglion-a stellatuma. Pri ovako izvršenoj blokadi redovno je nastupao sindrom po Horner-u i to već nakon 2—3 minute iza izvršene blokade. Trajanje ovoga sindroma bilo je prolazno i nije više trajalo od jednoga sata, a kao nezgodnu pojavu po ovoj blokadi spominje Kennedy paralizu glasnica, koja je nastupila u jednome od 200 slučajeva, gdje je bila ova blokada izvršena. Od 14 slučajeva sa ret. pigm. koji su bili sa ovom blokadom liječeni nastupilo je subjektivno poboljšanje kod 7 slučajeva, dok se objektivno poboljšanje vidnoga polja nije moglo ustanoviti. Kennedy zaključuje da ovakav način terapije pruža poboljšanja samo psihičke prirode. Kod 5 liječenih slučajeva ret. pigm., gdje je bila izvršena simpatektomija i Lauber-Sobanski-jeva metoda terapije (Nižetić, Spiridonović, Bukurov) u 3 slučaja došlo je do lagane amelioracije vidne oštine. Longhena je kod ret. pigm. također vršio stellektomiju i saopštava tek lagana poboljšanja, te je ujedno kod svojih operisanih slučajeva opažao tranzitorni Claud-Bernard-Horner-ov sindrom. Blobner analizirajući djelovanje simpatektomije smatra, da je uopšte ova terapija u stvari samo hiperemizirajuća i da u glavnom ne predstavlja ništa novoga i da se po efektu ne razlikuje od medikamentozne. Prema ovim opažanim rezultatima, koji su bili objavljeni u vezi sa operativnom terapijom na simpatičnome nervnome sistemu, zaista je vidljivo da su poboljšanja objektivna kod slučajeva sa ret. pigm. mala ili nikakva, te nas prema tome ni ne čudi, što ova terapija nije imala pristaša, te je skoro sasvim i napuštena. Tako isto i operativna terapija po Lauber-Sobanskiu (ciclodializa, tonizirajuća u smislu povišavanja općega krvnoga pritiska) također je napuštena, jer dobiveni rezultati naročito kod slučajeva sa genuinom atrofijom vidnoga živca nisu bili naročito povoljni.

U pogledu terapije naših slučajeva sa retinitis pigm., mi bismo napomenuli, da je ista bila provadana na nekoliko terapeutskih načina, o kojima ćemo mi ovdje da iznesemo naša opažanja i zaključke.

A) Menformon-foliculin injekcije

Svaki dan, je aplicirano po 10,000 jed. subkutano, a u svemu je dato 15 injekcija. Uz ove injekcije bolesnici su dobivali subconj. NaCl 4% i ascorbit 0,2 ccm sa 0,2 ccm novocaina u alternaciji u svemu 12 injekcija. Nadalje je davan per os A, D vitamin.

Na ovaj način bili su liječen slijedeći bolesnici:

1. slučaj. D. V. 23. god. star iz Vlasenica, liječen od 8. VIII. do 12. X. 45. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr.

V. o. u. 1/60. Čamp. vis. o. utr. conc. sužen sve do 10%.

Na koncu terapije visus o. utr. 1.5/60, a vidno polje prošireno obostrano za 3^o—5^o.

2. slučaj. G. M. 15 god. star, Hadžići, liječen od 23. V. — 17. VI. 46.

Diagnoza: retinitis pigment. o. utr.

V. o. u.: 01/60,

Otpušten sa 0,2/60 vida na oba oka.

3. slučaj: B. D. 41 god. star, Srebrenica, liječen od 21. IX. 46. — 5. I. 47.

Diagnoza: ret. pigm. o. utr. Vid prije liječenja na oba oka uredna projekcija i osjet na 6 mt, a po završenoj terapiji desno 0.5/60, a lijevo kao ranije.

4. slučaj: F. M. 64 god. star, Sarajevo, liječen od 9. IX. — 21. X. 47.

Diagnoza: retinitis pigment. o. utr. Prije liječenja desno vid uredna proj. i osj. na 6 mt., lijevo 1.5/6. Cataracta centralis o. utr.

Nakon izvršene ekstrakcije senilne katarakte na lijevom oku vid 3/60 sa korekcijom, a na desnom oku isti kao ranije.

5. slučaj: V. A. 50 god. star, Derventa, liječen od 16. XII. 46. — 6. II. 47.

Diagnoza: retinitis pigment o, utr.

Visus na oba oka prije liječenja, kao i po završnom iznosio je 1/60.

6. slučaj: P. D. 34 god., Nikšić, liječen od 26. II.—11. IV. 47.

Diagnoza retinitis pigment. o. utr. Na oba oka postojala je uredna proj. i osj. svj. na 6 met prije liječenja, kao i po završnom liječenju.

7. slučaj: J. R. 11 god., Zvornik, liječen od 21. VIII. — 18. X. 47.

Diagnoza: retinitis pigment. o. utr. Vid prije liječenja na oba oka 2/60, a po završnom 5/60. Čamp. vis. na oba oka pokazivao je poboljšanje.

B) Acetylcholin, apelagrin injekcije.

Pokraj acetylcholina i apelagrina (15 inj.) bile su još primjenjivane subkonj. injekcije kao i ranije, te A. D. vitamin per os.

8. slučaj: B. S. 53 god. star iz Novog Pazara, liječen od 10. III. — 25. IV. 49. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. Cataracta incip. oc. utr.

V. o. d. 6/8 ? ? ? V. o. s.: osjet svjet. na 1/2 mt. Po liječenju nalaz isti.

9. slučaj: A. m. 25 god. star, Srebrenica, liječen od 15. IV. — 25. V. 49. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u.: 2/60. Čamp. vis. konc. sužen sve do 10^o—15^o, adaptacija smanjena. Nalaz po liječenju ostao isti.

C) Apelagrin, olei jecoris aseli injekcije.

Osim ovih navedenih farmakona u injekcijama (15 injek.) davanje još A, D vitamin, kao i spomenute subconj. injekcije.

10. slučaja: N. D. 23. god., Zavidovići, liječen od 20. VIII. — 1950. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. Vid na oba oka 2/60, camp. vis. na oba oka jako sužen, po završenom liječenju nalaz isti.

11. slučaja: V. K. 54 god. star, Tuzla, liječen od 15. VIII. do 21. IX. 1950. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. d. Vid desno 6/60, lijevo 6/6. Camp. vis. desno sužen do 30°, lijevo normalan. Po završenom liječenju nije ustanovljeno poboljšanje na desnome oku.

12. slučaja: F. A. 23 god. star, Korčula, liječen od 8. XII. 50. do 8. III. 51. Diagnoza: retinitis pigm. et glaucona simplex o. utr. Vid na oba oka 0.5/60. Po završenom liječenju nalaz isti.

13. slučaja: N. D. 25 god. star, Zavidovići, liječen od 12. I. do 6. III. 1951. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. Vid na oba oka 3/60. Camp. vis. sužen konc. do 15°—20°. Nalaz po liječenju ostao isti.

14. slučaja: R. V. 19 god., Dvor, liječen od 10. VIII. — 2. IX. 1951. Diagnoza: retinitis pigmentosa oc. utr. Vid oba oka 6/60. Camp. vis. sužen konc. za 30°—35°, adaptacija umanjena. Po završenom liječenju vid oba oka 6/36, vidno polje poboljšano za 10°, adaptacija kao i prije liječenja.

15. slučaja: L. I. 24 god. star, Sarajevo, liječen od 28. V. do 9. VI. 1951. Diagnoza: retinitis pigmentosa oc. utr. V. o. d. 2/60—6.5 Dsph 6/24, V. o. s. 0.5/60—6.0 sph = 2/60. Camp. vis. desno konc. sužen za 30°, lijevo do 15°—20° uz fiks. tačku, adaptacija snižena. Po liječenju ostao nalaz isti.

16. slučaja: R. M. 28 god., Jajce, liječen od 18. IV. do 25. VI. 1951. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 6/36, camp. vis. sužen od 25°—30°, adaptacija smanjena. Po liječenju nalaz isti.

17. slučaja: K. R. 19 god. star, Sarajevo, liječen od 13. XI. 51. do 6. I. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. u. Visus o. u. 6/36. Camp. vis. sužen na oba oka od 20°—30°. Po završenom liječenju nalaz očni ostao isti kao ranije.

18. slučaja: N. M. 26 god. Tuzla, liječen od 26. XI. 51. do 19. I. 52. Diagnoza: retinitis pigmen. o. utr. V. o. u. 6/60, camp. vis. obostrano konc. sužen za 30°, adaptacija smanjena. Po završenom liječenju nalaz ostao isti.

19. slučaja: R. J. 21 god., Travnik, liječen od 19. IX. do 9. X. 1949. Diagnoza: retinitis pigmentosa oc. utr. V. o. d. 3/60. V. o. s. 2/60. Camp. vis. jako konc. sužen na oba oka sve do 10°—15°. Nakon završenog liječenja vid je iznosio desno 3/60, a lijevo 6/36.

20. slučaja: B. J. 32 god., Stari Bar, liječen od 13. IX. do 4. X. 1949. Diagnoza: retinitis pigmentosa oc. utr., v. o. u.: osjeć. svj. na 6 mt. i projekcija uredna. Nalaz po završenom liječenju ostao je isti.

desno 0.5/60, a lijevo 6/12?, dok se je vidno polje lijevo popravilo za 5°—10°. Adaptacija ostala je ista. Implantiran mozak sa liješa.

c) Implantacija placente u prednju komoru oka sa subkutanom implantacijom placente.

30. slučaj: H. B. 63 god., Titograd, liječen od 10. VI. do 8. VII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr., V. o. u. 1.50/60 prije liječenja, a poslije liječenja desno 3/60, a lijevo 6/36. Camp. vis naročito lijevo proširen za 20°—30°, dok je i adaptacija poboljšana.

31. slučaj: L. K. 20 god., Bos. Šamac, liječen od 15. VI. do 4. VII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 6/36, camp. vis. obostrano sužen do 35° unaokolo. Po operaciji vid ostao isti na oba oka.

32. slučaj: S. V. 23. god., Sopot, liječen od 23. IV. do 9. VII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. d. 0.1/60, V. o. s. 0.2/60. Po završenom liječenju V. o. d. 0.75/60, V. o. s. 0.2/60.

33. slučaj: M. D. 44 god., Kruševac, liječen od 28. IX. do 3. XII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u.: Projekcija uredna i osj. na 6 mt. Po operaciji bez poboljšanja.

34. slučaj: C. V. 12 god., Fojnica, liječen od 19. V. do 9. VIII. 49. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 4/60, a po završenom liječenju 5/60.

35. slučaj: I. A. 48 god., Groglje, liječen od 30. V. do 23. VI. 49. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 1/60, po završenom liječenju desno 3/60, a lijevo 2.5/60. Vidno polje na oba oka poboljšanje cirkumfer. za 10°—15°.

36. slučaj: R. M. 39 god., Odaci, liječen od 8. VII. do 16. IX. 51. Diagnoza: retinitis pigment. o. utr. V. o. u.: osj. svjetla na 6 mt. i prij. uredna. Po završenom liječenju stanje isto.

37. slučaj: N. D. 16 god., Vojvode Stepe — Banat, liječen od 5. IX. do 24. X. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 4/60. Camp vis. oba oka sužen unaokolo za 40°—50°. Po završenom liječenju stanje isto.

38. slučaj: M. S. 44 god., Zavidovići, liječen od 8. I. do 11. II. 52. Diagnoza: retinis pigmentosa o. utr. V. o. d.: osj. svj. na 6 mt. proj. uredna. V. o. s. 6/60. Camp vis. o. sin sužen unaokolo za 30°. Po završenom liječenju vid desno 0.75/60, vid lijevo 6/24. Camp. vis. lijevoga oka proširen za 10 unaokolo.

39. slučaj: P. Z. 58 god., Kragujevac, liječen od 23. I. do 7. III. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. d.: 0. V. o. s.: osjet svj. na 2 mt., projekcija manjkava desno gore. Po završenom liječenju stanje nepromijenjeno.

40. slučaj: S. K. 24 god., Kučevo, liječeno od 22. V. do 11. VI. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 2.5/60—6.0 Dsph 6/18. Camp. vis na oba oka konc. sužen od 2—30. Po završenom liječenju vid na oba oka sa korekcijom 6/15. Camp. vis. oba oka proširen za 10°.

desno 0.5/60, a lijevo 6/12?, dok se je vidno polje lijevo popravilo za 5°—10°. Adaptacija ostala je ista. Implantiran mozak sa liješa.

c) Implantacija placente u prednju komoru oka sa subkutanom implantacijom placente.

30. slučaj: H. B. 63 god., Titograd, liječen od 10. VI. do 8. VII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr., V. o. u. 1.50/60 prije liječenja, a poslije liječenja desno 3/60, a lijevo 6/36. Camp. vis naročito lijevo proširen za 20°—30°, dok je i adaptacija poboljšana.

31. slučaj: L. K. 20 god., Bos. Šamac, liječen od 15. VI. do 4. VII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 6/36, camp. vis. obostrano sužen do 35° unaokolo. Po operaciji vid ostao isti na oba oka.

32. slučaj: S. V. 23. god., Sopot, liječen od 23. IV. do 9. VII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. d. 0.1/60, V. o. s. 0.2/60. Po završenom liječenju V. o. d. 0.75/60, V. o. s. 0.2/60.

33. slučaj: M. D. 44 god., Kruševac, liječen od 28. IX. do 3. XII. 48. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u.: Projekcija uredna i osj. na 6 mt. Po operaciji bez poboljšanja.

34. slučaj: C. V. 12 god., Fojnica, liječen od 19. V. do 9. VIII. 49. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 4/60, a po završenom liječenju 5/60.

35. slučaj: I. A. 48 god., Groglje, liječen od 30. V. do 23. VI. 49. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 1/60, po završenom liječenju desno 3/60, a lijevo 2.5/60. Vidno polje na oba oka poboljšanje cirkumfer. za 10°—15°.

36. slučaj: R. M. 39 god., Odaci, liječen od 8. VII. do 16. IX. 51. Diagnoza: retinitis pigment. o. utr. V. o. u.: osj. svjetla na 6 mt. i prij. uredna. Po završenom liječenju stanje isto.

37. slučaj: N. D. 16 god., Vojvode Stepe — Banat, liječen od 5. IX. do 24. X. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 4/60. Camp vis. oba oka sužen unaokolo za 40°—50°. Po završenom liječenju stanje isto.

38. slučaj: M. S. 44 god., Zavidovići, liječen od 8. I. do 11. II. 52. Diagnoza: retinis pigmentosa o. utr. V. o. d.: osj. svj. na 6 mt. proj. uredna. V. o. s. 6/60. Camp vis. o. sin sužen unaokolo za 30°. Po završenom liječenju vid desno 0.75/60, vid lijevo 6/24. Camp. vis. lijevo oka proširen za 10 unaokolo.

39. slučaj: P. Z. 58 god., Kragujevac, liječen od 23. I. do 7. III. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. d.: 0. V. o. s.: osjet svj. na 2 mt., projekcija manjkava desno gore. Po završenom liječenju stanje nepromijenjeno.

40. slučaj: S. K. 24 god., Kučevo, liječeno od 22. V. do 11. VI. 52. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 2.5/60—6.0 Dsph 6/18. Camp. vis na oba oka konc. sužen od 2—30. Po završenom liječenju vid na oba oka sa korekcijom 6/15. Camp. vis. oba oka proširen za 10°.

41. slučaj: A. M. 52 god., Bugojno, liječen od 8. XI. 52. do 6. I. 53. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. d.: 2.5/60 — 1.0 sph. = 6/36. V. o. s. 2.5/60 — 1.0 Dsph = 5/60. Camp. vis. oba oka pokazuje jako konc. suženje sve do 10. Po završenom liječenju vid na oba oka nepromijenjen.

42. slučaj: L. Lj. 28 god., Rankovićevo, liječen od 3. XII. 52. do 19. II. 53. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr., V. o. d. 1/60, V. o. s. 1.5/60. Po završenom liječenju desno 0.6/60, lijevo 1/60.

43. slučaj: B. M. 14 god., Gabela, liječen od 14. IV. do 10. V. 53. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. d. 0.5/60, V. o. s. 0,3/60. Po završenom liječenju stanje nepromijenjeno.

44. slučaj: V. V. 23 god., Pančevo, liječen od 21. III. do 21. IV. 53. Diagnoza: retinitis pigmentosa o. utr. V. o. u. 1.3/60, po završenom liječenju 1.5/60 o. utr. Vidno polje na oba oka prošireno za 5°.

Pri analizi terapijskoga efekta kod liječenih 44 slučaja sa retinitis pigmentosa potrebno je istaći dobivene rezultate, koji su kod ovih spomenutih raznih terapijskih načina bili opaženi kod naših slučajeva za vrijeme od 10. X. 45. god. pa do 1. VIII. 1953.

Terapijski rezultati kod niže navedenih terap. metoda bili su slijedeći:

1. **Terapija sa menformon-folliculin injekcijama** dala je slijedeće rezultate i to od 7 bolesnika liječenih na ovaj način došlo je kod 3 slučaja do laganog poboljšanja vida na oba oka i vidnoga polja obostrano u jednom od tih slučajeva, te do poboljšanja vida samo jednome oku u jednom slučaju, dok u preostala 3 slučaja nije došlo do nikakvoga poboljšanja.

2. **Acetylcholin — apelagrin injekcije.** Na ovaj način kombinovano bila su liječena samo 2 slučaja bez rezultata.

3. **Apelagrin — oleum jecoris aseli injekcije.** Sa ovom metodom bilo je liječeno 11 slučajeva, te je u jednome slučaju došlo do poboljšanja na oba oka, u dva slučaja samo na jednome oku i to vida i vidnog polja, dok je adaptacija ostala nepromijenjena. U ostalih 8 liječenih slučajeva od ove terapije nije bilo nikakvoga povoljnoga rezultata.

4. **Subkutana i subkonjunktivalna implantacija konzervirane placentе.** Bilo je liječeno 5 slučajeva, te je u 2 slučaja došlo do laganog poboljšanja vida na oba oka, a kod 3 slučaja nije bilo nikakvoga učinka od ove terapije.

5. **Implantacija subkutana i retrobulbarna konz. placentе te mozga sa lješa.** Dva liječena slučaja sa placentom ostala su bez pozitivnoga učinka, a u dva slučaja, gdje je bio implantiran konz. mozak sa lješa, nastupilo je poboljšanje vida i vidnoga polja, naročito u jednome slučaju, a i u drugom slučaju došlo je do laganog poboljšanja vida na oba oka.

6. **Implantacija konzervirane placentе u prednju komoru oka i subkutano.** Od liječenih 15 slučajeva, kod 7 slučajeva nastupilo je poboljšanje vida, koje se je naročito u jednome slučaju monokularno

ispoljilo, i gdje se je vid od 1.5/60 popravio na 6/36, te se i vidno polje proširilo za 20°—30°. U ostalih 8 slučajeva ova terapija nije pokazivala učinka.

Upoređujući ove razne terapijske načine kod naših slučajeva vidi se, da je terapija hormonalna u obliku menformon-follic. injekcija dala izvjesne pozitivne rezultate, kao i implantaciona terapija placente u prednju komoru oka, dok su ostali načini, a naročito kombinovana terapija injekcija ribljeg ulja i apelagrina (nikotinske kiseline) bila od slabog terapijskoga učinka kod naših slučajeva. Nadalje je kod naših slučajeva bilo vidljivo, da u onim slučajevima gdje je patološki proces retine znatno napredovao, i da je tu postojalo i znatnije smanjenje vidne oštine (ispod 3/60). U većini se je takvih slučajeva pokazalo, da je svaka zavedena po nama terapija bila nefikasna, jer su se bile već razvile takve degenetativne promjene u retini, koje su već ireparabilne bile. Tako je od 44 liječena slučaja sa ret. pigm. došlo u 15 slučajeva do lakšega poboljšanja vidne oštine, a samo u 3 slučajeva ustanovljeno je bilo jače popravljanje vida.

Kod provedene razne terapije u 44 slučaja pigm. retinitide, došlo se je do izvjesnih zaključaka u pogledu efikasnosti pojedine terapijske metode, koji su po našem mišljenju bili slijedeći: Provedena terapija sa menformon-folliculin injekcijama, acetylcholin-apelagrin injekcijama, apelagrin-oleum jecoris injekcijama, te subkonj. implantacija placente, nije dala one rezultate, koji bi nas mogli zadovoljiti. Tako je u 22 slučaja ret. pigm. liječeno na ove spomenute načine, došlo je samo u 6 slučajeva do laganoga poboljšanja vida i donekle vidnoga polja, dok u ostalih 16 slučajeva nije bilo nikakvoga učinka od provedene terapije. Najbolje terapijske rezultate dala je terapija sa implantacijom konzervirane placente u prednju komoru oka, gdje je od liječenih 15 slučajeva sa ret. pigm. došlo kod 7 slučajeva do poboljšanja vida, kao isto i do proširenja vidnog polja. U jednome takvom liječenom slučaju vid se je na jednome oku znatno popravio i to od 1.5/60 na 6/36, a vidno polje za 20°—30°. Zatim aplicirana subkutana i retrobulbarna implantacija konzervirane bijele mozgovne substance u dva slučaja također je dala u jednome slučaju jako poboljšanje vida na jednome oku i to od 2/60 na 6/13, a vidno se polje proširilo unaokolo za 25°. I u drugom slučaju liječenom na ovaj način došlo je do laganoga poboljšanja vida i vidnoga polja na oba oka. Pri ovim spomenutim provedenim terapijama izgleda, da implantacija placente u prednju komoru oka, kao i retrobulbarna implantacija konzervirane bijele cerebralne substance najviše obećavaju u pogledu terapijskoga efekta kod slučajeva sa pigm. retinitidom. Mi bi se ovdje htjeli još posebno da osvrnemo na retrobulbarne implantacije cerebralne substance i kod drugih obolenja, gdje je ova terapija bila primjenjivana i gdje je bio veći broj slučajeva na ovaj način liječen. O samoj hirurškoj tehnici implantacije, upozoravamo na naš rad objavljen u Med. Arch. br. 3 od 1947 god. Ovakvu terapiju implantacije mi smo prvenstveno primjenili u slučajevima atrofije vidnih živaca različite etiologije, kao i kod mul-

tiple skleroze sa retrobulbarnom neuritidom. Sa atrofijom vidnih živaca u toku 1947, 1948 i 1949 god. bilo je liječeno 25 slučajeva i to gdje je bilo 9 slučajeva sa luetičkom etiologijom, a 11 slučajeva genuina atrofija bez tačne etiologije, u 2 slučaja postraumatska atrofija, u 2 slučaja hereditarna atrofija i u jednom slučaju arterioskler. atrofija vidnih živaca. Terapeutski rezultati govorili su nam, da je u ovih 25 slučajeva došlo nakon provedene retrob. implantacije cerebralnoga tkiva u 15 slučajeva do lakšega poboljšanja vida, kao što i do proširenja vidnoga polja i gdje je najveći uspjeh zabilježen u slučaju arterioskler. atrofije vidnih živaca. U ovome spomenutom slučaju vid se je popravio desno od 0.8/60 na 4/60, a lijevo od 0.8/60 na 6/18, dok se je vidno polje proširilo na oba oka od 20°—30°.

Ova terapija sa implantacijom konzervirane bijele cerebralne substance biće i nadalje provodana kod slučajeva sa pigm. retinitidom, jer smatramo, da će ovakva terapija uz implantaciju konz. placentu u prednju komoru da dadne najbolje terapeutske rezultate. Provedena terapeutska stimulacija patološkoga procesa sa konz. moćom od lješa, obećava povoljan uspjeh i iz razloga, što su u najnovije vrijeme otkrivene promjene u području mozga kod bolesnika sa pigmentoznom retinitidom. Pri tome mi moramo pri svakoj zavedenoj terapiji kod pigm. retinitide, a naročito u podmaklim i starijim slučajevima ovoga obolenja, da budemo već unaprijed svjesni u tome pogledu, da će se neki veći terapeutski rezultati kod ove bolesti teško moći postići. To već proizlazi iz same patohistološke slike ovoga teškoga retinalnoga obolenja i gdje već nastale jače atrofične promjene neuroepitela, štapića, čunjića, ganglijskih stanica i nervnih vlaknaca predstavljaju za svaku terapiju jedno neobično teško područje i gdje će terapeutski rezultati u takvim slučajevima sigurno oskudni da budu. Prema tome i na temelju mnogih kliničkih zapažanja, zavedena terapija u slučajevima pigm. retinitide, gdje se još proces nije jače razvio, može da nam daje povoljne terapeutske rezultate, pa makar to bilo i u smislu jedne dugogodišnje remisije i stacionarnosti kod ovoga teškoga i progresivnoga obolenja retine.

ZAKLJUČAK

U studiju slučajeva sa tipičnom i atipičnom pigmentoznom retinitidom naša su nastojanja išla u tome smjeru, da se u kliničko-medicinskom materijalu analiziraju sve promjene u oftalmoskopskom-okularnome smislu, kao isto i ostale somatske promjene kod ovih slučajeva. Tako je nama uspjelo otkriti neke veoma rijetke oblike iz kliničke porodice pigmentozne retinitide, te ćemo ta naša opažanja ukratko ovdje navesti.

U jednome slučaju (T. K. 17 god. stara iz Subotice 1953. god.) radilo se je o centralnome tipu pigmentozne retinitide, gdje su nastupile tačkaste promjene pigmentne u području centralne makule na oba oka, te su pigmentne tačke na desnomo oku nešto intezivnije bile. Desno je vid iznosio 6/24, a lijevo 6/9. U ovome slučaju ostali klinički nalazi bili su negativni, izuzevši encefalografski nalaz, koji

je pokazivao proširenje desnoga lateralnoga ventrikla, kao isto subarahnoidalnih prostora i cisterne hiasme. U frontoparijetalnome dijelu mozga dva kalcificirana žarišta. Iz ovoga pozitivnoga encefalografskoga nalaza proizlazi, da se je radilo o jednome zajedničkom cerebrotretinalnome obolenju. Pokraj jednoga slučaja sa tipičnom retinitis punctata albescens bila su dva slučaja, gdje se je kod jednoga slučaja radilo o »fundus albipunctatus cum hemeralopia centralnoga tipa« t. j. sa promjenama u centralnoj makuli, a u drugome slučaju radilo se je o »fundus albipunctatus cum hemeralopia extracentralnoga i perifernoga tipa«. Kod fundus albipunctatus centralnoga tipa radilo se je o bolesnici C. K. 25 god. staroj iz Beograda, 1953 god., gdje su u području centralne makule oba oka postojale u retini bjelkaste sitne tačkice, dok je ostali dio fundusa bio normalan. Vid na oba oka bio je normalan kao i vidno polje, dok je adaptacija bila smanjena. Očna bolest već 2 godine stacionarna, hereditet dominantan. Slučaj sa perifernim i ekstrakcentralnim tipom fundus-a albipunctatusa cum hemeralopia (D. J. 21 god. star iz Karlovca, 1953) pokazivao je sitne tačkaste bijele promjene u retini po cijelom fundusu na oba oka isključujući područje centralne makule. Vid je na oba oka iznosio 6/9, vidno polje bilo je normalno, adaptacija primarna jače oslabljena, nego sekundarna. U porodici još brat i sestra obolili navodno od iste bolesti. Oboljenje već traje preko 10 god., te obzirom na sadašnji nalaz može se uzimati kao neprogresivno oboljenje. U jednome slučaju bila je ustanovljena atrophia gyrata retinae et chorioideae (M. K. 25 god. stara iz Beograda, 1948 god.). Na oba oka kod ove bolesnice postojao je horizontalni nystagmus, cataracta corticalis posterior, dok je retina i chorioidea pokazivala tipičnu atrofiju gyrate sa atrofijom papile vidnoga živca oba oka i sa jako suženim arterijelnim retinalnim krvnim sudovima. Vid je na oba oka bio 1/60, dok je vidno polje bilo jako koncentrično suženo, a adaptacija smanjena. Encefalografski u ovome slučaju bila je ustanovljena lagana atrofija frontalno i okcipitalno u mozgu, te u području mesencephalona. Između 4 slučaja tapeto-retinalne infantilne degeneracije u jednome slučaju (K. M. 12 god. star iz Beograda, 1953). pokraj vidljivoga hydrocephalusa, encefalografski nalaz govorio je za jako proširenje lateralnih i trećeg ventrikla, te su ujedno bazalne cisterne bile proširene. U jednom opet slučaju (D. M. 35 god. iz Bojate, 1952) bilateralne retinitis pigmentose postojala je na oba oka cistoidna degeneracija centralne makule, tako da je na desnome oku ostala udubina sa nestankom svih slojeva retine osim pigmentnog sloja. U pogledu monokularne pigm. retinitide postojao je samo jedan slučaj (R. P. 53 god. star, Novi Pazar, 1947 god.) i to gdje je desno oko bilo sasvim normalno sa vidom od 6/6, a na lijevome oku postojala je teška pigm. retinitida sa amaurozom. Dužina opažanja bila je 5 godina i nalaz je ostao isti, dok su seroreakcije na lues bile negativne. U našem cijelom bolesničkom materijalu sa tipičnim i atipičnim pigm. retinitidom, koji je bio pregledavan za vrijeme od 1944 do 1953 god. bilo je liječeno svega

59 slučajeva, i to 41 muških i 18 ženskih bolesnika, te prema tome prevladavaju muški bolesnici. Ako se pri tome uvaži, da je u spomenutom razdoblju na našoj očnoj klinici bilo ukupno 63.279 novih bolesnika pregledano, onda na retinitis pigm. otpada 0.9%. U pogledu starosti bolesnika, 10 bolesnika bilo je iz prve dekade, 12 iz druge, 16 iz treće, 4 iz četvrte, 11 iz pete, 5 iz šeste i jedan bolesnik iz sedme dekade života. U pogledu herediteta radi nedovoljnih podataka mogao je isti biti ustanovljen tek u 9 slučajeva i to gdje je postojao dominantan hereditet. Funkcija vida i adaptacija bila je kod svih naših slučajeva manje ili više oštećena, te je kod 10 slučajeva vid iznosio osjet svjetla od 2 mt. do 6 mt., u 34 slučaja vid se je kretao od 0.5/60—6/60, a u 4 slučaja od 6/60—6/18 i u 7 slučajeva od 6/18—6/6. Vidno polje također je pokazivalo koncentrična suženja različite jakosti, dok je adaptacija primarna i sekundarna bila redovno snižena.

Od ostalih okularnih simptoma u našim slučajevima bio je ustanovljen obostrani horizontalni nystagmus u 3 slučaja, visoka myopia u jednome slučaju, konvergentni strabismus u 2 slučaja, divergentni strabismus u 1 slučaju, opacitates c. vitrei u 3 slučaja, glancoma simplex i cataracta corticalis posterior u 2 slučaja obostrano, cataracta incipiens ili totalis u 6 slučajeva u starosti bolesnika od 45—65 godina, katarakta komplicirana i ablatio retinae u po jednom slučaju i monokularno.

Od svih naših 59 bolesnika bilo je:

- 45 slučajeva sa tipičnom pigmentoznom retinitidom.
- 1 slučaj sa binokularnim centralnim tipom pig. retinitide
- 2 slučaja sa retinitis pigmentosa sine pigmento.
- 1 slučaj sa retinitis punctata albescens.
- 1 slučaj sa »fundus albipunctatus cum hemeralopia« centralnoga tipa.
- 1 slučaj sa fundus albip. c. hemeralopia perifernog tipa.
- 1 slučaj sa atrophia gyrata retinae et chorioideae.
- 1 slučaj sa binokularnom cistoidnom degeneracijom makule uz binokularnu retinitis pigmentosa.
- 1 slučaj sa inkompletnim L. M. B. B. sindromom.
- 1 slučaj sa kompletnim L. M. B. B. sindromom.
- 4 slučaja sa infantilnom tapeto-retinalnom degeneracijom.

Pokraj studija slučajeva sa retinitis pigmentosa u kliničkoj simptomatologiji, naša su stremljena išla za tim, da bi se postavili metodi u daljnjem ispitivanju etiologije ovoga oboljenja. Pri tome je pokraj ostalih kliničkih i laboratorijskih ispitivanja obraćena pažnja na bazalni metabolizam funkciju hepara, reakcije u cerebrospinalnome likvoru, te na encefalografske nalaze. U pogledu bazalnoga metabolizma kod 20 pretraženih slučajeva ustanovljeno je bilo, da je isti kod 5 slučajeva bio normalan, kod 13 slučajeva pokazivao je vrednote od +1% do +7%, a kod dva slučaja iznosio je bazalni metabolizam —11%, slučaj sa tipičnom retinitis pigmentosa i —16%, slučaj sa kompletnim L. M. B. B. sindromom. Reakcije likvora po-

kazale su u jednome slučaju pozitivnu reakciju (Pandy i N. Apelt) i u daljnja 3 slučaja pozitivnu samo reakciju po Pandy-u. Pretraga urina na urobilin, biliverdin, bilirubin i urobilinogen nijesu se pokazale pozitivnima, da bi mogli u našim slučajevima posumnjati na neko evidentnije oštećenje funkcije hepara.

Izvršene encephalografske pretrage kod ovih slučajeva pokazale su slijedeće nalaze: Kod 18 slučajeva sa tipičnom retinitis pigmentosa encephalografski nalaz bio je pozitivan u smislu nalaza atrofije diencephalona, gornjega konveksiteta mozga i frontalnoga dijela mozga kod 12 slučajeva i atrofije diencephalona kod 6 slučajeva, dok je u 2 slučaja L. M. B. B. sindroma jednoč postojala lagana atrofija diencephalona, a u drugome slučaju inkompletnog L. M. B. B. sindroma bila je ustanovljena atrofija diencephalona i frontalnoga dijela mozga. Zatim je u slučaju atipične centralne punktirane retinitis pigmentosa također encephalografski nalaz bio pozitivan u smislu frontalno - mesencefalične atrofije, kao i u slučaju infantilne tapeto - retinalne ambliopije oba oka, gdje je još klinički bio vidljiv hydrocephalus. Prema tome u svih ovih 22 slučaja sa tipičnom i atipičnom retinitis pigmentosa encephalografski nalaz dao nam je važne nalaze u smislu patološkoga procesa u mozgu bilo u području diencephalona, gornjega konveksiteta velikoga mozga i frontalnoga dijela mozga. Radi ovih nalaza u mozgu, retinitis pigmentosa već je po nama okarakterisana kao jedno sistematsko obolenje, gdje se radi o jednome cerebro-retinalnome sindromu, te bi se prema tome i sam naziv retinitis pigmentosa morao promijeniti. U tome smislu se predlaže, da se ova bolest nazove sa »degeneratio cerebro-retinalis pigmentosa«, te bi prema tome ovaj novi diagnostički naziv pravilno nosio oznake patološkoga procesa kod ovoga oboljenja. Nadalje je u našim slučajevima još nađeno oslabljenje sluha t. j. surditas kod 5 slučajeva, kao i depresivno-melanholično stanje kod 4 slučajeva.

Vršena terapija u našim slučajevima pigm. ret. bila je izvođena na nekoliko načina. Nakon pregleda o terapiji, što je dosada bilo učinjeno pri liječenju slučajeva sa retinitis pigmentosa, prelazi se na vlastita iskustva kod obavljene terapije u 44 slučaja sa tipičnom retinitis pigmentosa. Ta naša terapija bila je izvađana na slijedeće načine:

- 1) Terapija sa menformon-folliculin injekcijama.
- 2) Terapija sa acetylcholin-apelagrin injekcijama.
- 3) Terapija sa apelagrin-oleum jecoris injekcijama.
- 4) Subkonjunktivalna i subkutana implantacija konservirane placente.
- 5) Retrobulbarna implantacija konservirane placente i konserviranoga mozga sa kadavera.
- 6) Implantacija konservirane placente u prednju komoru oka i subkutano.

Terapija sa menformon-folliculin injekcijama bila je primjenjena kod 7 bolesnika, te je kod 3 slučajeva došlo do laganoga pobolj-

šanja vida i vidnoga polja na oba oka u 1 slučaju, zatim do poboljšanja vida samo na jednome oku u jednome slučaju, dok u preostala 3 slučaja nalaz je ostao isti i bez terapijskoga rezultata. Primjenjene acetylcholin-apelagrin injekcije u 2 slučaja nijesu dale nikakvoga rezultata. Terapija sa apelagrin-oleum jecoris intramuskul. injekcijama primjenjena kod 11 slučajeva dala je samo u 3 slučaja poboljšanje vida i to u jednome slučaju na oba oka, a u dva slučaja samo na jednome oku, dok u 8 slučajeva nije došlo do poboljšanja.

Sa subkonjunktivalnom implantacijom konzervirane placente liječeno je 5 slučajeva, te je kod 2 slučaja došlo do laganog poboljšanja vida i vidnoga polja, a u 3 slučaja stanje je ostalo nepromijenjeno. Pri retrobulbarnoj implantaciji placente u 2 slučaja nije došlo do poboljšanja, a kod retrobulbarne implantacije konzervirane bijele mozgovne substance došlo je u jednome slučaju do znatnoga poboljšanja vida na jednome oku (od 2/60 na 6/18), a vidno se polje proširilo za 25°. U drugome liječenom slučaju na ovaj način također je nastupilo poboljšanje vida i vidnoga polja na oba oka.

Implantacija konzervirane placente u prednju komoru sa subkutanom implantacijom na koži noge bila je primjenjena kod 15 slučajeva, te je kod 7 slučajeva nastupilo binokularno poboljšanje vida i vidnoga polja, dok kod ostalih 8 slučajeva ova terapija nije dala poboljšanja. U svim ovim slučajevima gdje je nastupilo poboljšanje vida, adaptacija je također bila nešto pojačana. Kao što je već spomenuto bilo, implantacija konzervirane placente u prednju komoru oka dala je najbolje terapijske rezultate, a zatim se isto tako može da naslućuje dobar uspjeh od retrobulbarne implantacije konzerviranog mozga sa lješa. Svakako je ovdje od značajne uloge bio način implantacije, t. j. sa kojim se implantacionim načinom došlo do intenzivnijeg djelovanja na patološki proces retine, a time i do bolje reparacije takvoga procesa. U našim prijašnjim opažanjima u ovome smislu, bilo je naglašeno, da je operativno stavljanje implantata u neposrednu blizinu samoga patološkoga procesa od velike važnosti, te je pri tome i bilo primjećeno da su terapijski rezultati slijedeći ovaj princip terapijsko-operativni bili znatno bolji od ostalih. Došavši do spoznaje, a na temelju naših nalaza, kao što je već naglašeno bilo, da je retinitis pigmentosa samo jedan simptom cerebretinalnoga obolenja, mi ćemo naročitu važnost da posvetimo retrobulbarnim implantacijama konzervirane bijele mozgovne substance, za koji terapijski način smatramo, da će vjerovatno da bude u svojoj efikasnosti kod slučajeva sa retinitis pigm. ekvivalentan implantaciji konzervirane placente u prednju komoru oka ili možda još i efikasniji. Već je u svojim eksperimentalnim radovima Henschen otkrio i dokazao, da organski autolysati mogu specifičnu stimulaciju na tkiva da izvršavaju. Tako je ustanovio da samljevena supstanca mozga ima atraktivno djelovanje na rubu amputiranog živca, dok samljevena supstanca od hepara i liena te osebina nijesu u eksperimentu pokazale. Pokraj ovih učinjenih konstatacija u pogledu retrobulbarne implantacije konzervirane bijele mozgovne sub-

stance, mi ćemo još da naglasimo i da spomenemo naše terapijske rezultate opažane kod slučajeva sa atrophia papillae nervi optici različite etiologije. U toku 1947—1949 god. bilo je ukupno liječeno 25 slučajeva sa retrobulbarnom implantacijom konzerviranoga mozga sa lješa, među kojima je bila u 9 slučajeva luetična etiologija, u po 2 slučaja postraumatska i hereditarna i u 11 slučajeva nepoznata geneza. Kod 15 slučajeva liječenih na ovaj spomenuti način došlo je do poboljšanja vida, a u 3 slučaja i do vidljivog proširenja vidnog polja. Tako i ovi naši rezultati, dobiveni kod slučajeva sa atrophia nervi optici različite etiologije govore jasno o efikasnosti terapije sa retrobulbarnom implantacijom konzerviranoga mozga sa lješa. Naša se ispitivanja obavljaju u ovome smislu i nadalje kod liječenih slučajeva kod retinitis pigmentosa, te i teoretske pretpostavke akcije djelovanja sastojale bi se u glavnome u jednome hyperemizirajućem agensu kod aktivne terapije i specifičnome stimulativnome faktoru, koji najviše dolazi do izražaja u ovim dvama načinima tkivne terapije. Tako pri implantaciji konzervirane placente u prednju komoru oka dolazi do resorpcije implantiranoga tkiva u unutrašnjost oka i suspenzije djelotvornih substanca (hormoni, acetylcholin, histamin) u humoru-aqueus-u oka sa daljnjim djelovanjem sve do u područje retinalnih krvnih sudova. U slučajevima ret. pigm. gdje je bila placenta implantirana u prednju komoru oka mogla se je opažati ne samo aktivna hyperemizacija papilarnih krvnih sudova, nego isto manje ili više izražena tvorba novih kapilarnih sudova na samoj papili vidnoga živca i u neposrednome području oko papile. S time je s naše strane postavljena jedna klinička potvrda o biokemijskome dejstvu nakon implantacije konzervirane placente u prednju komoru oka, gdje faktor za tvorbu novih kapilara i hiperemije pripada histaminu (Čavka, Poštić), a gdje isto tako i acetylcholin postajući slobodan iz implantiranoga tkiva placente i mozga izvršava svoje djelovanje u smislu dilatacije papilo-retinalnih arterija i hiperemizacije patološki promijenjenoga tkiva retine, kao i aktiviranja ostaloga acetylcholina iz ćelija tkiva oka.

Tkivna terapija po Filatovu, koja je u zadnje vrijeme doživila opadanje interesa oftalmologa u terapijskim poduhvatima kod raznih afekcija oka, potrebno je pri tome da naglasimo, da u ovim izloženim našim načinima primjene tkivne terapije postoji donekle terapijska premoć prema ostalim načinima terapije kod slučajeva sa retinitis pigmentosa i kako je to s naše strane bilo opažano. Prema tome ovi spomenuti implantacioni terapijski načini predstavljaju barem za sada po našim rezultatima najjače terapijsko sredstvo kod slučajeva sa retinitis pigmentosa i gdje pri tome sigurno dolazi do reparatornih pojava u neuroepitelu, ganglijskim stanicama i nervnim vlakancima retine, i to prvenstveno samo u onim slučajevima, gdje je još proces atrofije nije sasvim ispoljio, nego se nalazi u svojem incipientnome stadiju.

V. Cavka: Retinitis pigmentosa:

S U M M A R Y

In studying the cases with typical and atypical pigmentary degeneration of the retina we strived to analyse in the clinical material all ophtalmoscopic and ocular changes together with other somatic variations in these cases. We discovered thus some very rare forms of the clinical family of the retinitis pigmentosa which we are citing below.

One case (T. K., aged 17 years, from Subotica, 1953) was concerned with a central type of the pigmentary retinitis with subsequest pointed pigmental changes in the region of the central macula on both eyes; the points were rather more pronounced on the right eye. Vision was the right 6/23, and to the left 6/9. Other clinical findings were negative in this case with the exception of the encephalographical ones which showed an enlargement of the right lateral ventricle, of the subarachnoidal spaces and of the cistern of the chiasma. In the fronto-parietal part of the brain there were two calcified focuses. From this positive encephalographical finding it followed that this was a case of common cerebro-retinal affection. Besides a case of a typical retinitis punctata albescens there were two other cases: first there was a fundus albipunctatus cum hemeralopia of a central type with variations in the macula, and second, a fundus albipunctatus cum hemeralopia of an extra-central and peripheral type. The patient with the fundus albipunctatus of the central type was C. K. aged 25 years, of Belgrade (1953), whom had little whitish points in the region of the central macula in the retina of both eyes, while the other part of the fundus was normal. The vision and its field of both eyes was normal, but the adaptation had diminished. The eye disease was stationary for 2 years and the heredity was dominant. The case with the peripheral and extra-central type of the fundus albipunctatus cum hemeralopia (D. J. aged 21 years, from Karlovac, 1953) showed little pointed and white alterations in the retina on the whole fundus of both eyes with the exception of the region of the macula. The vision was 6/9 for both eyes; the visual field was normal and the primary adaptation weaker than the secondary one. It was alleged that in the family a brother and a sister were suffering from the same disease. The affection had lasted for more than 10 years, and the actual findings suggest that it is of a stationary character. In one case (M. K., aged 25 years, of Belgrade, 1948) the atrophica gyrata retinae et chorioideae was identified. On both eyes of the patient existed a horizontal nystagmus, a cataracta corticalis posterior, whereas the retina and the choroid showed the typical image of an atrophica gyrata together with atrophica of the papilla of the optic nerve in both eyes with closely tightened arterial blood vessels of the retina. The vision of both eyes was 1/60; the visual field was concentrically narrowed and the adaptation had diminished. Ence-

phalography disclosed a light frontal and occipital atrophy in the brain and in the region of the diencephalon. Among 4 cases of on infantile tapeto — retinal degeneration the encephalographic finding showed in one case (K. M., aged 12 years, of Belgrade, 1953) beside a visible hydrocephalus, a strong dilatation of the lateral and third ventricles; the basic cisterns, too were enlarged. In one case (D. M., 35 years old, of Pojata, 1952) of a bilateral retinitis pigmentosa there was on both eyes a cystoid degeneration of the macula, so that a cavity originated in the right eye, accompanied by a shrinking of all retinal layers, with the exception of the pigmental one. As for the mono-ocular retinitis pigmentosa there was one case only (R. P. 53 years old, of Novi Pazar, 1947). Here the right eye was completely normal, having the vision of 6/6, but on the left eye there was a severe retinitis pigmentosa together with an amaurosis. The observation continued for 5 years and the finding remained always the same; the sero-reactions for the lues were negative.

In our whole pathological material of the typical and atypical pigmentary retinitis covering the years 1944—1953, 59 were treated, of which 41 men and 18 women, the male patients prevailing. Taking into account the fact that during this period altogether 63.279 new patients were examined, the pigmentary retinitis accounts for 0,9%. As for the age of the patients, 10 of them were from 1 to 10 years, 12 from 10—20, 16 from 20—30, 4 from 30—40, 11 from 40 to 50, 5 from 50—60, one patient being more than 60 years old. As regards the heredity, it could be established — for want of exact information in 9 cases only, were it was dominant. The visual function was in all these cases more or less impaired: in 10 cases the vision was from 2 to 6 metres; in 34 cases it was the vision from 0,5/60 till 6/60; in cases it was from 6/60 till 6/18, and in 7 cases from 6/18 till 6/6. The field of vision showed concentrical contractions of different degree, and the primary and secondary adaptations were, as a rule, diminished.

As regards other ocular symptoms, there were three cases of bilateral horizontal nystagmus, furthermore one case of high myopia, two cases of convergent strabismus, one case of divergent strabismus, three cases of opacitates c. vitrei, two of an bilateral cataracta corticalis posterior, six cases of initial or total cataract by patients between 45 and 65 years, one case of complicated cataract and ablatio retinae, two of simplex glancoma.

From the total number of our 59 patients there were:

45 cases of the typical retinitis pigmentosa

I case of the binocular retinitis pigmentosa of the central type

2 cases of the retinitis pigmentosa sine pigmento

I case of the retinitis punctata albescens

I case of fundus albipunctatus cum hemeralopia of the central type

I case of fundus albipunctatus cum hemeralopia of the periphERIC type

I case of atrophIA gyrata retinae et chorioideae

I case of a binocular cystoidal degeneration of the macula by a binocular retinitis pigmentosa

I case of an incomplete LMBB syndrome

I case of a complete LMBB syndrome

Together with the study of cases of pigmentary retinitis by clinical symptomatology, our efforts aimed at establishing methods for an ulterior examination of the etiology of this disease. At the same time, with other clinical and laboratory examinations, we turned our attention to the basic metabolism, to the function of the kidneys, to the reaction in the cerebro-spinal liquor and to the encephalographic findings. As to the basic metabolism, it was found that of 20 examined cases it was normal in 5 cases; in 13 cases it showed the values from + 1% till + 7%; in 2 cases of the typical retinitis pigmentosa it showed the values — 11%, whereas the case of the complete LMBB syndrome showed — 16%. The liquor reactions showed in one case a positive reaction Pandy and N. Apelt, and in three other cases a positive reaction after Pandy alone. The urine examination concerning the urobiline, the biliverdine, the bilirubine and the urobilinogene were not positive enough to suggest deterioration of the hepar functions in our cases.

Encephalographic examinations showed the following findings: in 18 cases of the typical pigmentary retinitis the examination was positive concerning and atrophy of the diencephalon, a superior convexity of the brain and of its frontal part in 12 cases; in 6 cases there was an atrophy of the diencephalon. As for the two cases of LMBB syndrome an atrophy of the diencephalon existed there previously; in the second case of the incomplete LMBB syndrome, the atrophy of the diencephalon was found to be aggravated by an atrophy of the central part of the brain. In the same case of the atypical and central retinitis pigmentosa punctata, the findings were positive as for the frontal and mesencephalic atrophy, just as and in the case of the infantile and tapeto-retinal degeneration on both eyes where the hydrocephalus was clinically still visible. Thus in all these 22 cases of the typical and atypical pigmentary retinitis, encephalographic examination yielded important findings regarding the pathological process in the brain, in the diencephalic region, in the superior convexity of the great brain and in the frontal part of the brain. It is on account of these findings in the brain that we characterized the pigmentary retinitis as a systematical affection concerned with a cerebro-retinal syndrome, so that it might be necessary to change even the name of the pigmentary retinitis. One may suggest for this disease the name of »Degeneratio cerebro-retinalis pigmentosa«, and this new term would exactly bear the indications of the pathological process of the disease in the retina and in the brain.

In our cases we met furthermore with instances of hearing, i. e. surditas, in 5 cases, and a state of melancholical depression in 4 cases.

In 45 cases of pigmentary retinitis a therapy of several kinds was tried differing from the current methods used in the treatment of the retinitis pigmentosa. Our therapy took the following forms:

- 1) menformon-folliculine injections
- 2) acetyl-holine, apelargrine injections
- 3) apelargrine-oleum jecoris injections
- 4) the subconjunctival and subcutaneous implantation of the preserved placenta
- 5) the retro-bulbary implantation of preserved placenta and brain of a corpse.
- 6) the implantation of the preserved placenta in the anterior chamber of the eye and subcutaneously.

The therapy with menformon-folliculine injections was applied to 7 patients. In 3 cases there was a slight improvement of vision and of visual field, in one case of both eyes. In one case there was an amelioration of vision of one eye; in the other 3 cases there were no therapeutic results. The application of acetilholine-apelargrine injections in two cases did not produce any results. The therapy by an intramuscular injection of apelargrine-oleum jecoris was applied in 11 cases and brought an improvement of vision only in 3 cases: in one case of both eyes, in cases of one eye, whereas in the remaining 8 cases there were no changes.

Five cases were treated by the subconjunctival implantation of the placenta. In 2 cases there was a weak amelioration of vision and of visual field, but in the other 3 cases the situation remained unchanged. With the retro-bulbary implantation of the placenta, which was applied in 2 cases, no amelioration was obtained, but with the implantation of the white substance from preserved brain there was a substantial improvement of vision in one case — from 2/60 to 6/18 — whereas the visual field broadened as much as 25°. In another case, applying the same therapy, an improvement of vision and of the visual field of both eyes took place.

The implantation of the preserved placenta in the anterior chamber of the eye together with a subcutaneous implantation on the legskin took place in 15 cases. In 7 cases a binocular amelioration of vision and of the visual field was observed, whereas in 8 cases no improvement was marked. In all the cases where the amelioration of the vision took place, the adaptation was a little strengthened too.

As seen, it was the implantation of the preserved placenta in the chamber anterior the eye which produced the best therapeutic results; one can foreshadow good results regarding the retro-bulbary implantation of the preserved brain from a corpse too. An important part was played here by the kind of implantation, i. e.

by that kind of implantation which exercised an internal action on the pathological process of the retina and thus on the reparation of a certain process. Our previous observations on this point emphasized that the operative insertion of the implanted matter in the very vicinity of the pathological process was of the greatest importance, and we stated that by following this therapeutical principle much better therapeutical results were obtained than by other proceedings. By concluding, on the basis of our findings, that the pigmentary retinitis was only a symptom of a cerebro-retinal affection, we underlined the special importance of retro-bulbary implantation of the white substance of the brain, which therapeutical method may well prove — regarding its efficacy in the cases of the pigmentary retinitis — an equivalent to the implantation of the preserved placenta into the chamber anterior of the eye. Henschel discovered and proved by his experimental works that organical autolysates are able to exercise a specific stimulation on the tissues. He proved that the milled substance of the brain exercised an attractive action on the edge of an amputated nerve, whereas the milled substances of kidney and of spleen did not show that characteristic during the test. Besides these statements concerning the retro-bulbary implantation of the white substance of a preserved brain, we would like to mention our therapeutic results obtained in the cases of atrophy of the papilla of the optical nerve of different etiology.

During the years 1947—1949, 25 cases were treated by the retro-bulbary implantation of the preserved brain from a corpse. Among these cases there were 9 cases of luetic etiology, two cases - twice - post - traumatical and hereditary, and 11 cases of an unknown genesis. In 15 cases treated in this way, an improvement in vision was observed and in 3 cases the visual field was visibly broadened. Our results obtained in the case of atrophy of the optical nerve of different etiology thus clearly proved the efficacy of therapy using the retro-bulbary implantation of the preserved brain from a corpse. We continue our examinations in this direction by treating the cases of the retinitis pigmentosa. The theoretical suppositions about the efficacy of the action exist probably principally in an hyperaemizing on the tissue-therapy and in a special and stimulative factor which manifests itself seemingly best in these two ways of tissue-therapy. Through the implantation of the preserved placenta in the chamber ant. of the eye a resorption of the implanted tissue takes place in the inner part of the eye together with a suspension of active substances (the hormones, acetylcholine, histamine) in the aqueous humour of the eye, coupled by an ulterior penetration and action in the region of the retinal blood vessels. In the cases of the pigmentary retinitis where the placenta had been implanted in the anterior chamber of the eye, not only an active hyperaemia of the papillary blood vessels was observed but even a more or less accentuated formation of new papillary vessels

on the papilla of the optical nerve and in the region round the papilla. We thus brought a clinical confirmation regarding the biochemical activity after an implantation of the preserved placenta in the chamber ant. of the eye, in which the factor producing the hyperaemia and the new capillaries belongs to the histamine (Čavka, Postić) and where the acetylcholine, making itself free out of the implanted tissue of the placenta and the brain, exercised its activity by dilating the papillas of the retinal arteries and by hyperaemizing the tissue of the pathologically changed retina.

Filatow's tissue-therapy has lost some ground with ophthalmologists lately concerning therapeutical interventions in different affections of the eye. We think it necessary to underline that in the ways of application of the tissue-therapy, as set out above, there even seem to be certain therapeutical advantages over other kinds of treatment in the cases of pigmentary retinitis as observed by us. The kind of implantation mentioned by us represents, at least for the moment being, about best therapeutic means in cases of pigmentary retinitis, as there surely originate some reparatory formations in the neuro-epithels, in the ganglionic cells and in the nervous fibres of a diseased retina, of course only in the cases where the process of atrophy is still in the initial stage.

V. Čavka: Retinitis pigmentosa.

RÉSUMÉ

Dans l'étude des cas à rétinite pigmentaire typique et atypique, nos efforts étaient fait dans la direction d'analyser dans le matériel clinique tous les changements oculaires et ophtalmoscopiques, de même que les autres changements somatiques de ces cas. Nous réussîmes ainsi à découvrir quelques formes très rares de la famille clinique de la rétinite pigmentaire: nous allons citer ici ces nos observations.

Dans un cas (T. K., âgée de 17 ans, de Subotica, de 1953) il s'agissait du type central de la rétinite pigmentaire dans lequel s'ensuivirent des changements pigmentaires à points à la région de la macule centrale sur les deux yeux. Les points pigmenteux étaient un peu plus intensifs sur l'oeil droit. La vision à droite était de 6/24 et celle de gauche de 6/9. Les autres données cliniques étaient négatives dans ce cas, sauf les données encéphalographiques montrant l'élargissement du ventricule latéral droit, de la région subarachnoïdale et de la citerne du chiasme. Dans la partie frontale pariétale du cerveau on trouva deux foyers calcifiés. Il s'ensuit de ces données encéphalographiques positives qu'il s'agissait d'une affection commune cérébro-rétinale. Auprès d'un cas de rétinite punctata albescens typique, il y avait deux autres cas: dans un cas il s'agissait du »fundus albipunctatus cum hemeralopia« d'un type central, c'est à dire avec des changements de la macule centrale, et

dans l'autre cas c'était le même fundus albipunctatus cum hemeralopia d'un type extra-central et périphérique.

Dans le cas du fundus albipunctatus à type central, il s'agissait d'une patiente C. K., âgée de 25 ans de Belgrade, de 1953, chez laquelle il y avait dans la région de la macule centrale des deux yeux des minces points blanchâtres dans la rétine, pendant que l'autre partie du fundus était normale. La vision et le champ visuel des deux yeux étaient normaux, mais l'adaptation était diminuée. L'affection des yeux était stationnaire déjà pendant deux ans, l'hérédité étant dominante. Le cas avec le type périphérique et extra-central du fundus albipunctatus cum hemeralopia (D. J. âgé de 21 an, de Karlovac, de 1953) montrait des changements blancs en points dans la rétine sur tout le fundus des deux yeux, sauf dans la région de la macule centrale. La vision des deux yeux était de 6/9, le champ visuel étant normal et l'adaptation primaire plus faible que la secondaire. Dans la famille, le frère et la soeur auraient été atteints de la même affection. La maladie durait déjà plus de dix ans, et quant aux données actuelles on peut considérer la maladie comme stationnaire. Dans un cas (M. K. âgée de 25 ans, de Belgrade, de 1948) on constata l'atrophie gyrata retinae et chorioideae. Sur les deux yeux de cette malade il y avait un nystagmus horizontal et une cataracte corticalis posterior, pendant que la rétine et la chorioidea montraient l'image typique de l'atrophie gyrata avec l'atrophie de la papille du nerve optique des deux yeux et les vaisseaux sanguins artériels et rétinaux fort rétrécis. La vision des deux yeux était de 1/60; le champ visuel était bien rétréci d'une façon concentrique; l'adaptation se trouvait diminuée. Par l'encéphalographie on constata dans ce cas une légère atrophie frontale et occipitale dans le cerveau ainsi que dans la région du mésencéphalon. Parmi quatre cas de dégénération tapeto-rétinale infantile, chez un cas (K. M., âgé de 12 ans, de Belgrade, de 1953) les données encéphalographiques montraient, à côté d'un hydrocéphalus visible, un élargissement fort des ventricules latéraux et du troisième ventricule; les citernes basiques étaient élargies de même. Dans un cas (M. M., âgé de 35, ans, de Pojata, de 1952) de rétinite bilatérale pigmentaire, il y avait sur les deux yeux une dégénération cystoïde de la macule centrale, et il s'en ensuivit dans l'oeil droit un creux accompagné d'un dépérissement de toutes les couches de rétine sauf de celle pigmentaire. Quant à la rétinite pigmentaire mono-oculaire il a avait un cas (R. P., âgé de 53 ans, de Novi Pazar, de 1947) où l'oeil droit était tout à fait normal avec la vision 6/6, pendant que l'oeil gauche montrait une rétinite pigmentaire grave avec une amaurose. Il se trouvait sous observation pendant cinq années, mais les données restèrent toujours les mêmes: la séro-réaction pour luës était négative. Dans notre entier matériel pathologique de la rétinite pigmentaire typique et atypique, allant de 1944 jusqu'à 1953, on traita en tout 59 cas, dont 41 hommes et 18 femmes, et qui indique que les patient mâles ont les dessus. Si l'on

prend en calculation que, pendant la même période, on examina en tout 63.279 patient neufs, on voit que le pourcentage de la rétinite pigmentaire n'est que de 0,9‰. Quant à leur âge, 10 patients étaient âgés jusqu'à 10 ans, 12 avaient l'âge entre 10 et 20 ans, 16 entre 20 et 30 ans, 4 entre 30 et 40 ans, 11 entre 40 et 50 ans, 5 entre 50 et 60 ans, pendant qu'un patient était entre 60 et 70 ans. Quant à l'hérédité, on ne la put constater, à cause des informations insuffisantes que dans 9 cas où hérédité était dominante. La fonction visuelle était dans tous ces cas plus ou moins gâtae: dans 10 cas les sens de lumière était de 2 jusqu'à 6 mètres; dans 34 cas la vision était de 0.5/60 jusqu'à 6/60. Dans 4 cas elle était de 6/60 jusqu'à 6/18, pendant que dans 7 cas elle était de 6/18 jusqu'à 6/6. Le champ visuel montrait aussi des rétrécissements concentriques de puissance diverse; l'adaptation primaire et secondaire était en règle diminuée.

Quant aux autres symptômes oculaires, on constata dans nos cas trois fois un nystagmus horizontal ambilatéral, un cas de myopie, deux cas de strabisme convergent, un cas de strabisme divergent, trois cas de »opacitates dé vitrei«, deux cas de cataracte ambilateralé corticalis posterior et 2 cas de glaucome simple, six cas de caracate initiale ou totale chez les patients entre 45 et 65 ans, un cas de cataracte compliquée et un cas de l'ablation retinae.

De tous nos 59 patients il y était:

- 45 cas de rétinite pigmentaire typique
 - 1 cas de rétinite pigmentaire binoculaire du type central
 - 2 cas de rétinite pigmentaire sine pigmento
 - 1 cas de rétinite punctata albescens
 - 1 cas de fundus albipunctata cum hemeralophia du type central
 - 1 cas de fundus albipunctata cum hemeralophia du type périphérique
 - 1 cas d'atrophia gyrata retinae et chorioideae
 - 1 cas de dégénération cystoïde binoculaire de la macule, compliquée rétinite pigmentaire binoculaire
 - 1 cas de syndrome LMBB incomplet
 - 1 cas de syndrome LMBB complet.

Ensemble avec l'étude des cas de rétinite pigmentaire par la symptomatologie clinique, nous essayâmes d'établir des méthodes pour l'examination ultérieure de l'étiologie de cette affection. Avec les autres examinations cliniques et de laboratoire, on tourna l'attention sur le métabolisme basique, sur la fonction hépatique, sur la réaction dans la liqueur cérébro-spinale, ainsi que sur les données encéphalographiques. Quant au métabolisme basique, on trouva dans 20 cas études, il était normal dans 5 cas; dans 13 cas de la rétinite pigmentaire typique, ce métabolisme montrait — 11%, pendant que le cas de syndrome LMBB complet était de — 16%. Des réactions à la liqueur montrèrent dans un cas la réaction positive Pandy et N. Appelt, et dans trois autres cas une réaction positive

d'après Pandy seul. L'examination de l'urine quant à l'urobiline, biliverdine, bilirubine et urobilinogène ne se montrèrent pas positives pour faire penser dans nos cas à quelque détérioration des fonctions du foie.

Des examinations encéphalographique montrèrent des données suivantes chez ces cas: dans 18 cas de rétinite pigmentaire typique, l'examination était positive quant à l'atrophie du diencéphalon, la convexité supérieure du cerveau et de sa partie frontale chez 12 cas; chez 6 cas il y avait l'atrophie du diencéphalon; quant aux deux cas de syndrome LMBB, il y avait auparavant l'atrophie du diencéphalon, dans le deuxième cas du syndrome LMBB incomplet ou trouva l'atrophie du diencéphalon couplée de celle de la partie frontale du cerveau. Dans le cas de la rétinite pigmentaire atypique et pointillée de façon centrale, les données étaient positives quant à l'atrophie frontale et mésencéphalique et dans le cas de la dégénération infantile tapeto rétinale sur les deux yeux où le hydrocéphalus était encore cliniquement visible. Ainsi dans tous ces 22 cas de rétinite pigmentaire typique, l'examination encéphalographique nous offrit des données importantes, quant au processus pathologique, dans le cerveau, dans la région mésencéphalique et dans la convexité supérieure du grand cerveau ainsi que de la partie frontale du cerveau. A cause de ces trouvées dans le cerveau, nous avons déjà caractérisé la rétinite pigmentaire comme une affection systématique où il est question d'un syndrome cérébro-rétinal, de la façon qu'il faudrait même changer le nom de la rétinite pigmentaire. On pourrait proposer pour cette maladie le nom de »dégénération pigmentaire cérébro-rétinale«. Cette nouvelle appellation diagnostique porterait ainsi exactement les indices du processus pathologique de l'affection dans la rétine comme dans le cerveau.

On trouva encore dans nos cas l'affaiblissement de l'ouïe, c'est à dire la surdité, dans 5 cas, ainsi qu'un état de dépression mélancolique dans 4 cas.

On fit la thérapie dans nos cas de rétinite pigmentaire de plusieurs manières. Après avoir passé en revue la thérapie usée jusqu'à ce jour pour guérir les cas de rétinite pigmentaire, on passe à ses propres expériences avec la thérapie usée dans les 44 cas de la rétinite pigmentaire typique. Notre thérapie prenait des formes suivantes:

- 1) La thérapie aux injections de menformon-folliculine
- 2) La thérapie aux injections d'acétylcholine-apelagrine
- 3) La thérapie aux injections d'apelagrine-oleum jecoris
- 4) L'implantation subconjonctivale et subcutanée de la placenta conservée
- 5) L'implantation retro-bulbaire de la placenta conservée et du cerveau d'un cadavre
- 6) L'implantation de la placenta conservée dans la chambre antérieure de l'oeil et de façon subcutanée.

La thérapie aux injections de menformon-folliculine fut appliquée à 7 patients. Dans 3 cas il se produisit une légère amélioration

de la vue et du champ visuel, dans un cas sur les deux yeux; dans un cas il y eut l'amélioration de vue d'un oeil seul, pendant que dans les autres 3 cas les données restèrent les mêmes, sans résultat thérapeutique. L'application des injections acétylcholine-apelagrinés dans deux cas ne produisit aucun résultat. La thérapie par l'injection intramusculaire d'apelagrine-oleum jecoris fut appliquée en 11 cas et apporta une amélioration de vue seulement dans 3 cas: dans un cas sur les deux yeux, dans deux cas sur un oeil, pendant que dans 8 cas il n'en sortit aucune amélioration.

On fit l'implantation subconjonctivale de la placenta dans 5 cas: dans 2 cas il y eut une faible amélioration de la vue et du champ visuel, et dans les 3 autres cas la situation resta inchangée. Lors de l'implantation retro-bulbaire de la placenta, dans deux cas, il n'y eut aucune amélioration; mais lors de l'implantation de la substance blanche de cerveau conservé il y eut dans un cas une amélioration sensible de la vue sur un oeil dans un cas (de 2/60 jusqu'à 6/18), pendant que le champ visuel s'élargit à 25°. Dans un autre cas, en appliquant la même thérapie, une amélioration de la vue et du champ visuel sur les deux yeux s'ensuivit.

On appliqua l'implantation de la placenta conservée dans la chambre antérieure de l'oeil avec l'implantation subcutanée sur la peau de la jambe 15 fois. Dans 7 cas il s'ensuivit une amélioration binoculaire de la vue et du champ visuel, pendant que dans 8 cas cette thérapie n'apporta pas d'amélioration. Dans tous les cas où l'on constata l'amélioration de la vue, l'adaptation se trouva aussi quelque peu raffermie.

Comme on l'a vu, c'est l'implantation de la placenta conservée dans la chambre antérieure de l'oeil qui donna les meilleurs résultats thérapeutiques; on peut de même présager des bons résultats concernant l'implantation retro-bulbaire du cerveau conservé d'un cadavre. Un rôle important y joua le mode d'implantation, c'est à dire cette forme d'implantation qui exerça une action intensive sur le processus pathologique de la rétine et par conséquent sur la réparation de la rétine et par conséquent sur la réparation d'un certain processus. Nos observations antérieures dans ce sens accentuaient que la mise opératoire de la matière implantée dans le voisinage proche du processus pathologique est de la plus grande importance, et nous y constatâmes qu'en suivant ce principe thérapeutique et opératoire on obtint des résultats thérapeutiques de beaucoup meilleurs que dans les autres cas. En arrivant — à la base de nos données — à la connaissance que la rétinite pigmentaire n'est qu'un symptôme d'une affection cérébro-rétinale, nous soulignerons l'importance spéciale de l'implantation retro-bulbaire de la substance cérébrale blanche, car nous croyons que cette méthode thérapeutique sera probablement quant à son efficacité pour les cas de rétinite pig-

mentaire, équivalente à l'implantation de la placenta conservée dans la chambre antérieure de l'oeil. C'est Henschen qui découvrit et prouva dans ses travaux expérimentaux que des autolysats organiques peuvent exercer une stimulation spécifique sur les tissus. Il constata que la substance moulue du cerveau exerçait une action attractive sur la marge du nerf amputé, pendant que la substance moulue du foie et de la rate ne montrait pas cette caractéristique pendant l'expérimentation. A côté de ces constatations faites quant à l'implantation retro-bulbaire de la substance blanche de cerveau conservée, nous aimerions à mentionner nos résultats thérapeutiques dans les cas de l'atrophie de la papille du nerf optique d'étiologie diverse.

Au cours des années 1947 jusqu'à 1949 on traita en tout 25 cas par l'implantation retro-bulbaire du cerveau conservé de cadavre. Parmi ces cas il y en avait 9 d'étiologie luétique, deux cas — par deux fois — post traumatiques et héréditaires, et 11 cas de génèse inconnue. Pour les 15 cas traités de cette façon, on constata une amélioration de la vue, et pour 3 cas on trouva un élargissement visible du champ visuel. Ainsi nos résultats obtenus dans les cas d'atrophie du nerf optique d'étiologie diverse attestent d'une façon claire l'efficacité d'une thérapie par l'implantation retro-bulbaire du cerveau de cadavre conservé. Nous poursuivons nos examinations dans ce sens en traitant les cas de la rétinite pigmentaire; les suppositions théoriques sur l'efficacité de l'action consisteraient principalement dans un aget hyperémisant après de la thérapie tissulaire, ainsi que dans un facteur spécial et stimulatif qui semble à se manifester le mieux dans ces deux façons de thérapie tissulaire. A l'implantation de la placenta conservée dans la chambre antérieure de l'oeil, il se produit une résorption du tissu implanté dans l'intérieur de l'oeil, ainsi qu'une suspension des substances actives (hormones, acétylcholine, histamine) dans l'humeur aqueuse de l'oeil, accompagnée d'une pénétration et action ultérieures jusque dans la région des vaisseaux sanguins rétinaux. Dans les cas de la rétinite pigmentaire au la placenta fut implantée dans la chambre antérieure de l'oeil, on aperçut non seulement une hyperémisation active ds vaisseaux sanguins papillaires, mais encore une formation plus ou moins accentuée des vaisseaux papillaires nouveaux sur la papille du nerf optique et dans la région même autour de la papille. Nous apportâmes ainsi une confirmation clinique quant à l'activité bio-chimique après une implantation de la placenta conservée dans la chambre antérieure de l'oeil, où le facteur produisant des capillaires nouveaux et l'hyperémie appartient à l'histamine (Čavka, Postić) et où, de même, l'acétylcholine, se libérant du tissu implanté de la placenta et du cerveau, exerça son activité en dilatant les papilles des artères rétinales et en hyperémisant le tissu de la rétine pathologiquement changé.

La thérapie tissulaire d'après Filatov a perdu, ces derniers temps, quelque peu de son intérêt parmi les ophtamologues quant

aux interventions thérapeutiques dans les affections diverses de l'oeil. Nous croyons qu'il est nécessaire de souligner que dans les manières d'application de la thérapie tissulaire, comme nous les avons exposées, il existe presque un avantage thérapeutique sur les autres modes de thérapie dans les cas de rétinite pigmentaire, comme nous les avons observés. Les façons thérapeutiques d'implantation que nous avons mentionnées représenteraient donc, au moins pour le moment, le moyen thérapeutique le plus fort pour les cas de rétinite pigmentaire, car à coup sûr des formations réparatoire y prennent naissance dans le neuro-épithèle, dans des cellules ganglionnaires et dans les fibres nerveuses de la rétine affectée; bien entendu toujours dans les cas où le processus d'atrophie n'est pas encore achevé, mais se trouve encore dans sa phase initiale.

V. Čavka: Retinitis pigmentosa:

ZUSAMMENFASSUNG

Beim Studium mit typischen Befunde der Retinitis pigmentosa Fälle, verfolgten unsere Bemühungen das Ziel, im klinischen Material alle ophthalmoskopisch-okulären Veränderungen zu analysieren, gleichsam mit anderen somatischen Veränderungen. So gelang es uns, einige seltene Formen aus der klinischen Familie der Retinitis pigmentosa zu finden. Nachstehend führen wir diese unsere Beobachtung an. Im einem Falle (T. K., 17 Jahre alt, aus Subotica, 1953) handelte es sich um den Zentraltypus der Retinitis pigmentosa, wo in der Gegend der Makula beider Augen punktförmige pigmentäre Veränderungen hervortaten; die Pigmentpunkte waren am rechten Auge etwas intensiver. Die Sehschärfe betrug rechts $6/24$, und links $6/9$. In diesem Falle waren die anderen klinischen Befunde negativ, mit der Ausnahme des encephalographischen Befundes, welcher eine Erweiterung des rechten Lateralventrikels, der subarachnoidalen Räume sowie der Chiasmazistern zeigte. In der frontal-parietalen Teil des Gehirnes befunden sich zwei kalzifizierte Herde. Aus diesem positiven encephalographischen Befund geht hervor, dass es sich um eine gemeinsame cerebro-retinale Erkrankung handelte. Neben einem Fall mit der typischen Retinitis punctata albescens, gab es zwei Fälle wo es sich bei einem Fall um einem »Fundus albipunctatus cum Hemeralopia«, mit zentralem Typus handelte, d. h. mit Veränderungen im Makula, während im anderen Falle ein »Fundus albipunctatus cum Hemeralopia« mit extra-zentralem und periphärem Typus vorlag. Beim Fundus albipunctatus mit zentralem Typus handelte es sich um die Patientin C. K., 25 Jahre alt, aus Beograd, v. 1953, bei der sich in der Gegend der Makula in der Netzhaut kleine weisse Punkte befanden, während der andere Fundusteil normal war. Die Sehschärfe war auf beiden Augen normal, desgleichen das Gesichts-

feld, während die Adaptation vermindert war. Die Augenkrankheit ist schon seit 2 Jahren stationär und die Heredität war dominant. Der Fall mit dem peripherem Typus des Fundus albipunctatus cum Hemeralopia (D. J., 21 Jahre alt, aus Karlovac, v. 1953) zeigte winzige weisse Punkte auf der Netzhaut auf dem ganzen Fundus beider Augen mit Ausnahme der Gegend der Makula. Die Sehschärfe betrug an beiden Augen 6/9, das Gesichtsfeld war normal und die primäre Adaptation war schwächer als die sekundäre. In der Familie erkrankten angeblich ein Bruder und die Schwester an derselben Erkrankung. Die Krankheit dauerte schon über 10 Jahre, so dass man mit Hinsicht auf den jetzigen Befund von einer unprogressiven Erkrankung sprechen konnte. In einem Fall (M. K., 25 Jahre alt, aus Beograd, v. 1948) wurde die Atrophia gyrata Retinae et Chorioideae festgestellt. Bei dieser Patientin bestand ein horizontales Nystagmus und eine Cataracta corticalis posterior an beiden Augen, während Retina und Chorioidea das typische Bild der Atrophia gyrata darstellte, gemeinsam mit der Atrophie der Papille des Sehnerven an beiden Augen mit einer Verengung der arteriellen Blutgefäßen der Netzhaut. Die Sehschärfe war an beiden Augen 1/60, während das Gesichtsfeld konzentrisch sehr verengt und die Adaptation vermindert war. In diesem Falle wurde encephalographisch eine leichte Atrophie frontal und okzipital im Gehirne, sowie in der Gegend des Mesencephalon festgestellt. In einem von der 4 Fällen einer tapetoretinalen infantilen Degeneration (M. K., 12 Jahre alt, aus Beograd, 1953) fand der encephalographische Befund, neben einem klinisch sichtbaren Hydrocephalus, eine starke Erweiterung des Lateralventrikels mit und dritten Ventrikles; die basalen Zisternen waren ebenso erweitert. In weiterem Falle (D. M., 35 J. alt, aus Pojata, 1952) mit bilateralen Retinitis pigmentosa bestand an beiden Augen eine zystoide Degeneration der Makula, so dass im rechten Auge zentral eine Ertiefung bestand begleitet mit einem Schwund der sämtlichen Netzhautschichten. Was die monookuläre pigmentäre Netzhautentzündung betrifft, so gab es im unseren Kranken-Material nur ein Fall (R. P., 53 J. alt, Novi Pazar, 1947), wobei das rechte Auge ganz normal war, mit der Sehschärfe 6/6, während am linken Auge eine schwere Retinitis pigm. mit einer Amaurose bestand. Die Beobachtungsperiode erstreckte sich auf 5 Jahre, wobei der Augen-Befund derselbe blieb. Die Sero-Reaktionen auf Lues waren negativ im diesen Falle.

In unserem ganzen Kranken-Material mit typischen und atypischen pigm. Retinitis und zwar während der Zeit von Jahre 1944 bis J. 1953., waren im ganzen 59 Fälle behandelt, wovon 41 Männer und 18 Frauen, so dass die männlichen Patienten überwiegen. Wenn man dazu in die Rechnung zieht, dass in dieser Zeitperiode insgesamt 63.279 neue Patienten untersucht wurden, so fällt auf die Retinitis pigmentosa Fälle 0.9% ab. Was das Alter der Patienten betrifft, so waren 10 Patienten aus der ersten Lebensdekade, 12 aus der zweiten, 16 aus der dritten, 4 aus der vierten, 11 aus

der fünften, 5 aus der sechsten und ein Patient aus der siebenten Lebensdekade. Was die Heredität betrifft, konnte dieselbe wegen mangelhafter Angaben nur in 9 Fällen bestimmt werden, wobei eine dominante Heredität bestand. Die Sehfunktion war bei allen diesen Fällen mehr oder weniger beschädigt: bei 10 Fällen betrug die Lichtempfindung von 2—6 Metern, bei 34 Fällen war die Sehschärfe von 0.5/60 bis 6/60; bei 4 Fällen war dieselbe v. 6/60 bis 6/18 und bei 7 Fällen von 6/18 bis 6/6. Das Gesichtsfeld zeigte ebenso konzentrische Verengungen verschiedener Stärke, während die primäre und sekundäre Adaptation regelmässig vermindert war.

Von anderen Augensymptomen war bei unseren Fällen ein beiderseitiger horizontaler Nystagmus in 3 Fällen festgestellt, ferner eine starke Kurzsichtigkeit in einem Fall, ein konvergenter Strabismus in 2 Fällen, ein divergenter Strabismus in einem Fall, Opacitates c. vitrei in 3 Fällen, eine Cataracta corticalis posterior beiderseitig in 2 Fällen, Glaucoma simplex in 2 Fällen, eine Cataracta incipiens oder totalis bei 6 Fällen im Alter der Kranken von 45 bis 65 Jahren, ein komplizierter Star und Ablatio retinae je in einem Fall und zwar monokulär.

Von diesen unseren Patienten waren es:

45 Fälle mit typischen Retinitis pigmentosa.

1 Fall mit der binokulären centralen Form der pigm. Retinitis.

2 Fälle pigm. Retinitis sine pigmento.

1 Fall mit Retinitis punctata albescens.

1 Fall mit Fundus albipunctatus cum Hemeralopia vom centralen Typus.

1 Fall mit Fundus albipunctatus cum Hemeralopia vom peripheren Typus.

1 Fall mit Atrophia gyrata Retinae et Chorioideae.

1 Fall Rit. pigm. mit einer zystoiden binokulären Degeneration der Makula.

1 Fall mit einem unvollständigen L. M. B. B. Syndrom.

1 Fall mit einem vollständigen L. M. B. B. Syndrom.

Neben Studium von Fällen mit der pigm. Retinitis in der klinischen Symptomatalogie, wurden unsere Bemühungen darauf gerichtet, um Methoden weiteren Erforschungen der Ätiologie dieser Enkrankung aufzustellen. Dabei wurde, neben anderen klinischen Laboratoriumsuntersuchungen die Aufmerksamkeit auf den basalen Metabolismus, auf die Nierenfunktion, auf die Reaktionen im cerebro-spinalen Liquor und auf die encephalographischen Befunde gewendet. Was den basalen Metabolismus betrifft, so wurde bei 20 untersuchten Fällen festgestellt, dass derselbe bei 5 Fällen normal war, bei 13 Fällen zeigte sich die Werte von + 1% bis + 7%; bei zwei Fällen betrug b. M. — 11% (ein Fall mit tipischer Retinitis pigmentosa und — 16% beim Falle mit vollständigen L. M. B. B. Syndrom). Die Liquorreaktionen zeigten in einem Falle eine positive Reaktion von Pandy und N. Apelt sowie in weiteren 3 Fällen

eine positive Reaktion nur nach Pandy. Die Urinuntersuchung nach Urobilin, Biliverdin, Bilirubin und Urobilinogen erwiesen sich nicht positiv, so dass man in unseren Fällen auf keine Schädigung der Leberfunktionen schliessen konnte.

Die unternommenen encephalographischen Untersuchungen zeigten bei diesen unseren Fällen folgende Ergebnisse: bei 18 Fällen mit der typischen Retinitis pigmentosa war der encephalographische Befund positiv bei 12 Fällen und zwar im Sinne einer Atrophie des Diencephalon, der oberen Gehirnkonvexität und des frontalen Teiles des Gehirnes, bei 6 Fällen war eine Diencephalon-Atrophie nachgewiesen, während bei 2 Fällen L. M. B. B. Syndrom im einen Falle Diencephalon-Atrophie bestand und im zweiten Falle (beim kompletten L. M. B. B. Syndrom) die Atrophie des Diencephalons und des Frontalteiles des Gehirns nachgewiesen wurde. Im Falle der atypischen zentralen Retinitis pigmentosa war der encephalographische Befund ebenso positiv als auch im Falle der infantilen tapeto-retinalen Amblyopie an beiden Augen, wo Hydrocephalus sogar klinisch nachweisbar war. Demzufolge gab uns der encephalographische Befund bei diesen 22 Fällen der typischen und atypischen Retinitis pigmentosa wichtige Ergebnisse im Sinne eines Prozesses im Gehirne, und zwar in der Gegend des Mesencephalons, der oberen Gehirnkonvexität und des Frontalteiles des Gehirnes. Wegen dieser Gehirnbefunde wurde Retinitis pigmentosa von uns als eine Systemerkrankung charakterisiert, wobei sich um einen cerebro-retinalen Syndrom handelt, und dass man selbst die Benennung der Retinitis pigmentosa ändern sollte. In diesem Sinne wird vorgeschlagen dass diese Krankheit als »Degeneratio cerebretinalis pigmentosa« sollte sein, so dass diese neue diagnostische Benennung ein Anzeichen des pathologische Processes in der Netzhaut als auch im Gehirne bei dieser Erkrankung tragen würde.

Weiterhin wurde bei unseren Falle ein Gehörverminderung, d. h. Surditas bei 5 Fällen, sowie ein depressiver melancholischer Zustand bei 4 Fällen festgestellt.

Die Therapie, welche bei unseren Fällen mit Retinitis pigmentosa angewandt wurde, war auf eigenen Arten durchgeführt. Nach einer Übersicht der Therapie, welche bisher bei den Fällen mit pigm. Retinitis angewendet wurde, es werden eigene Erfahrungen der eingeführten Therapie bei 45 Fällen mit typischen Retinitis pigmentosa dargestellt. Diese Therapie wurde auf folgende Arten durchgeführt:

1. Therapie mit Menformon-Folliculin Injectionen.
2. Therapie mit Acetylcholin-Apelagrin Injectionen.
3. Therapie mit Apelagrin-Oleum jeceris Injectionen.
4. Eine subkonjunktivale und subkutane Implantation der konservierten Placenta.
5. Eine retro-bulbare Implantation der konservierten Placenta und des konservierten Leichen-Gehirns substanz.
6. Eine Implantation der konservierten Placenta in Vorderkammer des Auges.

Die Therapie mit Menformon-Folliculin Injektionen wurde bei 7 Patienten angewendet; bei 3 Fällen kam es zu einer leichten Besserung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes auf beiden Augen nur in einem Falle. Im einem weiteren Falle kam es zu einer Sehschärfe-Verbesserung nur am einen Auge, während in restlichen 3 Fällen therapeutischer Resultat negativ war. Die in 2 Fällen angewendeten Acetylcholin-Apelagrin Injektionen ergaben kein Resultat. Die Therapie mit intramuskulären Apelagrin-Oleum jecoris Injektion, angewendet bei 11 Fällen, ergab nur in 3 Fällen eine Visus-Verbesserung, u. zw. in einem Falle an beiden Augen und in 2 Fällen nur auf einem Auge, während bei 8 Fällen keine Besserung bemerkbar wurde.

Mit subkonjunktivaler Implantation der konservierter Placenta wurden 5 Fälle behandelt. In 2 Fällen trat eine leichte Besserung der Sehschärfe und des Gesichtsfelds ein, während bei 3 Fällen der Zustand ohne Veränderung blieb. Bei retro-bulbärer Placenta - Implantation kam es in 2 Fällen zu keiner Besserung, während bei retro-bulbärer Implantation der konservierten weissen Gehirnsubstanz im einen Falle zu einer beträchtlichen Sehschärfe-Verbesserung auf einem Auge kam und zwar von $\frac{2}{6}$ auf $\frac{6}{18}$ und wobei sich Gesichtsfeld um 25° erweiterte. Im zweiten Falle trat auch eine Besserung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes auf beiden Augen ein.

Die Implantation mit konservierter Placenta wurde in die Vorderkammer bei 15 Fällen angewendet. Bei 7 Fällen trat eine binokuläre Besserung der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes ein, während bei anderen 8 Fällen mit dieser Therapie keine Besserung entstand.

Wie schon gesagt wurde ergab die Vorderkammer-Implantation der konservierten Placenta die besten therapeutischen Resultate und wobei man wahrscheinlich gute Resultate von retro-bulbärer Implantation mit konservierten Hirngewebe zu erwarten sollte. Bei dieser Therapie spielte eine wichtige Rolle die Art der Implantation, d. h. jene Implantationsart welche eine intensive Wirkung auf den pathologischen Process der Netzhaut ausübte, so vollzog sich bei einer solchen eine bessere Reparation des pathol. Processes statt. Bei unseren vorherigen Beobachtungen wurde in diesem Sinne hervorgehoben, dass dabei operatives Einsetzen des Implantates in die unmittelbare Nähe des pathologischen Processes von grosser Wichtigkeit sei und es wurde bemerkt, dass die therapeutischen Resultate, falls man diesen therapeutisch-operativen Prinzip befolgte viel besser waren als sonstigen. Indem wir auf Grunde unserer Befunde zu einem Schlusse kamen, dass pigm. Retinitis nur ein Symptom einer cerebro-retinalen Erkrankung ist, so werden wir in Zukunft eine spezielle Beachtung bei retro-bulbären Implantationen mit konservierter weissen Gehirnsubstanz aufnehmen, wobei wir glauben, dass diese therapeutische Art in ihrer Wirksamkeit, bei Fällen mit pigm. Retinitis wahrscheinlich gleichwertig

einer Implantation mit konservierten Placenta in der Vorderkammer sein wird. Wir möchten dabei noch hervorheben, dass Henschen in seinen Arbeiten betonte, dass organische Autolysate eine spezifische Stimulierung auf die Gewebe ausüben können. Zugleich stellte er fest, dass die zermahlene Gehirnschubstanz eine atraktive Wirkung am Rande des amputierten Nerves ausübe, während die zermahlene Nieren und Milzsubstanz solche Eigenschaften nicht aufzeigte. Neben diesen Feststellungen, welche die retro—bulbäre Implantation mit der weissen Gehirnschubstanz betreffen, möchten wir noch auf unsere therapeutischen Resultate hinweisen, die wir bei der Beobachtung von Fällen mit *Atrophia papillae nervi optici* verschiedener Ätiologie beobachteten. In der Zeit von 1947. bis 1949. wurden insgesamt 25 Fälle mit der retro-bulbären Implantation des konservierten Gehirngewebe behandelt. Davon waren 9 Fälle luetischer Ätiologie, je 2 post-traumatische und hereditäre Fälle, 1 Fall mit Arteriosklerose, sowie 11 Fälle mit einer unbekanntem Ätiologie. Bei 15 derartig behandelten Fälle kam es zur einer Sehschärfefebesserung und in 3 Fällen zu einer sichtbaren Erweiterung des Gesichtsfeldes. Auch diese erhaltene Resultate bei Fällen mit Atrophie des Sehnerves verschiedener Ätiologie, sprechen ziemlich klar über Wirksamkeit der Therapie mit der retro—bulbären Implantation des konservierten Gehirngewebe. In diesem Sinne finden unsere Untersuchungen bei behandelten Fällen mit pigm. Retinitis weiter statt, und die theoretischen Vermutungen über etwaige Wirkung sollten im einem hyperämiesierenden Agens bei der Gewebetherapie und im einem spezifischen stimulativen Faktor benannt werden. Bei der Implantation der konservierten Placenta in die Vorderkammer des Auges kommt es zu einer Resorption des implantierten Gewebes im inneren Teilen des Auges mit einer Suspension der aktiven Substanzen (Hormonen, Acetylcholin, Histamin) im Humor aqueus des Auges, und mit einer weiteren Penetration und Wirkung dieser genannten Substanzen bis in die Gegend der retinalen Blutgefäße. Bei Fällen mit pigm. Retinitis, wo man kons. Placenta in der Vorderkammer implantierte, konnte nicht nur eine aktive Hyperämisation der papillären Blutgefäße, sondern auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Bildung neuer Kapillargefäße selbst auf der Papille des Sehnerves und in der unmittelbaren Gegend um die Papille festgestellt werden. Dadurch brachten wir eine klinische Bestätigung über die biochemische Wirkung nach der Implantation der konservierten Placenta in die Vorderkammer auf, wo der Faktor für die entsandene Hyperämie und neuer Kapillare dem Histamin (Čavka, Poštić) angehört, wobei auch Acetylcholin, seine Wirkung im Sinne einer Dilatation der papillo-retinalen Arterien sowie im Sinne einre Hyperämisation des pathologisch veränderten Netzhautgewebes ausübte.

Filatow's Gewebetherapie hat in der letzten Zeit bei den Ophthalmologen ein wenig am Interesse verloren. Immerhin glauben wir, dass es notwendig zu uterstreichen ist, dass bei den von uns ausge-

legten Anwendungsarten der Gewebetherapie ein therapeutischer Vorteil gegenüber anderen Therapiearten bei Fällen mit pigm. Retinitis vorstelle, und zwar wie dies von uns beobachtet wurde. Deshalb stellen die genannten therapeutischen Implantationsarten eine relativ gute Therapie in der Behandlung der Retinitis pigmentosa Fälle vor, und wobei zu reparatorischen Erscheinungen im Neuroepithel, Ganglionzellen, und in Nervenfasern der erkrankten Netzhaut vorkomme, aber nur in solchen Fällen, ob sich der pathologische Proceß nicht zu stark entwickelt hatte.

Literatura.

1. Allan: Arch. Ophth. Amer. 18, 1937.
2. Aoki: Acta. Soc. Ophth. Jap. 55, 1161, 1951.
3. Beauvieux, Ferron, Hcussin: Bull. Soc. Ophth. Franc. 4, 228, 1950.
4. Bein, Michniewicz: Kl. M. B. 89, 640, 1932.
5. Bisland: Amer. Arch. of Ophth. 34, 874, 1951.
6. Björk, Karpe: Acta Ophth. 29, 361, 1951.
7. Brattgard: Acta path. microb. Scand. 26, 525, 1949.
8. Blobner: Kl. M. Bl. 98, 1937.
9. Braun: Klin. M. Bl. 103, 1939.
10. Brooks, Heasman, Lovell: Lancet 1. 196, 1949.
11. Brew: Trans. Ophth. Soc. Austr. 9, 154, 1949.
12. Campo, Carèa, Aranjó: Arch. Arg. ped. 21, 89, 1950.
13. Colombo: Atti 38 Congr. Soc. ottalm. ital. 11, 102, 1949.
14. Conti, Mussio, Fournier, Corriquiry, Vaurelli: Brit. Journ. 34, 655, 1950.
15. Colenbrander: Ophthalmologica 121, 208, 1951.
16. Duke-Elder: Text book Ophth. Vol. III/1945.
17. Edelman: Kl. M. B. 87, 198, 1931.
18. Feist, Prskavec: Kl. M. Bl. 121/3. 1952.
19. François: Conc. Ophth. London. 1. 498, 1950.
20. François: Bull. Soc. Belge Ophth. 95, 426, 1950.
21. Fornaro: Giorn. ital. ottalm. 5, 148, 1952.
22. Franceschetti: Ophthalmologica 121, 185, 1951.
23. Franceschetti, Klein, Forni, Babel: Conc. Ophth. Vol. I, 1950.
24. Friede: Kl. M. Bl. 120/6, 1952.
25. Givner: Amer. I. Ophth. 33, 1950.
26. Gonin: Annales d'Oculist. 24, 79, 1903.
27. Gordon: Trans. Amer. Acad. Ophth. 53, 191, 1948.
28. Gottfredsen: Acta psych. neurol. 24, 435, 1949.
29. Ikui: Acta Soc. Ophth. Jap. 55, 3, 1951.
30. R. J. Kennedy: Arch. of Oph'h. 47, 3, 1952.
31. Krause, Hopezius: Amer. Journal Ophth. 34, 1951.
32. Kozłowski: Pol. Tyg. lek. 5, 538, 1950.
33. Leber: Graefe, Samisch No 7, 1916.
34. Longhena: Bol. Ocul. 28, 513, 1949.
35. Loda to: Giorn. ital. ottalm. 4, 226, 1951.
36. Morett-Pola: Arch. Soc. Ophth. Hisp. Amer. 11, 1366, 1951.
37. Mc. Kenzie: Trans. Soc. Ophth. N. Z. 5, 79, 1951.
38. Maeder: Ophthalmologica 1/2, 1950.
39. Möginier: Ophthalmologica 117, 287, 1949.
40. Maumenee: Arch. of Ophth. 47, 5, 1952.
41. Maeder, Müller: Ophthalmologica 120/1—2, 1950.



- 1948.
42. Montinho, Moura, Chichorro: Bull. M. Soc. Franc. 61, 288,
 43. Nettleship: Opth. Hosp. 369, 1900.
 44. Nuel: Arch. d' Ophthalm. 28, 737, 1908.
 45. Niederer: Schweiz. Med. Woch. 79, 1061, 1949.
 46. Nižetić, Spiridinović, Bukurov: Klin. M. Bl. 100, 1938.
 47. Oguchi: Graefes Archiv. 115, 260, 1925.
 48. Oxilia: Ann. Ottalm. Clin. 74, 499, 1948.
 49. Peterson: Med. I. Austr. 2, 1950.
 50. Paufique, Guinet: Bull. Soc. Opth. Franc. 10, 805, 1948.
 51. Ramm: Kl. M. Bl. 119, 513, 1951.
 52. Rubino: Giorn. Ital. Oftalm. 12, 417, 1949.
 53. Riedel: Lit. Opth. III/4, 1950.
 54. Rebello: Rev. Bras. Oftalm. 121, 1951.
 55. Renard, Bregat: Bull. M. Soc. Franc. 61, 288, 1948.
 56. Rehsteiner: Ophthalmologica, 117, 51, 1949.
 57. Ruby I.: Brit. Journ. Ophthalm. 2, 1951.
 58. Rywlin: Acta genetica 2, 85, 1951.
 59. Sussman: Arch. d'Opth. 7, 1951.
 60. Salzman, Haig: Arch. Opth. Chic. 43, 419, 1950.
 61. Stergar, Duval: Annal. d'Oculist, 185, 543, 1952.
 62. Straub, Heberling: Klin. M. Bl. 120, 1952.
 63. Sorsby: Ann. R. Col. Surg. 8, 338, 1951.
 64. Sorsby: Ann Royal Surgery Engl. 8, 384, 1952.
 65. Sjögren: Acta Ophthalm. 28, 279, 1950.
 67. Steffenson, Rukova: Amer. Journal Opth. 34, 1951.
 68. Streiff-Herman: Bull. M. Soc. Franc. Opth. 63, 300, 1950.
 69. Schupfer: Boll. Ocul. 30, 424, 1951.
 70. Schieck, Brückner: Krz. Hdb. d. Augenheilk. No. 5, 1930.
 71. Scheerer: Kl. M. Bl. 78, 810, 1927,
 72. Stock: Kl. M. Bl. 577, 1936.
 73. Schmelzer: Ber. Deutsch. ophth. Ges. Heidelberg, 56, 223, 1950.
 74. Schürer: Ann. Peditr. 173, 129, 1949.
 75. Thums: Wien. Med. Wschft. 101, 10, 1951.
 76. Takagi, Kawakami: Kl. M. Bl. 85, 507, 1930.
 77. Velter, Desvignes, Salmon: Bull. Soc. Opth. Franc. 1, 9, 1950.
 78. Tansley: Brit. Journal 35, 573, 1951.
 79. Velhagen: Sehorgan n. Innere Sekretion. Springer-Verlag 1943.
 80. Verzella: Giorn. Ital. Ottalm. 1, 331, 1948.
 81. Wagenmann: Gr. Archiv 230, 37, 1891.
 82. Vrabec: Ophthalmologica 122, 65, 1951.
 83. Zuberewski: Klin. czna 20, 391, 1950.
 84. Wibaut: Klin. M. Bl. 100, 1938.
 85. Zendek-Lezynsky: Sem. hop. Paris 25, 6, 1949.
 86. Čavka: Med. Arh. 3, 1947. Sarajevo.
 87. Čavka: Med. Arh. 2 1948. Sarajevo.
 88. Čavka: Med. Arh. 3, 1948. Sarajevo.
 89. Čavka: Bull. Soc. Franc. d'Ophthalm. 1953.
 90. François, Bekaert, Stefens: Ann. d'Oculist. 8, 665, 1953.
 91. Poštić: Med. Arh. 3. 1947.
 92. Sokolić: Med. Pregled br. 13—15, 1952, Novi Sad.
 93. Straub, Heberling: Kl. M. Bl. 120, 289, 1952.
 94. Sussman I.: Arch. d'Ophthalm. 7, 1951.
 95. Vaurell, Cariquiry, Conti, Moussie-Fornier: Bull. Soc. Med. Hop. Paris 65, 1949.

PROBLEMI ULKUSNE BOLESTI

(sa hirurškog stanovišta)

M. Kostić

Naše znanje o postanku i razvoju ulkusne bolesti poraslo je znatno tokom ovog veka. Anatomske i kliničke studije, pored nepreglednog broja oglednih radova, mogle su da osvetle mnoga tamna mesta u patogenezi ovog obolenja, ali nisu uspele da reše problem ulkusa u celini. Pravi, odnosno primarni uzroci ove bolesti nisu još uvek tačno poznati. Mesto jasne etiologije postoje samo teorije, koje svaka na svoj način, ističući jedan ili drugi uzročni faktor iznad ostalih, tumače pojavu ulkusne bolesti.

Što se tiče operativne terapije gastroduodenalnog ulkusa, ni u krugu samih hirurga ne postoji puna saglasnost. Diskusija o indikacijama i o izboru hirurških metoda lečenja nije posve skinuta sa dnevnog reda. Uvođenjem novih metoda izbor nije postao lakši. Posebno kod slučajeva perforacije i masivnog krvavljenja iz ulkusa, stav hirurga nije dovoljno preciziran. Ima još i drugih spornih pitanja iz oblasti ulkusne bolesti koja čekaju na konačni odgovor.

Nemam nameru da u daljem izlaganju iznesem sva novija saznanja iz patologije i terapije ulkusne bolesti nego da se na osnovu sopstvenog iskustva osvrnem na izvesne aktuelne probleme sa gledišta praktičnog hirurga. Tako isto odričem se obimnijeg citiranja statistika, ma da neke od ovih brojeva na hiljade posmatranih i operisanih slučajeva ulkusa. Sastavljene često po različitim principima i još češće na osnovu nejednakog materijala, ovakve statistike nemaju velike praktične vrednosti, jer se i po brojevima i po zaključcima poneki put bitno razlikuju. Samo nekoliko statističkih podataka merodavnih autora, koliko je već potrebno za bolje razumevanje ovog problema, uzeto je ovde u obzir.

Imajući u vidu da se ulkus pojavljuje ponajčešće kod mlađeg sveta pretežno kod muških, u doba najveće aktivnosti i stvaranja, te da traje godinama, i da se relativno često komplikuje, ovo obolenje predstavlja pored ostalog i socijalno ekonomski problem, te i sa te strane zaslužuje našu punu pažnju.

U pogledu frekvencije ulkusne bolesti može se slobodno reći da otprilike svaki petnaesti muškarac ima ili je imao znake ulkusa.

Opšti je utisak da je od prvog svetskog rata na ovamo, ulkus znatno učestao, što se ne bi moglo objasniti isključivo savršenijim dijagnostičkim metodama. Po mišljenju autora koji su se detaljnije bavili tim pitanjem, taj porast u frekvenciji ulkusne bolesti penje se navodno do 30%, što je vrlo verovatno, iako je to statistički teško dokazati. Ali ono što je nesumnjivo utvrđeno, to je pomeranje u brojnom odnosu želudačnog i duodenalnog ulkusa. Dok je pre poslednjih ratova taj odnos bio 1:3, danas se računa da je ulkus dvanaestopalačnog creva sedam puta, ako ne i više, češći od stomaćne grizlice. Biće da su prema današnjem shvatanju razni duševni potresi (prevelike odgovornosti, brige, strahovanja, uzbuđljiva preživljavanja i dr.) a pored toga loša i oskudna hrana, ukratko duševni i telesni naponi kojima je svet bio izložen za vreme poslednjih teških ratova, razlog učestaloj pojavi ulkusa. Od kako je D R A G S T E D T ponovo uveo presecanje oba vagusa kao metodu lečenja ulkusa, još se više naglašava psihosomatski karakter ulkusne bolesti.

Da bi mogli bolje razumeti kako su se u svetlosti sve boljeg saznanja u genezi ulkusnog obolenja menjale tokom vremena interne i hirurške metode lečenja, držim, da neće biti na odmet jedan kratak osvrt na najvažnije etiološke teorije čija vrednost ni do danas nije posve osporena.

CRUVEILHEER je još pre sto godina nazirao da bi gastritis mogao biti uzrokom stomaćne grizlice. Ali ova hipoteza ostala je sve do skoro nezapazena.

Teorija **VIRCHOV**-a (1865 god.) po kojoj ulkus nastaje usled patoloških promena krvnih sudova i sledstvenog dejstva stomaćnog soka, nije se mogla posve održati iz prostog razloga što je ulkus ponajčešće bolest mladih osoba kod kojih se izuzetno retko nalaze sklerotične promene arterije, embolije, tromboze i dr.

BERGMANN-ova spazmogena teorija (1913 god.), objašnjava, kako je poznato, poremećaje u ishrani stomaćne sluznice vazokonstrukcijom nervnog porekla. Funkcija vegetativnog nervnog sistema (V N S), poglavito u smislu hipertoničnosti vagusa, izaziva pored ostalog i lokalne grčeve želudačnog zida, koji ako duže traju ili se češće ponavljaju mogu putem ishemijske da umanje vitalnu otpornost sluznice prema korozivnom dejstvu želudačne kiseline i prouzrokuju stvaranje ulkusa. Pozitivne rezultate mnogobrojnih eksperimenata koji idu u prilog ove teorije, ne bi smeli da precenjujemo. Izvršeni pod veštačkim uslovima, kakvi ne postoje u patologiji čoveka, šta više i posve oprečni ogledi, imali su često isti efekat t. j. pojavu ulkusa.

Zasnovana prvenstveno na kliničkom iskustvu **BERGMANN**-ova teorija, ma da nije u celini priznata, ima nesumnjivo svoje pozitivne strane. Ovaj autor je prvi otvoreno tvrdio da funkcionalni poremećaji u oblasti nervnog sistema mogu izazvati organske lezije i da ulkus nije isključivo lokalna bolest. Njegova je teorija dovela do saznanja da je dotadanja stroga podela želudačnih obolenja na stomaćne neuroze i organske bolesti (gastritis, ulkus i dr.) bila često dijagnostička greška, jer upravo lica sa labilnim nervnim sistemom i znacima opšte nerвозe, koja uz to pate od želuca, ili imaju već ulkus ili su kandidati za tu bolest. Od tog vremena dijagnoze želudačnih neuroza postale su stvarno vrlo retke.

Gastritična teorija (**KONJETZNY**, **PUHL** i dr.) poriče ulogu stomaćnog soka u stvaranju ulkusa i ističe gastritis kao glavni uzročni faktor koji prethodi i prati ulkus. Pomenuti autor i još neki drugi mogli su na osnovu histološkog pregleda preparata, dobivenih prilikom resekcije želuca, gotovo sto procentno da utvrde pored ulkusa i gastritis. Ova teorija nije ostala bez ozbilj-

nih prigovora. Naročito škola **ASCHOFF**-a (**Büchner, Gotschlich** i dr.) osporavala je vrednost ove teorije, navodeći da je sedište ulkusa uvek na onim mestima (prepilorični antrum, bulbus duodeni, mala krivina i uzana zona ispod kardije) koja su izložena dejstvu želudačne kiseline, a na kojima sluzokoža ne izlučuje kiselinu, nego alkalni sekret. Eksperimentalno stvaranje ulkusa ubrizgavanjem histamina ili unošenjem sone kiseline u želudac, zatim veštačka ulcera izazvana derivacijom transpiloričnih sekreta, slučajevi ulkusa u **Meeckel**-ovom divertikulumu, recidivi ulkusa posle gastroenterostomije i dr., bili bi samo neki primeri u prilog shvatanja autora koji ističu acidopeptični faktor u genezi ulkusne bolesti.

Po **RÖSSLE**-u ulkus je ponekiput samo sekundarno obolenje koje nastaje reflektornim putem usled stalnog nadražaja želuca iz drugog susjednog patološkog izvora, jer su svi organi u trbuhu uzajamno povezani nervnim putevima bilo direktno ili preko viših nervnih centara. Tako se tumači česta pojava ulkusa kod zapaljenja slepog creva, žučne kesice, holelitijaze, epigastrične hernije i dr.

Razne teorije o etiologiji i patogenezi ulkusne bolesti nisu tako ni oprečne kako to u prvi mah izgleda. Danas znamo da ulkus po sebi ne pretstavlja celu bolest nego samo prominentni anatomski simptom jednog opšteg obolenja, čiji se primarni uzroci nalaze izvan želuca. Inače se ne bi moglo razumeti da ograničene ekscizije ulkusa, gotovo uvek uzastopno prate recidivi, dok izvesni manji radikalni poduhvati, koji ostavljaju ulkus na mestu (gastroenterostomija, vagotomija i dr.), mogu trajno da izleče bolest.

Pisac bi mogao ovde da sa malim izmenama ponovi što je već jednom (prilikom predavanja u Nemačkom medicinskom društvu, 1939 g.) rekao: Nijedna od pomenutih teorija nije uspeła da reši u celini složen problem ulkusne bolesti, čiji su uzroci mnogostruki, ma da svaka sadržava ponešto istine. Blagodareći samo sticaju raznih spoljnih i unutrašnjih faktora, prvenstveno acidopeptičnom dejstvu stomaćnog soka i smanjenoj vitalnoj otpornosti želudačne sluzokože, može da se ponekiput iz površnih erozija formira hronična grizlica. Izgleda da će ono shvatanje etiologije ulkusne bolesti biti najbliže stvarnosti koje će umeti da na neusiljen način izglati, ili bar ublaži, možda više prividne nego li realne razlike gornjih teorija i da mnogobrojne uzročne faktore već prema njihovoj važnosti i uzajamnoj zavisnosti svrsta po hronološkom redu u zajednički okvir. **BERGMANN**-ova teorija, na pr., ima mnogo dodirnih tačaka i sa shvatanjem **RÖSSLE**-a i sa hipotezom **BALINT**-a, a poremećaju acidobazične ravnoteže kao jednom od uzroka ulkusne bolesti. Acidoza pojačava vagotonus, a alkalna sredstva neutrališući acidozu smanjuju vagotonus, na čemu bazira, kako **BALINT** misli, dobro dejstvo ovih preparata u terapiji ulkusa. Nastojanja nekih autora da se na osnovu pozitivnih eksperimenata podredi gastrična teorija neurogenoj ili bar da se smatra gastritis i ulkus paralelnim i nezavisnim anatomskim promenama, kao posledice poremećaja u višim centrima **VNS**, bio bi već jedan pokušaj srediavanja etiološkog problema. Isto tako **LERICHE**-ova koncepcija, prema kojoj u svom kvalitetu promenjena sluz u oblasti antralnog gastritisa ne može da zaštiti sluzokožu od acidopeptičnog dejstva stomaćnog soka, mogla bi da posluži kao spona između hemiske i gastrične teorije.

Ovaj kratak pregled poznatijih teorija o etiologiji ulkusa iznosimo radi toga da se vidi da i današnja moderna shvatanja počivaju na solidnim starim temeljima, samo sa još jače izraženom tendencijom da se primarni uzroci ulkusne bolesti pomere što dalje od želuca prema višim centrima nervnog sistema, prema hipotalamusu i moždanoj kori. Ove teorije koje su donekle pale u zaborav, sadrže gotovo sve elemente iz kojih su konstruisane moderne koncepcije o etiologiji i patogenezi ulkusne bolesti. Pod V N S u širokom smislu reči podrazumevamo osim vagusa i simpatikusa i njihovih viših centara u mozgu, celokupni endokrini aparat koji je s tim sistemom funkcionalno tesno povezan, u prvom redu hipofizu, nadbubrežne i polne žlezde. Na pretpostavci da i endokrine žlezde imaju udeo u genezi ulkusne bolesti, bazira se hormonalno lečenje ulkusa. Ovde je mesto da se istakne konstitucionalno-nasledni momenat u genezi ulkusa koji se po izvesnim diskretnim znacima može lakše da naslutiti nego li objektivno da dokaže. Familijarna frekvencija ulkusa u generacijama, gde spoljašni uticaji, kao što su istovetni ili slični životni uslovi, pogrešan način ishrane i dr., ne dolaze u obzir, govori u prilog urođene dispozicije za ulkus.

Izuzevši retke pretstavnike gastritične teorije, svi se merodavni autori slažu u tom da stomačna kiselina s jedne strane, a smanjena vitalnost želučane sluznice sa druge strane zauzimaju vidno mesto u genezi ulkusne bolesti. Pored već pomenutih anatomskih lezija nastalih iz raznih uzroka, nije isključeno da i promene u biološkoj strukturi ćelija sluzokože (na pr. posle infekcije) predstavljaju locus minoris resistentiae u smislu preosetljivosti prema dejstvu stomačnog soka. (K A L K, K A U F F M A N N i dr.). Uostalom poznato je da slobodna želudačna kiselina može da nagriza zdravu sluzokožu creva. To je naročito slučaj kod duodenalnog ulkusa, gde se hipersekrecija pretežno nervnog porekla, često produžava satima posle evakuacije želuca (noćna sekrecija na prazan želudac). Pojava recidivnog ulkusa posle gastroenterostomije (G-E) na jejunumu, čija je sluznica još više osetljiva na slobodnu sonu kiselinu, bio bi još jedan dokaz više za gornje tvrđenje.

Hirurško lečenje ulkusa sastoji se u tome da se s jedne strane što više smanji produkcija kiseline, a sa druge strane stvore bolji uslovi za nesmetano pražnjenje želuca. Takozvana radikalna resekcija, zasad još uvek najefikasnija hirurška metoda lečenja ulkusa, eliminišući antrum i zamašan deo korpusa želuca, smanjuje produkciju kiseline u fundusu često puta do potpune anacidnosti. Pa ipak i najopsežnija resekcija želuca ne predstavlja ni kauzalnu ni idealnu terapiju ulkusne bolesti. Otstranjujući resekcijom mnoge neposredne i važne faktore iz etiološkog kruga, sprečavamo istina recidiv bolesti, ali primarni uzroci ostaju i dalje nedirnuti, ma da bez efekta na želudac. Ovaj cilj postizava radikalna resekcija pod cenu delimičnog žrtvovanja anatomske i fiziološke celine želuca, o čemu će docnije još biti govora.

U pitanju lečenja kod masivnih krvavljenja iz ulkusa, jedne relativno česte komplikacije ove bolesti, ne postoji ni kod pretstavnika hirurgije puna saglasnost. Protivno hirurškim principima, koji zahtevaju da se kod jačih krvavljenja u trbuhu vrši hitna hemostaza, bilo podvezivanjem krvnog suda bilo delimičnom ekscizijom ili ekstirpacijom organa, kod profuznog krvavljenja iz ulkusa ovaj postulat od većine hirurga nije prihvaćen bez rezerve, iz prostog razloga što se veruje i tvrdi, naročito od strane internista, da je interno lečenje manje opasno i da u pretežnoj većini slučajeva hemoragija iz ulkusa spontano prestaje. FINSTERER se još pre 30 godina zalagao za aktivno intervenisanje već posle prvog masivnog krvavljenja iz želuca, u prvih 24, a najdalje do 48 sati, ako je u pitanju hronični ulkus što se može na osnovu anamneze, pređašnjih radiografija i dr., utvrditi. On je mogao osporiti tvrđenje internista da je mortalitet kod konzervativnog lečenja manji, navodeći da je uporedni statistički materijal bio posve nejednak, jer su internisti beležili i neznatna krvavljenja iz želuca koja se često spontano zaustave. Naprotiv, na osnovu većeg broja posmatranih slučajeva gde je uzalud pokušavano interno lečenje ili dockan izvršena operacija, procenat smrtnosti varira ne od 5—10%, kako to internisti tvrde, nego se penje do 20 i više od sto. Međutim kod blagovremeno izvršene intervencije, mortalitet iznosi ispod 10%.

Mnogo citirana statistika CHIESEMANN-a (iz Thomas Hospital u Londonu) konstatuje da je od 251 slučaja krvavljenja iz ulkusa, koji su konzervativno lečeni, 48 (19%) umrlo, dok je od 62 bolesnika kod kojih je krvavljenje trajalo duže od 24 sata, umrlo 46 (74%). Na sekciji utvrđen je kod 45 od ovih penetrirajući kalozni ulkus sa arodiranim krvnim sudom.

Nije ni najmanje verovatno da se krvavljenje iz arodiranog većeg krvnog suda, kao što je na primer art. gastroduodenalis ili pancreatico-duodenalis, može internim lečenjem trajno zaustaviti. U pitanju hemostatične vrednosti transfuzije krvi mišljenja su podeljenja. Mnogi hirurzi odriču joj ovu osobinu, pogotovo ako se radi o konzervisanoj krvi. Prava vrednost transfuzije sastoji se u dopuni izgubljene krvi, suzbijanju šoka, podizanju krvnog pritiska i pripremi bolesnika za eventualnu operativnu intervenciju. Da bi bolesnika sa masivnim krvavljenjem i jačim padom krvnog pritiska izvukli iz šoka i izbegli ireverzibilne promene u mozgu i drugim organima usred anoksije, preporučuje se sa američke strane (Letton, Porter i dr.) intraarterijalna transfuzija krvi, koja vrlo brzo podiže krvni pritisak, kako smo se mogli i mi uveriti, za razliku od intravenozne transfuzije koja može da teže optereti desno srce još pre nego što se dovoljno napune koronarne i moždane arterije.

Protivno dotadanjem načinu internog lečenja sa strogom dijetom i apsolutnim mirom, MEULENGRACHT je bolesnicima sa krvavljenjem iz ulkusa dozvoljavao pored većih doza alkalnih sredstava i obilniju hranu, pa i meso, da bi neutralisao kiselinu i izbegao posledice gladovanja. On je na taj način uspeo da obori mor-

talitet od 7 do 9% na 1,3%. Dobre rezultate sa ovom metodom postigli su i mnogi drugi (Alder, Avery, Jones, Wendt, Rischel i dr.). Neki autori motivišu mali mortalitet sa ovom metodom, što su u statistici Meulengracht-a obuhvaćeni laki i najlakši slučajevi krvavljenja, a ne samo akutne masivne hemoragije o kojima je ovde reč.

Treba pre svega pojam masivnog krvavljenja preciznije odrediti. Pored manje ili više izrazitog šoka i spoljnih pojava anemije, gubitak ispod 60% crvenih krvnih zrnaca, pad formiranih elemenata u hematokritu ispod 30%, u prvom redu pad krvnog pritiska ispod 90 pretpostavlja već veoma ozbiljno akutno krvavljenje. Nalaz krvi neposredno posle hemoragije ne pruža nam pravu sliku anemije, jer je prvih sati nalaz nepromenjen. Istom posle reaktivne hidremije i resorpcije tečnosti iz tkiva, analiza krvi pokazuje pravi stepen anemije.

Preko nekih drugih ozbiljnijih prigovora od strane internista ne može se ćutke preći. Ne može se uvek sa sigurnošću utvrditi izvor krvavljenja, jer ulkus nije jedini uzrok hemoragije iz želuca, a pravilno i uspešno lečenje zavisi u prvom redu od ispravne dijagnoze osnovne bolesti. Svakako je daleko najčešći uzrok krvavljenja iz želuca ulkus, koji prema našoj statistici dolazi na prvo mesto, sa 65 do 70%. Zatim sa sve manjom frekvencijom ređaju se kao uzroci gastritis, proširenje vena na ezofagusu i želucu (kod ciroze jetre, m. Banthi, ekstrahepatalne blokade u oblasti vene porte i dr.), dalje karcinom želuca, postoperativni recidivi ulkusa, divertikulum dvanaestopalačnog creva, dijafragmatična hernija na hijatusu jednjaka, benigni tumori želuca i krvne bolesti.

Računa se da u 20 do 25% dolazi do jačega iznenadnog krvavljenja iz želuca kod bolesnika bez karakterističnih prethodnih bolova i bez tipične anamneze koji bi govorili za ulkus. Kod ovakvih slučajeva diferencijalna dijagnoza može biti vrlo teška. Povećana tvrda jetra, splenomegalija, ikterus, alkoholizam u anamnezi, zatim analiza krvi, sa određivanjem vremena koagulacije i protrombina, mogu nas sačuvati od pogrešnih dijagnoza i suvišnog i štetnog otvaranja abdomena.

Pretežna većina kojima se na osnovu sopstvenog iskustva pisac pridružuje, stoji na stanovištu da ne treba odmah posle prvog jačeg krvavljenja iz ulkusa operativno intervenirati nego najpre pokušati konzervativno lečenje. Izuzetak čine slučajevi kod kojih se ni sa transfuzijom krvi ne može da podigne krvni pritisak ili slučajevi koji posle kratkoga poboljšanja ponovo provrvave. Tu imamo da se brzo odlučimo i da intervenišemo, po mogućnosti u prvih 24 do 48 sati, jer se posle toga termina mortalitet naglo penje, osobito ako su u pitanju starija lica.

Operacija se sastoji u tome da se krvni sud koji krvavi podveže, što je po neki put i tehnički teško izvodljivo i za trajnu hemostazu manje sigurno. Bolje je ako to opšte stanje bolesnika dozvoljava, izvršiti odmah resekciju želuca.

Jedna još opasnija komplikacija nego što je krvavljenje je perforacija ulkusa u slobodnu trbušnu šupljinu. Za posljednjih deset godina primljeno je na našu kliniku koja je jedno vreme fungirala i kao stanica za hitnu pomoć, 115 bolesnika sa dijagnozom perforacije ulkusa, dok je za isti vremenski period posmatrano i sa malim izuzetkom operisano 664 drugih bolesnika sa ulkusom. Inače je procenat perforacije znatno manji i iznosi prema drugim velikim statistikama 10% od sveukupnog broja bolesnika sa ulkusom.

Nije ovde mesto za detaljnu analizu ovih slučajeva, ali nekoliko napomena, držim, neće biti na odmet. Dok su bolesnici sa perforacijom iz grada i njegove neposredne okoline primani uglavnom na vreme i operisani najčešće već u prvih od 3—10 sati, ostali su, u ne malom broju, mahom iz udaljenih mesta, primani na klinku posle 12—24 i više sati, iza perforacije ulkusa. Među ovim bio je i priličan broj sa već izrazitim pojavama peritonitisa. Tim se objašnjava relativno visok mortalitet koji se penje do 18% kod prve trećine operisanih slučajeva iz gornje serije. Posljednjih godina, blagodareći moćnim antibiotskim sredstvima i primeni modernih metoda u preoperativnoj spremi bolesnika, uspeli smo da procenat smrtnosti smanjimo na polovinu gornjeg broja, iako smo umesto prešivanja češće vršili resekciju želuca.

U najvećem broju slučajeva, na osnovu anamneze i tipične istorije bolovanja, lokalnog nalaza i drugih kliničkih simptoma, dijagnoza perforacije nije bila teška. Gotovo je suviše istaknuti da smo sa retkim izuzetkom gotovo svaki suspektan slučaj perforacije ulkusa i radiološki pregledali na pneumoperitoneum. Ma da ovaj fenomen ne potiče baš uvek od perforacije ulkusa, držim da je pneumoperitoneum pored ostaloga najpouzdaniji simptom ove komplikacije ulkusa. Pa ipak naše istorije bolesti beleže, okruglo uzevši, 5% operativno utvrđenih slučajeva sa pogrešnom dijagnozom, kod kojih je umesto ulkusa nađena perforacija slepog creva, žučne kesice, a kod jednog bolesnika akutno zapaljenje pankreasa. Pored toga lečena su dva bolesnika pod dijagnozom latentne ili pokrivene perforacije ulkusa koji nisu bili operativno provereni.

U pretežnom broju slučajeva mi smo se ograničili na prešivanje probušenog ulkusa. Vrlo retko, gde je prešivanjem ulkusa nastala stenoza dvanaestopalačnoga creva, vršili smo po nuždi i G-E, imajući u vidu čestu pojavu postoperativnoga recidiva upravo kod ovih slučajeva. Danas, kad god je to moguće, što zavisi od proteklog broja sati posle perforacije i opšteg stanja bolesnika, vršimo radikalnu resekciju uštedivši bolesniku na taj način operaciju u dva vremena. Akutni perforisan ulkus posle prešivanja može još trajno da se izleči, što je kod hroničnog kaloznog ulkusa redak slučaj. Konzervativno lečenje perforacije ulkusa po metodi H. TAYLOR-a, izazvalo je iz pojmljivih razloga i kod internista i kod hirurga veliko interesovanje. Pomenuti autor, imajući u vidu slučajeve perforacije ulkusa koji su se spontano zalećili obturacijom otvora od strane susednih organa, objavio je seriju od 28 slučajeva kod kojih

je umesto neposredne intervencije primenio permanentnu aspiraciju želudačne sadržine, sa rezultatom da su 24 bolesnika ozdravila, a 4 umrla. Od ovih posljednjih tri smrtna slučaja nisu navodno imali veze sa metodom. Poznato je bilo i pre da su neki ređi slučajevi perforacije ulkusa i bez operacije ozdravili, osobito ako otvor nije bio širok, što je češće kod ulkusa duodeni, i ako je pre perforacije želudac bio prazan. Cilj je ove metode lečenja da se izbegne hitna intervencija kod bolesnika u šoku, kako bi se docnije pod daleko povoljnijim uslovima mogla izvršiti radikalna resekcija u jednom aktu.

J. Q U E N U je donekle popularisao ovu metodu objavivši da je 22 slučaja sa znacima perforacije ulkusa permanentnom aspiracijom lečio, od kojih su 21 prezdravili. Među ovim bilo je 5 bolesnika kod kojih klinički utvrđena perforacija ulkusa nije mogla biti docnije operativno verificirana.

Kod povoljnog toka, već u toku prvih sati, bolovi popuštaju, kontraktura trbušnih mišića postepeno iščezava, puls i temperatura vraćaju se na normalu, a opšte se stanje bolesnika shodno tome progresivno popravlja. Prvenstveno kod starijih osoba, sa relativno čestim komplikacijama od strane respiratornih i kardiovaskularnih organa, kod kojih bi i samo otvaranje trbuha bez prethodne dovoljne pripreme bilo riskantno, permanentna aspiracija želudačne sadržine u kombinaciji sa antibiotskim sredstvima nalazi svoju opravdanu primenu. Isto tako i kod slučajeva perforacije ulkusa, daleko od hirurga i hirurškog centra, gde se ove operacije ne mogu izvršiti sa dovoljnom sigurnošću, aspiracija se može primeniti. Slučajevi perforacije ulkusa sa stenozom i sledstvenim proširenjem želuca, ne dolaze u obzir. Isto tako bolesnici, dockan doneti i, nepodesni za lečenje ovom metodom treba da budu operisani, ako to njihovo opšte stanje dozvoljava. Bolesnici sa perforacijom ulkusa lečeni aspiracijom po Taylor-u, moraju da budu stalno pod kontrolom iskusnog lekara, kako bi u slučaju neuspeha t. j. pogoršanja opšteg stanja i lokalnog nalaza, mogla biti blagovremeno izvršena operacija.

Ova metoda pored dobrih ima i svoje rđave strane. Dijagnostičke greške mogu da budu fatalne ako se na primer kod perforacije slepog creva ili žučne kesice instalira apsiracija i izgubi dragoceno vreme za uspešnu operativnu akciju.

Interesantna diskusija po ovom pitanju vođena je nedavno u francuskom hirurškom društvu (M. A. C., T. 77, Nr. 30.), koja u oceni praktične vrednosti ove metode nije dovela do saglasnosti mišljenja. B L O N D I N je na osnovu svog lošeg iskustva, sedam slučajeva sa tri smrtna završetka, došao do zaključka da je primena ove metode veoma skućena, jer ima slučajeva kod kojih i posle dužeg povoljnog tečaja kliničkog poboljšanja može da nastupi naglo pogoršanje koje nas primorava da operišemo dockan pod daleko nepovoljnijim uslovima. Povećanje pneumoperitoneuma i peritonealnog sekudata sa progresivnim proširenjem abdomena su sigurni znaci, da je obliteracija perforisanog ulkusa izostala i da treba

aspiraciju prekinuti, kaže IZELIN. Na osnovu dobrih rezultata sa aspiracijom MIALARET je zastupao mišljenje da kod odabranih slučajeva, čiji broj ne prelazi 30%, može da se sistematski primeni ova metoda iako se ne može u svakom slučaju postići da se otvor ulkusa spontano zapuši. Obično se već posle tri do četiri sata može da oceni da li treba sa aspiracijom produžiti ili intervenisati bez gubitka u vremenu. Klinički i radiološki znaci nisu uvek dovoljni za kontrolu i ocenu daljeg toka bolesti kod slučajeva lečenih na ovaj način. Metoda TAYLOR-a lišava nas poneki put karakterističnih znakova peritonealne reakcije, tvrdi BAUMANN. Isti autor skreće pažnju na mogućnost »kamuflaže« alarmantnih simptoma kod slučajeva lečenih aspiracijom i antibiotskim sredstvima kod kojih se bez bolova, kontrakture ili distenzije abdomena, podmuklo, u tišini (a bas bruit) razvio smrtonosni peritonitis.

Kancerozna degeneracija pretstavlja najopasniju komplikaciju stomačnog ulkusa. Prepoznati ulkuskarcinom nije prosta stvar ni u ranom ni u odmaklom stadiju bolesti. Kom hirurgu nisu ostali u sećanju slučajevi, kod kojih je i klinički i radiološki utvrđen ulkus, a pri histološkom prelgedu operativnog preparata, nađen karcinom. Možda je još veća grupa onih slučajeva koji su upućeni kao ulkus, a na operaciji konstatovan kancer na bazi ulkusa.

Frekvencija ulkus-karcinoma varira između 5 i 20%, već prema raznim statističkim podacima. Ove velike razlike objašnjava NEWKOMB nejednakom i pogrešnom interpretacijom atipičnog epitela u kaloznom ulkusu. U ranijem stadiju ulkus-karcinoma mogu da se na radiografiji poneki put vide, za razliku od primarnog eksulceriranog karcinoma, grubi nabori sluzokože konvergentno usmereni prema centru ulceroznog kratera. Međutim u docnijem stadiju, kad se već karcinom proširio, još je teže prepoznati prvobitni ulkus. Računa se da jedna petina od svih karcinoma želuca nastaje na bazi ulkusa. S obzirom na relativno čestu degeneraciju želudačnog ulkusa mnogi hirurzi su mišljenja da kod hronično kalozne grizlice treba uvek izvršiti profilaktički opsežnu resekciju. Sve druge manje radikalne metode, uključujući i vagotomiju, nisu ovde na mestu. Neki autori idu tako daleko da smatraju ulkus na želucu jednom vrstom prekanceroznog obolenja, što je svakako preterano. Moglo bi se još pretpostaviti da se karcinom može pojaviti na bazi ožiljka koji je izlečeni ulkus ostavio za sobom, slično pojavi perifernih karcinoma posle opekotine, ujeda zmije, luetičnih ožiljaka na koži i dr., ali to nije utvrđeno.

Od kako se kod gastričnog ulkusa sistematski vrši radikalna resekcija, pojava ulkus-karcinoma znatno je ređa. Postavlja se pitanje, da li je uopšte na mestu interno lečenje kaloznih ulcera na želucu i da li izvesne manje radikalne metode, kao što su resekcija po MADLÉNÉR-u ili FLÖRCKÉN-u, koje ostavljaju ulkus in situ, u telu, ne izlažu bolesnika docnijoj opasnosti ulkus-karcinoma. Poznato je da i kalozni ulkus sa nišom često puta vrlo dobro reaguje na interno lečenje. Većina hirurga stoji na gledištu da se

slučajevi sa ulkusom želuca, ako ne postoji opasnost krvavljenja ili perforacije, kao što je to slučaj kod ulcera sa velikom nišom, mogu jedno kraće vreme da leče konzervativnim metodama i produži to lečenje, ako se radiološkim pregledom utvrdi da se niša postepeno smanjuje i konačno izgubi. U protivnom slučaju, ili ako se niša ponovo pojavi, treba da se izvrši, zbog sumnje na početni karcinom, radikalna resekcija.

Jedna više nesnosna nego ozbiljna posledica resekcije želuca je tako zvani »dumping«-sindrom o kom se poslednjih godina mnogo diskutuje i koji se javlja kod operisanih po metodi BILL-ROTH 2 ili po jednoj od modifikacija ove metode. Kratko vreme posle jela bolesnik oseti neugodnu napetost u gornjem trbuhu, muku i gađenje, zatim lupanje srca, slabost i opštu malaksalost, koja traje jedan do dva sata, a za to vreme bolesnik je nesposoban za ma kakav posao. Međutim kad bolesnik legne sve se te pojave brzo izgube.

Jačina i trajanje demping-sindroma zavisi od količine uzetog obroka i vrste jela. Slatka i testena jela izazivaju češće ovu pojavu. Demping-sindrom je pretežno mehaničkog porekla i nastaje po opštem mišljenju usled brzog pražnjenja cstatka želuca kroz široku stomu i sledstvenog naglog širenja jejunuma. Možda je u pitanju reaktivni spazmus tankog creva koje se protivi naglom prodiranju nesvarene hrane. U svakom slučaju nije u pitanju dovodna vijuga jejunuma, inače se ne bi moglo razumeti da demping — ili kako se drukčije taj nastup zove, rani postprandijalni sindrom, retko kad dolazi posle G-E, gde je retrogradno punjenje dovodne vijuge česta pojava. Interesantno je čuti da se ovaj nastup češće javlja kod nervoznih, nervno labilnih lica.

SMITH je kod šestorice bolesnika sa izrazitim demping-sindromom pretraživao serum, pa je našao nedostatak kalijuma za vreme nastupa sa karakterističnim promenama u elektrokardiogramu. Smith objašnjava nedostatak kalijuma u serumu brzom absorpcijom karbohidrata i vezivanjem kalijuma u jetri. Po njegovom mišljenju nije isključeno i dejstvo jedne hormonalne supstancije, po akciji slične adrenalinu. Ubrizgavanjem kalijuma nije se mogla sprečiti pojava dempinga, ali je njegovo trajanje moglo biti znatno skraćeno. Demping-sindrom može da traje godinama, ali vremenom biva sve ređi.

Vagatomija kao hiruška metoda lečenja peptičnog ulkusa ponovo je uvedena od Dragstedt-a (1943 god.) u tehnički savršenijem obliku. Slični raniji pokušaji od strane drugih autora (Bircher, Piere i Tanferma, Latarjet i dr.) nisu imali uspeha jer, kako to objašnjava Dragstedt, nisu bile presečene sve grane vagusa. Vagotomija je u početku primljena sa velikim poverenjem kao metoda lečenja koja bazira na solidnim fiziološkim principima.

Poznato je da su PAVLOV i njegova škola još pre pola veka mogli utvrditi da posle bilateralne vagotomije prestaje prva odnosno psihička faza želudačne sekrecije. U klasičnim ogledima na

psima sa fistulom na ezofagusu, fiktivan ručak posle izvršene vagotomije nije mogao izazvati sekreciju kiseline. Isto tako bilo je poznato da se neka obolenja C. N. S. kao što su tumori, abscesi, traume mozga, zatim tabes i dr., relativno često kombinuju sa stomaćnom grizlicom. Fiziolozi i anatomici našli su nervne puteve koji spajaju hipotalamus sa jedrima vagusa. Ukratko rečeno, više je nego samo verovatno da je psihička sfera u moždanoj kori povezana preko hipotalamusa i vagusa sa gornjim digestivnim traktom. U početku smo već pomenuli da razni duševni potresi, brige, strahovanja i drugo mogu da ubrzaju stvaranje novog ili pogoršaju već postojeći ulkus.

Prvi objavljeni rezultati, postignuti sa vagotomijom kod ulkusnih bolesnika bili su vrlo dobri. Bolovi su potpuno nestali, a karakteristična noćna hipersekrecija nervnog porekla, koja dominira kod ulkusa duodeni, bila je znatno smanjena. Docnije, međutim, sa širom primenom ove metode rastao je i broj saopštenja o neugodnim i ozbiljnim komplikacijama. Gotovo kod polovine vagotomisanih dolazi do poremećaja u motilitetu želuca u vidu atonije i sledstvene retencije želudačne sadržine. Bolesnici podrignuju gasove neprijatnog zadaha i ponekiput povraćaju hranu, dugo zadržanu u mlitavom, proširenom želucu. Spazmus pilorusa kao posledica hipertonične simpatikusa, doprinosi još više zadržavanju hrane u želucu. Osim toga javljaju se otprilike kod jedne petine slučajeva uporne i česte dijareje, koje istina, vremenom spontano prestanu. Sve te patološke pojave nervnog porekla ometaju pravilnu ishranu operisanih i bile su jedan od razloga da se vagotomija, izuzevši neke specijalne slučajeve ne vrši više kao samostalna metoda nego u kombinaciji sa G-E ili kojom drugom tehničkom procedurom, radi lakšeg pražnjenja želuca.

Ali što je još mnogo gore, otprilike kod jedne četvrtine vagotomisanih vraćaju se tokom prve dve godine kiseline i tonus želuca na pređašnji nivo. Isto tako javljaju se ponovno stari bolovi, ponajčešće u vezi sa recidivom ulkusa, čiji je procenat utoliko veći ukoliko je vreme-posmatranja duže. Da li je to zbog nepotpuno izvršene vagotomije ili usled regeneracije presečenih grana vagusa ili nekog drugog mehanizma, nije tačno utvrđeno. Treba znati da kod najmanje 10% ne uspeva potpuno presecanje oba vagusa. Dovoljno je da ostane samo jedna nervna grančica intaktna, pa da insulin-test bude pozitivan i rezultat operacije doveden u pitanje.

B E A T T I E referiše da je kod 54 slučajeva od 103 vagotomisanih bolesnika zbog ulkusa morao ponovo intervenisati zbog meteorizma, bolova i recidiva ulkusa. Interesantna su opažanja mnogih autora da se recidivi pojavljuju i kod slučajeva sa negativnim insulin-testom.

Daleko su bolji rezultati ako se vagotomija kombinuje sa G-E, piloroplastikom ili još bolje sa delimičnom resekcijom želuca. U poslednjem slučaju, eliminisanjem prve i druge faze sekrecije postiže se maksimalna redukcija slobodne sone kiseline. Kod kaloznih i

prodornih ulcera na želucu ne preporučuje se vagotomija već zbog mogućnosti karcinomatозne degeneracije ulkusa. Izuzetno, kod visokih grizlica sa sedištem blizu kardije, kod kojih bi radikalna resekcija bila mnogo veći i riskantniji poduhvat, mogla bi doći u obzir vagotomija. Uzgred napominjemo da su kod ovakvih slučajeva bili postignuti sa resekcijom po metodi KELLING — MADLER vrlo dobri neposredni i docniji rezultati.

Kod ulkusa duodeni sa hipersekrecijom i hiperacidnošću, vagotomija se sa uspehom primenjuje, ali uvek u kombinaciji sa G-E ili još bolje sa delimičnom resekcijom želuca. Kod hitnih intervencija zbog teških krvavljenja ili perforacije ulkusa, vagotomija ne dolazi u obzir. Svoju najopravdaniju primenu vagotomija nalazi kod postoperativnih anastomotičnih recidiva, kod kojih je prethodno izvršena resekcija, a gde bi ponovna resekcija bila i tehnički teži i za bolesnika mnogo opasniji poduhvat. Naprotiv, kod slučajeva gde je prva operacija bila G-E, opsežna resekcija želuca i anastomoze ima bolje rezultate (Stevens G. A.).

Postoperativni recidiv ulkusa na anastomozi ili što je još mnogo češće, na odvodnoj vijuzi jejunuma (u. p. j.), predstavlja velik nedostatak hirurških metoda lečenja ulkusa, koji tereti najviše G-E, ali od kojeg ni radikalna resekcija tipa Billroth 2 nije posve pošteđena. Frekvencija u. p. j. posle G-E varira od 3—10%, a kod radikalne resekcije želuca 1—2%. Svi se autori slažu da je pojava u. p. j. bila upadljivo česta, ako je zbog ulkusa duodeni bila izvršena G-E sa BRAUN-ovom anastomozom, gde je jedan deo jejunuma usled direktnog odliva transpiloričnih sekreta bio izložen dejstvu čiste želučane kiseline. To je bio razlog da se ove metode danas vrlo retko primenjuju.

Naša iskustva baziraju na 56 posmatranih i operisanih bolesnika sa u. p. j., među ovim sedam slučajeva sa gastrojejunokoličnom fistulom. Prvih 35 slučajeva su objavljeni u D. med. W. 1939. No 19.

Izuzevši dva slučaja radikalne resekcije po metodi Billroth 2 i dva slučaja palijativne resekcije želuca po FINSTERER-u, kod svih ostalih bila je prethodno izvršena G-E. Recidiv se je pojavio kod većine slučajeva u prve dve godine, u jednom slučaju posle tri meseca, a u drugom ekstremnom slučaju istom posle sedamnaest godina. Intenzivni bolovi u epigastrijumu, u početku s vremena na vreme, a docnije stalno bez slobodnih intervala, a sem toga krvavljenja kod najmanje jedne trećine slučajeva, bili su najčešći razlozi zbog kojih su se bolesnici ponovo primali na kliniku.

Gastrojejunokolična fistula kao jedna dalja komplikacija u. p. j. već zbog teške prognoze i visoke operativne smrtnosti zaslužuje našu naročitu pažnju. Računa se da u 10—20% dolazi do prodora anastomotičnog ulkusa u kolon. Sa formiranjem fistule prestaju bolovi čak i ulkus može da se zaleći, ali zato nastaju druge još teže pojave. Prodiranjem gasova i fekalnih materija iz kolona u želudac i jejunum nastaje sa jedne strane težak gastritis, sa podrigivanjem

neprijatnog zadaha, poneki put sa povraćanjem fekalija, a sa druge strane infekcije tankog creva sa upornim i čestim prolivima. Dija-reja, povraćanje fekalija i rapidan gubitak u težini tela predstavlja-ju karakteristični trias simptoma gastrojejunokolične fistule. Usled gubitka tečnosti i soli, nedovoljne apsorpcije hrane, bolesnici poka-zuju znake hroničnog gladovanja (hipoproteinemije, avitaminoze, sekundarne anemije i dr.), što se može laboratoriski objektivno utvrditi. Međutim, kod uzane fistule sve te patološke pojave mogu da izostanu i da bolesnici dugo vreme podnošljivo žive. Što se tiče terapije u. p. j. moglo bi se sumarno reći da sa hirurškim manje radikalnim metodama, kao što su ekscizije ulkusa sa rekonstrukci-jom postojeće, mahom sužene stome, ili degastroenterostomija sa uspostavljanjem normalnih odnosa, nisu postignuti dobri i trajni uspesi. Kod većine na ovaj način operisanih bolesnika došlo je po-novo do recidiva ulkusa na anastomozi ili na duodenumu. Daleko su bili bolji rezultati ako je sa resekcijom anastomotičnog segmenta izvršena istodobno delimična gastrektomija u širem obimu.

Resekcija en bloc primenjena kod bolesnika sa gastrojejunokoličnom fistulom imala je veliki procenat smrtnosti (30—50%) s obzirom na veoma loše opšte stanje bolesnika ove vrste koji nisu mogli u jednom vremenu lako izdržati dugotrajan poduhvat u jed-nom aktu. Problem je donekle rešen na taj način što je operacija podeljena u dva akta: prvo odvratiti sadržinu debelog creva od fis-tule, a docnije kad se sa prestankom povraćanja i proliva opšte sta-nje bolesnika popravi, izvršiti pod povoljnijim uslovima radikalnu resekciju. U tu svrhu preporučuje P F E I F F E R kao prvi akt preliminarnu kolostomiju, proksimalno od fistule, a docnije definitivnu operaciju sa resekcijom želuca. (15 operisanih slučajeva sa jednim smrtnim ishodom). Po metodi, koju na osnovu sopstvenog iskustva preporučuje L A H E Y Fr., u prvom vremenu preseče se terminalni deo ileuma, distalni se otvor prešije, proksimalni deo ana-stomozira sa silaznim kolonom. U drugom vremenu, 2—3 meseca kasnije, izvrši se delimična resekcija želuca ekstirpacijom proksimal-nog kolona, zajedno sa fistulom (28 slučajeva, od kojih su 3 umrla).

Pretežna većina bolesnika sa ulkusom spada u domen inter-nista. Otprilike samo kod jedne petine dolazi u obzir hirurško le-čenje. To su mahom bolesnici sa kaloznim prodornim ulkusom na dvanaestopalačnom crevu, sa visokim aciditetom i gotovo stalnim bolovima koji traju godinama, a kod kojih interno lečenje više ne pomaže. Zatim slučajevi ulkusa sa čestim manjim hemoragijama koji dovode vremenom do teških sekundarnih anemija. Isto tako ulcera želuca sa velikom nišom koje ne reaguju na interno lečenje, zahtevaju neodložno hiruršku terapiju. Slučajevi kaloznih grizlica sa stenozom pilorusa ili mediogastričnim suženjem i sledstvenim grubim anatomskim promenama na želucu, mogu se isključivo ope-rativnim putem izlečiti. Po sebi se razume da kod komplikacija ul-kusa, kao što su masivna krvavljenja ili perforacija, postoji vitalna indikacija za hiruršku intervenciju.

Dok je kod karcinoma želuca a priori bila usvojena radikalna resekcija, kod ulkusa, jednog obolenja koje traje godinama i obično ne dovodi ili izuzetno retko do letalnog ishoda, izvedene su mnoge hirurške metode lečenja, kako bi se sa što manje rizika postigli što bolji i trajniji rezultati. U početku W Ö L F L E R-ova gastroenterostomija ant., docnije H A C K E R-ova G-E post., bila je metoda izbora, najpre kod ulkusa sa stenozom pilorusa, a onda i kod svih ostalih slučajeva, bez obzira na sedište ulkusa.

Kao i mnogi drugi stariji hirurzi i mi smo imali prilike da izvodimo razne operativne metode, počevši još pre Prvog svetskog rata sa gastroenterostomijom, prešli smo vrlo brzo na resekciju želuca koju poslednjih 25 godina sistematski primenjujemo. Sve ostale manje radikalne poduhvate, kao što su lokalne ekscizije ulkusa, G-E sa ekskluzijom pilorusa medogastrične resekcije, delimične duodenektomije po J U D D-u, holecistogastrostomije po B O G O R A S-u, već odavno smo napustili. Danas te operativne procedure imaju samo istorisku vrednost. G-E vršimo izuzetno retko kod starijih iznurenih lica sa ulkusom i stenozom pilorusa, i bez većeg stepena acidnosti. Ova metoda nije u stanju da znatnije smanji produkciju želudačne kiseline ni da spreči uvek evoluciju starog ili pojavu novog ulkusa. Trajni dobri rezultati G-E jedva da iznose 50%. Kod svakog desetog operisanog bolesnika po ovoj metodi došlo je do recidiva ulkusa, ponajčešće na anastomozi.

Na našoj klinici u najvećem broju slučajeva ulkusa vršene su opsežne, 2/3-resekcije želuca po metodi **Billroth 2**, preciznije rečeno po jednoj od modifikacija ove metode (Hofmeister - Finsterer). Operativni mortalitet, izuzevši slučajeve teških krvavljenja i perforacije ulkusa, ne prelazi 3%. Dobri trajni rezultati utvrđeni na osnovu revizije jednog većeg broja operisanih, dostižu gotovo 90%. Resekciju po metodi **Pean-Billroth 1** vršili smo relativno retko, svega 70 slučajeva što iznosi jedva nešto od 5% sveukupnog broja naših resekcija zbog ulkusa. Ova metoda zaslužuje i pored ograničenih mogućnosti širu primenu, jer odgovara više fiziološkim uslovima. Kod operisanih po ovoj metodi ne javlja se neugodni t. zv. dumping sindrom i ne postoje mogućnosti stvaranja postoperativnog peptičnog ulkusa. |

Kod resekcije želuca po metodi **Billroth 2** najvažniji akt je zatvaranje duodenalnog otvora. Kod ožiljnog ulkusa sa penetracijom u pankreas, **B S T E H**, **N I S S E N**, **W A N G E S T E E N**, **G R A H A M** i dr. pronašli su specijalne tehničke postupke za atipično zatvaranje duodenalnog otvora. Kod ožiljnog ulkusa sa penetracijom štati. Kod ulcera daleko u desno od pilorusa sa penetracijom u pankreas ili lig. hepatoduodenale, a koji se bez opasnosti od povrede susednih organa (dubokih žučnih kanala i dr.) ne mogu lako odstraniti, **Finsterer** je još pre trideset godina preporučio svoju metodu resekcije želuca sa ekskluzijom pilorusa i ulkusa koji ostaju na mestu u telu. Po našem mišljenju i iskustvu, sa malo više strpljenja i tehničke spreme gotovo se uvek može izvršiti radikalna resekcija zajedno sa ulkusom, ali ima mali broj slučajeva, otprilike 5%, gde

je to nemoguće učiniti. Nama se nedavno desilo u jednom slučaju ka-loznog ulkusa sa dubokim kraterom u pankreas, da je posle forsirane resekcije ostala papila (Vateri) sa oba kanala bez kontakta sa cre-vom. Morali smo da implantiramo ponovo papilu u već sašiveni duo-denum. Bolesnica je ipak ozdravila, i bez ikakvih loših posledica, ali se je moglo i drukčije dogoditi. Anastomotični ulkus posle palijativne resekcije po Finstereru javlja se u 4—6%. P L E N K koji ima naj-više iskustva sa ovom metodom, u svojoj statistici od 267 slučajeva beleži svega 3,8% u. p. j. i objašnjava veću frekvenciju recidiva koju navode drugi autori, tehničkim greškama, nedovoljnom resekcijom želuca, enteroanastomozom po Braun-u, ili Y-G-E po Roux-u. Inte-resantno je čuti da Finsterer i Plenk u poslednje vreme vrlo retko primenjuju ovu metodu.

Radikalna resekcija želuca, s obzirom na neposredne i docnije dobre rezultate, koji se ne postižu ni sa jednom drugom operativ-nom procedurom, predstavlja metodu izbora hirurškog lečenja ulku-sa, jednu vrstu standardne operacije po kojoj se cene i upoređuju vrednosti drugih operativnih metoda. Resekcija želuca ma da nije idealan način lečenja ulkusne bolesti, jer krnji anatomsku i fizio-lošku celinu organa, svakako je najefikasnija metoda i najbolje pre-ventivno sredstvo protiv recidiva ulkusa.

M. Kostić: Problem of gastric and duodenal ulcers

S U M M A R Y

In the course of this century our knowledge of the origine and development of gastric and duodenal ulcers has increased con-siderably. Anatomical and clinical studies as well as a large num-ber of experiments have helped to throw more light on many un-clear points in the origin of this disease, but the etiologic problem of the disease is as yet not completely solved. Instead of a clear eti-ology, we only have certain principal theories (nervous, chemical, gastric and vascular) none of which have been completely disputed up to now. The elements of all these theories have served as the foundation of the modern conception of the gastric and duodenal ulcer disease, which is that it is the product of numerous external and internal factors and conditions. According to modern concep-tions the actual ulcer is but a prominent symptom (anatomically) of the disease as a whole, and whose primary causes must be sou-ght outside the stomach in the higher centers of the neuro-vegeta-tive system (hypothalamus) which are in connection with the psy-chie sphere, and by means of the vagus and sympathicus nerves in connection with the upper digestive tract.

As far as the operative treatment of the ulcer is concerned, there is still no full agreement among the surgeons themselves. The question of operative indications and of the choice of surgical met-hods to be employed is still on the agenda. With the advent of new

methodis of treatment the choice has become even more difficult. This is especially the case in cases of perforation and serious haemorrhage where the attitude of the surgeon is still not clearly defined.

The general impression is, that since the first world war the occurrence of gastric and duodenal ulcers has been much more frequent, and this is probably true although hard to prove statistically. However, what has been undoubtedly proved is that there has been a definite change in the numeric relation between gastric and duodenal ulcers. Whereas before the last two wars the relation stood as 1 to 3, today there are seven times more duodenal than gastric ulcers, if not more. The reasons of the increased frequency of ulcers are no doubt various mental shocks, overgreat responsibility fear, worry etc., as well as poor and insufficient nutrition, in short all the physical and mental strain to which people were subjected during the war.

All competent authors agree that the acido-peptic effect of the gastric secretion occupied a prominent place, as an immediate cause, in the origine and development of the ulcer. The aim of surgical treatment is to reduce the production of gastric acid and to create as favourable conditions as possible for the unhindered evacuation of the stomach. Radical resection of the stomach, which is still the most efficient method of treatment, accomplishes this at the cost of partially sacrificing the anatomical and physiological whole of the organ.

In the case of serious haemorrhage from the ulcer, the surgeons are still unable to agree completely on the best form of treatment. Most authors, with whom we agree according to our own experiences, consider that it is not advisable to operate immediately after the first large haemorrhage, but to try with conservative treatment. One must of course except cases where it is impossible to maintain blood pressure with blood transfusions (sometimes by means of the intra-arterial method), and also cases which haemorrhage again after a short period of improvement. Here we have to decide on rapid intervention, if possible within the first 24 to 48 hours, as after this term the rate of mortality rises rapidly especially in the case of older persons.

Another, even more serious complication is the perforation of the ulcer into the abdominal cavity. In the course of the last ten years we had 115 cases of perforated ulcers at our clinic which for some time was also an emergency station, and during the same period of time 664 cases of ulcers were operated on and observed. Immediately after the war, in most of the cases we merely sowed up the place of perforation. Lately, however, thanks to the antibiotics, we have been able to reduce the rate of mortality from 16% to 10%, although we performed gastric resection whenever possible.

The conservative treatment of cases of perforated ulcers by means of permanent suction of the stomach contents, according to the Taylor method, has not been widely applied in practice. The aim

of this method is to avoid immediate operation in cases of shock, especially with elder persons with fairly frequent complications from the cardiovascular and respiratory system, thus creating favourable conditions for operation at some future date, when resection of the stomach can be carried out. This method has both its good and bad sides. A mistake in diagnosis may prove to be fatal, as for instance, if suction is applied in the case of a perforated appendix of gall bladder. If the patient is not seen immediately by the doctor, prolonged suction is out of the question, and in recent cases simple suture of the ulcer or, what is even better, gastric resection give good results. Apart from this, with this method of treatment one must be most careful not to lose valuable time and the right moment for successfully operating. It may for instance happen that the general improvement in the patient's condition and the local status, which lead us on to continue suction, are only apparently extant, and that the sudden turn for the worse which indicates that the perforated ulcer has not obliterated, only occurs after 12 hours or more.

In cases of gastric carcinoma radical resection has been universally accepted, however in the case of a gastric or duodenal ulcer i. e. a disease which is not or very rarely fatal, many surgical methods have been tried out in order to obtain the best and most lasting results at the least risk.

The method of vagotomy in the operative treatment of ulcers, a method based on sound physiological principles, was at first favourably accepted. Later, however, when this method became more widely applied, there were an increasing number of reports that immediate and serious complications had occurred in the form of atony and resultant retention of the stomach contents, as well as vomiting and diarrhoea. However, what is even more serious is the fact that in about 25% of the cases treated in this way, the gastric acidity and tonus rose to their former level in the course of the two years following the operation. The same applied to the old pains, usually in connection with a relapse of the ulcer, the percentage of which rose in proportion to the length of the period of observation. For these reasons vagotomy was no longer applied except in certain rare cases, as an independent operation. Vagotomy is successfully applied in cases of duodenal ulcer with hypersecretion and hyperacidity of a nervous origin, but only combined with gastro-enterostomy, or even better with partial resection of the stomach. The application of vagotomy is most justified in cases of postoperative anastomotic relapses of the ulcer after gastric resection, as in these cases renewed resection would be technically much more difficult as well as most dangerous for the patient.

Postoperative relapse at the point of the anastomosis, or more often on the jejunum, is the great drawback of the surgical treatment of ulcers, it occurs most frequently after gastro-enterostomy, but also in some cases after radical resection of the stomach

(Billroth II). The peptic ulcer of the jejunum after gastro-enterostomy occurs in a percentage varying from 3 to 10, and after resection from 1 to 2. Our experiences are founded on 56 cases of observed and operated peptic ulcer of the jejunum, seven of which with a gastro-jejuno-colic fistula. The first 35 cases have been reported in the D. med. W., 1939. As to the treatment of the peptic ulcer of jejunum one might briefly sum up the situation by saying that less radical surgical methods, such as excision of the ulcer with reconstruction of the stoma or degastro-enterostomy with the establishment of normal relations, have not led to lasting results. In most of the cases there were relapses on the sight of the anastomosis or on the duodenum. By far better results were obtained when resection of the anastomised segment was performed together with an extensive resection of the stomach.

Resection en bloc, performed in the case of gastro-jejuno-colic fistula showed a high mortality rate (30 to 60%) due to the poor condition of patients suffering from this affliction. The problem was solved by performing this extensive operation in two stages: first diverting the contents of the large intestine away from the fistula, and later when the vomiting and diarrhoea has ceased, performing the radical operation. In this way we were able to reduce the operative mortality to 10%.

The large majority of patients suffering from duodenal and gastric ulcers belong to the domain of the physician. About one fifth of the patients can be considered for surgical treatment. They are usually cases with a callous perforating ulcer and persistant pain which does not respond to internal treatment. Further we have the cases of gastric ulcers with a Haudeck's niche which likewise do not respond to internal treatment. Operative treatment is further indicated in cases which are sclerotic and combined with pyloric or mediogastric stenosis. Naturally operation is vital in the case of complications such as frequent haemorrhaging, perforation and neoplastic degeneration.

In the course of the last 20 years we have systematically performed extensive resection (2/3) of the stomach together with the pylorus and the first portion of the duodenum in the case of ulcers. Usually we used the Billroth II method or one of its modifications. The mortality rate at our clinic does not exceed 3% except in the cases of serious haemorrhage or perforation of the ulcer. In 90% of the cases we obtained good and lasting results, and this was proved by the lengthy observation of cases after operation. All other conservative surgical methods have been long abandoned because of the comparatively large number of relapses. We perform gastroenterostomy in some very rare cases when the patients are old and with little resistance and have callous ulcers and stenosis of the pylorus without a higher degree of acidity.

Resection of the stomach after Pean — Billroth was rarely performed, only in some 70 cases, i. e. a little over 5% of the total

number of resection for ulcers. Considering the favourable and lasting results obtained. I think this method should be more widely applied in spite of the limited possibilities, for it suits the physiological conditions better and is less of a strain for the patient. In this method no postoperative dumping syndrome occurs and there is no possibility of a relapse of the sight of the anastomosis.

Considering the immediate and later favourable results and good health conditions obtained by no other method of treatment, radical resection of the stomach is the method of choice in the surgical treatment of the ulcer, a sort of standard according to which the value of other methods can be judged. Although resection is not an ideal method for treating gastric and duodenal ulcers due to the fact that it encroaches on the anatomical and functional entity of the organ, it is nevertheless the most efficient method and the best means of preventing a relapse of the ulcer.

M. Kostić: Les problèmes de la maladie ulcèreuse

(au point de vue chirurgical)

R É S U M É

Les études cliniques très nombreuses, de même que les travaux expérimentaux au cours du siècle courant ont beaucoup contribué à l'élargissement de nos connaissances sur la pathogénie de la maladie ulcèreuse, mais le problème étiologique de la maladie n'a pas été encore complètement élucidé. L'étiologie de l'ulcère de l'estomac ou du duodenum ne se résume qu'à quelques théories essentielles (t. vasculaire, nerveuse, t. de la gastrite, de l'acidité du suc gastrique), dont chacune renferme une certaine part de la vérité. La conception actuelle de la maladie ulcèreuse est basée sur les éléments de ces théories, dont la valeur, en effet, n'était pas contestée tout à fait jusqu'à présent. D'après cette conception l'ulcère serait le produit des nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques, mais il n'est qu'une expression anatomique d'une maladie ulcèreuse, dont les causes primitives se trouvent en dehors de l'estomac, peut-être dans les centres supérieurs du système neuro-vegetatif (hypothalamus), qui seraient en relation avec la sphère psychique aussi bien qu'avec le tube digestif par l'intermédiaire du nerf pneumogastrique.

Quant au traitement adéquat de l'ulcère un accord unanime n'existe même pas parmi les chirurgiens. On discute souvent sur les indications et le choix des méthodes thérapeutiques chirurgicales et le problème est toujours en ordre du jour. L'introduction des méthodes thérapeutiques nouvelles a rendu le choix et la tâche du chirurgien encore plus difficile. L'attitude du chirurgien n'est surtout pas encore bien définie en présence d'une ulcère perforé ou d'une hémorragie profuse.

On a nettement l'impression que depuis la I-ere guerre mondiale, la fréquence de l'ulcère s'est accrue, quoique il est difficile de la démontrer par les statistiques. Un fait est certain c'est que al pourcentage entre l'ulcère gastrique et l'ulcère duodenal s'est considérablement modifié. Tandis qu'avant les dernières guerres la proportion était d'un à trois, actuellement l'ulcère duodenal est 7 fois plus frequent que l'ulcère gastrique, et peut-être plus. Les differents stress psychiques quotidiens, les grands chagrins et soucis, la peur puis la nourriture défectueuse, en un mot, les efforts psychiques et physiques pendant la guerre ont certainement contribué a l'apparition plus frequente de l'ulcère. On insiste de plus en plus sur le caractère psychosomatique de la maladie ulcéreuse.

Tous les auteurs sont d'accord que l'effet acido-peptique du suc gastrique joue un rôle dominant comme facteur local déterminant dans la genèse et le développement de l'ulcère. Le traitement chirurgical de l'ulcère a pour but de diminuer la sécrétion gastrique et de créer les conditions optima pour une évacuation libre de l'estomac. La gastrectomie large, la méthode actuelle la plus efficace du traitement de l'ulcère, realise ce but, mais au prix du sacrifice partiel de la fonction physiologique et d'une partie anatomique de l'organe.

En ce qui concerne les cas avec hémorragie massive, un désaccord évident reigné parmi les chirurgiens. La plupart d'auteurs, dont l'opinion nous partageons, sont d'avis qu'il ne faut pas faire une opération immédiate au moment de la première hémorragie grave, mais il faut essayer le traitement médical conservateur. Certes, il est des cas exceptionnels, ou nous devons intervenir: ce sont les cas ou les transfusions sanguines (evtl. par la voie intraartérielle) n'influencent guere la tension artérielle pour la relever et la maintenir, ainsi que les cas ou les malades après une amélioration temporaire se mettent à nouveau à saigner. Là, nous devons nous décider rapidement et intervenir dans les premières 24 à 48 h parce que après ce laps de temps la mortalité augmente notablement surtout chez les gens âgés.

Une complication bien dangereuse est la perforation de l'ulcère dans la cavité péritoneale libre.

Pendant 10 dernières années 115 cas de la perforation d l'ulcère ont été admis à notre clinique et pendant la même période du temps on a observé et opéré 664 malades porteurs de l'ulcère. Nos premières interventions consistaient en simple suture de l'ulcère perforé. Dans les dernières années, grâce aux antibiotiques, nous avons réduit la mortalité de 18 à 10% malgré que nous avons pratiqué la résection de l'estomac chaque fois quand c'était possible.

Le traitement conservateur des malades avec la perforation de l'ulcère par l'aspiration gastrique parmanent d'après la méthode de Taylor, ne s est pas maintenu dans l'application. Le but de cette methode est d'éviter l'invention urgente immédiate chez les malades shoekés en particulier chez les gens âgés, cardiaques, pulmo-

naires et de remettre l'opération (gastrectomie) dans de bonnes conditions. Cette méthode, a à coté des ses avantages ses revers. C'est surtout le cas ou l'on commet des erreurs de diagnostic, qui peuvent avoir une issue fatale, comme p. ex. si l'on applique l'aspiration gastrique dans une appendicite perforée ou dans la perforation de la vesicule biliaire etc. Chez les malades, vus trop tard l'aspiration n'entre pas en considération, tandis que dans les cas precoces la suture simple de l'ulcère ou encore mieux la résection de l'estomac donne de bons résultats. Pour ne pas perdre le temps précieux et laisser passer les chances d'une intervention chirurgicale efficace, il faut surveiller ces malades de très près. L'amélioration apparente de l'état général et local nous autorise à continuer l'aspiration pendant un temps prolongé et ce n'est que l'aggravation rapide qui survient parfois même apres 12 heures et plus tard qui nous montre que l'ulcère ne s'est pas bouché.

Par opposition au cancer de l'estomac ou la résection radicale est en principe methode de choix sans contredit, l'ulcère est une affection relativement benigne et c'est pourquoi on a tenté de nombreuses methodes opératoires pour réaliser les meilleurs résultats possibles au prix de moindre risque. La vagotomie comme methode du traitement de l'ulcère se basant sur les principes physiologiques solides a été accepté à ses debuts avec une grande confiance. Plus tard, cependant, à la suite d'une application plus vaste de cette methode, un nombre croissant de communications a attiré l'attention sur les complications sérieuses et immédiates (l'atonie gastrique, rétention consecutive du contenu de l'estomac, vomissements et diarrhée). Mais ce qui est encore pire, chez un quart de malades vagotomisés environ, déjà au cours de la première ou deuxième année, on constate le retour de l'acidité et de la motilité gastrique à un niveau qui existait avant l'opération. De même apparaissent des douleurs dans l'epigastre, le plus souvent en relation avec la récidence de l'ulcère, qui sont d'autant plus fréquentes que le temps de l'observation est plus long. C'était en realité la raison, que la vagotomie à quelques exceptions près, ne se pratique plus comme un procédé chirurgical isolé. Chez l'ulcère doudenal avec l'hypersecretion et l'hyperchlorhydrie la vagotomie a été appliquée avec succès, combinée toujours avec la gastro-enterostomie, ou encore mieux, avec la résection partielle de l'estomac. La vagotomie trouve son indication majeure dans les ulcères récidivants anastomotiques après la résection de l'estomac ou une résection iterative se presente comme une intervention difficile au point de vue technique et particulièrement dangereuse pour le malade.

La récidence postopératoire sur la bouche anastomotique ou plus exactement sur le jejunum (u. p. j.) nous revele un grand défaut des methodes chirurgicales, qui greve surtout la G-E, mais dont même la résection de l'estomac d'après Billroth 2 n'est pas tout-a-fait epargnée. Le pourcentage de u. p. j. à la suite de G-E, varie de 3 a 10%, dans la résection d' 1 a 2%.

Nos expériences personnelles sont basées sur 56 cas de u. p. j. traités chirurgicalement, dont 7 avec la fistule jejunocolique. Nous avons publié les 35 premiers cas en 1939. dans la Deutsche med. Wschrift.

En ce, que concerne le traitement u. p. j., nous pouvons dire que les méthodes chirurgicales palliatives, comme l'excision de l'ulcère avec la reconstruction de la bouche anastomotique ou bien la dégastroenterostomie avec rétablissement des rapports anatomiques normaux, n'ont pas donné des résultats durables. Chez la plupart des opérés on a pu constater une récurrence nouvelle sur l'anastomose ou l'apparition de l'ancien ulcère dans le doudenum. Les résultats sont de beaucoup supérieurs si l'on a pratiqué avec la résection du segment anastomotique en même temps la résection de l'estomac.

La résection en bloc pratiquée pour la fistule jejuno-coliques avait une mortalité très élevée (de 30 à 60%) par suite du mauvais état général de ces malades. Pour obvier à ces inconvénients on s'est décidé à doubler la façon de procéder: d'abord il faut faire la dérivation du contenu du gros intestin de la fistule et c'est seulement plus tard après la disparition des vomissements et de la diarrhée qu'on doit pratiquer l'opération radicale dans les conditions favorables et sur le malade bien amélioré. Ainsi le pourcentage de la mortalité a été réduit au 10% et audessous.

La plupart de malades porteurs de l'ulcère gastro-duodenal est du ressort du médecin-interniste. Ce n'est qu'une cinquième de ces cas qui nécessite le traitement chirurgical et ce sont en grande partie les malades avec ulcère calleux terebrant et des douleurs rebelles persistentes où le traitement médical ne donne aucun résultat. De même les ulcères de l'estomac avec la niche, qui ne reagissent au traitement conservateur, sont du domaine de la chirurgie. Ensuite les ulcères avec la stenose pylorique ou mediogastrique nécessitent l'intervention chirurgicale. Il est bien entendu que dans les cas de complications de l'ulcère, les hémorragies répétées, les perforations, la dégénérescence néoplasique l'intervention s'impose comme indication vitale.

A cours de ces 25 dernières années nous avons pratiqué chez les malades avec ulcère une large résection de l'estomac (deux tiers) avec le pylore et la première partie du doudenum la plupart du temps d'après la méthode de Billroth 2, modifiée par Hofmeister-Finsterer. La mortalité postopératoire dans notre clinique ne dépassait guère 3% excepté les cas avec hémorragie grave ou avec perforation de l'ulcère. Nous avons de bons résultats durables chez 90% des malades opérés, suivis périodiquement, pendant un temps prolongé. La gastro-pyloréctomie d'après la méthode Pean-Billroth I nous avons appliqué en tout chez 70 malades, i. e. dans 5% du chiffre totale de nos résection de l'estomac pour ulcère. Nous sommes d'avis que cette méthode mérite une application plus large malgré les possibilités limitées, parce qu'elle est plus physio-

logique et moins choquante. Les malades opérés par cette méthode ne se plaignent pas du »dumping« syndrome et ne s'exposent pas au danger d'une récurrence anastomotique.

La gastrectomie large, en tenant compte des résultats immédiats et tardifs, que l'on n'arrive pas à réaliser par d'autres méthodes, présente la méthode de choix dans le traitement des ulcères de l'estomac et du duodenum. Bien que la résection gastrique n'est pas une opération idéale, parce qu'elle prive l'estomac d'une partie anatomique et fonctionnelle, elle reste néanmoins la méthode la plus efficace et le moyen le plus sûr contre la récurrence de l'ulcère.

M. Kostić:

ZUSAMMENFASSUNG

Die Probleme der Ulkuskrankheit

Die zahlreichen klinischen und experimentellen Studien der letzten Jahrzehnte haben ohne Zweifel sehr viel beigetragen zum besseren Verständnis der Pathogenese der Magen- und Duodenalgeschwüre. Bei alledem das komplizierte ätiologische Problem der Ulkuskrankheit konnte nicht restlos aufgeklärt werden. Wir sind diesbezüglich noch immer an die Theorien angewiesen. Die wichtigsten darunter sind die vaskuläre, gastritische, neurogene und Sauertheorie, denen eine gewisse Geltung bis heute nicht abgesprochen werden konnte. Aus Elementen dieser Theorien wurde die moderne Konzeption der Ulkuskrankheit, als einem Produkt der vielen exo- und endogenen Faktoren und Bedingungen konstruiert. Nach heutiger Auffassung das sichtbare Ulkus ist nur das prominente anatomische Symptom eines Leidens, dessen primäre Ursachen weit ausserhalb des Magens liegen, vielleicht in den höheren Centren des vegetativen Nervensystems (Hypothalamus), welche einerseits mit der psychischen Sphäre andererseits über Parasympathikus mit dem oberen digestiven Trakt in Verbindung stehen.

Angesichts der Unklarheit der Ätiologie, auch in der Frage der besten Behandlung der Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre besteht nicht einmal im Kreise der Chirurgen vollkommene Uebereinstimmung. Es wird noch immer dann und wann über die Indikationen und die Wahl der chirurgischen Methoden diskutiert. Mit der Einführung der neuen Behandlungsmethoden die Wahl ist noch schwieriger geworden. Besonders bei den Fällen mit akuten mässigen Blutungen und bei Perforation des Ulkus die Stellungnahme des Chirurgen ist nicht genügend präzisiert.

Alle Autoren sind darüber einig dass die Häufigkeit der Ulkuskrankheit seit dem ersten Weltkrieg erheblich zugenommen hat, was sehr wahrscheinlich ist aber schwer statistisch zu beweisen wäre. Es ist aber zweifellos festgestellt eine starke Verschiebung im Zahlenverhältnis zwischen Magen- und Duodenalgeschwür. Nach heutiger Schätzung das Duodenalgeschwür ist mindestens 7 mal

häufiger als Magengeschwür. Psychische Erschütterungen, Aufregungen, Sorgen, Furcht nebst mangelhafter und schlechter Ernährung, kurz, seelische und körperliche Strapazen, denen die Menschen während der letzten Kriege ausgesetzt waren, sollten die Gründe der höheren Frequenz des Duodenalulkus sein.

Die überwiegende Mehrzahl der massgebenden Autoren ist der Ansicht dass die freie Salzsäure des Magensaftes als letzter, unmittelbarer Faktor in der Entstehung und weiterer Entwicklung des Ulkus die Hauptrolle spielt. Dementsprechend, die chirurgische Behandlung des Gastroduodenalulkus bezweckt einreseits möglichst starke Herabsetzung der Produktion der Magensäure und anderseits Schaffung günstiger Bedingungen für ungestörte Entleerung des Magens. Die breite Resektion des Magens, zur Zeit noch immer die erfolgreichste Behandlungsmethode des Ulkus, erreicht dieses Ziel allerdings um den Preis der partiellen Opferung der anatomischen und physiologischen Integrität des Organs.

* * *

In der Frage der Behandlung der Fälle mit akuten massiven Blutungen aus Ulkus die Ansichten der Chirurgen sind verschieden. Die meisten denen wir uns auf Grund der eigenen Erfahrung anschliessen, stehen auf dem Standpunkt dass man nach der ersten schweren Blutung nicht unmittelbar intervenieren, sondern die konservative Behandlung anwenden soll. Eine Ausnahme machen jene Fälle bei welchen man nicht einmal mit der Bluttransfusion (ev. intraarteriel) den Blutdruck heben und erhalten kann, ferner die Fälle die nach vorübergehender Besserung wieder zu bluten anfangen. Da müssen wir uns rasch entschliessen und operativ eingreifen, womöglich in der ersten 24 bis 48 Stunden, weil nach diesem Termin die Prozentzahl der Sterblichkeit progresiv steigt, besonders bei älteren Personen.

* * *

Eine weitere schwere Komplikation des Ulkus ist die Perforation in die freie Bauchhöhle. In der letzten 10 Jahren wurden auf unsere Klinik die eine Zeitlang auch als Unfallstation fungierte, 115 Kranke mit der Diagnose Ulkusoperation aufgenommen, während für denselben Zeitabschnitt 664 andere Fälle mit Ulkus beobachtet und operiert wurden. Wir haben uns anfangs bei der Mehrzahl der Fälle auf einfache Uebernähung des perforierten Ulkus beschränkt. In den letzten Jahren konnten wir, dank den antibiotischen Mitteln, die operative Sterblichkeit von 18 auf 10% und neuerdings noch darunter herabsetzen, obwohl wir viel häufiger sofort Magenresektion ausgeführt haben.

Konservative Behandlung der Ulkusperforation mit permanenter Aspiration des Mageninhalts nach der Methode H. Taylor, hat in der Praxis keine breitere Anwendung gefunden. Der Sinn dieser Methode ist die Vermeidung der dringenden Intervention bei älteren Patienten mit häufigen Komplikationen von Seiten der Lunge und des Herzens, damit man später nach gründlicher pre-

operativer Vorbereitung unter besseren Bedingungen die Operation, vielleicht sogar Resektion des Magens, ausführen kann. Diese Methode hat auch ihre Nachteile. Diagnostische Fehler können fatal werden, wenn man z. B. bei Perforation des Appendix oder der Gallenblase die Aspiration installiert. Bei verschleppten Fällen mit beginnender Peritonitis die Methode nach Taylor komme nicht in Betracht. Bei frischen Fällen dagegen die einfache Übernähung oder noch besser die Magenresektion gibt gute Resultate. Bei der Anwendung der kontinuierlicher Magenaspilation muss man streng aufpassen durch ständige Überwachung der Kranken, dass man nicht die teure Zeit und Günstige Chancen für operative Intervention versäumt. Die Besserung des allgemeinen Zustandes und des lokalen Befundes, welche uns erlauben mit der Aspiration fortzusetzen, kann nur trügerisch sein (dank der Wirkung der Antibiotika) und plötzliche Verschlimmerung als Beweis dass die Obturation des perforierten Ulkus ausgeblieben ist, erst spät nach 12 und mehr Stunden eintreten.

* * *

Während beim Magenkrebs a priori radikale Resektion angenommen wurde, beim Ulkus, einer relativ gutartigen Erkrankung, wurden verschiedene chirurgische Behandlungsmethoden ausprobiert, und mit kleinsten Risiko bestmögliche Resultate zu erzielen.

Vagotomie als eine neue operative Behandlungsmethode wurde anfangs mit grossem Vertrauen aufgenommen. Später, indessen, mit breiterer Anwendung dieser Methode wuchs auch die Zahl der Berichte von verschiedenen Komplikationen infolge der Atonie des Magens (Retention des Mageninhaltes, übles Aufstossen, Erbrechen), ausserdem bei einer Minderzahl der vagotomierten Fälle hartnäckige Diarrhöen. Was aber viel ärger ist, ungefähr bei einem Viertel der Operierten nach dieser Methode noch im Laufe der ersten zwei Jahre kehren Motilität und Sekretion des Magens auf vorheriges Niveau zurück, des gleichen treten die früheren Schmerzen auf, meist im Zusammenhang mit Ulkusrecidiv, dessen Procentsatz um so grösser ist je länger die postoperative Beobachtung beträgt. Dies war der Grund dass die Vagotomie, ausgenommen gewisse seltene Fälle, nicht mehr als selbständige operative Procedur angewendet wird, sondern nur in Kombination mit G-E oder noch besser mit der partiellen Magenresektion. Ihre berechtigte Indikation findet diese Methode bei postoperativen anastomotischen Ulzera nach vorheriger Gastrektomie, wo eine weitere Resektion des Magens technisch schwieriger und für den Kranken gefährlicher Eingriff wäre.

* * *

Das postoperative Jejunalulkus (u p. j.) ist ein grosser Nachteil der chirurgischen Behandlungsmethoden der gastroduodenalen Geschwüre, welcher am meisten G-E belastet (3 bis 10%), von dem aber auch die Resektion nach Billroth 2 nicht gänzlich verschont bleibt (1 bis 2%). Eigene Erfahrung bezieht sich auf 56 beobachte-

ten und operierten Fälle von u. p. j., darunter 7 Fälle mit Jejunum-Kolon-Fistel. Die ersten 35 operierten Fälle sind bereits veröffentlicht worden (D. med. Wschrft 39. Nr. 19). Bezüglich der operativen Therapie könnte man zusammenfassend sagen, dass wir mit konservativen chirurgischen Methoden, wie lokale Excision des Ulkus mit Rekonstruktion der meist verengten Anastomose oder Degaastroenterostomie mit Wiederherstellung der normalen anatomischen Verhältnisse keine Dauerfolge erzielt haben. Früher oder später kam es bei der Mehrzahl der Operierten zu Rückfallgeschwüren an der Anastomose oder am Duodenum. Weit bessere Resultate konnten wir verzeichnen als wir systematisch mit der Resektion des anastomotischen Segmentes gleichzeitig ausgiebige Gastrektomie ausgeführt haben.

Resektion en bloc angewendet in den Fällen mit Jejunum-Kolon-Fistel war mit hoher Mortalität belastet (30 bis 60%) wegen äusserst schlechten Allgemeinzustandes solcher Patienten. Das schwierige Problem wurde derart gelöst dass der riesige Eingriff zweiseitig ausgeführt wurde: im ersten Akt Ableitung des Dickdarminhalts von der Fistel durch eine proximale Kolostomie oder Ileosygmoidostomie, und zwei bis drei Monate später, nachdem sich der Kranke nach Aufhören des Erbrechens und der Durchfälle ordentlich erholt hat, Resektion des Magens sammt der Fistel und dem proximalen Kolon. — Auf diese Weise die Sterblichkeit konnte auf 10% und darunter herabgesetzt werden.

Die überwiegende Mehrzahl der Kranken mit Ulkus kann intern behandelt werden. Nur bei einem Fünftel der Fälle ungefähr kommt die chirurgische Therapie in Betracht. Das sind meistens Fälle mit kallösen penetrierendem Ulkus und hartnäckigen Schmerzen, bei denen die interne Behandlung nicht viel oder gar nicht hilft. Ferner, Fälle mit Magengeschwür und grosser Nische welche auf interne Behandlung nicht reagiert schon wegen Verdacht auf karzinomatöse Degeneration des Ulkus sollen operativ exploriert werden. Desgleichen die Gastroduodenalgeschwüre mit mediogastrischer oder Pylorusstenose verlangen operative Intervention. Überflüssig zu sagen, das bei Komplikationen des Ulkus (grosse Blutungen die sich wiederholen, Perforation, neoplastische Entartung) die vitale Indikation zum chirurgischen Eingriff besteht.

In den letzten 25 Jahren wir haben bei Ulkusfällen ausgiebige 2/3 Magenresektion sammt dem Pylorus und dem Anfangsteil des Duodenums systematisch ausgeführt, meist nach der Methode Billroth 2, genauer nach einer Modifikation derselben (Hofmeister-Finsterer). Die operative Sterblichkeit, ausgenommen Fälle mit schweren Magenblutungen und mit Perforation des Ulkus, überschreitet nicht 3%. Wirklich gute und dauernde Erfolge, festgestellt auf Grund der längeren Beobachtung einer grösseren Anzahl der operierten Fälle wurden in 90% erzielt. G-E wird sehr selten in den letzten Jahren angewendet. Alle andere konservative chirurgische Methoden haben wir wegen hoher Prozentzahl der Recidive

längst aufgegeben. Die Resektion nach Billroth 1 wurde bei uns relativ selten ausgeführt (70 Fälle, oder etwas mehr als 5% von der Gesamtanzahl unserer Resektionen wegen Ulkus). Angesichts der vorzüglichen unmittelbaren und späteren Erfolge, wir sind der Meinung, dass diese Methode trotz der begrenzten Möglichkeiten bei Ulkus duodeni doch eine breitere Anwendung verdient. Postprandiales »dumping«-syndrom ist nach Billroth 1 unbekannt, auch besteht keine Möglichkeit zur Entstehung eines u p. j. — Nachteile welche der Methode Billroth 2 anhaften.

Radikale Magenresektion nach der ersten oder zweiten Billroth-Methode, hinsichtlich der hohen Prozentzahl der Dauerheilungen (90% und darüber), welche von keiner anderen therapeutischen Prozedur erreicht werden konnte, ist die Methode der Wahl der chirurgischen Behandlung des gastroduodenalen Ulkus, eine Art Standard-operation, nach welcher die anderen operativen Methoden bewertet werden. Wenn auch die Resektion keine ideale Operation darstellt, da sie die anatomische und funktionelle Integrität des Magens beeinträchtigt, sie ist jedenfalls die erfolgreichste chirurgische Massnahme und das beste prophylaktische Mittel gegen Rückfallgeschwüre.

L I T E R A T U R A

- Allen A. W. Surg. Gyn. & Obstetr., 1951., Nr. I.
 Andrejević M., Naučna knjiga, Beograd, 1952.
 Beathie A. D., Brit. Med. Journ. 1951., 4713., Lancet 1950. I/12.
 Brown J. R., Arch. Surg., Chicago, 1950. 61/70.
 Bsteh H. Arch. klin. Chir., 1933., 175.
 Butler T. J., Capper W. M. Brit. Med. Journ. 1951., 4726.
 Finsterer H. J. Int. Coll. Surg. 1949. Nr 5; Wiener med. Wschrift, 1947. Nr I.; Zentralbl. Chir., 1942. Nr 12; Surg. Gyn. & Oustetr. 1932., V, 68, 334:346.
 J. Johnson, T. Machella, Surg. Clin. N. A.
 Kalk H. Neue Deutsche Klinik, 1930, Bd. 6.
 Kostić M. Srp. Arh., 1923, Nr. 12., Med. Pregled, 1927, Nr. 6. I. Jugosl. Kongres Hir., 1934, D. Med. W. 1939., 19.
 Klingenstein P. Surg. Clin. N. A., April 1947.
 Letton A. H. Amer. Surg. 1951, 17/9.
 Meulengracht. Wiener klin. W. 1936, 1481. Münchn. med. W. 1937.
 Mandl J. J. Mt. Sinai Hosp. 1951.
 Newcomb. Brit. J. Surg. 20, 279, 1932.
 Dragstedt L. R. Journal int. Chir. T. X. Nr I.
 Porter M. Harvey H. D., Schulinger R. N. Arch. Surg. 1950, 60/6.
 Pfeiffer, Kent. J. Amer. Surg. 1939, 110:659.
 Nissen R. J. Int. Coll. Surg. 1:1, 1942.
 Lahey F. H., Marshall S. F. Surg. Gyn. & Obstetr. 76:641, 1943.
 Quenu J. Mem. Acad. Chir. 76, (4—5) 1950.
 Sylvain Blondin et collab. Mem. Acad. Chir. T. 47, Nr 29, 1951.
 Smith W. H. Lancet 1951, 2/17.
 Plenk A., Schrom A. Centralbl. Chir. 1951. 76 Jg. H. 24a.
 Stevens G. A. J. Amer. Med. Ass. 1950.
 Simić, Bukurov. Srp. Arh. 1949, Sv. 5—6.
 Walters W., Belching A. Proc. Mayo Clin. 1951, 26/II.

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.

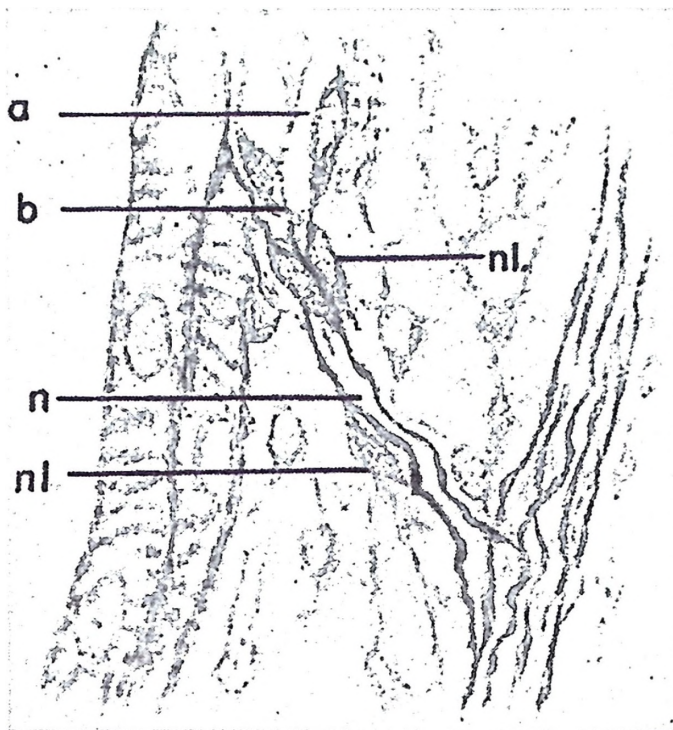
Ali prije nego što bi ušli u podrobnija razmatranja ovog pitanja, potrebno je da revidiramo dosadašnju koncepciju motorne ploče i opšteg plana građe perifernih nerava, što smo sproveli u jednom našem ranijem radu (51).

Prema dosadašnjim koncepcijama anatomske 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 ganglionska 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 ganglionske ćelije, da postoji sinapsa između motornog spinalnog vlakna i motorne ploče kao ganglionske 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 krajnjim 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 leđirane 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 miotonijske 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 biohemijski 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. paradokсне 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.)

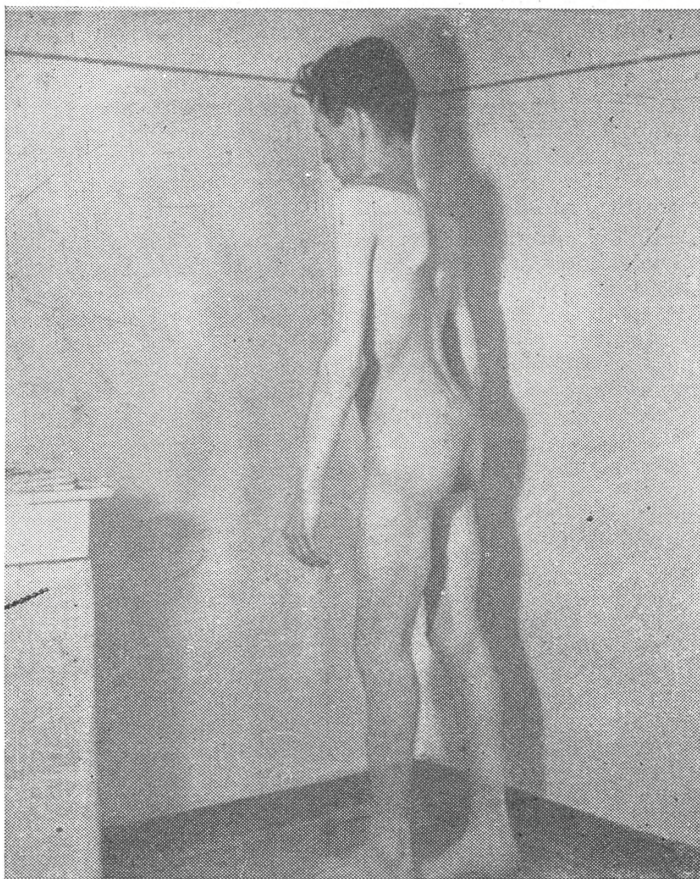
Porodična anamneza: Otac umro od pjegavog tifusa 1943. g. Majka živa i zdrava, rodila četvero djece, nije pobacivala. Dvije sestre žive i zdrave; jedan brat umro od šarlaha u 5 godini života. Bolesnik je prvo dijete po redu. U bližoj i daljoj rodbini, koliko bolesnik zna, nije bilo sličnih oboljenja; 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 iskivila 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 ma kakvog 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 povratu, 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 nepce 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; Pandý + 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.).



USLOVI LUČENJA RENINA

P. Stern

Još uvijek ne postoji jedinstveno gledanje u problem patofiziologije hipertonijske (H). Ima bezbroj pokušaja podjele ove tako mnogo raširene bolesti na kliničke ili patofiziološke grupe. Svi autori, iako su im sheme podjele nekad vrlo različite, govore uvijek o renalnom, neurovegetativnom i endokrinom faktoru H.

Specijalno renalni faktor ističe se kao presudan za maligne forme H, iako danas manje nego prije nekoliko godina kada je renalna komponenta, takoreći dominirala gledanjem na problem H. Tigerstedt i Bergman¹ su već krajem 19. stoljeća našli u bubregu neku supstancu koja diže krvni tlak (KT) i nazvali je renin (R). Važni radovi Volharda², Houssay-a, Braun-Menendesa, Pagea i Corcorana unijeli su mnogo svijetla u taj problem. Danas znamo da je R jedan ferment koji pretvara hipertenzinogen u hipertenzin. Godblattovi radovi, kojima je omogućeno izazivanje trajne H pomoću djelomične kompresije arteriae renalis, dali su potstreka malo prije navedenim autorima, kao i mnogim drugima, da se pobliže pozabave izolacijom, fiziologijom i patologijom R.

Vrlo malo se zna iz svih tih radova o uslovima lučenja R. Do nedavno se smatralo da je ishemija bubrežnog tkiva onaj faktor koji uslovljava lučenje R, ali radovi Brulla i Divrya³ pokazali su, da nije važan nedostatak kisika (odnosno nije važan do izvjesne granice), već da je glavni faktor za lučenje R pad tlaka u bubrežnim arterijama. Bubrežni aparat, prema tome, imao u svojim sudovima presorni aparat u smislu ostalih presoreceptornih mehanizama organizma (sinus caroticus, depressor aorte itd.). Renin se uključuje na taj način u fiziološko reguliranje KT kao i ostali humoralni agensi. To je u osnovi novo tumačenje mehanizma lučenja i funkcije R. Na tu mogućnost pomišljali su doduše, već Tigerstedt i Bergman, ali je kasnije ta ideja napuštena⁴. U literaturi su zabilježeni eksperimenti, koji jasno potvrđuju eksperimente Brulla i Divrya, od kojih ćemo neke ovdje spomenuti. Tako je na pr. poznato da psima kojima se oduzima mnogo krvi KT raste⁵, u šoku⁶ i crush-sindromu⁷ možemo direktno dokazati R u krvi. Erspaner⁸ je opisao vanredno interesantnu činjenicu u smislu ove teorije. On je pokazao da ekstrakt biljke octopus vulgaris snizuje tlak u bubregu, ali da povisuje tlak

u ostaloj perifernoj cirkulaciji. Ovi eksperimenti ubjedljivo govore da sniženje tlaka u bubrežnim sudovima prouzrokuje povećanje KT i bez ishemije renalnog tkiva.

Kako prema svemu tome izgleda da R već djeluje u fiziološkoj regulaciji KT, pokušali smo da utvrdimo pod kojim se uslovima R izlučuje, kako brzo bubrež reagira na taj funkcionalni nadražaj, tj. pad tlaka u bubrežnim sudovima. Isto nas je tako interesiralo kako razna farmaka, specijalno ona koja utiču na neurovegetativni sistem a djeluju na promjer krvnih sudova, sprečavaju ili ubrzavaju izlučivanje R. Kao pokusnu životinju uzeli smo bijelog štakora (100—200 G, hranjena uvijek istom hranom s poznatom koncentracijom soli)*. Štakore smo uzeli u prvom redu iz ekonomskih razloga, a i zato jer se njima lakoćom može mjeriti KT beskrvnim putem. Mi smo se poslužili pletizmografskom metodom mjereći krvni tlak u repu^o. Osim toga, štakoru možemo vrlo lako sniziti arterijski pritisak na vanredno nizak stepen vrednosti, čak do 40 mg Hg, a da mu ne oduzmemo krv, niti da mu dajemo kakva farmaka u tu svrhu. Ovako snažno sniženje arteriskog pritiska možemo postići Đajinom metodom »narkoze«¹⁰. Đaja je pokazao da će se štakor ohladiti i da mu možemo temperaturu sniziti na plus 15° C ako mu postepeno oduzimamo kisik. Iz takvog stanja štakor se bez ikakvih opasnosti po život ponovo budi i dobija normalnu temperaturu. Taj proces narkotiziranja možemo ubrzati hlađenjem, samo ne smijemo dozvoliti da se oduzimanje kisika smanjuje brže nego što odgovara određenoj temperaturi rashlađivanja, jer inače, nastaje asfiksija. Tehnički postupamo ovako: Štakora zatvorimo u staklenu bocu od 1 do 1½ litre zatvorimo je čepom i sve stavimo u ledenu vodu. Poslije jedan do dva sata životinja je u stanju potpune anestezije i analgezije. Potrošnja kisika pada na svega 5% od normale, a KT često više od 50%. Đaja i njegovi saradnici pokazali su da to u principu možemo postići kod svih homoiterna, a ne samo kod štakora. (U takvom stanju štakor je vanredno pogodan za operacije, jer je u stanju potpune anestezije i analgezije i praktično ne krvari uopće, zbog niskog KT. Ova metoda omogućila nam je da zajedno s Begovićem izradimo cardio-pulmonalni preparat štakora¹¹.)

Za nas ovdje nije interesantna narkoza nastala hlađenjem, već pad KT i sniženje potrošnje kisika. Ta dva faktora moraju, prema svim dosadanjim iskustvima, da prouzrokuju izlučivanje R iz bubrež. Kako ćemo vidjeti iz niže navedenih eksperimenata, do toga, stvarno i dolazi. U našim eksperimentima pokušali smo da odredimo vrijeme kada se R počinje lučiti, kako dugo ostaje u krvi i koja farmaka utiču na njegovu sekreciju.

Eksperimentalni dio.

Mi smo se u svojim eksperimentima poslužili, uglavnom, dvjema metodama: mjerenjem KT i kontrolom očne pozadine. Najprije ćemo iznijeti rezultate mjerenja KT.

* Sadržaj hrane: 1.300 g kukuruznog brašna, 400 g pšeničnog brašna, 680 g mlijeka u prahu, 100 g suhog kvasca. Mješavina soli: 10 gNaCL, 10 g Calcium chromata, 1 g Kalium jodida i 1 g željeza.

Iz gotovo svih tabela vidimo da KT, mjeren u momentu narkoze hlađenja, izrazito pada. Isto tako iz raznih tabela se vidi da 14 dana poslije uzastopnog hlađenja KT raste. Na račun čega dolazi to povišenje KT. Rekli smo da pad KT usljed hlađenja prouzrokuje izlučivanje R, jer nastupa jaka ishemija u svim tkivima, pa i u bubregu, kao i pad arteriskog pritiska u čitavom organizmu. To

TABELA I.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. u narkozi hlađenja	K.T. poslije 14 dana	K.T. poslije mjes. dana hlađenja	Primječba
1	140	65	170	85	
2	130	80	180	95	
3	130	65	200	80	
4	140	75	200	uginuo	
5	140	75	190	105	
6	150	85	210	100	
7	135	65	190	95	
8	140	80	200	100	
9	140	75	210	85	
10	130	85	190	90	
11	110	55	150	110	
12	105	50	160	105	
13	130	45	150	110	
14	130	60	160	110	
15	110	55	150	100	
16	120	55	155	105	
17	120	60	155	110	
18	120	65	uginuo	—	
19	130	60	160	uginuo	
20	125	60	uginuo	—	
21	150	85	195	130	
22	130	65	160	130	
23	125	60	150	120	
24	120	66	150	115	
25	115	60	145	105	
26	120	65	150	115	
27	130	65	165	130	

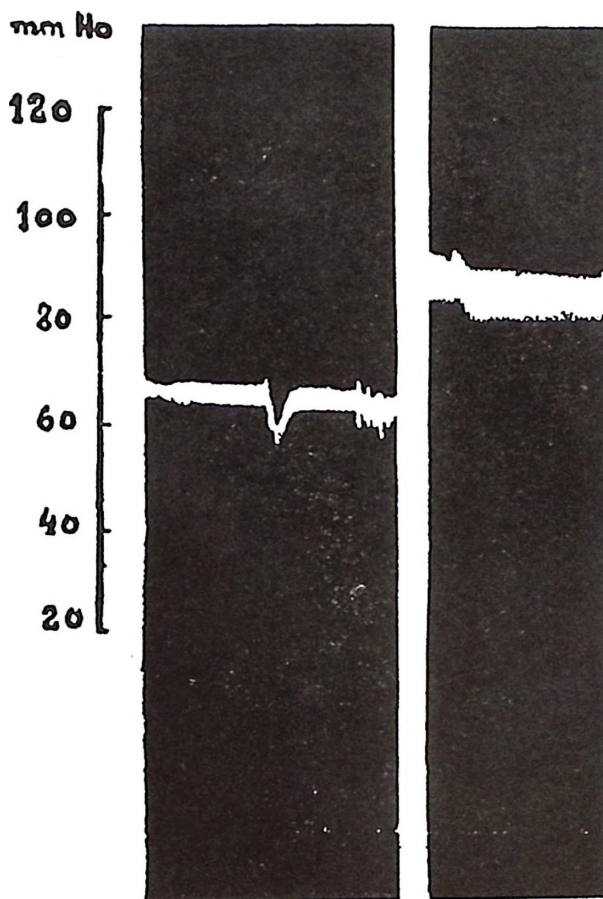
je već dovoljno da počne lučenje R. Mi ćemo pomsjetiti i na druge razloge koji govore u prilog tome, a ne da se, možda, jedino radi o izlučivanju n. pr. adrenalina, arterenola ili mineralcorticoida. Razlozi koji govore u korist R, su slijedeći:

a) Promjer pupile se ne mijenja, što govori protiv supstanca koje stvara simpatikus.

b) U nekim eksperimentima utvrdili smo na kuniću karakteristični lagani, ali dugotrajni porast KT injiciranjem krvi rashlađenog štakora.

c) Nalaz očne pozadine rashlađenog štakora govori isto o izlučivanju R, o čemu ćemo opširnije govoriti kasnije.

Moglo bi se ipak postaviti pitanje, nije li taj porast KT prvenstveno uslovljen otstranjivanju odrenalina ili arterenola, ili cortico-



Kunić 1450 g ♂ narkoza uretan 1 g/ kg. Tlak mjeren u lijevoj a. carotis. Injicirano u lijevu v. femoralis. Kod znaka u prvom dijelu slike injicirana krv dvaju velikih rashlađenih štakora. Drugi dio slike nakon 45'.

steroida. Iz tabele II vidi se da i suprarenektomirani štakori reaguju na hlađenje povišenjem KT. To govori protiv udjela simpatikusa i potvrđuje već poznatu činjenicu da se R luči bez uticaja adrenergičnog nervnog sistema, ali to istovremeno govori i protiv korticosteroida. Iz tabele III vidimo da C vitamin, koji sprečava iz-

TABELA II.

Br.	K.T. prije operacije	K.T. poslije operacije	K.T. poslije hlađenja	Primjedba
1	130	90	130	Poslije 3 dana hlađenja
2	130	100	130	hlađenja
3	140	110	140	"
4	130	100	uginuo	"
5	135	105	uginuo	"
6	130	105	140	"
7	120	105	uginuo	"
8	115	100	120	"
9	130	90	140	"
10	140	100	140	" 2 dana
11	160	130	140	"
12	145	110	uginuo	"
13	140	90	130	"

bacivanje korticosteroida iz kore nadbubrežne žlijezde, pri rashlađivanju i zagrijavanju životinje¹² nije mogao spriječiti porast KT kod rashlađenih štakora, iako je taj porast slabiji nego u kontrolnoj grupi. Histološki nalaz pokazao nam je da je C vitamin stvarno sačuvao koru nadbubrežne žlijezde od gubitaka korticosteroida.*

TABELA III.

Br.	»C« Vitamin		Kontrola		Primjedba
	K.T. prije hlađenja	K.T. poslije hlađenja	K.T. prije hlađenja	K.T. poslije hlađenja	
1	130	165	130	180	
2	130	uginuo	120	170	
3	140	165	160	200	
4	130	150	130	160	
5	120	135	130	160	

Mi smo se uvjerali injiciranjem tuša u krv a. renalis da rashlađeni bubreg prima više tuša od normalnog, što znači da se prilikom hlađenja stvarno šire krvni sudovi u bubregu.

Vrlo su interesantni pokusi koje smo dobili poslije hlađenja od mjesec dana. Kako se vidi iz tabele I., 14 dana poslije hlađenja KT

* U kori nadbubrežnih žlijezda ovih štakora koji su dobili C vitamin (10 mg na životinju) pa onda hlađeni, nađena je mnogo manja hiperplazija i znatno manje sudanofilnih granula nego kod kontrola.

Ovaj pregled izvršio je prof. dr. R. Milin, šef Instituta za histologiju, pa mu se i na ovom mjestu najsrdačnije zahvaljujemo.

je izrazito povišen, a ako nastavimo hlađenje još 14 dana, KT pada na normalu, a negdje i ispod. Postavlja se pitanje: da li kod tih štakora ne dolazi više do lučenja R ili se iscrpio hipertenzinogen, ili je nešto drugo posrijedi? U svakom slučaju vidimo da poslije ovakvog dugog hlađenja ne dolazi do trajne hipertenzije u smislu adaptacije po Selyeu. Histološki nalaz kod ovih mjesec dana hlađenih štakora pokazao nam je da se radi o teškom oštećenju miokarda i da je to, valjda, razlog pada KT. Patološko-anatomska dijagnoza je kod svih 10 štakora koji su poslani na pregled: myoglobinemia miocardii. Ostali pregledani organi: bubreg, jetra, srce, suprarenalka (ova zadnja pregledana je običnom metodom bojenja, pa se nije moglo ni vidjeti promjena u sadržaju lipoida) ne pokazuju nikakve promjene u poređenju s kontrolnim štakorima.* Ovi naši nalazi ne slažu se s nalazima Popovića¹³, koji je hladio štakore 5—6 nedelja i nije našao nikakvih makroskopskih promjena. Prema tome, naša metoda ne bi se mogla upotrebiti za izazivanje trajne H.

Tabela IV pokazuje nam, takođe, da 14 dana poslije hlađenja KT raste, ali, ako prestanemo da dalje hladimo, kao u tab. I i mjerimo KT, opet poslije 14 dana, vidimo da se on vraća na normalu.

TABELA IV.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. u najdubljoj narkozij hlađenja	K.T. poslije 14 dana hlađenja	K.T. poslije 14 dana mirovanja	Primjedba
1	145	70	200	160	
2	170	80	200	180	
3	120	70	180	130	
4	140	60	170	160	
5	150	60	170	160	
6	180	60	250	190	
7	160	60	250	165	
8	180	40	350	190	
9	155	40	180	180	
10	160	60	270	160	

Dakle, ovako izazivanje H nikako ne može stvoriti trajno povišenje KT nego samo privremeno. Kako smo već rekli, kad bismo hladili štakore duže od 14 dana, tlak bi pao, ali usljed oštećenja srca.

Ako razmotrimo još jednom spomenute tabele vidimo da je srednja vrijednost KT prije hlađenja 130 mg Hg, u stadiju hlađenja 70, a iza 14 dana hlađenja 170 mg Hg.

Kontrola očne pozadine:

Abt i Bruckner¹⁴ su pokazali da kod štakora s povišenim KT nalazimo karakteristični fundus kao kod humane H. oni su izazivali

* Ove preglede izvršio je prof. dr. Z. Kopač, šef Instituta za patološku anatomiju, pa mu se i na ovom mjestu najsrdačnije zahvaljujemo.

povišenje KT kompresijom bubrega, dakle, radilo se o pravoj renalnoj H, i služili su se istom metodom mjerenja KT kao i mi⁹. Ova mogućnost pregleda fundusa štakorovog oka izvrsno nam je poslužila u radu, jer nehlađenom štakoru možemo mjeriti KT samo u eter-narkozi, što znači ipak neko oštećenje, i to ne možemo ponavljati uzastopno nekoliko dana, za razliku od oftalmoskopije koju možemo ponavljati koliko hoćemo. Iz tih razloga mi smo jedan veliki broj štakora podvrgli pregledu fundusa oka. To nam je omogućilo da još bolje utvrdimo uslove lučenja R. U tu svrhu konstruisali smo specijalni držak za štakore, tako da im je glava slobodna za pregled, ali ipak fiksna. Prije pregleda oka treba nakapati u konjunktivalnu vreću 1% Atropina.*

Injiciranjem čistog renina štakoru (renin smo dobili od g. prof. Weckerlina: Depart of Physiology University of Illinois, Chicago; na čemu mu se i ovom prilikom najsrdačnije zahvaljujemo) mogli smo se uvjeriti da se slika fundusa oka rashlađenog štakora potpuno podudara sa slikom koja nastaje usljed injiciranja čistog renina. Rezultati pregleda fundusa su ovi:

a) Već u najdubljoj narkozi hlađenja fundus pokazuje promjene u smislu povišenja KT, tj. spazam retinalnih arterija, a to kako smo rekli ide prvenstveno na račun R. To znači, da se R izlučuje u momentu kad su KT i potrošnja kisika pali vrlo nisko.

b) Fundus ostaje ovako promijenjen 2—3 dana, a onda se vraća promjer arterija na normalu. To govori protiv adrenalina i arterenola, koji se brzo raspadaju.

c) Takav karakterističan nalaz dobili smo i kod suprarenektomiranih a hlađenih štakora, što isto govori da se radi o R, i da se on luči i bez uticaja simpatikusa.

d) Štakori koji su dobili Atropin s. c. a onda su hlađeni, isto pokazuju fundus koji pokazuje da se R izlučio. Sam Atropin bez hlađenja ne mijenja sliku štakorova fundusa. KT ovakvih štakora, mjeren prije i poslije buđenja iz narkoze, pokazuje da se tlak nije povisio, a kako vidimo, pregledom očne pozadine R se ipak izlučio. Iz toga moramo zaključiti da Atropin nije u stanju da spriječi izlučivanje R, iako je sprečio povišenje KT.

e) Pendiomid, koji paralizira simpatičke i parasimpatičke ganglije¹⁵ (i funkciju sinus caroticusa¹⁶) djelovao je u našim eksperimentima potpuno isto kao i Atropin. I on, takođe, ne sprečava lučenje R, kako to pokazuje nalaz očne pozadine, ali sam ne mijenja sliku fundusa ukoliko štakor nije hlađen. Prema tome, vjerovatno presoreceptorni organ u bubregu, odgovoran za lučenje R, nije ganglijskog porijekla. O tome ćemo govoriti kasnije. Pendiomid u našim eksperimentima sprečava i povišenje KT uprkos hlađenju, kako se to vidi iz tabele V. Interesantno je da štakori koji dobijaju Pendiomid brzo uginu poslije hlađenja. To je i razumljivo, jer hlađenje

* Pregled fundusa štakorova oka vršio je gosp. doc dr. P. Sokolić (Klinika prof. dr. V. Čavke) na čemu mu se najsrdačnije zahvaljujemo i na ovom mjestu

TABELA V.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. u najdubljoj narkozi hlađenja	K.T. poslije 14 dana davanja pendiomida	Primjedba
1	150	uginuo	—	
2	140	70	155	
3	145	70	150	
4	140	uginuo	—	
5	140	uginuo	—	
6	135	80	140	
7	145	uginuo	—	
8	140	70	150	
9	130	80	140	
10	130	70	140	

nastupa brže i intenzivnije. Životinja samim davanjem ovog sinapsolitika postaje, donekle, poikioterm.

f) Interesantni su eksperimenti pomoću Gynergena. Poput Atropina i Pendiomida on ne sprečava lučenje R kod ohlađenog štakora. To smo mogli dokazati pregledom fundusa. Ovdje su, međutim, spazmi arterija retine mnogo jači nego prilikom davanja Pendiomida i Atropina. Ali Gynergen već kod nehlađenih štakora izaziva isto tako tešku sliku: očne pozadine, kao da je štakor ohlađen. Iz toga zaključujemo da Gynergen ubrzava, u ovim relativno velikim dozama, izbacivanje R. Tu je djelovanje Adrenalina na arterije retine isključeno zbog simpatikolitičkog djelovanja, a spazam je, ipak, neobično jak. Možda bi nam to moglo rastumačiti zašto simpatikolitika nemaju znatniju ulogu u terapiji H. Kad smo uzeli 10 puta manju dozu Gynergena, nalaz očne pozadine nehlađenih štakora bio je normalan, a onih hlađenih promjenjen u smislu izbacivanja R, kao i pri uzimanju veće doze. Kako se vidi iz tabele VI., KT, poslije hlađenja štakora koji su dobili Gynergen i kojima se vratila normalna temperatura, čak je niži nego kod kontrolnih štakora koji su dobili Gynergen, a nisu hlađeni.

Međutim, iz iste tabele vidi se da je nalaz očne pozadine izrazit u smislu H, što govori o prisustvu R.

g) Mi smo ispitivali i Hydergin. On u principu djeluje kao i Gynergen, samo nalaz očne pozadine nije tako težak kao kod primjene Gynergena, ali i neohlađeni štakori pokazuju spazam arterija retine. Po mišljenju Rothlina Hydergin širi sudove djelovanjem na centralni nervni sistem, ali mu je adrenalitičko djelovanje mnogo slabije nego ono Gynergena i dolazi do izražaja samo prilikom povišenog simpatikotonusa¹⁷. To je, valjda, razlog zašto Hydergin nije izazvao tako tešku sliku kao Gynergen. Svakako, čini nam se da simpatikolitika tako jako širi sudove bubrega da već normalno izazivaju lučenje R. Za Hydergin je već uostalom dokazano da ne sprečava djelovanje hipertenzina.¹⁷

TABELA VI.

Br.	K.T. prije hlađenja	K.T. poslije hlađenja	Nalaz očne pozadine	K.T. prije hlađenja	Kontrola K.T. poslije hlađenja	Nalaz očne pozadine	Primjedba
1	130	105	***	120	120	***	
2	140	uginuo	**	120	120	**	
3	130	110	***	125	130	***	
4	135	uginuo	***	130	130	***	
5	140	130	***	155	150	***	
6	145	135	*	150	150	***	
7	135	120	**	130	130	****	
8	140	130	****	145	145	**	

* slabo naznačena vazokonstrikcija

** dosta naznačena vazokonstrikcija

*** jako naznačena vazokonstrikcija

**** maksimalno naznačena vazokonstrikcija

h) Mi smo aplicirali štakorima i Ergometrin. On je u dozi od 0,1 mg/kg na životinju učinio isti efekt kao na primjer, Atropin t. j. do promjene fundusa došlo je samo kod životinja koje su bile hlađene.

i) I najzad, uzeli smo i indiferentne spazmolitike, Papaverin i Euphylin, koji ne djeluje na autonomni nervni sistem, nego direktno na glatku muskulaturu krvnih sudova. Pregledom fundusa došli smo do istih rezultata kao i prilikom primjene Atropina i Pendiomida, znači, nema ubrzavanja lučenja R, ali ni sprečavanja pri hlađenju. U tabeli VII. dajemo pregled djelovanja farmaka na sudove retine kao i upotrebljene doze.

TABELA VII.

SUPSTANCA	DOZA	Nalaz očne pozadine		Primjeba
		Nehlađeni	Hlađeni	
Atropin	25 mg/kg	0	+	
Pendiomid	5 mg/kg	0	+	
Gynergen	0,1 mg/kg	+	+++	
Gynergen	0,01 mg/kg	0	++	
Hydergin	0,01 mg/kg	+	++	
Hydergin	0,002 mg/kg	0	+	
Papaverin	5 mg/kg	0	+	
Euphylin	5 mg/kg	0	+	
Ergometrin	0,1 mg/kg	0	+	
Histamin	3 mg/kg	+	—	

Diskusija.

Iz naših eksperimenata vidimo da metode hlađenja po Đaji pruža mogućnost da pratimo izlučivanje R kod normalnih životinja. Naši nalazi ne mogu da konstatiraju što je za izlučivanje R bitnije, ishemija ili pad KT u bubregu. Oba faktora dolaze u našem eksperimentu maksimalno do izražaja. Mi se lično slažemo s mišljenjem Brulla i Divrya, jer naši pokusi sa Hyderginom i Gynergenom uvjerljivo govore da se R izlučuje prilikom širenja sudova, odnosno pada tlak u bubregu. Za bubreg je Rothlin 18 pletizmografskim putem mogao pokazati da Gynergen i Hydergin u njemu snažno širi sudove. Djelovanje Gynergena i Hydergina na oksidativne procese u vidu opadanja potrošnje kisika nije tako izrazito da bi nam moglo objasniti nalaz koji smo dobili na oku nehladenih štakora. A osim toga, rekli smo da je tu sudjelovanje Adrenalina isključeno zbog simpatikolitika. Atropin, Pendiomid, Papaverin, Euphylin ne šire tako snažno krvne sudove bubrega kao Gynergen i Hydergin, i zato valjda i ne izazivaju lučenje R već kod nehladenih štakora. To potvrđuje i eksperimentat s Ergometrinom, koji nije simpatikolitik i ne djeluje kao Hydergin ili Gynergen u našim eksperimentima. Ovi naši nalazi dovode nas do konstatacije da ne možemo uopće mnogo očekivati od spazmolitika, isto tako ni od simpatikolitika, naročito ne kod renalne forme H. To ističe i Hadorn za Hydergin; koji je izvrstan simpatikolitik. Volhardt s pravom pita, diskutirajući o patofiziologiji i terapiji maligne H, kako bi se mogla spriječiti smetnja cirkulacije u bubregu. Prema našim eksperimentima poznatim farmaceutima, kojima raspoložemo izgledi su u tom smislu slabi, a čini nam se da se tu nalazi i ključ problema, barem za renalnu H. Ako već normalna životinja luči R, odnosno ako je u glomerulu presoreceptorni organ, onda R ima fiziološku funkciju u regulaciji KT. Interesantno je da Pendiomid ne može da blokira taj presoreceptor u bubregu, kao što može da odstrani sinus caroticus iz njegove funkcije. Čini se da je taj presoreceptorni aparat »polkissen«, ono zadebljanje u vas aferens glomerula. On je građen, kako nam je poznato, iz mišićnih elemenata, a opće je mišljenje da luči R 19. Prema tome, dalo bi se shvatiti zašto ga ne možemo blokirati Pendiomidom.

Naši eksperimenti dozvoljavaju nam da zaključimo da se R luči odmah, odnosno već za vrijeme »nadražaja« zašto govori nalaz očne pozadine u stadiju hlađenja i porast KT, već jedan sat iz vraćanja na normalnu temperaturu, što znači da se je već stvorio hipertenzin. Jedna doza izlučena iz bubrega djeluje najmanje dva dana. Izgleda da je ovaj presoreceptorni aparat vrlo otporan mehanizam, koji se ne može tako lako izbaciti iz funkcije i nezavisan je od nervnog sistema, kao što je i inače proticanje krvi kroz bubre, autonomna funkcija. Vidimo da gotovo svaki zahvat u smislu sniženja KT prouzrokuje izbacivanje R. Iako je značenje R danas prilično potisnuto u pozadinu i, kako smo rekli, nema onako opće značenje, kao što se mislilo prije nekoliko godina, važno je spome-

nuti da su najnoviji eksperimenti pokazali da se kod maligne renalne H nalazi povišena količina hipertenzina u krvi²⁰, iako su čak i to prijašnji eksperimenti negirali. Mi ne možemo negirati da u našim eksperimentima nije dijelom igrao ulogu Adrenalin ili Arterenol. U dubokoj narkozi hlađenja štakora krvni šećer je povišen²¹, što govori o izbacivanju Adrenalina, ali mi smo dobili iste efekte i sa eksperimentima na suprarenektomiranim štakorima, gdje nema govora o izlučivanju Adrenalina. Očni nalazi poslije simpatikolitika isto govore protiv Adrenalina. Mineralocorticoidi nisu mogli imati značenje iz istih razloga, a ne mogu ni objasniti nalaz u oku štakora koji su hlađeni samo jedanput.

Postavlja se pitanje da li su ti presoreptori u bubregu istovremeno i kemoreptori. Mi to ne možemo sa sigurnošću utvrditi ali smatramo da je to vrlo vjerovatno. U šoku i prilikom »crush-sindroma«²² izlučuje se Histamin, a rekli smo da u šoku ima povećanih količina R u krvi. Isto tako i prilikom »crush sindroma«. Pri eklampsiji luči se takođe više R, a to je bolest alergičke geneze, gdje se, prema tome, ponovo stvara i povišena količina Histamina. Pitanje je stvarno: da li Histamin uslovljava lučenje R kod nabrojanih bolesti. Histamin, doduše, prije steže, nego što širi krvne sudove u bubregu²³? Intersantno je da svaka dalja injekcija sve slabije steže sudove bubrega. To govori o izbacivanju R, koji pokazuje svojstva tahifilaksije. Nemamo razloga da mislimo da ovaj presoreptorni aparat djeluje kao na primjer sinus caroticus izbacivanjem neke depresorne supstance na suprotni podražaj kao što je na primjer konstrikcija sudova bubrega usljed Histamina. Mi smo već naglasili da je taj aparat u bubregu mišićne građe, a ne nervne i da se neda izbaciti iz funkcije sa sinapsoliticima. Ali nije bitno u ovom slučaju sužavanje ili širenje sudova u bubregu ako diskutiramo o Histaminu kao agensu, koji djeluje na kemoreptorni aparat. Lako možemo zamisliti da i drugi metaboliti, usljed ishemije i polaganije cirkulacije u bubregu, nastaju u većoj količini i izazivaju lučenje R. Corelli²⁴ je pokazao da injekcija Histamina izaziva u bubregu histološku sliku kao prilikom »crush sindroma«. Glomerulo-nephritis acuta rezultat je alergičke reakcije bubrega, a praćen je, takođe snažnim porastom KT i izbacivanjem R. Pitanje je da li, možda, i ovdje Histamin ne sudjeluje u izbacivanju R. Naši posljednji eksperimenti pokazuju ovo: Ako štakoru damo relativno veliku dozu od 3 mg Histamina to, istina, dovodi do pada KT, ali nalaz očne pozadine pokazuje spazam retinalnih arterija. Treba, doduše, naglasiti da je štakor vanredno slabo osjetljiv prema Histaminu. Ovi pokusi govore ipak o izlučivanju R, budući da Histamin steže krvne sudove bubrega. ²³

Z a k l j u č a k.

1) Đajinom metodom postepenog oduzimanja kisika i s tim u vezi povezanog rashlađivanja pada KT štakora više od 50%, a potrošnja kisika pada u tkivu još više.

2) Ova dva faktora prouzrokuju izlučivanje R iz bubrega i omogućavaju da se prate uslovi njegovog lučenja: momenat izbacivanja, vrijeme zadržavanja u krvotoku i uticaj farmaka na eventualno ubrzavanje ili sprečavanje lučenja.

3) eksperimenti su pokazali da se R luči odmah, još za vrijeme hlađenja, a da KT raste već poslije nekoliko dana hlađenja. Poslije 14 dana hlađenja KT se izrazito povisuje. Hladi li se životinja daljih 14 dana, KT pada usljed oštećenja miokarda.

4) Suprarenektomirani štakori pokazuju iste promjene kao i ne operirani.

5) Promatranje očne pozadine pokazuje da se stvarno radi o spazmu sudova retine, kao i prilikom renalne hipertoniije, i da taj spazam nastaje još u stadiju rashlađivanja.

6) Atropin, Pendiomid, Papaverin i Euphylin ne sprečavaju izbacivanje R kod rashlađenih štakora, što se vidi po tome da fundus pokazuje iste promjene poslije aplikacije nabrojenih farmaka, kao i prilikom rashlađivanja.

7) Gynergen i Hydergin čine istu sliku fundusa i kod nerashlađenih štakora, iz čega se zaključuje da oni ubrzavaju lučenje R. Vjerovatno, oni paralizom simpatikusa snižavaju toliko KT u bubregu da se izlučuje R. Ergometrin ne ubrzava lučenje R.

8) Postavlja se pitanje: da li je presoreptorni aparat u bubregu istovremeno i kemoreptorni? Iza nalaza R kod »crush sindroma«, nalaza R u šoku i glomerulonephritisa, eklampsije, pretpostavlja se da bi to moglo biti. Histamin, injiciran štakoru s. c., izaziva takođe spazam arterija retine, što opravdava pretpostavku da se radi o preso- i kemoreptornom aparatu, koji izlučuje R u bubregu.

S U M M A R Y

1) Gradual deprivation of oxygen with consequent cooling by Gjaja's method lowers blood pressure (BP) of rats for more than 50 per cent, and oxygen consumption in their tissues even more.

2) These two factors bring about the secretion of renin in the kidney and they make it possible to follow the conditions of its secretion: the moment of its discharge, the duration of its circulation and the eventual stimulatory or inhibitory effects of drugs on the secretion.

3) The experiments showed that the secretion of renin begins immediately during the cooling and that BP rises during the first few weeks of cooling. After 14 days' cooling BP is markedly enhanced. If the animal is cooled 14 days more, BP decreases because of myocardial damage.

4) The adrenalectomized rats exhibit the same changes as the intact ones.

Laborantici Bajagić Branki i Kon Kristini zahvaljujem se na tehničkoj saradnji.

5) The examination of fundus oculi shows a constriction of retinal blood vessels similar to that of renal hypertension; these spasms of retinal vessels appear already during the stage of cooling.

6) Atropine, Pendiomide, Papverine and Euphiline prevent the discharge of renin in cooled rats, for the fundus oculi shows during cooling the same changes with these drugs as without them.

7) Gynergen and hydergin condition the same changes in fundus oculi both of cooled and non-cooled rats, which leads to the conclusion that they stimulate the secretion of renin; they probably lower BP, by a paralysis of the sympathetic, in the kidney so much that renin is secreted. Ergometrine does not stimulate the secretion of renin.

8) The question had arisen whether the pressoreceptive mechanisms might not be at the same time chemoceptive. After renin was found in crush syndrome, shock glomerulonephritis and in eclampsy, it was supposed that it could be so. S. c. injections of histamine caused in rats also a spasm of retinal vessels, which justifies the assumption that pressore- and chemoreceptors play a role in the secretion of renin by the kidney.

R É S U M É

La méthode Djaja (privation progressive d'oxygène et refroidissement consécutif) amène chez les rats une baisse de tension de plus de 50% et une baisse, d'un pourcentage encore plus élevé, de la consommation d'oxygène dans les tissus.

2) Ces deux facteurs déterminent dans le rein un écoulement de rénine et nous permettent de suivre les conditions de cet écoulement; d'en déterminer le moment; d'évaluer la durée du séjour de la rénine dans la circulation et d'étudier l'influence de divers produits pharmaceutiques sur l'activation ou le ralentissement de cet écoulement.

3) Des expériences montrent que l'écoulement de la rénine est instantané et se produit déjà au cours du refroidissement; et que quelques jours de refroidissement suffisent à amener une élévation de la tension. Après un refroidissement de 15 jours, on constate une augmentation considérable de la tension. Si l'on prolonge le refroidissement pendant encore deux semaines, la tension diminue, par suite des lésions des muscles cardiaques.

4) Des rats ayant subi la suprarénectomie montrent les mêmes modifications que ceux qui n'ont pas subi d'opération.

5) L'examen du fundus oculaire montre qu'il s'agit, en fait comme dans l'hypertonie rénale, d'une contraction des vaisseaux rétiniens, contraction se produisant dès le cours du refroidissement.

6) L'atropine, le Pendiomide, la Papaverine et l'Euphylline n'empêchent pas, chez les rats soumis au refroidissement, l'écoulement de la rénine. Cela ressort du fait que, même après emploi des produits pharmaceutiques cités, on peut constater les mêmes modi-

fications du fundus que lors du seul refroidissement, non suivi de leur emploi.

7) Le Gynergene et l'Hydergine amènent, même chez les rats non soumis au refroidissement, un même état du fundus. On peut en conclure qu'ils provoquent un écoulement de rénine. Leur action paralysante sur le sympathique entraîne probablement une telle baisse de tension dans les reins qu'il s'ensuit un écoulement de rénine.

L'Ergométrine ne provoque pas d'écoulement de rénine.

8) La question est de savoir si la fonction pressoreceptrice des reins n'est pas, en même temps, chimioreceptrice. Les teneurs en rénine, lors du syndrome du Crush, du choc, de la néphrite gloméruleuse et de l'éclampsie, viennent à l'appui de cette hypothèse. L'injection sous-cutanée d'Histamine provoque de même chez les rats une contraction des artères rétiniennes, ce qui justifie également l'hypothèse d'une fonction d'écoulement de la rénine réagissant aussi bien à la pression qu'à des excitations chimiques.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Djaja's Methode des sukzessiven Sauerstoffentzugs und der damit verbundenen Abkühlung ruft bei Ratten einen Fall des Blutdruckes um mehr als 50%, des Sauerstoffverbrauches im Gewebe in noch grösserem Prozent hervor.

2) Diese zwei Faktoren verursachen eine Reninausscheidung in der Niere und ermöglichen uns die Verfolgung der Bedingungen seiner Ausscheidung: den Moment der Ausscheidung, die Dauer seines Aufenthaltes im Kreislauf, sowie den Einfluss verschiedener Pharmaka auf die Förderung bzw. Hemmung der Ausscheidung.

3. Versuche zeigten, dass Renin sogleich, noch während der Kühlung ausgeschieden wird und der Blutdruck schon nach einigen Tagen Kühlung steigt. Nach 14 Tagen Kühlung ist der Blutdruck beträchtlich gestiegen. Wird die Kühlung weitere zwei Wochen fortgesetzt, so fällt, wegen der Herzmuskelschädigung, der Blutdruck wieder herab.

4) Suprarenektomierte Ratten zeigen gleiche Veränderungen wie nichtoperierte.

5) Die Fundus-Untersuchung zeigt, dass es sich tatsächlich um einen Krampf der Netzhautgefässe, gleich wie bei renaler Hypertonie handelt, der noch während der Kühlung erfolgt.

6) Atropin, Pendiomid, Papaverin und Euphyllin hindern bei abgekühlten Ratten die Reninausscheidung nicht. Dies sieht man aus der Tatsache, dass auch nach der Anwendung, der erwähnten Farmaka, wie bei der Kühlung allein, die gleichen Veränderungen am Fundus zu sehen sind.

7) Gynergen und Hydergin verursachen auch bei nichtgekühlten Ratten ein gleiches Fundusbild, woraus zu schliessen ist, dass sie die Reninausscheidung fördern. Ihre Lähmung des Sym-

PRILOG PROBLEMU HEMATOGENOG OSTEOMIELITISA

B. Kovačević

Već je protekao jedan vek otkada su gotovo sve patološko-anatomske promene opisane, a ima preko 50 godina da je pronađen uzročnik hematogenog osteomielitisa, pa ipak još danas terapija ovog oboljenja nije potpuno razrađena, niti je identična kod svih autora koji se ovim pitanjem bave.

Poslednjih godina patološko-fiziološka ispitivanja, a naročito Selyevi, Tonnutievi i Rehnovi radovi iz ove oblasti, doveli su do velikog preokreta u terapiji mnogih oboljenja pa i hematogenog osteomielitisa.

U patogenezi i etiologiji hematogenog osteomielitisa važnu ulogu igraju mnogobrojni i različiti faktori, a pre svega: manje traume, infekcija kože, piogena žarišta u organizmu, virulencija i vrsta mikroorganizama, kao i nedovoljna ishrana, lišena potrebnih vitamina.

Pri pojavi ovog oboljenja, kao i u nizu drugih oboljenja, isto tako veoma je značajan uticaj neurovegetativnog, endokrinog i kardiovaskularnog sistema.

Ranije se smatralo da proces počinje u koštanoj moždini, pa tek onda postepeno zahvata ostale delove kosti. Međutim, mi danas znamo, zahvaljujući radovima Derežanova, da infekcija zahvata istovremeno sve slojeve kosti, koštanu moždinu, pokosnicu i okolno tkivo, jer toksičnim delovanjem ceo organizam biva napadnut i senzibiliziran, tako da ta pojava lokalizacije oboljenja u kosti nije ništa drugo već manifestacija hiperalergične reakcije tkiva na delovanje stranih belančevina, koje organizam prima kao hipertoksična sredstva.

Hematogeni osteomielitis prvih dana daje kliničku sliku teškog septičnog oboljenja, pa tek nekoliko dana docnije pojavljuju se i lokalni simptomi, a posle dve sedmice već imamo rentgenološki jasno izražene znakove osteomielitisa na ovoj ili onoj kosti.

Selye je postavio adaptacioni sindrom da bi se mogla razumeti klinička slika jednog oboljenja i nastupanja smrti zbog nemogućnosti dalje adaptacije. Po njegovom shvatanju mnoge čovekove bolesti nisu ništa drugo već oboljenja i oštećenja adaptacionog aparata, a mogućnost adaptacije na bilo koje štetne uticaje znak je

vitalnosti i otpornosti organizma. Ali, naš organizam ima samo ograničenu moć adaptacije, pa ako je već bio primoran da se jedanput adaptira na izvesne štetne uticaje, on onda postaje nesposoban da se ponovo prilagodi novim uticajima druge vrste. No, ako ipak drugi nepovoljni nadražaji počnu delovati dolazi prvo do izvesne adaptacije, a zatim usled iscrpljenosti adaptacionog aparata, do nemogućnosti potpune adaptacije usled čega nastaje popuštanje reaktivnih i otpornih snaga organizma i javlja se opasnost po život.

Imajući sve to u vidu, može se lako zaključiti da izvođenje težih operativnih zahvata na ljudima čiji je organizam bio izvrnut štetnom delovanju mikroorganizama i tokom vremena postigao izvesnu adaptaciju može biti veoma opasno, jer ako ga u tome stanju izložimo nekom novom štetnom uticaju kao što je operativni poduhvat, mi ćemo time poremititi stvorenu adaptaciju i nastupiće komplikacije usled nemogućnosti daljih adaptacija.

Glavna uloga u pogledu adaptacionog sindroma pripada žlezdama sa endokrinom sekrecijom, a u prvom redu funkciji kore nadbubrežne žlezde u hipofizi. Prema Selyevim, Tonnutievim i Rehnovim tumačenjima razvitak akutnog hematogenog osteomielitisa mogao bi se objasniti na taj način što infekcija iz ma kog žarišta u organizmu može nastati hematogenim putem i tada bakterije krvnim sudovima dospevaju istovremeno u sve organe, što se klinički odražava u obliku teškog septičnog stanja. Ako razmnožavanje i delovanje mikroorganizama bude tako da nastupi oštećenje endokrinog, kardiovaskularnog i hormonalnog sistema, a naročito poremećaj funkcije suprarenalne žlezde, tada dobijemo kliničku sliku oboljenja, konkretno akutnog hematogenog osteomielitisa.

Sada organizam u ovom akutnom stadiju putem raznih sistema teži da uspostavi ravnotežu i da zaustavi širenje procesa, adaptirajući se na već stvoreno stanje. I ako bi u ovom momentu akutnih simptoma, kada organizam tek počinje da uspostavlja ravnotežu, izvršili operativni poduhvat, koji bi nepovoljno delovao na već stvorenu adaptaciju, došlo bi do ponovnog oštećenja i iscrpljenja suprarenalne i ostalih endokrinih žlezda i nemogućnosti dalje adaptacije, što vodi teškim komplikacijama, pa i smrti.

Uzimajući navedena izlaganja u obzir, koja se, uglavnom, slažu sa našim mišljenjem stečenim u toku rada, i oslanjajući se na postignute rezultate za poslednjih sedam godina, mi danas primenjujemo terapiju hematogenog osteomielitisa na sledeći način: Prvih dana oboljenja nastojimo da konzervativnim metodama dovedemo u ravnotežu najvažnije životne funkcije na taj način što pomažemo organizmu u borbi protiv infekcije i podižemo njegovu reaktivnu moć za reparaciju patoloških promena. Ovo postižemo imobilizacijom, antibioticima, sulfonamidima, kardiaca, vitaminima i češćim transfuzijama manjih količina krvi.

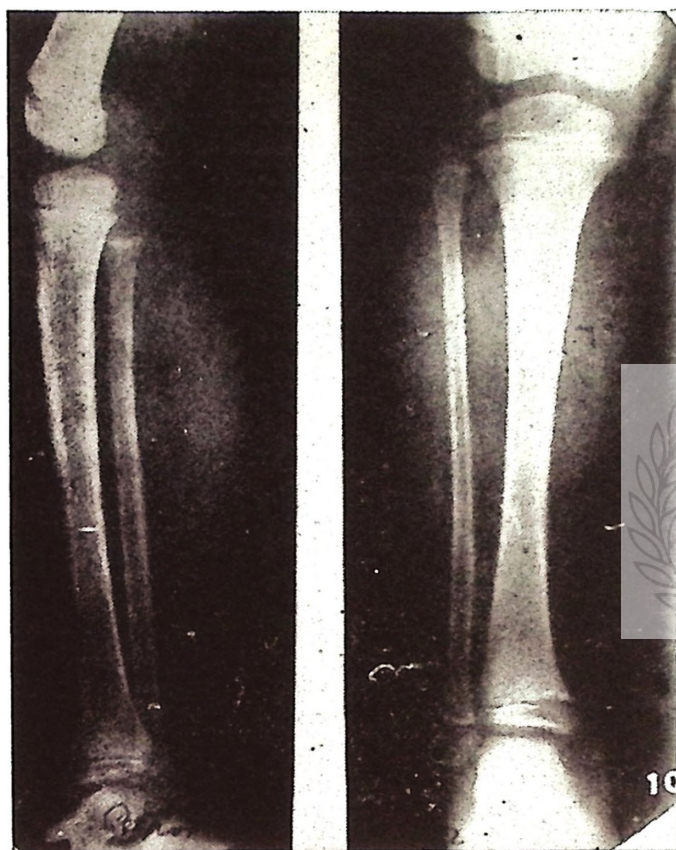
Od operativnih zahvata u akutnom stadiju dolazi u obzir samo minimalna incizija potkožnog, odnosno subperiostalnog apscesa.

Konzervativnim načinom lečenja mogu se samo u jednom znatnom broju slučajeva postići dobri rezultati i to u slučaju ako ovu terapiju primenimo u momentu dok još nisu nastupile nikakve destruktivne promene u koštanoj supstanci. Ali, ako je proces zahvatio koštanu moždinu, koštano tkivo i periost, ako je već nastupila tromboza krvnih sudova koji ishranjuju obolelu kost, tada se proces destrukcije koštanog tkiva nastavlja i ide sve dalje i pored toga što dolazi do vidnog poboljšanja opšteg stanja pod uticajem konzervativne terapije. Već posle neholiko dana pomenuta konzervativna terapija dovodi do: afebrilnosti, smirivanja pulsa, smanjenja broja leukocita i popravljavanja sedimentacije, a sve to prati i veoma dobro subjektivno raspoloženje i poboljšanje sna i apetita. Imajući u vidu opšte stanje, moglo bi se pretpostaviti da se i stanje u koštanoj supstanci popravlja i da se razvija u smislu likvidacije procesa paralelno sa opštim stanjem, ali to biva obrnuto u ogromnoj većini slučajeva, tj. proces u kosti se širi, destrukcija biva sve veća sa odgovarajućom reaktivnom komponentom periosta, što lako možemo ustanoviti rentgenskim snimkom već u trećoj sedmici; a kada posle daljih deset ili dvadeset dana rentgenski kontrolišemo, vidimo da proces destrukcije u koštanoj tkivu stalno i postepeno napreduje, jer organizam potpomognut terapijom u borbi protiv infekcije, teži da izumrlu i neishranjenu kost eliminiše, a izgubljeno koštano tkivo nadoknadi stvaranjem nove kosti iz pokosnice. To spontano ozdravljenje potpomognuto konzervativnom terapijom, vrlo je retko, na ako bismo bolesnika pustili da mu se izumrla kost sama eliminiše, i da organizam sam obračuna sa infekcijom, to bi se moglo produžiti godinama i pre bi, možda, dovelo do pojave amiloidoze nego do ozdravljenja.

Kada utvrdimo da se opšte stanje znatno popravilo, a proces u kosti zauzeo veći deo ili skoro celu dijafizu, tek tada hirurški radikalno intervenišemo, odstranjujući delimično ili potpuno dijafizu, a čuvajući pri toj manipulaciji da periost što manje oštetimo. Time otklanjamo iz organizma jedno veliko gnojno žarište, koje bi moglo u svakom momentu da recidivira i da ponovo dobijemo tešku kliničku sliku sa izrazitim septičnim stanjem, što bi istrošeni organizam s oštećenim kardiovaskularnim i endokrinim sistemom teško podneo.

Operativnim zahvatom, učinjenim u pravo vreme, obično u petoj ili šestoj sedmici od dana oboljenja, mi ćemo uštediti organizmu tešku borbu i omogućiti mu da svoje reaktivne snage upotrebi za stvaranje nove kosti.

Uklanjanjem dijafize nastaje jedan prazan prostor između metafiza, koji se ispuni krvlju ako ga ne popunimo nekom drugom materijom. I zato mi na mesto dijafize stavljamo gipsani kalem nešto tanji i malo duži od odstranjene dijafize, jer ga utiskujemo u metafize da bi se što bolje fiksirao. Taj komad gipsa, koji privremeno zamjenjuje dijafizu, pripremamo ranije od sterilnog gipsa u koji smo uneli oko dva miliona jedinica penicilina i 10—12 grama

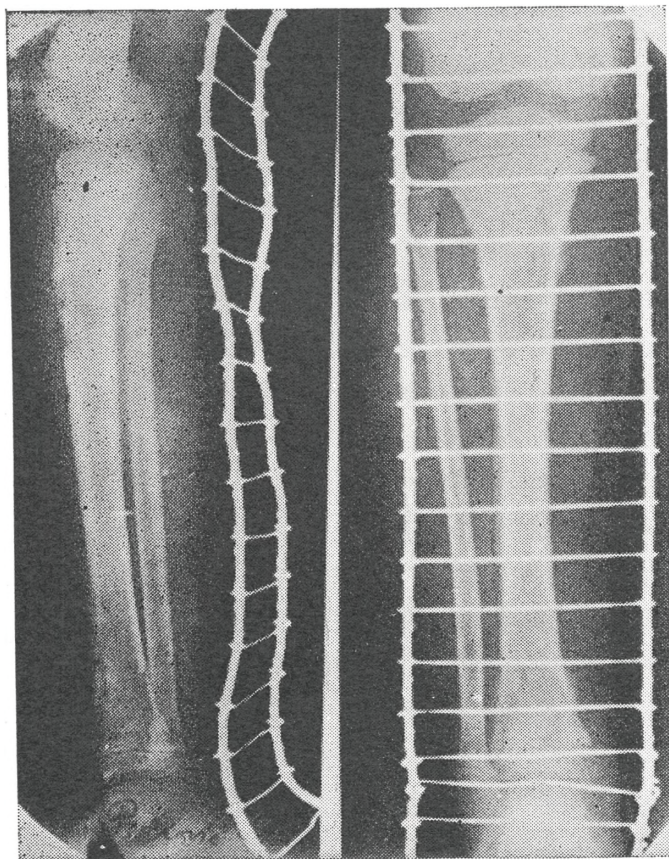


Slučaj I, slika 1. Na dan prijema u bolnicu 13. VII. 1952. Na kostima potkolenice nema nikakvih patoloških promena.

sulfonamida, odnosno sulfonamida i onih antibiotika na koje su izazivači tog oboljenja osetljivi. Isto tako celu ložu uklonjene dijafize zasipamo praškom penicilina.

Kad fiksiramo gipsani kalem između metafiza, pokrivamo ga odvojenim periostom i mišićima koji čine ložu periostu, zatim dolazi šav kože i imobilizacija pomoću sadrenog zavoja.

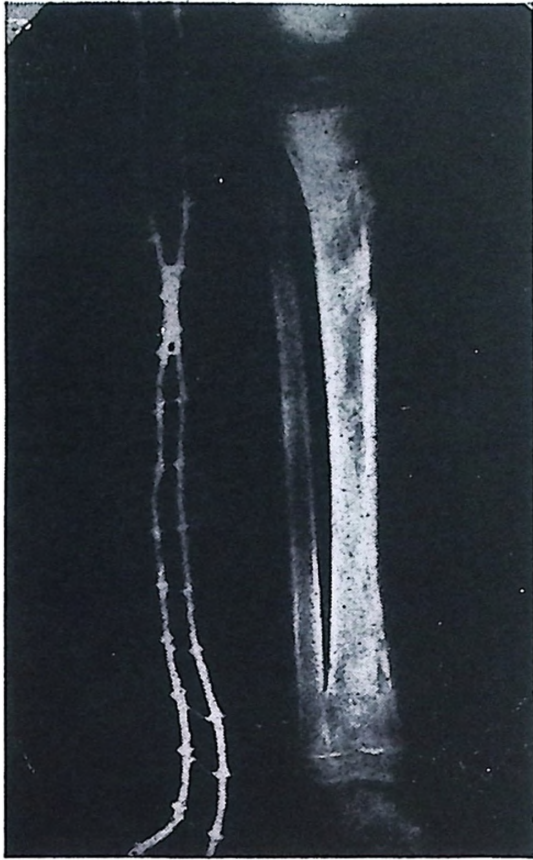
Bolesnik i dalje dobija antibiotike, ali samo nekoliko dana posle operacije, t. j. dok temperatura ne padne na normalu, što se



Slučaj I, slika 2. Posle tri sedmice proces u kosti jasno izražen.

obično dešava drugi ili treći dan posle operacije. Trećeg meseca skidamo gipsani zavoj i vršimo klinički i rentgenološki pregled, pa u većini slučajeva stavljam ponovo imobilizaciju, koju držimo još dva meseca, kada je u najvećem broju slučajeva definitivno odstranjemo i bolesniku dozvoljavamo slobodno kretanje, jer je već tada nova kost stvorena i dovoljno čvrsta, a bolesnici su navikli na hodanje još dok su nosili gipsani zavoj.

Od velikog broja naših slučajeva lečenih po ovoj metodi pomoću gipsanog kalema, prikazaćemo samo tri.



Slučaj I, slika 3. Destruktivni proces u kosti ide sve dalje i pokraj konzervativne terapije.



Slučaj I, slika 4. 38-mi dan posle
prijema u bolnicu (19. VIII. 1952.)
izvršena dijafizektomia

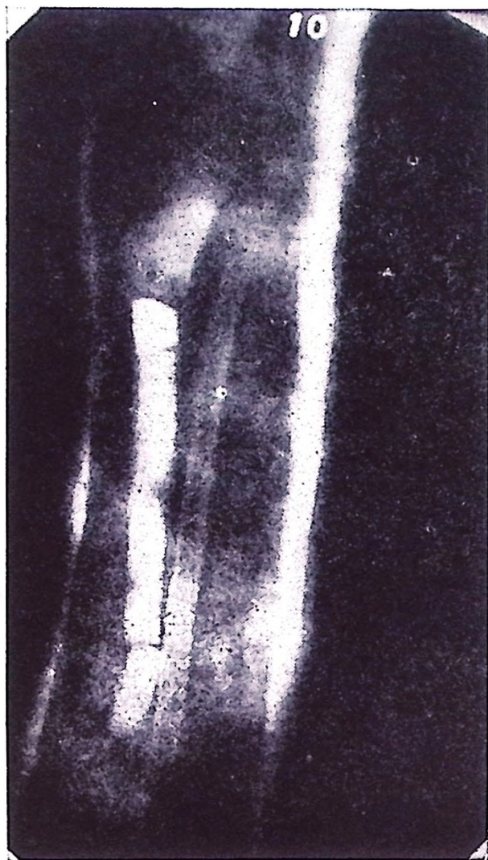


Slučaj I, slika 5. Na mestu dijafize
nalazi se gipsani kalem.



Prvi slučaj: Mara P. stara 6 godina, primljena je na kliniku 13-VII-1952 g. Iz anamnestičkih podataka moglo se ustanoviti da se razbolela šest dana pre stupanja u bolnicu i da je bolest počela visokom temperaturom do 40° C, kao i bolovima u celom telu.

Pri pregledu ustanovljeno je: opšte teško septično stanje, sa temperaturom od 39,5° C, pulsom 120 u 1 min., sedimentacijom od 40 u prvom i 75 u drugom času, leukocitozom 15.800. Broj eritrocita



Slučaj I, slika 6. 12. IX. 1952.,
t. j. 23-ći dan posle operacije.
Gipsani kalem se smanjuje.

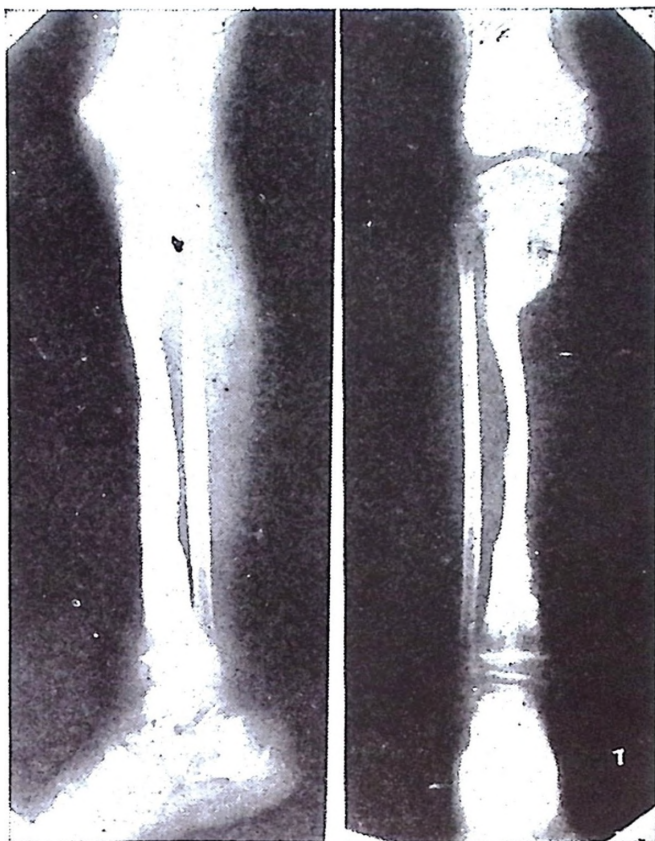


Slučaj I, slika 7. 13. X. 1952.,
gipsani kalem skoro rezorbiran,
a razvitak nove kosti pravilan.

2,300.000, hemoglobina 62%. Kalcijum u krvi iznosio 88 mg na litar. Desna potkoljenica bila je otečena i na dodir veoma osetljiva. Aktivni pokreti donjeg desnog ekstremiteta nisu se dali izvesti. U gornjoj trećini desne potkoljenice i spreda videlo se ispupčenje koje je pokazivalo fenomen fluktuacije.

Na rentgenskom snimku nisu se videle gotovo nikakve patološke promene na kostima potkolenice, što pokazuje i slika br. 1.

Odmah je izvršena incizija apscesa potkolenice i imobilizacija ekstremiteta. Bolesnica je prvih pet dana dobijala svaki dan po 600.000 jedinica penicilina. Već drugog dana temperatura je pala na 37,8° C, a sedmog bila je ispod 37° C. Bolesnica je dobijala još petnaest dana po 100.000 jedinica penicilina dnevno. Pošto su se normalizovali temperatura i puls, nastupilo je brzo poboljšanje opšteg stanja, a destruktivni proces u kosti išao je sve dalje, što se



Slučaj I, slika 8. 21. XII. 1952, nova kost dobro razvijena, a gips potpuno rezorbiran.

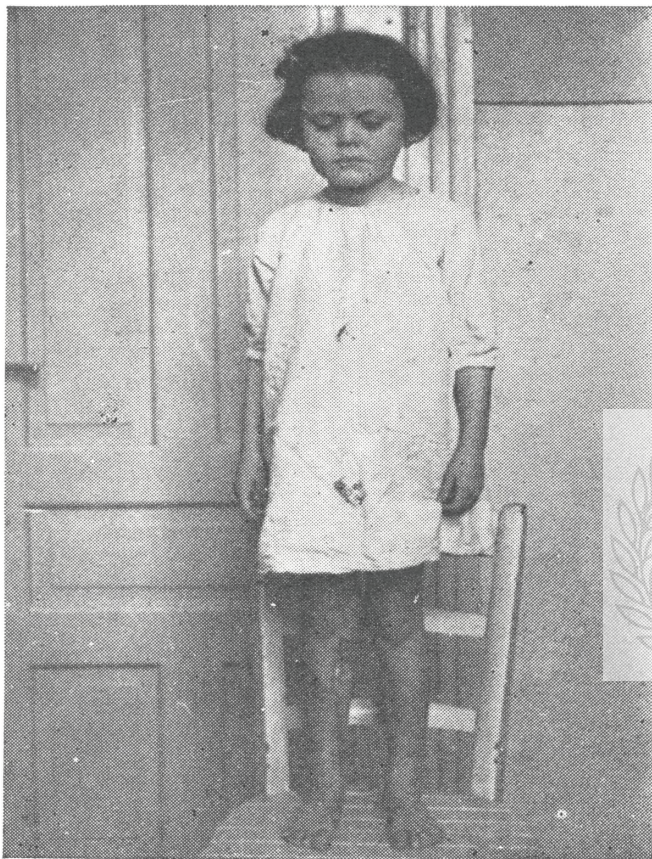
jasno vidi na rentgenskim snimcima i slikama br. 2 i 3, koji su učinjeni 25 i 37 dana po stupanju u bolnicu.

19-VIII-1952 g., dakle 38 dana posle prijema bolesnice na kliniku, izvršena je u opštoj anesteziji dijafizektomija desne tibije, što pokazuje slika br. 4, a mesto dijafize zauzeo je gipsani kalem koji se vidi na slici br. 5.

Bolesnica je samo na dan operacije posle podne imala temperaturu 37,8° C, a već idućeg dana bila je afebrilna, i tako je teklo sve do kraja lečenja.

12-IX-1952, odnosno 23-ćeg dana posle operacije, učinjen je kontrolni snimak, koji jasno pokazuje da se gipsani kalem postepeno rezorbira i da je skoro upola manji, kako se to vidi i na slici br. 6.

13-X-1952 g. izvršen je rentgenološki pregled i ustanovljen razvitak nove kosti i gotovo potpuna rezorpcija umetnutog gipsanog komada, što pokazuje slika 7.



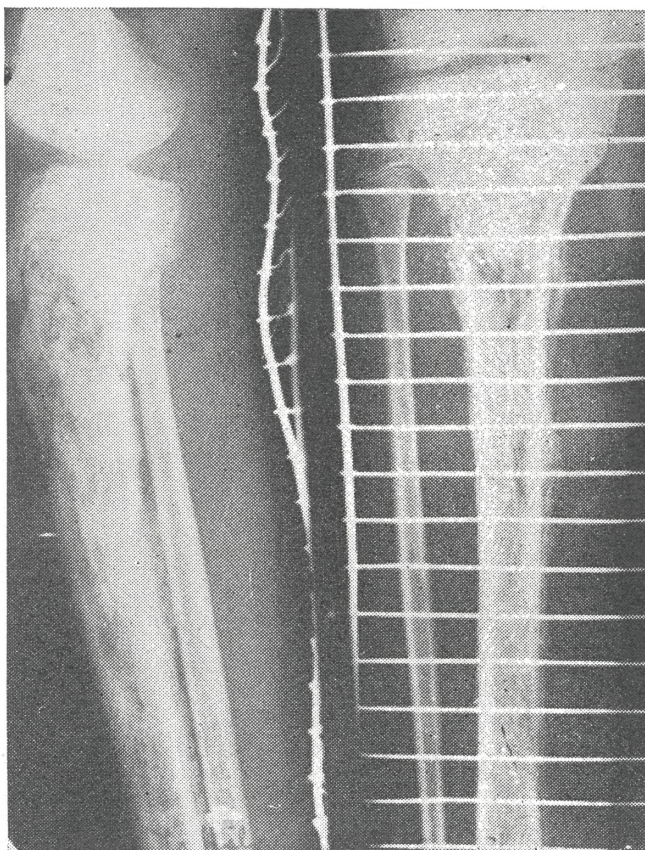
Slučaj I, slika 9. Bolesnica pri odlasku iz bolnice.

21-XII-1952 g. rentgenološki pregled pokazuje da je nova tibija dobro razvijena, a da od gipsa nema ni traga. Osim toga, u obema metafizama, koje su bile takođe donekle osteomielitično promenjene, nastupila je potpuna rezorpcija obolelog koštanog tkiva i definitivna sanacija, što se vidi iz slike 8.

Izlećena bolesnica je napustila našu ustanovu 30-XII-1952 g., što znači da je lećenje trajalo svega 6 meseci, dok je ranijom našom terapijom i terapijom drugih autora, bez unošenja gipsanog kalema lećenje trajalo više od jedne i po godine. Pri napuštanju klinike broj eritrocita iznosio je 4,120.000, hemoglobina 80%, leukocita 6.500, a

kalcijum u krvi bio je 130 mg na litar. Šedimentacija u prvom času 10. Na fotografiji se vidi bolesnica pri odlasku sa klinike (slika 9).

Drugi slučaj: Razija J. stara 13 godina, primljena na kliniku 12-VIII-1952 g. Iz anamneze se da zaključiti da bolest traje 5 sedmica i da je bolesnica u početku imala visoku temperaturu, a da je zatim nastupio otok desne potkolenice, posle čega se pojavilo više rana na prednjoj strani potkolenice. Čim su se stvorile ove rane i istekao gnoj, temperatura je pala, ali ne sasvim, već se zadržala na

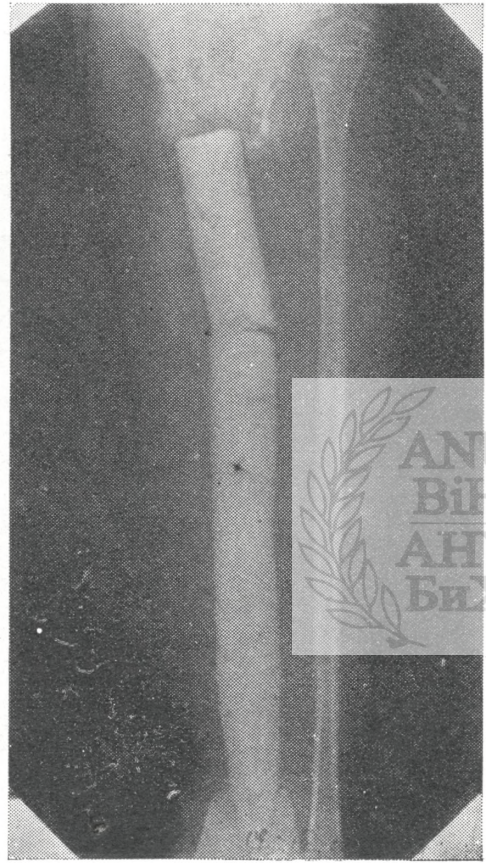


Slučaj II, slika 1. Jasno izražena destrukcija koštanog tkiva sa jako razvijenim periostalnim naslagama (12. VIII, 1952.)

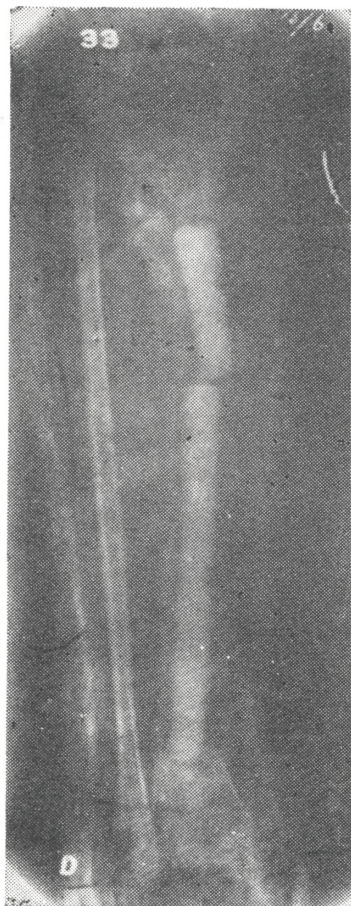
37,2 do 37,5° C. Pri pregledu ustanovljeno je: bolesnica bleđa, mršava i ne može aktivno da pomije desnu nogu. Pri pasivnim pokretima oseća bol. Desna joj je potkolenica otečena i na njenoj prednjoj strani nalazi se više fistula iz kojih curi gnoj. Bakteriološki pregled pokazuje da se radi o stafilokokama koji su osetljivi na penicilin. Temperatura 37,5° C, puls 110, leukocitoza 12.000, hemoglobin 50%. Kalcijum u krvi 90 mg na litar. Sedimentacija u prvom času 40, a u drugom 68. Grudni koš i abdomen bez osobitosti.



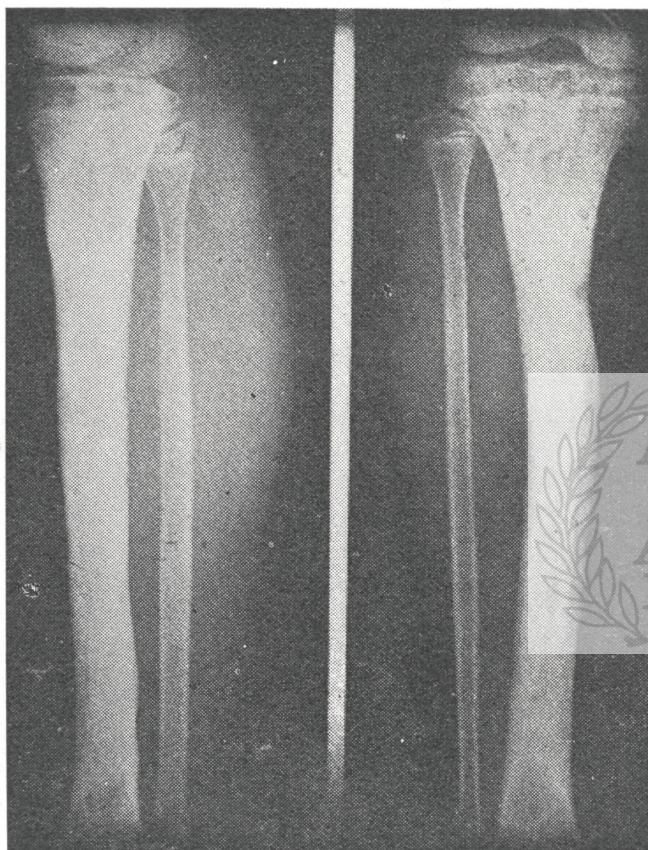
Slučaj II, slika 2. 19. VIII. 1952.
izvršena dijafizektomija.



Slučaj II, slika 3. Umetnuti gipsani
kalem.



Slučaj II, slika 4. Mesec dana posle operacije veći deo gipsanog kalema rezorbiran.



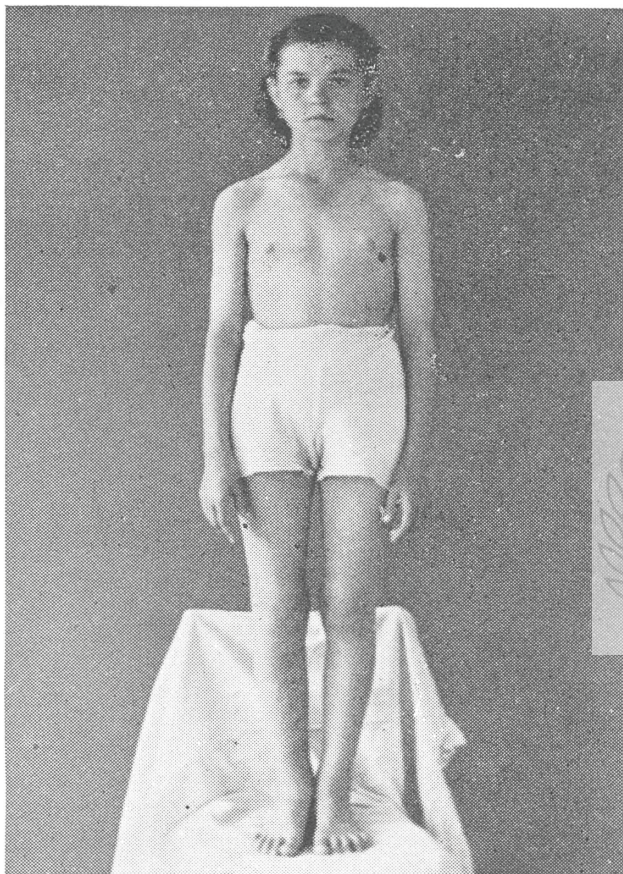
Slučaj II, slika 5. Krajem 4-tog meseca gips potpuno rezorbiran, a nova kost razvijena do normalne veličine i oblika.



Na rentgenskom snimku vidi se jasno izražena destrukcija koštane supstance cele dijafize sa jakim periostalnim naslagama, što prikazuje slika 1.

19-VIII-1952 g. izvršena je dijafizektomija, a to pokazuje slika br. 2, i odmah umetnut gipsani kalem, što se vidi na slici br. 3.

Mesec dana posle operacije lako se da ustanoviti da je veći deo unesenog gipsa već rezorbovan i da je nastupilo stvaranje nove kosti, slika 4.



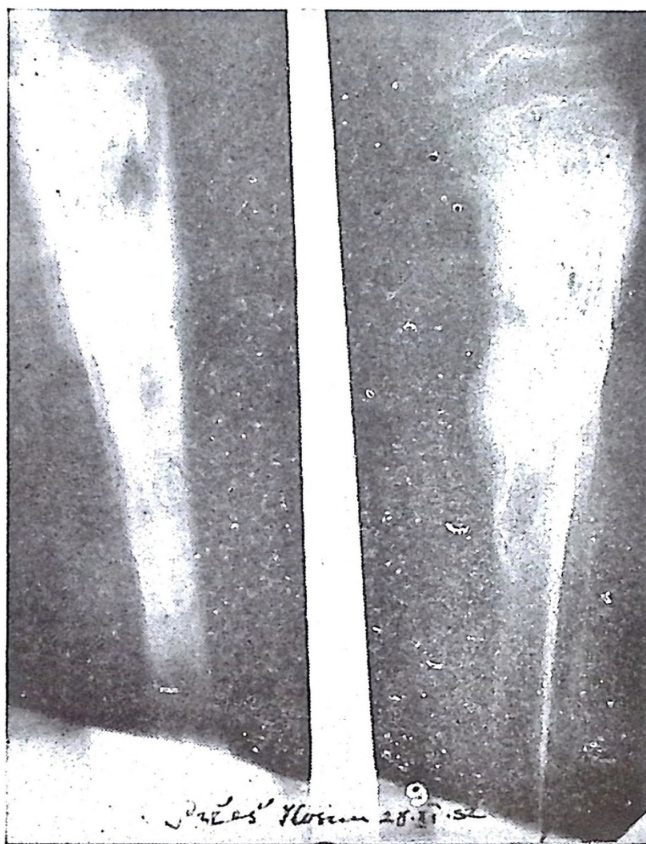
Slučaj II, slika 6. Bolesnica prilikom napuštanja klinike 30. XII. 1952.

Krajem četvrtog meseca, računajući od operacije, odstranjen je gipsani omot i izvršeno snimanje, koje je pokazalo stvorenu novu kost, jaku i čvrstu tako da bolesnica može da hoda potpuno normalno i bez ikakve pomoći. Slika 5.

Isto tako kao i u prvom slučaju, osteomielitične promene u metafizi koje nisu bile operacijom potpuno uklonjene, sada su nestale, te je bolesnica zdrava napustila kliniku 30-XII-1952 god. Pri napuštanju klinike bolesnica se osećala sasvim dobro, što se vidi na

slici broj 6. Broj eritrocita iznosio je 4,135.000, hemoglobina 75%, leukocita 6.750. Kalcijuma u krvi 120 mg na litar. Sedimentacija je u prvom času 12 a u drugom 18.

Treći slučaj: Jedanaestogodišnji Kasim P. primljen je na kliniku 28-XII-1952 g. Iz anamneze može se ustanoviti da boluje oko 2 meseca i da je bolest počela i razvijala se sa visokom temperaturom, a zatim se pojavio otok leve potkolenice. Pre mesec dana stvorile su se rane na prednjoj strani gornje trećine leve potkolenice i



Slučaj III, slika 1. Težak destruktivni proces tibije (28. XII. 1952.).

tada je temperatura opala. U bolnicu je dovezen zbog velike sekrecije iz potkolenice i opšte slabosti.

Objektivni pregled pokazuje da se radi o jednom teškom septičnom oboljenju. Dete bledo, mršavo i leži nepomično. Leva potkolenica otečena. Na njenoj prednjoj strani vide se tri fistule iz kojih curi sukrvičasta gnojna tečnost. Temperatura 37,5° C, puls 112 u 1 minuti. Broj eritrocita 2,335.000, hemoglobina 67%. Broj leukocita iznosi 11.000, a sedimentacija u prvom času 35 a u drugom 70. Kalcijum u krvi 79 mg na litar. Glava, vrat, toraks i abdomen ne poka-



Slučaj III, slika 2.
Izvršena dijafizektomija.



Slučaj III, slika 3.
Mesto diafize zauzima
gipsani kalem.

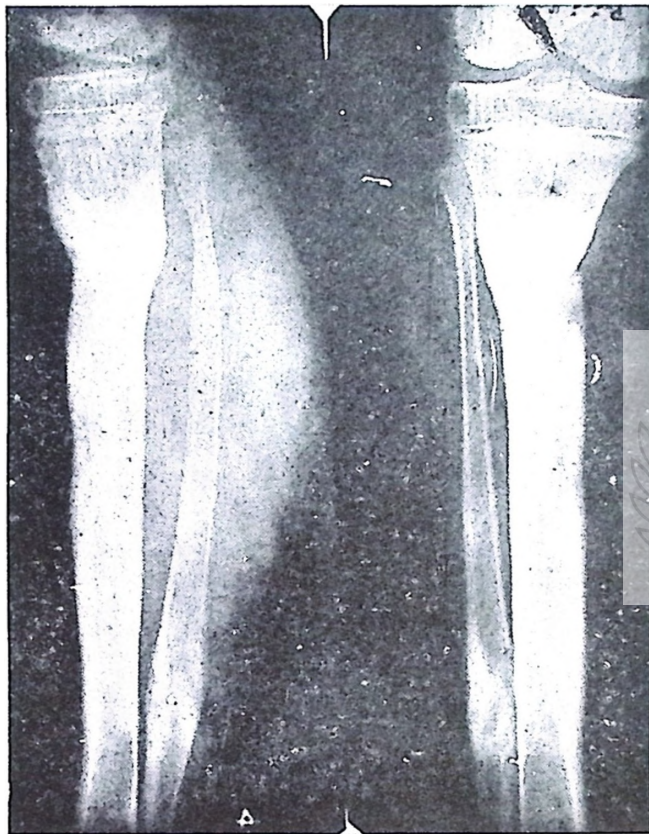


Slučaj III, slika 4. Kontrola posle pet sedmica pokazuje da je gipsani kalem za polovinu rezorbiran, a sa obe strane vide se velike periostalne naslage.

zuzu nekih naročitih patoloških promena. Na rentgenskom snimku leve potkolenice vidi se težak destruktivni proces tibije, što pokazuje slika broj 1.

Mi smo najpre konzervativnim metodama pokušali da opšte stanje popravimo i otpornost bolesnika podignemo, u čemu smo i uspeli. Osamnaestog dana posle stupanja u bolnicu učinjena je dijafizektomija, što se vidi na slici 2.

Namesto dijafize stavili smo kao i u ranijim slučajevima gipsani kalem, što pokazuje slika broj 3.



Slučaj III, slika 5. Gips potpuno iščezao, a nova kost izrasla.

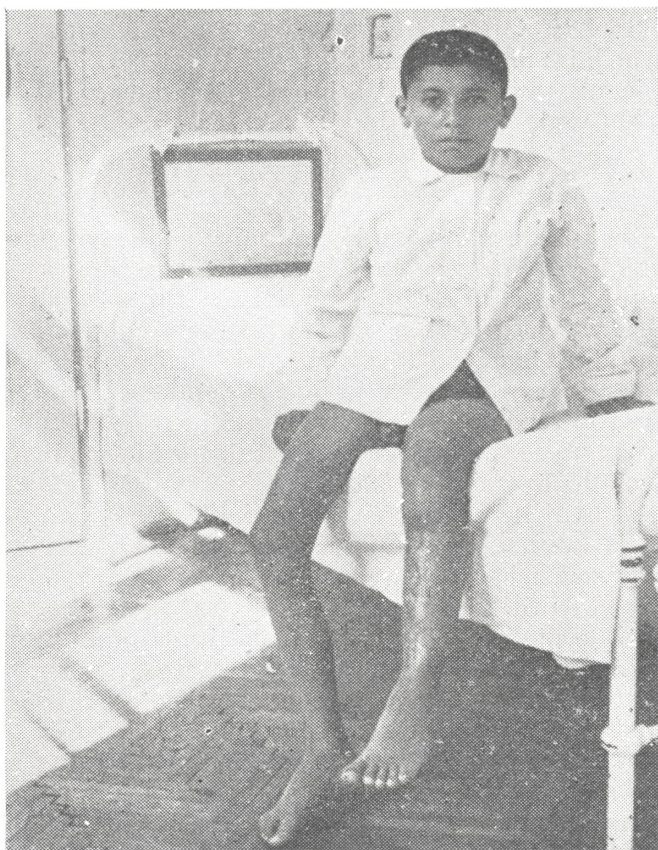
Posle 5 nedjelja, tj. 21-I-1953 g. izvršen je pregled i rentgenski snimak, koji pokazuje da je gipsani kalem za polovinu rezorbovan, a s obe njegove strane vide se velike periostalne naslage. Slika 4.

Bolesnik je zdrav napustio našu ustanovu. Snimak potkolenice pokazuje da je stvorena nova kost i da je gips potpuno iščezao (slika 5). Na fotografiji koja pokazuje bolesnika pri napuštanju klinike vidi se njegov odličan izgled (slika 6), a i svi drugi nalazi to potvrđuju. Broj eritrocita popeo se na 4,243.000, a hemoglobin na 90%.

Leukociti spali su do 5.800. Kalcijum u krvi iznosio je 125 mg na litar. Sedimentacija 10 u prvom, a 15 u drugom času.

Ranije smo sprovodili terapiju hematogenog osteomielitisa na sličan način, ali bez unošenja gipsanog kalema, i o postignutim rezultatima saopštili smo to u »Journal International de Chirurgie«. Ovaj način lečenja koji sada sprovodimo ima tu prednost što:

1. umetnuti gipsani kalem između metafiza ne dozvoljava da nastupi grčenje mišića i približavanje krajeva kostiju, pa prema



Slučaj III, slika 6. Izgled bolesnika nekoliko dana pre napuštanja klinike.

čome ni skraćivanje ekstremiteta i nepravilan razvitak nove kosti;

2. antibiotici i sulfonamidi, koji se nalaze u svima slojevima gipsanog kalema koji privremeno zamenjuje dijafizu, održavaju u toku dužeg perioda ovu sredinu u bakteriostatičnom stanju;

3. periost, koji je ostao i iz koga ima da se stvori nova kost, svojom spoljnom površinom nalazi se u mišićnoj loži, a sa unutrašnje strane poduprt je čvrstom masom napravljenom većim delom od kalcijuma, što doprinosi bujnijem razvitku periosta i njegovoj brzjoj osifikaciji;

4. jedan veći deo kalcijuma unesen u organizam, a naročito kod dece i kada se radi o stvaranju nove kosti, može biti od velike koristi za stvaranje same kosti kao i za podizanje opšte otpornosti organizma;

5. gipsani komad, koji zamenjuje dijafizu, postepeno se rezorbuje i prostor koji zauzima biva sve manji i uži, i na kraju namesto gipsa ostaje jedna uzana šupljina, koja će predstavljati medularni kanal. I tako će nova kost imati sve osobine normalne kosti i, štaviše, ona će biti mnogo otpornija prema svima infekcijama nego normalna, jer tokom razvitka nova kost stiče otpornost i izvestan imunitet prema gnojnim infekcijama;

6. lečenje na ovaj način traje od 4—6 meseci, dok su sve ranije metode zahtevale lečenje duže vremena.

ZAKLJUČAK

Mi smo se ukratko osvrnuli na patološko-anatomske promene i patološko-fiziološke procese koji se odigravaju kod akutnog hematogenog osteomielitisa, a zatim smo izneli kliničku sliku i terapiju ovog oboljenja, zadržavajući se na svojoj metodi lečenja koja je proverena na nizu slučajeva, od kojih su ovde prikazana samo tri.

Materijal na osnovu koga je ovo rađeno zasniva se na 261 slučaju lečenih u toku poslednjih sedam godina.

Na osnovu stečenog iskustva na tako velikom broju slučajeva došli smo do sledećih zaključaka:

I. da je akutni hematogeni osteomielitis septično oboljenje gde su svi organi istodobno napadnuti, ali koje ipak ima naročitu predispoziciju za stvaranje zapaljivog i destruktivnog procesa u dugačkim kostima ekstremiteta;

II. da prilikom ovog oboljenja kao i prilikom mnogih drugih oboljenja dolazi do oštećenja kardiovaskularnog, hormonalnog i endokrinog sistema, što se naročito manifestuje u prvoj sedmici i u vremenu uspostavljanja adaptacione ravnoteže organizma;

III. da radikalna terapija sprovedena u akutnom stadiju mnogo više šteti nego koristi, jer vršenje trepanacije i odstranjenje jednog dela koštanog tkiva izaziva veliki operativni šok koji štetno deluje na organizam u vremenu kada on ulaže svu moć svoje otpornosti i adaptacije da bi postigao ravnotežu prema infekciji kojom je napadnut;

IV. da operativni zahvati sprovedeni u akutnom stanju osteomielitisa oštećuju reaktivne elemente organizma tako da kasnije ne dolazi do jačeg bujanja periosta i stvaranja nove kosti, koja treba da nadoknadi izumrlu kost;

V. da operativni poduhvat sproveden posle više meseci može da dovede do slabog stvaranja nove kosti, jer periost usled dugotrajnog delovanja infekcije gubi svoju reaktivnu i proliferativnu sposobnost.

Uzimajući u obzir sve što je navedeno, mi smo zauzeli svoj stav u pogledu ove terapije. On se, uglavnom, sastoji u ovome:

A) Terapija akutnog hematogenog osteomielitisa u početku, tj. sve dok traje septično stanje, treba da bude konzervativna, i jedino od operativnih zahvata dolazi u obzir minimalna incizija potkožnog odnosno subperiostalnog apscesa. U ovu terapiju spada: imobilizacija, davanje antibiotika, vitamina, sulfonamida, kardijaka i češćih manjih količina transfuzija krvi. Ovom terapijom se katkada može postići i potpuni uspeh, ali vrlo retko, i to samo ako se terapijom počne prvih 24 do 48 časova od početka oboljenja.

B) Kako u ogromnom broju slučajeva putem pomenute konzervativne terapije ne postizemo potpun uspeh već samo delimičan, tj. jedino smirenje akutnih kliničkih simptoma i poboljšanja opšteg stanja, a destruktivni proces u kostima ide dalje, to posle 5—6 sedmica vidimo destrukciju koštanog tkiva, koja zahvata veći deo ili celu dijafizu, te mogu prestankom davanja antibiotika, da se jave ponovo akutni simptomi.

C) Kada akutni simptomi iščeznu, a proces u kosti zahvati jedan deo ili celu dijafizu, tada radikalno odstranjujemo obolelu kost, tj. vršimo parcijalnu ili totalnu dijafizektomiju.

D) Namesto odstranjene dijafize ostavljamo jedan gipsani kalem, koji je ranije pripremljen i u koji smo uneli 5—12 gr. sulfonamida i 2,000.000 jedinica penicilina ili, još tačnije rečeno, onog antibiotika na koji su izazivači oboljenja najosetljiviji.

Ovo unošenje gipsa i antibiotika činimo zato:

prvo, da ne dođe do skraćanja ekstremiteta usled grčenja mišića, i do približavanja metafiza i nepravilnog razvitka nove kosti;

drugo, da antibiotici i sulfonamidi, koji se nalaze u svim delovima gipsanog kalema, u toku celog stvaranja kosti održavaju ovu sredinu u bakteriostatičnom stanju;

treće, da se periost, koji je ostao i od koga ima da se stvori nova kost, osloni na čvrstu podlogu od kalcijuma, što potpomaže njegovu proliferaciju i osifikaciju;

četvrto, jedna veća količina kalcijuma unesena u organizam, naročito u organizam dece, može da bude od velike koristi za podizanje opšte otpornosti organizma, a takođe i za stvaranje nove kosti;

peto, gipsani kalem u toku 3—4 meseca biva rezorbovan, a na njegovom mestu ostaje jedan uski prostor koji pretstavlja međularni kanal i tako nova kost ima sve osobine normalne kosti.

Ovom terapijom postigli smo:

1. da su deca posle operacije već drugog dana bila afebrilna;
2. da je količina kalcijuma u krvi stalno rasla sve dok nije ceo gipsani kalem rezorbovan, a posle toga, i pri napuštanju klinike, kalcijum u krvi bio je u normalnim granicama;
3. da se periost razvijao veoma brzo, i nije dolazilo do stvaranja pseudoartroza, što je ranije bio čest slučaj;
4. da je nova kost, koja se razvijala duž gipsanog kalema, bila pravilna i
5. da se vreme lečenja od jedne i po godine, pa i više, skratilo na 4—6 meseci.

B. Kovačević:

Contribution to the problem of haematogenous osteomyelitis

SUMMARY

The author first expounds the patho-anatomical changes and patho-physiological processes in acute haematogenous osteomyelitis, then follows a report on the clinical picture and his own treatment of the disease; the new therapy was successfully tried out and tested in a series of cases, 3 of which are fully dealt with here.

The material comprises 261 clinical cases treated in the course of 7 years.

From his long practical experience the author comes to the conclusion:

a) that the haematogenous osteomyelitis is a septic disease that affects all organs simultaneously, yet having a special predisposition for the development of an inflammatory and destructive process in the long tubular bones of the extremities;

b) that it also affects the cardiovascular, hormonal and endocrine systems, which is especially manifest during the first week of the disease and in the period of establishment of adaptational balance of the organism;

c) that any radical treatment in an acute stage of the disease does more harm than good, since the carrying out of trepanation and removal of a part of bone tissue produces a severe shock which reacts harmfully upon the organism at a time when it is spending all its power of resistance and adaptation in order to recover its balance in face of the infection attacking it;

d) that surgical interventions performed in an acute stage of osteomyelitis only damage the reactive elements of the organism, thus preventing a vigorous reproduction of the periosteum and formation of a new bone to replace the delayed one, for the regenerating power will have spent itself in the fight with the operative shock and efforts to regain the balance;

e) that a surgical intervention performed some months later may cause a deficient formation of the new bone, as the periosteum is apt to lose its reactive and proliferative capacity owing to a protracted infection.

In consideration of the above, the author gives his views on the treatment as follows:

I. The treatment of haematogenous osteomyelitis should be conservative in the beginning, i. e. during the septic stage. All surgical interventions should be avoided except for a minimal incision of the subcutaneous, i. e. subperiosteal abscess, if necessary. The treatment consists in immobilization, administration of antibiotics, vitamins, sulphonamides, cardiacs and frequent, but not strong, blood transfusions. The results are rather unsatisfactory except in a few

cases when the therapy starts at an early of the disease, e. g. during the first 24, or 48 hours.

II. As a rule, the conservative treatment results in a partial success only, i. e. in an abatement of the acute clinical symptoms and improvement in the general condition; however, the destructive process in the bone proceeds unimpeded until, 5—6 weeks later, the greater part of the diaphysis, or even the whole of it, becomes affected. Only too often it happens that the acute symptoms reappear, too, when antibiotics therapy is discontinued.

III. When the process in the bone seizes upon one part or the whole diaphysis, and the acute symptoms disappear, a radical removal of the diseased bone is proceeded with, i. e. a partial or total diaphysectomy is performed.

IV. In place of the removed diaphysis we implant a plaster tube, previously prepared, containing 2,000,000 i. e. of penicillin and 5—12 gr. of sulphanimides, or better still, those antibiotics to which the agents of the disease are found to be sensitive.

The plaster tube with the drugs mentioned serves for several proposes:

a) it prevents a shortening of the extremities through muscle spasm, access to diaphyses, and irregular development of the new bone;

b) the antibiotics and sulphanimides, situated in all parts of the plaster tube, serve to keep this spot bacteriostatic during the period of bone-formation;

c) the remaining periost which is to grow the new bone rests on a strong calcium base stimulating its proliferation and ossification;

d) most of the calcium introduced into the organism, especially that of the children, may prove of great use stimulating as it does the general resistance of the organism and the growth of the new bone;

e) the plaster tube becomes resorbed in 3—4 months leaving in its place a narrow cavity as medullary groove. As a result, the new formation has all the properties of a normal bone.

The results of this treatment were as follows:

1. Children were found to be free from fever the day following the operation;

2. The periost developed fairly quickly without a trace of pseudoarthrosis, which seldom happened formerly;

3. The new bone, which had developed along the plaster tube, was normal and regular in shape;

4. The period of treatment, which used to last one and a half years, was reduced to six months.

B. Kovačević:

Contribution au problème de l'ostéomyélite hématogène

R É S U M É

L'auteur a brièvement exposé les changements patho-anatomiques et le processus patho-physiologique, lesquels arrivent en ostéomyélite hématogène. Ensuite, il a interprété l'image clinique et la thérapie de cette maladie, s'arrêtant sur la méthode du traitement qu'il exécute avec un entier succès; méthode éprouvée dans une série de cas, dont il en a présenté trois.

Le matériel servant comme base pour cette étude consiste de 261 cas traités pendant les dernières 7 années.

Se fondant sur le succès personnel, l'auteur arrive aux conclusions suivantes:

1. Que l'ostéomyélite hématogène acutée représente une maladie septique dont tous les organes peuvent être atteints simultanément, mais laquelle démontre néanmoins une prédisposition particulière à la formation d'un processus inflammatoire et destructif aux os longs des extrémités;

2. Que cette maladie, ainsi que beaucoup d'autres, provoque des lésions du système cardiovasculaire, hormonal et endocrinologique qui s'annoncent surtout au cours de la première semaine et dans la période d'établissement de la balance adaptative de l'organisme;

3. Que la thérapie radicale appliquée au cours de la période acutée nuit plutôt qu'elle sert, car l'exécution de la trépanation et l'élimination d'une partie du tissu osseux évoque un choc opératoire qui produit un effet malfaisant sur l'organisme dans la période même où il cherche à s'adapter s'efforçant de réagir contre l'infection;

4. Que toutes interventions opératoires exécutées pendant la période acutée de l'ostéomyélite endommagent les éléments réactifs de l'organisme, arrêtant en conséquence la croissance du périoste et la formation d'un os nouveau qui doit remplacer l'os carié, car la capacité régénérative est épuisée dans la lutte avec le choc opératoire et dans les efforts afin de retrouver l'équilibre;

5. Que l'intervention opératoire exécutée quelques mois après peut causer formation de l'os nouveau affaibli, car le périoste, par l'effet long de l'infection, perd ses capacités réactives et prolifératives.

En résumant, l'auteur se prononce sur la thérapie en général et en particulier:

(a) Le traitement de l'ostéomyélite hématogène acutée, au commencement, c'est-à-dire tandis que la phase septique dure, doit être conservative: mais pourtant on peut faire une incision minimale de l'abcès sous-cutané, savoir sous-périostéal. Le traitement consiste en immobilisation, administration des antibiotiques, vitamines, sulfanilamides, cardiaques et fréquentes transfusions légères. Par ce traitement on peut quelquefois obtenir un succès complet, mais très rarement, si l'on commence avec cette thérapie

pendant les premières 24 ou 48 heures dès le commencement de la maladie;

(b) Dans un assez grand nombre de cas traités par cette thérapie conservatrice on n'obtient qu'un succès partiel, c'est-à-dire on constate une tranquilisation des symptômes acuités cliniques et rétablissement de l'état général; mais pourtant le processus destructif des os va se développant de sorte qu'après 5—6 semaines la destruction du tissu osseux saisit la plupart ou l'entière diaphyse. Cessant l'administration des antibiotiques il peut arriver que les symptômes acuités réapparaissent;

(c) Après la disparition des symptômes acuités, quand le processus dans l'os va saisissant une partie ou l'entière diaphyse, nous exécutons une élimination radicale de l'os malade, c'est-à-dire une diaphysectomie partielle ou totale;

(d) À la place de la diaphyse éliminée nous installons un tuyau de plâtre, préparé d'avance, dans lequel on introduit 2,000.000 u. i. de penicillin et 5—12 gr. sulfanilamide ou, encore mieux, des antibiotiques auxquels les provocateurs de la maladie sont sensibles.

L'installation de ce tuyau de plâtre sert différemment:

(a) pour prévenir un raccourcissement des extrémités par des spasmes des muscles, et ainsi l'approche de la métaphysis et le développement irrégulier d'un os nouveau;

(b) que les antibiotiques et les sulfamides, que se trouvent partout dans le tuyau de plâtre, conservent ce milieu bactériostatique pendant tout le temps de la formation de l'os;

(c) que le reste du périoste, afin de former un nouvel os, puisse s'appuyer sur une base solide de calcium, ce qui aide à sa prolifération et ossification;

(d) la plupart de calcium introduit dans l'organisme, surtout chez les enfants, peut être très avantageuse pour l'amélioration de la résistance générale de l'organisme et aussi pour la formation d'un os nouveau;

(e) le tuyau de plâtre se résorbe au cours de 3—4 mois, et à sa place reste une mince cavité représentant le canal médullaire. Ainsi le nouvel os possède toutes les qualités d'un os normal.

Avec ce traitement nous avons obtenu:

1. que les enfants étaient afebriles le deuxième jour déjà (après l'opération);

2. que la quantité de calcium dans le sang allait en augmentant jusqu'au jour où tout le tuyau de plâtre ne fut résorbé, et même quand les malades quittent la clinique la quantité de calcium dans le sang est dans la limite normale;

3. que le développement du périoste se passe très vite, et même sans aucune formation des pseudoarthroses;

4. que le nouvel os formé le long du tuyau de plâtre est tout à fait régulier;

5. que la période de traitement, durant généralement une année et demie, fut réduite à une demi-année.

**Ein Beitrag zum Problem der hämatogenen Osteomyelitis
von Bl. Kovačević**

ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem der Verfasser einen Ueberblick über die pathologisch-anatomischen und die pathologisch-physiologischen Prozesse gibt, die sich bei der akuten Osteomyelitis abspielen, wird das klinische Krankheitsbild und die Therapie dieser Erkrankung besprochen, wobei er im besonderen auf seine eigene Behandlungsmethode eingeht, die er bei einer grossen Anzahl von Fällen mit grossem Erfolg anwendete.

Das Material, auf dem diese Arbeit beruht, besteht aus insgesamt 261 Fällen, die im Laufe der verflonnenen 7 Jahre nach der Methode des Verfassers behandelt wurden. Drei besonders charakteristische Fälle werden demonstriert.

Auf Grund der bei diesem Material gesammelten persönlichen Erfahrung, kommt Verfasser zu folgenden Ergebnissen:

1. Die akute hämatogene Osteomyelitis ist eine septische Erkrankung, die gleichzeitig alle Organe befällt, jedoch eine besondere Disposition in den langen Röhrenknochen der Extremitäten zu entzündlichen und destruktiven Prozessen schafft.

2. Wie bei vielen anderen, so kommt es auch bei dieser Erkrankung zu einer Schädigung des cardiovasculären und des hormonal-endokrinen Systems, was insbesondere in der ersten Woche und in der Zeit der Herstellung des adaptiven Gleichgewichtes im Organismus zum Ausdruck gelangt.

3. Im akuten Stadium schadet die radikale Therapie weit mehr, als sie nützt. Die Trepanierung und die Entfernung eines Teiles vom Knochengewebe verursacht einen grossen operativen Shock, der gerade zu einer Zeit auf den Organismus einwirkt, in der er seine ganze Widerstandskraft und Adaptationsfähigkeit benötigt, um der Infektion Herr zu werden.

4. Die operativen Eingriffe im akuten Stadium der Osteomyelitis schädigen die reaktiven Kräfte des Organismus in der Weise, dass in der Folge weder ein üppiges Wachstum des Periostes, noch die Neubildung von Knochengewebe eintritt, die den nekrotischen Knochen ersetzen soll. Das Regenerationsvermögen wird so zu sagen im Kampf mit dem operativen Shock einerseits und der Erlangung des Gleichgewichtes andererseits verbraucht.

5. Da das Periost durch die lange Einwirkung der Infektion seine reaktive und proliferative Fähigkeit einbüsst, kann der opera-

tive Eingriff auch noch nach mehreren Monaten nur eine mangelhafte Knochenneubildung zur Folge haben.

Mit Rücksicht auf alle diese Umstände, nimmt der Autor im Hinblick auf die Therapie einen Standpunkt ein, der in der Hauptsache in Folgendem besteht:

A) Abgesehen von ev. notwendigen kleineren operativen Eingriffen, wie Inzision eines Unterhaut — bzw. Subperiostalabszesses, muss die Therapie der akuten hämatogenen Osteomyelitis im Anfang der Erkrankung, d. h. solange der septische Zustand besteht, konservativ sein. Zu dieser Therapie gehören: Immobilisierung, Antibiotika, Sulfonamide, Vitamine und Kreislaufmittel, sowie häufigere kleinere Bluttransfusionen. Wenn auch selten, so kann man dennoch manchmal mit dieser Therapie einen vollkommenen Erfolg erzielen, insbesondere dann, wenn man mit der Therapie innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung beginnt.

B) Da man bei einer grossen Zahl der Fälle mit der konservativen Therapie nicht zum Ziele kommt und meistens nur ein Abklingen der akuten klinischen Symptome und eine gewisse Besserung des Allgemeinzustandes erreicht, breitet sich der destruktive Prozess im Knochen weiter aus. Man sieht dann nach 5 bis 6 Wochen einen grossen Teil oder auch die ganze Diaphyse von dem destruktiven Prozess erfasst. Nicht zu selten treten dann nach Aufhören der Therapie mit Antibioticis neuerdings akute Symptome auf.

C) Nach Abklingen der akuten Symptome und Demarkierung des Knochenprozesses, wird die radikale Entfernung, bestehend in der partiellen oder totalen Diaphysektomie ausgeführt.

D) An die Stelle der entfernten Diaphyse wird eine vorher angefertigte Gipsrolle implantiert, die mit 5 bis 12 Gramm Sulfonamiden und mit 2,000.000 i. E. Penicillin oder mit einer entsprechenden Menge jenes Antibiotikums, gegen welche der Krankheitserreger besonders empfindlich erschien, beschickt ist.

Diese mit Antibioticis imprägnierte Gipsrolle bietet verschiedene wertvolle Vorteile und zwar:

1. Eine Verkürzung der Extremität durch Muskelverkürzung und Annäherung der Metaphysen ist unmöglich und ausserdem kommt es zu einer regelmässigen Entwicklung des neuen Knochens.

2. Die Antibiotika und Sulfonamide, die sich überall in der Gipsrolle gleichmässig verteilt befinden, wirken während der Periode der Knochenneubildung dauernd bakteriostatisch in der Wundloge.

3. Bekommt das restliche Periost, aus dem ja der neue Knochen hauptsächlich entsteht eine feste Calcium-Unterlage, wodurch seine Proliferation und Ossifikation gefördert wird.

4. Die Zuführung grosser Mengen von Calcium, besonders bei Kindern, ist von enormen Nutzen und zwar nicht nur für die Hebung der allgemeinen Widerstandskraft des Organismus, sondern auch für die Knochenneubildung selbst.

5. Die Gipsrolle pflegt innerhalb 3—4 Monaten resorbiert zu werden und es bleibt an ihrer Stelle ein kleiner Hohlraum, der dem Medullarkanal entspricht, so dass der neue Knochen alle Eigenschaften eines normalen Knochens besitzt.

Mit dieser Therapie wurde erreicht:

1. Die Kinder sind schon am 2. Tage nach der Operation fieberfrei.

2. Der Calciumspiegel des Blutes wurde bis zur völligen Resorption der Gipsrolle hochgehalten und bewegt sich bei der Entlassung des Patienten aus der Klinik in normalen Grenzen.

3. Die Entwicklung des Periostes ging sehr schnell vonstatten und es kam niemals, wie es früher so oft der Fall war, zur Bildung einer Pseudoarthrose.

4. Der neue Knochen, der sich entlang der Gipsrolle entwickelt hatte, war regelmässig ausgebildet.

und 5. Die Behandlungszeit von früher 1 1/2 Jahren und noch mehr, konnte auf ein halbes Jahr reduziert werden.

Literatura:

1. Aschof: Allgemeine Pathologie.
2. Canchoix et P. Petit: Affections des membres et des ceintures. Nouveau précis de Pathologie chirurgicale.
3. Hauptli: Die Gipsplombe zur Ausführung vom fehlendem Knochengewebe Schn. Med. Wsch. 1952.
4. Kogan: Mikroflora hroničeskogo ranevogo osteomielita — Hirurgija No. 8. — 1946. g.
5. Kovačević-Kretić: Journal international de chirurgie No. 1-1952.
6. Kovačević-Kretić: Naš pogled na terapiju akutnog hematogenog osteomielitisa kod djece — Med. glasnik Beograd, Beograd, br. 2-1953.
7. Naegeli: Wandlungen in der Erkenntnis der Pathogenese und Behandlung der akuten eitrigen Osteomyelitis — D. Med. Wochenschrift No. 14-1953.
8. Nuhsbaumer: Therapie der akuten hämatogenen Osteomyelitis im Kindesalter — Wiener Klin. Wochenschrift No. 7, 1953.
9. Rehn: Journal international de chirurgie No. 4-1951.
10. Rivlin: Lečenje hroničeskogo ognjestreljnogo osteomielita gaza — Hirurgija No. 8, 1946.
11. Selye: Endocrinology 1937. 6, 1946.
12. Selye: First annual report on stress — 1951.
13. Staroškloufskaja — Menjeralnii obmen vščeta pri pervičnom osteomielite — Hirurgija No. 8, 1946.
14. Stern W. et Stern-Veyrin: Traité de Diagnostic chirurgical — Paris 1951.
15. Vojno-Jasenecki: Očerki gnojnoj hirurgiji.

O VAZOMOTORNIM REAKCIJAMA U PLUĆIMA PASA

A. Sabovljević i B. Perić

Ispitivanju reakcija plućnih vazomotora može se prići sa raznih stanovišta. Mi smo prišli iz šire perspektive i to sa gledišta organizma kao celine. U tom cilju naročito smo pažnju posvetili sledećim pitanjima:

1 Pronalaženju faktora koji učestvuju kao pokretači odgovora plućnih krvnih sudova u ostvarenju adekvatnog intenziteta plućne cirkulacije,

2 Pitanju da li neki od pokretača rada plućnih vazomotora mogu aktivisati i funkcije ostalih organa koji sadejstvuju u ostvarivanju razmjene gasova (bez obzira da li to čine kao pripadnici pribora za disanje ili krvnu cirkulaciju ili pak nervnog sistema). Kraće: postoje li možda zajednički aktivatori koji istovremeno pokreću rad svih učesnika u funkciji disanja?

3 da li metaboliti, čiji se promet ostvaruje funkcijom disanja imaju udela u pokretanju reakcija plućne arterije? Da li je i u oblasti plućne arterije ostvareno Starlingovo stanovište (50, 17), da metaboliti imaju sposobnost aktivisanja onih organa koji izvršavaju njihov promet,

4 da li neki od hormona ili odgovarajuće materije deluju kao adekvatni pokretači vazomotornih reakcija u plućima, saglasno veličini razmene gasova?

5 imaju li nervni odnosno refleksni uticaji učešća u reakcijama plućnih vazomotora?

6 da li postoji i kako se ostvaruje u oblasti plućne cirkulacije paralelizam delovanja svih aktivatorskih sistema (metabolita, hormona, nervnih uticaja) saglasno intenzitetu gasne razmene?

Ad. 1 Prema prikupljenim podacima iz literature pitanje reagovanja plućnih vazomotora još nije rešeno. Podaci su vrlo protivrečni, a slika o tome je prilično konfuzna. Jedan od najboljih poznavalaca ovih pitanja, Prof. Hess (28, 29), ističe da je za plućnu oblast krvnih sudova karakteristična **INDIFERENTNOST** prema hormonalnim i neurovegetativnim regulatorima.

Protivrečnost eksperimentalnih podataka proizlazi, možda, iz činjenice da su različiti autori ovom problemu prilazili na različite načine, vršili ispitivanja pod nejednakim uslovima ili na različitom eksperimentalnom materijalu (29).

Iz obilne literature o reakcijama plućne arterije, navešćemo samo glavnije podatke koji se odnose neposredno na našu problematiku.

Prema nalazu Burtona i Opitza (6), Brodie-a i Dixona (4) i drugih autora, plućna cirkulacija pokazuje široku autonomiju reagovanja u odnosu na ostale delove cirkulacionog aparata. Analogno ponašanje ustanovili su i na krvnim sudovima placentе.

Ispitujući delovanje gasova na plućne vazomotore, Severini (49), Ketcham, King and Hooker (33) saopštili su nalaz da se u izolovanim plućima smanjuje perfuziona brzina kroz krvne sudove, kada se pluća naduvaju čistim kiseonikom. Nasuprot tome perfuziona brzina se znatno povećava ako se pluća naduvaju čistim ugljendioksidom. Löhr (38) je ustanovio da ugljendioksid izaziva pulmonalnu vazodilataciju, ali samo u prisustvu ADRENALINA u perfuzionoj tečnosti, ma i u najmanjoj fiziološkoj koncentraciji. Suprotne rezultate su dobili Drinker, Churchill and Ferry (14). Zanimljiv je nalaz Löhra (38) da plućni vazomotori prema samom adrenalinu ne pokazuju nikakvu pravilnost niti doslednost u reagovanju.

Weber nalazi da adrenalin primarno deluje (57) vazokonstriktorno, a da sekundarno izaziva vazodilataciju u plućima. Izlažući dejstvu adrenalina prstenaste isečke plućne arterije, uzete od goveda i konja, Rothlin (47, 48) je ustanovio neznatnu konstrikciju. On je na žabljim plućima dobio dilataciju pomoću malih doza adrenalina, a konstrikciju većim dozama, dok je pomoću velikih doza ustanovio refrakternost plućnih sudova. Brodie and Dixon (5) na izolovanim plućima, a Krawkow (34) na škrigama, dobijali su češće dilataciju a ređe konstrikciju pomoću adrenalina. Na izolovanim komadima plućne arterije Langendorf (35) je dobio konstrikciju centralnih komada. Mikroskopskim posmatranjem plućnih kapilara Toyama (51) je ustanovio vazodilataciju pri dodatku adrenalina.

Radeći na kordiopulmonalnom preparatu ili na čitavom organizmu, Velich (52), Cloetta und Anderes (8), Ducret (15), Laux (36), Daly de Burgh (12) i drugi autori su ustanovili porast krvnog pritiska u plućnoj arteriji pod uticajem adrenalina. Ovaj porast oni pripisuju povećanom radu desnog srca, a ne pulmonalnoj vazokonstrikciji. Slične rezultate dobili su pomoću eksperimenata na psima, mačkama, zečevima Gerhardt (19), Melin (40), Petitjean (44) i drugi istraživači. Svi citirani autori zastupaju stanovište da povećani pritisak u plućnoj arteriji SEKUNDARNO dovodi do pasivnog proširenja njenih sitnijih ogranaka. Prema njima takvo ponašanje nastaje tobože kao posledica slabosti zidova krvnih sudova ove oblasti. Iz tih podataka Hess (28, 29) i dr. autori izvlače opšti zaključak o adaptiranosti sudova pulmonalnog sistema da svoje funkcionalno prilagođivanje intenzitetu razmene gasova OSTVARUJU čisto PASIVNO-MEHANIČKIM putem.

Dodavanjem SEKALEA, ERGAMINA, HISTAMINA i PROPEPTONA perfuzionoj tečnosti Dale and Laidlaw (10, 11) opazili su na izolovanim plućima porast pritiska u plućnoj arteriji. Podaci

Cloette-a und Anderesa (9) također su saglasni sa nalazom da pluća toplokrvnih životinja na histamin odgovaraju vazokonstrikcijom. Hess (29) citira podatke iz literature prema kojima PITUITRIN uvek izaziva vazokonstrikciju u plućima.

Laux (36) i Daly de Burgh (13) dražeći plućne ogranke simpatikusa i parasimpatikusa dobili su sasvim heterogene vazomotorne reakcije. Hess (28) ističe da navode Le Blanca i de Lind van Wingaardena (37) treba primiti sa najvećom rezervom, zbog tvrdnje da pri draženju simpatikusa nastaje vazokonstrikcija, a pri draženju vagusa dilatacija plućnih sudova. Nasuprot tome, Carlson i Luckhardt (7) su postigli vazokonstrikciju u plućima draženjem vagusa, a vazodilataciju draženjem simpatikusa. Hall je (23) pod mikroskopom video vazokonstrikciju plućnih vena draženjem simpatikusa. Wearn, Ernestene and Bromer (56) kao i Wearn, Barr and Germann (55) ustanovili su da većina plućnih kapilara kad miruju ostaje u vazokonstrikciji, dok se kod rada svi plućni kapilari dilatiraju.

Nasuprot malom broju saopštenja o delovanju metabolita (38, 49, 35, 13) postoji mnoštvo rezultata o delovanju hormona ili vegetativnog nervnog sistema na plućne vazomotore. Dok su rezultati o dejstvu hormona i neurovegetativnih impulsa sasvim protivrečni, dotle većina saopštenja o rezultatima delovanja metabolita (CO_2 , O_2) pokazuju jednosmernost, ma da jedan rad i ovde odstupa od ostalih.

Svi radovi iz ove oblasti, izuzev Löhrovog, odlikuju se time da je uvek ispitivano delovanje samo jednog aktivatora. Jedini je Löhr istovremeno proučavao delovanje dvaju aktivatora: ugljendioksida i adrenalina, našavši da ni jedan sam za sebe ne daje tipičnu i jednosmernu reakciju, dok međutim kada oba deluju zajedno uvek nastaje vazodilatacija.

Ad. 2 i/3. U literaturi smo našli sledeće podatke o aktivisanju centra za disanje (a) bronha (b) i izmeni volumena plućne cirkulacije (c).

a) Aktivisanje centra za disanje ostvaruje se direktnim delovanjem ugljendioksida u samom centru. Ova činjenica je dokazana bezbroj puta otkako je Miescher (41) postavio hipotezu da je CO_2 aktivator pokreta disanja (13).

Geppert i Zuntz (18) pokazali su da pored CO_2 i intermedijerni proizvodi mišićnog rada mogu delovati kao aktivatori centra za disanje. Henderson (24, 25, 26, 27) je tvrdio da ugljendioksid deluju kao univerzalni aktivator mnogih organa. Geppert i Zuntz (18) zahtevali su da se ugljendioksidu kao opštem proizvodu protoplazme prizna rang disimilatornog hormona. U vezi sa ovim činjenicama važno je potsetiti da je Starling smatrao (17, 50) da se suština korelacije ostvaruje na taj način, što izvesni organi razvijaju SPECIFIČNE AFINITEETE prema METABOLITIMA drugih organa. Biedl (3) u svemu prihvata ovu koncepciju Starlinga, dodajući saglasno tome da svi intermedijerni i terminalni proizvodi de-

luju kao SPECIFIČNI AKTIVATORI funkcija onih organa KOJI
TE METABOLITE ili dalje PRERAĐUJU ILI ELIMINIŠU IZ
ORGANIZMA.

Važan je nalaz Heymansa (30, 31) da se aktivatorsko delo-
vanje ovih metabolita na disanje ostvaruje ne samo neposredno iz
samog centra i automatski već i refleksno iz predela karotidnog
sinusa. On je dalje ustanovio da ovde, pored terminalnih i inter-
medijernih metabolita, aktivatorsko delovanje ispoljava i SMANJE-
NJE KISEONIKA u krvi. Uzima se da ovo kiseonikovo delovanje
dolazi do izražaja samo kao poslednja mera odbrane protiv anok-
semije. (30, 31, 32).

b) Prema nalazu Löhra (38), BRONHI reaguju vrlo snažno
na ugljendioksid. Smer reagovanja određen je koncentracijom CO₂
u respiratornom vazduhu. Pri velikim koncentracijama kada znatno
prevazilazi fiziološke vrednosti (napr. od 30% do 100%), ugljen-
dioksid izaziva BRONHOKONSTRIKCIJU. Naprotiv u fiziološkim
granicama (napr. od 1,4% do 30%) ugljendioksid dovodi do bron-
hodilatacije.

Opšti volumen krvne cirkulacije uvek je prilagođen intenzitetu
gasnog prometa, a to znači veličini proizvodnje CO₂ i njegovoj kon-
centraciji u krvi (28).

Citirana saopštenja ukazuju da ugljendioksid ispoljava akti-
vatorsko delovanje, takoreći u većini sistema koji učestvuju u ostva-
rivanju procesa razmene gasova. Tačnije rečeno: a) u centru za
disanje to je nesporno dokazano; b) u bronhima to su pokazala
istraživanja Löhra; c) u volumenu krvne cirkulacije neosporno je
ustanovljen paralelizam sa količinom CO₂ u krvi (28). U oblasti
plućne arterije tri saopštenja govore u prilog aktivatorskog delo-
vanja CO₂ (38, 49, 33), ali postoji jedan nalaz sa suprotnim rezul-
tatima (14). Ako bismo usvojili pozitivne rezultate za plućnu arte-
riju kao tačne, onda bi se možda mogao izvesti zaključak (na osno-
vu stanovišta Hendersona (24, 26, 27, 25) Starlinga (17, 50) i
Biedla (3)) da ugljendioksid može biti smatran kao zajednički akti-
vator SVIH ORGANA koji učestvuju u ostvarivanju njegovog
prometa (tj. u centru za disanje, u bronhima, u opštem volumenu
cirkulacije, a možda i u oblasti plućne arterije).

Sjajni razvitak nauke o hormonima, a naročito otkriće da
hormoni kao regulatori izvanredno snažno i duboko učestvuju u
procesima ostvarenja funkcija, doveli su do zaboravljanja, pa čak
možda i do zapostavljanja ovih značajnih otkrića starijih generacija
fiziologa i endokrinologa. Zato je u novijoj literaturi sve teže naći
podatke i saopštenja o ulozi metabolita u regulacionim procesima.
Tome nasuprot vrlo je velik broj publikacija o ulogama hormona
i nervnog sistema u regulacijama, što je prirodna posledica ogro-
mnih dostignuća u endokrinologiji i u saznanju o nervnim regula-
torima. Nije retka pojava da se a priori, ali bez izričitog defini-
sanja, polazi sa stanovišta (kao da je ono suštinski sadržano u
samim činjenicama) da u metaboličnim procesim METABOLITI
IGRAJU ISKJUČIVO P A S I V N U ULOGU, kao gorivni ili gra-

divni materijal. Sa tavnog stanovišta **KAUZALITET** je izražen samo u sledećem smeru: transformacije metabolita pokreću i ostvaruju fermenti i dr. katalizatori organizma. Delovanje fermente stavlja u pokret nervni i hormonalni aktivatori. Međutim u ovoj tački postoji praznina, jer nije precizirano **ŠTA POKREĆE** i **ŠTA OPREDELUJE** hormonalne i nervne impulse na delovanje u **ODREĐENOM SMERU**. Moglo bi se zaključiti da se misli da se hormoni i nervni regulatori stavlja u pokret isključivo procesima koji se odigravaju unutar njihovog kruga. Na taj način neurovegetativni i hormonalni regulatorni sistem izgleda nezavisan i odvojen od svoje baze, na koju inače neprekidno deluje.

Ovakav stav je postao toliko udomačen da na pr. eminentni istraživač u ovoj oblasti i odlični poznavalac ovih pitanja, prof. Hess u svojim priznatim monografijama o vegetativnom nervnom sistemu i o regulaciji disanja (28, 29) čak i ne ubraja metabolite, među uzročnicima plućnih vazomotornih reakcija, mada citira neke radove u kojima su nedvosmisleno izloženi rezultati o tome dejstvu. Kao i većina endokrinologa ili neurovegetativnih istraživača, Hess regulatorne procese razmatra isključivo sa stanovišta neurovegetativnih i hormonalnih izazivača, sa izuzetkom centra za disanje, gdje je aktivatorsko učesće ugljenoksida nepobitno dokazano još pre pola veka.

Ad. 4 i 5. Pokušaćemo da izvršimo analizu glavnih podataka iz literature koji se odnose na ulogu hormona i neurovegetativnih impulsa u ostvarivanju pojedinih sektora funkcije disanja.

a) Ustanovljeno je na pr. da intravenozno unošenje većih doza adrenalina može da izazove **APNOJU** (42, 46). Dakle adrenalin ovde direktno inhibira disanje. Međutim, prema saopštenjima Voegtlina and Wiggersa (54), Heymansa and Boucaerta (31) i Hessa (29) ovaj efekat nije direktna posledica adrenalinskog dejstva u samom centru, već nastaje sekundarno prenošenjem impulsa sa depresornog refleksa u centar za disanje. Kako oni saopštavaju, primarno delovanje adrenalina u centru za disanje ispoljavalo bi se u povećanju njegove osetljivosti prema ugljendioksidu. Ovo se slaže sa izveštajem (22) da kod životinja tretiranih morfinom, adrenalin dovodi do dugotrajnog povećanja frekvencije disanja. Hess dalje navodi (29) da pri spavanju, kao i pri varenju hrane, centar za disanje postaje manje osetljiv prema ugljendioksidu. Ovo se ispoljava u naglom porastu parcijalnog gasnog pritiska CO_2 u ekspiracionom vazduhu. Obrnuto je prilikom mišićnog rada i uzbuđenja. Tada naglo raste osetljivost centra za disanje prema ugljendioksidu čak i pre nego što se poveća njegova koncentracija u krvi. Ove su činjenice u suglasnosti i sa podacima da nadraživanje trbušnog i vratnog simpatikusa povećava osetljivost centra za disanje prema ugljendioksidu (46, 21, 43).

Iz citiranih nalaza o uticaju adrenalina na centar za disanje može se zaključiti da on ne ispoljava direktno **AKTIVATORSKO** delovanje. Međutim on je ipak neophodan za normalno funkcionisanje centra za disanje, kao **MODIFIKATOR** njegove osjetljivosti

prema CO₂. To znači da adrenalin indirektno učestvuje u aktivisanju njegovog rada. To se može reći i za simpatikusne impulse s obzirom da su oni ADEKVATNI lokalnom delovanju adrenalina.

To dalje znači da OSNOVNO aktivatorsko delovanje u krajnjoj liniji ipak pripada samom ugljendioksidu, a ne hormonima ili nervnim uticajima. Ovo se naročito lepo ispoljava pri naglom penjanju na velike visine kad usled hipoksije dolazi ubrzo do hiperventilacije. Usled naglog gubitka ugljedioksida nastaje kratka apnoja (32, 45, 1). Kao dalja posledica nedostatka CO₂ u krvi javlja se periodično disanje (Cheyne-Stockes), pri čemu se naizmenično smenjuju periodi apnoje sa periodima dispnoje.

Možemo potsetiti da je funkcionisanje centra za disanje kompleksna radnja na koju utiče mnogo raznih faktora u određenoj hijerarhiji. Osnovna pokretačka uloga pripada ugljendioksidu, zatim dolazi neophodno učešće adrenalina i simpatikusa. Dalje, važna uloga pripada Hering-Breuerovim refleksima, proprioceptorima, i t. d. Zanimljiv je nalaz Fleischa (16) da adrenalin OLAKŠAVA ostvarivanje proprioceptivnog uticaja na centar za disanje.

b) Ako pogledamo delovanje adrenalina u bronhima, možemo videti da ovo delovanje pokazuje potpuni paralelizam sa dejstvom ugljendioksida kada mu je koncentracija u fiziološkim granicama (Löhr-38). Simpatikusni impulsi deluju analogno adrenalinu i ugljendioksidu. Sve tri vrste aktivatora deluju, dakle, u istom smeru.

c) Poznato je da pri napornom mišićnom radu, uporedo sa porastom oksidacija, dolazi do volumenskog ubrzavanja krvne cirkulacije i do povišenja krvnog pritiska. U literaturi se ove reakcije svode na dejstvo hormona i nadraživanja simpatikusa (2).

Što se tiče plućne cirkulacije, izgledalo nam je neočekivano da ova oblast ostane INDIFERENTNA prema aktivatorima, koji u ostalim izvršiocima funkcije disanja deluju kao snažni pokretači njihovog rada. Neobično nam je izgledalo tvrđenje da plućni vazomotori ne odgovaraju ADEKVATNO, pa čak i NIKAKO, na dejstvo poznatih aktivatora iz reda metabolita, hormona ili nervnih impulsa. Naročito nam je izgledao čudan pokušaj da se iz eksperimentalne protivrečnosti potraži izlaz usvajanjem tumačenja da se prilagođavanje plućne arterije potrebama pojačane razmene gasova ostvaruje isključivo pasivnim popuštanjem zidova plućne arterije!

Pomislili smo da bi uzrok raznorodnosti ponašanja plućnih sudova trebalo potražiti prvenstveno u načinu kako se je prilazilo ovom problemu. Većina autora prilazila je ovom pitanju i pokušala da ga reši delujući na vozomotore uvek POJEDINAČNIM faktorima (adrenalinom, acetilholinom, simpatikusnim i parasimpatikusnim uticajima i t. d.). Međutim, Löhr je (38), kao što smo videli, dobio USMERENE pulmonalne vozomotorne reakcije samo kada je istovremeno delovao sa dva faktora (adrenalin + CO₂), dok ni jedan od ova dva faktora, delujući ponaosob, nije izazvao usmerene reakcije. Poverovali smo da treba poći Löhrovim putem, a možda ga još i više proširiti.

Da je Löhrov put ispravan zaključili smo iz još dveju analogija, od kojih smo već jednu citirali. Prva analogija postoji u sa-
dejtstvu adrenalina i drugih faktora sa ugljendioksidom u centru za
disanje. Druga se odnosi na reakcije vazomotorne skeletnih mišića.
Od Orbelijevog otkrića (20, 53), trofične uloge simpatikusa pri mi-
šićnom radu, nađeni su mnogi dokazi koji pokazuju da mišićni va-
zomotori menjaju smer reagovanja na simpatikusne impulse i na
adrenalin ako su istovremeno izloženi dejstvu metabolita proizvede-
nih samim mišićnim radom. Prema nalazima Verzára (53) i Reina
(45) u mišićima koji rade i adrenalin i simpatikusni impulsi dovode
do vazodilatacije. Na suprot tome, u mišićima dok miruju oba ova
aktivatora izazivaju vazokonstrikciju ili se u njima ispoljava indi-
ferentnost krvnih sudova i prema simpatikusu i prema adrenalinu.

Da bismo dobili potrebne podatke i stekli pravi uvid u te od-
nose, postavili smo sledeće

EKSPERIMENTALNE ZADATKE:

1. ispitati vazomotorne reakcije u plućima na sledeće AKTI-
VATORE:

a) na metabolite čija se razmena ne može dalje obavljati bez
funkcije disanja;

b) na vazomotorne hormone;

c) na neurovegetativne impulse, naročito na one koji dolaze
iz autoregulacionih uređaja samog cirkulacionog sistema (karotidni
i depresorni refleksi),

2. uporedo s tim registrovati vazomotorne reakcije u aortinom
sistemu;

3. istovremeno registrovati traheo-bronhialne reakcije, koje se
ispoljavaju u promenama vazdušnog pritiska,

4. sve eksperimente izvoditi na čitavom organizmu u svrhu
omogućavanja korelativnim vezama da dođu do izražaja i u reakci-
jama plućnih vazomotorne.

EKSPERIMENTALNA METODIKA I TEHNIKA RADA

1. Ispitivanja smo izvodili na psima u narkozi. Razlike između
muških i ženskih pasa nismo ustanovili. Narkozu smo izvodili po-
moću HLORALOZE, s obzirom da ovo sredstvo najmanje menja
reakcije u vegetativnoj oblasti, a sama narkoza se odražava u pu-
noj jačini čitavih 5—6 časova. Doza je iznosila 0,1 gr/kg težine.
Propisana količina uretana omogućavala nam je bolju rastvorljivost
hloraloze. Narkotični efekat smo pojačavali davanjem injekcija mor-
fina u dozi od 0,02 gr jedan sat pre narkotisanja. Težina pasa
iznosila je prosečno oko 14—15 kgr, ali se kretala i prema manjim
težinama, do 10 kgr i prema većim težinama, do 20 kgr.

2. Posle brijanja i ostalih pripremnih radnji psi su operativno
pripremani za registrovanja, kao i za potrebne intervencije koje smo
vršili u svrhu postizavanja odgovarajućih reakcija.

A) Ispreparisani su sledeći organi:

a) art. femoralis dextra, u svrhu uvlačenja kanile za registrovanje krvnog pritiska aortinog sistema;

b) vena femoralis sinistra, u svrhu uvlačenja kanile za intravenozne injekcije;

c) trachea, u koju je uvučena kanila za registrovanje oscilacija vazdušnog pritiska pri disanju;

d) obe karotidne arterije radi kompresivnog izazivanja karotidnog refleksa;

e) vena jugularis dextra, kroz koju je uvlačena do desne srčane komore prepravljena duodenalna sonda radi registrovanja promena pritiska pulmunalnog sistema. Pritisak je, prema tome, registrovan indirektno: iz desne komore, a ne iz same plućne arterije;

f) oba n. vagusa, u svrhu presecanja ili nadraživanja u toku eksperimenata;

g) povremeno su ispreparisana oba n. phrenicusa radi presecanja prilikom eksperimenata.

B) Otvaranje toraksa vršeno je u sledećim slučajevima:

a) kada duodenalnu sondu nismo mogli uvući u desnu srčanu komoru bez otvaranja grudnog koša;

b) kad je bilo potrebno da se isključe respiratorni uticaji na krvni pritisak, a nismo želili da dajemo kurare;

c) prilikom ulaženja sa kanilom direktno u plućnu arteriju radi DIREKTNOG merenja krvnog pritiska iz same arterije.

3. Registraciona tehnika obuhvatala je sledeće pripreme:

a) priprema nagaravljene kimografske trake duge oko 2, 3 m;

b) stavljanje u rad dva živina manometra za registrovanje krvni pritisak u aortinom i pulmonalnom sistemu. Oba manometra i dovodne cevi bile su ispunjene Tirodeovim rastvorom, uz dodatak oko 5—10 mgr % HEPARINA;

c) improvizovan je Konzett-Rössleov aparat za registrovanje intratrahealnog pritiska;

d) veštačko disanje izvodili smo respiracionom pumpom po Starlingu;

e) za registraciju vremena upotrebljavali smo signale sa električnog sata, koji su registrovani elektromagnetskim pisčem;

f) isti takav elektromagnetski pisac upotrebili smo i za označavanje početka i završetka neke naše intervencije, koju smo vršili u svrhu izazivanja reakcija.

IZVODENJE EKSPERIMENATA

Posle završetka pripreme, koja je prosečno trajala od 20 minuta do jednog časa, izvođeni su sledeći eksperimenti:

1. **Karotidni refleks** nam je služio kao kontrola osetljivosti, brzine i snage reagovanja cirkularnog aparata uopšte. Pokazalo se, da pomoću ove reakcije možemo dobiti izvesne podatke o tome koliko je koja životinja izmenila TIP reagovanja cirkulacionog sistema u izvesnim situacijama. Zato smo ovu reakciju vrlo često pri-

menjivali ne samo pre ostalih ispitivanja nego i posle teških opterećenja organizma ili velikih ozleda koje nam je nametao sam eksperiment. Sam refleks smo izazvali na taj način što smo komprimovali obe karotidne arterije. Reakcija se ispoljila u skoku aortinog pritiska. Porast je trajao samo za vreme kompresije.

2. **Asfiksiju** smo izazivali radi nagomilavanja onih metabolita čije je pretvaranje ili udaljavanje nemoguće bez funkcije disanja. U ovoj eksperimentalnoj etapi nismo istraživali koji su metaboliti pored CO₂ važni u ovoj korelaciji. Glavno nam je bilo da izazovemo što tipičnije i usmerenije reakcije putem asfiksije ili pomoću drugih faktora izvan metabolita. Samu asfiksiju smo izvodili pod raznim uslovima: a) sprečavanjem ventilacije pri zatvorenom toraksu; b) prekidom veštačkog disanja kod životinje sa traumatski otvorenim toraksom; c) prekidom veštačkog disanja kurarisane životinje (pomoću INTOCOSTRINE-T, t. j. D-tubocurarine-Squibb). Otvaranje toraksa smo primenjivali da bismo izbegli remeteći uticaj inspiratornih padova intratorakalnog pritiska, a preko toga vrlo duboke inspiratorne hipotenzije. Životinje smo držali pod asfiksijom od jedan do maksimalno dva minuta. Često smo neposredno posle asfiksije izazivali jake hiperventilacije da bismo brzo odstranili CO₂ iz krvi. Pritom smo uvek registrovali arterijske pritiske i u malom i u velikom krvotoku.

3. **Depresorni refleks** smo sprečavali rezanjem oba vagalna živca, kad god nam je prikrivao osnovnu reakciju pulmonalnih vazomotora. Umesto presecanjem, u izvesnim slučajevima inhibiciju vagusa izvodili smo intravenoznom injekcijom atropina.

4. Za izazivanje vazomotornih reakcija u plućima, upotrebili smo sledeće supstance:

- a) Adrenalin (Galenika);
- b) Acethylcholin (H. la Roche);
- c) Histamin (Pliva);
- d) Hlypophysin (Galenika).

5. Vegetativne otrove smo upotrebljavali u izvesnom broju eksperimenata, i to:

- a) Atropin sulfur. (Kemika);
- b) Ergotamin tart. (Gynergen-Sandoz).

6. D-Tubocurarine-Squibb (curare) smo davali radi paralize torakalne muskulature.

Vivisekcionih eksperimenata izvršeno je na oko 85 pasa, počev od maja 1950 god. do kraja januara 1953 god. Na svakom psu smo registrovali direktnim metodama: pritisak u arteriji femoralis; intraventrikularni pritisak desne komore; intratrahealni pritisak pri disanju; početak i završetak izazivanja reakcije; vremenske signale. Kasnije smo pored toga upisivali nivoe triju definisanih pritisaka radi upoređivanja promena u krvnim pritiscima. Tako smo ukupno pisali pri svakoj reakciji 8 krivulja: 3 su bile reakcione krivulje, a 5 je bilo signalizacionih ili orijentacionih. Krivulje iz 1951 god. nismo sačuvali pošto smo te godine imali jednu vrstu eksperimentalne krize, s obzirom da nam se rezultati nisu slagali sa predhodnima.

Danas raspoložemo sa oko 350 registrovanih vazomotornih reakcija dobijenih od 47 pasa. Od toga broja 38 registracija se odnosi na karotidni refleks; 157 reakcija pokazuje ponašanje krvnih pritisaka pri asfiksiji; 108 reakcija izazvano je intravenoznim davanjem adrenalina; 12 reakcija je izazvano hipofizinom; 27 reakcija dobijeno je intravenoznim davanjem acetilholina; 4 je dobijeno davanjem histamina; 22 reakcije su izvedene električnim nadraživanjem perifernih ogranaka presečenih vagusa. U ovom radu biće razmotreni samo rezultati dobijeni asfiksijom. Karotidni refleks je upotrebljen više kao indikator radi proveravanja normalnosti reakcije cirkulacionog sistema. Ostali rezultati biće naknadno dopunjeni na još većem eksperimentalnom materijalu, pa tada objavljeni.

EKSPERIMENTALNI REZULTATI

Za našu hipotezu bile su naročito značajne reakcije plućnih vazomotora izazvane asfiksijom, pošto smo očekivali da će se ovde ispoljiti aktivatorsko delovanje metabolita, ukoliko postoji takvo delovanje. Prvu seriju eksperimenata izveli smo od maja do jula 1950 god. Izvesne osnovne reakcije plućnih vazomotora pale su nam već tada u oči. Iz tog perioda sačuvali smo veliki broj rezultata registrovanih na 21. psu. Kad smo pola godine kasnije, t. j. novembra 1950 god. produžili eksperimente, vazomotorne reakcije u plućima nisu više bile ispoljene na način ustanovljen u letnjoj sezoni. Ni u decembru iste, ni u januaru i februaru sledeće godine nismo više dobili prvobitne rezultate, mada smo ispitivanja ponovili na preko 20 pasa. Već smo bili rešili da odustanemo od daljih ispitivanja. Iz tog zimskog perioda sačuvali smo oko 36 registracija dobijenih od četiri psa. Sve druge rezultate smo poništili jer smo gotovo smatrali da se radi o tehničkoj grešci.

Kada smo u maju 1951 godine izveli nekoliko demonstracionih vivisekcija za studente, pokazalo se da naši psi ponovo ispoljavaju onaj isti tip reagovanja plućne arterije kakav smo našli u ljetnjoj sezoni pre godinu dana. Izuzev u nekoliko slučajeva slične smo rezultate dobili u junu i julu iste godine. Reakcije su bile manje tipične u HLADNIM letnjim danima. To nas je navelo da pretpostavimo da, možda, hladnoća kao fizički faktor ometa ispoljavanje osnovne reakcije plućnih vazomotora. Kasnije nam je sugerisano da bi ovo ponašanje trebalo dovesti u vezu s termoregulacijom kod pasa. Zato smo rešili da ubuduće za vreme eksperimenata, životinje zagrevamo termoforom. Još za vreme ljeta izradili smo termofore za obavijanje i zagrevanje pasa. U sledećoj, 1951-52. zimskoj sezoni pokazalo se da ova mera nije efikasna. Letnji tip reakcija plućnih vazomotora nije se pojavio i pored zagrevanja pasa termoforom ili električnim sijalicama.

Ovakav ishod zbunio nas je još više. Počeli smo misliti da uzroke treba tražiti u procesima ADAPTACIJE na dugotrajnu hladnoću. Zato smo pretpostavili da bi mogla doći u obzir promena u ravnoteži proizvodnje hormona, koja bi analogno povećanju bazalnog

metabolizma u zimskoj sezoni dovela i do izmene tipa reagovanja plućnih vazomotora. Tada smo se počeli spremati da tražimo rešenje ovog pitanja na taj način što bismo sprečili pojavu ove pretpostavljene zimske ADAPTACIJE kod naših pasa. Pre svega bilo je potrebno popraviti temperaturne prilike u štali, pošto su naši psi živeli u štali sa niskom temperaturom (od $+10^{\circ}$ do -5°). Već u februaru 1952 godine uneli smo peć i počeli zagrevati štalu. Pored toga, u betonske kaveze ubacili smo drvene sanduke od debelih dasaka sa dosta slame. Ova mera nije donela nikakve izmene u toku februara i marta 1952 god. Međutim već u aprilu dobili smo letnji tip reagovanja u plućima: prvi put tako rano u proleće. Bili smo skloni da verujemo da je ovo posledica poboljšanja termičkih prilika u štali. Zato je naše ubedenje u opravdanost hipoteze o zimskoj adaptaciji (hormonskog odnosa, bilo još više pojačano. Negativni rezultati u februaru i martu potstakli su nas istovremeno na pomisao da NAŠE POPRAVKE u štali nisu bile sprovedene na dovoljno dosledan način. Zato smo bili rešeni da za sledeću zimu obezbedimo automatsku termoregulaciju štale. Međutim, iz tehničkih razloga ovo nismo uspeli da sprovedemo do oktobra 1952 godine. U međuvremenu posle pozitivne letnje sezone, počev od septembra i tokom oktobra, psi su ponovno počeli da ispoljavaju negativnu reakciju plućnih vazomotora. Sasvim iznenada dobili smo pozitivnu t. j. letnju reakciju plućnih vazomotora pri asfiksiji, krajem oktobra 1952 godine. Napolju je toga dana temperatura bila iznad 20° C, te smo bili prisiljeni da otvorimo prozore, jer je u sobi usled rada centralnog grejanja temperatura iznosila blizu 30° C.

Celi problem zimskog iščezavanja tipične vazomotorne reakcije u plućima postao je jasan tek u ovoj, trećoj zimskoj sezoni. Trebalo je sada pričekati na još hladnije dane radi proveravanja ove činjenice. Odustali smo i od zagrevavanja štala. Potvrdilo se je na 8 pasa i na 18 izvedenih asfiksija da u sobi sa toplim vazduhom, (između 27° i 30° C) dosledno dobijamo letnju reakciju, nezavisno od temperature štale ili spoljne sredine, gde su životinje duže boravile pre samog eksperimenta. Eksperimenti su uspevali ne samo u oktobru i novembru, nego i u decembru pa čak i u januaru 1953 godine. Pređašnja greška koju smo činili prilikom pokušaja zagrevanje pasa, sastojala se u tome što smo im ranije SAMO LOKALNO zagrevali kožu, dozvoljavajući istovremeno da udišu srazmerno hladan sobni vazduh, koji je bio zagrevan na svega 18° — 20° C. U tome leži uzrok našeg zimskog neuspeha. Zbog ove greške upali smo u drugu, još veću, pokušavajući da rešenje tražimo u ADAPTACIJI vazomotora u tobožnjem zimskom tipu proizvodnje hormona, analogno zimskim promenama bazalnog metabolizma.

S obzirom na tok istraživanja i na dobijene rezultate, posebno ćemo prikazati nalaz iz letnjih sezona, a posebno podatke iz zimskih. Zimske eksperimente ćemo, dalje, odvojeno izneti s obzirom na uslove vivisekcionne sale, tako da će se videti rezultati dobijeni pri temperaturi vazduha od 18° — 20° C izdvojeni od onih koji su postignuti pri sobnoj temperaturi između 27° i 30° C.

Vazomotorne reakcije u plućima izvođene su na isti način i pod istim uslovima kako u letnjim tako i u zimskim eksperimentima. Jedina razlika bila je u visini temperature dvorane za eksperimente. Tehničke i fiziološke uslove pod kojima smo izvodili eksperimente možemo svesti na četiri glavne grupe:

1. izvođenje asfiksija na životinjama sa zatvorenim toraksom i slobodnim pokretima respiratornih mišića;

2. delom na istim, ali većinom i na drugim životinjama asfiksija je izvođena i posle otvaranja toraksa. Pritom je ostavljeno da se depresorni refleks ispolji sasvim slobodno;

3. kod velikog broja životinja posle završenih oglada prema prethodnom opisu, presećana su oba n. vagusa, ili je davana injekcija atropina, odnosno ergotamina. Ovom merom isključivali smo depresorni refleks u svim slučajevima u kojima je ometao ispoljavanje osnovne vazomotorne reakcije u plućima. Gde se ta reakcija ispoljila i bez rezanja vagusa, retko smo isključivali depresor;

4. kurarisanjem postigli smo isključenje respiratorne muskulature i bez rezanja sternuma (otvaranja toraksa). Kurare je ujedno isključivao i depresorni refleks. Ovom merom ujedno smo izbegli **TRAUMATSKO IZAZIVANJE** nociceptivnih impulsa.

LETNJI EKSPERIMENTI. Od 35 pasa sačuvali smo 109 vazomotornih reakcija izazvanih asfiksijom u letnjim sezonama. Od toga 7 ih je neupotrebljivo zbog tehničkih grešaka.

1. Vazomotornih reakcija registrovanih pri zatvorenom toraksu sačuvali smo 8, sa 6 pasa. Sve tri reakcione krivulje (disanje = R, pritisak plućne arterije = P, pritisak aortinog sistema = A) pokazuju odgovarajuću analogiju u svih 8 registracija. Izvanredno snažno se ispoljava inspiratorni negativni pritisak (sl. 1) ne samo u krivulji disanja (R) već isto tako i u krivuljama pritiska plućne arterije (P) i aorte (A): Inspiratorne oscilacije krvnih pritiska pojaćane su time što je posle prekida veštačkog disanja ujedno sprećen priliv vazduha u pluća. Iz slike se vidi da posle prekida veštačkog disanja može nastupiti prvo kratka apnoja (samo ako je pre toga bila hiperventilacija, inače ne!) posle koje postepeno nastupaju vrlo duboki pokreti disanja. Inspiratorni useci na aortinoj krivulji (A) u celosti se odigravaju iznad visine preasfiktinog pritiska, dok se u pulmonalnoj krivulji (P) oscilacije nalaze pretežno ispod nivoa preasfiktinog pritiska. Da bismo diferencirali da li je ova protivpoloženost tenzionih krivulja (P i A) posledica mehaničkog upliva toraksa na cirkulaciju, ili je možda torakalni uticaj potencirao već postojeće osnovne smerove reagovanja, otvarali smo toraks svima ovim psima, ali i mnogim drugima (traumatski) i ponovo registrovali reakcije pri asfiksiji.

2. Pri otvorenom toraksu vazomotorne reakcije izazvane asfiksijom ne ispoljavaju više one duboke inspiratorne useke. Krivulja disanja (R) (vidi sl. br. 2) pada na nulu i tako ostaje dok Starlingova pumpa ne otpoćne da baca vazduh u pluća. Ali mesto insipratornih, sada nastaju nove oscilacije, kada je aortin pritisak već postigao izvesnu visinu hipertencije (koje se uvek pojavljuje pri as-

fiksiji). Ove oscilacije kao izraz autoregulative korekture srčanog rada, ostvarene putem DEPRESORNOG refleksa, pričinjavale su nam velike smetnje za uočavanje reakcije u pulmonalnoj arteriji. Zato smo kod svih pasa, gde je depresorni refleks prikrivao tipičnu reakciju plućnih vazomotora presecali oba n. vagusa (rede trovali atropinom ili ergotaminom) i time isključivali ovu reakciju. Od 35 pasa, kojima je u letnjoj sezoni otvaran toraks, sačuvali smo 94 reakcije na asfiksiju. Od svih 35 pasa dobijeno je 66 asfiktivnih reakcija sa očuvanim depresornim refleksom. Kod 20 pasa dobili smo 28 tipičnih reakcija tek posle presecanja vagusa. Posebno ćemo opisati rezultate dobijene od životinja sa očuvanim depresornim refleksom, a posebno rezultate posle rezanja vagusa, pošto se bitno razlikuju.

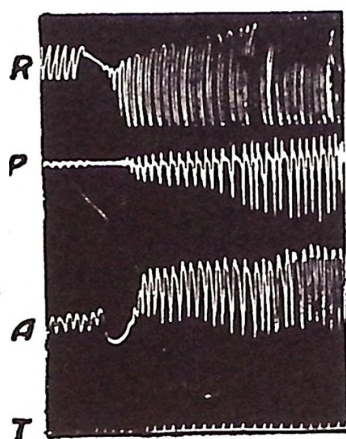
A. Asfiksije pri očuvanom depresornom refleksu karakteristične su po tipu aortine krivulje u sledećem pogledu. Ako izuzmemo neznatne individualne razlike (u intenzitetu, brzini i trajanju), možemo tvrditi da su po SMERU i TIPU ispoljavanja u glavnom iste. Pored postepenog povišenja pritiska i pojava duboko usečenih depresornih bradikardija, kod dužih asfiksija, posle 60—90 sekundi dolazi do iznenadnog smanjenja krvnog pritiska, ukoliko se pre toga ne uspostavi veštačko disanje. Odmah posle toga u aorti dolazi do još većeg porasta krvnog pritiska. Prema tome, aortin pritisak usled asfiksije dostiže dva maksimuma: prvi u samoj asfiksiji, a drugi, neposredno posle uspostavljanja disanja. Ovaj postasfiktivni maksimum uvek je viši od samog asfiktivnog. Ako se veštačko disanje uspostavi na samom vrhu prvog, t. j. asfiktivnog maksimuma, tada se sasvim tipično ispolji samo ovaj drugi t. j. postasfiktivni maksimum sa potpuno izraženim vrhom. Ovaj tip reagovanja nastaje kod svih pasa ne smo pre nego i posle rezanja vagusa.

Nasuprot ovim jednosmernim i tipičnim reakcijama aortinog sistema stoje heterogene reakcije pulmonalne arterije. Heterogenost je izražena u raznim vidovima: u SMERU, u TIPU, BRZINI i VREMENU ispoljavanja pulmonalnih reakcija. Začudo, posle presecanja vagusa celo ovo šarenilo u reagovanju plućne arterije iščezava, a na mjesto toga dolaze do izražaja jednosmerne i tipične reakcije. Ova činjenica nas je nagnala da pokušamo pronaći FORME RAZNORODNOSTI reakcije i UZROKE njihovog nastajanja pre isključenja depresornog refleksa, kao i uzroke iščezavanja posle presecanja vagusa. Došli smo do zaključka da se ovih 66 reakcija pri očuvanom depresornom refleksu sa stanovišta FORME ISPOLJAVANJA, mogu svrstati u pet glavnih grupa.

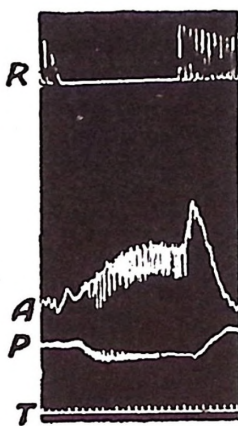
a) Prvu grupu sačinjava 23 registracija, dobijenih od 15 pasa u toku asfiksija. Za ove reakcije je karakteristično akutno nastajanje pulmonalne HIPOTENZIJE neposredno posle početka asfiksije (sl. br. 2 — P), tj. uporedo sa početkom aortine HIPERTENZIJE (sl. br. 2 — A). U početku se vide depresorni useci, ali pred kraj asfiksije oni se potpuno gube (sl. 2, krivulja P) u pulmonalnoj krivulji. Neposredno posle prekida asfiksije nastaje akutni porast pulmonalnog pritiska istovremeno sa padom aortinog. Ovaj

postasfiktični porast pulmonalnog pritiska često nadmaša preasfiktičnu vrednost. S obzirom na poznati porast volumena plućne cirkulacije pri pojačanom disanju, moramo zaključiti da pulmonalna hipotenzija pri asfiksiji nastaje svakako zbog VAZODILATACIJE ogranaka plućne arterije, što verovatno ometa da se depresorni refleksi ispolji kod ove grupe pasa.

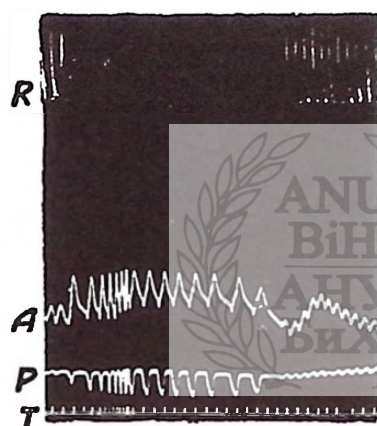
b) Drugu grupu sačinjava 15 registracija od 8 pasa. U njima je karakteristično istovremeno i uporedno ispoljavanje kako hipotenzinog smera tako i depresornih useka u krvnom pritisku pulmonalnog sistema. Kod ove grupe pasa depresorni refleksi su jače izraženi u plućnoj arteriji nego kod ostalih grupa. Hipotenzioni smer ovde nije izražen onako neposredno kao kod prve grupe, a ispoljava se PRVENSTVENO SMEROM depresornih useka. Oni se u celosti odigravaju ispod nivoa preasfiktičnog pritiska. Gornji krajevi depresornih oscilacija ili su sasvim neznatno iznad nivoa ili većinom u samom nivou, ili čak i ispod nivoa preasfiktičkog pritiska



Sl. 1.



Sl. 2.



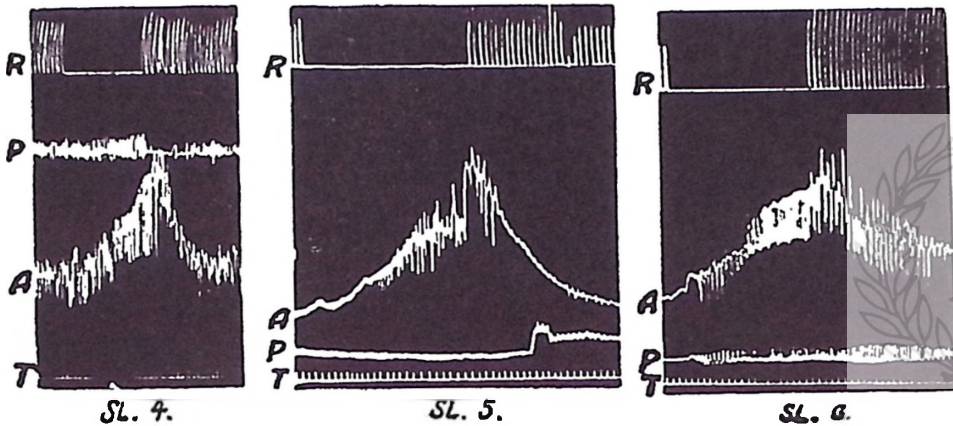
Sl. 3.

(sl. 3, — P) plućne arterije. Izgleda kao da su ovde na specifičan način istovremeno izražene dve NEZAVISNE I SUPROTNIH SMEROVA reakcije u plućnoj arteriji.

c) U trećoj grupi registracija takođe su izražene u plućnoj arteriji obe suprotne reakcije samo na drugi način (sl. 4). Od početka asfiksije, pa skoro do pred kraj dominiraju depresorni useci bez hipotenzije.

Pri samom kraju asfiksije, mada sa velikim zakašnjenjem, ipak se ispoljava i hipotenziona reakcija plućne arterije. Reklo bi se da u početku asfiksije nije bilo dovoljno metabolita da bi nadvladali delovanje depresornog refleksa, usled čega on dominira. Tek kada je koncentracija metabolita dostigla izvestan maksimum što se vidi po aortinoj reakciji, mogla je doći do izražaja hipotenzija i potisnuti depresornu reakciju u plućnoj arteriji. Čini nam se da je ovo jedino moguće objašnjenje zakašnjavanja vazomotorne reakcije u plućima, kod ove grupe eksperimenata.

d) U sl. broj 5 prikazana je vazomotorna reakcija pluća koja je registrovana 7 puta na 4 psa. Na njoj se ne vide ni depresorni useci niti dolazi do hipotenzije. Na prvi pogled moglo bi se pomisliti da je ovde plućna arterija **INDIFERENTNA** i prema metabolitima i prema depresornom refleksu. Međutim, činjenica da postoji **POSTASFIKTIČNI** skok pulmonalnog pritiska upućuje nas na pomisao da se i ovde radi o sukobu dvaju faktora. Njihova uravnoteženost bila je verovatno tako potpuna da se ni jedna od dveju reakcija nije mogla ispoljiti u plućnoj arteriji, sve dok su oba uticaja bila izražena. Tek kada je prestao depresorni refleks posle asfiksije, mogli su doći do izražaja metaboliti, koji verovatno još nisu bili odstranjeni iz tela. Zato su došli do izražaja tek posle završetka asfiksije u vidu postasfiktičnog skoka. Prema tome, iz toga bi se ipak smeo izvući zaključak, da je i ovde postojala težnja za hipotenzijom, ali da je bila potpuno prikrivena depresornom reakcijom. Presecanje vagusa potvrdilo je našu tezu: mesto indiferentnosti došlo je do jasno izražene hipotenzije.

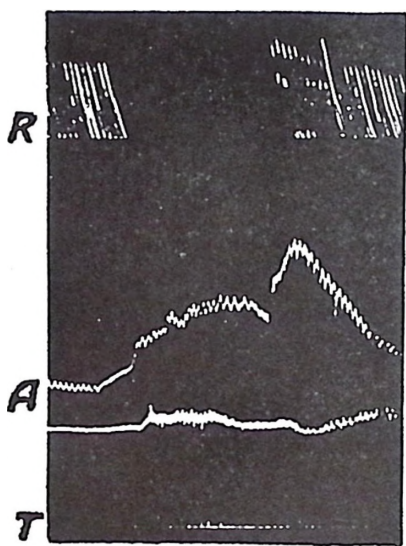


e) Slika broj 6 pretstavlja jednu od 14 reakcija grupe od 6 pasa u kojima plućna arterija nije ni malo ispoljila hipotenzionu reakciju za vreme asfiksije. Ovde, sem dubokih useka, sa bradikardijom, nije ispoljeno ništa drugo. Nivo krvnog pritiska u plućnoj arteriji ostao je neizmenjen za sve vreme trajanja asfiksije (sl. 6, — P). Da se radilo o potpunoj dominaciji depresornog refleksa, pokazalo se posle presecanja vagusa.

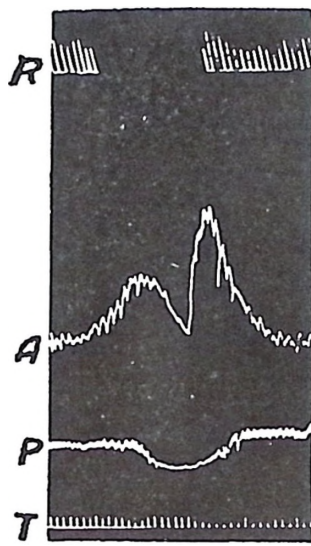
Ako pokušamo načiniti još i statistički pregled učestalosti pojedinih formi pulmonalnih vazomotornih reakcija pri asfiksiji, možemo ustanoviti sledeće činjenice (vidi grafikon br. 1). Od 35 pasa 15 je reagovalo očiglednom hipotenzijom u plućnoj arteriji; 14 je ispoljilo maskirane ili prikrivene hipotenzije; svega 6 pasa nije ispoljavalo čak ni rudimentarne znake hipotenzije, ali su kod ovih pasa depresorni useci sa bradikardijom došli do punog izražaja. Bez obzira na reagovanja koja smo kod ovih pasa ustanovili posle presecanja vagusa, već sada na osnovu **FORMI** reagovanja plućnog

krvotoka, dok u njemu deluje i depresorni refleks mogli bismo izvući sledeći zaključak: činjenica da kod 29 do 35 pasa postoji delom očigledna, a delom zamaskirana HIPOTENZIONA REAKCIJA, sa manje ili više izraženim depresornim refleksom navodi na pomisao da se ovde, ustvari, radi o dve istovremene reakcije (izgleda suprotnih smerova). Obe reakcije ostvaruje isti organ, t. j. plućna arterija. Pored dveju krajnosti u kojima dominira jedna ili druga reakcija, dobili smo i tri prelazne forme u kojima se raznim snagama i u raznim vidovima izražavaju obe reakcije u isto vreme. Ovo naše stanovište potvrđeno je reakcijama koje smo registrovali posle presecanja vagusa, čime je suzbijeno depresorno dejstvo i isključena jedna od konkurentskih reakcija.

3 Presecanje vagusa vršili smo kod svih grupa pasa koji su pokazivali maskirani ili sprečeni hipotenzioni smer i time omogućili



SL. 7.



SL. 8.



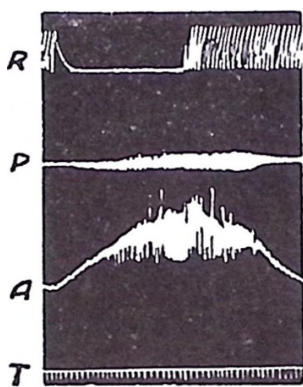
SL. 9.

da se ispolji samo jedna od dveju reakcija. Obuhvatili smo 20 pasa sa reagovanjima tipa b), c), d) i e). Rezultate ovih eksperimenata izložićemo u tri prikaza jer su karakteristični.

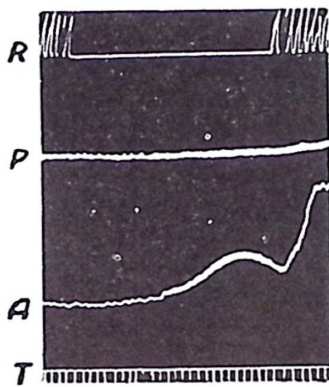
a) U tri slučaja, asfiksije smo izveli neposredno posle presecanja oba vagusa. Dobili smo u sva tri slučaja iste reakcije, ali različite od svih dosadašnjih. Kod svakog psa ponovo smo izveli reakciju, t. j. asfiksiju posle nekoliko minuta ali je sada tip reakcije bio običan: nismo više mogli reprodukovati onu reakciju koju smo dobijali odmah posle presecanja vagusa. Pošto je karakteristična prikazećemo je posebno. Pada u oči da hipotenzija zakašnjava. U tome postoji sličnost sa ranije opisanim zakasnelim reakcijama iz grupe gde depresor ometa ispoljavanje hipotenzije. Međutim, ovde postoji još jedna osobitost koja tamo nije bila izražena: početak plućne reakcije u asfiksiji izražava se HIPERTENZIJOM, t. j. kri-

vu lja se prvo kreće u istom smeru sa aortinom krivuljom; (sl. 7-P). Činjenica da je hipotenzija ipak nastala, makar sa zakašnjenjem, kao i to da se u sledećoj asfiksiji kod istog psa javlja hipotenzija KAO JEDINA reakcija, t. j. bez prethodne hipertenzije, dala nam je povoda da i ovde pomislimo na sukob dveju reakcija u pulmonalnoj cirkulaciji. Verovatno je da sam AKT REZANJA VAGUSA deluje NOCICEPTIVNO. Time, možda, biva za kratko vreme povećan periferni tonus vagusa, što je, izgleda, dovoljno da se ne samo spreči nego čak i obrne efekat delovanja metabolita u plućnoj arteriji i čim ovaj traumatski efekat spontano prođe dolazi do redovne reakcije plućnih vazomotora.

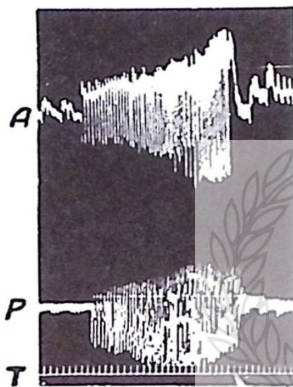
b) Kod 18 pasa (od 20, kojima je rezan vagus, a ovde ubrajamo i kasnije reakcije od tri psa iz prethodnog opisa) registrovali smo ukupno 21 vazomotornu reakciju istog tipa. U svrhu izbegavanja traumatskog toniziranja vagusa, asfiksija je redovno izdvojena tek nekoliko minuta posle njegovog rezanja.



SL. 10.



SL. 11.



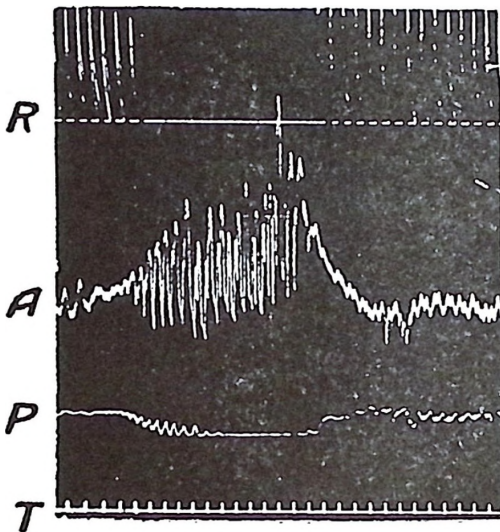
SL. 12.

Sve pulmonalne reakcije kod ovih pasa dobijene posle pauze, bile su NEDVOSMISLENO HIPOTENZIONOG SMERA (sl. 8-P).

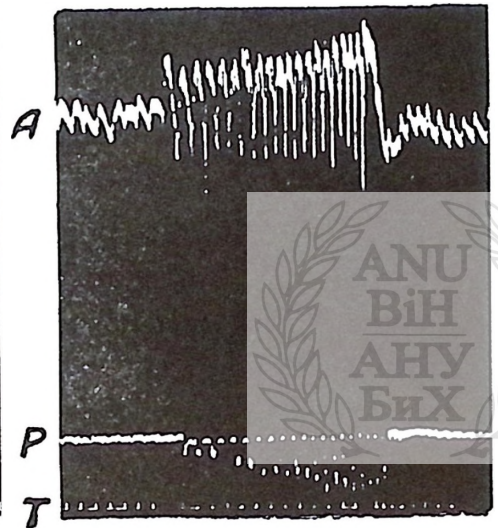
c) Svega kod 2 psa (od 20 sa presečenim vagusima) u 4 reakcije postignuti rezultati nisu bili tipični. Postasfiktični skok bio je jedini znak da je postojala težnja za asfiksionom hipotenzijom. (sl. 9-P). Per analogiam sa ranijim rezultatima mogli bismo pretpostaviti da se u plućnu arteriju ubacila jedna nova reakcija, verovatno suprotnog smera, koja također ometa redovnu asfiksionu reakciju. Dakle, i posle rezanja vagusa i sprečavanja depresornog refleksa vidimo da nisu isključene mogućnosti interpoliranja novih reakcija. Zasad ne pomišljamo da istražujemo uzroke ovog ova caja na plućne vazomotore, već samo konstatujemo ovu pojavu.

Iz dosadašnjih izlaganja može se videti da kod letnjih eksperimenata, HETEROGENOST plućnih vazomotora nije osnovna karakteristika njihovog ponašanja. Ona ne postoji kod životinja sa sprečenim depresornim refleksom i otvorenim toraksom. Naprotiv, kod pasa bez depresora sve reakcije plućne arterije, izazvane asfik-

sijom, USMERENE su ka HIPOTENZIJU. Prema tome, nema ni INDIFERENTNOSTI kao što iznosi Hess 12, 13). Doduše, Hess i ostali autori (vidi uvod) polazili su od stanovišta da se osnovna reakcija postiže dejstvom adrenalina i simpatikusa, dok naši nalazi nameću zaključak da se osnovna reakcija izaziva METABOLITIMA čiji se promet ostvaruje funkcijom disanja. Naši eksperimenti pokazuju da reakcije u kojima dominira delovanje metabolita, a naročito u onima gde je to delovanje JEDINO, vidimo uvek jednu istu reakciju: HIPOTENZIJU. Na osnovu toga, smatramo, da smemo zaključiti da je hipotenzija posledica VAZODILATACIJE, a ne smanjenog volumena plućne cirkulacije. Ne samo Hess (28, 29) već i drugi autori nalaze povećani volumen plućne cirkulacije pri povećanom prometu gasova. Indiferentnost i heterogenost u našim eksperimentima bila je UVEK posledica SUKOBA DVEJU REAKCIJA



SL. 13.



SL. 14.

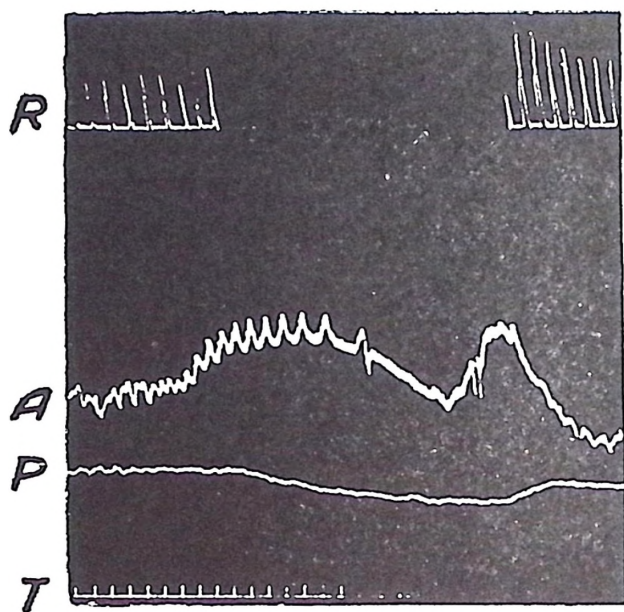
SUPROTNIH SMEROVA u plućnoj arteriji. Hipotenzionu reakciju je izazvala asfiksija, t. j. nagomilavanje metabolita u krvi. Suprotnu reakciju je pokretao vagus kao izvršilac depresornog refleksa u oblasti pluća.

ZIMSKI EKSPERIMENTI. Kao što je napred izneto, skoro tri godine trajala je naša borba za pronalaženje uzroka koji dovode do zimskog iščezavanja tipičnih asfiksionih vazomotornih reakcija. Sasvim slučajno smo otkrili uzrok tamo gde ga do tada nismo očekivali, t. j. u temperaturi respiratornog vazduha. Zasada smo dokazali samo da se u toploj sobi (27° — 30° C) sasvim lepo ispoljavaju letnji tipovi reagovanja plućne arterije. Još nismo prišli ispitivanju suštine i uslova pojavljivanja ove reakcije. Jedino smo je konstatovali kao smetnju u ispoljavanju osnovnog smera reagovanja plućne arterije na delovanje metabolita. Iz zimskih sezona sačuvali smo 48 reakcija dobijenih od 12 pasa. Od toga su 30 reak-

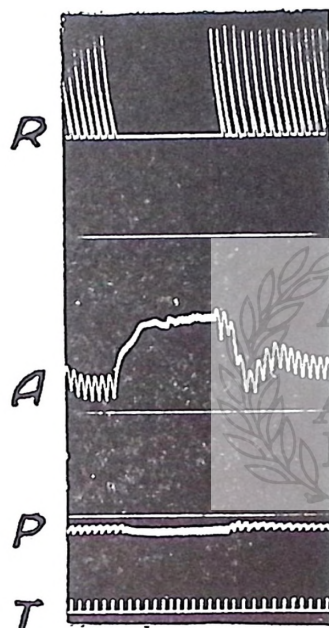
cija na asfiksiju dobijene od 4 psa pri srazmerno niskim temperaturama sobnog vazduha (18° — 20° C), a registrovane su na 6 pasa. Pored toga dva psa smo trovali kurarom. I jedno i drugo smo vršili da bismo isključili respiratorne uticaje na krivulje krvnih pritisaka. Prvo ćemo izneti zimske rezultate pri niskim sobnim temperaturama, a zatim one pri visokim temperaturama.

A) Izvođenje asfiksija pri niskim temperaturama sobe (18° — 20° C). Pri niskim temperaturama vazduha plućna arterija nikada nije reagovala vazodilatacijom i hipotenzijom, bez obzira da li je u reakciji sadejstvovao depresorni refleks ili ne.

a) Kod očuvanog depresornog refleksa, ali otvorenog toraksa, imamo 10 izvedenih registracija od 4 psa. U svim reakcijama domi-



SL. 15.



SL. 16.

nacija depresornog refleksa je tako ispoljena da se u krivulji pritiska plućne arterije ništa drugo i ne vidi (sl. 10-P).

b) Rezanje oba vagusa nije donelo nikakve izmene u smeru reakcija (sl. 11-P). Tačnije rečeno, mada najveći broj reakcija ispoljava potpunu indiferentnost plućnih vazomotora prema dejstvu metabolita, u manjem broju slučajeva bilo je neznatnih odstupanja. Ona su bila usmerena u dva pravca: i u hipotenzionom i u hipertenzionom. Pošto su ova odstupanja jedva primetna, nismo ih statistički obuhvatili, i ne mislimo za sada o njima raspravljati. Imali smo veliki broj negativnih reakcija, ali im tada nismo pridavali značaj, pa smo ih uništili smatrajući tada, da se radilo o tehničkim greškama.

B) Zimske asfiksije pri visokim sobnim temperaturama uz otvoreni toraks, izveli smo 18 puta na 6 pasa. Osim toga, nekoliko asfiksija na dva kurarisana psa potvrđuju ove rezultate, od kojih ćemo ovde iskoristiti samo jednu reakciju, s obzirom da smo tu ustanovili izvesne rezultate koji znatno proširuju celi problem. Ovde ćemo prikazati rezultate: pri zatvorenom toraksu, pri otvorenom toraksu sa izraženim depresornim refleksom, kao i rezultate bez depresornog refleksa.

a) Pri zatvorenom toraksu dobili smo iste rezultate kao i prilikom vršenja letnjih eksperimenata (sl. 12, uporedi sa sl. 1).

b) Regastrovali smo kod 6 pasa 15 asfiksija pri otvorenom toraksu sa očuvanim depresornim refleksom. S obzirom na tip reagovanja plućne arterije, ustanovili smo tri smera. Kod jednog psa u dve reakcije dobili smo nedvosmislenu hipotenziju (sl. 13-P) pulmonalnog pritiska. U jedanaest reakcija od 4 pasa dobili smo maskirani tip pulmonalne hipotenzije (sl. 14-P) zbog kombinacije sa vrlo jakim depresornim usecima. Samo kod jednog psa u dve asfiksije depresor je toliko dominirao da je hipotenzija bila sasvim suzbijena.

c) Od tri psa, posle presecanja vagusa, dobili smo tri reakcije pri asfiksiji sa potpuno ispoljenim hipotenzionim smerom, kao i prilikom letnjih eksperimenata (sl. 15-P).

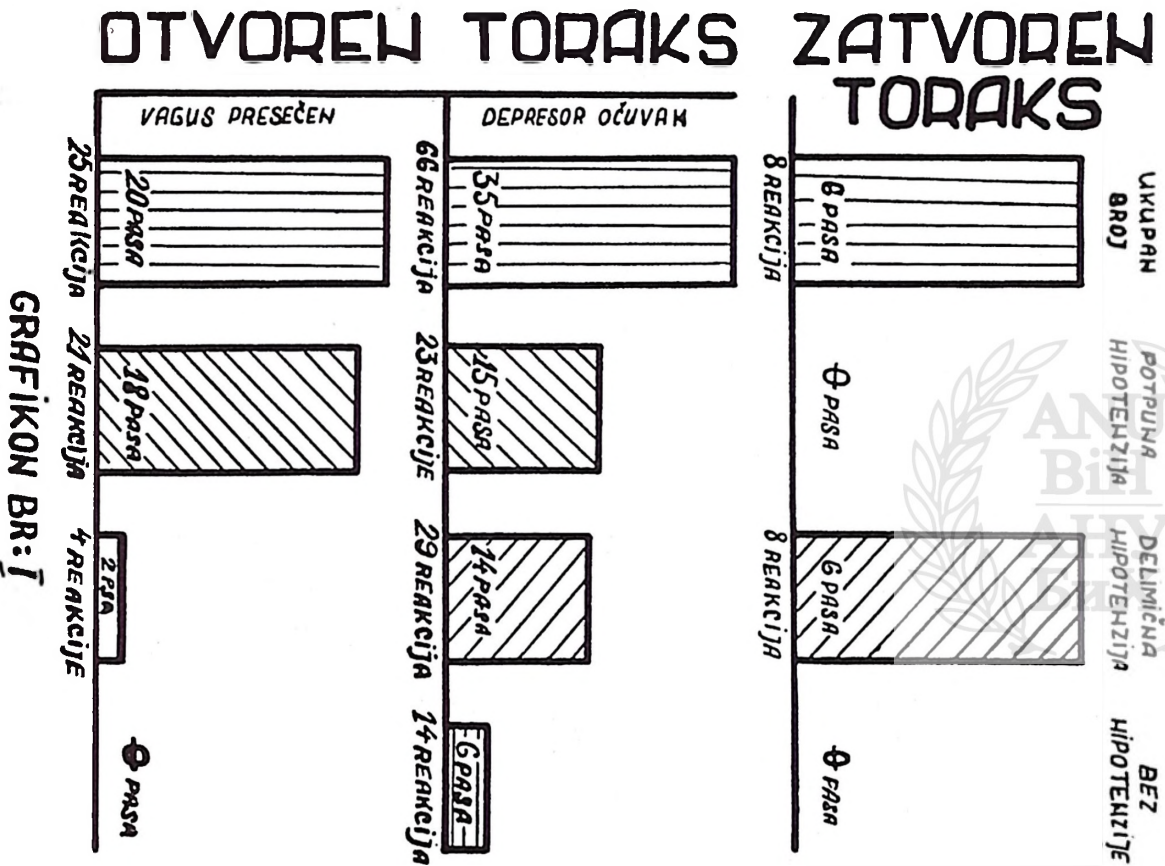
Slka broj 16 pokazuje pulmonalnu i aortinu reakciju na psu kome nismo otvarali toraks niti smo mu sekli vaguse, već smo ga trovali injekcijom D-Tubocurarina (Squibb). Time smo paralisali ne samo torakalnu muskulaturu nego smo istovremeno doveli do gašenja depresornog refleksa. Tip reagovanja u oba cirkulaciona sistema pokazuje analogije sa reakcijama dobijenim prilikom letnjih eksperimenata na psima pri otvorenom toraksu i sa ukinutim depresornim refleksom.

DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

Prikazano je 157 vazomotornih reakcija u plućima izazvanih asfiksijom na 47 pasa. Od toga broja 109 reakcija je izvedeno u letnjim sezonama na 35 pasa, a 48 reakcija na 12 pasa izvedeno je u zimskim sezonama. Kod 2 pasa izvedene su reakcije u zimskoj sezoni posle kurarisanja, dok su sve druge reakcije na 45 pasa izvedene u uslovima otvorenog toraksa. Osim toga, kod manjeg broja pasa reakcije su izvedene i pre otvaranja toraksa.

I) U asfiksijama za vreme letnjih sezona plućni vazomotori mogu reagovati na jedinstven i tipičan način, samo ako su posle otvaranja toraksa prerezana još i oba vagusa. Vazomotori tada reaguju na asfiksiju uvek jasnom VAZODILATACIJOM. Međutim, ako su vagusi sačuvani, u vazomotorne reakcije pluća uključuje se još i depresorni refleks koji ometa na različite načine i u različitim stepenima ispoljavanje reakcije, izazvane nagomalanim metabolitima u krvi. Ove osnovne reakcije pri zatvorenom toraksu prikrivene su još i time što se osim depresornog refleksa u reakcije

LETHJI EKSPERIMENTI



uključuje i negativni torakalni pritisak, izazvan radom respiratornih mišića. Tokom tri godine rada ustanovljeno je da posle isključenja svih konkurentskih aktivatora metaboliti mogu ispoljiti u oblasti vazomotora svoje delovanje kao jedini aktivatori.

Ako pored metabolita za vreme asfiksije deluje i refleks aortnog depresora, nastaju reakcije koje treba smatrati kao rezultat bobre dvaju uticaja na oblast plućnih vazomotora. Krajnji rezultat ove borbe može se ispoljiti pobedom jednog ili drugog aktivatora, ali mogu nastati i takvi rezultati gđje se vide uticaji oba aktivatora. U grafikonu I vide se brojne srazmere rezultata ove borbe, kao i posledice rezanja vagusa, čime se iz sukoba odstranjuje jedan partner. U grafikonu II vide se slični rezultati dobijeni od eksperimenata vršenih u zimskim sezonama, gde se pored depresora pojavljuje još i hladnoća kao antagonistički aktivator.

Iz grafikona I vidi se da su efekti u letnjim eksperimentima ispoljeni u sledećim srazmerama:

1. kod 15 pasa ispoljavaju se metaboliti kao jedini i dominirajući faktori, izazivajući vazodilataciju, kao kada je depresorni refleks ukinut (sl. 2); ovaj tip reagovanja u letnjim sezonama je najčešći.

2. kod 14 pasa se ispoljavaju u tri vida oba aktivatora, t. j. pored metabolita, i depresorni refleks (sl. 3, 4, 5).

3. od ukupno 35 svega kod 6 pasa potpuno dominira delovanje depresornog refleksa (sl. 6), vidi grafikon I.

4. kod 20 pasa sa delomično ili potpuno prikrivenom vazodilatacijom naknadno su rezana oba vagusa. Posle toga kod 18 pasa ispoljila se vazodilatacija u potpunosti (sl. 8). Kod 2 psa ispoljio se samo postasfiktični skok (verovatno se uplela neka treća reakcija čiji uzrok nismo istraživali) (sl. 9).

II) Od zimskih eksperimenata dobijeni rezultati su različiti, što je posledica niske temperature vazduha u sobi.

1. U sobi sa temperaturom vazduha od 18° — 20° C, reakcije su karakteristične po BEZIZUZETNOM odsustvu vazodilatacije, i po apsolutnoj dominaciji depresornog refleksa u svim slučajevima gde su reakcije izazvane pre sečenja vagusa. Rezanje vagusa ne menja smer reagovanja, mada isključuje depresornu reakciju kako iz aortine tako i iz pulmonalne krivulje krvnog pritiska (vidi grafikon br. II). Ovakvih reakcija sačuvano je 30, a dobijene su od 4 psa.

a) sačuvano je 10 registracija sa izraženom depresornom reakcijom. U svima jasno dominira depresor, bez izražene hipotenzije (sl.10). Prema ukupnim podacima dominacija je nastala usled toga što niska temperatura respiratornog vazduha svojim vazokonstriktornim delovanjem pomaže depresornu reakciju, a ometa reakciju izazvanu delovanjem metabolita.

b) posle presecanja vagusa kod sva 4 psa u 20 registracija iščezava depresorna reakcija. Međutim, hladnoća ometa ispoljavanje uticaja metabolita (sl. 11) (vidi grafikon br. II). Zato nema hipotenzije.

ZIMSKI EKSPERIMENTI

UKUPAN
BROJ

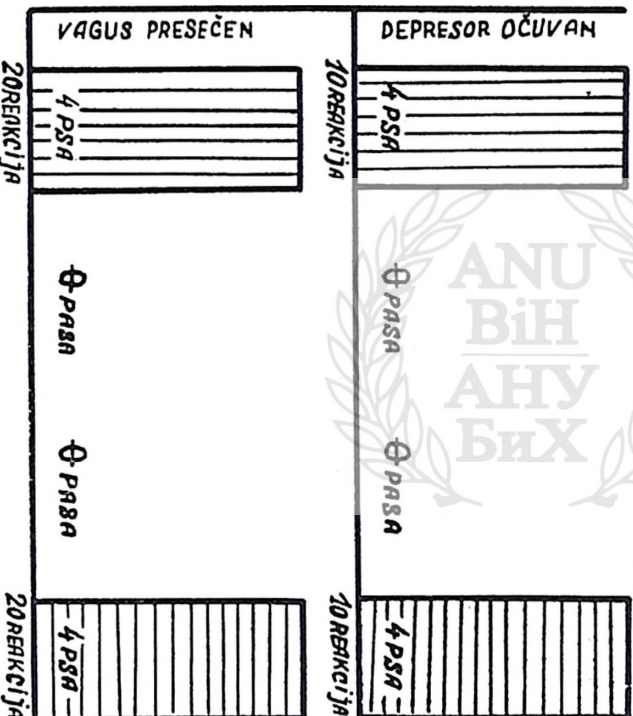
POTPUNA
HIPOTENZIJA

DELIMIČNA
HIPOTENZIJA

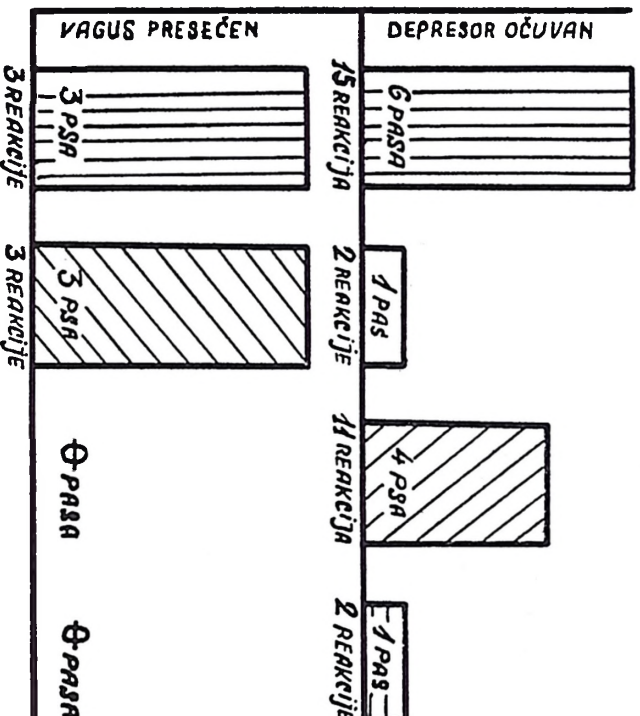
BEZ
HIPOTENZIJE



OTVOREN HLADNA SOBA OD 18°-20°c



TORAKS ZAGREVANA SOBA NA 27°-30°c



GRAFIKON BR: II

2. U sobi sa zagrejanim vazduhom na 27° — 30° C izvršili smo ispitivanja na 8 pasa. Od toga reakcije na dva psa izvođene su posle trovanja kurarom, a ostale na uobičajeni način, t. j. posle otvaranja toraksa. Od kurarisanih pasa upotrebljena je samo jedna asfiksiona reakcija, da potvrdimo da smo i pod ovim uslovima dobili adekvatne promjene pri asfiksiji. Na 6 pasa, kojima smo otvorili toraks, izvedeno je 18 asfiksija. 15 asfiksija je izvedeno sa očuvanim depresornim refleksom, a tri su izvedene posle rezanja vagusa.

Reakcije pri zatvorenom toraksu analogne su reakcijama kod eksperimenata izvršenih u letnjem periodu (sl. 12).

Pri otvorenom toraksu i sačuvanom depresornom refleksu reakcije su, uopšte uzev, analogne tipu i smeru reagovanja plućnih vazomotora (sl. 13 i 14) u letnjim sezonama. Razlika je u grupi pozitivnih hipotenzija u pogledu BROJNE SRAZMERE pojedinih tipova. Dok je broj negativnih reakcija srazmeran broju negativnih reakcija u letnjim sezonama, dotle je broj čistih hipotenzija u zimskim eksperimentima mnogo manji, čak i u uslovima visoke sobne temperature. U letnjim eksperimentima čista hipotenzija je najčešća forma reakcije pri očuvanom depresoru (oko 47%). Naprotiv u zimskim eksperimentima najčešći ishod borbe između delovanja metabolita i depresora ispoljava se kompromisnim rezultatom (oko 60%). Uzrok ove razlike nismo proučavali.

Rezultati koji su izneti u ovom radu čine samo manji deo utvrđenih činjenica, koje su sadržane u 348 registrovanih vazomotornih reakcija pluća. Ovim su prikazom obuhvaćeni samo rezultati izazvani ASFIKSIJOM. Rezultati postignuti drugim uticajima, izuzev nabrojanih, biće prikazani u jednom od sledećih saopštenja, gde ćemo pokušati da pokažemo neke uzroke zbog kojih vazomotori reaguju VEOMA HETEROGENO na uticaj hormona.

Naši rezultati, dobijeni pomoću hormona, pokazuju potpunu analogiju sa nalazima raznih autora utoliko što su isto tako heterogeni i protivrečni kao i njihovi, te izgledaju haotični. Međutim, naši rezultati potstiču nas na pomisao da smo možda na putu da pronađemo uzroke ove heterogenosti, kao i da eventualno ustanovimo NAČIN I SREDSTVA ZA DOBIJANJE JEDNOSMERNIH reakcija. Zato se naši sadašnji zaključci ograničavaju samo na materijal koji je obuhvaćen u vezi sa asfiksijama.

Iz tog materijala jasno proizlazi da nagomilavanje metabolita u krvi izaziva tipične vazomotorne reakcije. Naši rezultati u glavnom se slažu sa nalazom Löhra i drugih istraživača koji su ispitivali uticaj CO₂ na reakcije plućnih vazomotora. U našim izlaganjima nije dodirnut odnos CO₂ i adrenalina kako ga je postavio Löhhr, ali s obzirom da nismo nikakvim sredstvima INHIBIRALI delovanje adrenalina, jasno je da je on u našim istraživanjima UVEK BIO PRISUTAN u krvi. Prema tome, ispunjen je uslov Löhrov da je za delovanje CO₂ neophodno prisustvo adrenalina. Neki naši eksperimenti, koje ćemo kasnije saopštiti, takođe ukazuju na činjenice da je delovanje CO₂ u našim eksperimentima verovatno USLOVLJENO PRISUSTVOM adrenalina.

Ostvarenje depresornog refleksa u oblasti plućnih vazomotora, a još više akutni efekti traumatičnog prekida vagusa (sl. 7) pokazuju analogiju sa reakcijama koje su izazvali Carlson i Luckhardt (7) u plućnim krvnim sudovima nadraživanjem vagusa. Naši rezultati slažu se i sa nalazom Wearn, Ernstene and Bromera (56), odnosno Wearn, Barr and Germanna, (55) da je većina plućnih kapilara pri mirovanju u stanju vazokonstrikcije, a da pri radu dolazi do vazodilatacije.

Ako pokušamo da izvedemo zaključke iz naših eksperimenata o reagovanju plućnih vazomotora na asfiksiju, možemo izneti sledeće:

1. osnovni smer reagovanja plućnih vazomotora pod uticajem asfiksije dosledno se ispoljava NEDVOSMISLENOM I JASNOM HIPOTENZIJOM, koja je verovatno izazvana VAZODILATACIJOM grana plućne arterije;

2. ovaj osnovni smer reagovanja može biti POJAČAN, PRIKRIVEN ili POTISNUT, pa čak i OBRNUT, istovremenim SUPERPONIRANJEM ili INTERPONIRANJEM jednog ili više UTICAJA. Ovi uticaji mogu poticati iz samog respiratornog trakta (pokreti toraksa), iz cirkulatornog trakta (depresorni refleks), ali oni mogu dolaziti i direktno iz okolne prirode u vidu temperaturnih faktora udisanog vazduha (dakle EKOLOŠKI UTICAJI);

3. smer delovanja ovih AKCESORNIH uticaja može biti podudaran sa osnovnim smerom (pokreti toraksa, visoka temperatura vazduha), ali on može biti i suprotan osnovnoj reakciji (depresorni refleks, hladnoća, draženje vagusa). Krajnji efekat zavisiće od toga koji će pojedini ili udruženi uticaji nadvladati u ovom sukobu, odnosno podupiranju raznih uticaja;

4. naši eksperimenti otkrili su dosada 4 učesnika (možda i 5?) u pokretanju vazomotornih reakcija u plućima:

a) osnovni aktivator jest verovatno grupa metabolita čiji se promet neposredno ostvaruje funkcijom disanja. Ovo proizlazi iz činjenice da se ova reakcija ostvaruje sprečavanjem funkcije disanja i uklanjanjem ostalih uticaja na plućne vazomotore. Uklapanje drugih učesnika u ovu osnovnu reakciju u našim eksperimentima POJAVLJUJE SE KAO SMETNJA za otkrivanje SAME OSNOVNE REAKCIJE. Ometajuće UPLITANJE u osnovnu reakciju, dovodi do HETEROGENOSTI ili INDIFFERENTNOSTI FORMI reagovanja plućnih vazomotora. Uklonivši te ometajuće faktore, OTKRILI SMO OSNOVNU REAKCIJU. Međutim, ovaj uticaj na vazomotore MOŽEMO OKARAKTERISATI kao OMETAJUĆI SAMO sa stanovišta naših ISTRAŽIVANJA. Oni sa stanovišta samog organizma pretstavljaju IZRAZ OSTVARENJA KORELATIVNE VEZE unutar njegovih funkcija.

b) respiratorni pokreti toraksa utiču izvanredno snažno na plućnu cirkulaciju. Međutim, ovo uplitanje je spoljno i pasivno te se ne uključuje u reagovanja samih vazomotora ni humoralnim ni nervnim putem, već deluje čisto mehanički preko izmena intratorakalnog pritiska.

c) depresorni refleks uključuje se u plućnu cirkulaciju sigurno preko srčane bradikardije i povećanog punjenja desne komore. Mogućno je, ipak, da se on i direktno uključuje u samu vazomotoru reakciju, izazivajući vazokonstrikciju (?). Asfiksije, izvođene neposredno posle rezanja vagusa, potstiču nas da pretpostavimo takvu mogućnost. Suprotstavljajući se po smeru dejstva osnovnoj reakciji vazomatora, on može na razne načine i u različitim stepenima izmeniti osnovnu reakciju: od čiste dominacije asfiksione reakcije preko prelaznih formi do čiste dominacije depresorne reakcije. Otuda šarenilo formi kada deluju oba faktora u isto vreme. Sečenjem vagusa, depresorni refleks se ukida, te posle toga ostaju kao jedini pokretači metaboliti koji se neposredno razmenjuju funkcijom disanja (ukoliko se iz drugih razloga nije upleo neki treći uticaj).

d) Izgleda da hladnoća respiratornog vazduha, pokrećući vazokonstrikturnu reakciju plućnih krvnih sudova, ometa dejstvo metabolita nagomilanih za vreme asfiksije. Ona istovremeno olakšava dominaciju depresornog refleksa u oblasti plućne arterije zbog istog smera delovanja. Nismo posebno ispitivali delovanje same temperature vazduha van asfiksije.

Izgleda kao da se svaki od imenovanih pokretača plućnih vazomatora uklapa u reakciju iz koloseka onog procesa u čijem ostvarivanju i sam učestvuje. Delujući na plućne vazomotore, svaki od aktivatora ADEKVATNO skreće njihovu reakciju prema smeru svog procesa. Dobija se utisak kao da plućni vazomotori odjednom i istovremeno ulaze u reaktivne odnose sa više funkcionalnih sistema, obezbeđujući svakom reaktivnom toku, SRAZMERNO NJEHOVOM AKUTNOM ZNAČAJU za organizam, one nužne uslove u oblasti pluća, koji su mu NEOPHODNI za ostvarenje. Naša istraživanja otkrila su, verovatno, samo neznatan broj takvih korelativnih veza između oblasti pluća i ostalih delova organizma. Metoda kojom smo prišli proučavanju ovih korelacija sastoji se u suštini u tome što smo sukcesivno sprečavali uklapanje pojedinih funkcionalnih tokova u reakcije plućnih vazomatora. Tako smo PER EXCLUSIONEM postigli da reakcije plućnih vazomatora postanu sve jednostavnije i usmerenije.

Zato smo smatrali da je neophodno za svaki aktivator plućnih vazomatora ponaosab ustanoviti: smer delovanja i tip reakcije koju pokreće u oblasti plućne arterije; uslove pod kojima se može ostvariti adekvatna reakcija na delovanje datog aktivatora; način kako se odgovarajuća reakcija uključuje u zajednički odgovor; OSNOVNI PROCES u kome odgovarajući aktivator sudjeluje IZVAN PLUĆA i t. d.

5. eksperimenti sa kurarisanjem dali su iste rezultate kao i ispitivanja pomoću otvorenog toraksa kombinovano sa rezanjem vagusa. Kurarisanje nam je, pored toga, otkrilo da kurare ima i sposobnost inhibiranja depresornog refleksa, t. j. da deluje kao VEGETATIVNI OTROV.

6. vazodilatatorni smer reagovanja plućne arterije pri asfiksiji saglasan je i sa opštim fiziološkim pravilom da jačanje funkcije u nekom organu dovodi do uporedne VAZODILATACIJE u njemu.

7. odgovori plućnih vazomotora na dejstvo ugljendioksida i drugih metabolita, nagomilanih u krvi za vreme asfiksije, OSTVARUJE SE U ISTO VREME I POD ISTIM USLOVIMA, koji dovode do maksimalnog AKTIVISANJA CENTRA ZA DISANJE, što se vidi po izvanredno pojačanim pokretima toraksa (vidi sl. br. 1 i 12). Verovatno da ISTI AKTIVATORI, koji pokreću plućnu ventilaciju, izazivaju ADEKVATNE PROMENE i u OBLASTI PLUĆNE ARTERIJE, t. j. na samom MESTU na kome se iz organizma eliminiše CO₂, kao PROUZROKOVIAČ ventilacije pluća.

A. Sabovljević and B. Perić

ON VASOMOTOR REACTIONS IN THE LUNG OF DOGS

SUMMARY

The authors report on 157 vasomotor pulmonary reactions in 47 dogs after asphyxia. From the total, 109 reactions were observed in summer months (35 dogs), and 48 in winter months (12 dogs); from the latter, 2 dogs had been curarized, while the other reactions were observed on 45 dogs after opening up the chest. and — in a few cases only — before doing so.

On the basis of results in 157 cases the authors claim (I) that in asphyxia of the summer months pulmonary vasomotors react in a uniform typical way only if opening up of the thorax is followed by vagotomy of both vagi. In this case the vasomotors always react by a distinct vasodilatation. With the vagi intact however the depressor reflex intervenes in vasomotor reactions, disturbing — in different forms and degrees — the manifestation of reaction, owing to an accumulation of metabolites in the blood. If the chest is not opened up, the basic reactions become even more masked through the interference of a negative intrathoracic pressure, in addition to the depressor reflex. The results of tests and experiments in the course of three years clearly show that in the region of pulmonary vasomotors the metabolites can — after elimination of all other concurrent stimulants — operate effectively as the sole activators.

If besides the metabolites the aortic depressor reflex operates during the asphyxia, then reactions occur which should be treated as a result of a concurrence between two effects of two different factors in the region of pulmonary vasomotors. The final result may be the victory of either activator, or again, combined efforts of both activators may become manifest. Graph. No I shows numeral proportions of the outcome of this fight, as well as consequences of vagotomy when either of the participants is moved

away. Similar results were obtained during winter experiments (Graphic table II) where, besides the depressor, the effect of cold appears as an antagonistic activator.

Graph. No I shows that during the summer experiments effects become manifest in following proportions:

1. In 15 dogs the metabolites manifest themselves as only and dominating factors, causing vasodilatation, as if the depressor reflex were eliminated (Picture 2). In summer months reactions of this kind are most frequent.

2. In 14 dogs both activators are manifest in three forms, i. e. besides the metabolites the depressor reflex too (Pictures 3, 4, 5).

3. Only in 6 dogs out of 35 the effect of the depressor reflex is completely dominant (Picture 6). See graph. 1.

4. On all of the 20 dogs with partly or completely masked vasodilatation, vagotomy of both vagi was subsequently performed with the result: (a) in 18 dogs vasodilatation was complete (Picture 8), and (b) in 2 dogs only there was a postasphyctic jump — probably a third reaction intervened, the cause of which we did not investigate (Picture 9).

II. The results of winter experiments vary according to the air-temperature of the room, as follows:

1. At a room temperature of 18° to 20° C the reactions are characterized by the absence of vasodilatation, without exception, and with an absolute domination of the depressor reflex in all cases where reactions were brought about by vagotomy.

Vagotomy does not change the direction of reaction, though it does eliminate the depressor reaction of the aortic as well as of the pulmonary curve of bloodpressure (See graph. II).

30 reactions of this kind in 4 dogs were recorded, vizé,

- a) 10 records with manifest depressor reactions; in all of these the influence of depressor is predominant without marked hypotension (See picture 10). From the data obtained, the domination occurred because the low respiratory air temperature helps the depressor reaction through its vasoconstricting effect, and hinders the reaction caused by the effect of metabolites;

- b) following vagotomy in all 4 dogs the depressor reaction disappeared in 20 records, with the cold however hindering the appearance of the effect of metabolites (fig. 11). See graphic table II. Consequently, there is no hypotension.

2. In a room with the air temperature of 20° to 30° C, tests were made on 8 dogs: on 2 of these after curarization, and on the rest of them in the usual way after opening up the thorax. From the curarized dogs one reaction only was recorded in order to prove that even under these circumstances adequate changes were obtained during asphyxia. On 16 dogs 18 asphyxies were performed with the thorax opened up, 15 with saved depressor reflex, and 3 after vagotomy.

Reactions in cases with the thorax unopened are analogous with those of the summer experiments (See picture 12).

With an opened up thorax and saved depressor reflex, the reactions in general are analogous to the type and reactive direction of pulmonary vasomotors (See fig. 13 and 14) during the summer. The only difference to be seen in the group of positive hypotensions as compared with the sommer reactions is the shift of the numerical proportion of particular types. While the number of negative reactions is proportional to the number of negative reactions in summer, the number of clear hypotensions observed in winter experiments is considerably less, even at a high room-temperature. In summer tests, clear hypotension is the most frequent reaction-form, with a saved depressor (ab. 47%). As a contrast to this, in winter experiments the concurrence between the metabolites and depressor generally results in a compromise (ab. 60%). No attempts were made to account for the difference.

The data reported here represent only a fraction of the findings from a total of 348 recorded vasomotor pulmonary reactions, i. e. the results obtained through asphyxia. Another report dealing with reactions obtained through other means is to appear shortly; it will be seen, for instance, that our results concerning hormones show complete analogy with the findings of many other investigators in that they are just as heterogenous and contradictory as theirs, in other words, chaotic. Still, some of our results lead us to believe that we are possibly on the way to discover the causes and to find a means for obtaining equal reactions. Therefore our present conclusions are limited to the material dealing with cases in connection with asphyxia.

Our experiments and the tests made go to prove that an accumulation of metabolites in the blood brings about typical vasomotor reactions. In general the results correspond with the findings of Loehr and other investigators concerning the effect of CO_2 on the reaction of pulmonary vasomotors. In this report the relation between CO_2 and adrenalin, according to Loehr, was not investigated; nevertheless, as we did not inhibit the effect of adrenalin by any agents, it is evident that it was always present in the blood during our investigations; accordingly Loehr's condition was fulfilled, viz., for the effect of CO_2 the presence of adrenalin is indispensable. Some of our experiments, to be reported on later, similarly point out that the effect of CO_2 was probably determined by the presence of adrenalin.

Manifestation of the depressor reflex in the region of pulmonary vasomotors and, moreover, the acute effect of traumatic demolition of the vagus (See picture 7) show analogies with the findings of Carlson and Luckhardt (7) in respect of pulmonary blood vessels and stimulation of the vagus, as well as with those of Wearn, Ernstene and Bromer (55), and Wearn, Barr and German (54), viz., that most pulmonary capillaries are in a state of vasoconstriction when at rest, but that vasodilatation occurs when they are in motion.

Some of the conclusions to be drawn from our experiments concerning the reaction of pulmonary vasomotors against asphyxia would be as follows:

1. The basic reaction of the pulmonary vasomotors under the effect of asphyxia consistently manifests itself in undoubted and pure hypotension which in all probability comes about owing to vasodilatation of the pulmonary arterial branches;

2. This basic reacting course may be increased, concealed or suppressed, even reversed, by simultaneous superposition or interposition of one or more effects. These effects may originate from the respiratory tract itself (thorax motions), or from the circulatory system (depressor reflex), but they also may come directly from the surrounding nature in the form of temperature of the air inhaled (oecological effects);

3. The reacting course of these effects, both accessory and secondary, corresponds to the basic course (thoracic motion, increased air temperature), but it can be reversed in opposition to the basic reaction (depressor reflex, cold, irritation of the vagus). Final effect depends on the predominance of a single stimulant, or their united effects, in this conflict for support of different influences.

4. Our observations so far have disclosed the presence of at least 4 participants in the start of vasomotor pulmonary reactions:

a) the group of metabolites, as the principal activator, whose circulation proceeds directly through the breathing function. This follows from the fact that a discontinuation of the breathing function and elimination of other effects upon pulmonary vasomotors makes the reaction itself manifest. Intervention of other participants in our experiments is proving itself as a hindrance in determining the basic type of the reaction. This interference in the basic reaction leads to a heterogeneousness or indifference of reacting forms of the pulmonary vasomotors. After removing all interfering factors we succeeded in bringing to light the basic reaction. At the same time, this effect upon the vasomotors can only be characterized as disturbing from the standpoint of our investigations, for from the standpoint of the organism itself it rather represents an expression of a realization of correlative connections within its functions;

b) thoracic respiratory motions greatly affect the blood circulation of the lungs; however, this intervention is external and passive, consequently the reaction of the vasomotors is not affected either through hormones or nerves, and acts quite mechanically through changes of intrathoracic pressure;

c) the depressor reflex no doubt is involved in the pulmonary circulation by way of cardiac bradycardia and increased filling up of the right ventricle; one might suppose also a direct involvement of the depressor reflex in the vasomotor reaction, causing vasoconstriction(?) — Asphyxias produced directly after vagotomy and the reactions that follow at any rate, seem to suggest this idea. Opposing the direction of effect of the basic vasomotor reaction

the depressor reflex may change — in various ways and different degrees: — the basic character of reaction, may vary from clear domination of asphyctic reaction, over transitional forms, to clear domination of depressive reactions. Hence the variety of forms when both factors act simultaneously. After vagotomy and consequent suspension of depressor reflex metabolites remain as the only stimulants being exchanged through the breathing function (unless for some other reason a third effect asserts itself);

d) cold respiratory air, inducing a vasoconstrictor reaction of pulmonary blood vessels, seems to disturb the effects of metabolites accumulated during asphyxia; at the same time it facilitates the domination of depressor reflex in the pulmonary arterial region. No attempts were made to test the influence of air temperature itself, outside of asphyxia;

It looks as if each of the stimulants mentioned were involved in the reaction through these steps of the process, in whose accomplishment participates itself. Acting upon pulmonary vasomotors each activator adequately brings to bear its reaction in the direction of its process. One has the impression that the pulmonary vasomotors, simultaneously and seem to effect reactive relations with several functional systems, providing for each reactive course — in proportion to its momentary importance to the organism — conditions indispensable for realization of its reaction. Our investigations probably revealed only a small number of such correlations between the pulmonary region and other parts of the organism. Our method of studying these correlations consists essentially successively preventing the involvement of particular functional courses with the reaction of pulmonary vasomotors, thus ensuring *per exclusionem* an increasingly simpler and more specific reaction of the pulmonary vasomotors.

It is for this reason that we considered it indispensable to establish conclusively the direction of the effect in the region of pulmonary artery and the reaction type for each of the activators of pulmonary vasomotors; further, to establish conditions promoting an adequate reaction to the effect of a given activator; moreover, to ascertain how a certain reaction is included in the common response and to what extent the corresponding activator outside the lung participates in the basic process, etc.

5. Curarization and opened-thorax followed by vagotomy showed the same results, except that the former inhibits the depressor reflex, i. e. it acts as a vegetative poison.

6. Vasodilatory reacting course of pulmonary artery during asphyxia is consistent with the general physiologic rule that an increase in function of an organ brings about a corresponding vasodilatation.

7. The response of pulmonary vasomotors to the influence of carbon dioxide and other metabolites, accumulated in the blood during asphyxia, occurs at the same time and under the same condi-

tions, producing maximum activation of the respiratory centre, as seen from the highly increased rate of thoracic motions (See pictures 1 and 12). No doubt the same activators that induce pulmonary ventilation also determine adequate changes in the region of pulmonary artery, i. e. just where the elimination of CO₂ from the organism takes place — the cause of pulmonary ventilation.

A. Sabovljev et B. Perić

SUR LES RÉACTIONS VASOMOTRICES PULMONAIRES DE CHIENS

R É S U M É

Les auteurs exposent 157 réactions vasomotrices pulmonaires, provoquées par asphyxie chez 47 chiens. De ce nombre 109 réactions étaient exécutées sur 35 chiens, pendant la saison d'été, tandis que 48 réactions sur 12 chiens étaient exécutées pendant la saison d'hiver. Chez 2 chiens on avait exécuté les réactions pendant la saison d'hiver par la curarisation, pendant que les autres réactions sur 45 chiens étaient exécutées à la condition du thorax ouvert. Hors de cela, chez un plus petit nombre de chiens, les réactions étaient aussi exécutées avant l'ouverture du thorax.

I. Au cours des asphyxies faites pendant l'été, les vasomoteurs pulmonaires peuvent réagir d'une manière uniforme et typique, seulement sous la condition qu'après l'ouverture une vagotomie bilatérale soit faite; les vasomoteurs réagissent toujours par une claire VASODILATATION.

Cependant si les vagues sont conservés, dans les réactions vasomotrices pulmonaires s'interpose le réflexe dépressif, gênant ainsi de différente façon et en différents degrés la manifestation de la réaction provoquée par les métabolites accumulés dans le sang. Le thorax fermé, ces réactions fondamentales sont masquées par l'interproposition de la pression thoracique négative, déterminée par le travail des muscles respiratoires, hors du réflexe dépressif. Au cours de trois ans on avait constaté qu'après l'élimination de tous les activateurs concurrents, les métabolites peuvent exprimer dans la région des vasomoteurs pulmonaires leur effet en qualité d'activateurs uniques.

Si le réflexe du dépresseur aortique agit pendant l'asphyxie, à côté du métabolite, il y a apparition de réactions lesquelles doivent être traitées comme le résultat de la lutte des deux influences sur le domaine des vasomoteurs pulmonaires. Le résultat final de cete lutte peut s'exprimer par la victoire d'un ou d'autre activateur, mais ils peuvent arriver aussi des résultats, où les influences de tous les deux activateurs soient visibles. Le tableau graphique I montre les proportions numériques du résultat de cette lutte, ainsi que les conséquences de la vagotomie, par quoi un partner

devient éloigné de cette lutte. Le tableau graphique II montre des résultats semblables pendant les saisons d'hiver, où le froid apparaît, outre le dépresseur, comme activateur antagoniste.

Le tableau graphique I montre qu'au cours des expériences d'été les effets s'expriment dans les proportions suivantes:

1. Chez 15 chiens les métabolites s'expriment comme facteurs seuls et dominants, provoquant la vasodilatation, comme si le réflexe dépressif était éliminé (Fig. 2). Ce type de réaction dans les saisons d'été arrive le plus souvent.

2. Chez 14 chiens tous les deux activateurs sont manifestés sous trois formes, c'est-à-dire outre le métabolite le réflexe dépressif aussi (Fig. 3, 4, 5).

3. Chez 6 chiens seulement sur 35, l'effet du réflexe dépressif est complètement dominant (Fig. 6) — Tab. graph. I.

4. Chez 20 chiens, à vasodilatation partiellement ou complètement masquée, la vagotomie bilatérale a été faite plus tard. Après cela chez 18 chiens apparaît la vasodilatation complète (Fig. 8). Chez 2 chiens seulement apparaît la hausse postasphyctique de la pression pulmonaire; probablement une troisième réaction s'y interposait, dont la cause nous n'avons pas cherché (Fig. 9).

II. Au cours des expériences d'hiver, les résultats sont différents, dépendant de la température de l'air de chambre.

1. Dans la chambre, à température d'air de 18° à 20° C les réactions sont caractéristiques par l'absence, sans exception, de la vasodilatation, et par la domination absolue du réflexe dépressif dans tous les cas, où les réactions avaient été provoquées par la vagotomie. La vagotomie ne change pas la direction de réaction, bien qu'elle fasse exclusion de la réaction dépressive de la courbe aortique, aussi bien que de la courbe pulmonaire de la tension sanguine. — Tab. graph. II. On a gardé 30 telles réactions, obtenues sur 4 chiens.

a) On a gardé 10 enregistrements sur la réaction dépressive prononcée. Chez tous les dépresseur est évidemment dominant, sans hypotension prononcée (Fig. 10). D'après les données obtenues, cette domination est provenue de l'effet vasoconstricteur de la température basse de l'air respiratoire qui aide la réaction dépressive et gêne la réaction provoquée par l'effet de métabolites.

b) Après la vagotomie la réaction dépressive disparaît chez tous les 4 chiens en 20 enregistrements. Cependant le froid dérange l'apparition de l'influence du métabolite (Fig. 11). Tab. graph. II. C'est la cause qu'il n'y a pas d'hypotension.

2. A la température de 27° à 30° C nous avons exécuté des investigations sur 8 chiens. Deux réactions étaient exécutées après curarisation, tandis que les autres à la manière habituelle, c'est à dire après l'ouverture du thorax. Parmi les chiens curarisés la réaction d'asphyxie qui a été faite seulement sur un chien, prise au cours de la discussion n'appartenait qu'à un seul chien, comme confirmation que nous avons reçu des changements adéquats pendant l'asphy-

xie, même sous ces circonstances. Chez 6 chiens à thorax ouvert, on avait exécuté 18 asphyxies. 15 asphyxies étaient exécutées avec un réflexe dépressif gardé, et 3 étaient exécutées après une vagotomie.

Les réactions à thorax fermé sont analogues à celles pendant les expériences d'été (Fig.) 12).

Le thorax ouvert et réflexe dépressif gardé, les réactions sont en général analogues au type et à la direction réactive des vasomoteurs pulmonaires (Fig. 13 et 14) pendant les saisons d'été. La différence concernant la proportion numérique des types particuliers se trouve dans le groupe des hypotensions positives. Pendant que le nombre des réactions négatives est proportionnelle au nombre des réactions négatives pendant les saisons d'été, le nombre des hypotensions pure des expériences d'hiver est moins, même sous les conditions d'une température plus haute de la chambre. Au cours des expériences d'été, l'hypotension pure est la puls fréquente forme de réaction, à l'effet dépresseur conservé (cca 47%). Au contraire, pendant les expériences d'hiver on constate le plus souvent que le résultat de la lutte entre l'effet du métabolite et celui du dépresseur se manifeste sous la forme d'un résultat compromis (cca 60%). Nous n'avons pas examiné la cause de cette différence.

Les résultats interprétés dans ce travail font seulement une partie de faits fixés, contenus dans 348 réactions vasomotrices pulmonaires enregistrées. Cette communication ne comprend que les résultats obtenus par l'asphyxie. Les résultats atteints par d'autres influences, excepté les résultats cités, seront décrits dans une des communications suivantes, ou nous avons l'intention d'essayer de montrer quelques facteurs à cause desquels les vasomoteurs reagissent d'une manière TRÈS HÉTÉROGÈNE sur l'influence des hormones. Nos résultats, obtenus à l'aide des hormones, montrent une analogie complète avec les constatations des différents auteurs, c'est-à-dire ils sont aussi hétérogènes et contradictoires comme les leurs, paraissant ainsi chaotiques. Cependant, quelques uns de nos résultats nous incitent à chercher les motifs de cette forme hétérogène, aussi bien que de fixer éventuellement LE MODE ET LES MOYENS POUR ATTEINDRE DES REACTIONS CONFORMES. Pour cela nos conclusions actuelles sont limitées sur le matériel, compris par rapport à l'asphyxie.

Dans ce matériel est clairement montré que l'accumulation des métabolites dans le sang provoque des réactions typiques vasomotrices. En général nos résultats s'accordent avec les constatations de Löhr et des autres investigateurs, qui ont fait des recherches sur l'influence de CO₂ sur les réactions des vasomoteurs pulmonaires. Dans ces interprétations le rapport de CO₂ et d'adrénaline, conçu à la manière de Löhr, n'est pas touché, mais étant donné que nous n'avons pas provoqué l'inhibition de l'effet d'adrénaline, il est bien évident qu'elle était présente dans le sang pendant nos investigations. D'après cela la condition de Löhr que la présence d'adrénaline soit indispensable pour l'effet de CO₂ est

accomplie. Quelques unes de nos expériences que nous exposerons plus tard montrent aussi que l'effet de CO₂ soit probablement conditionné par la présence d'adrénaline.

La réalisation du réflexe dépressif dans la région des vasomoteurs pulmonaires, les effets aigus de la rupture traumatique du vague même d'avantage (Fig. 7), montrent une analogie avec les résultats atteints par Carlson et Luckhardt (7) dans les vaisseaux sanguins pulmonaires par stimulation du vague. Nos résultats s'accordent aussi avec la constatation de Wearn, Ernstene et Bromer (55), c'est-à-dire de Wearn, Barr et Germann (54), que la plupart de capillaires pulmonaires en repos, sont à l'état de vasoconstriction et en état de vasodilatation au cours du travail.

En essayant de faire quelques conclusions sur nos expériences concernant la réaction des vasomoteurs pulmonaires sur l'asphyxie, nous pouvons faire l'exposé suivant:

1. La direction élémentaire de réaction des vasomoteurs pulmonaires sous l'influence d'asphyxie, se manifeste consécutivement par une hypotension non équivoque et claire, provoquée probablement par la VASODILATATION des branches des artères pulmonaires.

2. Cette direction élémentaire peut être AUGMENTÉE, CACHÉE, ou SUPPRIMÉE, même inversée, par la SUPERPOSITION ou INTERPOSITION d'une ou de quelques influences. Ces influences peuvent provenir de l'appareil respiratoire (mouvements du thorax) de la circulation sanguine (réflexe dépressif), mais elles peuvent aussi arriver directement de l'extérieur sous forme de facteurs de température de l'air respiré (INFLUENCE OECOLOGIQUE).

3. La direction d'activité de ces influences ACCESSOIRES ou SECONDAIRES peut s'accorder avec la direction élémentaire (mouvements du thorax, haute température de l'air), mais la direction peut être aussi contraire à la réaction élémentaire (réflexe dépressif, froid, irritation du vague). L'effet final dépendra de la victoire d'une influence unique ou d'influences réunies, même renforcées par d'autres influences).

4. Nos expériences nous ont montré jusqu'à présent 4 participants (peut-être même 5?) dans l'agitation des réactions vasomotrices pulmonaires:

a) L'activateur élémentaire est probablement le groupe de métabolites, dont la circulation se réalise directement par la fonction respiratoire. Ceci résulte du fait, que cette réaction devient réalisée grâce à l'empêchement de la fonction respiratoire et par éloignement d'autres influences sur les vasomoteurs pulmonaires. L'intervention d'autres participants dans cette réaction élémentaire au cours de nos expériences se présente COMME UN DÉRANGEMENT pour la découverte de la RÉACTION ÉLÉMENTAIRE ELLE-MÊME. L'intervention dérangement dans la réaction élémentaire provoque une DES FORMES HÉTÉROGÈNES ou INDIFÉRENTES de réaction des vasomoteurs pulmonaires. En

écartant ces facteurs dérangeants NOUS AVONS DÉCOUVERT LA RÉACTION ÉLÉMENTAIRE. Cependant cette influence sur les vasomoteurs peut ÊTRE DESIGNÉE comme DÉRANGEANTE SEULEMENT du point de vue de nos INVESTIGATIONS. Du point de vue de l'organisme elle présente l'expression de la RÉALISATION D'UNE RELATION CORRELATIVE dans ses fonctions.

b) Les mouvements respiratoires du thorax ont un grand effet sur la circulation pulmonaire. Cependant cette intervention est externe et passive sans effet sur la réaction des vasomoteurs ni par la voie humarale ni par la voie nerveuse, mais à un effet tout à fait mécanique, par le changement de la pression intrathoracique.

c) Le réflexe dépressif entre dans la circulation pulmonaire certainement par la bradycardie cardiaque et par remplissage augmenté du ventricule gauche. Pourtant il est possible qu'il entre directement dans la réaction vasomotrice en provoquant la vasoconstriction (?). Les asphyxies qui étaient exécutées immédiatement après la vagotomie, nous laissent croire sur cette possibilité. En s'opposant à la direction d'effet de la réaction élémentaire des vasomoteurs, il peut changer la direction élémentaire aux degrés différents et à des manières diverses: de la domination claire de la réaction asphyctique, par l'intermédiaire de formes passantes, jusqu'à la domination claire de la réaction dépressive. C'est pour cela qu'il y a une variété de formes quand les deux facteurs agissent en même temps. Par la vagotomie, le réflexe dépressif devient suspendu, après quoi les métabolites restent comme seuls stimulants, en faisant des échanges directement par la fonction respiratoire (si une troisième influence n'arrivait pas).

d) La température froide de l'air respiré, agitant la réaction vasoconstrictive des vaisseaux sanguins pulmonaires, dérange l'effet des métabolites, accumulés pendant l'asphyxie. En même temps elle facilite la domination du réflexe dépressif dans la région de l'artère pulmonaire. Nous n'avons pas recherché l'effet de la température d'air hors de l'asphyxie.

Il paraît que chacun des stimulants nommés de vasomoteurs pulmonaires s'inclut dans la réaction du procès dans la réalisation duquel il participe lui-même. Ayant effet sur les vasomoteurs pulmonaires, chacun d'entre les activateurs dirige, à une manière ADEQUATE, leur réaction vers la direction de son procès. On a l'impression que les vasomoteurs pulmonaires entrent subitement et simultanément en relations réactives avec plusieurs systèmes fonctionnels, en assurant à chaque cours réactifs, proportionnellement à SA SIGNIFICATION AIGUE pour l'organisme, les conditions nécessaires dans la région pulmonaire, INDISPENSABLES pour sa réalisation. Nos investigations n'ont découvert probablement qu'un nombre insignifiant de liaisons corrélatives entre la région pulmonaire et les autres parties de l'organisme. La méthode dont nous nous sommes servi pendant l'examen de ces corrélatives, consiste principalement en cela, que nous avons empêché successive-

ment que les cours fonctionels particuliers prennent contact avec la réaction des vasomoteurs pulmonaires. Nous avons ainsi atteint **PER EXCLUSIONEM** que les réactions des vasomoteurs pulmonaires deviennent encore plus simples et plus spécifiques.

C'est pour cela que nous avons considéré qu'il est en particulier indispensable d'établir pour chacun des activateurs de vasomoteurs pulmonaires: la direction d'effet et le type de réaction, qu'il agite dans la région de l'artère pulmonaire; les conditions sous lesquelles se peut réaliser la réaction adéquate sur l'effet de l'activateur en question; le mode d'inclusion de la réaction dans la réponse commune; **LE PROCES ELEMENTAIRE**, dans le quel l'activateur correspondant participe **HORS DU POUMON**; etc.

5. Les expériences avec la curarisation donnaient les mêmes résultats. comme les investigations à thorax ouvert combiné avec la vagotomie. La curarisation nous a découvert en dehors de cela, que curare possède aussi la capacité d'inhibition du réflexe dépressif, c'est-à-dire, qu'il a l'effet d'un **POISON VÉGÉTATIF**.

6. La direction de réaction vasodilatatrice de l'artère pulmonaire pendant l'asphyxie, s'accorde avec la règle générale physiologique, que l'augmentation de la fonction d'un organe, mène à une **VASODILATATION** parallèle.

7. Les réponses des vasomoteurs pulmonaires sur l'effet de carbodioxyde et d'autres métabolites, accumulés dans le sang pendant l'asphyxie, **SE RÉALISENT EN MÊME TEMPS ET SOUS LES MÊMES CONDITIONS**, lesquelles mènent à **L'ACTIVATION MAXIMALE DU CENTRE RESPIRATOIRE**, qu'on voit d'après les mouvements augmentés du thorax (Fig. 1 et 12). Cela veut dire, que **LES MÊMES ACTIVATEURS**, qui agitent la ventilation pulmonaire, déterminent des **CHANGEMENTS ADÉQUATS** aussi dans la région **DE L'ARTÈRE PULMONAIRE**, c'est-à-dire au même endroit où s'élimine le CO_2 de l'organisme, comme la **CAUSE** de la ventilation pulmonaire.

A. Saboljev und B. Perić

ÜBER VASOMOTORISCHE REAKTIONEN AN DER HUNDELUNGE

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit ist aus einer Reihe von Untersuchungen hervorgegangen, die mit der Absicht unternommen waren, die Ansicht namhafter Physiologen der älteren Schule, wie Schäffer, Starling, Biedl, Miescher und anderen, — experimentel zu bestätigen, dass nämlich die Metaboliten die Eigenschaft besitzen, auf jene Organe wie Aktivatoren zu wirken die sich an ihren Umbau und Abbau beteiligen. Aus zwei Gründen haben wir dabei die Lungenarterie als

Prüfungsobjekt gewählt: 1. Wir wissen aus der Literatur, besonders aus der Monographie über die Regulierung der Atmung von Hess (29) dass die Arteria pulmonalis und ihre Äste, weder auf bestimmte Hormone, noch auf vegetative Impulse ADÄQUAT mit ausgeprägten vasomotorischen Effekten reagiert. Und 2. hat schon Miescher (41) mit seinen Experimenten nachgewiesen, dass die Funktion der Lunge unter dem Einfluss des CO₂ im Blute entsprechend aktiviert zu werden pflegt. Deshalb haben wir erwartet dass das CO₂ auch im Gebiete der Lunge, d. h. den Arterien und Bronchien eine entsprechende Wirkung äussern wird.

Aus diesen Gründen haben wir den Organismus des Hundes in eine solche Situation überführt, in der eine maximale Aktivität des Brustkorbes, bzw. der Atmungsmechanik besteht. Dies erreichten wir durch Unterbrechung, bzw. Verhinderung der Atmung, also durch Herstellung einer Asphyxie. Es interessierte uns wie die Lungenvasomotoren unter denjenigen Einflüssen, die eine maximale Aktivität der respiratorischen Motorik des Thorax hervorrufen, reagieren. Zu diesem Zwecke registrierten wir die Bewegungen des Thorax, und zwar die Bewegung der Respirationluft nach der Methode von Konzett—Rössler (39) und gleichzeitig die Blutdruckänderungen in der Art. femoralis und in der rechten Herzkammer. Die Blutdruckkurven haben wir mittels eines Quecksilbermanometers auf eine Kimographiontrommel projiziert, auf der überdies Zeitsignale festgehalten wurden.

Bei allen Versuchen an den Hunden haben wir nicht nur den Einfluss der Asphyxie, sondern auch die Wirkung einiger Hormone und solcher ihnen verwandten Substanzen studiert. Indes wollen wir im Rahmen dieser Arbeit nur die Resultate besprechen, die wir mit Hilfe von Asphyxie erzielen konnten, während von jenen, die unter den Einfluss von Hormonen entstanden, in einer späteren Arbeit die Rede sein wird. Diese Publikation stellt nur einen kurzen Auszug und vorläufige Mitteilung über eine mühevollen und jahrelangen Arbeit dar, über die ausführlicher in nächster Zeit berichtet werden wird.

Es wird über Versuche an 47 Hunden berichtet, bei denen durch Asphyxie 157 vasomotorische Reaktionen ausgelöst wurden. Bei dieser Untersuchungsreihe wurden 109 Reaktionen an 35 Hunden in den Sommermonaten und 48 Reaktionen an 12 Hunden in den Wintermonaten beobachtet. Bei 2 Hunden aus den Wintermonaten wurden solche Reaktionen nach Kurarisieren ausgeführt. Alle anderen Reaktionen, also an 45 Hunden, wurden bei geöffnetem Thorax und darüber hinaus bei einer kleineren Anzahl von Hunden auch vor der Eröffnung des Thorax beobachtet.

Auf Grund dieser Untersuchungen kommen die Verfasser zu folgenden Ergebnissen:

I. Bei den Asphyxien in den Sommermonaten reagieren die Lungenvasomotoren nur dann auf einzigartige und typische Weise, wenn nach der Eröffnung des Thorax beide Vaguse durchschnitten wurden. In diesen Falle reagieren die Vasomotoren auf die Asphy-

xie gesetzmässig mit einer deutlichen Vasodilatation. Bleiben hingegen die Vaguse intakt, dann schaltet sich in die vasomotorische Reaktion der Lunge durch Anhäufung der Metaboliten im Blute noch der depressorische Reflex ein. Dieser Depressor-reflex stört dann auf verschiedene Weise und auf den verschiedenen Reaktionsstufen die Auswirkung der Reaktion. Bei geschlossenem Thorax sind die Besonderheiten der Reaktionen noch dadurch verdeckt, dass sich neben dem Depressorreflex noch der negative intrathorakale Druck einschaltet. Nach 3-jährigen Versuchen kann festgestellt werden, dass nach Eliminierung aller anderen eventuell konkurrierenden Aktivatoren, die Metaboliten sich als alleinige Aktivatoren im Gebiete der Lungenvasomotoren auswirken können.

Wenn z. B. während der Asphyxie, ausser den Metaboliten auch noch der Aortendepressor wirkt, so entstehen Reaktionen, die wir als das Endergebnisse eines Kampfes aufzufassen haben, der sich zwischen zwei verschiedenen Faktoren mit ihren Einwirkungen auf die Lungenvasomotoren abspielt. Bei diesem Kampfe kann der eine oder der andere Aktivator einen reinen und graphisch darstellbaren Sieg davontragen. Es können aber andererseits auch Reaktionen entstehen, bei denen die Einwirkung beider zum Ausdruck gelangt. In der graphischen Darstellung Nr. I. wird das Zahlenverhältnis der Resultate bei diesem Kampfe, sowie auch der Effekt der Ausschaltung eines Teilnehmers an dem Kampfe durch Vagotomie ausgedrückt. In der Graphischen Darstellung II. sind ähnliche Ergebnisse bei den Tierversuchen in der Wintermonaten erkennbar, bei denen neben dem Depressor als antagonistischer Aktivator auch noch die Kälte in Erscheinung tritt.

Aus der graphischen Darstellung I erkennen wir weiterhin, dass sich die Effekte bei den Sommerexperimenten in folgenden Besonderheiten äussern:

1. Bei 15 Hunden sind es die Metaboliten allein, die als einzige und dominierende Faktoren Vasodilatation hervorrufen. Der Depressorreflex scheint völlig zu fehlen. (Fig. 2) In den Sommermonaten ist dieser Reaktionstypus der häufigste.

2. Bei 14 Hunden kommt neben den Metaboliten auch der Depressorreflex zur Auswirkung, was sich in drei verschiedenen Formen dokumentiert. (Fig. 3, 4, 5)

3. Nur bei 6 von insgesamt 35 Hunden dominiert die Wirkung des Depressorreflex. (Fig. 6)

4. Bei den 20 Hunden mit teilweiser oder gänzlich verdeckter Vasodilatation wurde nachträglich die beiderseitige Vagotomie ausgeführt. Daraufhin kam es bei nicht weniger als 18 Hunden zu einer maximalen Vasodilatation. (Fig. 8) Bei den übrigen 2 Hunden manifestiert sich, wahrscheinlich unter dem Einfluss eines dritten, von uns aber nicht erforschten Faktors, ein postasphytischer Druckerhöhung. (Fig. 9)

II. Im Gegensatz zu den Sommerexperimenten, sind die Ergebnisse bei den Winterversuchen verschieden. Sie sind abhängig von

der Zimmerlufttemperatur. Dabei lässt sich im Besonderen folgendes feststellen:

1. Bei einer Zimmerlufttemperatur von 18 bis 20 Grad Celsius sind die Reaktionen ausnahmslos durch das Fehlen einer Vasodilatation charakterisiert. Die Vasodilatation fehlt in allen jenen Fällen bei denen Vagotomie unterblieben war; es dominiert dann absolut der Depressorreflex. Zwar verändert die Vagotomie nicht die Richtung der Reaktion, sie schliesst aber die Depressorwirkung aus, was sowohl aus der Blutdruckkurve der Aorta, sowie auch der Pulmonalis deutlich hervorgeht. (Graphische Darstellung Nr. 2.)

Bei 4 Versuchstieren wurden 30 solche Reaktionen registriert und zwar:

a) 10 Registrierungen mit ausgesprochener Depressorreaktion. Bei allen dominiert deutlich der Einfluss des Depressors, wobei eine Hypotonie nicht festzustellen ist. (Fig. 10) Nach allem entstand die Dominanz des Depressors dadurch, dass die niedrige Temperatur der Respirationsluft mit ihrer vasokonstriktorischen Wirkung den Depressor unterstützt und gleichzeitig den Einfluss der Metaboliten verhindert.

b) Bei allen 20 Registrierungen, die nach Vagotomie an den 4 Hunden vorgenommen wurden, zeigt sich der Verlust jeder depressorischen Reaktion. Doch verhindert die Kälte die Auswirkung des Metaboliteneinflusses. (Fig. 11) Es besteht daher keine Hypotonie.

2) Nach Erwärmung der Zimmerlufttemperatur auf 27 bis 30 Grad Celsius führten wir Untersuchungen bei 8 Hunden durch. Von diesen wurden Reaktionen an 2 Hunden nach der Vergiftung mit Kurare, während alle anderen in der üblichen Weise nach der Eröffnung des Thorax vorgenommen wurden. Im Rahmen dieser Veröffentlichung wird nur eine Asphyxie-Reaktion beim kurarisierten Hund mit der Absicht, den Nachweis zu erbringen, demonstriert, dass wir unter solchen Voraussetzungen adäquate Veränderungen erzielen können. Bei den anderen 6 Hunden nahmen wir 18 Asphyxie nach Thoracotomie vor. Davon 15 mit erhaltenem Depressor und 3 nach Vagotomie.

Die Reaktionen bei Hunden mit geschlossenem Thorax entsprechen jenen der Sommerexperimente. (Fig. 12)

Bei offenem Thorax und erhaltenem Depressorreflex verhalten sich die Reaktionen im allgemeinen analog dem Typus und der Richtung pulmonaler Vasomotorenreaktion in der Sommersaison. Der Unterschied liegt nur in der Gruppe ausgesprochener Hypotonien im Hinblick auf das Zahlenverhältnis der einzelnen Typen. Während die Zahl der negativen Reaktionen im Winter der Zahl der negativen Reaktionen im Sommer proportional ist, ist die Anzahl reiner Hypotonien bei den Winterexperimenten viel kleiner, selbst unter der Voraussetzung hoher Zimmerlufttemperatur. Bei den Sommerexperimenten ist die reine Hypotension die häufigste Reaktionsform, bei erhaltenen Depressor (ungefähr 47%). Dazu im Gegensatz endet der Wettstreit zwischen Metaboliten und dem Depres-

sor im Winter mit einem Resultat des Kompromisses (ca 60%). Die Causa dieses Unterschiedes haben wir indes nicht näher untersucht.

Die in dieser Arbeit gezeigten Resultate stellen nur einen Bruchteil der Ergebnisse dar, die wir in nicht weniger als 348 Registrierungen vasomotorischer Reaktionen der Lunge feststellen konnten. Hier sind nur jene festgehalten, die durch Asphyxie hervorgerufen wurden. Die durch andere Einflüsse erzielten Resultate werden wir in einer späteren Mitteilung darlegen, in der wir versuchen wollen, die Gründe aufzuzeigen, warum die Vasomotoren so heterogen auf den Einfluss von Hormonen reagieren. Hier sei vorläufig nur so viel erwähnt, dass sich unsere Resultate bei der Verwendung von Hormonen vollkommen mit denen anderer Autoren decken, jedenfalls insofern, als sie genau so heterogen und widerspruchsvoll, das heisst geradezu chaotisch sind. Inzwischen erwecken einige unserer Resultate in uns die Hoffnung, dass wir nicht nur die Ursache dieser Heterogenität aufklären, sondern auch die Art und die Mittel zur Erzielung einheitlicher Reaktionen finden könnten. Da unsere Versuche in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen sind, beschränken wir uns heute bewusst nur auf die Ergebnisse, die wir mit Asphyxie erzielten.

Aus dem uns zur Verfügung stehenden Material geht hervor, dass eine Anhäufung von Metaboliten im Blute typische vasomotorische Reaktionen hervorruft. Dabei stimmen unsere Ergebnisse im Wesentlichen mit denen Löhrs und anderer Forscher überein, die den Einfluss des CO_2 auf die Reaktion der Lungenvasomotoren untersuchten. Bei unseren Ausführungen haben wir das Verhältnis des CO_2 zum Adrenalin, wie es Lohr forderte, nicht berührt. Aber da wir die Adrenalinwirkung durch nichts ausschalteten oder einschränkten, ist die Annahme berechtigt, dass das Adrenalin bei unseren Versuchen im Blute immer zugegen war. Est ist daher die Bedingung Lohr's erfüllt gewesen, derzufolge das Adrenalin für die Wirkung des CO_2 unumgänglich notwendig ist. So scheinen auch einige unserer Experimente zu beweisen, dass die CO_2 — Wirkung nur durch die Anwesenheit des Adrenalins ermöglicht war.

Die Manifestierung des Depressorreflexes im Gebiete der Lungenvasomotoren und noch mehr der akute Effekt der Vagotomie (Fig. 7) zeigt Analogien zu den Folgen, die Carlson und Luckhardt durch blossen Vagusreiz in den Lungengefässen hervorriefen. Des Weiteren stehen unsere Ergebnisse mit den Befunden von Wearn, Ernestene und Bromer, Wearn, Barr und German im Einklang, dass nämlich der Grossteil der Lungenkapillaren bei Körperruhe sich im Zustand der Vasokonstriktion befindet und dass es bei Bewegung und bei der Arbeit zur Vasodilatation kommt.

Wenn wir versuchen aus unseren Experimenten in Bezug auf die Reaktion der Lungenvasomotoren durch Asphyxie Schlüsse zu ziehen, dann kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Unter dem Einfluss der Asphyxie äussert sich die Reaktion der Lungenvasomotoren grundsätzlich in einer eindeutigen und rei-

nen Hypotonie, welche aller Warscheinlichkeit nach durch Vasodilatation der Lungenarterien zustande kommt.

2. Diese Reaktionsform kann durch gleichzeitige Superposition oder Interposition eines oder auch mehrerer Einflüsse verstärkt, verdeckt oder auch unterdrückt werden, ja sie kann sogar in verkehrter Richtung erfolgen. Solche Einflüsse stammen entweder aus dem Respirationstrakt selbst (Thoraxbewegungen) oder aus dem Kreislaufapparat (Depressorreflex) oder aber sie gelangen direkt aus der Umgebung in der Form der Temperatur der eingeatmeten Luft zur Auswirkung (also der ökologische Faktor).

3. Die Wirkungsart dieser akzessorischen oder sekundären Einflüsse kann dem Grundtypus entsprechen, d. h. mit ihm übereinstimmen (Thoraxbewegungen, hohe Zimmerlufttemperatur), sie kan aber auch in umgekehrter Richtung erfolgen (Depressorreflex, Kälte, Vagusreizung). Der Endeffekt hängt davon ab, welche Einflüsse, und zwar ein einzelner oder mehrere gemeinsam, als Sieger aus dem erwähnten Kampfe hervorgehen, respektive davon, inwieweit sich verschiedene solcher Faktoren gegenseitig dabei unterstützen.

4. Unsere Experimente liessen uns bisher mit Sicherheit 4 Teilnehmer (möglicherweise sind es auch 5) aufdecken, die die vasomotorischen Reaktionen in der Lunge massgeblich beeinflussen.

a) Der Hauptaktivator ist ohne Zweifel jene Gruppe von Metaboliten, deren Austausch sich unmittelbar durch die Atmung vollzieht. Dies geht aus der Tatsache hervor, dass die Reaktion bei Verhinderung der Atmung und bei Ausschaltung der anderen, auf die Lungenvasomotoren wirkenden Einflüsse in Erscheinung tritt. Die Einschaltung anderer Teilnehmer bei unseren Experimenten wirkt sich bei der Darstellung des Grundtypus der Reaktion als Störung aus. Diese Störung der Grundreaktion führt zu einer Heterogenese oder Indifferenz der Reaktionsformen der Lungenvasomotoren. Indem wir alle störenden Faktoren ausschalteten, gelang es uns die Grundreaktion auszulösen und darzustellen. Unterdessen dürfen wir diesen Einfluss auf die Lungenvasomotoren nur vom Gesichtspunkte unserer Untersuchungen als störung charakterisieren. Vom Standpunkt des Organismus selbst, stelen sie den Ausdruck der Realisierung korellativer Verbindungen innerhalb seiner Funktionen dar.

b) Die thorakalen Respirationsbewegungen wirken aussergewöhnlich intensiv auf die Blutzirkulation in der Lunge. Jedoch wirkt dieser Einfluss von aussen und ist passiv, so dass die Reaktion der Lungenvasomotoren selbst, weder auf hormonalem Wege noch über die Nervenbahnen beeinflusst wird, sondern sich vielmehr rein mechanisch durch die Veränderungen des intrathorakalen Druckes auswirkt.

c) Der Depressorreflex schaltet sich sicherlich durch Herzbradicardie und die erhöhte Füllung der rechten Herzkammer in Lungenkreislauf ein. Es ist jedoch möglich, dass er direkt auf die Vasomotorenreaktion einwirkt, indem er Vasokonstriktion hervorruft

(?). Die unmittelbar nach der Vagotomie erzeugten Asphyxien und die dabei beobachteten reaktionen lassen uns jedenfalls eine solche Möglichkeit vermuten. Indem er sich der Wirkungsrichtung der Grundreaktion der Vasomotoren entgegenstellt, kann er auf verschiedene Art und auf verschiedenen Stufen den Grundtypus der Reaktion, und zwar von reiner Dominanz asphyktischer Reaktion über Übergangsformen bis zur reinen Dominanz depressorischer Reaktionen verändern. Daher die Buntheit der Formen bei gleichzeitiger Wirkung beider Faktoren. Nach der Durchschneidung des Vagus, also nach Wegfall des Depressors, bleiben als einzige Aktivatoren die Metaboliten bestehen, die sich durch die Atmungsfunktion unmittelbar austauschen (sobald sich nicht aus anderen Gründen irgendein dritter Einfluss Geltung verschafft).

d) Es scheint uns, dass die Kälte der Respirationsluft, die ja an sich die Vasokonstriktion an den Lungengefäßen fördert, den Einfluss der Metaboliten, die sich zur Zeit der Asphyxie im Blute angehäuft haben, hemmt. Die Kälte ist es auch, die gleichzeitig die Vorherrschaft des Depressorreflexes im arteriellen Lungenbereiche unterstützt. Ausserhalb der Asphyxie haben wir den Einfluss der Lufttemperatur allein für sich nicht untersucht.

Es sieht so aus, wie wenn sich jeder der genannten Aktivatoren der Lungenvasomotoren in die Reaktion und in jenes Geleise des Prozesses einschaltet, an dessen Verwirklichung er selbst interessiert ist. Bei der Wirkung auf die Lungenvasomotoren dirigiert jeder Aktivator adäquat seine Reaktion in die Richtung seines Prozesses. Man erhält den Eindruck, als wenn die Lungenvasomotoren gleichzeitig zu den Reaktions-verhältnissen mehrerer funktionaler Systeme in Beziehung treten, indem sie durch Sicherstellung der zur Realisierung notwendigen Voraussetzungen jedem System den Ablauf seiner Reaktion, entsprechend seiner momentanen Bedeutung für den Organismus, garantieren. Unsere Untersuchungen deckten wahrscheinlich nur eine unbedeutende Anzahl solcher korellativer Verbindungen zwischen der Lunge einerseits und dem übrigen Organismus andererseits auf. Die Methode, die wir beim Studium dieser Korellation anwändeten, bestand in Grunde darin, dass wir sukzessive die einzelnen funktionalen Abläufe auf die Reaktion der Lungenvasomotoren verhinderten. Auf diese Weise erreichten wir, so zu sagen per Exclusionem, dass die Vasomotorenreaktionen an der Lunge immer einfacher und in Beziehung auf Richtung geordneter wurden.

Deshalb hielten wir es für unumgänglich notwendig, für jeden Aktivator die Richtung seiner Wirkung und die Art seiner Reaktion festzustellen, die er auf die Lungenarterien ausübt. Ferner die Bedingungen festzustellen, unter denen sich eine adäquate Reaktion auf die Wirkung des betreffenden Aktivators erzielen lässt, des weiteren die Art und Weise zu erkennen, wie sich die entsprechende Reaktion am gemeinsamen Ausgang derselben beteiligt. Schliesslich ist es von Interesse gewesen, inwieweit der entspre-

chende Aktivator ausserhalb der Lunge am Urprozess mitwirkt und s. w.

5. Die Experimente nach dem Kurarisieren ergaben dieselben Resultate wie die Untersuchungen am offenem Thorax in Kombination mit der Vagotomie. Das Kurarisieren klärte uns ausserdem darüber auf, dass das Kurare die Eigenschaft besitzt, den Depressorreflex zu hemmen, d. h. es wirkt als vegetatives Gift.

6. Die vasodilatatorische Richtung des Reagierens der Lungenarterien bei Asphyxie stimmt mit dem allgemein gültigen physiologischen Gesetz überein, demzufolge eine Steigerung der funktion irgendeines Organes zur reaktiven Vasodilatation führt.

7. Die Antwort der Lungenvasomotoren auf die Einwirkung des Kohlendioxydes und anderer Metaboliten, die sich während der Asphyxie im Blute vermehrten, erfolgt zur gleichen Zeit und unter denselben Umständen, die zur höchsten Aktivierung des Atemzentrums führen. Dies geht aus den maximalen Exkursionen des Thorax hervor (Fig. 1 und 12). Ohne Zweifel verursachen dieselben Aktivatoren, die die Lungenventilation regulieren, adäquate Veränderungen auch an den Lungenarterien, also am gleichen Orte, an dem das CO₂ als der Urheber der Lungenventilation ausgeschieden wird, sobald sie nicht durch konkurrierende Einflüsse verhindert werden.

BIBLIOGRAFIJA

1. Bayer G.—Bethe—Bergmann: Handbuch der normalen und pathologische Physiologie, Bd. II Atmung — 264. Berlin, Springer-Verlag. 1925 g.
2. Bethe—Bergmann — 57 (VII) 2.
3. Biedl A.: Innere Sekretion, Dritte Auflage, I Theil — 16. Berlin, Urban & Schwarzenburg Verlag. 1915 g.
4. Brodie, T. G. and W. E. Dixon—J. of. Physiol. Bd. 30 S. 487. 1904 g.
5. Brodie, T. G. and W. E. Dixxon: J. of Physiol. 30 S. 487. 1904 g.
6. Burton—Opitz, R.: Zbl. für Physiol. Bd 21 S. 95. 1907 g.
7. Carlson, A. J. and Luckhardt, A. B.: Amer J. Physiol. 54—55. 1920/21 g.
8. Cloetta, M. und Anderes, E.: Arch. f. exp. Pathol., 76, — 125 — 1918 g.
9. Cloetta, M. und Anderes, E.: Arch. f. exp. Pathol. 77, — 251. 1914 g.
10. Dale, H. H.: J. of Physiol. 34, — 163. 1906 g.
11. Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: J. of. Physiol. 41, — 318. 1910 g.
12. Daly, I. de Burgh: J. of Physiol. 65, — 422. 1928 g.
13. Daly, I. de Burgh: J. of Physiol. 69, — 238. 1930 g.
14. Drinker, C. K. Churchill, E. D., and Ferry, R. M.: Amer. J. of. Physiol. 77, — 950. 1926 g.
15. Ducret, S.: Pflügers Arch. 225, — 669. 1930 g.
16. Fleisch, A.: Pflügers Arch. 224, — 399. 1930 g.
17. Fühner, R. and Starling, E. H.: J. of. Physiol. 47, — 286. 1913 g.
18. Geppert, J. und Zuntz, N.: Pflügers Arch. 42, — 189. 1888 g.
19. Gerhardt, D.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 44, — 161 — 1900 g.
20. Graham: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 25, — 1881 g.
21. Guber, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 75, — 1914 g.
22. Hall, H. L.: Amer. J. of Physiol. 72, — 446. 1925 g.
23. Henderson, L. J.: Ergebnisse Physiol., 8, — 254. 1909 g.
24. Henderson, L. J.: Amer. J. of. Physiol. 25, — 5, 1910 g.
25. Henderson, L. J.: Amer. J. of. Physiol. 28, — 250. 1910 g.
26. Henderson, L. J.: Amer. J. of. Physiol. 27, — 1. 1910 g.

28. Hess, W. R.: Die Funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems, Basel — 1948 g.
29. Hess, W. R.: Die Regulierung der Atmung, Leipzig. 1931 g.
30. Heymans, C. Klin. Wschr. 9 (15), — 637. 1930 g.
31. Heymans, C.: And Bouckaert J. J.: J. of Physiol. 69, 254. 1930 g.
32. Höber, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bern 1939 g.
33. Ketcham, C. S. King.: J. and Hooker, D. R.: Amer. J. of Physiol. 31, — 64. 1912/13 g.
34. Krawkow, N. P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 151. 583. 1913 g.
35. Langendorf, O.: Zbl. f. Physiol. Bd. 21. 551. — 1907 g.
36. Laux, I.: Pflügers Arch. 224. — 110. 1930 g.
37. Le Blanc, E. und de Lind van Wyngaarden: Pflügers Arch. 204, 601. — 1924 g.
38. Löhr, H.: Zschr. f. ges. exp. medizin, Bd. 39, — 67. 1923 g.
39. Konzett-Rössler, R., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 195, — 71. 1940.
40. Mellin, G.: Skandinav Arch. f. Physiol. u. Pharmacol. Bd. 15. — 147. — 1904 g.
41. Miescher-Rüsch: Arch. f. Physiol. 1885. — 355.
42. Oliver and Schafer: J. of Physiol. 18. 230. 1895 g.
43. Papilian et Cruceanu: Journ. de Physiol. et Pathol. gen. 2, — 330. 1930 g.
44. Petitjean, G.: Journ. de Physiol. et Pathol. gen. 10, — 412, 1908 g.
45. Rein: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Siebente Auflage, Berlin, Springer-Verlag, 1943 g.
46. Roberts, Fr.: J. of Physiol. 55, — 346. 1921 g.
47. Rothlin, E.: Klin. Wschr. 9, — 1925 g.
48. Rothlin, E.: Biochem. Zschr. 111. 257. 1920 g.
49. Severini, L.: Zentralblatt, d. med. Wiss. 1882. — 165.
50. Starling, E. H.: Lancet. 1905 g.
51. Toyama, R.: Z. f. exp. medizin. 46, — 168. — 1925 g.
52. Velich, A.: Wien, med. Wschr., 1898 g. No 26.
53. Verzar, F.: Innere Sekretion, Basel, 1948.
54. Voegtlin and Wiggers J.: J. Pharmacology, 11, — 168. 1918 g.
55. Vearn, J. T. Barr, J. S. and Germann, W. J.: Proc. Soc. exp. Biol. and Medic. 24, — 114. 1929 g.
56. Vearn, J. T. Ernsten, A. C. and Bromer, A. W.: Amer. J. of Physiol. 85, — 419. 1928 g.
57. Weber, E.: Arch. f. anat. u. Physiol. 1910/11. — 337. 1912. 383.



ODNOS *T. INTERDIGITALEA* PREMA *T. MENTAGROPHYTESU*

J. Fleger

Već preko dva decenija postoji u medicinskoj mikologiji tendencija da se pojednostave pojedini speciji dermatofita, koji su zauzeli svoje sadanje mjesto na osnovu isključivo makroskopskog izgleda kolonija na šećernim podlogama i nalaza mikoloških osobina u mikrokulturi. Ovoj su tendenciji dali poseban doprinos Langeron i Milošević primjenjujući čisto botaničke kriterije za klasifikaciju dermatofita i na taj način potiskujući u pozadinu kliničke kriterije kao i makroskopski izgled kolonija na podlogama. Kao posljedica ovoga nastojanja bilo je u prvom redu stvaranje roda *ctenomycesa* mjesto dotadanih mikroidnih trihofitina, čiji je predstavnik *C. serratus* Eidam 1880, a poslije toga nastalo je i izdvojenje *T. (E.) interdigitalea* Priestley i *T. (E.) rubrum* Castellani iz roda *epidermofitona*. Na taj je način sveden potonji rod na jedan jedini speciji i to *E. floccosum* (*E. inguinale*) Harz 1873. uključivši ovamo i *E. clypeiforme* Mac Carthy 1925. kao varietet.

Brumpt je uključio sve mikroidne trihofitone u rod *ctenomycesa* zajedno s našim sojem *T. bossae* Milošević i *T. (E.) interdigitalea* Priestley. Pored toga on je identifikovao *C. mentagrophytes* sa *T. interdigitaleom* i to ne samo zbog makroskopskog i mikroskopskog kriterija rasta kolonija, nego i zbog fuzije filamenata, koju je zapažio služeći se metodom Davidsona, Dowdinga i Bullera (1932). Time je *T. interdigitalea* postao samo varietet *C. mentagrophytesa*. I Epstein u Americi također uvelike je doprinio pojednostavljenju sistematike dermatofita navodeći kao razlog indentifikaciji *T. interdigitalea* sa *T. mentagrophytesom* isti makroskopski izgled kolonija, isti nalaz u mikrokulturi, zatim uglavnom iste lezije, što ih izazivaju u eksperimentu na životinji i najzad zato, jer je uspelo da se pomoću *T. gypseum mentagrophytesa* izazovu na čovjeku interdigitalne lezije.

S botaničkog stanovišta ne može se osporiti ispravnost nastojanja da se sistematika dermatofita što je moguće više redukuje, pošto oba dermatofita, doista imaju uglavnom, ista obilježja u mikrokulturi. Ali ne zalazeći dublje u kontinuiran i nepremostiv spor između botaničara i medicinskih mikologa, mora se priznati da je uproštavanje sistematike na osnovu botaničkih kriterija donijelo koristi i olakšanja u području medicinske mikologije. Stvaranje po-

sebnih speciosa na temelju samog i isključivog makroskopskog izgleda kolonija nije umjesno, pošto smo stekli dovoljno iskustva o tome, koliki mnogi faktori mogu uticati na izgled makrokulture. Ali s druge strane takođe je neopravdano protivno stanovište, po kome se spajaju pojedini speciosi na osnovu isključivo botaničkih kriterija ne uvažujući ostala svojstva.

Ovaj rad treba da posluži razjašnjenju pitanja, da li *T. interdigitale* treba identificirati s *T. gypseum mentagrophytes*om i *T. granuloseum*om, kako to čine osim Brumpta još i drugi autori. Nezavisno od navedenih publikacija i mnogo ranije nego što je u literaturi provedena identifikacija spomenuta dva speciosa, postoje radovi koji govore o izdvojenju *T. mentagrophytes*a i *granuloseuma* iz lezija nogu i ruku, nazvane epidermofitijom nogu i ruku, a koje izazivaju *T. interdigitale*, *T. rubrum* i *E. floccosum*. Tako je Weidmann (1927.) iz takvih lezija izdvojio, osim spomenutih dermatofita, također i *T. gypseum asteroides*. I u Schmidtovom radu (1939.) gdje se do u tančine obrađuju kliničke slike pseudodisidroziformno-ekcematoidne »epidermofitije« nogu i ruku, nalazimo izdvojenja, osim *T. interdigitale*a i *E. inguinale*a, također i drugih trihofitona, premda u mnogo manjoj mjeri (12,5%), od kojih otpada malen broj na *T. faviforme album*, *T. gypseum asteroides*, a rjeđe i *T. lacticolor*. Postoje i razlike u dermatofitima, koji izazivlju lezije ruku odnosno nogu. Kod prvo spomenutih prevladavaju trihofitoni izvan grupe *T. interdigitale*a i *E. floccosum*a, a to su u prvome redu opet *T. gypseum asteroides* i *granuloseum*. Kod hiperkeratotičnih promjena nogu imaju odlučnu prevagu *T. cerebriforme*, *gypseum asteroides* i *T. quinckeaneum* (Schmidt). Slična izdvojenja nalaze se i kod Williamsa i Katoha, gdje opet ima *T. gypseum* prevagu nad *T. lacticolorom*. Sutton i Sutton u svojoj dermatologiji (1939.) opisuju i ilustriraju kulture *T. gypseum interdigitale*a dobivenog od promjena nogu. Time daju oni u samom nazivu potvrdu, da je mikroidni trihofiton identičan sa *T. interdigitaleom*. Kod Mieschera u Jadassohnovom priručniku postoje također podaci o izdvojenju *T. gypseum*a iz disidroziformnih lezija nogu (Rajka, Williams, Hasegawa, Jessner i dr.) odnosno *T. gypseum* var. III Ota (Ota, Sicoli), i najzad *T. niveum*a. Kod obrade sistematike ukupne gljivične flore nogu spominje i Weisz (1934.) da je uspio izdvojiti *T. interdigitale*, *E. inguinale*, *T. violaceum*, *T. quinckeaneum*, *T. sulfureum*, *scopulariopsis brevicaulis* i najzad *T. gypseum asteroides*.

Čajkovac (1951.) u svom opširnom radu o dermatofitskim oboljenjima u Hrvatskoj ističe takođe zaraze *T. mentagrophytes*a pod slikom disidroziformnih, odnosno erozivno-intertriginoznih promjena ruku i nogu. Te su ekcematoidne, intertriginozne i disidroziformne trihofitije zastupljene u Čajkovčevom radu doista u velikom broju (33%), a obično se nazivaju mikološki pogrešnim imenom »epidermofitije nogu i ruku«. Čajkovac zastupa takođe stanovište, da su *T. gypseum mentagrophytes* i *T. interdigitale* jedan te isti specios, pa bi zadnje spomenuti bio nepiogenim sojem *T. mentagrop-*

hytesa, a koji ne čini poznate gnojno-upalne lezije *T. mentagrophytesa*.

Suprotno tim dosad navedenim mišljenjima postoje autori, koji varijante *T. interdigitalea* odvajaju kao posebne specijese, a među te spadaju Mac Carthy, Cremer i Dodge. Mac Carthy je dobio iz nokata svoj *E. niveum*, a koji bi odgovarao maljasto-snežnoj varijanti *T. interdigitalea* zatim *E. gypseum*, dobiven iz pseudodisidrotičkih promjenu ruku, a on je kasnije ocjenjen kao gipsani varijetet *T. interdigitalea*. Slično se zbilo i sa *speciesima*, koje je Cremer (1934.) naveo, a koji su kasnije ocjenjeni kao varijeteti *T. interdigitalea*.

Postoji najzad i velik broj, pretežno njemačkih autora, koji strogo odvajaju *T. interdigitalea* od *T. mentagrophytesa* i njegovih srodnika (Alexander, Bruhns, Zündel, Mossige, Götz i dr.). Kriteriji za takvo odvajanje bili su slijedeći: izgled kliničkih promjena na čovjeku, izgled makrokolonija, negativno vladanje *T. interdigitalea* prema dlaci i konačno neuspjeh pokušaja prenošenja na životinju. Ovi kriteriji bili su za spomenute autore mnogo važniji nego li obilježja u mikrokulturi i to zato, jer su botanički nalazi kod ovih dermatofita razmjerno vrlo oskudni, a da bi se mogli oni doista pouzdano iskoristiti za diferencijaciju. To vrijedi ne samo za umjetne šećerne podloge nego i za naravne. Zato je već 1928. Alexander naglasio, kako se lako može zamijeniti *gypseumu* sličan varijetet *T. interdigitalea* sa *T. mentagrophytesom*.

Tokom obrade našeg dermatofitskog gradiva imali smo stalno na umu tu veliku mogućnost zamjene i stoga smo sistematski proučavali ova dva dermatofita. Tražili smo metode i razloge, koji bi ih mogli međusobno povezati odnosno oštro razdvojiti. I u toku tog proučavanja došli smo sve to više i više do spoznaje, da mnoge činjenice govore protiv njihove identifikacije kao isti *species*. Uzimajući razloge, navedene niže u ovome radu, mogli smo od 234 slučajeva dermatofitija nogu i ruku izdvojiti samo u 8 slučajeva doista *T. gypseum mentagrophytes* odnosno *granulosum*, i točno odvojiti od sličnih varijeteta *T. interdigitalea*. Stalno nam je lebdio pred očima slučaj Alexandra, kod koga je on iz pojava disidrosis lamellosa sicca-e izdvojio dermatofit, na prvi pogled kao *T. gypseum*, a koji se kasnije po svim svojim oznakama potpuno ispoljio kao varijetet *T. interdigitalea*. S tim u vezi je Alexander već onda napomenuo, da se podaci o izdvojenjima *T. gypseuma* iz disidroziformnih promjena nogu i ruku, objelodanjeni u svjetskoj literaturi, moraju uzimati oprezno i kritički. Najveći dio takvih podataka nije ovjereno u pokušaju na životinji, premda je on doista jedan od najsigurnijih mjerila za diferencijaciju. Nadalje smo se tokom vremena sve to jače uvjerali o postojanju razlika u makroskopskom izgledu kolonija, a te su razlike u toliko više uočljive, u koliko se na njih svraća veća pažnja. Kasnije smo potražili još i druge kriterije, a od tih se stanovit broj pokazao kao nepouzdan. Među takve spada antagonizam rasta kolonija dvaju dermatofita na kosom agaru, onda fluorescencija makrokolonije na Woodovom svjetlu (Lewis i Hopper) te fermentacija šećera (Hopkins i Iwanoti). Nijesmo uzimali u obzir također ni

kliničke manifestacije kao ni lokalizaciju promjena u parazitarnom životu na čovjeku, jer su takvi kriteriji tek od relativne važnosti, pošto takve disidroziformne promjene izazivlju i drugi dermatofiti.

Kao pouzdano mjerilo između *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytesa* mogu poslužiti jedino slijedeći kriteriji: 1. makroskopski izgled kolonija na umjetnim i naročitim podlogama, 2. brzina rasta na vještačkim podlogama kao i na takvima, koje koče rast dermatofita, 3. fuzija filamenata po Davidsonu, Dowdingu i Bulleru, 4. odnos dermatofita prema dlaci u parazitarnom životu i 5. životinjski eksperimentat.

Prilikom mikološke obrade gradiva moglo se zapaziti, da kolonije, dobivene iz dermatofitskih promjena ruku, a naročito nogu, poznatih pod pogrešnim imenom epidermofitija, mogu vrlo ličiti kolonijama *T. mentagrophytesa*, što se izdvajaju iz lezija herpes tonsuransa kože ili sa površnih ili dubokih promjena kose ili brade. I ako prividno slične, pokazuju te makrokolonije bitne razlike, tako da one mogu poslužiti kao diferencijalno sretstvo između *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytesa*.

Prije nego li pređemo na pojedinosti makrokulturnih osobina, nameće se pitanje, da li može makroskopski izgled kolonije biti mjerodavan za klasifikaciju dermatofita uopće. Nekad se izgledu kolonija pripisivala velika vrijednost i na temelju izgleda makrokulture stvarani su često i novi speciji. Danas je on izgubio mnogo od svoje vrijednosti iz razumljivih razloga. Emmons s pravom ističe da su vrlo često, ako ne isključivo, različiti opisi rasta pojedinog dermatofita u suštini samo različita stanja istog organizma. Takvi opisi mogu biti varijeteti specijesa, koji se ističu posebnom nestalnošću rasta na podlozi. Oni su često — kako to posebno ističu Epstein, Meriin i Dodge — zapravo degenerativna stanja u životnom ciklusu nekih specijesa. Ali ne može se s druge strane osporiti ni ta činjenica, da makroskopski izgled kolonija u sklopu drugih okolnosti ima svoje opravdano značenje, a posebno onda, kad ne dostaju drugi kriteriji ili kad su oni oskudni.

Sabouraud je davno uočio promjenu makroskopskog izgleda kolonija u obliku pleomorfne degeneracije, a ova je ireverzibilna. Javlja se samo na šećernim podlogama, a nikad na prirodnim. Osim nje postoji još jedna kasna promjena u izgledu kolonija, koja se za razliku od pleomorfne naziva polimorfijom. Očituje se u faviformnom izgledu i još nekim kvalitetima, od kojih je najvažnija reverzibilnost (Alexander 1929., Karrenberg 1932.). Ovo zadnje svojstvo je važno. Jer ima podataka u literaturi o reverzibilnosti i kod pleomorfne degeneracije (Acton i Dey 1934., Ciferri i Redaelli 1947.), ali su u takvim slučajevima radi o nepotpunoj degeneraciji toga soja, kako su to svojevremeno primijetili Langeron i Milošević. Tako ni Hruszek (1936.) nije mogao postići reverzibilnost maljastog soja ni promjenom sastava podloge, ni mijenjanjem koncentracije iona podloge kao ni tenzijom kisika.

Faviformna se promjena kolonije može pokazati već i u primarnoj podlozi, ali češće u subkulturama. Sreća se kod *T. niveuma*,

T. eriotrephona, *M. lanosuma*, *M. depauperatuma*. Da mogu postojati istovremeno takođe pleomorfna i faviformna degeneracija, dokazao je Alexander na konzervativnoj podlozi. Nas posebno zanima faviformna promjena kolonija *T. mentagrophytesa*, koju je zapazio Hruszek, u toliko više, što je moguće, da ona opet pređe u normalan izgled. Koliko je varijabilnost izgleda kolonija komplicirana može poslužiti slijedeći kratak pregled: Prelaz tipične kolonije *T. radiolatum* u narančastu golu koloniju opisao je Catanei (1929.). Emmons je zračenjem *T. mentagrophytesa* takođe dobio golu violetnu koloniju. Paldrok je zabilježio prelaz kolonije *T. mentagrophytesa* u krateriformni i cerebriformni varietet, sličan onome kod varieteta *T. interdigitalea*, zatim prelaz *T. acuminatum* u cerebriformnu formu i najzad prelaz *E. floccosum* i *M. gypseum* u oblik *T. rubrum* odnosno faviformnog trihofitona. Da kolonije *T. faviforme album* mogu preći takođe i u pudrasta izgled, nalazimo podatke kod Paldroka. Vrijedno je ovom prilikom napomenuti navod Henricia, da *T. mentagrophytes* može poprimiti izgled *T. rubrum* kao i *T. crateriformea*. Vanbreuseghem (1950.) je u belgijskom Knogu dobio četiri varieteta *T. ferrugineum* i to: maljasti, cerebriformni, serpiginozni, i kartonski.

Sve spomenute varijacije nijesu redovnom pojavom mutacije, jer se potonja događa razmjerno vrlo rijetko i zato svi spomenuti dermatofiti ne stavljaju posebnu teškoću za diferencijaciju, bar što se tog iznimno rijetkog izgleda njihovih makrokolonija tiče. Uz ove mutacije postoji još jedan fenomen, na koga su ukazali Alexander i Karrenberg, — a tiče se varijacija u izgledu jednog te istog dermatofita, koji se redovito i u stalnom procentualnom omjeru sreću. Radi se o atipiji izgleda površine boje i rasta kulture na posve spontani način i bez ikakvog spoljnog razloga, pri normalnoj temperaturi, na normalnom sastavu podloge i pri istoj koncentraciji iona podloge. Javlja se već u primarnoj kulturi ili istom u subkulturama i to naročito tipično kod *T. interdigitalea*. To su njegove varijacije: maljasta, gipsana i cerebriformna. One su zato važne, jer daju uvelike povod za dvije greške: s jedne strane takva varijacija *T. interdigitalea* može dati povod za postavljanje posebnog speciosa, kako to nalazimo kod *Cremera*, a s druge strane ona se može lako zamijeniti s kojim drugim dermatofitom, u prvome redu sa *T. mentagrophytesom* odnosno njemu srodnim sojem, kako smo to već u uvodu naglasili.

Za ove varijacije *T. interdigitalea* ne postoji nijedan od razloga, kojim bi se dala obrazložiti takva primjena izgleda makrokolonije. Ne postoji ni adaptacija gljive na čovjeka, ni promjena virulence dermatofita usljed krvne pasaže, ni mutacija iza duljeg pasaža gljive s čovjeka na čovjeka, tako značajna kod nekih epidemija mikrosporije u prošlosti. Za takve primarne promjene u makroskopskom izgledu kultura nije nađeno dosad opravdanje i ako postoje pokušaji, da se one obrazlože. Henrici (1947.) svodi shemu degenerativnih varijanata na pojedine prelazne periode u razvoju dermatofita. Prvi takav razvoj predstavlja bi rast kolonija u obliku aeri-

nog micela s konidijama, drugi bi se isticao tvorbom vuneno-pamučnog izgleda, a treći posebnim faviformnim stanjem. Premda autor ističe, da nabrojana stanja razvoja ne moraju ići istim redom, kako je to navedeno, nije se ipak time dirnula suština ovog problema.

S obzirom na sve dosad spomenuto potrebno je pri ocjenjivanju makroskopskog izgleda kolonija na šećernim podlogama voditi brigu, da se iz velike varijacione sposobnosti u pogledu rasta i izgleda makrokolonija ne stvaraju krvi zaključci. Tim nikako nije rečeno, da makroskopski izgled kultura nema diagnostičkog značenja, nego je tim istaknuto samo to, da se taj rast treba kritički procjenjivati.

U vidu ovih maksima proučavali smo naše gradivo, dobijeno sa 282 slučaja kliničke dermatofitije nogu, ruku i nokata, a manjim dijelom i sa inguinalne dermatofitije, epidermotifitije i monilijaze. Iz navedenog gradiva izdvojeni su paraziti u 134 navrata (48,5%). Taj visok broj izdvojenja, a koga daleko premašuje onaj kod Götza, dobiven je u prvome redu dodatku telurita i penicilina podlogama, a u drugom redu velikom broju nasadenih epruveta. Kao podloge smo upotrebljavali Sabouraudov glikozni i maltozni agar, Grütz III., medeni agar, Pollacciev i pepton-agar.

I ako nijesmo u mogućnosti, da se ovdje zadržimo na posebnim obilježjima kliničkih manifestacija dermatofitije ruku i nogu, ipak je potrebno za daljnje razumijevanje izlaganja, da se ima pregled i o kliničkom gradivu, a koje je poslužilo za proučavanje postavljene teme. To se gradivo sastojalo od 149 slučajeva nogu sa i bez regionalnih trihofitida ruku, zatim od 85 slučajeva izoliranih oboljenja ruku i najzad od 38 slučajeva inguinalne dermatofitije odnosno monilijaze i od 8 slučajeva oboljenja nokata te 2 slučaja submamarne monilijaze. Iz navedenih lezija izdvojene su slijedeće gljive:

T. interdigitale	79 sl. (58,9%)
E. floccosum	21 sl. (15,7%)
T. violaceum	8 sl. (5,9%)
T. mentagrophytes	5 sl. (3,7%)
T. granulosum	3 sl. (2,2%)
T. rubrum	2 sl. (1,4%)
T. cerebriforme	1 sl. (0,7%)
Scopulariopsis brevicaulis	1 sl. (0,7%)
Monilia i cryptococcus	14 sl. (14,4%)

S obzirom na kliničku formu i lokalizaciju oboljenja izdvojene su slijedeće gljive:

I. pseudodisidrotična dermatofitija ruku i nogu:

T. interdigitale	38 sl.
T. mentagrophytes	5 sl.
T. violaceum	4 sl.
Candida	2 sl.

II. skvamozno-tilotična dermatofitija nogu i ruku:

T. interdigitale	19 sl.
T. violaceum	4 sl.
T. rubrum	1 sl.

III. intertriginozna interdigitalna dermatofitija:

T. interdigitale	22 sl.
T. granulosum	3 sl.
E. floccosum	5 sl.
pupove gljivice	10 sl.
scopulariopsis brevicaulis	1 sl.

IV. ingvinalna epidermofitija:

E. floccosum	16 sl.
------------------------	--------

V. submamarna moniliaza:

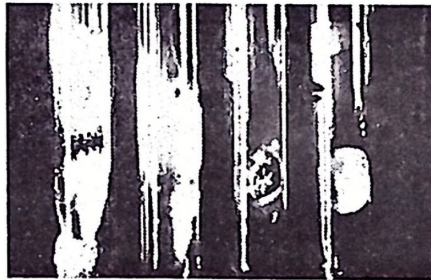
Candida	2 sl.
-------------------	-------

Naš vodeći dermatofit lezija ruku i nogu je kao i svagdje drugdje u Evropi *T. interdigitale*, ali ipak on ne zauzima ono mjesto koje ima u Hrvatskoj (Čajkovac). Vrijedno je nadalje ovdje zabilježiti, da smo po prviput u Bosni izdvojili *T. rubrum*, koji sve više prodire prema istoku Evrope. On uzrokuje skvamozne i tilotične lezije, a nikad disidrotične (Obrtel) i zato je moguće već po izgledu lezije odrediti ili isključiti *T. rubrum* kao uzročnika. Posebno smatramo važnim, da ovdje naročito istaknemo izdvojenje *T. gypseum* i *mentagrophytes* odnosno *T. granulosum* iz pseudodisidrotičkih interdigitalnih promjena nogu i ruku. Da je gore navedenih 8 slučajeva klasificirano kao mikroidni trihofiton, a ne kao gipsani varietet *T. interdigitalea*, možemo navesti kao kriterij, u prvome redu rast kolonija na konzervativnoj podlozi a onda pet uspješnih prenosa na zamorče s jakim inflamatornim promjenama, koje su vezane bile za alopeciju. Najzad smo kod moniliaze i pupovih gljivica uzimali samo one slučajeve kao etiološki uvjetovane, gdje je stalno izdvojena *Candida* ili *torulopsis* i gdje se u nativnom preparatu našla potvrda za gornje kulturelno izdvojenje.

Iz referata na posljednjem kongresu u Zagrebu 1950 proizlazi jasno, da mikroidni trihofitoni (*ctenomyces*) zauzimaju sve to vidnije mjesto u etiologiji oboljenja kose, brade i gole kože i to jednako u Bosni kao i u Hrvatskoj (Čajkovac). Oni izazivaju vrlo burne upalne promjene naročito na folikularnome aparatu. Iz čisto trihofitičkih promjena kose, brade i gole kože izdvojili smo u 138 navrata mikroidne trihofitone, a čije su makrokolonije bile značajne i tipične te kao takve nijesu nikad zadavale teškoća. Od navedenih izdvojenja otpada 101 slučaj na *T. mentagrophytes*, 17 slučajeva na *T.*

granulosum, 10 slučajeva na *T. radiolatum*, 6 slučajeva na *T. lacticolor* i po 2 slučaja na *T. farinulentum* i *niveum*. Ovom broju izdvojenja treba još dodati 8 gore spomenutih slučajeva, gdje je iz digitalnih promjena dobijen *T. mentagrophytes* (5 sl.) i *granulosum* (3 sl.). Prema tome nam je poslužilo gradivo od 146 makrokultura mikroidnih trihofitona kao osnov za komparaciju s kolonijama *T. interdigitalea*.

Rast kolonija na šećernim podlogama *T. mentagrophytesa* ne pretstavlja neke naročite teškoće za identifikaciju, izuzev kad se radi o pojavu polimorfije na nekim subkulturama i to u obliku cerebriformnog nabiranja ili u tvorbi plitkih radijarnih jaraka. To se zbiva na starijim kolonijama, koje su par puta prenošene, a voli da se pokazuje na medenom agaru ili na Pollaccievom. Pa i u takvome slučaju, kad površina biva jako cerebriformno nabrana moguće je uvijek na njoj raspoznati gust porađaj spora i to kako na sredini kolonije tako i na njenoj periferiji. Te žute guste spore značajne su za *T. mentagrophytes*, pošto ih nikada ne nalazimo u



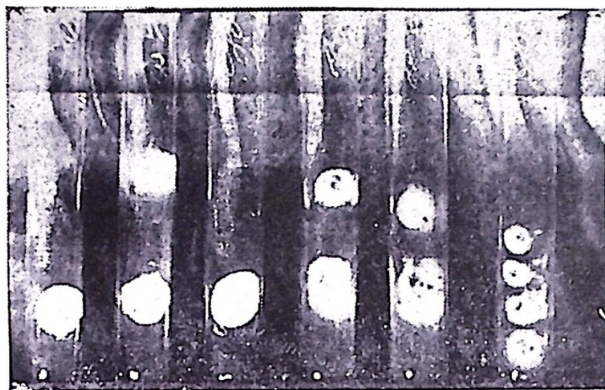
Sl. 1. S lijeva nadesno: 1 *T. gypseum mentagrophytes*; 2 maljasti varijetet *T. interdigitalea* na Sabouraudovom glukoznom agaru; 3 *T. gyps. mentagrophytes* i 4 *T. interdigitalea* na pepton-agaru.

takvoj rasprostranjenosti i takvoj gustoći ni kod bilo kog drugog dermatofita. Zato nam i služe kao odlično sredstvo raspoznavanja prema *T. interdigitaleu*, kadgod ostali kriteriji mikroskopskog izgleda izdađu.

Ipak imade daleko veće diagnostičko značenje rast kolonija *T. mentagrophytesa* na pepton-agaru (Sabouraud, Bruhns, Alexander, Grütz i dr.) naročito prema *T. interdigitaleu* i njegovim varijacijama. Izgleda po svemu da se rastu kolonija *T. mentagrophytesa* na konzervativnoj podlozi nije posvećivala dovoljna pažnja sa strane autora, kako bi se morala s obzirom na njegov značaj. Jer inače se ne bi moglo opravdati i razumjeti, da je tolik broj publikacija objelodanjen o izdvojenju *T. mentagrophytesa* iz interdigitalnih lezija, a da se pri tome nije uzeo u obzir izgled kolonija na pepton-skom agaru ili šta više proveo tako odlučan ishod prenošenja na životinju. Za ilustraciju činjenice, da je konzervativna podloga od neprocjenjive vrijednosti za razlikovanje *T. mentagrophytesa* od *T. interdigitalea*, neka posluži naše iskustvo, da nas ona nije nikad iznevjerila u primarnim kulturama, a niti u subkulturama, koje

nijesu pokazivale znakova parcijalne pleomorfne degeneracije. Izgled takve kolonije dobro je obilježen svojom kraterasto-čvorastom sredinom, koja prelazi u radijarnu bjelkastosivkastu pudrastu zonu, a završava oštrim rubom bez ikakvih zrakastih izdanaka (vidi sliku 1).

Ako je kolonija pri presađivanju na konzervativnoj podlozi pokazivala znakove pleomorfije, onda je njezin izgled varirao u većoj ili manjoj mjeri od spomenutog. U takvim se slučajevima javljali na rubu kolonije zrakasti izdanci, a sredina je postepeno gubila svoj kraterasto-čvorast izgled, a radijarna zona kolonije nestajala je na račun pamučasto-sniježne pločaste zone. Pri punoj degeneraciji kolonija *T. mentagrophytes*a na peptonском agaru dobila je gotovo potpuno identičan izgled s kolonijom *T. interdigitalea* na pepton-agaru, od koga se doista ne može razlikovati, ako se nije pratio prethodni razvoj takve kolonije (vidi sliku 2.). Prema razloženom služi konzervativna podloga kao pouzdan kriterij za razliko-



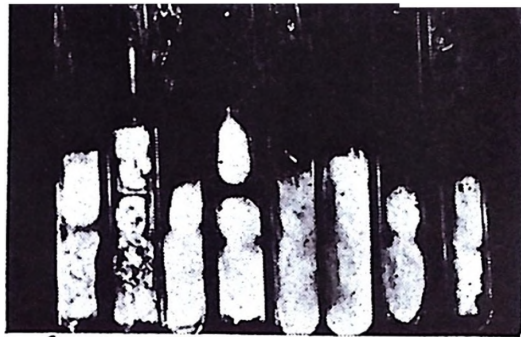
Sl. 2. Z desna na lijevo: 1 tipična kolonija *T. gyps. mentagrophytes*a na pepton-agaru; 2—3 početna pleomorfija, 4—5 izgled kolonije potpuno isti s *T. interdigitaleom* pri punoj degeneraciji; 6 *T. interdigitalea* na pepton-agaru.

vanje između *T. mentagrophytes*a i *T. interdigitalea* uz uvjet, da se na koloniji nije pojavila faza pleomorfne degeneracije. Potonja se nikad ne javlja u primokulturi nego samo na kasnijim subkulturama.

Mnogo rjeđe dolazi u obzir zamjena *T. interdigitalea* s *T. granulosumom*, jer njegove kolonije na šećernim podlogama imaju izgled diska žute boje, čija je površina granulovana, a centar imade umbilikalno izdignuće s po kojim radijarnim žljebićem. No kad bi nas i ova značajna odlika iznevjerila, preostaje za razlikovanje još i rast na konzervativnoj podlozi, a taj je također posve drukčiji od onog kod *T. interdigitalea*. Kolonija imade somotast, žućkasto-smeđkast izgled s udubljenjem u sredini oko kog postoje mali nabori, dok je rub značajno dentikuliran i ovo potonje važi kao neobično značajno za *T. granulosum*. Ne uvijek, ali često sreća se na površini kap bistre žućkaste tečnosti.

Pošto smo istakli sve glavne odlike makroskopskog rasta glavnih pretstavnika među našim mikroidnim trihofitonima, preostaje još da se osvrnemo takođe i na varijante *T. interdigitalea*, a ove daju doista veliku mogućnost međusobne zamjene. Te su varijante razlogom što su u prošlosti izdvojeni po raznim autorima posebni speciji trihofitona, a da svoj opstanak nijesu mogli očuvati pred kriterijama naknadnih mikroloških publikacija, te su kao takvi naknadno pridjeljeni *T. interdigitaleu*. To vrijedi za *T. gypseum* var. B i C Hodges, za var. Takahashi, za *E. niveum* i *gypseum* Mac Carthy, za *T. pedis* Ota, a vjerojatno i za *E. flavum* Szathmary, *E. fenestratum* i *E. fulvum* Berde.

T. interdigitale sa svojom maljastom, gipsanom i cerebriformnom varijantom, a koje nijesu uslovljene nikakvim posebnim faktorima podloge ili okoline, doista daje mogućnost zamjene s kojim od članova grupe mikroidnih trihofitona, jer je izgled makrokulture



Sl. 3. S lijeva na desno: 1—2 Cerebriformni; 3—6 maljasti; 7—8 gipsani varijetet *T. interdigitalea*.

vrlo sličan a pri površnom promatranju gotovo identičan (vidi sliku 3.). Maljasta odnosno sniježna varijanta može se lako zamjeniti s *T. niveumom*, koji je kod nas rijedak. Pri boljem promatranju postoje ipak razlike u izgledu makrokolonije. Kod maljaste varijante su spore nejednako razasute po površini, one su mnogo rjeđe rasprostranjene i to uglavnom po sredini, koja time dobiva žućkast ton. Naprotiv *T. mentagrophytes* imade spore gušće i one su podjednako rasprostranjene po svoj plohi kolonije a osobito po rubu. Gipsani varijetet liči veoma bilo *T. mentagrophytesu* bilo *T. granulorumu* i stoga nije čudo, da se najviše zamjenjuje. U ovaj varijetet moramo danas pribrojiti takođe i posebne specijese prošlosti, koji nisu mogli očuvati svoju zasebnu poziciju: *T. gypseum* Mac Carthy, *T. gypseum* 2 i 3 Ota, *T. gypseum* Kambayashi i žućkasti species *Cremera* iz Amsterdama. Premda je sličnost s mikroidnim trihofitonima velika, ipak se ovaj varijetet može razlikovati po svome zasebnom rastu na maltoznom i glikoznom agaru. Na maltoznoj podlozi nikad ne izostaje žućkast centar kolonije, a često je oko sredine

ujedno izražen prsten spora. Obratno ovome su spore na glikoznom agaru porazbacane po periferiji kolonije, dok je na sredini vrlo malo ili nikako spora. Koliko je ovaj izgled na šećernim podlogama pouzdan, navodimo zapažanja, da je samo u 3 navrata izgled makrokulture iznevjerio i to kod gipsane varijante, koja se nalazila u početnoj pleomorfnoj degeneraciji.

Još u jačoj mjeri otkaače izgled varijanti *T. interdigitalea* na konzervativnoj podlozi. Na njoj raste gljiva u obliku somotaste oštro omeđene žučkastosmedkaste ploče, koja ima u sredini udubljenje ili malju u vidu dugmenceta, dok su spore vrlo rijetko posijane po površini. To je posve drukčiji izgled kolonije od onoga, koji se vidi kod *T. mentagrophytesa*. Kod zadnje spomenutog se nalazi u sredini kolonije kraterasta tvorevina, od nje idu ka periferiji radijarni jarci, dok oštra ivica završava bez zrakastih izdanaka.

Cerebriformni varietet *T. interdigitalea* je najređi i on u suštini ne daje mnogo povoda za zamjenu s *T. mentagrophytesom*, jer su na zavijucima površine posijane žute spore. Ostale i vrlo rijetke varijante *T. interdigitalea* nemaju veliku praktičnu važnost. To vrijedi kako za akuminirani tip, tako i za onaj što liči radioplicitatumu i *lacticoloru* (Ota, Karrenberg), nadalje i za crveni granulovavni varietet Pecka, a čije osobine govore, da bi se mogao identficirati sa *T. gypseum granulosumom* Kambayashi, Fujii i Taniguchi. Povrh svih ovih postoji i ružičast varietet Ota i *Kawatsurea* (1933), za koga Ota posebno ističe, da se ne smije zamjenjivati s *T. persicolorom*, pošto nije patogen za životinju. Prema svemu mogao bi se zadnje spomenuti varietet pribrojiti *T. rubrumu*.

Iz dosad spomenutog izlaganja može se lako razabrati, da izgled makrokulture *T. interdigitalea* nije ne samo isti s izgledom *T. mentagrophytesa* i njegovih satelita, nego se pri detaljnijem promatranju on uvelike od njih razlikuje na specijalnim šećernim podlogama. U koliko postoje sličnosti, one su prividne, a kriteriji za razlikovanje izraženi su ovim izgledom: 1. žutom sredinom kolonije s rijetkim rasporedom spora i oko toga koncentrički prsten žutih spora na maltoznoj podlozi, 2. razasutim sporama po periferiji kolonije na glikozi, 3. somotastim žučkastim izgledom kolonije na pepton agaru. Na temelju ovih makroskopskih kriterija može se gipsani varietet odvojiti od *T. mentagrophytesa* u primokulturama i onih subkultura, gdje nije nastupila pleomorfna degeneracija. Nastupi li zadnje spomenuta i djelomično, onda se izgled kolonije mijenja ne samo na šećernim, nego i na konzervativnim podlogama, pa se razlike gube i zamjena je s mikroidnim trihofitonima lako moguća.

Makroskopskom smo izgledu *T. interdigitalea* posvetili više pažnje s razloga, što o njem nije vođena u stručnoj literaturi dovoljna pažnja, premda je to najlakši i najjednostavniji način, kako se i mimo životinjskog eksperimenta može ustanoviti mikološka diagnoza. No osim izgleda makrokolonija postoje i drugi kriteriji za odvajanje ovog trihofitona od mikroidnih, koji su dijelom pouzdani, a dijelom nepouzdana. U novije je vrijeme Götz (1953) iznio metodu

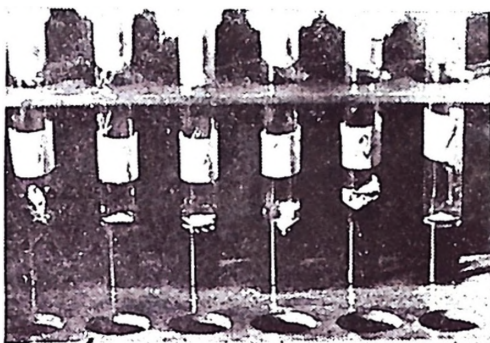
rasta na 10% peptonskoj vodi kao diferencijalno sredstvo za odvajanje pojedinih dermatofita međusobno.

Slično metodi pupovih gljivica Götz je iskoristio i kod dermatofita vrst rasta kao diferencijalno sredstvo između pojedinog speciosa. Jedni dermatofiti rastu na površini te tekuće podloge, drugi opet rastu na dnu, a neki nakon površnog rasta također tonu. Po Götzovim podacima plivaju na površini peptonske vode kolonije *T. mentagrophytes*, *T. granulosa*, *T. rosacea* i *A. Quinckeana* protivno kolonijama *T. rubrum*, *T. Schönleina* i *T. faviforme album*, koje tonu na dno epruvete. Kolonije *M. depauperata* dijelom plivaju na površini, a dijelom tonu na dno, dok *M. audouini* raste submerzalno. *T. interdigitale* bi imao tu osobinu, da raste ne samo brzo, nego da kultura gljive prelazi u priličnoj širini s površine vode na zid epruvete, te da tvori na hrptu kolonije žućkast pigment. Obratno ovome *T. mentagrophytes* raste polako i ako također na površini vode, ali kolonija ne prelazi na zid epruvete, nego ostaje omeđena na površinu. Osim toga se na donjoj strani kolonije stvaraju čvoraste izbočine s nešto crvenkastog pigmenta. Po zadnje spomenutim odlikama bila bi omogućena diferencijacija između spomenuta dva dermatofita. Odlike rasta važe samo za primarne kulture, a ne za subkulture, kod kojih se obilježja gube. Kolonije peptonske vode rastu pri sobnoj temperaturi, a rezultati se evidentiraju iza 3 dana ili iznimno nešto kasnije.

Naša zapažanja u pogledu rasta na peptonskoj vodi nijesu doduše brojna, jer za vrijeme obrade gradiva nijesmo raspolagali dovoljnim brojem svježih izdvojenih sojeva, a koji jedino kao takvi dolaze u obzir za proučavanje. U svemu smo raspolagali s 14 kolonija *T. interdigitalea*, s 8 kolonija *T. mentagrophytes* i s 3 kolonije *T. granulosa*. Ipak nam se po dobivenim rezultatima čini, da i ovaj ograničen broj gradiva može biti mjerodavan i zato smo se odlučili, da rezultate publikujemo. Ustanovljeno je, da kolonije *T. interdigitalea*, *T. mentagrophytes* i *T. granulosa* rastu na površini i ne tonu na dno. Ostala svojstva, što ih Götz spominje, nismo mogli potvrditi. S jedne strane nije se pokazala bitna razlika u rastu kolonija *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytes*, a ni stvaranje kvrgastih izbočina na donjoj strani kolonije nije specifično za *T. mentagrophytes*, pošto smo to isto zapažali i kod *T. interdigitalea*. Isto to važi i za pigment na hrptu kolonije, jer nema razlike u pigmentu između *T. mentagrophytes* i *T. interdigitalea*. U oba slučaja je kod nas pigment žućkast. Konačno nije zapažena razlika u pogledu prelaza kolonija na zid epruvete, jer je taj pojav bivao zapažen i kod *T. mentagrophytes*, premda u manjoj mjeri. Neke kolonije, i to bez razlike na specios, imaju veću sklonost prijanjanja uz zid epruvete a neke opet manju, pri čemu nijesmo mogli ustanoviti, koji faktori imaju pri tome odlučnu riječ (vidi sliku 4.).

Stoga zaključujemo, da rast kolonija na 10% peptonskoj vodi ne može biti mjerilo za diferencijaciju *T. interdigitalea* od *T. mentagrophytes*.

Svojevremeno je Bidault (1930) publikovao rad u kome se navodi da bac. coli dodan kulturi *T. interdigitalea* uvelike sprečava njegov rast. Premda se pH podloge prisustvom bacila mijenja od 5,7 na 8,2, nije ta promjena po Bidaultu uzrokom za kočenje rasta dermatofita, nego su po srijedi neki drugi faktori. I prije Bidaulta slične su eksperimente izvršili Chambers i Weidman (1928) s bac. subtilisom, koji je takođe kočio rast *T. interdigitalea* i nekih drugih dermatofita. Po Bidaultu bi *T. mentagrophytes* bio daleko manje osjetljiv na prisustvo bac. coli-a u podlozi, nego li je to slučaj s *T. interdigitaleom*, pa bi ta činjenica mogla poslužiti kao sretstvo za međusobno odvajanje tih dermatofita. S obzirom na navedeno pokušali smo provjeriti, da li ova metoda dolazi u obzir kao kriterij, pa smo se poslužili maltoznim i glikoznim agarom, koji je bio uz dotični species dermatofita nasađen i kulturom bac. coli-a. Dostojno smo uvidjeli, da doista prisustvo bacila koči rast i *T. mentagrophytesa* i *granulosuma* kao i *T. interdigitalea*, ali da ne postoji bitna



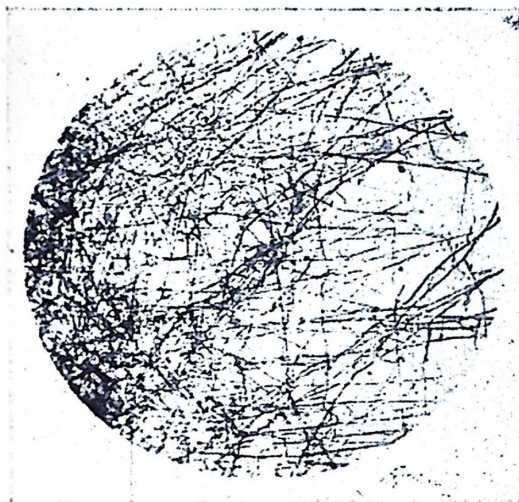
Sl. 4. Kolonije na 10% pepton-vodi: br. 6—4: *T. interdigitale*; br. 3—1: *T. gypseum mentagrophytes*.

razlika u zastoju rasta između tih species. Stoga ova metoda ne može da posluži za kriterij u diferencijaciji spomenutih sojeva.

Jedan od brojnih drugih kvaliteta svakog dermatofita sadržan je u brzini, kojom pojedini species raste na umjetnim podlogama. Za *T. interdigitale* je poznato, da mnogo brže raste na šećernim podlogama nego li *T. mentagrophytes*, a taj se rast daje i prostim oko zapaziti iza nekoliko dana, kako je nasađen materijal na podlogu. Promatrati se može i u mikrokulturi rast filamenata i točno ga izmjeriti u vremenskoj jedinici, ali se ne može dugo promatrati, jer filamenti brzo rastu i prelaze granice polja. Iz tog razloga za određivanje brzine rasta dolaze u obzir one podloge, koje inhibiraju rast dermatofita. Već su odavno u upotrebi inhibitorne supstance, koje se obično dodaju podlogama za izdvajanje dermatofita sa svrhom, da ometu razvoj piogene flore odnosno pljesni. U tom služe dobro inhibitorne supstance, koje mijenjaju koncentraciju iona u samoj (Farley 1920). Götz je nedavno u tu svrhu preporučio standartnu podlogu, koja se sastoji iz Grützovog agara III. s dodatkom cin-

kova sulfata i natrijeve lužine. Tim se postizava znatna promjena u koncentraciji iona podloge, a to ima za posljedicu kočenje efektivnog rasta filamenata, što se najbolje može promatrati u mikrokulturi. Zato je Götz i nazvao tu podlogu agarom za kočenje (Hemmagar). Priprema se tako, da se otopini 6% natrijevog hidroksida u količini od 9 ccm doda 1 ccm 1% rastopine cinkovog sulfata. To je standartna otopina, od koje se po 0,1 ccm dodaje na svakih 5 ccm Grützovog agara III., da bi se dobila pH 8,7 u podlozi.

Na takvoj podlozi promatrali smo upoređan rast *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytesa* i to poslije 4 do 6 dana rasta u mikrokulturi na predmetnom staklu po metodi Rivalier-Seydela (1932). Na osnovu ukupnog broja od 43 mikrokulture, moglo se ustanoviti da ne postoje kakve znatnije diferencije u kočenju rasta pojedinog od gore spomenutih dermatofita, ali su zato diferencije između *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytesa* znatne. Rast micela



Sl. 5. Rast *T. interdigitalea* na Götzovom agaru za kočenje rasta: 200—300 mikrona za 5—6 dana.

na tom agaru za kočenje iznosio je za prvih 4 do 6 dana kod *T. interdigitalea* 200—300 a za *T. mentagrophytes* 20—30 mikrona. To znači, da prvi raste deset puta brže od potonjeg (vidi sliku 5 i 6).

Po tome slijedi, da se pomoću agara za kočenje rasta, kako ga je Götz predložio, može sa sigurnošću odvojiti *T. interdigitale* od mikroidnih trihofitona, jer prvi species raste daleko brže od posljednjeg. Dosad važi općenito mnijenje, da animalni ili zoofilni dermatofiti pokazuju na umjetnim podlogama daleko brži rast nego li humani ili antropofilni sojevi. Conant a s njim i mnogi drugi autori zastupaju tezu, da je *T. interdigitale* u stvari degenerativni soj *T. mentagrophytesa*, koji je adaptiran na poseban čovječji teren. Ako uočimo ono što smo malo prije spomenuli u pogledu brzine

rasta *T. interdigitalea*, onda se on ponaša kao animalni, a ne kao humani soj.

Postoji uz sve dosad spomenute načine za raspoznavanje i odvajanje *T. interdigitalea* od ostalih njemu srodnih vrsta još jedan, a taj u svojoj suštini nije jednostavan, jer zahtijeva dosta vremena i strpljivosti. Može se upotrijebiti tek onda, kad treba popuniti druge nedovoljne kriterije. To je spajanje ili fuzija filamenata, promatrana u mikrokulturi, a nju su izradili Davidson, Dowding i Buller (1932.) na zapažanjima i iskustvima, stečenim sa sojevima *M. audouinia*, *M. lanosuma* i *T. gypseum asteroidesa*. Na osnovu tih proučavanja došli su navedeni autori do spoznaje, da spajanje filamenata nastaje samo između dva dermatofita istog roda, odnosno da se filamenta razolikih specija ne spajaju.

Ustanoviti spajanje filamenta nije lak posao. Treba razlikovati spajanje od jednostavnog kontakta između dva filamenta, a



Sl. 6. Rast *T. gypseum mentagrophytes* na Götzovom agaru za kočenje
Rasta: 20—30 mikrona za 5—6 dana.

koji se može vidjeti gotovo u svakoj mikrokulturi. Nadalje je od potrebe dijeliti vegetativne fuzije od seksualnih, jer su posve drugog karaktera. Zadnje spomenute fuzije ne dolaze kod dermatofita. Postoji nadalje i nekoliko načina, kako do fuzije dolazi. Na starim podlogama može se vidjeti kako se vrhovi dvaju filamenata međusobno približavaju. Pojav gdje mladi filamenat indukcijom izaziva na duljinu na starom filamentu pojavu lateralnog izdanka nazvao je Burgev (1924) telemorfozom. Pri tom se oba filamenta međusobno sve to više približavaju dok konačno ne dođe do samog spajanja. Pri tome oba filamenta izmijene svoj protoplazmatski sadržaj. Cijelo to zbivanje je samo vegetativnog karaktera, a ne seksualnog, gdje jedan izdanak na filamentu zabaci unazad kukicu (*boucle* ou *crampon*), kako je to slučaj kod *pyrenomyceta* i *hymenomyceta*, a nikad ne kod dermatofita.

Buller je prvi iskoristio spomenuti fenomene za praktične svrhe, i ako ga je zapazio prije njega Reinhard. Iskustvo je pokazalo, da fuzije filamenata nastaju samo na micelu iste vrste, odnosno između dvaju talusa istog dermatofitskog speciosa. Bulleru i njegovim saradnicima nije uspjelo da ustanove spajanje između *M. audouinia* i *M. lanosuma*, kao ni između *T. gypseum asteroidesa*, *granulosuma* i *T. interdigitalea*. Brumpton naprotiv posebno naglašava da mu je uspjelo utvrditi fuziju između *T. mentagrophytesa* i *T. interdigitalea*, a to mu je dalo oslonac, da identificira oba speciosa u jedan i to kod *C. mentagrophytes*. Potrebno je ovdje još primijetiti da se fenomen spajanja ne ograničava samo na svježije kolonije ili sojeve, nego se može prema navedenim autorima konstatovati i na maljastim.

Spajanje filamenata kod dermatofita nije baš tako često, kako bismo očekivali (Langeron). Cismeros je na primjer zapazio taj fenomen u seriji od 47 raznih speciosa samo kod 7. U jednom se danu mogu u jednoj kulturi zapaziti po 8 do 10 fuzija, a katkad samo po jedna ili dvije.

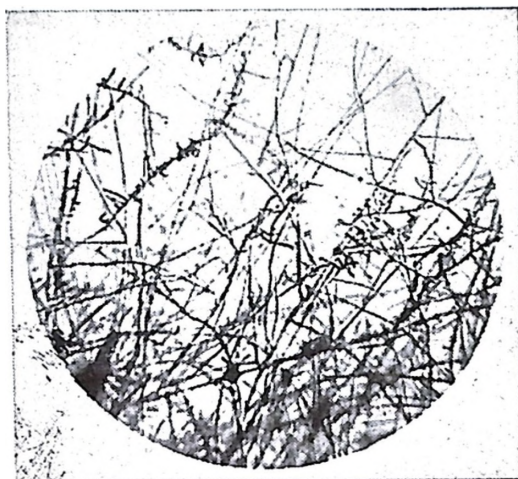
S obzirom na navedeni nalaz Brumptona odnosno Davidsona i saradnika, a koji su kontradiktorni u pogledu spajanja filamenata, odlučili smo se da to ponovno preispitamo na svome gradivu u nizu od 35 mikrokolonija *T. interdigitalea* i *mentagrophytesa* služeći se tehnikom Rivalier-Seydela. Međutim nismo uspjeli da zapazimo ni u jednoj mikrokulturi spajanje filamenata između *T. interdigitalea* i *mentagrophytesa*, dok su uporedne kontrole na mikrokolonijama istog speciosa tu fuziju prije ili kasnije pokazale.

Langeron doduše ne pridaje veliku važnost ovom fenomenu, a i Cismeros u svom rezimeu veli, da se pozitivni rezultati mogu pozitivno upotrijebiti za identifikaciju dermatofita, dok se negativnim ne može pripisati apsolutna važnost. Na temelju naših rezultata smatramo da je takav sud malo preoštari i da dokaz fuzije filamenata u spornim pitanjima, gdje se radi o striktnoj identifikaciji gljive, govori za identitet odnosno izostajanje fuzije govori proti identitetu. Taj fenomen može služiti kao dokaz da *T. interdigitalea* nije mikroidni trihofiton. Svakako je on pouzdaniji od nalaza u mikrokulturi kod *T. interdigitalea*, gdje su reproduktivni organi srazmjerno vrlo oskudni, a da bismo ih mogli iskoristiti u dijagnostičke svrhe.

Ti reproduktivni organi ne razlikuju se od onih kod mikroidnih trihofitona i to bez obzira da li potječu sa vještačkih ili prirodnih podloga. To su dulja ili kraća vijugava vlakna, zatim lateralne i grozdaste aleurospore okruglog i ovalnog oblika, a u daleko manjoj mjeri uvojciji i vretena, koja se oblikom razlikuju od onih kod mikrosporida i epidermofitona. Makrokonidije se ne sreću kod *T. interdigitalea* često, a one vole peptonizirane podloge. Mi smo ih relativno najčešće sretali kod gipsanog varieteta, a nikad ili iznimno kod cerebriformnog ili maljastog. Slično to vrijedi i za uvojke, koji se pojavljuju u recipročnom odnosu prema makrokonidijama. Gdje su jače zastupani uvojciji, ondje se nalaze iznimno makro-

konidije i obratno. Također smo mogli konstatovati da uvojci vole kosi Grützov agar.

Činjenica da se kod *T. interdigitalea* ne mogu naći nodularni organi, može se ta okolnost upotrijebiti diferencijalno prema *T. lacticoloru*, gdje takva zamjena može doći u obzir. Slično premda u manjoj mjeri vrijedi i za *T. granulatum*. No kako je od svih varieteta *T. interdigitalea* najčešći onaj maljasti, a on predstavlja najdublju degradaciju ovog speciosa, to se ne mogu ni očekivati kompletniji reproduktivni organi u mikrokulturama. Potonje su u najvećem postotku vrlo oskudne i ne mogu biti značajne (vidi sliku 7 i 8). Dovoljno je s tim u vezi ovdje upozoriti na kontraverzije, koje su nastale baš zbog toga, što Kaufmann-Wolfova nije pri opisu svoje gljive spomenula makrokonidije, koje je Priestley naveo kod *T. interdigitalea*. Ako imamo to na umu, biće nam razumljivo,



Sl. 7. Najčešća slika mikrokulture *T. interdigitalea*.

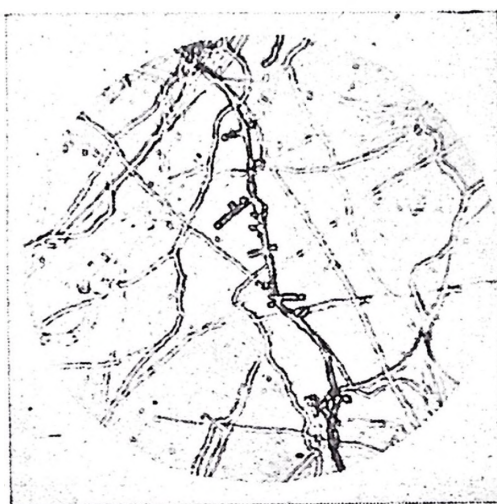
zašto se nalazom u mikrokulturi ne da odvojiti *T. interdigitale* od mikroidnih trihofitona, napose ne od *T. mentagrophytesa*.

Preostaje još pitanje, da li može biti mjerodavan za odvajanje *T. interdigitalea* od *T. mentagrophytesa* odnos njegov prema folikularnom aparatu i dlaci i da li negativan rezultat prenosa na zamorče ostaje i dalje netaknut. Oba su momenta bila presudna u prošlosti i ona su bila temeljnim stupom njegove samostalnosti kao speciosa. Tim svojstvima je *T. interdigitale* izdvojen iz skupine mikroidnih trihofitona i ujedno dodjeljen rodu epidermofitona, a s kojima on nema nikakve botaničke veze ni srodnosti.

Specifičnost lezija na čovjeka kao mjerilo za pojedinu vrstu dermatofita prestao je biti kriterijem za ocjenjivanje, a tome je mnogo doprinio Milošević. Disidrotično-ekcematoidne promjene ruku i nogu doduše su dosta značajne za *T. interdigitale*, ali one mogu isto tako nastati i drugim uzrocima mikrobielne i amikrobielne naravi. Tako isto možemo kod disidroziformnih lezija isključiti *T. ru-*

brum kao etiloški faktor, ali skvamozne promjene, koje on izaziva, nijesu samo za nj specifične. Isto tako se može iz interdigitalnih lezija, koje su značajne za *T. interdigitale*, izdvojiti *T. mentagrophytes*, kako smo to mi u nekoliko navrata našli. Prema tome ne postoji ni specifična lokalizacija promjena, koja bi bila značajna za pojedinog dermatofita.

Jedinu iznimku čini u tome lokalizacija dermatofitskog oblijevanja u kosi, odnosno preciznije rečeno, odnos njegov prema dlaci. Do danas nema pouzdanog slučaja, objelodanjenog u literaturi, gdje bi se iz lezija u kosi izdvojio *T. interdigitale*. Za *E. floccosum* postoji slučaj Maškilejsona i Segal-Sigalove, kod koga su nađene promjene na kapilaciju s invazijom dlake u endotriks formi. To jedini takav slučaj i taj nije bez zamjerke. Da *T. rubrum* može izazvati promjene u kosi te da je u mogućnosti da invadira dlaku, o tome



Sl. 8. Aleurospore *T. interdigitalea* u mikrokulturi.

danas više nema sumnje. Lezije na kapiliciumu opisali su Katoh i Ota, Takeya, Harris i Lewis, a i Zündel je objelodanio slučaj duboke trihofitije na bradi, izazvane *T. rubrum*om. Kod zamočeta je položaj parazita dijelom ektotrihalan (Obrtel) a dijelom endotrihalan (Morihawa, Ota, Takeya). Isto to vrijedi i za satelite kao što je to *T. coccineum* var. *III Fujii*. Prema tome ne može više postojati sumnja da *T. rubrum* doista invadira dlaku samo je još nerješeno pitanje, da li to vrijedi za sve njegove varietete ili samo za neke.

Tek u najnovije vrijeme postoji i za *T. interdigitale* podatak Mieschera, Fischera i Walka (1953.) o izdvojenju sa banalnog folikulitida kože jedne žene. Tu je ujedno i histološki utvrđen peripilarni smještaj artrospora u lancu, o čem dosad nije bilo nikad spomena kod *T. interdigitalea*. Ma kako god bio protumačen ovaj zanimljiv slučaj, bilo stečenom adaptacijom gljive ili na koji drugi

način, on ne pobija stvarno negativno ponašanje *T. interdigitalea* prema čovječijoj dlaci.

Nije ostala netaknuta ni stara maksima Sabourauda, a koje uporno brani i Rivalier, — da se dermatofiti mogu klasifikovati prema tome da li izazivlju ili ne inflamatorne promjene na zamorčetu. U svom radu o *T. rubrum* zauzeli su Ota i Huans (1932.) stanovište, da eksperiment izvršen na životinji nije odlučujući za klasifikaciju dermatofita. Što se tiče *T. interdigitalea* i ocjene eksperimentalnih rezultata na zamorčetu treba uvijek imati na umu dvije okolnosti. Prvo sigurnost da se doista radi u danom slučaju o *T. interdigitalea* a ne o *T. mentagrophytes*, a drugo, treba uvažiti kao pozitivan rezultat prenosa samo one promjene, koje se ističu doista inflamatornim obilježjima. Ne može se smatrati kao uspio prenos na životinju, ako su dobivene promjene aflemazične naravi, omeđene jedino na pojavu ljusaka u području cijepljenja gljive a bez ispadanja dlake. Sam nalaz gljive u ljuskicama ne znači još pozitivitet prenosa. Da se u takom slučaju radi o saprofitizmu dovoljno jasno govori činjenica, da ljuštenje nestaje spontano za 8 do 10 dana. Prisustvo gljivičnih elemenata u rožnatom sloju ne znači uvijek stanje parazitizma, pošto postoje primjeri gdje se i kod čovjeka nalaze povremeno u ljuskicama gljivični elementi, a da ne dolazi do pojave bolesti. Kao primjer možemo navesti iskustvo da se kod izvjesnog broja liječenih bolesnika od favusa mogu konstatovati u nativnom preparatu ljuskica s kose spore, a da ne nastaje ponovno recidiv oboljenja.

Zato treba aflegmazičkim promjenama u eksperimentu na zamorčetu suprotstaviti prave inflamatorne promjene sa crvenilom, infiltracijom, krustama, folikularnim gnojenjem, invazijom i opadanjem dlake te tvorbom alopecičnih žarišta. Takve promjene izazivlju u prvom redu mikroidni trihofitoni, izuzev *T. eriotrephon* i *T. persicolor*, kod kojih se na inokulacionom mjestu javlja eritem i ljuštenje ali s invazijom dlaka.

Ako imamo pred očima ove inflamatorne pojave u eksperimentu te ako ih uporedimo sa spomenutim aflegmazičkim, gdje postoji samo ljuštenje s nalazom gljive u ljuskicama, ali ne u dlaci, onda će nam biti razumljivi negativni rezultati životinjskog eksperimenta brojnih autora počevši od Sabourauda do Alexandra, Kellera, Grift-Ilkina, Mieschera i drugih. Sam Ota navodi za svoj *T. pedis* (*T. interdigitale*) da se vrlo teško prenosi na zamorče, a ako prenos i uspije, položaj je gljive prema dlaci ektotrihalan. I u spomenutom Miescherovom slučaju, gdje je utvrđen peripilarni smještaj gljivičnih elemenata, nije uspio prenos na zamorče. Negativnim eksperimentalnim rezultatima u literaturi mogu se suprotstaviti tek pojedini pozitivni slučajevi, od kojih bi se mogao uzeti kao primjer onaj Epsteinov (1932). On je putem perkutnog cjepljenja izazvao superficijalne i duboke upalne promjene na zamorčetu, pri čemu je dlaka bila zahvaćena na sličan način kao kod mikroidnog trihofitona. Kao drugi primjer navodimo Maškilejsona (1934), koji je u eksperimentu dobio interdigitalnu upalu, superficijane promjene

s invazijom dlake i to djelomično kao endotriks, a djelomično kao kod mikroidnog trihofitona.

Ovakvi slučajevi ne mogu se drukčije protumačiti osim zamjenom *T. interdigitalea* s *T. mentagrophytesom*, a toj zamjeni dakako pogoduje unitarističko naziranje o posvemašnjem identitetu oba dermatofita. Ako dakle identifikujemo *T. interdigitale* s *T. mentagrophytesom*, onda nam eksperimenat na životinji daje posve oprečne rezultate, počevši od neupalnih lezija sa neznatnim ljuštenjem, a bez opadanja dlake, do lezija jako inflamatornih i infiltratom, gnojenjem, invazijom i opadanjem dlake. U takvom slučaju može se doista s pravom zaključiti da rezultati eksperimenta nijesu važni za pojedini species.

Do navedenog zaključka došli smo svojevremeno na osnovu od 12 prenosa *T. interdigitalea* i *mentagrophytesa* na zamorčad, služeći se perkutanom tehnikom Blocha i Rivaliera. Ni u jednom slučaju nije mogao biti zapažen na zamorčetu eritem kože, niti je mogla biti dokazana invazija dlake, premd su pronađene u nativnom preparatu ljuskica spore. Obratno ovim rezultatima prenos *T. mentagrophytesa* izazvao je na zamorčetu uvijek jake infiltrirane upalne promjene kože i dlake s konsekutivnom alopecijom. Zato zaključujemo da negativan rezultat eksperimentalnog prenošenja *T. interdigitalea* na zamorče ima isto ono značenje, što ga je stara škola medicinskih mikologa istakla pred više decenija kao najsigurnije sretstvo za odvajanje od mikroidnih trihofitona.

Na osnovu izloženog gradiva proizlazi da se *T. interdigitale* mora strogo odvajati od *T. mentagrophytesa* i njemu srodnih speciesa. Kriteriji za tu njegovu samostalnost jesu sljedeća: 1. makroskopski rast kolonija na glikoznom, maltoznom i pepton agaru, 2. brzina rasta makrokolonija na vještačkim podlogama kao i na agaru za kočenje rasta po Götzu, 3. izostajanje fuzije filamenata s mikroidnim trihofitonima a osobito s *T. mentagrophytesom*, 4. negativan afinitet prema dlaci u lezijama na čovjeku 5. neuspjao prenos na zamorče. Rast kolonija na 10% vodenom peptonu, kočenje rasta kolonija u prisustvu *bac. coli* kao ni nalaz u mikrokulturi ne mogu služiti kao kriterij za diferencijaciju između *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytesa*. Prema navedenim osebina, *T. interdigitale* je zaseban species i nema razloga da se identifikuje s *T. mentagrophytesom*.

J. Flegler

ODNOS T. INTERDIGITALEA PREMA T. MENTAGROPHYTESU

Pojednostavljenje sistematike dermatofita donijelo je koristi i olakšanja na području medicinske mikologije. Stvaranje posebnih speciesa na temelju samo makroskopskog izgleda kolonija spada u prošlost s obzirom na faktore, koji utječu na nj. Nije opravdana ni druga skrajnost, da se pojedini speciesi spajaju isključivo na temelju botaničkih kriterija. Jedan od takvih slučajeva čini i iden-

tifikacija *T. interdigitalea* sa *T. mentagrophytesom* ili *T. granulorum*.

Svrha je ovom radu pitanje, da li se spomenuto stapanje može provesti s obzirom na recentne publikacije ili ne. Kao kriteriji za ferencijaciju dolazi u obzir slijedeće: 1. izgled kolonija na šećernim i konzervativnim podlogama, 2. brzina rasta na umjetnim podlogama, a napose na Götzovom agaru za kočenje rasta (Hemmagar), 3. fenomen fuzije filamenata po Davidsonu i Bulleru te 4. odnos gljive prema dlaci u parazitarnom životu na čovjeka i rezultat prenosa na zamorče.

Povod temi dalo je iskustvo, stečeno na našem gradivu, da je izgled makrokolonija, a koje su izdvojene s dermatofitičkih promjena nogu i ruku, bio posve drugi od onih, koje su izdvojene s trihofitičkih na goloj koži. Proučeno gradivo sastojalo se od 282 slučaja oboljenja nogu sa i bez regionarnih fitida ruku od toga 85 izolovanih slučajeva oboljenja ruku, 38 slučajeva ingvinalne dermato- i epidermofitije kao i monilijaze, 8 slučajeva oboljenja nokata i dva slučaja submamarne monilijaze. Iz navedenog su gradiva izdvojene 134 kulture (48,1%) i to ovih gljiva: *T. interdigitale* 79 sl. (58,9%), *E. floccosum* 21 sl. (15,7%), *T. violaceum* 8 sl. (5,9%), *T. mentagrophytes* 5 sl. (3,7%), *T. granulorum* 3 sl. (2,2%), *T. rubrum* 2 sl. (1,4%), *T. cerebriforme* 1 sl. (0,7%), *scopulariopsis brevicaulis* 1 sl. (0,7%), *candida* i *torulopsis* 14 sl. (14,4%).

Vodeći dermatofit lezija ekstremiteta, a osobito nogu, jest *T. interdigitale*, a po prviput je iza rata izdvojen *T. rubrum* na području Bosne i Hercegovine. Posebno se ističu izdvojenja *T. mentagrophytesa* i *granulosuma* u 8 slučajeva iz dermatofitskih promjena nogu, a ta su izdvojenja provjerena dijelom prenosom na zamorče, dijelom izgledom kolonija na pepton agaru.

Kao usporedba kolonija *T. interdigitalea* služilo je gradivo od 146 kultura mikroidnih trihofitona, koje kulture nijesu zadavale posebnih teškoća identifikaciji. Posebno makroskopski izgled kolonije *T. mentagrophytesa* na pepton-agaru nikada nije ostavljao na stranu cjedilu, izuzev slučaj, kad su već na koloniji nastupili znaci pleomorfije. Tada se gubio značajan karakterasto-čvorast izgled kolonije na pepton-agaru i bivao zamijenjen pamučno-sniježnom pločom, koja je vrlo ličila na koloniju *T. interdigitalea* na konzervativnoj podlozi.

T. interdigitale sa svojim varijantama u makrokulturi: maljastom, gipsanom i cerebriformnom daje velike mogućnosti zamjene sa mikroidnim trihofitonima. Tako sniježno-kadifasta varijanta može biti lako zamijenjena *T. niveumom*, a od koga se razlikuje žućkastim centrom na šećernim podlogama. Gipsani varijetet jako liči *T. gypseum mentagrophytesu*. Od njega se razlikuje također žućkastom sredinom kolonije i izraženim prstenom žućkastih spora oko centra na maltoznom agaru, dok su na glikoznom agaru te spore raspoređene mnogo ređe i to na periferiji kolonije. Posebno je markantan izgled *T. interdigitalea* na pepton-agaru, gdje raste kao sametasta oštro omeđena, žućkasto smeđkasta ploča, koja u

sredini imade udubinu ili malu maljastu pukljicu. Konačno se izgled cerebriformnog varieteta ističe time, da su na zavijucima površine posijane žućkaste spore dajući mu tako poseban ton. Ove spomenute kvalitete makroskopskog izgleda kolonija su tako značajne, da doista mogu poslužiti za razlikovanje *T. interdigitalea* od *mentagrophytesa*.

Rast kolonija na 10% peptonskoj vodi, kako je opisan po Götzu za diferenciranje *T. interdigitalea* od *T. mentagrophytesa*, nije mogao biti potvrđen na našem gradivu, a koje se sastojalo iz 14 kolonija *T. interdigitalea*, 8 kolonija *T. mentagrophytesa* i 3 kolonije *T. granulosuma*. Svi navedeni speciji rastu na površini peptonske vode i nijedan ne tone na dno. Međutim nije ustanovljeno prijanjanje uz zid epruvete samo kolonija *T. interdigitalea*, nego i *T. mentagrophytesa*. Nadalje nije se pokazala tvorba crvenkasto-žućkastih grba na leđima kolonije smo kod *T. mentagrophytesa*, nego i kod *T. interdigitalea*. Nasađeni su sojevi bili svježiji. Stoga rast kolonija na pepton vodi ne može poslužiti kao sredstvo za razlikovanje obih dermatofita.

Isto to vrijedi i za fenomen kočenja rasta pojedinih dermatofita u prisustvu kolonije *bac. coli*, a koga je obradio Bidault. Nije zapažena veća zaostalost u rastu *T. interdigitalea* nego li je to kod *T. mentagrophytesa*.

Već se prostim okom zapaža brži rast *T. interdigitalea* na šećernim podlogama nego li je to slučaj s *T. mentagrophytesom*. On je još jače izražen u mikrokulturi Grützovog agara III., kome je dodan cinkov sulfat i natrijeva lužina (Götzov agar za kočenje rasta). Na 43 mikrokulture s tehnikom Rivalier-Seydela ustanovljeno je, da rast micela *T. interdigitalea* u prva 5—6 dana iznosi 200—300 mikrona, a za *T. mentagrophytes* tek 30—50. Stoga ova pogloga može biti pouzdano upotrebljena za diferencijaciju između oba spomenuta soja. S obzirom na izraženo shvatanje pojedinih mikologa, da *T. interdigitale* predstavlja degenerativnu formu *T. mentagrophytesa*, adaptiranu na čovjeka, — vladao bi se prvo spomenuti kao animalni, a ne kao humani soj.

Fenomen fuzije filamenata između dvaju identičnih specija dermatofita, opisan po Davidsonu, Dowdingu i Bulleru, može također biti uspješno upotrebljen kao kriterij diferencijacije, premda je praktična upotreba ove metode omeđena, jer iziskuje mnogo vremena i strpljivosti. Služeći se gradivom od 35 mikrokultura *T. interdigitalea* i *T. mentagrophytesa* nije mogla biti viđena ni jedamput fuzija hifa između njih, dok su kontrole s identičnim specijama tu fuziju pokazivale.

Analizom vegetativnih i reproduktivnih organa u mikrokulturi umjetnih kao i naravnih podloga, nije bilo moguće odvojiti *T. interdigitale* od *mentagrophytesa*, pošto su kriteriji oskudni. Još se najače ističe u brojnošću reproduktivnih organa gipsani varietet *T. interdigitalea*. Stoga nalaz u mikrokulturi ne može biti sredstvom za diferenciranje između spomenuta dva soja.

Pomanjkanje lezija u kosi kod čovjeka važno je dosad kao apsolutno obilježje i osebina za *T. interdigitale*. Za *T. rubrum* postoje podaci o oboljenju kose i afinitetu parazita prema dlaci. U najnovije vrijeme je objelodanjen slučaj Mischera, gdje je iz banalnog folikulitida gole kože izdvojen *T. interdigitale* s peripilarnim smještanjem spora u histološkom preparatu. Kako god bio taj nalaz protumačen, on ne pobija stvarno negativan afinitet *T. interdigitalea* prema folikularnom paratu čovjeka.

Pri ocjeni rezultata eksperimentalnog prenosa *T. interdigitalea* na zamorče, treba imati na umu ove okolnosti: 1. sigurnost, da se u navedenom slučaju radi doista o *T. interdigitaleu* i 2. rezultate treba ocjenjivati relativno uspoređujući ih uvijek s lezijama, koje izazivlje na zamorčetu *T. mentagrophytes*. Samo ljuštenje bez upalnih pojava, s negativnim nalazom gljive prema dlaci ne može se smatrati kao pozitivan rezultat prenosa. Sam nalaz gljivičnih elemenata nije još znakom parazitizma, pošto nas je iskustvo podučilo, da se pri kraju liječenja favusnih bolesnika kroz izvjesno vrijeme stalno nalaze spore u ljuskavim elementima kože glave, a da pri tom ne dolazi do recidiva. Neinflamatorne pojave pokusa na životinji treba suprostaviti poznatim upalnim lezijama sa infiltratom, krustama, folikularnim promjenama, gnojenjem i alopecijom, što je svojstveno za *T. mentagrophytes*. Ako se ne vodi o tim činjenicama račun, dolazi se lako do krivog zaključka, da eksperimentalne zaraze nijesu odlučujuće za ocjenu dermatofitskih speciesa.

Na temelju niza od 12 prenosa *T. interdigitalea* i *mentagrophytesa* zaključuje se, da negativni (aflegmazički) rezultat kalemljenja na zamorče imaju isto ono odlučujuće značenje za *T. interdigitale*, što ga je stara škola medicinskih mikologa istakla kao najsigurnije sredstvo za odvajanje od mikroidnih trihofitona.

T. interdigitale mora strogo lučiti od *T. mentagrophytesa* radi: 1.) makroskopskog rasta kolonija na dekstroznom, maltoznom i peptonskom agaru, 2.) brzine rasta kolonija na umjetnim podlogama kao i na kočećem agaru Götza, 3. izostajanja fuzije s mikroidnim trihofitonima, naročito *T. mentagrophyteson*, 4.) negativnog afiniteta prema dlaci u lezijama kod čovjeka i negativnog prenosa na zamorče. Rast kolonija na 10% vodenom peptonu po Götzu, kao ni kočenje rasta u prisustvu *bac. coli*, — a ne može biti kriterijem za odvajanja *T. interdigitalea* od *T. mentagrophytesa*, a to isto važi i za nalaze mikrokultura. Prema navedenim osebina *T. interdigitale* je zaseban species i nema dosad nikakva razloga, da se on identifikuje s *T. mentagrophytesom*.

J. Flegler

Relation of *T. interdigitale* to *T. Mentagrophytes*

SUMMARY

Simplified methods of systematizing dermatophytes have proved exceedingly helpful and of great value to medical mycology. The setting up of particular species solely on the basis of macroscopic looks of the colonies is a thing of the past in the light of factors conditioning the appearance of macroculture. Nor is there any ground for the other extreme, viz. the identification of particular species on the basis of botanical criteria only. A case in point presents the identification of *T. interdigitale* with *T. mentagrophytes* and *T. granulosum* respectively.

The object of the present study is to decide the question whether the aforesaid fusion can be done, with due reference to recent publications in the literature. For purposes of differentiation the following criteria have been considered:

(1) aspects of the colonies on sacchariferous and conservatives mediums; (2) rate of growth on artificial mediums, especially on Hemm-agar according to Goetz; (3) the phenomenon of filament fusion according to Davidson, Dowding and Buller; (4) the bearing of parasitical life of dermatophytes on human hair and results of transmission tests on the guinea-pig.

This theme has been chosen in view of the experience gained from our material that goes to show that the macrocolonies picked from off the hands and feet with dermatophytic alterations present an entirely different aspect from those with trichophytic lesions of the cutis labra. The material for this study was obtained from 282 cases with diseased feet, both with and without regionary dermatophytes on the hand, 85 were isolated cases with diseased hands, 38 cases with inguinal dermato- and epidermophyty as well as moniliasis, 8 cases with diseased nails and 2 cases of submammary moniliasis. From this material 134 separate cultures (48,1%) were made with the following fungi: *T. interdigital* — 79 cases (58,9%), *E. Floccosum* 21 cases (15,7%), *T. Violaceum* 8 cases (5,9%), *T. Mentagrophytes* 5 cases (3,7%), *T. Granulosum* 3 cases (2,2%), *T. Rubrum* 2 cases (1,4%), *T. Cerebriforme* 1 case (0,7%), *Scopulariopsis brevicaulis* 1 case (0,2%), *Candida* and *Torulopsis* 14 cases (14,4%).

The leading dermatophyte in lesions of the extremities, particularly of the legs, is the *T. Interdigitale*. After the war the first separation of *T. rubrum* was effected on the territory of Bosnia and Hercegovina. Noteworthy are the separations of *T. mentagrophytes* and *granulosum* ins 8 cases of dermatophytic alterations of the legs, and these separations were tested partly by infecting guinea-pigs, partly by the aspect of the colonies on Peptonagar.

As a parallel to colonies of *T. interdigitale* served the material of 146 cultures of microidic trichophyton, which presented no special difficulties concerning identification. Separately, macroscopical look of the colony of *T. mentagrophytes* on pepton-agar never let one down unless the colonies had shown signs of pleomorphy, when the characteristic cratellike-nodular look of the colony on pepton-agar disappeared being replaced by a cottony-snowy film-plate, very similar to the colony of *T. interdigitale* on conservative medium.

T. interdigitale with its variants in the macroculture — fluffy, gypseous and cerebriform — is apt to be confounded with microidal trichophytons. Thus the snowy-velvety variant may easily be mistaken for *T. niveum*, from which it differs in a yellow like centre on sacchariferous mediums. The gypseous variant mostly resembles the *T. gypseum* mentagrophytes. Another point of difference is a yellowish centre of the colony and a pronounced ring of yellowish spores around the centre on maltose-agar, while on glucose agar these spores are situated less closely, upon the periphery of the colony. Most pronounced is the aspect of the *T. interdigitale* on Pepton agar, where it grows as a velvety, clearly bordered, yellow-brownish plate with a hollow or a tiny fluffy button in the centre. Finally, the aspect of the cerebriform variant is distinguished by yellowish spores on the curves of the surface giving it a special tone. The above features of macroscopic looks of the colonies are so important that they may well be used for the differentiation of the *T. interdigital* from the *T. mentagrophytes*.

The growth of the colonies on 10% Pepton water, as claimed by Goetz for the purpose of differentiation of the *T. interdigitale* from the *T. mentagrophytes*, could not be proved by tests on our material consisting of 14 colonies of *T. interdigitalis*, 8 colonies of *T. mentagrophytes* and 3 colonies of *T. granulosum*. All of them grow on the surface of Pepton water without a tendency to fall to the bottom. Nevertheless, the fact was established that it was not only the colonies of *T. interdigital* that stuck to the sides of the test tube but those of the *T. mentagrophytes* as well. Moreover, both species exhibited reddishyellowish tuberous formations on the back of their respective colony. The analysed species, incidentally, were both young. Consequently, the growth of the colonies on Pepton water cannot in itself be a reliable criterion of differentiation between the two dermatophytes.

The same applies to the phenomenon of inhibited growth of some dermatophytes in the presence of bac. colli, as described by Bidault, for there is not much difference in arrested growth between the *T. interdigitale* and the *T. mentagrophytes*:

Even with the naked eye we can observe a faster growth of the *T. interdigital* on sacchariferous mediums than in the case of *T. mentagrophytes*. This is especially noticeable in the microculture on Gruetz's agar III with added zinc sulphate plus sodium hydroxide (Goetz's growth inhibiting agar). In 43 microcultures, using

Rivalier-Seydl's method it was established that the growth of *T. interdigitals*' mycelia during the first 5—6 days amounted to 200—300 microns as against that of *T. mentagrophytes* of only 30—50. As a result, the rate of growth on this Hemmagar can safely be used for differentiation between the two dermatophytes. As regards the conception of some mycologists to the effect that the *T. interdigitale* is only a degenerative form of *T. mentagrophytes* adapted to growth on human beings, the evidence shows that the *T. interdigitale* really is, in its rate of growth, an animal species.

The phenomenon of filament fusion between two identical species of dermatophytes, as described by Davidson, Dowding and Buller, may also be successfully used as a criterion of differentiation even though its practical use is rather limited, as it demands much time and patience. In contrast to identical species, no hypha-fusion could be observed in 35 of our microcultures of the *T. interdigitale* and *mentagrophytes*.

By means of an analysis of vegetative and reproductive organs in microcultures of artificial and natural mediums it was seldom possible to separate the *T. interdigitale* from the *T. mentagrophytes* owing to the inadequacy of botanical criteria. Still, the reproductive organs stand out fairly prominent in the gypseous variety of the *T. interdigitale*, which goes to prove that the eventual discovery or absence of these organs in microcultures can be no criterion of differentiation from the two species.

The lack of lesions in the hair of man has always been considered as an absolute characteristic of *T. interdigital*, in contrast to *T. rubrum* with a number of data on the occurrence of affections of the hair and the affinity of the parasite for it. A case of Miescher's has recently been reported on referring to a separation, from banal folliculitides of the cutis labra, of the *T. interdigitale* with peripilar situation of the spores in a histological preparation. Whatever the explanation may be, it does not in fact disprove the negative affinity of *T. interdigitale* for the follicular apparatus in man.

In appraising the results of experimental transplantation of *T. interdigitale* on guinea pigs, one must pay attention to the following points: (1) certainty that the treated case actually is *T. interdigitale* and (2) the results must be judged relatively, comparing them always with lesions, which is avoiding on genuine pigs of *T. mentagrophytes*. The peeling of guinea-pigskin alone without inflammatory symptoms with negative finding of the fungus concerning the hair, cannot be taken as a positive result of inoculation. The finding of fungoid elements in the scales is not in itself a sign of parasitism for the experience has taught us that after the completion of treatment of our favuse patients, there still exist spores in the scaly elements of the head skin, without recidiv. Noninflammatory occurrences in *T. interdigitale* during experiments on animals have to be compared with current inflammatory lesions with infiltrates, scales, follicular changes,

suppurations and alopecia, which are characteristic of *T. mentagrophytes*. Without a due allowance for these facts, one may easily come to the wrong conclusion, that experimental infections on animals can be no criterion for the classification of dermatophytic species. On the basis of a series of 12 transplantation of *T. interdigitale* and mentagrophytes on rabbits the author concludes that the negative (aphlegmatic) results of the implantation on guinea-pigs have the same decisive importance for the *T. interdigitale*; the old school of medical mycologists has always claimed this as the safest means of separation from microïdal trichophytions.

The *T. interdigitale* must be strictly differentiated from the *T. mentagrophytes* by the following criteria: (1) the macroscopic growth of the colonies on glucose, maltose and pepton agars; (2) the rate of growth on nutrient mediums as well as on Goetz's Hømm-agar; (3) the lack of filament fusion with microïdal trichophytions, especially with the *T. mentagrophytes*; (4) the negative affinity to the hair in man and negative results of transmission in guinea-pigs.

The growth of the colonies on 10% Pepton water according to Goetz, the inhibited growth in the presence of bac. coli, and the microcultural findings cannot be regarded as good criteria for the separation of *T. interdigitale* from *T. mentagrophytes*.

The conclusion is therefore indicated that the *T. interdigitale* is a separate species, for there are as yet no grounds for identifying it with the *T. mentagrophytes*.

J. Fleger

Les Rapports entre *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes*

R É S U M É

La systématisation simplifiée des dermatophytes apporta des avantages et des soulagements dans la mycologie médicale. La formation des espèces différentes se basant uniquement sur l'apparence macroscopique des colonies appartient au passé, tenant compte des facteurs qui influencent cette apparence. L'autre extrême, celui d'unir certaines espèces seulement quant aux critères botaniques, ne se justifie non plus. Un de tel cas présente l'indétification de *T. interdigitale* avec *T. mentagrophytes* ou *T. granulosum*.

Le but de ce travail est — en relation avec des publications récentes — le problème: l'union mentionnée peut-elle être réalisée ou non? Comme des critères pour la différentiation entrent en considération: 1. l'aspect des colonies dans les milieux glycosés et ceux de conservation; 2. le développement sur les milieux artificiels, et surtout sur l'agar de Goetz (Hamm-agar) ralentissant l'accroissement; 3. le phénomène de la fusion des filaments d'après Davidson, Dowding et Buller, et 4. le rapport entre le fungus et le poil

dans la vie parasitaire sur l'homme, ainsi que le résultat d'inoculation sur le cobaye.

Ce thème fut motivé par l'expérience résultant de notre matériel et montrant que l'aspect des macrocolonies, séparées des changements dermatophytiques, était tout à fait différent de celles séparées des trichophytiques sur la peau glabre. Le matériel axaminé consistait de 282 cas d'affection de jambes avec et sans phytides régionales de mains, dont 85 cas d'affections de mains isolées, 38 cas de dermato-épidermophytie inguinale et de moniliase, 8 cas de maladie des ongles et 2 cas de moniliase sub mammaire. On sépara de ce matériel 134 cultures (48,1%) des fungus suivants: *T. interdigitale* dans 79 cas (58,9%), *E. floccosum* dans 21 cas (15,7%), *T. violaceum* dans 8 cas (5,9%), *T. mentagrophytes* dans 5 cas (3,7%), *T. granulorum* dans 3 cas (2,2%), *T. rubrum* dans 2 cas (1,4%), *T. cérébriforme* dans 1 cas (0,7%), *scopulariopsis brevicaulis* dans 1 cas (0,7%), enfin *candida* et *torulopsis* dans 14 cas (14,4%).

C'est donc *T. interdigitale* qui est le dermatophyte principal des lésions aux extrémités, particulièrement aux jambes; après la guerre *T. rubrum* fut séparé sur le territoire de Bosnie et Herzégovine. Les séparations de *T. mentagrophytes* et *granulosum* en 8 cas se distinguent particulièrement par des changements dermatophytiques des jambes; on vérifia ces séparations partiellement par l'inoculation sur des cobayes et partiellement par l'aspect des colonies sur le peptone agar.

Agissant comme une comparaison aux colonies de *T. interdigitale* servait le matériel consistant de 146 cultures de trichophytons microïdes ne présentant pas de difficultés spéciales à l'identification. L'aspect macroscopique des colonies de *T. mentagrophytes* sur le peptone agar ne nous laissait jamais dans l'embarras, excepté le cas quand des signes de pléomorphie se manifestaient. C'est alors que disparaissait l'aspect caractéristique cratériforme et noueux des colonies sur le peptone agar; il y était remplacé par une lame laineuse et neigeuse qui ressemblait beaucoup à la colonie de *T. interdigitale* sur un milieu conservatif.

Le *T. interdigitale* avec ses variations en macroculture — la duveteuse, la gypseuse et la cérébriforme — offre bien de possibilités pour le confondre avec les trichophytons microïdaux. Ainsi la variation neigeuse et veloutée peut facilement être prise pour le *T. niveum* dont il ne se distingue que par le centre jaunâtre sur les milieux glycosés. La variation gypseuse ressemble beaucoup à *T. gypsum mentagrophytes*. Elle s'en distingue par un centre jaunâtre des colonies, ainsi que par un anneau prononcé des spores jaunâtres autour du centre sur le milieu d'épreuve maltée, tandis que dans l'épreuve de Sabouraud ces spores sont disposées d'une façon plus clairsemée et se trouvent sur la périphérie des colonies. L'aspect de *T. interdigitale* est surtout caractéristique sur le milieu de conservation (agar), où il se développe en forme d'une lame veloutée, jaunâtre et brunâtre, sévèrement bordée, ayant un enfonce-

ment ou un petit bouton floconneux. Quant à l'aspect de la variété cérébriforme, elle diffère en cela que les surfaces sur les sinuosités sont parsemées des spores jaunâtres, ce qui leur donne un ton spécial. Ces qualités de l'aspect macroscopique des colonies sont tellement importantes qu'elles peuvent servir pour différencier le *T. interdigitale* de celui mentagrophytes.

Le développement des colonies sur l'eau peptonique à 10%, comme décrit par Goetz pour différencier le *T. interdigitale* de celui mentagrophytes, ne saurait être confirmé par notre matériel embrassant 14 colonies de *T. interdigitale*, 8 colonies de *T. mentagrophytes* et 3 colonies de *T. granulosum*. Toutes les espèces mentionnées se développent sur la surface de l'eau peptonique sans tomber au fond. Pourtant on constata l'adhésion au paroi de l'éprouvette non seulement chez les colonies de *T. interdigitale*, mais chez celles de *T. mentagrophytes* aussi. La formation des bosses rougeâtres ne se manifesta uniquement au dos des colonies *T. mentagrophytes*, mais chez celles de *T. interdigitale* aussi. Les cultures plantées sur l'eau peptonique étaient fraîches. Ainsi le développement des colonies sur l'eau peptonique ne put nous servir de preuve quant à la différenciation de ces deux dermatophytes.

La même chose vaut pour le phénomène ralentissant le développement de certains dermatophytes en présence du bac. coli, traité par Bidault. On n'y avait pas marqué un retard de développement plus fort chez le *T. interdigitale* que chez celui de *T. mentagrophytes*.

On aperçoit à l'oeil nu le développement plus rapide de *T. interdigitale* sur les milieux sucrés que de celui de *T. mentagrophytes*. On le voit davantage dans la macroculture de l'agar III de Gruetz, auquel on a ajouté du sulphate de zinc et du sodium hydroxide (l'agar de Goetz pour empêcher le développement). Sur 43 microcultures par la technique Rivalier-Seydel on trouva que le développement des mycètes de *T. interdigitale* était, pendant les premiers 5 à 6 jours, de 200 à 300 microns, pendant que, pour le *T. mentagrophytes*, il n'était que de 30 à 50 microns. C'est pour cela que ce milieu peut être usé d'une façon sûre pour différencier les deux genres mentionnés. Quant à l'interprétation de certains mycologues que le *T. interdigitale* représente une forme dégénérée de *T. mentagrophytes* adaptée à l'homme, la croissance du premier se manifesterait plutôt comme une espèce ananimale, pas comme humaine.

Le phénomène de fusion filamentaire entre deux espèces identiques de dermatophytes, décrit par Davidson, Dowding et Buller, peut utilement être usé comme un critérium de différenciation, bien que l'application pratique de cette méthode soit limitée, car elle exige beaucoup de temps et de patience. En usant le matériel de 35 microcultures de *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes*, on ne put apercevoir même une seule fois une fusion des hyphes entre eux, tandis que les contrôles avec des espèces identiques démontraient clairement cette fusion.

Par l'analyse des organes végétatifs et reproductifs dans la microculture des milieux artificiels et naturels on ne réussit pas à séparer le *T. interdigitale* du *T. mentagrophytes*, les critères étant incomplets. C'est la variété gypseuse de *T. interdigitale* qui se distingue le plus par le nombre des organes reproductifs. C'est pour cela que les résultats dans la microculture ne peuvent être un moyen de différenciation entre les deux sortes mentionnées.

L'absence des lésions dans les cheveux humains était considérée jusqu'à présent comme une caractéristique absolue de *T. interdigitale*. Pour le *T. rubrum* il y a des données concernant l'affection des cheveux et l'affinité des parasites d'après le poil. On publia récemment le cas de Miescher dans lequel on sépara d'une folliculite banale de la peau nue le *T. interdigitale* d'une situation péripilaire des spores dans la préparation histologique. Quelle que soit l'explication de cette donnée, elle ne réfute pas l'affinité négative de *T. interdigitale* quant à l'appareil folliculaire humain.

Quant à l'appréciation des résultats expérimentaux concernant l'inoculation de *T. interdigitale* sur le cobaye, il y faut tenir compte des circonstances suivantes: 1. la surété qu'au cas concret il s'agit vraiment de *T. interdigitale*, et 2. les résultats doivent être considérés comme relatifs, en les comparant toujours avec les lésions que le *T. mentagrophytes* cause sur les cobayes. Les squames seules, sans manifestations inflammatoires, avec les poils non parasités, ne peuvent être prises comme un résultat positif sur les animaux. La présence des spores dans les squames n'est pas encore un signe du parasitisme, car l'expérience nous montra qu'à la fin du traitement des malades faveux il y a, pendant un certain temps, des spores dans les squames de la cuir chevelue sans qu'une récurrence s'en ensuive. Des apparitions non-inflammatoires chez les expérimentés sur les animaux doivent être comparées avec les lésions inflammatoires et coutumières de *T. mentagrophytes*: avec l'infiltrate, les croûtes, les changements folliculaires, la suppuration et l'alopécie. Si l'on ne prend pas garde à ces faits, on arrive aisément à la conclusion incorrecte que les infections expérimentales (sur la peau animale) ne sont pas décisives pour la classification des espèces dermatophytiques.

Se basant sur une série de 12 inoculations expérimentales de *T. interdigitale* et *T. mentagrophytes*, on arrive à la conclusion que les résultats négatifs (aflegmatiques) de l'inoculation sur les cobayes ont la même signification décisive, quant à *T. interdigitale*, que l'ancienne école mycologique médicale avait indiquée comme le moyen le plus sûr pour sa séparation des trichophytones microïdaux.

Le *T. interdigitale* doit être strictement séparé du *T. mentagrophytes* pour les raisons suivantes: 1. le développement macroscopique des colonies sur la gélose glycosée et sur le milieu de conservation; 2. vitesse de croissance des colonies sur les milieux artificiels et sur le »Hemm-agar« (l'agar ralentissant) de Goetz; 3. le manque de fusion des hyphes avec les trichophytones microïdaux, spécialement avec le *T. mentagrophytes*; 4. l'affinité

négative envers le poil dans les lésions chez l'homme et l'inoculation négative sur le cobaye. Ni le développement des colonies dans le peptone aqueux à 10% d'après Goetz, ni l'arrêt du développement en présence du bac. coli ne peuvent être traités comme un critérium pour la séparation du *T. interdigitale* de celui *mentagrophytes*; la même chose vaut pour les résultats des microcultures. D'après les caractéristiques mentionnées, le *T. interdigitale* est donc une espèce séparée, et il n'y a pas de raison de l'identifier avec le *T. mentagrophytes*.

J. Fleger

Das Verhältniss des *T. interdigitalis* zum *T. mentagrophyt*

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

Die Vereinfachung der Systematik der Dermatophyten brachte Erleichterungen und Nutzen für die medizinische Mykologie. Die Aufstellung einzelner Spezien nur auf Grund des makroskopischen Aussehens der Kolonien fällt in die Vergangenheit mit Rücksicht auf die Faktoren, die das Aussehen der Makrokultur bestimmen. Auch das andere Extrem ist unbegründet, nämlich die Identifikation einzelner Spezien ausschliesslich auf Grund botanischer Kriterien. Einen solchen Fall stellt auch die Identifizierung des *T. interdigitalis* mit dem *T. mentagrophytes*, beziehungsweise des *T. granulorum*, dar.

Der Zweck dieser Arbeit ist die Frage, ob sich die genannte Verschmelzung durchführen lässt oder nicht mit Bezug auf recente Publikationen in der Literatur. Als Kriterien zur Differenzierung kommen folgende in Betracht: 1. das Aussehen der Kolonien auf zuckerhaltigen und konservativen Nährböden, 2. die Wachstums-Schnelligkeit auf künstlichen Nährböden und besonders auf dem Hemmagar nach Götz, 3. das Phenomen der Filamentenfusion nach Davidson, Dowding und Buller und 4. die Beziehung des Dermatophyten zum Harr im Parasitenleben am Menschen und das Resultat der Übertragung auf das Meerschweinchen.

Grund zu dieser Abhandlung gab die Erfahrung unseres Materials, dass das Aussehen der Makrokulturen, die aus dermatophytischen Veränderungen der Füße und Hände ausgesondert wurden, ganz anderes Aussehen boten als Makrokulturen aus trichophytischen Läsionen der cutis glabra. Unseres Material bestand aus 282 Fällen von Fusskrankungen mit und ohne regionären Dermatophytiden der Hände, 85 Fällen isolierter Erkrankungen der Hände, 38 Fällen inguinaler Dermato- und Epidermophytie, 8 Fällen der Nagelerkrankungen und 2 Fällen submammarer Moniliasis.

Aus diesem Material wurden 134 Kulturen gewonnen (48,1%) mit folgenden Spezien: *T. interdigitale* 79 Fälle (58,9%), *E. floccosum* 21 Fälle (15,7%), *T. violaceum* 8 Fälle (5,9%), *T. mentagrophytes* 5 Fälle (3,7%), *T. granulorum* 3 Fälle (2,2%), *T. rubrum*

2 Fälle (1,4%), *T. cerebriforme* 1 Fall (0,7%), *scopulariopsis brevicaulis* 1 Fall (0,7%), *Candida* u *Torulopsis* 14 Fälle (14,4%).

Der führende Dermatophyt der Extremitätenläsionen, besonders der Beine, ist auch bei uns *T. interdigitalis*. Es wurden zum ersten Male in Bosnien und Herzegowina Erkrankungen des *T. rubrum* notiert. Es wurden besonders hervorgehoben die Ausscheidungen des *T. mentagrophytes* und *T. granulosum* in 8 Fällen aus Veränderungen an Beinen, die teils durch das Aussehen der Makrokolonien auf Pepton-agar, teils durch Tierexperimente verifiziert wurden.

Zum Vergleich mit Kolonien des *T. mentagrophytes* diente das Material von 146 Kulturen der mikroiden Trichophyten, deren Identifizierung keine besondere Schwierigkeiten bereitete. Die Kolonien des *T. mentagrophytes* liessen niemals im Stiche in Bezug auf das Aussehen der Kultur auf Peptonagar ausser im Falle, wenn Zeichen flaumiger Degeneration vorhanden waren. In solchen Fällen verschwand das kraterartige Aussehen der Kolonie und wurde mit wolliger Platte ersetzt, die grosse Aenlichkeit mit der Kolonie des *T. interdigitalis* auf Peptonagar zeigte.

T. interdigitalis mit seinem Varianten: flaumigen, gipsartigen und cerebriformen Abarten, gibt Anlass zur Verwechslung mit anderen Trichophyten. Die flaumige Variante wird mit den *T. niveum* verwechselt, von dem sie sich durch das gelbliche Zentrum auf Zuckernährböden unterscheidet. Die Gipseum-varietät ähnelt sehr dem *T. mentagrophytes*, von welchem sie sich durch das gelbliche Zentrum der Kolonie unterscheidet und durch den ausgeprägten Ring von gelblichen Sporen um das Zentrum auf Maltose-agar, während auf Glukoseagar die Sporen an der Peripherie verteilt sind. Das Wachstum des makroskopischen Aussehens ist so typisch, dass es zur Differenzierung des *T. interdigitale* vom *T. mentagrophytes* dienen können.

Das Wachstum der Kolonien auf 10% Peptonawasser nach Götz, das zur Differenzierung des *T. interdigitale* von *T. mentagrophytes* dienen sollte, konnte an unserem Material von 14 Kolonien des *T. interdigitale*, 8 Kolonien des *T. mentagrophytes* und 3 Kolonien des *T. granulosum*-nicht bestätigt werden. Alle erwähnten Dermatophyten wuchsen nur an der Oberfläche. Inzwischen wurde das Anhaften der Kolonie an die Epruvettenwand nicht nur bei *T. interdigitale*, sondern auch bei *T. mentagrophytes* beobachtet. Des weiteren zeigten beide Stämme Höckerbildung am Rücken der Kolonie. Die analysierten Stämme waren jung. Aus diesem Grunde kann das Wachstum der Kolonien auf Peptonwasser nicht als Differenzierung zwischen beiden Dermatophyten dienen.

Das gleiche bezieht sich auf das Phänomen des gehemmten Wachstums einzelner Dermatophyten in Gegenwart von *Bac. coli*, beschrieben vom Bidault, da kein bedeutender Unterschied in Wachstum zwischen *T. interdigitale* und *mentagrophytes* besteht. Schon mit freiem Auge bemerkt man schnelleres Wachstum des *T. interdigitale* gegenüber *T. mentagrophytes* auf zuckerhaltigen Nährböden. Dies ist noch bedeutend mehr in Mikrokultur ausgeprägt

u. zw. auf Grütz'schem Agar III mit Zusatz von Zinksulfat und Natronlauge (Götz, scher Hammagar). Es wurde auf 43 Mikrokulturen mittels Rivalier-Seydel-Technik festgestellt, dass das Wachstum der Mycelien des *T. interdigitale* während der ersten 5—6 Tage 200—300 Microne ausmacht gegenüber von 30—50 Microne des *T. mentagrophytes*. Deshalb kann die Wachstumsgeschwindigkeit auf Hammagar als sicheres Kriterium zur Unterscheidung der genannten Dermatophyten benutzt werden. In Bezug auf die Auffassung einzelner Mykologen, dass *T. interdigitale* die degenerierte und auf Menschen adaptierte Form des *T. mentagrophytes* darstelle, benimmt sich derselbe in Wachstumsgeschwindigkeit als animaler Stamm.

Das Fusionsphänomen der Filamenten zwischen zwei identischen Dermatophytenpezien nach Davidson, Dowding und Buller, kann ebenfalls erfolgreich zur Differenzierung angewendet werden, obgleich die praktische Anwendung dieser Methode begrenzt ist, da sie viel Zeit und Geduld erfordert. Gebrauch machend von einem Material, bestehend aus 35 Mikrokulturen des *T. interdigitale* und *mentagrophytes*, konnte keine Hyphenfusion unter ihnen beobachtet werden im Gegensatz zu Kontrollen mit identischen Spezies.

Es gelingt in der Mehrheit der Fälle nicht durch die Analyse der vegetativen und reproduktiven Organe in der Mikrokultur von künstlichen sowie natürlichen Nährbyden das *T. interdigitalis* von *T. mentagrophyt* abzusondern, da die botanischen Kriterien sehr mangelhaft sind. Die reproduktiven Organe treten noch am meisten bei Gypseumvarietät des *T. interdigitalis* hervor. Aus diesem Grunde kann der Befund oder Mangel desselben in der Mikrokultur nicht als massgebend für Differenzierung zwischen den erwähnten beiden Stämmen gelten.

Die Nichterkrankung der Haare beim Menschen galt bis jetzt immer als absolutes und sicheres Merkmal für *T. interdigitale*, im Gegensatz zu *T. rubrum*, bei dem schon viele Publikationen erschienen sind über die Erkrankung der Haare. Unlängst erschien Miescher's Publikation über einen Fall, wo aus banalen Follikulitiden der cutis glabra *T. interdigitale* ausgezüchtet wurde. Wie immer dieser Befund auch gedeutet wird, er widerlegt tatsächlich nicht die negative Affinität des *T. interdigitalis* zum follikulären Apparat beim Menschen.

In Bezug des Resultates von Übertragungen des *T. interdigitalis* auf Meerschweinchen, muss man folgende Momente vor Augen behalten: 1. Sicherheit, dass es sich im betreffenden Falle tatsächlich um das *T. interdigitale* handelt, 2. das Resultat muss relativ und vergleichend abgeschätzt werden mit Läsionen des *T. mentagrophytes*. Die Abschuppung der Meerschweinchenhaut allein ohne Entzündungserscheinungen und ohne Haarerkrankung kann nicht als positives Impfresultat bewertet werden. Der Befund pilzartiger Elemente in den Schuppen ist noch kein Zeichen für Parasitismus, da uns die Erfahrung lehrt, dass einige Zeit am Ende der Behandlung unserer Favuskranken die Sporen in den Schuppen der Kopf-

haut bestehen, ohne dass es zu Rezidiven kommt. Man muss diesen negativen Befunden in Tierversuch bei *T. interdigitalis* die bekannten Entzündungserscheinungen des *T. mentagrophytes* gegenüberstellen, gekennzeichnet mit Infiltraten, Krusten, Follikularveränderungen bis zur Eiterung und Alopezie. Wenn man von diesen Tatsachen keine Rechnung führt, kommt man leicht zu falschen Schlüssen, dass die tierexperimentalen Ergebnisse nicht entscheidend für die Klassifizierung der Spezies sind. Es wird auf Grund einer Reihe von 12 Uebertragungen des *T. interdigitale* und *mentagrophytes* auf Kaninchen beschlossen, dass das negative (aphlegmatische) Impffresultat dieselbe ausschlaggebende Bedeutung für *T. interdigitale* zukommt, wie es die alte Schule der medizinischen Mykologen vom Anfang betont hatte.

Das *T. interdigitale* muss streng vom *T. mentagrophytes* gesondert werden wegen folgender Kriterien: 1. makroskopisches Wachstum der Kolonien auf Maltose-, Glucose-, und Pepton-agar, 2. Wachstumsgeschwindigkeit auf künstlichen Nährböden sowie auf Götz'schen Hemmagar, 3. Ausbleiben der Filamentenfusion mit mikroiden Trichophyten, besonders mit *T. mentagrophytes*, 4. keine Affinität zu Haarläsionen beim Menschen und negative Uebertragung auf Meerschweinchen.

Die Entwicklung der Kolonien auf 10% Peptonwasser nach Götz, die Wachstumshemmung in Gegenwart von *Bac. coli*, sowie der Befund in der Mikrokultur können nicht als Kriterium für die Absonderung des *T. interdigitalis* von *T. mentagrophytes* dienen.

T. interdigitale ist und bleibt eine separate Spezies da bis jetzt kein Grund besteht in mit *T. mentagrophyt* zu identifizieren.

Literatura:

- Alexander: Derm. Zeitschr. 16, 1929., — Med. Klinik 23, 8, 1927. —
Archiv Derm. u. Sy. 139, 410,
Bruhns i Alexander: Jadassohn Handb. XI., Allgem. Mykologie,
Brumpt: Precis de Parasitologie, 1949.
Berde: Archiv Derm. u. Sy. 126, 1926., — Centralbl. Hautkr. 23, /28.
Bidault: Bulletin 1937, 277
Cismeros: Centralbl. Hautkr. 1934. I. 192.
Catanei: Bullatin Soc. Fathol. exot. 1933, 26, 3.
Cremer: Archiv Derm. u. Sy. 1934, 169,
Čajkovac: Izvješća dermatol. klinike Zagreb 1952.
Du Bois: Annal. de dermatol. 1930. Vii.
Dodge: Medical Mycologie, 1935.
Davidson i Gregory: Canad. Med. Ass. J. 1933., 29.—
Davidson, Dowding i Buller: Canad. J. Res. 6, 1, 1932.
Epstein: Centralbl. Hautkr. 60, 1932., — J. Inv. Derm. I 141, 1938.
Emmons: Archiv of Derm. 30, 1934.
Fleger: Izvješće dermatol. klinike Zagreb, 1952.
Grigorakis: Annal. Sc. Nat. Biol. 1952, 7.
Götz: Archiv Derm. u. Sy. 195, 1953.
Griff i Ilkin: Acta Dermatologica 1930, XI.
Grütz: Centralbl. Bakter. I. 93, 1924.
Hruszek: Annal de Parasitol. 13, 1, 1935. — 14, 5, 1936.
Karrenberg: Derm. Zeitschr. 63, 1932., — Derm. Wochenschr. 85, 1927. —
Archiv Derm. u. Sy. 154, 198, 156, 1928.

Keller: Derm. Zeitschr. 49, 1926.
 Langeron — Vanbreuseghem: *Precis de Mycologie*, 1952,
 Langeron — Milošević: *Annal. Parasitol.* 1930, 8. — 1937, 15.
 Lewis i Hopper: *Archiv of Derm.* 47, 1943.
 Miškilejson i Segal-Sigalova: *Acta Dermatol.* 1934, 300,
 Miescher: *Jadassohn Handb.* XI.
 Miescher, Fiscer i Walch: *Dermatologica*, 3/5 1953.
 Meriin: *Centralbl. Hautkr.* 38, 1951.
 Mossige: *Acta Dermatologica* 19, 1938.
 Obrtel: *Centralbl. Hautkr.* 59, 74, 1938.
 Ota: *Annal. Parasitol.* 1, 1923., — *Centralbl. Hautkr.* Vii, 1, 1933.
 Ota i Langeron: *Annal. Parasitol.* 11, 1933,
 Ota i Kawatsure: *Centralbl. Hautkr.* 45, 1933.
 Ota i Huans: *J. J. of Derm. ref Centrabl.* 1952.
 Peck: *Klin. Wochenschr.* 8, 1952, — *Archiv Derm. u. Sy.* 22, 1930.
 Paldrok: *Acta Dermatolog.* 33, 1/2, 1953.
 Sabouraud: *Annal. Dermatol.* X, 1929, — *Las teignes* 1910, *Annal Parasit.*
 7, 1929.
 Schmidt: *Archiv Derm. u. Sy.* 167, 1933.
 Sutton-Sutton: *Dermatology*
 Szathmary: *Derm. Wochenschr.* 89, 1929.
 Vanbreuseghem: *Annal. Soc. Belge Med. Trop.* 1950, 30.
 Weidman: *Archiv of Derm.* 1926, 16.
 Weidman i Glass: *Archiv of Derm.* 1946, 53, — 1948., 57.
 Williams: *Archiv of Derm.* 1926,
 Weisz: *Archiv Derm. u. Sy.* 170, 1934.
 Zündel: *Archiv Derm. u. Sy.* 179, I., 1939.



NOVA ISKUSTVA U HIRURŠKOM LEČENJU DUŠEVNIH BOLESNIKA

Slobodan Kostić, (Beograd)

Iako su razni pokušaji operativnog lečenja mentalnih poremećaja mnogo starijeg datuma, moderna psihohirurgija je nesumnjivo tekovina današnjeg vremena. Još u prošloj eri zabeleženi su pojedini slučajevi hirurških intervencija ne samo kod povreda i raznih drugih organskih oboljenja glave i mozga, nego i kod duševno uznemirenih i neuračunljivih osoba. Veštački trepanirane lobanje iskopane iz peruanskih brda najbolje nam svedoče da su trepanacije lobanje izvođene i u preistorisko doba. Naš primitivni predak je, prema tome, još u to vreme tražio u mozgu uzroke i bolu i duševnim tegobama, smatrajući, možda i nesvesno, da je ovaj organ centar razuma, svesti i osećanja. Ovi prvi pokušaji hirurškog lečenja duševnih oboljenja, izvođeni više nasumce i bez nekog prethodnog znanja, nisu mogli dati povoljne rezultate. Tako ova i do danas još nedovoljno osvetljena oblast hirurgije ostaje dugo u fazi svog sporog razvoja.

Sve do nedavno psihohirurgija se nije bazirala na osnovnom poznavanju anatomije, fiziologije i patologije mozga, a empirija i klinika bile su tada više nego nedovoljne da pokrenu napred i ovu hiruršku delatnost. Tek od pre nekoliko decenija, obogaćeni mnogim novinama medicinske nauke, teoretičari i kliničari obraćaju veću pažnju patofiziologiji mozga, i otada datira stvarni početak današnje psihohirurgije.

Koristeći se novim shvatanjima o pojavi i nastajanju psihičkih promena zbog tumora i drugih organskih oboljenja mozga, a naročito zbog procesa u frontalnom delu, hirurzi su zajedno sa drugim kliničarima, ponajčešće u doba ratova, počeli obraćati veću pažnju na karakteristične psihičke pojave koje nastaju usled kranijalnih i cerebralnih povreda, specijalno kad je u pitanju trauma prednjeg čeonog mozga. To ih je potstaklo na dalja istraživanja u ovom pravcu. Vršeći oglede na životinjama, proveravali su i objavlivali svoja klinička zapažanja. Na osnovu tih opservacija, uglavnom, nastale su današnje operativne metode koje su već našle svoju široku kliničku primenu i daju sve bolje rezultate u saniranju raznih duševnih poremećaja. Postignuti rezultati novim meto-

dama pružaju solidniju osnovu u tumačenju postanka i razvoja endogenih psihoza, a ovo opet, sa svoje strane, uskladjuje hirurške metode lečenja i stvara nove i efikasnije operativne modifikacije.

Hirurške intervencije na velikom mozgu i mnogostruki eksperimenti na životinjama pokazali su da različite regije moždane kore različito utiču na emocionalne manifestacije. Imajući u vidu te rezultate i dotad poznate centre u moždanoj kori, samo se po sebi postavljalo pitanje koji deo mozga treba atakirati da se najsigurnije otklone duševni poremećaji. Posle poznatih Goltz-ovih uspehish ogleada, B u r c k h a r d t je prvi došao na ideju da operativnim putem uravnoteži psihičko stanje kod mentalnih oboljenja. Pod uticajem tadanjeg shvatanja on je 1891 godine kod jedne šizofreničarke intervenisao samo u levom parietalnom režnju i postigao prilično psihičko smirivanje. Iako su halucinacije u ovom slučaju izostale, ovo je bio prvi hirurški poduhvat koji je uspeo. U to vreme nekako se obraća hirurgiji veća pažnja. Deset godina posle Burckhardta, i P o u s e p p, potstaknut čestom pojavom psihičkih fenomena kao posledice frontalnih tumora, izvodi sličnu operaciju. Presecajući veze između frontalnog i parietalnog lobusa, on nije postigao naročite rezultate. Trebalo je da prođe nekoliko decenija, pa da se bolje uoče funkcionalne veze frontalnog korteksa i pojedinih ganglija mozga. Tako su psihičke pojave nastale usled organiskih afekcija frontalnog mozga, i eksperimentalni rezultati dobijeni kod životinja stvarna osnova savremene psihohirurgije i današnjih usvojenih operativnih metoda.

Na osnovu novih saznanja, portugalski naučnik Egas Moniz dolazi na logičnu pomisao da u izvesnim slučajevima duševnih poremećaja preseca veze koje spajaju kortikalne centre frontalnih lobusa sa jezgrima talamusa i hipotalamusa. Tim putem je došao do nove i originalne metode, danas poznate pod imenom prefrontalne leukotomije ili frontalne lobotomije. Ovom metodom je postigao prvi najbolje rezultate. Od 1936 godine naovamo, ova intervencija je doživela više modifikacija, ali u suštini ostala je nepromenjena. M o n i z je zamislio ovu operaciju u uverenju da je mentalni poremećaj rezultat nedostajanja fluiditeta u vezama između grupa ćelija frontalnih lobusa usled čega nastaje kristalizovanje, bolje rečeno fiksiranje sistema neurona. Taj proces upoređuju B r a i n i S t r a u s s sa složenim sistemom električnih rezonatora koji kod mentalnih poremećaja postaju hiperaktivni i deluju inhibitoryno jedan na drugi. Po njihovom mišljenju leukotomija takođe izaziva slične promene u jednom takvom električnom modelu. Isti autori iznose i shvatanje F r e e m a n a i W a t t s a, koji smatraju da se u pojedinim prednjim zonama frontalnih lobusa obavljaju radnje predviđanja, mašte i apercepcije samoga sebe. Ove psihičke funkcije sadrže emociju putem asocijativnih vlakana, koja vezuju određene partije prednjeg dela čeonih lobusa sa talamusom i hipotalamusom. Razdvajanjem ovih frontotalamičnih veza zajedno sa njihovim centripetalnim i centrifugalnim vlaknima, intelektualni pro-

cesi se rešavaju emocionalne tenzije, i u tome bi bila suština hirurškog poduhvata.

Formiranje i prilagođavanje ličnosti kao celine nesumnjivo je vezano za funkcije prednjeg dela frontalnog mozga. Talamus i hipotalamus održavaju emocionalnu tenziju u vezi sa ovim funkcijama. Po shvatanju pomenutih autora, omogućen je i obrnut proces, da prednji delovi čeonog mozga aktiviraju emocionalne centre talamusa i hipotalamusa. Stoga je kod leukotomije i bitno presecanje trake asocijativnih vlakana između frontalnih lobusa i dorzomedijalnog nukleusa talamusa.

Razne modifikacije prefrontalne leukotomije, kao i kliničke pojave koje nastaju s tim u vezi, govore samo u prilog njihovog shvatanja. Pa i pored toga, mora se priznati da i druga tumačenja samog mehanizma i efekta prefrontalne leukotomije još uvek ne objašnjavaju u celosti ovaj proces.

Efekat prefrontalne leukotomije

Postoperativni rezultati očito pokazuju da su ravan preseka prilikom ove intervencije, kao i obim leukotomije, od primarnog značaja. Još prve intervencije izvedene na bolesnicima, davale su različite i neujednačene i pozitivne i negativne rezultate. U traženju i postizavanju što boljih rezultata nastale su docnije mnoge modifikacije ove osnovne Monizove metode. Negativne postoperativne pojave, koje nastaju u većoj ili manjoj mjeri, potstakle na usavršavanje operativnih poduhvata. Tako danas imamo, pored standardne prefrontalne leukotomije, i više modifikacija ove metode, kao i druge nove intervencije na mozgu radi što uspešnijeg saniranja raznih stadija i oblika duševnih poremećaja. Ove nove operativne modifikacije daju sve manje negativnih pojava.

Kliničko iskustvo je u više mahova i ubedljivo pokazalo da prilikom ovih intervencija u prvom redu treba izbeći preterano presecanje onih partija moždanih veza, naročito u bazalnom delu prefrontalne regije, što bi samo štetno uticalo na intelekt, ličnost i osećanje bolesnika. Opsežnije presecanje frontotalamičke redijacije obično dovodi do težih psihičkih i somatskih oštećenja. Da bi smo izbegli negativne pojave, treba poštediti i cingularne veze. Pri svemu tome još uvek ostaje otvoreno pitanje opsežnosti same leukotomije.

Iskustvo nas je, nadalje, poučilo da je i smer, odnosno ravan preseka, od posebnog značaja. Rezovi izvršeni odviše unapred, frontalno, ili nešto više unazad, takođe daju neželjene pojave. S tim u vezi došlo se do novih modifikacija od kojih svaka ima i izvesne nedostatke i svoje dobre strane. Kod prefrontalne leukotomije je bitno presecanje frontotalamičnih veza, ali pritom treba odrediti optimalnu zonu i pravu meru u prekidanju prednje talamične redijacije. Samo presecanje ove veze na raznim mestima i u raznom opsegu dovodi do različitih promena u višim psihičkim funkcija-

ma kao i u ličnosti čoveka. Izabrali pravu meru u toj sekciji još uvek je težnja raznih operativnih modifikacija.

Tačno je da se prekidanjem veza između frontalnog lobusa i dorzomedijalnog nukleusa talamusa intelektualni procesi oslobađaju emocionalnih faktora, ali gde je to prekidanje najcelishodnije izvesti u svakom pojedinom slučaju, još nije potpuno anatomski precizirano. Tako je i danas, uglavnom, cela procedura prefrontalne leukotomije još uvek empiriska. Pa ipak, po priznanju mnogih autora, teško bi bilo i zamisliti teoriski i praktično podesnije mesto za ovu operaciju nego što je ono koje je Moniz prvobitno pretpostavio.

Osnovni elementi prefrontalne leukotomije

Pri ovom poduhvatu sekcija se izvodi u prefrontalnom delu čeonih lobusa u kojim su lokalizovani asocijativni centri viših intelektualnih funkcija. Bitno je obostrano i simetrično presecanje ovih veza kojim idu impulsi od moždane kore prema talamusu i od talamusa prema kori. Leukotomija se vrši u optimalnoj zoni, neposredno ispred čeonih rogova bočnih komora. Rezovi plasirani nešto malo više unatrag prouzrokuju obično tešku dementaciju i neke druge prolazne komplikacije. U tom slučaju može doći i do lezija unutrašnje kapsule, bazalnih ganglija i temporalnih sudova, a s tim i do letalnog ishoda. Izvrši li se, međutim, rez više unapred, efekat leukotomije je neznatan ili će potpuno izostati. Hirurg je pozvan da se u svakom pojedinom slučaju odluči na osnovu precizno postavljene dijagnoze za ovu ili onu modifikaciju koja će dati najbolje rezultate psihičkog oporavljanja i najmanje negativnih pojava. Pojedine modifikacije prefrontalne leukotomije, iako se u tehničkom izvodenju unekoliko i razlikuju, sve imaju u vidu ove osnovne elemente.

Ovom prilikom samo ću pomenuti usvojene operativne metode koje su našle kliničku primenu i svaka za sebe ima svoje posebne pozitivne i negativne strane. Leukotomije se uopšte izvode ili putem kraniotomije ili pomoću osteoplastične trepanacije. Prema tome, ove metode svrstavamo u zatvorene ili otvorene poduhvate. U ove ubrajamo prvobitnu Monizovu metodu i mnoge modifikacije ove intervencije. Subkortikalno presecanje moždanih veza izvodi se u određenoj ravni, pristupajući temporalno, parasagitalno ili transorbitalno. Prilikom otvorenog poduhvata, za koji se Lysterly ponajviše zalaže, leukotomija se vrši delimično ili opsežno, a pristupa se parasagitalno putem omanje osteoplastične trepanacije.

Pored pomenutih intervencija, u modernoj psihohirurgiji vrše se u pojedinim slučajevima i drugi hirurški poduhvati, kao što su Penfield-ova gyrectomia, koja se sve više napušta, Pool-ova topectomia — rezekcija dorzomedijalnog dela Brodmannovih zona 9 i 10 — metoda nešto bolja od prethodne u pogledu izmene ličnosti. Nadalje, imamo subkortikalne incizije koje je Scoville uveo, pa talamotija — električno atakiranje medijalnog nukleusa talamusa — koju preporučuju Spiegel i Wycis, i najzad, da pomenemo i

Cairns-ovu cingulektomiju, jednu od najnovijih operativnih metoda koja, izgleda, najmanje daje negativnih pojava u smislu izmene ličnosti pacijenta.

Principi operativne tehnike prefrontalne leukotomije

Posle dužeg studija operativnih rezultata i kritičke analize raznih modifikacija prefrontalne leukotomije, mi smo se još u početku rada u ovoj oblasti, pre 6 godina, uglavnom odlučili za prefrontalnu leukotomiju zatvorenog tipa. Opredelili smo se u osnovi za Monizovu originalnu metodu koju smo u toku vremena unekoliko modifikovali.

Da ne pređem okvir ovog saopštenja, izostavljam operativnu tehniku, prednosti i nedostatke ostalih metoda, o čemu smo već na drugom mestu referisali. Ovom prilikom upozorio bih više sa hirurškog gledišta na operativne principe, izvesne detalje i dobre strane modifikovane metode, koju već godinama na klinici sa uspehom primenjujemo. Pomoću naše modifikacije prefrontalne leukotomije dobijene poprečnim proširenjem parasagitalnih otvora na lobanji, znatno se olakšava intrakranijalno manipulisanje i orijentacija, kao i simetrično izvođenje same leukotomije. Pri parasagitalnom pristupu ne dolazi se u koliziju sa krvnim sudovima i kortikalnim centrima u tolikoj meri kao što je slučaj prilikom temporalne krainotomije. Specijalno konstruisani Duff-ov leutokom, kojim se služimo, omogućava precizniji presek na predviđenom mestu u preventrikularnoj ravni kao i delimičnu ili opsežniju sekciju. U vezi sa ovim, transorbitalna leukotomija, pored drugih nedostataka, najmanje je podesna, jer ne dozvoljava uopšte hiruršku kontrolu intrakranijalnog krvavljenja. Sem toga Duffov leukotom svojim produžetkom od elastične žice nesumnjivo da štiti veće moždane arteriole. Dođe li ipak u sklerotičnim sudovima do znatnijeg krvavljenja, što je enormno redak slučaj, jednostavno mijenjamo ovu intervenciju u otvorenu metodu i hemostazu sigurno i lako izvršimo. Pored pomenutih prednosti čisto tehničke prirode, ova modifikacija omogućava u svakom pojedinom slučaju izvođenje i selektivne leukotomije, a za pacijenta, što je najveća osobina, ne pretstavlja tako tešku intervenciju kao leukotomija otvorenog tipa. Ova potonja hirurška intervencija, pored toga što duže traje, izlaže bolesnika naknadnom postoperativnom krvavljenju i inače većem riziku, a ne daje bolje operativne rezultate.

Operativni efekat

Efekat prefrontalne leukotomije ogleda se u pojavi jednog niza psihosomatskih fenomena. Postoperativne pojave nastaju neposredno poslije leukotomije ili se ispolje docnije, u toku od više nedelja ili meseci. Pored pozitivnih promena mogu nastati ponekad i negativne promene koje su u većini slučajeva prolazne prirode.

Od negativnih rezultata koji su u vezi sa smerom i obimom leukotomije već je bilo govora. Među ovim na prvom mestu treba pomenuti izvesne pojave koje menjaju ličnost bolesnika. U raznim modifikacijama prefrontalne leukotomije, koje su indicirane shodno dijagnozi i tehnički pravilno izvršene, mogu, istina retko, nastati i negativne promene u ličnosti i karakteru operisanog. Slične pojave sretamo često i prilikom zamašnjih poduhvata zbog frontalnih tumora. I kod trauma mogu da nastupe lakši psihički poremećaji i izmena ličnosti u negativnom smislu. Ove pojave su obično prolazne i, ukoliko zaostanu, nisu od većeg značaja. Pri radikalno izvršenoj leukotomiji, preciznim ispitivanjem konstatuje se gotovo redovno frontalni deficitni sindrom koji je vrlo retko izražen sa svim poznatim negativnim pojavama. Ova komplikacija, iako ređa, ne može se u svakom slučaju izbeći, mada se pri izboru operativne metode ima uvek i to u vidu. Međutim, primenom selektivne prefrontalne leukotomije u posljednjih nekoliko godina, ova komplikacija izmene ličnosti sve je ređa i manje upadljiva. Docnijom analizom konačnih rezultata konstatovali smo to još pre dve godine i o tome smo referisali. Slična zapažanja u ovom pogledu ističu u najnovijim saopštenjima i strani autori, u prvom redu Freeman i njegovi saradnici.

Kod većine operisanih neposredno posle leukotomije popušta unutrašnja tenzija. Bolesnik postaje smireniji i u svakom slučaju manje agresivan. Kod malog broja operisanih nastane dezorijentacija, euforija, apatija, razdržljivost ili neuljudno ponašanje, ali te pojave obično u toku nekoliko dana ili nedelja postepeno iščezavaju. Zapaženo je da se arterijska tenzija posle leukotomije umereno smanjuje, pa se posle kraćeg ili dužeg vremena opet vraća na svoju prijašnju visinu. Prvih dana posle intervencije temperatura se obično penje i doseže 38 i više stepeni. Incontinentia urinae et alvi, amnezija, afazija, akinezija, znojenje, patološki plantarni refleksi i drugo zapažaju se u pojedinim slučajevima kao ređa i prolazna postoperativna pojava. Intracerebralno krvavljenje i edem mozga nastaju relativno vrlo retko, do 1 ili 1.5%. Komplikacije ove prirode obično imaju letalni ishod. Postoperativno krvavljenje najčešće može da nastupi u prva 24 sata, naročito u leukotomiji izvršenoj odviše unazad. Epileptični napadi, ukoliko nastupe, većinom su prolaznog karaktera.

Opšte iskustvo je pokazalo da leukotomije izvedene ispred optimalne ravni daju neznatnije pozitivne pojave, dok su psihička oštećenja u tom slučaju manje upadljiva. I prilikom topektomije, međutim, terapiski efekat je istina nešto slabiji, ali su negativne psihičke pojave, naročito one koje menjaju ličnost bolesnika, znatno ređe i manje ispoljene. Ovi manji psihički defekti, koji i trajno zaostanu, u praktičnom životu nisu upadljivi. Pri težim pojavama inercije, agresivnosti ili neobuzdanog ponašanja, postoperativna reedukacija je neophodna.

Iskustvo je nadalje pokazalo da se definitivne psihičke promene, bile one pozitivne ili negativne prirode, mogu utvrditi tek 3 do 4 meseca posle izvršene intervencije. Pored toga uverili smo se,

da prefrontalna leukotomija, tehnički izvedena lege artis i u granicama utvrđenih indikacija, ne umanjuje opštu inteligenciju, ne slabi moć rasuđivanja niti krnji stečeno znanje i osnovno iskustvo.

Indikacije za prefrontalnu leukotomiju

Iako samo kao simptomatska metoda lečenja, prefrontalna leukotomija našla je široku primenu u kliničkoj praksi. Već prva iskustva su pokazala da u većini slučajeva ova terapijska metoda otklanja afektivne simptome, te shodno tome prvenstveno dolazi u obzir u lečenju raznih oblika straha, emocionalne tenzije, depresije i uznemirenosti.

K a l i n o w s k y, S c a r f f i mnogi drugi smatraju da nijedna bolest ne pruža apsolutnu indikaciju za prefrontalnu leukotomiju, ali operacija je nesumnjivo od koristi u slučajevima u kojima nastupaju mnogostruki psihički poremećaji. Po mišljenju ovih autora, psihijatar treba da se zapita koji se simptomi operacijom mogu otkloniti, a koji će ostati i posle intervencije, i što se može očekivati u unutrašnjosti konstitucije pacijenta i ukoliko može biti ličnost pacijenta promenjena efektome same operacije.

Prefrontalna leukotomija primenjuje se danas u svakodnevnoj kliničkoj praksi sa više ili manje uspeha, u prvom redu u lečenju raznih oblika šizofrenije, involutivne depresije i prisilnih neuroza, a od pre nekoliko godina i kod nesnosnih i upornih bolova, kada sve druge metode lečenja ne pokažu uspeha. Leukotomija se pokazala efikasna i u hiperkinetičnoj katatoniji i u izvesnim slučajevima hebefrenije. Posle leukotomije se većinom gube paranoične ideje i halucinacije, a to je naročito slučaj kod hroničnih bolesnika. I kad nastupi depresija leukotomija se korisno primenjuje. Međutim ako se primeni terapija električnim šokom, ona se pokazala bezuspešna.

Indikacije za prefrontalnu leukotomiju postavljaju neuropsihijatri koji dovoljno poznaju razne metode savremenog lečenja. Oni vrše selekciju u onim slučajevima gde su prethodno proveli bez uspeha dosadašnje uobičajeno mediko-fizikalno lečenje. Na osnovu precizne dijagnoze hirurg se odlučuje za najpodesniju modifikaciju prefrontalne leukotomije.

Operacija se ne preporučuje u sasvim svežim slučajevima, i obično se vrši posle jedne ili dve godine od izbivanja bolesti. Leukotomija nije toliko efikasna u odviše zastarelim slučajevima, kao ni u onim gde je ličnost propala. Pokazalo se, naime, da se kod uništene jezgre ličnosti život teško može potpunije organizovati posle leukotomije, te je poduhvat u tom slučaju gotovo suvišan. Kontraindikacije za prefrontalnu leukotomiju predstavljala su febrilna stanja, aktivna tuberkuloza, gnojavi procesi, srčane mane kao i opšta slabost bolesnika. Takva bolesnike morali smo naročito pripremiti i nešto docnije operisati.

Rezultati prefrontalne leukotomije

Rezultati koji se danas postižu ovom operativnom metodom, globalno uzevši, zadovoljavaju, i bolji su i trajniji od onih koji se postižu dosadašnjim uobičajenim mediko-fizikalnim lečenjem. Definitivni rezultati prefrontalne leukotomije u lečenju šizofrenih obojenja, većinom su nepotpuni. U pojedinim slučajevima leukotomija otklanja ove ili one pojave, ali retko kada dolazi do potpunije restitucije.

Operativne rezultate ocjenjuju psihijatri, po mogućnosti isti koji su opservirali pacijente i doneli odluku za hiruršku intervenciju. Oni kategorišu operisane prema stepenu oporavljenja u tri grupe: praktično izlečene, znatnije oporavljene i one čije je stanje ostalo nepromenjeno. Definitivno stanje se može utvrditi uglavnom tek posle 3 do 4 meseca. Nastala pogoršanja posle vidnog oporavljanja, ubrajaju se u recidive bolesti. U operativni mortalitet ulaze slučajevi koji se letalno završe u toku postoperativnog lečenja, usled nastalih komplikacija u vezi sa operativnom intervencijom.

Prema jednoj opštoj statistici iz duševnih bolnica u Engleskoj, operisano je, pored ostalih 599 slučajeva šizofrenije i 250 manijakodepresivnih bolesnika. Iz grupe šizofreničara 16% pacijenata je bilo izlečeno, a kod 36% stanje se znatno poboljšalo. Od manijakodepresivnih bolesnika 45% je bilo izlečeno, a kod 25% stanje se poboljšalo. U istoj seriji konstatovano je primetno poboljšanje u lečenju depresije koja je otklonjena u 71%, u lečenju uzrujanosti, gde je postignut uspeh 71% i samoubilačkih pokušaja, gde su postignuti povoljni rezultati u 84%. Iz istog izveštaja nadalje se vidi da su recidivi dosegli 4%, a postoperativni mortalitet 5%. Konstatovano je da su rezultati povoljniji kod šizofrenije koja je kraće trajala — prosečno uzevši, do dve godine — kao i kod slučajeva manijakodepresivnog tipa.

I pojedinačne statistike drugih autora iznose približno iste rezultate. James Watts i Walter Freeman smatraju da je prognoza utoliko gora ukoliko se bolest ispolji u mlađim godinama. I oni su se uverili da je leukotomija isto tako efikasna u lečenju hebefrenije, kao i u lečenju paranoje i katatonije. Posle operacije preporučuje se kućno lečenje u toku od 3 do 6 meseci. Reedukacija, prema programu koju vrši psihijatar, psiholog i vaspitač, osigurava još bolje rezultate. U jednoj njihovoj seriji od 190 šizofreničara, godinu dana posle operacije bilo je 39% korisno zaposlenih, 33% je živelo kod svoje kuće u miru, dok je 28% zadržano još u bolnici. Operativni mortalitet je izneo u ovoj grupi 2%. Postoperativna epilepsija se javila u 12% (podaci iz Am. J. Surg., January, 1948.).

Smolik, Hofstatter i Busch presecaju obostrano prednje talamične veze pretežno u bazalnim delovima čeonih lobusa, a pristupaju u temporalnom predelu. U jednoj seriji od 85 šizofreničara, operisanih po ovoj metodi, postigli su sledeće rezultate: u

lečenju habefrenije stanje se poboljšalo u 55%, ostalo nepromenjeno u 40%; u lečenju katatonije stanje se poboljšalo u 75%, a ostalo nepromenjeno 19%; u lečenju paranodne forme bilo je poboljšanje u 58%, a nepromenjeno: 42%; u lečenju paranoičkog statusa postignut je uspeh u 83%. (Podaci iz The 1948 Year Book of Neurol., Psych. & Neuro-surgery.)

Naši rezultati kod prefrontalne leukotomije

Posle jedne šire analize dotad publikovanih rezultata dobivenih pomoću prefrontalne leukotomije, i mi smo na Neurohirurškoj klinici imali prilike da prvi u našoj zemlji počnemo pre šest godina hirurško lečenje endogenih psihoza. U periodu od proteklih pet godina, od septembra 1947 do septembra 1952, izvršili smo prefrontalnu leukotomiju u prvoj našoj većoj seriji od 339 bolesnika, i želimo u najkraćim crtama da iznesemo stečena iskustva i rezultate postignute s ovom metodom.

Prvi naši bolesnici bili su većinom teški i hronični šizofreničari, koji su više godina bezuspešno lečeni. Docnije su psihijatri upućivali i podesnije slučajeve, čim bi se terapija pomoću šokova pokazala bezuspešna.

U lečenju većine šizofreničara leukotomiju smo vršili u lokalnoj anesteziji, dok smo uznemirene bolesnike operisali u opštoj narkozi sa Pentotalom. Kao što smo već pomenuli, primenjivali smo leukotomiju zatvorenog tipa sa parasagitalnim pristupom. U većini slučajeva smo izvodili Monizovu metodu koju smo unekoliko modifikovali, a samu leukotomiju vršili smo Duffovim leukotonom. U pojedinim slučajevima vršili smo i manja odstapanja u odnosu na smer i opseg leukotomije, t. j. izvodili smo selektivne leukotomije. Tako smo i u slučajevima psihomotorično jače uznemirenih vršili opsežnije presecanje gornjih delova frontalamičnih veza, štedeći pritom cingularne veze, dok smo u slučajevima sa izrazitijim emocionalnim tegobama presecali knatnije bazalne partije tih veza.

Svi naši bolesnici, gotovo bez izuzetka, podneli su leukotomiju relativno veoma lako i bez naročito upadljive spoljne reakcije. Samo u nekoliko slučajeva, kad se sumnjalo da je nastupilo jače postoperativno krvavljenje u mozgu, vršili smo metodom Sjoequista kontrolnu kontrastnu radiografiju glave. U celoj našoj seriji, od 339 izvršenih leukotomija epileptični napadi su se javili kod 11 bolesnika (oko 3%), a samo u 3 slučaja ostali su trajni. Kod jednog od ovih bolesnika napadi su se javljali i pre leukotomije. U istoj seriji nastupila je u 10 slučajeva smrt, što čini naš operativni mortalitet oko 3%. Na obdukciji je ustanovljeno postoperativno krvavljenje — oveći intracerebralni hematoma kao uzrok smrti, u svega 2 slučaja. U ostalih 8 navodi se: u 3 slučaja miodegeneracija srca, u 2 slučaja apsces u mozgu i u 3 slučaja meningoencefalitis. Infekcija je najverovatnije bila endogenog porekla. Docnije su umrla u bolnici za duševne bolesti još četiri bolesnika od raznih interkurentnih bolesti, bez veze sa izvršenom leukotomijom.

Naši psihijatri ocenjivali su operativne rezultate leukotomije, uzimajući u obzir samo definitivne psihičke promene. Prema stepenu psihičkog oporavljenja, oni su operisane svrstali u tri grupe: a) potpuno oporavljeni ili praktično izlečeni, b) bolesnici čije je stanje poboljšano i c) oni čije je, uglavnom, psihičko stanje ostalo nepromenjeno, te su i dalje zadržani u bolnici.

U periodu od 5 godina leukotomisano je u svemu 339 bolesnika, od kojih je 301 slučaj šizofrenije, 14 slučajeva psihoneuroze, 16 slučajeva kod imbecilitasa, idiotije 3 slučaja, upornih bolova 3 slučaja i teške neurastenije 2 slučaja. Prema tome, leukotomija je izvršena u 89% slučajeva zbog šizofremije i u 11% zbog drugih oboljenja.

Od operisanih šizofreničara muških je bilo 183 (61%), ženskih 118 (39%).

Po dobi života:		Prema obliku šizofremije:	
u drugoj deceniji	29 (10%)	Hebephrenia	119 sluč. (39%)
u trećoj „	151 (50%)	Catatonija	98 „ (33%)
u četvrtoj „	78 (6%)	Stat. paranoid.	84 „ (28%)
u petoj „	34 (11%)		
u šestoj i dalje	9 (3%)		

Na 301 slučaj primarnih leukotomija izvršena je releukotomija na 9 bolesnika (3%).

Rezultati leukotomije primenjene kod šizofremije:

Broj oper. sluč.	Oblik šizofrenije	Praktično izlečenih	Znatnije oporavljenih	Stanje nepromenjeno	Recidivi	Oper. morati.
119	Hebephrenia	30 (25%)	43 (36%)	33 (29%)	8 (7%)	3 (2%)
98	Catatonija	17 (17%)	45 (46%)	32 (33%)	—	3 (3%)
84	Stat. paranoid	21 (25%)	33 (39%)	24 (29%)	1 (1%)	4 (5%)
301	Ukup. sluč.	68 (23%)	121 (40%)	89 (30%)	9 (3%)	10 (3%)

Prema tome, ukupno uzevši, imali smo 189 slučajeva (63%) praktično izlečenih i znatnije oporavljenih; dok je stanje kod 89 bolesnika (30%) ostalo nepromenjeno. Recidivi su se pojavili kod 9 bolesnika (3%), a operativni mortalitet u 10 slučajeva odnosno 3%. Leukotomija je izvršena u 14 slučajeva opsesije i raznih oblika fobija i dala je 8 izlečenih, 5 poboljšanih bolesnika i jednog bolesnika čije se stanje nije izmenilo. U 16 slučajeva imbecilnosti leukotomija je dala: 3 oporavljena, 7 poboljšanih i 6 bolesnika čije je stanje ostalo nepromenjeno. U 3 slučaja idiotije leukotomija nije pokazala uspeha. U 2 slučaja teške neurastenije, samo u jednom slu-

čaju javilo se znatnije poboljšanje. Zbog upornih bolova u sva tri slučaja (kod carcinoma i metastaza), leukotomija je uticala da stanje postane podnošljivije i ono je potrajalo sve do letalnog ishoda.

Analiza i komentar postignutih rezultata

Pretežnji deo naših bolesnika ove serije bili su hronični šizofreničari koji su leukotomisani posle 5, 6 i više godina trajanja njihove bolesti. Bez izuzetka svi su prethodno bili podvrgnuti terapiji izvršenoj šokom, koja nije imala uspeha, na su godinama ti bolesnici² smatrani definitivno neizlečivim. Oko 60% ovih bolesnika operisano je u 30-toj godini života, a ostali su bili u četvrtoj, petoj i šestoj deceniji. Muških je bilo 61%, a ženskih 39%. Psihičko stanje posle operacije ocenjivali su psihijatri na osnovu definitivnih rezultata. Operacije su vršene u toku od pre 5 godina do pre 3 meseca.

Na operativne rezultate u izvesnoj meri utiču mnogi faktori, kao starost i pol bolesnika, trajanje i stadij bolesti, opšte stanje, uslovi života kao i način preoperativnog lečenja. Među ovim pomenuli bi i razna organska oštećenja mozga posle meningoencefalita, i slučajevne idiopatične cerebralne atrofije, promene koje često pri leukotomiji konstatujemo. Još uvek su podeljena mišljenja u koliko ova organska oštećenja kod psihoza utiču na rezultate prefrontalne leukotomije, a prema našim zapažanjima, ne izgleda da su od većeg značaja.

Prema oceni psihijatra Državne bolnice za duševne bolesti u Beogradu, globalno uzevši psihička oporavljanja kod žena posle operacije su nešto bolja nego kod muškaraca. I u slučajevima hronične šizofremije konstatovani su većinom isto tako dobri rezultati kao i u slučajevima operisanih mnogo ranije. Na operativne rezultate, izgleda, od većeg je uticaja forma i stadij šizofrenije no trajanje same bolesti. Tako smo u slučajevima paranoidne forme imali procentualno nešto više oporavljenih nego u slučaju katatonije i hebefrenije.

Neosporno je da je od većeg uticaja na definitivne operativne rezultate sama ličnost bolesnika, bilo da je ova održana li više ili manje izmenjena i raspadnuta. Jedan priličan broj naših pacijenata, naročito u prvom delu ove serije, pokazivao je preoperativno u izvesnoj meri raspadnutu ličnost. O ovom pitanju referisaće se detaljnije drugom prilikom. O izmeni ličnosti u vezi sa leukotomijom, bilo je pomena u prvom delu ovog saopštenja.

Na 189 ukupno oporavljenih bolesnika koji su bili napustili bolnicu, kod 9 bolesnika, pojavio se recidiv. Ovaj broj od 9 slučajeva (3% na 301 oper. bolesnika), koji je dotad konstatovan, ne pretstavlja veliki procenat, i smatramo da je stvarno nešto malo i veći, s obzirom na težinu i hroničnost oboljenja, kao i na nepotpune odgovore u anketnom ispitivanju definitivnog stanja operisanih šizofreničara. Releukotomija kod ovih recidiva pokazala je samo u 3 slučaja, od 9 slučajeva ukupno, primetno poboljšanje.

Od 339 operisanih bolesnika umrlo je posle operacije ukupno 10 bolesnika, što, u procentima izraženo, iznosi 3%. Kao što je već pomenuto, samo u dva slučaja jače krvavljenje u mozgu dovelo je do letalnog ishoda. U vezi s tim pomenuli bi da, prema statistikama stranih autora, i primenom otvorene metode leukotomije — izvedene pod kontrolom oka — ova komplikacija intrakranijalnog krvavljenja nije, uglavnom, ništa ređa.

Re z i m e

Moderna psihohirurgija je tekovina današnjeg vremena. Ona datira od 1936 i počinje primenom Monizove prefrontalne leukotomije, a bazira se, sem na empiriji, i na boljem poznavanju funkcionalnih veza frontalnog korteksa i pojedinih moždanih ganglija. Prekidanjem tih veza, intelektualni procesi se oslobađaju emocionalnih faktora, i u tome je suština hirurškog poduhvata, kako se to, uglavnom, danas tumači. O mehanizmu same leukotomije mišljenja su još uvek prilično neujednačena.

Za ovu operativnu metodu bitno je da se obostrano i simetrično preseku veze kojim idu impulsi od moždane kore prema talamusu i od talamusa prema kori. Presecanje se izvodi u podesnom opsegu i u optimalnoj zoni, uglavnom, neposredno ispred frontalnih rogova lateralnih ventrikula. Druge modifikacije ove standardne forme prefrontalne leukotomije pokazuju, pored dobrih strana, i izvesne nedostatke.

Efekat prefrontalne leukotomije ogleda se u pojavi celog niza psihosomatskih fenomena. Kod većine operisanih, neposredno posle leukotomije, popušta unutrašnja tenzija, bolesnik postaje smireniji i manje agresivan. Prefrontalna leukotomija, izvedena lege artis i u granicama utvrđenih indikacija, ne slabi moć rasuđivanja niti krnji stečeno znanje i osnovno iskustvo. Otklanjajući afektivne simptome, leukotomija je kao simptomatska metoda lečenja našla široku primenu, prvenstveno u tretiranju endogenih psihoza, psihoneuroza i nekih drugih mentalnih poremećaja.

Indikacije za prefrontalnu leukotomiju postavljaju neuropsihijatri. Oni vrše selekciju u onim slučajevima gde je prethodno bez uspeha provedeno mediko-fizikalno lečenje. Na osnovu precizno utvrđene dijagnoze, hirurg se odlučuje za najpodesniju modifikaciju prefrontalne leukotomije.

Rezultati koji se danas postižu operativnom intervencijom, globalno uzevši, mnogo su povoljniji i trajniji od onih koje daje konzervativno lečenje.

Od septembra 1947, do septembra 1952, u periodu od 5 godina, izvršili smo na Neurohirurškoj klinici u Beogradu prefrontalnu leukotomiju na 339 bolesnika. Među ovim bilo je 301 slučaj šizofrenije, a ostalih 38 odnosilo se na druga oboljenja (psihoneuroze, imbecillitas, idiotia, histeria i dr.) U grupi šizofreničara bilo je 183 muških (61%) i 118 ženskih (39%). Od toga 119 slučajeva (39%)

hebefrenije, 98 (37%) katatonije i paramoidno stanje u 84 slučaja (28%). Većina od njih bili su hronični bolesnici i svi su prethodno lečeni šokovima, ali bez uspeha. Polovina operisanih, otprilike, nalazila se u trećoj deceniji života.

Operativne rezultate utvrdili su psihijatri. Prema njihovoj oceni, u ovoj seriji operisanih, od 301 slučaja šizofrenije bilo je ukupno: praktično izlečeno i znatnije oporavljeno 189 bolesnika (63%), dok je stanje ostalih 89 bolesnika ostalo nepromenjeno (30%), te su ovi i dalje zadržani u bolnici. Recidiv je nastupio u 9 slučajeva (3%), a operativni mortalitet je izneo oko 3% (u 10 slučajeva).

Iz iznetih podataka se vidi da su povoljni operativni rezultati postignuti u 63% i da je recidiva bilo oko 3%. Prema tome, putem leukotomije je osposobljeno za život i socijalno rehabilitovano gotovo dve trećine bolesnika, od kojih se oko polovina vratila svom prijašnjem pozivu i normalnom životu. Svi su oni godinama smatrani neizlečivim bolesnicima. Operativnim lečenjem šizofrenih bolesnika i težih oblika psihoneuroza postizemo danas sve bolje i trajnije rezultate koji nesumnjivo pretstavljaju ne samo veliki medicinski uspeh, nego su od priličnog značaja i u socijalnom i privrednom pogledu. Na tom putu uložićemo sva naša nastojanja i ubuduće.

S. Kostić:

New Experiences in Surgical Treatment of Mental Diseases

S U M M A R Y

Modern psycho-surgery is an achievement of today. It started in 1936 when Moniz began applying prefrontal leucotomy, and it is based, apart from empirics, on a better understanding of functional paths in the frontal cortex and of certain brain ganglia. By a severance of these paths the intellectual functions are freed from emotional factors and in this lies the essence of the surgical operation according to modern interpretation. Opinions on the mechanism of prefrontal leucotomy still differ considerably.

The essence of this operative method lies in a symmetric, bilateral severing of the paths, by which the impulses travel from the cortex to the thalamus and from the thalamus to the cortex. The severing is performed on a suitable scale and in the optimal zone, generally immediately in front of the frontal horns of the lateral ventricles. Other modifications of this standard form of prefrontal leucotomy show certain deficiencies and some good points.

The effect of prefrontal leucotomy is reflected in a series of psychosomatic phenomena. After leucotomy the majority of the operated patients show a slackening of inner tension; the patient becomes more quiet and less aggressive. Prefrontal leucotomy performed lege artis and within the limits of set indications does not



lessen reasonable thinking, nor acquired knowledge and basic experience. By removing affective symptoms, leucotomy, as a symptomatic method of treatment, has found a wide application, primarily in the treatment of endogenic psychosis, psychoneurosis and certain other mental disturbances.

The indications for performing prefrontal leucotomy are set by neuro-psychiatrists. They make a judicious selection of cases previously unsuccessfully treated by medicophysical methods. On the basis of an accurate diagnosis, the surgeon decides on the most suitable modification of prefrontal leucotomy.

The results obtained by operative treatment, are, taken as a whole, far more favourable and lasting than those obtained by conservative treatment.

At the Neurosurgical Clinic in Belgrade, from September 1947 till September 1952, that is over a period of five years, we performed leucotomy on a series of 339 patients. Among these there were 301 cases of schizophrenia, while the remaining 38 included other diseases (psychoneurosis, imbecility, idiocy, hysteria etc.). In the group of schizophrenics there were 183 males (61%) and 118 females (39%). Of these there were 119 cases of hebephrenia (39%), 98 of catatonia (37%) and 84 of paranoid state (28%). Most of them were chronic cases which had previously been treated by shocks but without success. Half of the operated patients were in the third decade.

The operative results were assessed by psychiatrists. According to their assessment, in this series of 301 operated schizophrenics, we had 189 (63%) practically cured and considerably recovered, while in 89 cases (30%) the condition remained unchanged and these were retained at the hospital. There were relapses in 9 cases (3%) and there was an operative mortality of 3% (10 cases).

From what has been said we can see that favourable operative results were obtained in 63% while in 3% of the cases there were relapses. According to this, by means of prefrontal leucotomy almost $\frac{2}{3}$ of the patients were socially rehabilitated and made fit for life outside hospital; of these almost one half were able to return to their former occupation and normal life. For years before all of these had been considered as incurable. By the operative treatment of schizophrenics and of the more serious cases of psychoneurosis we are achieving better and more lasting results; this undoubtedly represents not only a great medical success but is likewise of great significance in social and economic respect. In the future we should therefore make the greatest efforts with this goal in view.

S. Kostić:

Données nouvelles dans le traitement chirurgical des malades mentaux

R É S U M É

La psychochirurgie moderne est d'apparition toute récente. Elle commence en 1936, par l'application de la leucotomie préfrontale de Moniz. Elle est basée, à côté de l'empirisme, sur une connaissance meilleure des connexions fonctionnelles entre le cortex frontal et les ganglions cérébraux. Par la section de ces connexions les processus intellectuels se libèrent des facteurs émotionnels et c'est là la raison essentielle de l'intervention chirurgicale. Quant au mécanisme de la leucotomie, les opinions sont assez partagées.

L'essentiel dans cette méthode opératoire est de couper systématiquement et de deux côtés les connexions par où vont les impulsions de l'écorce cérébrale vers le thalamus et de ce dernier vers l'écorce. La section est faite en dimensions convenables et dans les zones optima, en général immédiatement avant les cornes frontales des ventricules latéraux. Les autres modifications de ce type standard de la leucotomie préfrontale montrent certains inconvénients et quelques avantages.

L'effet de la leucotomie préfrontale se voit dans l'apparition de toute une série de phénomènes psychosomatiques, chez la plupart des opérés, et immédiatement après la leucotomie, la tension interne faiblit, le malade devient plus calme, moins agressif. La leucotomie préfrontale exécutée correctement et avec des bonnes indications, ne diminue pas le pouvoir de raisonnement et n'affaiblit pas les connaissances acquises et l'expérience fondamentale. En écartant les symptômes affectifs la leucotomie préfrontale, à titre de méthode thérapeutique symptomatique, a trouvé un vaste champ d'application, avant tout dans le traitement des psychoses endogènes, des psychonévroses et quelques autres troubles mentaux.

Les indications de la leucotomie préfrontale doivent être posées par les neuropsychiatres qui choisiront judicieusement les cas qui ont été traités sans succès par les méthodes médicamenteuses. Se basant sur le diagnostic précis, le chirurgien choisira le type le plus convenable de la leucotomie préfrontale.

Les résultats opératoires sont généralement beaucoup meilleurs que ceux obtenus par le traitement conservateur.

De septembre 1947 jusqu'au septembre 1952, c. à d. en cinq ans, nous avons fait, à la Clinique Neurochirurgicale de Belgrade, 339 leucotomies préfrontales, et cela 301 fois pour la schizophrénie et 38 fois pour d'autres affections (psychonévroses, imbecillités, idiotie, hystérie etc.). Dans le groupe de schizophréniques nous notons 183 hommes (61%) et 98 femmes (39%). Dans ce même groupe on note 119 cas d'hebéphrénie (39%), 95 cas de catatonie

(37%) et 84 cas d'états paranoïdes. Le plupart de ces cas étaient les malades chroniques, tous auparavant traités par les chocs et cela sans succès. La moitié des malades opérés était dans la troisième décade.

Les résultats opératoires ont été analysés par les psychiatres. D'après eux, sur 301 cas de schizophrénie nous avons obtenu 189 guérisons ou des améliorations considérables (63%) et 89 échecs (30%). Nous avons noté 9 récurrences (3%) et la mortalité opératoire a été 3% (10 cas).

Il découle de tout ceci que les résultats opératoires favorables ont été obtenus dans 63% des cas, avec 3% de récurrences. La leucotomie a réhabilité socialement et rendu la vie possible en dehors de l'hôpital, chez le deux tiers des malades, dont la moitié a pu reprendre ses occupations antérieures et une vie normale. Tous ces malades ont été, pendant des années, considérés comme définitivement incurables. Le traitement opératoire des schizophréniques et des formes plus graves des psychonervoses donne aujourd'hui les résultats de plus en plus brillants et de plus en plus durables, résultats qui représentent non seulement une grande acquisition médicale, mais également une importance sociale et économique non moins grande. C'est la raison pourquoi nous avons décidé de poursuivre notre tâches dans cette voie.

S. Kostić:

Neue Erfahrungen über chirurgische Behandlung Geisteskranker

ZUSAMMENFASSUNG

Die moderne Psychochirurgie ist Gut der jetzigen Zeit. Sie beginnt mit der praefrontalen Leukotomie von Moniz seit dem Jahre 1936 und basiert neben der Empirie auf genaueren Kenntnissen der funktionellen Verbindungen zwischen Stirnhirnrinde und einzelne Hirnganglien. Durch Durchschneiden dieser Verbindungen werden die intellektuellen Prozesse von emotionellen Faktoren befreit und darin besteht eben das Wesen der chirurgischen Intervention, wie man das heute wesentlich erörtert. Über den Mechanismus der Leukotomie sind die Meinungen ziemlich verschieden.

Das Wesen dieser operativen Methode liegt darin, dass man symmetrische, beiderseitige Verbindungen, auf welchen Impulse von der Hirnrinde gegen Thalamus und von Thalamus gegen Rinde führen, durchschneidet. Der Durchschnitt wird im geeigneten Breitengebiet und in der optimalen Zone ausgeführt im Wesen unmittelbar vor den Stirnhörner der Seitenventrikel. Andere Modifikationen dieser standardisierten Form der praefrontalen Leukotomie zeigen gewisse Lücken und manche ihre guten Seiten.

Das Ergebnis der praefrontalen Leukotomie manifestiert sich im Erscheinen einer ganzen Serie von psychosomatischen Phänomenen. Beim grösseren Teil von Operierten unmittelbar nach der Leu-

kotomie lässt der innere Druck nach, der Kranke wird ruhiger und weniger aggressiv. Die lege artis und in Grenzen festgestellter Indikationen ausgeführte präfrontale Leukotomie schwächt weder die Urteilsfähigkeit, noch das erworbene Wissen und die Erfahrungen im Grunde. Ohne Rücksicht auf affektive Erscheinungen fand die Leukotomie als symptomatische Methode der Behandlung breite Anwendung in erster Linie in der Behandlung endogener Psychosen, Psychoneurosen und mancher anderen mentalen Störungen.

Die Indikationen für die präfrontale Leukotomie werden von den Neuropsychiatern festgestellt. Von ihnen werden auch diejenigen Fälle gewählt, bei welchen die medicophysikale Behandlung vorerst ergebnislos blieb. Auf Grund der präzise festgestellten Diagnose entscheidet sich der Chirurg für die geeignetste Modifizierung der präfrontalen Leukotomie.

Die Resultate, die man heute mit operativer Intervention erreicht — im Allgemeinen betrachtet — sind viel günstiger und von längerer Dauer, als diejenige der konservativen Behandlung.

Vom September 1947 bis September 1952, d. h. in einer Periode von fünf Jahren führten wir die präfrontale Leukotomie auf der Neurochirurgischen Klinik in Beograd in einer Serie von 331 Kranken durch. Zwischen diesen waren 301 Fälle von Schizophrenie und die übrigen 38 bezogen sich auf andere Krankheiten (Psychoneurosen, Imbecillitas, Idiotie, Hysterie und andere). In der Gruppe von Schizophrenen befanden sich 183 männliche Kranke (61%) und 118 weibliche (39%); von diesen waren 119 Fälle von Hebephrenie (39%), Katatonie 98 (37%) und paranoiden Zustand in 84 Fällen (28%). Der grössere Teil der Erwähnten waren chronische Kranken und alle waren vorher mit Schock ergebnislos behandelt. Die Hälfte der Operierten befand sich im dritten Lebensdezenium. Die operativen Fälle wurden von Psychiatern diagnostiziert und nach ihrer Ansicht befinden sich in der Serie Operierten 301 Fällen von Schizophrenie insgesamt 189 praktisch geheilte und erheblich gebesserte Kranke (63%); allerdings blieb der Zustand bei 89 Kranken unverändert (30%), weshalb diese auch weiter im Krankenhaus zurückbehalten wurden. Eine Rezidive trat bei 9 Kranken auf (3%) und die operative Mortalität betrug 3% (10 Fälle).

Aus vorgeführten Daten sieht man, dass günstige operative Resultate in 63% erreicht wurden. Rezidive war cca. 3%. Demzufolge wurden mittels der Leukotomie zwei Drittel der Kranken zum Leben ausserhalb des Krankenhauss befähigt und sozial rehabilitiert, von denen gegen die Hälfte wieder den vorherigen Beruf übernahm und zum normalen Leben zurückkehrte. Alle diese hat man viele Jahre vorher als definitiv unheilbare Kranke betrachtet. Mit operativer Behandlung der Schizophrenen und schweren Psychoneurosen erreichen wir heute viel bessere und andauerndere Resultate, die zweifellos nicht nur ein grosses medizinisches Ergebnis darstellen sondern sie sind von ziemlicher Bedeutung vom sozialen, wie auch vom ökonomischen Standpunkte aus. Auf diesem Wege werden wir — auch in der Zukunft — alle unsere Bestrebungen fortsetzen.

Literatura.

Babčičin-Salmon: O frontalnoj leukotomiji v hirugii bolei. Voprosi neurohirugii, 4, juli—avgust, 1950, Moskva. — Brain & Strauss: Recent Advances in Neurology and Neuro-psychiatry. London, 1947. — Br. Med. Journal, March 8, 1947: Prefrontal Leucotomy. — Davis: Neurological Surgery. London 1946. — S. Dogan: O indikacijama i efektu prefrontalne leukotomije. Liječ. Vjesnik, br. 6, lipanj 1949. — Duff: The Lancet, Nov. 2, 1946. — H. Edwards: Recent Advances in Surgery. London, 1948. — Frank and Kolb: Indications for and Complications of Prefrontal Lobotomy. The Med. Clinics of N. America, July, 1950. — Frankl and Mayer-Gross: Personality Change after Prefrontal Leucotomy. The Lancet, Dec. 6, 1947. — Freeman and Watts: Psychosurgery. Springfield, Baltimore 1942. — J. F. Fulton: Physiology of the Nervous System. Oxford University Press, 1946. — J. F. Fulton: Functional Localization in the Frontal Lobes and Cerebellum. Oxford 1949. — Halstean: Brain and Intelligence. Chicago 1949. — S. Kostić: O prvim leukotomijama izvršenim kod nas. Srp. Arhiv sv. 3—4, mart-april, 1951., sv. 2, februar 1948. — The Lancet, Feb. 15, 1947: Prefrontal Leucotomy. — The Lancet, Jan. 28, 1950: Leucotomy for Pain. — Mackay, Lewis, Bailey: The 1949 Year Book of Neurol., Psych. and Neurosurg. Chicago. — B. Niketić: Psihohirurgija. Med. Pregled, br. 6, februar 1950, Novi Sad. — Peyton & Haavik: Prefrontal Lobectomy in Schizophrenia. Archives of Neurology and Psychiatry, 62, Nov. 1949, ref. iz Surg. Newsletter, March 1950. — Pittrich: Denkstörungen bei Hirnverletzten. Leipzig 1944. — Reese and Masten, Lewis and Bailey: The 1948 Year Book of Neurol., Ssych. and Neurosurg. Chicago. — Sjöquist, Björkesten, Fernström: The Diagnosis of Intracerebral Hematomas Following Frontal Lobotomy. Acta chir. scandinavica. Vol. XCVIII (98), Fasc. III—VI. Stockholm 1949. — Ström-Olsen and Macdonald Tow: Late Social Results of Prefrontal Leucotomy. The Lancet, Jan. 15, 1949. — Tibbetts: Loucotomy and Hypertension. Br. Med. Journal Dec. 24, 1949. — J. Walsh: Transorbital Leucotomy. The Lancet, Sept. 10, 1949. — Zehnder: Psychochirurgie in USA. Schweiz. Med. Wschrift, 5. März, Nr. 9, 1949.

DEJSTVO BERILIJUMA NA MORFOGENEZU

R. Milin, J. Grujić i B. Bobarević

Problem berilioza pretstavlja važno područje u industrijskoj patologiji, pristo vezano za sve češću i neminovnu upotrebu tog lakog metala u industriji atomske energije. Pored sve brojnijih kliničkih zapažanja industrijskih intoksikacija, iz godine u godinu se povećava broj radova eksperimentalnog karaktera, u cilju proučavanja dejstva berilijuma, odnosno mehanizma u patogenezi berilioza. Pri tome su od posebnog interesa radovi biološkog karaktera.

Na osnovu zapažanja Policard-a (15, 16), Tuchmann-Duplessis-a (23), pod uticajem berilijuma nastaje plućna berilijumska granulomatoza, eksperimentalni osteosarkom, sporije zarašćivanje rana, odnosno usporena regeneracija ekstremiteta amfibijskih životinja. Pri tome treba istaći da je berilijev jon toksičan sam po sebi (Hunter, 12). Ogleđima sa kulturom tkiva, Chèvremont i Firket (2, 3, 6) su pokušali da inhibitorno dejstvo berilijuma na rast fibroblasta i miofibroblasta, protumače poremećajem mitoze u stadijumu metafaze, pri čemu bi se elektivno inhibirao efekat alkalne fosfataze, tog nuklearnog enzima koji igra ulogu u sintezi nukleinskih kiselina. Do istovetnih konstatacija su došli Klemperer i saradnici (1. cit. in 2) biohemijskim ogleđima na alkalnim fosfatama ekstrahovanim iz raznih organa.

Imajući u vidu antimitotično i antienzimsko svojstvo berilijuma, jedinog lakog metala koji ne ulazi u sastav živih bića, kao i njegov biološki značaj u savremenoj industriji, želja nam je da u ovom radu prikažemo uticaj berilijuma na rast i metamorfozu punoglavaca, koji pretstavljaju uzoran organizam u punom jeku razvoja, i time pokušamo da doprinesemo proučavanju mehanizma njegovog dejstva.

I. Materijal i tehnika

Oglede smo izvodili u mesecu maju i junu 1953 godine, na punoglavcima vrste *Bufo vulgaris*, odgajenim u Institutu za histologiju, pošto smo jaja u više navrata sakupili iz bara u neposrednoj okolini Sarajeva. Punoglavce smo podelili u četiri grupe. Prvoj grupi (grupa I) pripadali su punoglavci stari 30 dana, drugoj (grupa II) stari 40, a trećoj (grupa III) stari 50 dana. Punoglavci iz svih triju

grupa su bili podvrgnuti uticaju rastvora berilijevog nitrata u odnosu 0,13:1000 gr. pijaće vode iz Sarajevske vodovodne mreže, jedan dan prethodno ustajale na sobnoj temperaturi, da bi se izbegao uticaj velike razlike u temperaturi. Četvrtu grupu (grupa IV) sačinjavali su punoglavci stari 35 dana, izloženi uticaju berilijevog nitrata u odnosu 0,013:1000. Za svaku grupu oglednih punoglavaca imali smo isti broj kontrolnih. Ishrana je bila jednoobrazna (prokuvan i sitno iseckan spanać), posude su bile staklene i jednake zapremnine, uvek sa istom količinom rastvora, a podloga tla bela. Rastvor smo svakodnevno menjali, kojom prilikom su i posude uvek prane. Merenje temperature vode i vazduha je također vršeno svaki dan, u isto vreme, a težina punoglavaca svaki šesti-sedmi dan, tako da se u protokol unosila prosečna pojedinačna vrednost za punoglavce odgovarajućih oglednih i kontrolnih grupa.

U cilju izrade histo-embrioloških preparata, svakih sedam dana je žrtvovan po jedan kontrolni i ogledni punoglavac iz svake grupe. Fiksacija je vršena u Bouin-ovoj tečnosti, kalupljenje u parafinu, a bojenje po trojnoj metodi Florentin-a.

S' obzirom na uticaj fiziko-hemijskih faktora sredine u kojoj se razvijaju punoglavci, svakodnevno je vršeno merenje pH vrednosti vode, odnosno rastvora berilijevog nitrata za svaku grupu. Naime, određivan je pH sveže sačinjenog rastvora nitrata, pre potapanja punoglavaca, zatim pH istog rastvora nakon 24 časa, to jest pošto su u njemu boravili punoglavci, uporedo sa merenjem pH vrednosti upotrebljavane pijaće vode, kao i vode u kojoj su boravili kontrolni punoglavci. Ova merenja su vršena na potencijometru tipa »Potentiometer Fischer Scientific Company«. Pri radu smo se služili hinhidronovom elektrodom.

II. Rezultati

A. Rezultati morfološko-fiziološkog karaktera

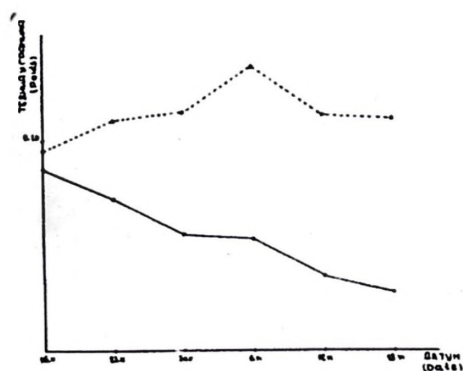
1. Punoglavci I grupe. — Ogled je počeo 16. V. 1953. Broj oglednih i kontrolnih punoglavaca: po 60 komada. Starost: 30 dana. Upotrebljena koncentracija berilijevog nitrata: 0,13:1000.

Petog dana ogledni punoglavci su manji od kontrolnih, izduženog i kruškolikog trupa. Pokret su im živahni, ali počinju slabije da uzimaju hranu. Narednih dana razlika u rastu, izražena i u postepenom smanjenju telesne težine, sve više dolazi do izraza, dok im se kruškoliko-lancetasti oblik trupa sve više ispoljava. Uporedo s navedenim pojavama, nakon dve sedmice, punoglavci su tromijih pokreta, još slabije jedu. Dok su kod kontrolnih u to doba već razvijeni zadnji ekstremiteti, u stadiumu 12—13 po Delsol-u (5), kod oglednih uopšte nema znakova metamorfoze. Idućih dana njihova težina i dužina sve više opadaju, dostižući uvek manju vrednost od težine i dužine iz prethodnih dana (Sl. 1, grafikon 1). Istovremeno počinje da se javlja i smrtnost, tako da je u razdoblju od 31. V. 1953.—6. VI. 1953. uginulo 4, a od 7. VI.—18. VI. ukupno 7 punoglavaca. Od 6. VI. 1953 svi ogledni punoglavci su nepokretni,



Sl. 1. Punoglavci I. grupe. Gornji red kontrolni, donji red ogledni. Datum: 16. V., 23. V., 30. V., 6. VI., 12. VI., 18. VI. Involutivne promene u rastu oglednih punoglavaca.

Fig. 1. Têtards du I. groupe. En haut témoins, en bas traités. Date: 16. V., 23. V., 30. V., 6. VI., 12. VI., 18. VI. Involution dans la croissance de têtards traités.



Grafikon br. 1. Punoglavci I. grupe ——— ogledni, kontrolni
Opadanje u težini oglednih punoglavaca.

Graphique 1. Têtards du I. groupe ——— Têtards traités,
Têtards témoins. Baisse en poids de têtards traités.

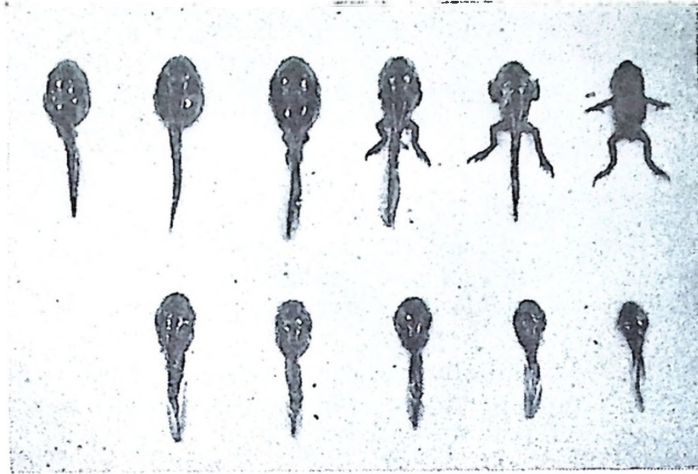
više ne jedu. Nakon jedne sedmice od tog dana, dok su kontrolni punoglavci sa već dobro razvijenim prednjim i zadnjim ekstremitetima, odgledni su još manjeg rasta, bez ikakvih znakova metamorfoze, sa dvostruko manjom težinom od one koju su imali prvog dana, pre početka ogleada. Involutivno-regresivne promene s' obzirom na rast, ispoljavale su se sve do kraja ogleada, to jest 18. VI. 1953, kada smo prestali sa primenom berilijeovog nitrata, u želji da vidimo da li su one reverzibilnog karaktera. U tu svrhu preživeli punoglavci smo podelili u dve podgrupe. Prvu podgrupu smo održavali u pijaćoj vodi, a drugoj smo dodavali po 1 ccm rastvora ACTH firma »Organon« (koncentracije 0, 1 I. J. na 6 ccm bidestilisane vode) na 500 gr. pijaće vode. Pretežni broj punoglavaca obeju podgrupa već petog dana postaje pokretljiv, ponovo uzimaju hranu i počinju da napreduju u rastu, dok ih 30% gine iz jedne i druge podgrupe, bez ikakvih promena u rastu. Pri tome valja istaći da se podgrupa tretirana rastvorom ACTH, odlikuje bržim rastom i bržom metamorfozom od prve podgrupe, to jest od netretiranih punoglavaca. Međutim težina i veličina već metamorfoziranih žabica je podjednaka kod obeju podgrupa.

Prosečna težina u gramima oglednih i kontrolnih punoglavaca I i II grupe:

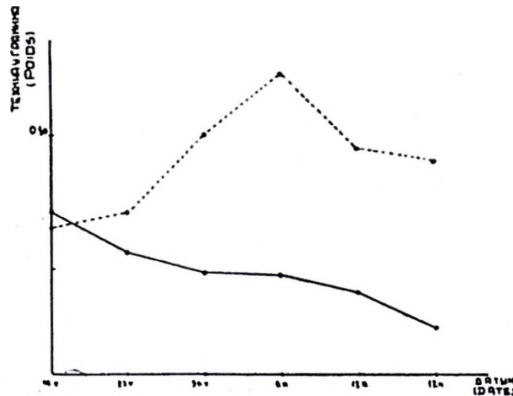
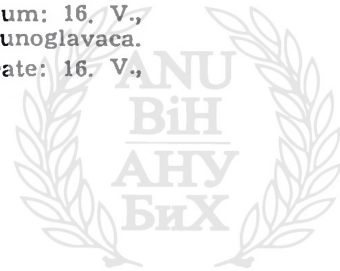
Datum	I. grupa		II. grupa	
	ogledni	kontrolni	ogledni	kontrolni
16. V. 1953	0,068	0,061	0,086	0,095
23. V. 1953	0,051	0,068	0,072	0,109
30. V. 1953	0,043	0,101	0,055	0,113
6. VI. 1953	0,042	0,127	0,053	0,135
12. VI. 1953	0,035	0,095	0,036	0,112
10. VI. 1953	0,020	0,09	0,028	0,11

2. Punoglavci II grupe. — Početak ogleada: 16. VI. 1953, broj punoglavaca: 60, starost: 40 dana (zadnji ekstremiteti su u 7-om stadiumu po Delsol-u: zadnji nožni pupoljak je u vidu izduženog patrljaka). Koncentracija berilijeovog nitrata: 0,13:1000.

Razlika u rastu, u upoređenju sa kontrolnom grupom, se odražava šestog dana ogleada. Kao i kod prethodne grupe, trup im se izdužuje, hranu slabije uzimaju. Dok su pupoljci zadnjih ekstremiteta kontrolnih povijaju i šire, kod oglednih punoglavaca oni su manji nego prvog dana ogleada. Ukoliko se produžuje trajanje ogleada, involutivno-regresivne promene se sve više i više ispoljavaju: rastom stalno opadaju, kako u odnosu prema kontrolnim tako i prema svojoj težini iz prethodnih dana (Sl. 2, grafikon 2). Nakon druge sedmice pokreti su im mnogo tromiji, hranu znatno slabije uzimaju no ranije. Krajem četvrte sedmice, dok se kod kontrolnih već počinju javljati prednji ekstremiteti, uz već dobro razvijene zadnje, kod oglednih punoglavaca pupoljak zadnjih ekstremiteta atrofiše i



Punoglavci II. grupe. Gornji red kontrolni, donji red ogledni. Datum: 16. V., 23. V., 30. V., 6. VI., 12. VI., 18. VI. Involucija u rastu oglednih punoglavaca.
 Fig. 2. Têtards du II. groupe. En haut témoins, en bas traités. Date: 16. V., 23. V., 30. V., 6. VI., 12. VI., 18. VI.



Grafikon br. 2. Punoglavci II. grupe, ——— ogledni, kontrolni, Opadanje u težini oglednih punoglavaca.
 Graphique 2. Têtards du II. groupe, ——— traités témoins. Baisse en poids de têtards traités.

takvo stanje traje sve do kraja ogleda, to jest do 18. VI. 1953. Smrtnost se javlja počev od 3. VI. 1953: od tog datuma, pa sve do završetka ogleda, uginulo je svega 13 komada. Preživjele punoglavce ove grupe smo također podelili u dve podgrupe, stavljajući ih u iste eksperimentalne uslove kao i kod I grupe. Prestankom primene berilijevog nitrata involutivno-regresivne promene u rastu i težini su također prestale i, izuzimajući uginule punoglavce, iste procentualne vrednosti kao i kod I grupe, kod ovih obeju podgrupa punoglavaca morfogeneza se progresivno odvijala. Pri tome su rast i metamorfoza bili brži kod podgrupe tretirane adreno-kortikotropnim hormonom.

3. Punoglavci III grupe. — Početak ogleda: 21. V. 1953. Broj punoglavaca: 60, starost: 58 dana (zadnji ekstremiteti u 10-om stadiumu po D elso l-u: na kraju zadnjih nožnih pupoljaka rastu izdanci prstiju); upotrebljena koncentracija berilijevog nitrata: 0,13:1000.

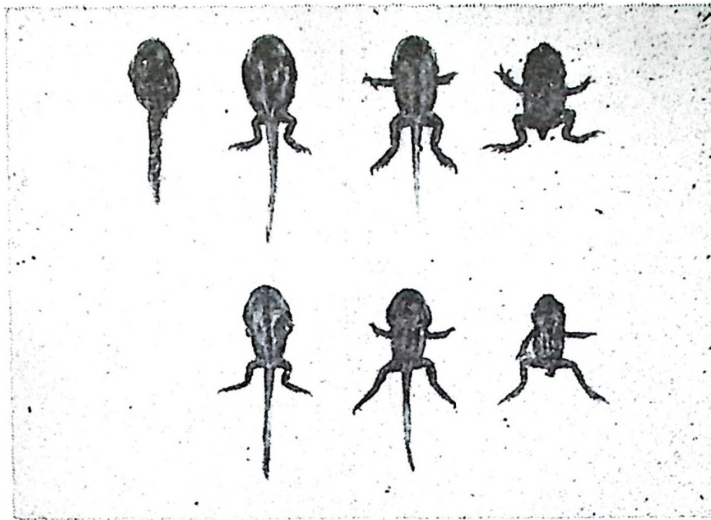
Za razliku od prethodnih dveju grupa, ogledni punoglavci iz ove grupe uopšte ne pokazuju tromije pokrete, niti pak smanjenu proždrljivost. Jedino su manji (s' obzirom na težinu) od kontrolnih, kao i nešto sporije metamorfoze (Sl. 3, grafikon 3). Tako na primer dok su se svi kontrolni punoglavci do 11. VI. 1953 već potpuno metamorfozirali, kod oglednih punoglavaca je preostala jedna trećina sa nepotpuno razvijenim prednjim ekstremitetima. Već razvijene ogledne žabice manje su rastom od kontrolnih. Smrtnosti uopšte nije bilo kod ove grupe:

Prosečna težina u gramima punoglavaca III. grupe:

Datum	Ogledni	Kontrolni
21. V. 1953	0,14	0,14
28. V.	0,13	0,16
4. VI.	0,11	0,12
11. VI.	0,08	0,15

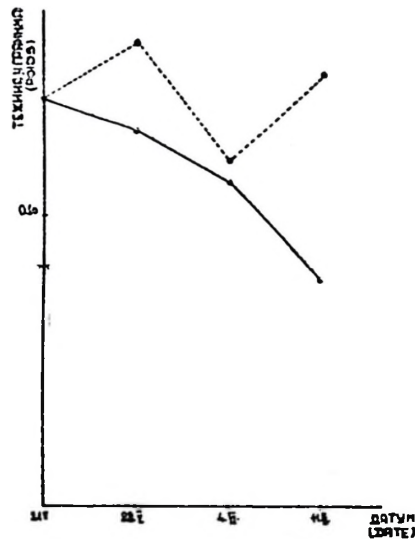
4. Punoglavci IV grupe. — Ogled počeo 22. V. 1953. Broj punoglavaca: 60, starost: 35 dana. Koncentracija berilijevog nitrata: 0,013:1000.

Sedmog dana se jasno primećuje da ogledni punoglavci zaostaju rastom od kontrolnih, ali u upoređenju sa njihovom vlastitom težinom, uzetom neposredno pred početak ogleda, oni napreduju. Ovo se svojstvo stalno ispoljava u narednim sedmicama. Njihova živahnost i proždrljivost su pri tome iste kao i kod kontrolnih punoglavaca. Zaostajući tako rastom u upoređenju prema kontrolnim, a napredujući u upoređenju prema vlastitoj težini iz prethodnih dana, odnosno sedmica, ogledni punoglavci se sporije metamorfoziraju. Tako, na primer, dok 12. V. 1953 kod svih kontrolnih punoglavaca već postoje razvijeni zadnji ekstremiteti, kod oglednih



Sl. 3. Punoglavci III. grupe. Gornji red kontrolni, donji red ogledni. Datum: 21. V., 28. V., 4. VI., 11. VI. Ogledni punoglavci su manji od kontrolnih.

Fig. 2. Têtards du III. groupe. En haut témoins, en bas traités. Date: 21. V., 28. V., 4. VI., 11. VI. Les têtards traités sont plus petits que les témoins.



Grafikon br. 3. Punoglavci III. grupe, ——— ogledni, kontrolni, Opadanje težine oglednih.

Graphique 2. Têtards du III. groupe, ——— traités, témoins, Baisse en poids de têtards traités.

se tek razlikuje njihov pupoljak u 11–12-om stadiumu po Delsol-u. Od tog doba nastaje izvesan gubitak telesne težine oglednih, da bi se nakon dve sedmice ponovo digla, što pada u vreme razvoja zadnjih ekstremiteta. Dok se metamorfoza svih kontrolnih punoglavaca već završila 19. VI. 1953, metamorfoza kod četvrtine oglednih se završila 12. VII. 1953 (Sl. 4, grafikon 4), produžujući se kod preostalih sve do 15. VIII. 1953. Smrtnosti uopšte nije bilo kod ove grupe. Metamorfozirani punoglavci odnosno već razvijene žabice, manje su rastom od kontrolnih.

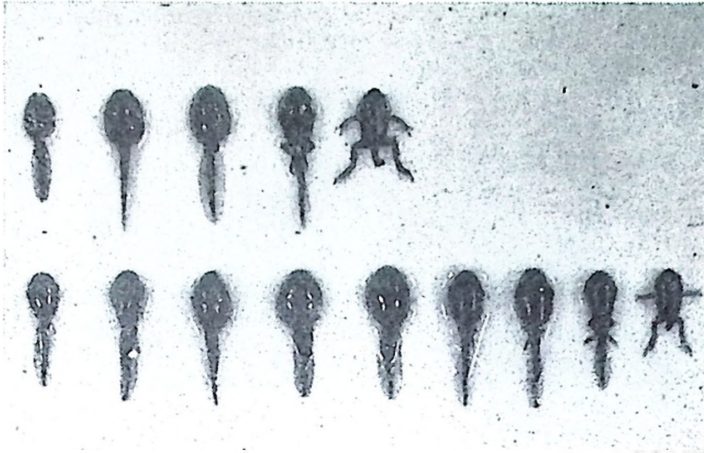
Prosečna težina punoglavaca IV grupe:

Datum	Ogledni	Kontrolni	Primedba
22. V. 1953	0,07	0,07	
29. V.	0,09	0,13	
5. VI.	0,10	0,14	
12. VI.	0,12	0,13	
19. VI.	0,11	0,15	Završena metamorfoza kontrolnih
26. VI.	0,10		
1. VII.	0,13		
6. VII.	0,10		
12. VII.	0,08		

B. Rezultati histo-embriološkog karaktera

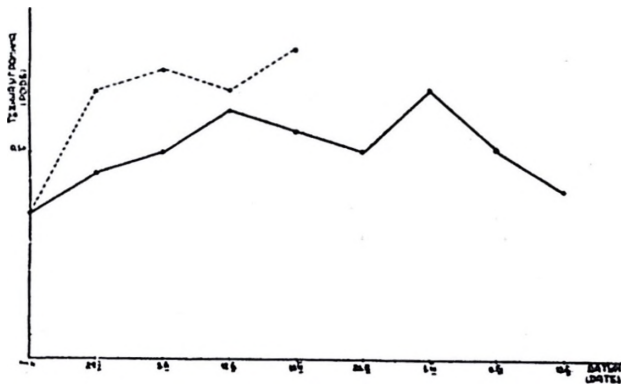
Na osnovu dosadanih rezultata, jasno se ističe izraziti antimorfofenetski efekat berilijevog nitrata, u upotrebljenim koncentracijama, kod punoglavaca I i II grupe, kao i usporavajući efekat na rast i metamorfozu kod III i IV grupe. U želji da pobliže uđemo u mehanizam ovog dejstva, s' naročitim obzirom na faktore koji sudeluju u determinizmu morfogeneze, izvršili smo komparativnu analizu serijski sečenih preparata uzetih primeraka oglednih i kontrolnih punoglavaca.

1. Hipofiza. — Kod oglednih punoglavaca I i II grupe, žlezdani parenhim adenohipofize je reduciran na ovalnu skupinu ćelija, međusobno jednakih, ali mnogo gušće zbijenih no kod kontrolnih punoglavaca. Celokupno žlezdano telo je oko pet puta manje od žlezdanog tela kontrolnih punoglavaca. Dok se ćelije adenohipofize kontrolnih punoglavaca već tinktorijalno mogu diferencirati na hromofobni i hromobilni tip ćelija, kod oglednih ta diferencijacija se ne izražava, budući da se ćelije nalaze u primitivnom embrionalnom stanju. Odnos zapremine jedra prema citoplazmi u njima ide u korist jedra. Hromatinska masa je obilatija u ćelijama kontrolnih grupa. Dok je vaskularizacija kontrolnih adenohipofiza veoma razgranata, kod oglednih je ona tako-reći reducirana na nekoliko uskih kapilara.



Sl. 4. Punoglavci IV. grupe. Gornji red kontrolni, donji red ogledni. Datum: 22. V., 29. V., 5. VI., 12. VI., 19. VI., 26. VI., 1. VII., 6. VII., 12. VII. Uspoređni rast i metamorfoza oglednih punoglavaca.

Fig. 4. Têtards du IV. groupe. En haut témoins, en bas traités. Date: 22. V. 229. V., 5. VI., 12. VI., 19. VI., 26. VI., 1. VII., 6. VII., 12. VII. Croissance et métamorphose retardées de têtards traités.



Grafikon br. 4. Punoglavci IV. grupe — kontrolni, ogledni. Krivulja težine oglednih je ispod krivulje kontrolnih.

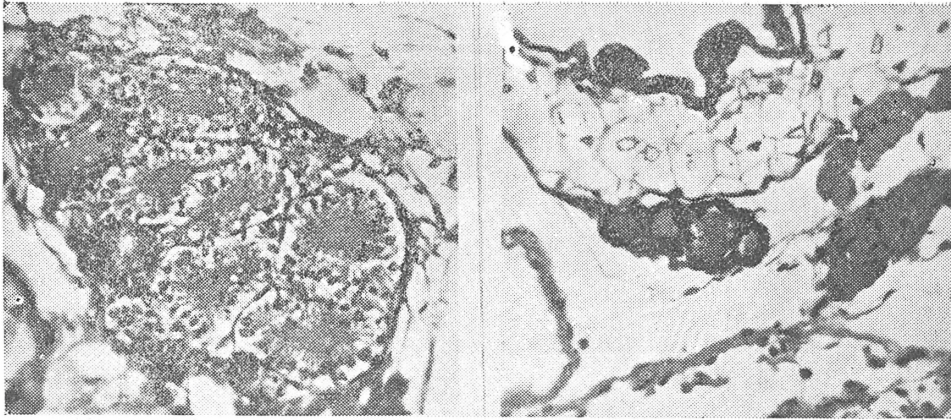
Graphique 4. Têtards du IV. groupe. — traités, témoins.

Kod oglednih punoglavaca III i IV grupe, prednji režanj hipofize, za polovinu manjih dimenzija od kontrolnih, izgrađuju ćelije raspoređene u mrežasto isprepletene putanje, nejednake među sobom, sa različitim tinktorijalnim osobinama, analogno onome što smo naveli kod kontrolnih punoglavaca I i II grupe. Jedra su ovalnog oblika, manja od kontrolnih i gušćeg hromatina. Dok kod oglednih punoglavaca I i II grupe u prednjem režnju hipofize nismo našli ćelične deobne figure, kod ovih dveju grupa one se sreću, istina u manjem broju no kod kontrolnih. Kapilari su dosta spljošteni, ali ih ima više no kod punoglavaca prvih dveju grupa. Hromatofore, razbacane po žlezdanom parenhimu, su u skupljenom stanju kod svih oglednih grupa, za razliku od kontrolnih, gde su zrnca melanina razasuta u proširenim produžecima, pa čak i van njih između žlezdanih ćelija.

2. Štitasta žlezda. — Izvanredno je upadljiva razlika u veličini i strukturi štitaste žlezde oglednih i kontrolnih punoglavaca I i II grupe. Čitavo žlezdano telo oglednih punoglavaca žrtvovanih nakon dve sedmice, ima zapreminu jednog od većih meškova iz sastava štitaste žlezde kontrolnih punoglavaca (Sl. 5). Dok su dosta brojni loptasti meškovi kontrolnih punoglavaca gusto zbijeni u jednu ovoidnu masu, štitasta žlezda oglednih punoglavaca je u to doba sasvim svedena na nekoliko sićušnih folikula. Dok je epitel kontrolnih visok, prizmatičan, zasejan često u apikalnom polu pigmentnim granulacijama, sferično uobličeni jedara, bogatih hromatinom, sa znacima deobnih figura, kod oglednih punoglavaca spomenutih grupa, on je sasvim spljošten, čak endoteliforman, sa sićušnim i razobličeni jedrima, bez ikakvih tragova ćelične deobe. Koloid je podjednako obojen, kondenzovan, dok je u kontrolnim folikulima njegova periferija optočena šupljikavim rezorpcionim vakuolama. Nasuprot bogatoj vaskularizaciji kontrolnih štitastih žlezda, stoji atrofično i vrlo slabo prožeto kapilarima žlezdano telo oglednih punoglavaca.

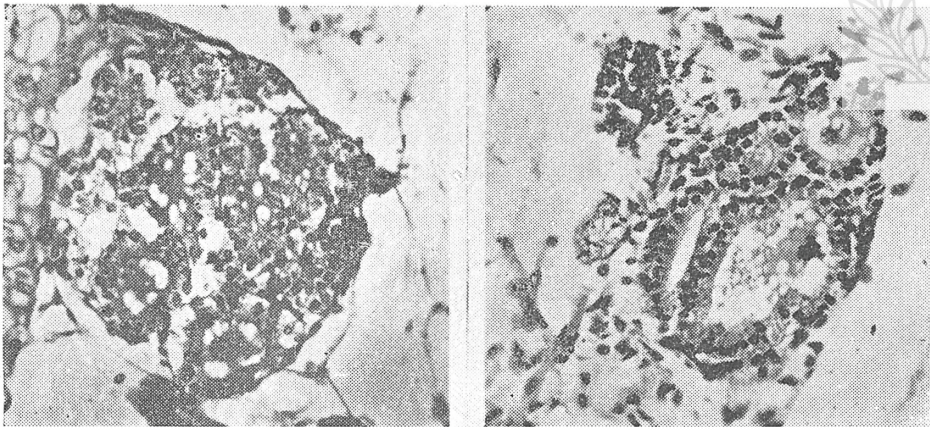
Štitasta žlezda punoglavaca III i IV grupe pokazuje blažije promene, kako u odnosu na zapreminu tako i na samu žlezdanu građu. Skoro za polovinu manjih dimenzija od kontrolnih ona je izgrađena od meškova koji su međusobno različiti no kod kontrolnih grupa. Epitel meškova je nešto niži, ravnije površine, i mnogo manje prožet pigmentnim granulacijama u apikalnom polu tireocita no kod kontrolnih grupa. Jedra su manjih dimenzija, pretežno ovalnog oblika, tamnije obojena i smeštena u bazalnom polu ćelija (Sl. 6). Učestani su znaci direktne ćelične deobe. Granica između tireocita je nejasna, koloid je dosta razređen, šupljikavo uobličeni, i nema ga u svim meškovima. Razbacane hromatofore su u suženom stanju, kapilari uži od kontrolnih grupa.

3. Nadbubrežno žlezdano tkivo. — Na osnovu serijski izrađenih preparata, kortikalno nadbubrežno žlezdano tkivo oglednih i kontrolnih punoglavaca potiče od jednog blastema, smeštenog duž ventralne strane samog mezonefrosa, analogno onome što



Sl. 5. Glandula thyroidea. Punoglavci II. grupe, stari 54 dana. Levo: kontrolni, desno: ogledni; dve sedmice pod uticajem beriliuma. Atrofija štitaste šlezde oglednih punoglavaca (oc. 10, obj. 45).

Fig. 5. Thyroïde. Têtards du II. groupe, âgés de 54 jours. A gauche témoin, à droite traité; deux semaines d' influence béryllique. Atrophie de glande thyroïde du têtard traité (oc. 10, obj. 45).



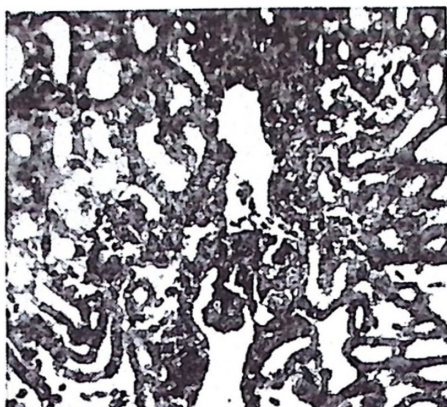
Sl. 6. Glandula thyraoidea. Punoglavci IV. grupe, Źrtvovani u istom stadiumu razvoja (stadium 13 po D e l s o l - u). Levo: kontrolni, desno: ogledni; mesec dana pod uticajem beriliuma. Niži epitel i polimorfizam jedara kod uglednog punoglavca (oc. 10, obj. 45).

Fig. 6. Thyroïde. Têtards du IV. groupe, sacrifiés au même stade de métamorphose (stade 13 selon D e l s o l). A gauche: témoin, à droite: traité; un mois d' influence béryllique. Epithélium plus bas et polymorphisme nucléaire chez le têtard traité (oc. 10, obj. 45).

je ustanovio *Segal* (19). Na poprečnim preseccima može se rekonstruisati histogeneza nadbubrežnog tkiva, kortikalne vrste, na račun spomenutih blastemskih ćelija, koje se kod oglednih punoglavaca, žrtvovanih pri kraju druge sedmice, ne raspoređuju u mrežasto tkanje, izgrađeno od ćelije gusto zbijenih u isprepletenim snopovima, već ostaju sakupljene u vidu dveju zadebljanih pantljika, smeštenih između descendentne aorte i donje šuplje vene (Sl. 7). Nejasnih međusobnih ćeličnih granica, i sa nejednakim jedrima, ove blastemske mase pretstavljaju embrionalno tkivo zaostalo u svome razvoju kod punoglavaca I i II grupe. Kod oglednih punoglavaca III grupe njihov razvoj se odigrava analogno razvoju kod kontrolnih grupa: blastemske ćelije, formirane duž mezonefrosa sa pridošlim simpatoblastima, gradeći mrežasto žlezdano nadbubrežno tkivo u kome su isprepleteni nabrojani elementi dvojakog porekla. Embriogeneza i histogeneza nadbubrežnog tkiva kod oglednih punoglavaca IV grupe, odigrava se identično kao i kod kontrolnih, ali je postranstvo tkiva manje i njegova morfogeneza usporenija.

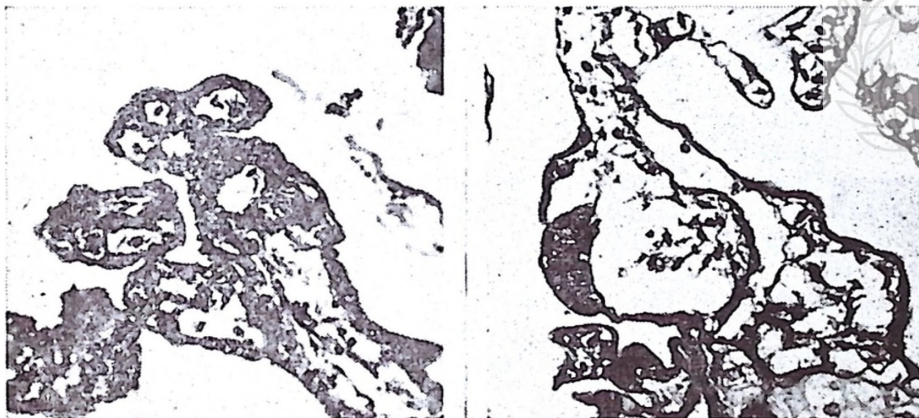
4. *Građa škruga*. — Morfološki odraz škruga oglednih punoglavaca na dejstvo berilijevog nitrata je karakteristično i znatno odudara od normalne građe kontrolnih punoglavaca. Skržne rojce su šire i deblje, pokrivene trostruko debljim epitelom od kontrolnog. Ćelije skržnog pokrova su manje-više podjednake, visoke, za razliku od spljoštenog epitela kontrolnih, sa globuloznom i znatno većim jedrom u središtu ćeličnog tela, bogatog sitnozrnastim ili grumuljičasto uobličenim hromatinom. Naročito je upadljivo prisustvo mitotičnih deobnih figura. Ispod epitela se nalaze dosta brojne ćelije, po svojoj morfologiji identične histocitima, koje se skupljaju u manje skupine, poput čvorića, ili su pak razbacane u osnovnoj škržnih rojci, koja je sluzavo-vezivne prirode, manje zastupljena no kod kontrolnih punoglavaca (Sl. 8). Kapilari su znatno širi od kontrolnih, razgranati i obloženi endotelijalnim ćelijama većim od kontrolnih, sa jedrima koja strče u zjap kapilara.

5. *Jetra*. — Bez orijentacije prema krvnim sudovima, gredice jetrinog parenhima punoglavaca, isprepletene u mrežasto tkanje, znatno odudaraju svojom strukturom kod oglednih i kontrolnih punoglavaca. Naime, kod prvih su sužene, često isprekidane, izgrađene od parenhimatozno degenerisanih hepatocita, nejasno omeđenih, pretežno izobličenih i manjih jedara od kontrolnih. Na pojedinim mestima nalaze se nekrotična žarišta većeg područja gredica. Ovako izmenjena parenhimna struktura se upadljivo razlikuje od znatno gušćeg i zbijenog mrežastog tkanja u jetri kontrolnih punoglavaca (Sl. 9), koja se odlikuje u doba punog varenja, prisustvom većih ili manjih šupljikavih prostora u citoplazmi, vidljivih na preparatima rađenim navedenom tehnikom, koji bi u stvari odgovarali ležištima glikogenih paraplazmatičnih tvorevina. slično opisima koje daju *Prenant*, *Bouin* i *Maillard* (18). Dok se u hepatocitima kontrolnih punoglavaca nalaze odrazi mitotične ćelične deobe, sa tu i tamo pojedinačno uklještenim ćelijama



Sl. 7. Nadbubrežno žlezdano tkivo. Ogledni punoglavac II. grupe, star 54 dana.
Zbijene blastemske ćelije duž mezonefrosa.

Fig. 7. Tissu glandulaire surrénal. Têtard traité du II. groupe, âgé de 54 jours.
Les cellules blastémiques sont serrées le long du mésonéphros.



Sl. 8. Skršne rojke. Punoglavci I. grupe, stari 54 dana. Levo: kontrolni, desno: ogledni; dve sedmice pod uticajem beriliuma. Grananje i proširenje oglednih rojki. Pokrovni epitel je deblji kod oglednog (oc. 10, obj. 45).

Fig. 8. Franges branchiales. Têtard du I. groupe, âgés de 54 jours, A gauche: témoin, à droite: traité; deux semaines d' influence béryllique. Ramification et dilatation des franges branchiales et épaississement épithélial chez le têtard traité (oc. 10, obj. 45).

tamnog tipa, u širokim i često udvostručenim gredicama, kod oglednih punoglavaca I i II grupe nismo naišli na prisustvo deobnih figura. Međutim kod njih je upadljiva proširenost kapilara, mestimično preplavljenih krvnim uobličnim elementima. Od posebnog su interesa promene u zidu kapilara. Endotelijalne ćelije oglednih grupa su veće od kontrolnih, voluminoznijeg jedra, znatno bogatijeg hromatinom i opasanog širokim pojasom razgranate citoplazme. Broj ovih ćelija takođe je veći kod oglednih grupa, i pored toga što strče u zjap kapilara, ima ih odljubljenih, slobodnih u lumenu, u kome se takođe mogu naći i ostaci degenerisanih hepatocita.

Kod oglednih punoglavaca IV grupe, gredice nisu sužene i degenerisani hepatociti se sreću u mnogo manjem broju i to samo pojedinačno, dok polimorfizam jedara, siromašnijih hromatinom od kontrolnih, dominira u svim presecima. Sreću se znaci direktne ćelične deobe. Kupferove ćelije takođe reaguju svojom hipertrofijom i hiperplazijom.

Hromatofore su podjednako u maksimalno skupljenom stanju kod svih oglednih grupa, znatno većih dimenzija od kontrolnih.

6. Mezenhimi. — Vršeći komparativnu analizu morfologije mezenhima iz subektodermalnog područja, stiče se utisak da su mezenhimatozne ćelije oglednih punoglavaca razređenije, duguljastih jedara, kraćih i zdepastih protoplazmatičnih produžetaka, koji, nejasno ograničeni, grade u međuprostorima mnogo tamnije niti od kontrolnih. Jedra su im nejednako bogata hromatinom (Sl. 10).

7. Razvoj ekstremiteta. — Poznato je da su žarišta za razvoj ekstremiteta prvobitno izgrađena od poluloptastih pupoljaka, sazdanih od velikog broja gusto zbijenih mezenhimatoznih ćelija. Posmatrajući paralelno razvoj blastema za zadnje ekstremitete kod prvih dveju oglednih i kontrolnih grupa, već u 14-om danu trajanja oglada zapaža se blokada mezenhimatoznog tkiva kod oglednih grupa. Naime, u to doba, dok se kod kontrolnih punoglavaca nalaze učestana ćelična razmnožavanja mitotičnim putem, sa uvlačenjem razgranatih krvnih kapilara, uz pojavu mehurasto uobličnenih i sve većih hondrocita, kod oglednih punoglavaca blastem je izgrađen od jednog centralnog razređenog polja i periferne zone koju sačinjavaju gusto zbijene mezenhimatozne ćelije, nejednakih jedara, bez vidljive međusobne granice, dok su jedra ćelija iz centralnog polja manja, gušćeg hromatina i pretežno piknotična. Međućelična granica im je međutim vidljiva. Dok se kod kontrolnih već u to doba jasno diferenciraju i nizovi osteoblasta, poređanih po obodu, a van njih u neposrednoj blizini i brojni mioblasti, kod oglednih grupa proces morfogeneze ekstremiteta je blokiran u fazi formiranja hialine rskavice i mobilizacije osteoblasta (Sl. 11).

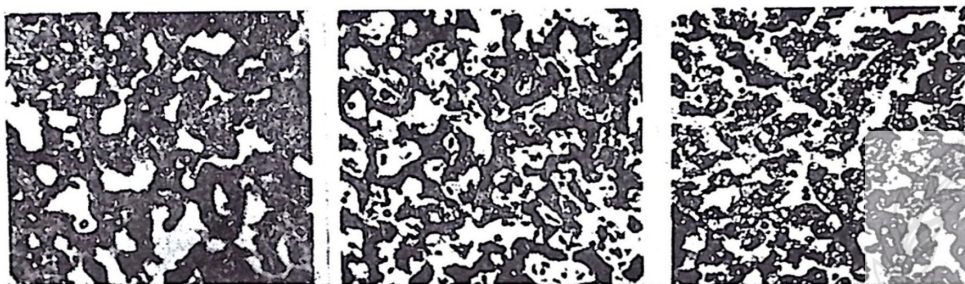
C. Rezultati fiziko-hemijskog karaktera

Na osnovu priloženih grafikona jasno se vidi da otapanjem berilijevog nitrata dolazi do promene vrednosti pH upotrebijene vode. Pri tome treba istaći da je pH vrednost vode kontrolnih i

oglednih punoglavaca bila približno ista i uvek u zavisnost od pH vrednosti vodovodne vode, kako kod onih iz I i II grupe, tako i onih iz IV grupe.

Pri pripremanju rastvora $0,13:1000 \frac{M}{(1000)}$ berilijevog nitrata, primećeno je da rastvor opalescira, a nakon kraćeg vremena se izlučuje beli voluminozni talog. Kod rastvora $0,013:1000 \frac{M}{(10.000)}$, ovog taloga je bilo znatno manje. Da bismo mogli ustanoviti koja komponenta deluje na punoglavce, ispitali smo hemijski sastav rastvora i taloga.

Berilijev nitrat, beli higroskopni prašak, je topiv u destilovanoj i vodovodnoj vodi. Pri njegovom otapanju u destilovanoj vodi otopina ostaje bistra iako i tu dolazi do djelomične hidrolize. Dok



Sl. 9. Jetra. S leva na desno: kontrolni punoglavac, punoglavac II. grupe, punoglavac IV. grupe. Atrofija i parenhimatozna degeneracija gredica kod srednjeg, vakuolizacija i delimično suženje gredica kod poslednjeg punoglavca (oc. 10, obj. imerzija 100).

Fig. 9. Foie. De gauche à droite: têtard témoin, têtard du II. groupe, têtard du IV. groupe. Atrophie et dégénérescence parenchymateuse des travées hépatiques chez le têtard moyen, vacuolisation et retrecissement relatif de travées chez le dernier têtard (oc. 10, obj. immersion 100).

pri otapanju u vodovodnoj vodi radi prisutnosti karbonata, odnosno hidrokarbonata i hidrolize, dolazi do stvaranja taloga berilijevog bazičnog karbonata. Pri analizi taloga služili smo se sledećim dokaznim postupcima:

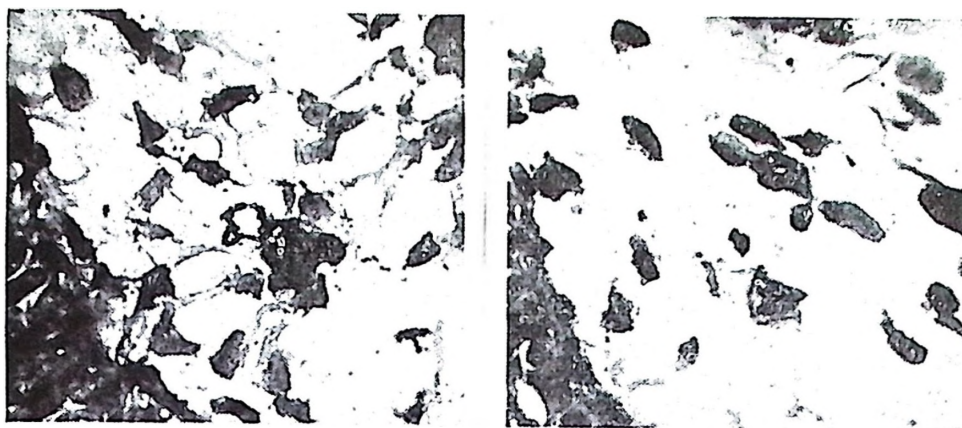
a. Dodavanjem sone kiseline razvijao se gas koji smo uveli u baritnu vodu, a zamućenjem ove ustanovili smo da je razvijeni gas ugljen dioksid.

b. Talog je topiv u višku amonijevog karbonata.

c. Kuhanjem vodene suspenzije došlo je do izdvajanja berilijevog hidroksida.

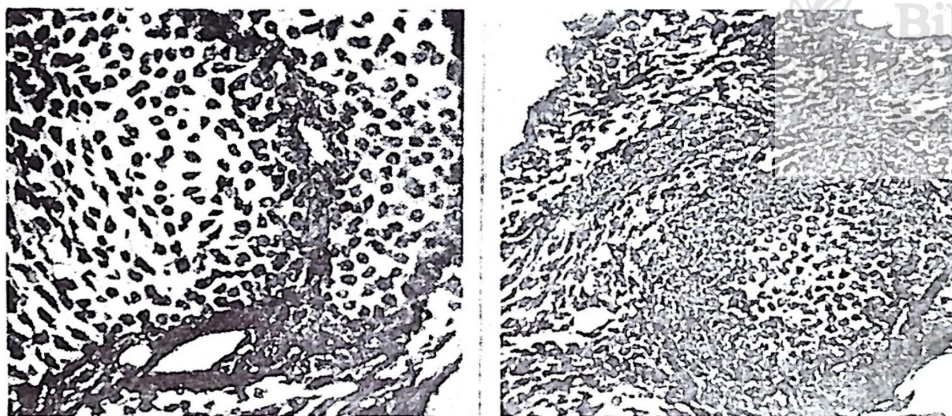
d. Talog nije davao reakciju na nitrate.

Za izvođenje svih navedenih proba koristili smo se literaturom citiranom pod br. 7, 11, 21, 22.



Sl. 10. Mezenhimatozno tkivo. Punoglavci I. grupe. Levo: kontrolni, desno: ogledni.

Fig. 10. Tissu mésenchymateux. Têtard du I. groupe. A gauche le témoin, à droite le traité.



Sl. 11. Izdanak zadnjeg ekstremiteta. Punoglavci II. grupe, stari 50 dana. Levo: kontrolni, desno: ogledni; 16 dana pod uticajem beriliuma. Zakržljao pupoljak oglednog, izgrađen od mezenhimatoznih ćelija, gusto zbijenih po obodu, dok se kod kontrolnog pored hialine rskavice vidi red osteoblasta (oc. 10, obj. 45).

Fig. 11. Bourgeon du membre inférieur. Têtards du II. groupe, âges de 50 jours. À gauche: témoin, à droite: traité: 16 jours d'influence béryllique. Bourgeon atrophié du têtard traité, formé par des cellules mésenchymateuses, serrées à la périphérie, tandis que chez le têtard témoin à côté de cellules du cartilage hyalin on voit une rangée d'ostéoblastes (oc. 10, obj. 45).

Ispitivanjem filtrata dokazano je prisustvo berilijum jona (Gmelins, 11; Tredwell, 22). Prema tome sredina u kojoj su živali ogleđni punoglavci sadržavala je berilijum-bazičnog karbonata u vidu taloga i berilijum jona.

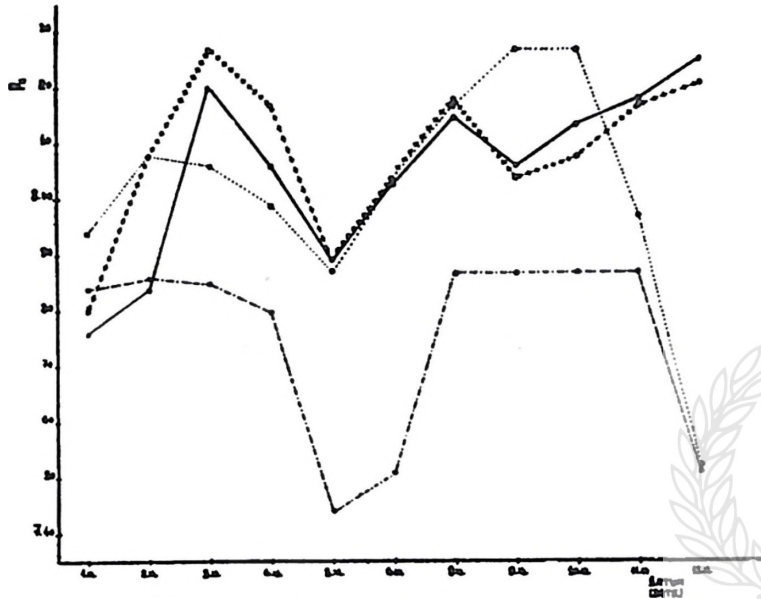
Da bismo dokazali prisustvo berilijuma u samim punoglavcima, izvršena je laboratorijska analiza anorganskog ostatka ogleđnih punoglavaca na berilijum, klasičnim metodama, kao i kvalitativna spektralna analiza. Prva analiza, rađena u Institutu za hemiju, dala je pozitivan rezultat na berilijum. Druga, to jest spektralna analiza, izvršena je univerzalnim spektrografom tvornice Zeiss, sa kvarcovom prizmom i optikom, u Institutu za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (zahvaljujemo se Dr. K. Weber-u na učinjenoj usluzi). I ova analiza je dala jasno pozitivan rezultat na berilijum (Sl. br. 12).

Obe vrste spomenutih analiza, izvršene na anorganskom ostatku punoglavaca koji su prethodno bili podvrgnuti uticaju berilijuma u toku 20 dana, a potom 10 dana držani u običnoj vodovodnoj vodi, koja je svakodnevno menjana, pokazale su negativan rezultat na berilijum.

III. Razmatranje dobivenih rezultata

Ogledi na punoglavcima I i II grupe pokazuju inhibitorno dejstvo berilijuma na rast i metamorfozu. Međutim ista koncentracija usporava rast i metamorfozu punoglavaca III grupe, slično efektu deset puta blažije koncentracije kod punoglavaca IV grupe. Ako pri tome imamo u vidu da su u početku ogleđni punoglavci I grupe bili stari 30 dana, to jest bez znakova metamorfoze, kao i punoglavci IV grupe, dok su oni iz II grupe bili u početnom stadiumu razvoja zadnjih ekstremiteta, a iz III grupe već u odmaklijem stadiumu razvoja istih; da efekti istih koncentracija nisu istovetni na starije i mlađe oblike; da jača koncentracija na starijim punoglavcima, to jest u stadiumu već izrazite metamorfoze, ima isto dejstvo kao i slabija koncentracija na mlađe oblike, — s' pravom se može konstatovati da dejstvo berilijuma ne zavisi samo od njegove koncentracije već i starosti punoglavaca. To je potpuno razumljivo ako imamo na umu da je reaktivnost tkiva u ontogenezi promenljiva zbog njegove stalne kvalitativne promene u toku razvoja. Jedino tom izmenjenom reaktivnošću organizma, priskočno vezanom za stadium njegovog razvoja, možemo protumačiti što ista koncentracija berilijevog nitrata, toksična za jednu grupu punoglavaca, ima samo depresivni karakter, baš kao i znatno slabija koncentracija na mnogo mlađe stadiume u toku njihovog razvoja. Imajući u vidu da u procesu morfogeneze imaju udela neuroendokrini faktori, to jest somatotropni hormon, hormon tireoidne žlezde i diencefalon (Ivanova, 13; Milin, 14), samo po sebi se nameće pitanje njihovog učesća u determinizmu berilijevog efekta na punoglavce: Zastoj u rastu i stalna regresija u težini ogleđnih punoglavaca prvih dveju grupa, ide u prilog inhibicije somato-

tropne funkcije prednjeg režnja hipofize, što potvrđuje i histološka građa adenohipofize opisanih grupa, baš kao što usporavanje rasta kod drugih dveju grupa (III i IV) govori u prilog depresivnog dejstva berilijuma na hormon rasta. Paralelno tome, kod punoglavaca I i II grupe postoji inhibicija i ostalih somatotropnih hormona, odnosno tireotropne i adrenotropne funkcije, jer su tireoidna žlezda i nadbubrežno žlezdano tkivo, kao što smo videli, blokirani u svome razvoju. Međutim to nije slučaj kod punoglavaca III grupe,

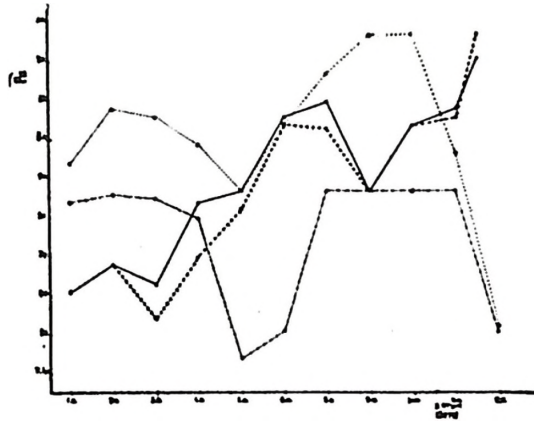


Grafikon br. 5. Vrednosti pH, punoglavci I. grupe. — Voda oglednih punoglavaca posle jednodnevnog boravka punoglavaca u njoj. + + + + + Voda kontrolnih punoglavaca posle jednodnevnog boravka punoglavaca u njoj. Sveža voda iz vodovoda. — . — . — Sveža voda iz vodovoda
 10^{-6} M
 kojoj je dodato berilijevog nitrata.

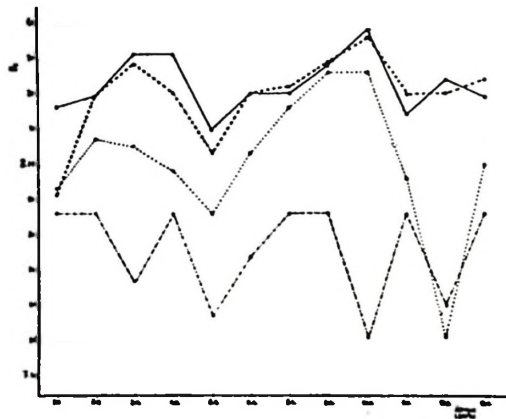
Graphique 5. Valeurs du pH, têtards du I. groupe. — Eau après un jour de séjour de têtards traités. + + + + + Eau après un jour de séjour de têtards témoins. Eau fraiche. — . — . — Eau fraiche
 10^{-6} M
 contenant le nitrate de béryllium.

kod kojih je efekat berilijuma počeo da se izražava na organizam u kome je tireoidna žlezda bila već u svojoj punoj aktivnosti, u svojstvu determinatora metamorfoze. U tom stadiumu dakle, pored određene korelacije somatotropne i tireotropne funkcije prednjeg režnja hipofize, s' jedne strane, i lučenja tiroksina, uz regulisanje reaktivnosti tkiva na njegovo dejstvo sa strane diencefalona, s' druge strane, dejstvo berilijuma se svodi ne na inhibiciju i blokadu, već samo na relativnu depresiju svih navedenih funkcija, što se

sve izražava u usporavanju kako proliferativne, tako i rezorpcione faze u morfogenezi punoglavaca. Histološke promene u hipofizi i štitastoj žlezdi oglednih punoglavaca IV grupe, takođe potvrđuju depresivni karakter berilijskog efekta, identično promenama kod prethodne grupe. Iz svega toga neminovno proističe dokaz zavisnosti berilijskog efekta od njegove koncentracije i morfogenetskih



Grafikon br. 6. Punoglavci II. grupe. Legenda ista kao na grafikonu br. 5.
 Graphique 6. Têtards du II. groupe. Mêmes légendes que sur graphique 5.



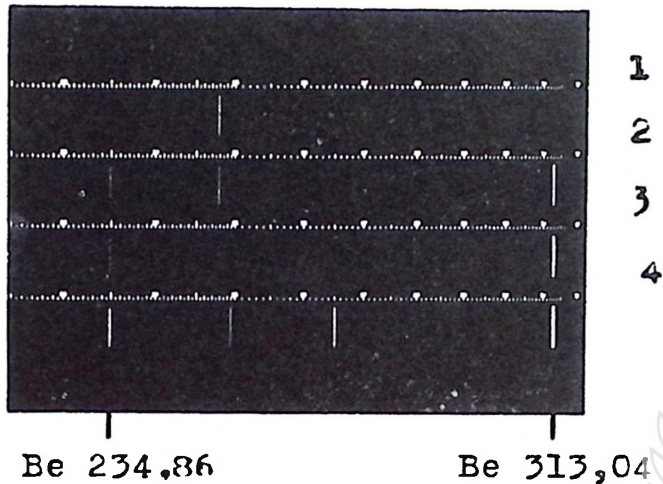
Grafikon br. 7. Punoglavci IV. grupe. Legenda ista kao na grafikonu br. 5.
 Graphique 7. Têtards du IV. groupe. Mêmes légendes que sur graphique 5.

faktora, među kojima posebno mesto pripada štitastoj žlezdi. Naime, poznat je afinitet diencefalona prema tiroksinu, kako u toku embriogeneze sisara, tako i vodo-zemaca (Tusques, 24), kao što je poznato da je tireotropna funkcija prednjeg režnja hipofize podređena uticaju hipotalamusa nervnim i humoralnim pu-



tem (Greer, 9, 10). Hormon štitaste žlezde bi prema tome bio jedan od faktora koji bi uticao na izmjenjenu reaktivnost punoglavaca III grupe, paralelno sa sinergetskim udelom somatotrofnog hormona, a posretstvom diencefalo-hipofizarnog kompleksa.

Reverzibilnost promena, izazvanih u toku oglada na prvim dvema grupama punoglavaca, potvrđuje da retencija berilijevih jona nije dugotrajna i da njihovo inhibitorno dejstvo iščezava u toku prve sedmice po prestanku oglada, što dokazuju i navedene analize anorganskog ostatka punoglavaca koji su bili prethodno



Sl. 23. Spektralni snimak anorganskog ostatka punoglavaca koji su boravili u rastvoru $\frac{M}{1000}$ berilijevog nitrata, u toku od 20 dana. Jasno se vide karakteristične spektralne linije berilijuma na talasima 234,86 i 313,04 milimikrona (spektar 2 i 3). Spektar 1: snimak spektralno čistog ugljena. Spektar 4: snimak berilijevog nitrata upotrebljenog za ogled (linije su pojačane).

Fig. 12. Prise spectrales du résidu anorganique de têtards soumis à l' influence d' une solution $\frac{M}{1000}$ de nitrate de béryllium (20jours). On voit clairement les lignes spectrales caractéristiques du béryllium-ondes 234,86 et 313,04 millimicrons (spectre 2 et 3). Spectre 1: prise spectrale de charbon pur. Spectre 4: prise spectrale de nitrate de béryllium, utilisé en expérience (les lignes sont renforcées).

tretirani berilijevim nitratom i potom držani u običnoj vodi. Pored smrtnosti, koja se javlja u podjednakom procentu kod obeju grupa i po prestanku primene berilijuma, pretežni broj punoglavaca doživljuje kompletnu metamorfozu. Povoljni efekat primene adrenokortikotropnog hormona kod spomenutih podgrupa, u smislu povećanja težine i ubrzanja metamorfoze, potvrđuje udeo endokrinih faktora u determinizmu pojačane otpornosti organizma na agresivne faktore, u ovom slučaju adreno-kortikotropnog hormona protiv jednog hemijskog agresora, to jest berilijuma, pri čemu sva-

kako dolazi do izražaja zavisnosti hormonalnog dejstva i od fiziko-hemijskih uslova sredine (Sluczewski et Roth, 20).

Promene u strukturi jetre oglednih punoglavaca govore da se toksično dejstvo berilijum jona odigrava humoralnim putem: nekrotična žarišta u jetri punoglavaca I i II grupe identična su promenama za koje spominje Policard (15) da se odigravaju nakon intravenozne eksperimentalne aplikacije rastvorljivih berilijevih soli. Morfološki odgovor retikulo-endotelijalnih ćelija iz zida jetrinih kapilara, u smislu hipertrofije i hiperplazije, svedoči o njihovom aktivnom udelu u mehanizmu berilijske intoksikacije. Baš ta proliferativna moć retikulo-endotelijalnih ćelija pretstavlja jednu od bitnih odlika u biološkoj istoriji berilijuma.

Izmenjena struktura skržnih rojti, mesta koja pored digestivnog trakta pretstavljaju najelektivnija ulazna vrata za berilijum, pretstavlja specijlni vid prilagođavanja respiratornog epitela, dck gomilanje histiocitiformnih elemenata u stromi rojti, potseća na minijaturne granulomatozne čvoriće, koji se nalaze kod eksperimentalnih berilijumskih granulomatoza (Policard, 16, 17). Ovaj nalaz takođe potvrđuje proliferativno dejstvo berilijuma na histiocite.

Od posebnog interesa su reaktivne promene u mezenhimatoznom tkivu i blastemskim žarištima ekstremiteta. Naime, regresivne promene u mezenhimatoznom tkivu ispod spoljašnjeg, etkodermalnog omotača oglednih punoglavaca, u suprotnosti su sa evolutivno-proliferacionim promenama već diferenciranih endotelijalnih ćelija jetrinih kapilara i histiocita u šrkama. To potvrđuje da se proliferativno dejstvo berilijuma na elemente mezenhimatoznog porekla odigrava direktnim putem, to jest uz neposredno prisustvo berilijum jona (Policard 15). Isto tako i opisane promene u blastemskom području ekstremiteta, potvrđuju inhibiciju diferencijacije hialine rskavice i proliferaciju osteoblasta, što je svakako posledica somatotropne insuficiencije adenohipofize koja stimuliše hondrogenezu i osteogenezu, uporedo sa sinergetskim dejstvom na hondrogenezu sa strane tireoidne žlezde (C r o o k e, 4).

Imajući u vidu rezultate hemijske analize, očevidno je da su punoglavci bili podvrgnuti uticaju slobodnih berilijevih jona s' jedne strane i uticaju bazičnog berilijum karbonata s' druge strane. Ovi zadnji mogli su dospeti putem digestivnog trakta (punoglavci su pored komadića spanaća proždrali i pojedine čestice karbonata). Odista, vršeći morfološku analizu obojenih kristala navedenog karbonata, kao i crevnog sadržaja u preparatim punoglavaca, uverili smo se u postojanje karbonatnih čestica u lumenu creva. Međutim svakako da je primordijalno dejstvo slobodnih berilijevih jona, dok za sudbinu unetih kristala bazičnog karbonata ne možemo biti izvesni, budući da nismo bili u mogućnosti da odredimo pH vrednost crevnog sadržaja. Izvršena hemijska i spektralna analiza anorganskog ostatka oglednih punoglavaca potvrdile su prisustvo berilijuma. Iz priloženih grafikona o vrednosti pH vidi se da punoglavci svojim

metabolitima nisu uticali na promene pH vrednosti vode, pri čemu svakako treba imati na umu da je voda svakodnevno menjana.

Na osnovu svih do sada prodiskutovanih rezultata, mehanizam dejstva berilijuma na rast i metamorfozu punoglavaca, predstavlja jedan složen proces u čijem determinizmu pored koncentracije berilijuma imaju aktivnog udela faktori koji sudeluju u morfogenezi. Ogledi na punoglavcima se ne mogu uporediti sa ogledima na kulturi tkiva, jer dok, kod ove zadnje, ćelije izdvojene od matičnog organizma, predstavljaju jedino poprište berilijevog toksičnog efekta, u organizmu punoglavaca dejstvo berilijevih jona je usmereno, posredstvom humoralnih faktora, na tkiva koja se nalaze pod određenim korelativnim uslovima, s' obzirom na neuro-endokrini sistem, jer se dejstva hormona odigravaju na »jednom višem nivou no što je izolovana ćelija« (Barshi et Brion, 1). Samo tako možemo protumačiti inhibitoryno dejstvo berilijuma na mezenhimatozne ćelije in vitro, a proliferativno-elektivni efekat in vivo, pogotovo ako pri tome imamo u vidu da ćelije in vivo, zahvaljujući zaštitnom dejstvu proteinske sredine prema toksičnom uticaju pojedinih metala, imaju veću moć prilagođavanja (Verne, 25).

IV. ZAKLJUČCI

1. U rastvoru $\frac{M}{1000}$ berilijum izaziva inhibiciju rasta i sprečava pojavu metamorfoze punoglavaca koji pre oglada nisu bili u stadiumu metamorfoze, izazivajući istovremeno postepeno involutivno-regresivne promene u njihovoj težini.

Kod punoglavaca izvrnutih uticaju iste koncentracije berilijuma u doba metamorfoze, rast i metamorfoza su usporeni.

2. U rastvoru $\frac{M}{10000}$ berilijum usporava rast i metamorfozu.

3. Pod uticajem berilijuma dolazi do inhibicije i regresije u histogenezi hipofize, štitaste žlezde i nadbubrežnog žlezdanog tkiva, do parenhimatozne degeneracije jetre i inhibicije u razvoju blastemskih područja za ekstremitete.

4. Dejstvo berilijuma na rast i metamorfozu je reverzibilnog karaktera.

5. Vrednost pH rastvora nije se bitno razlikovala kod oglednih i kontrolnih punoglavaca.

6. U determinizmu složenog mehanizma berilijevog dejstva na rast i metamorfozu, pored koncentracije berilijevih jona imaju udela neuro-endokrini faktori koji sudeluju u morfogenezi (diencefalo-hipofizarni kompleks, štitasta žlezda).

SUMMARY

Effect of Beryllium on Morphogenesis

R. Milin, J. Grujić and B. Bobarević

Considering the antimetabolic and antienzymatic characteristic of beryllium, the authors tested to investigate the effect of beryllium on the growth and metamorphosis of tadpoles. In the experiment there were used tadpoles of the kind *BUFO VULGARIS*, of different age, divided into groups, with equal number of both experimental and control tadpoles. The experiments were performed in the months of May and June 1953. by exposing the tadpoles to the effect of $\frac{M}{1000}$ and $\frac{M}{10\ 000}$ of beryllium nitrate solution, being changed every day. The aquariums, which were on a white base, were cleaned daily. Food was uniform: cooked spinach.

A. Results of morphologic-physiological character

1. Tadpoles I. group. — Experiment started V. 1. 1953; number of tadpoles: 60; age: 30 days; beryllium nitrate concentration: $\frac{M}{1000}$

The fifth day the experimental tadpoles are found to be smaller than the controls, eating less, moving lazier, this appearing more and more evident, so that after a month involutive-regressive changes concerning size and weight reach the maximum, without any signs of metamorphosis, which meanwhile comes to an end in the control tadpoles (fig. 1, graph. 1). An stopping the application of beryllium-nitrate, the growth proceeds and the metamorphosis appears. ACTH accelerate morphogenesis of the same tadpoles.

2. Tadpoles II group. — Experiment started: V. 16. 1953. number tadpoles: 60; age: 40 days (posterior extremities accentuated in the 7th stage after DELSOL); beryllium-nitrate concentration: $\frac{M}{1000}$

The results are identical with those of the preceding group (fig. 2, graph. 2).

3. Tadpoles III. group. — Beginning of the experiment: V. 21. 1953; number of tadpoles: 60; age: 58 days (posterior extremities are in the 10th stage after DELSOL); beryllium-nitrate concentration: $\frac{M}{1000}$

The tadpoles are mobile and eat like the controls, but growing slower, metamorphosing slower. Already developed frogs are smaller and lighter than the controls (fig. 3, graph. 3).

4 Tadpoles IV. group. — Beginning of experiment: V. 21. 1953; number of tadpoles: 60; age: 35 days; beryllium-salt concentration: $\frac{M}{10\ 000}$

Mobility and voracity well saved, growth and metamorphosis are happening considerably slower than in the controls. Experimental frogs smaller than the controls (fig. 4, graph. 4).

B. Results of histo-embryological character.

1. Hypophysis. — Groups of cells, building the hypophysis, remain in the embryonal stage in tadpoles of I and II group, till in the control tadpoles there may be differentiated chromophobe and chromophil cells, besides signs of evident vascularisation.

2. Thyroid gland. — Atrophy of thyroid gland, not quite surpassing the volume of one follicle of the experimental glandular parenchyma in tadpoles of group I and II, with endothelioidal epithelium (fig. 5). In tadpoles of group IV, thyroid gland shows nuclear polymorphism and lower epithelium than in the control (fig. 6).

3. Suprarenal glandular tissue. — The suprarenal blastema consists of cells, which remained in embryonal stage, serried in form of a ribbon against the mesonephros.

4. Branchial braids. — The extension and branching of the branchial braids, covered with higher and richer epithelium in cells; infiltration of histiocytic cells in the stroma (fig. 7, 8).

5. Liver. — Parenchymatous degeneration and necrosis of the trabeculas in the group I and II, vacuolisation in group IV (fig. 9); mobilisation of Kupffer's cells (signs of hyperplasia).

6. Mesenchyme. — Signs of hypoplasia (fig. 10).

7. Development of extremities. — Blocking in histogenesis of the buds of the extremities, reduced to tissue, made from densely congested mesenchymatous cells, without signs of chondrogenesis and osteogenesis, as in the controls (fig. 11).

C. Results of physicochemical character.

The medium wherein the tadpoles were living, included beryllium carbonate in form of sediment and beryllium-ions. Tadpole metabolites did not influence the change of value of pH center (graph. 5, 6, 7). In the inorganic rest of experimental tadpoles there has been established the presence of beryllium (spectral analysis, fig. 12). In those however which after 20-days of beryllium effect, were kept 10 days without treating, beryllium could not be found in their inorganic residue.

D. Contemplation of results obtained

In a discussion of the results obtained, the authors call attention to the variability of tissue reactivity in the ontogenesis, due to its constant qualitative change, which might account for the fact that the same concentration of beryllium acts differently upon younger and elder forms of tadpoles. At the same time the authors emphasize the changes in the endocrine system with particular regard to the inhibition of somatotropical and thyrotropical function

of the hypophyseal anterior lobe and effect of diencephalon in connection with the proliferating and resorptive phase of metamorphosis.

E. Conclusions

1. In a concentration of $\frac{M}{1000}$ beryllium has an inhibitory effect upon the growth and hinders the metamorphosis of tadpoles, which were not under metamorphosis before the beginning of the experiment. However in tadpoles, exposed to the effect of beryllium during metamorphosis, the growth and metamorphosis take place at a slower rate.

2. The concentration of beryllium $\frac{M}{10\ 000}$ inhibits the growth and metamorphosis.

3. The effect of beryllium on the growth and metamorphosis is of a reversible character.

4. The value of pH solution showed no essentially differences.

The specific effect of beryllium appears in the mobilisation of Kupffer's cells, invasion of branchial stroma by histiocytar elements and by hypoplasia of the mesenchyme.

6. The neuro-endocrine factors, dominating in the morphogenesis (hypothalamo-hypophyseal complex, glandula thyreoidea) actively participate in the determinism of beryllium's effect upon growth and metamorphosis.

R É S U M É

R. Miline, J. Grujić et B. Bobarević

ACTION DU BERYLLIUM SU LA MORPHOGENÈSE

Ayant en vue l' action antimitotique et antienzymatique du béryllium (Chèvremont et Firket, Klemperer et collaborateurs), les auteurs se sont proposé d' étudier l' influence de ce metal sur la croissance et métamorphose des têtards *Bufo vulgaris* de l' âge différent, répartis en lots comprenant un nombre égal d' animaux mis en expérience et d' animaux témoins. L' expérimentation fut exécutée au mois de mai et juin 1953; les têtards étaient soumis à l' influence d' une solution de nitrate de béryllium de $\frac{M}{1000}$ et $\frac{M}{10.000}$ quotidiennement changée. Le lavage des aquariums, posés sur fond blanc, était chaque jour. La nourriture était la même: épinards cuits.

A. Résultats morpho-physiologiques

1. Têtards du I groupe. — Commencement d'expérience: le 16 mai 1953; nombre de têtards: 60; âge: 30 jours; concentration: $\frac{M}{10.000}$

A partir de 5 jours les têtards sont plus petits que les témoins, mangent moins et leurs mouvements sont plus faibles. Au bout d'un mois les phénomènes regressifs, en ce qui concerne leur grandeur et poids, arrivent au maximum, sans aucun signe de métamorphose, qui cependant vint de se terminer chez les têtards témoins (Fig. 1, graphique 1). Après interruption d'influence béryllique, la croissance de têtards continue, suivie de métamorphose, mais en retard par rapport aux têtards témoins. L'ACTH accélère la morphogénèse de ces têtards.

2. Têtards du II groupé — Expérience commencée le 16 juin 1953; nombre de têtards: 60; âge: 40 jours (les extrémités postérieures au stade 10 d'après Delsol). Concentration de béryllium-nitrate: $\frac{M}{1000}$

Les résultats sont indentiques a ceux du lot précédent (fig. é, graphique 2).

3. Têtards du III groupe. — Expérience commencée le 21 mai 1953; nombre de têtards: 60; âge: 58 jours (les extrémités postérieures au stade 10 d'après Delsol). Concentration de béryllium-nitrate: $\frac{M}{1000}$

Mouvements et appetit sont sans changement, la croissance et métamorphose ralenties. Les grenouillettes développées plus petites que les témoins (fig. 3, graphique 3).

4. Têtards du IV groupé — Expérience commencée le 21 mai 1953; nombre de têtards: 60; âge: 35 jours; concentration béryllique: $\frac{M}{10.000}$

Mouvements et appetit sans changement, la croissance et métamorphose notablement ralenties. Les grenouillettes plus petites que les témoins (fig. 4, graphique 4).

B. Résultats histo-embryologiques

1. Hypophyse. — Amas cellulaires hypophysaires du I et II groupe reste en état embryonnaire, tandis que chez les têtards témoins apparait la différentiation de cellules chromophobes et chromophiles, accompagnée d'une vascularisation plus accentuée.

2. Glande thyroïde. — Atrophie de la thyroïde: le corps glandulaire entier d'un têtard du I et II groupe ne dépasse pas le volume d'un follicule moyen de la thyroïde du têtard témoin; épithélium folliculaire est endothélioïde. Chez les têtards du IV groupe on voit le polymorphisme nucléaire et un épithélium plus bas que chez les témoins (fig. 6).

3. Tissu glandulaire adrénal. - Le blastème adrénal est formé de cellules restées en état embryonnaire, serrées sous forme d'un ruban situé le long du mésonéphros.

4. Les branchies. — Dilatation et ramification des franges branchiales recouvertes d'un épithélium plus haut et plus riche en cellules; infiltration du stroma par des cellules hystiocytaïres (fig. 7, 8).

5. Foie. — Dégénérescence parenchymateuse et nécrose de travées chez les têtards du I t. II groupe, vacuolisation chez ceux du IV groupe (fig. 9). Mobilisation de cellules de Kupffer (hyperplasie).

6. Mésenchyme. — Signes d'hypoplasie (fig. 10).

7. Développement des membres. — Blocade d'histogénèse du blastème des membres, formé uniquement de cellules mésenchymateuses, sans apparition de chondrogénèse et d'ostéogénèse (fig. 11).

C. Résultats physico-chimiques

Le milieu de têtards mis en expérience, contenait de béryllium carbonate basique, sous forme de dépôt, et d'ions bérylliques. Les métabolites de têtards n'avaient aucune influence sur le pH du milieu (graphique 5, 6, 7). Dans le résidu anorganique de têtards expérimentés, la présence du béryllium fut constatée par analyses chimique et spectrale (fig. 12), cependant avec le résultat négatif chez les têtards sacrifiés 10 jours après arrêt du traitement.

D. Considération des résultats obtenus

En discutant les résultats obtenus, les auteurs attirent l'attention sur la variation de réactivité tissulaire dans l'ontogénèse, par suite du changement qualitatif constant de tissus. C'est de cette façon que l'on pourrait expliquer l'action différente d'une même concentration de béryllium sur les formes jeunes et plus âgées de têtards. Les auteurs discutent en même temps les changements constatés au niveau du système endocrinien, relatifs à l'inhibition de fonctions somatotrope et thyrotrope hypophysaires, aussi bien que l'influence hypothalamique par rapport aux phases proliférative et résorptive de métamorphose.

E. Conclusions

1. Le béryllium (concentration $\frac{M}{1000}$) inhibe la croissance et empêche la métamorphose de têtards qui n'étaient pas au stade de celle-ci au commencement de l'expérience. La métamorphose et la croissance continuent cependant (avec un ralentissement) chez les têtards soumis aux influences bérylliques au cours de métamorphose.

2. Concentration de $\frac{M}{10000}$ détermine le retard de croissance et de métamorphose.

3. L'effet du béryllium sur la croissance et la métamorphose est réversible.

4. Le pH des solutions bérylliques ne présentait pas de grande différences.

5. L'action spécifique du béryllium: mobilisation de cellules de Kupffer, invasion du stroma branchial par des éléments histiocytaïres et hypoplasie du mésenchyme.

6. Les facteurs neuro-endocriniens qui dominent dans la morphogénèse (complexe hypothalamo-hypophysaire, glande thyroïde), prennent une part active dans le déterminisme d'action béryllique sur la croissance et la métamorphose.

ZUSAMMENFASSUNG

Wirkung des Berylliums auf die Morphogenese

R. Milin, J. Grujić und B. Bobarević

Angesichts der Tatsache, dass das Beryllium antimitotische und antienzymatische Wirkung hat (Chèvremont und Firket, Klemperer und Mitarbeiter), haben die Autoren versucht, durch Experimente an Kaulquappen die Wirkung des Berylliums auf das Wachstum und die Metamorphose festzustellen. Für die Versuche wurden Kaulquappen der *Bufo vulgaris* verwandt, u. zw. verschiedener Altersstufen, aufgeteilt in Gruppen mit gleicher Anzahl von Versuchs- und von Kontrolltieren. Die Experimente wurden im Mai—Juni 1953 durchgeführt, indem man die Kaulquappen dem Einfluss von $\frac{M}{1000}$ und $\frac{M}{10.000}$ Berylliumnitratlösung aussetzte. Die Lösung wurde täglich ausgewechselt. Die Glasbehälter, Aquarien, wurden täglich gespült. Die Unterlage für die Behälter war weiss gefärbt. Die Ernährung war einheitlich (gekochter Spinat).

A. Morphologisch-physiologische Ergebnisse

1. Kaulquappen I. Gruppe. — Der Versuch begann am 16. Mai 1953. Anzahl der Kaulquappen: 60, Alter: 30 Tage. Konzentrierung des Berylliumnitrats: $\frac{M}{1000}$

Am fünften Tage sind die Versuchsquappen kleiner als die Kontrollquappen, essen schlechter, sind träge in der Bewegung. Die involutivregressive Veränderung erreichen ihren Höhepunkt nach einem Monat, ohne dass Anzeichen für eine Metamorphose auftreten, welche aber bei Kontrolltieren schon vor dem Ende steht. (Bild 1, Graphikon 1). Am fünften Tage nach der Unterbrechung der Verabreichung von Beryllium nitratlösung setzen Wachstum und Metamorphose wieder ein. Die Anwendung von ACTH-Lösung beschleunigt die Morphogenese dieser Kaulquappen.

2. Kaulquappen II. Gruppe. — Der Versuch begann am 16. VI. 1953. Anzahl der Kaulquappen: 60, Alter 40 Tage (Die hinteren Extremitäten sind im 7. Stadium, nach Delsol ausgedrückt). Konzentrierung des Berylliumnitrats $\frac{M}{1000}$

Die Ergebnisse sind mit denjenigen der vorhergehenden Gruppe identisch (Bild 2, Graphikon 2).

täten im 10. Stadium nach Delsol). Konzentrierung: $\frac{M}{1000}$

Die Kaulquappen dieser Gruppe sind lebhafter in ihren Bewegung und essen wie die Kontrolltiere. Ihr Wachstum und ihre Metamorphose sind verlangsamt. Schon entwickelte Fröschen sind kleiner und leichter als die Kontrollfröschen (Bild 3, Graphikon 3).

4. Kaulquappen IV. Gruppe. — Der Versuch begann 21. V. 1953. Anzahl: 60, Alter: 35. Konzentrierung $\frac{M}{10.000}$.

Lebhaftigkeit der Bewegungen und Esslust, blieben erhalten, Wachstum und Metamorphose war langsamer als bei den Kontrolltieren. Die Versuchsfroschen waren kleiner als die Kontrollfröschen. (Bild 4, Graphikon 4).

B. Histo-embryologische Ergebnisse

1. Hypophyse. — Die Zellgruppen der Adenohypophyse bei den Kaulquappen der I. und II. Gruppe bleiben im embryonalen Stadium. Jedoch bei den Kontrolltieren kann man die chromophoben und chromophilen Zellen mit Anzeichen von verstärkter Vaskularisation unterscheiden.

2. Schilddrüse. — Bei den Kaulquappen der I. und II. Gruppe ist die Schilddrüse atrophisch, wobei sie in ihrer Gesamtheit das Volumen einer Follikel der Schilddrüse bei den Kontrolltieren nicht überschreitet (Bild 5). Bei den Kaulquappen der IV. Gruppe zeigt sich an der Schilddrüse nuklearer Polymorphismus und niedrigeres Epithelium als bei den Kontrollquappen (Bild 6).

3. Nebennierendrüsengewebe. — Das Blasthem des Nebennierendrüsengewebes ist aus Zellen, die im Embryonalstadium verblieben sind, gebildet. Diese Zellen sind bandartig das Mesonephros entlang gepresst.

4. Kiemen. — Es besteht Erweiterung und Verzweigung der Kiemenfransen die mit einem Epithelium bedeckt sind, welches höher und zellenreicher als bei den Kontrolltieren sind. Das Stroma ist mit histiocytären Zellen infiltiert (Bild 7 und 8).

5. Leber. — Bei den Kaulquappen der I. und II. Gruppe tritt parenchymatöse Degeneration mit Nekrose auf, bei den Kaulquappen der IV. Gruppe (Bild 9) Vakuolisierung. Die Mobilisierung der Kupferzellen (ihre Hyperplasie) ist stark ausgebildet.

6. Mesenchym. — Es bestehen Anzeichen von Hypoplasie. (Bild 10).

7. Entwicklung der Extremitäten. Es zeigt sich eine Blockade des Blasthems für die Extremitäten, (ohne Auftreten von Chondrogenese und Osteogenese wie bei den Kontrollquappen, Bild 11).

C. Physiko-chemische Ergebnisse

Die Umgebung, in der die Kaulquappen lebten, enthielt basisches Berylliumkarbonat in Form eines Niederschlags und Berylliumionen. Die Metaboliten der Kaulquappen haben keine pH-Veränderung in ihrer Umgebung verursacht (Graphikon 5, 6 und 7).

Im anorganischen Rückstand der Versuchskaulquappen hat man die Anwesenheit von Beryllium festgestellt (Spektralanalyse, Bild 12), was sich dort, wo man die Verabreichung von Beryllium 10 Tage vorher eingestellt hatte, nicht feststellen liess.

D. Erörterung der erhaltenen Ergebnisse

Bei der Besprechung der Ergebnisse lenken die Autoren die Aufmerksamkeit auf die Veränderlichkeit der Gewebereaktivität in der Ontogenese wegen ihrer ständigen Veränderung. Allein dadurch lässt sich die Unterschiedlichkeit der Wirkung ein- und derselben Berylliumkonzentrierung auf jüngere und ältere Formen der Kaulquappen erklären. Hierbei heben die Autoren die Veränderungen am neuroendokrinen System hervor, unter besonderer Berücksichtigung der Inhibierung der somatotropen und thyreotropen Funktion der Hypophyse und des Einflusses des Diencephalons mit Bezug auf die proliferative und resorptive Phase der Metamorphose.

E. Zusammenfassung

1. In der Lösung $\frac{M}{1000}$ von Beryllium tritt eine Inhibierung des Wachstums und eine Behinderung der Metamorphose der Kaulquappen auf, bei denen die Metamorphose nicht vor Beginn des Versuches angefangen hat.

Bei Kaulquappen, die dem Einfluss der gleichen Konzentrierung zur Zeit der Metamorphose ausgesetzt wurden, zeigt sich lediglich eine Verlangsamung des Wachstums und der Metamorphose.

2. In einer Lösung $\frac{M}{10\ 000}$ werden Wachstum und Metamorphose verlangsamt.

3. Die Wirkung des Berylliums auf das Wachstum und die Metamorphose ist reversibel.

4. pH-Wertigkeit der Lösung hat sich bei den Versuchs- und den Kontrollquappen nicht wesentlich unterschieden.

5. Eine spezifische Wirkung des Berylliums zeigt sich in der Mobilisierung der Kupferzellen, der Anhäufung von histiocytären Elementen in den Kiemen und in der Hypoplasie des Mesenchyms.

6. An dem Determinismus des komplexen Mechanismus der Wirkung des Berylliums auf das Wachstum und die Metamorphose haben die neuroendokrinen Faktoren Anteil, welche bei der Morphogenese dominieren (Diencephalohypophysärer Komplex, Schilddrüse), selbstverständlich neben der Konzentration der Berylliumionen.

Literatura

1. Barschi G. et de Brion G.: Culture prolongée du tissu conjonctif et épithélial des Mammifères en présence de cortisone et de désoxycorticostérone, Note in Presse medicale No. 34, 1952.
2. Chèvremont M. et Firket H.: Action du béryllium en culture de tissus, — Archives de Biologie, T. LXIII, Fasc. 3, 1952.
3. Chèvremont M. et Firket H.: Étude histochimique de l' action du béryllium sur la mitose en culture de tissus. — C. R. Soc. de Biol., T. CXLV, vol. 11—12, 1951.
4. Crooke A. C.: Endocrine Glands and Growth. — Predavanje održano u okviru »Schweizerische Medizinisch-Biologische Gesellschaft« Berne, 1953 (separat).
5. Delsol M.: Action du thioruacile sur les larves de Batraciens. — Archives de Biologie, T. LXIII, Fasc. 3, 1952.
6. Firket H. et Chèvremont M.: Neutralisation partielle du béryllium sur la mitose par le magnésium. — C. R. Soc. de Biol., T. CXLVI, 1952.
7. Frezenius R. und Jander G.: Handbuch der Analytischer Chemie, Berlin, 1940.
9. Greer A. M.: Evidence of hypothalamic Control of the Pituitary release of Thyrotrophin. — Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1951, V. 77.
10. Greer A. M.: The Role of the Hypothalamus in the Control of Thyroid Function. — Separat.
11. Gmelins: Handbuch der Anorganischen Chemie, Berlin, 1930.
12. Hunter D.: Otrovanje novim metalima, Prvi sastanak stručnjaka za higijenu rada, Zagreb, 1950.
13. Ivanova T.: Centralni nervni sistem i procesi formiranja oblika, Zurnal opšte biologije, T. IX. No. 3, 1948.
14. Milin R.: Uticaj svetlosti i mraka na morfogenezu. — Medicinski Arhiv, Br. 4, 1950.
16. Policard A.: La granulomatose béryllique. — La Medicina del Lavoro, rylliques. — Archives des maladies professionnelles, T. 13, No. 1, 1952.
16. Plicard A.: La granulomatose béryllique. — La Medicina del Lavoro, vol. 43, No. 2, 1952.
17. Policard A.: Les bases biologiques de la pathogénie des pneumoconioses. — Concours Médical, No. 10, 1952.
18. Prenant A., Bouin P. et Maillard L.: Traité d' Histologie, T. II, 1911.
19. Segal S. J.: Morphogenesis of the estrogen induced hyperplasia of the adrenals in larval frogs. — The Anatomical Record, vol. 115, No. 2, 1953.
20. Sluczewski A. et Roth C. J. P.: Action de la cortisone et de l' ACTH sur les axolotls en fonction du pH du milieu ambiant. — C. R. Soc. de Biol., T. CXLVI, 1952.
21. Spandau H. und Jander G.: Anorganische Chemie, Berlin, 1943.
22. Tredwell: Tabellen zur qualitativen Analyse, Wien, 1947.
23. Tuchmann-Duplessis H.: Action des sels de béryllium sur la régénération chez le Triton. — Bulletin d' Histologie appliquée, No. 7, 1950.
24. Tusques J.: Recherche sur l' effet morphogenetique de la thyroxine chez les Mammifères, C. R. Ass. des Anatomistes, No. 75, 1953.
25. Verne J.: Sensibilité et accoutumance aux toxiques des cellules cultivées in vitro. — J. Physiologie, T. 40, 1948.

TUMACENJE NASTAJANJA NAGLAŠENOG SKVRČAVANJA TRAHOMSKIH OŽILJAKA

S. Poštić

UVOD

U svom klasičnom prikazu histoloških promena kod trahoma Löhlein je dao (1928) sintetičku karakteristiku trahomske morbidne slike, koja kulminira u hronično-hipertrofičnoj i difuznoj upali veznice, a pri kojoj su plazma ćelija naročito zastupljene. Ujedno je izrazio odliku kod trahoma naime da postoji tendencija novostvorenog vezivnog tkiva za jakim skvrčavanjem, sa napomenom da ova još nije objašnjena.

Na taj način je ova inače poznata osobina kod trahoma stavljena u prvi plan kasnijih anatomopatoloških pojava, čije izučavanje i objašnjavanje nije dalje nastavljeno, dok je sama činjenica općenito priznata.

Ustvari je ovaj problem od velikog značaja pošto je upravo ta naklonost novostvorenog ožiljnog tkiva za jakim skvrčavanjem kod trahoma odgovorna najvećim delom za štetne posledice po sam vid, koje nastaju kod starog trahoma usled ožiljastih deformacija očnih kapaka i razaranja žljezdanog pribora pri tome (Entropium-Trichiasis; Xerosis conjunctivae-Xerophthalmus).

Poznata je činjenica da anatomopatološki i hronične upale veznice različitog porekla (bakteriološke, hemiske ili traumatske) mogu izazvati jače ožiljke na veznici, te da intenzitet ovih zavisi uglavnom od jačine i težine nastalih upala.

Birsch-Hirschfeld (1925) je ustanovio da ista zavisnost postoji i između penetracije infiltrativnog i proliferativnog upalnog procesa kod trahoma, te jačine i obima ožiljnog tkiva, koje iza toga nastaje. Radi toga se on i zalagao za rano mehaničko i operativno odstranjenje jakih trahomskih ćelijskih infiltrata kako bi se na taj način izbeglo kasnije stvaranje jakih ožiljaka, te time izostale same štetne posledice trahoma po očni vid.

Među oboljenjima veznice uopšte, tri glavne patološke slike dovode, kao što je poznato, do jakih ožiljaka koji su praćeni izraženom retraktilnošću te stoga u tim stadijima pružaju pokatkada i veće diferencijalne dijagnostičke poteškoće (Axenfeld).

To su, pored trahoma, pemfigus i jake opekotine veznice jetkim alkalijama.

Kao što ćemo to iz naših daljih izlaganja videti od značaja je da postoji u nastajanju grubih ožiljaka, koji naknadno jako skvrčavaju, kod sva ova tri raznovrsna oboljenja veznice mogućnost jedinstvenog etiopatogenetskog tumačenja.

Izučavanje ovog problema i jedinstvenog tumačenja ove pojave čini predmet naše današnje teme, koju želimo da izložimo tako da u prvom odeljku razmotrimo tu naglašenu sklonost za skvrčavanjem trahomskih ožiljaka; u drugom patološke okolnosti istoga smjera kod pemfigusa, da bi u trećem i završnom poglavlju obuhvatili i poznatu sklonost za retraktilnošću ožiljaka iza opekotina jetkim alkalijama.

I.

Prvi počeci stvaranja novog vezivnog tkiva kod trahoma padaju već u njegov prvi stadij (Birsch-Hirschfeld). U kliničkoj slici Busacca (1952) je ustanovio relativno rano, već u 5-toj god. života, no on veruje da se ožiljci pojavljuju još ranije. Mi smo ih vidali i kod dece od 3 godine.

Histopatološki se ovo dade ustanoviti samo na izvesnim mestima i nepovezano te nejednakog intesiteta. Isto tako, po plažama, nastaje i sama ćelijska infiltracija trahomom inficiranog konjunktivalnog tkiva (Helmbold, 1948), koja nije u početku ravnomerna ne samo u svom prostranstvu nego ni u svom intenzitetu. Ova poslednja okolnost je veoma značajna za nastajanje nejednakosti u oživljavanju, te tako i kasnije nejednake retraktilnosti novostvorenog vezivnog tkiva.

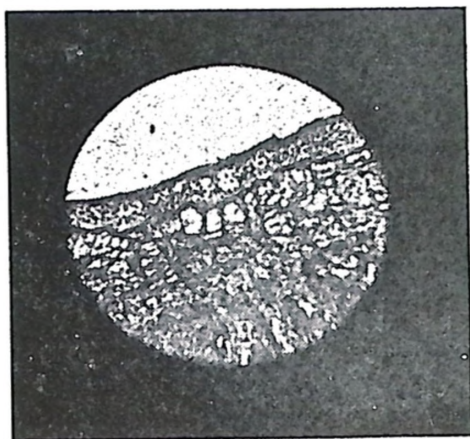
U trahomatologiji je dugo vremena vladalo shvatanje da glavni poticaj za stvaranje novog vezivnog tkiva pruža destrukcija i raspad plazma ćelija te, da proces ožiljavanja počinje sa nekrozom trahomskim folikula. Stvarno, oba ova faktora učestvuju u tom procesu, no njihov uticaj nije ovde odlučujući.

Po Kunz-u (1930) težište cikatrizacije kod trahoma ne leži u folikulima, već u samom difuzno infiltrovanom okolnom tkivu. Šta više, u najnovije vreme A. Busacca (1953) odlučno poriče svako učestvovanje folikula u stvaranju ožiljaka. Dok bi po starijim autorima ovi trebali biti polazne i čvorne tačke poznatih zrakastih ožiljaka kod trahoma, po Busacca-i bivaju oni sasvim resorbovani.

Mi bi isto tako bili protiv shvatanja, da bi razaranje plazma ćelija davalo jedino poticaja za stvaranje ožiljaka; protiv toga govori i njihova rana pojava, skoro istovremena sa infiltracijom, kada su one još dosta retke, a što je potvrđeno prvi put klasičnim histopatološkim nalazima Birsch-Hirschfeld-a i Kunz-a. Sem toga potrebno je ovde napomenuti, da stvaranje ožiljaka traje neprekidno, te i u kasnijim stadijima trahoma, kada plazma ćelije nisu više, isto tako, naročito mnogobrojne. Naposljetku, pitanje je da li i

odsustvo ožiljavanja kod plazmoma ne govori u prilog gore izloženog shvatanja, da ovo nije toliko vezano za raspad i prisustvo plazma ćelija. Razume se ukoliko se ove patološke tvorevine shvate kao pratilci hronične upale, a ne kao pravi tumori (posljednji Busacca, 1952).

Uloga folikula u destrukciji pri nastajanju novog ožiljnog tkiva bila bi uglavnom podređena. Pored već navedenih negativnih napomena o tome, reparacija konjuktivalnog tkiva i zamena omekšalih i eliminisanih folikula vezivnim tkivom jačeg obima ne može se tako prihvatiti ni klinički ni anatomopatološki, kada se ima na umu ona naglašena i difuzna cikatrizacija veznice kod teškog trahoma, koja je toliko podložna jakoj retraktibilnosti, a koja ide sve do



Sl. br. 1. Tunica propria conjunctivae sadži gustu mrežu nervnih vlakana, koji čine pod epitelom jedan gušći splet. Slučaj floridnog trahoma (Tr. II.—III. po Mac Callan-u). S. L. 54. g. stara. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u, modif. R. Campos-a. Uvećanje 110 puta. Foto G. Barta.



skleroziranja tkiva (Busacca, 1953). Inače bi ona bila ustvari mnogo više lokalizovana i manje dubine, te i praćena sa manjim promenama u građi kapaka. Naši dosta česti nalazi tačkastih i gromuljičavih ožiljaka na mestu folikula kod trahoma, naročito česti u lakšim slučajevima, govore isto tako za neznačajnu ulogu trahomskih folikula u celokupnom procesu cikatrizacije kod trahoma.

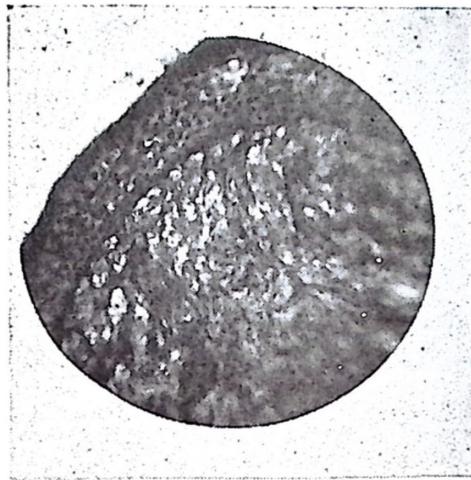
Što se tiče osnovne karakteristike i mesta, koje zauzimaju inače trahomski folikuli u njegovoj anatomopatološkoj slici, ovde postoji već izvezno jedinstvo pogleda i shvatanja. Prema tome bi oni bili u stvari više izraz jedne specifične inflamatorne reakcije limfatičnog tkiva u trahomom inficiranom konjuktivalnom tkivu, čak u smislu jednog specifičnog infektivnog granuloma (Moauero, 1890, Krückmann, 1933, Busacca, 1953).

Löhlein je njihovo nastajanje shvatio kao slučajnu i popratnu pojavu obelele veznice na predisponiranim mestima. Međutim, po našem shvatanju oni ne bi bili samo sekundarna pojava, već ustvari

izraz imunobiološke odbrane obolelog konjuktivalnog tkiva (Poštić, 1950), koje je usled izvesne specifične osobine trahomskog virusa u većini slučajeva teško pogođeno. Ova naročita odlika trahomskog virusa biće uostalom sve do kraja trahomskog procesa od odlučnog značaja. Ona je tako u krajnjoj liniji i uzrok velikoj sklonosti trahomskih ožiljaka za skvrčavanjem, kao što ćemo to kasnije izložiti.

Schieck je (1931) označio nastajanje folikula kod trahoma kao jedan od ishoda anatomopatološkog procesa kod trahoma, u jednoj trijadi — fiziopatološki posmatrano — čije bi ostale manifestacije bile: resorpcija i cikatrizacija.

Međutim, poznata je činjenica, koja je u poslednje vreme prenebegnuta (A. Busacca (1952), da je resorpcija kod trahoma veoma



Sl .br. 2. U jednoj papili veznice vidi se dobro održana mreža nervnih vlakana, koja pod epitelom tvori jedan gusti splet, skoro u obliku jedne ploče. Slučaj floridnog trahoma (Tr. II.—III. po Mac Callan-u) S. L. 54. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u. Uvećanje oko 180 puta. Foto G. Barta.

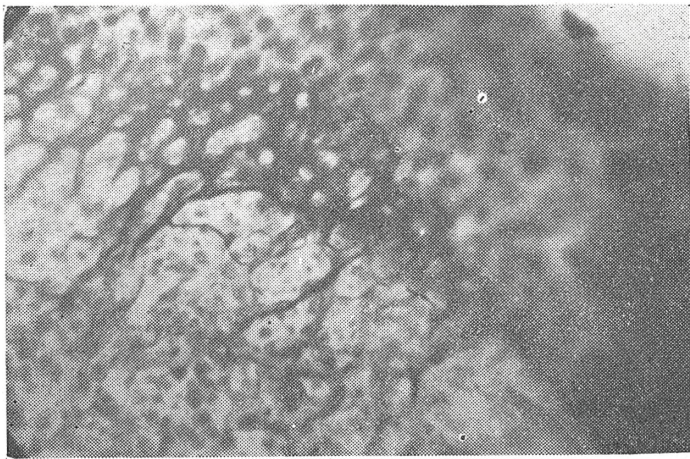
lagana, mnogo umanjena i ustvari nedovoljna, tako da joj drugi autori (na pr. Čirkowskij) pridaju drugorazredni značaj. I ovu karakterističnu pojedinost mi smo na jednom drugom mestu (Poštić, 1952), doveli u vezu sa specifičnošću trahomskog virusa, čija epitelioneurotropna odlika najbolje može da protumači ovu poremećenu simpatikoparasimpatičku igru kapilara, nastalu usled lokalne lezije njihovih vazomotora. Sam pak značaj uravnoteženog stanja simpatiko-parasimpatičkog sistema u regulisanju procesa resorpcije patoloških tvorevina nije potrebno naročito naglašavati.

Treći vid koji je anatomopatološki sastavni deo trahomskog procesa, a koji je ustvari i najkarakterističniji i najizrazitiji t. j. cikatrizacija, koja nastaje obilnim stvaranjem novog vezivnog tkiva,

teče od prvih stadija trahoma i traje neprekidno sve do u njegove najpoznije stadije, i to isto tako neujednačeno kao i sam trahomski infiltrativno-proliferativni upalni proces.

Birsch-Hirschfeld je video njegove prve početke u okolini sudova, često u vezi sa adventicijom istih te u nastavku perivaskularnih infiltrata. On smatra ove perivaskularne infiltrate ustvari kao polazne tačke oživljavanja kod trahoma, dok bi i u tarzusu prisutne plazma ćelije samo pripremale put za stvaranje novog vezivnog tkiva (1930).

Dok je dakle stvaranje brazgotina uglavnom razjašnjeno kod trahoma, bilo da se one prvo pojave u blizini folikula ili na kom drugom mestu istovremeno sa hipepiteljijalnom infiltracijom u kon-



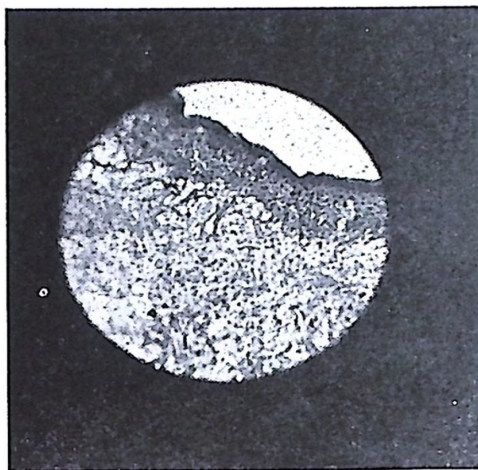
Sl. br. 3. Pod samim epitelom, i u njemu samom, vidi se skoro u celosti održana mreža nervnih vlakana i njihovih izdanaka. Slučaj florid. trahoma (Tr. II.—III, po Mac Callan-u). L. S. 45. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u, modif. R. Campos-a. Uvećanje 440 puta. Foto G. Barta.

junktivi (Birsch-Hirschfeld, 1930), — tumačenje sekundarnih promena istih, njihovo kasnije naglašeno skvrčavanje, naročito vidljivo u jačim ožiljcima, nije do danas skoro ni pokrenuto. U patologiji poznata odlika svakog novostvorenog vezivnog tkiva za kasnijim skvrčavanjem je ovde uzeta kao svršena činjenica. Valjda stoga se kod trahoma nije ispitivala ni jače naglašena retraktilnost njegovih ožiljaka, premda je ona u svim težim slučajevima trahoma općenito uočena i priznata bez svake diskusije (poslednji put od Busacca-e, 1952.).

Ustvari je sam tok stvaranja ožiljnog tkiva kod trahoma, koji je svakako proporcionalan sa težinom i dubinom trahom. infiltracije, kao i daljna sudbina istoga, a naročito njegova jaka retraktilnost, koja se opaža u svima težim slučajevima, — usko povezana,

po našem mišljenju, sa epitelioneotropnim karakterom trahom. virusa. Usled na taj način nastale lezije nervnih vlakana (vasokonstriktornih odnosno trofičkih ili senzibilnih) i nastaje obilje ožiljnog tkiva, pošto ono ne biva zbog toga ni ravnomerno a ni dovoljno resorbovano, isto tako kao što je to slučaj, odnosno razlog i za nedovoljnu resorpciju trahomne infiltracije, koju smo već napred spomenuli.

Tako bi po našem shvatanju problema — naglašena retraktivnost sve do formalnog skleroziranja ovih jačih ožiljaka bila samo prirodna i neminovna posledica daljih patofizioloških promena jednog obilnog mladog ožiljnog tkiva, čija resorpcija i ishrana nije više dirigovana neoštećenim nervnim vlaknima u dovoljnoj meri.



Sl. br. 4. Subepitelijalna mreža nervnih vlakana je najvećim delom (desno) nestala; s leva se vide u tunica propria još samo delovi istih. Slučaj floridnog trahoma, II.—III. st. po Mac Callan-u. S. L. 54. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u, mod. po R. Campos-u. Uvećanje 110 puta. Foto G. Barta.

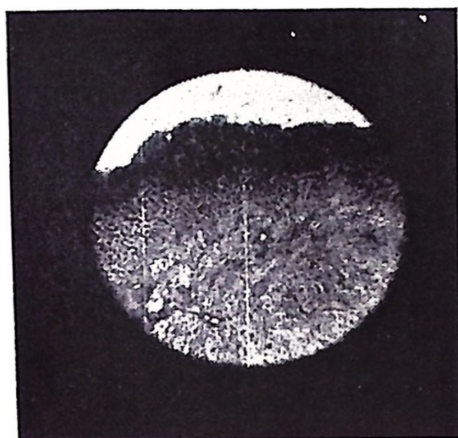
Moguće je, a po nama i verovatno, da se i kod skvrčavanja ožiljaka iza opekotina jakim alkalijama, kao i prethodno stvaranje veoma bujnog novostvorenog vezivnog tkiva, događa i vrši na isti način, samo što to biva ovde usled direktnog traumatskog hemiskofizikalnog oštećenja samih nervnih vlakana.

Međutim, ovo naše shvatanje još bliže potkrepljuje isti proces još jačeg skvrčavanja ožiljaka koje vidimo kod pemfigusa veznice. Ovo je naročito slučaj, ako imamo u vidu shvatanje Urbach-a i Wolfrum-a (1934, 1938) o virusnoj etiologiji ovog teškog obolenja.

Prema tome bi ova oba obolenja (trahom i pemfigus veznice) bila prouzrokovana naročitim virusima, čije bi glavne kliničke odlike bile njihova penetracija i lokalizacija u dubini tkiva, te tako prouzrokuju, usled svoje neurotropije, koja ne ide dalje od najbližih ganglija, vazomotorne i druge nervne poremećaje superkronične prirode.

Usled toga i nastaje dakle nedovoljna resorpcija anatomopatološkog supstrata ovih obolenja. Ova nedovoljna resorpcija bi se odnosila, kao što smo već i to napred napomenuli, ne samo na upalno infiltrativne i proliferativne promene u obolelom tkivu, ovamo ubrajajući i folikularne tvorevine kod trahoma, već isto tako i na novostvoreno vezivno tkivo u obilju, koje se zatim skvrčava. Jer nema sumnje da samo normalno funkcionisanje resorptivnog procesa unutar ovih tvorevina osigurava stvaranje mekih i tankih ožiljaka bez naročite retraktilnosti.

Mi ćemo u jednom od narednih poglavlja razmotriti okolnosti pod kojima nastaje veliko skvrčavanje ožiljaka kod opekotina jakim alkalijama te i shvatiti da i ovde mogu biti za to odgovorni poremećaji i oštećenja normalne funkcije nervnih vlakana. Da li su to vazomotorna, nutritivna ili senzitivna nervna vlakna ostaje još da



Sl. br. 5. Tunica propria na ovom mestu pokazuje još samo kratke, preostale vijuge nervnih vlakana, koja ne dostižu više subepitelijalni sloj. Slučaj floridnog trahoma (II.—III. st. po Mac Callan-u) S. L. 54. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u, modif. R. Campos-a. Uvećanje 110 puta. Foto G. Barta.

se ispita. Samo što bi ovde, razumljivo, bili u pitanju fizikalno-hemiski etiološki faktori, usled oštećenja tkiva jetkim alkalijama dok bi to kod trahoma i pemfigusa bilo dakle usled neurotropnog kvaliteta njihovih virusnih uzročnika.

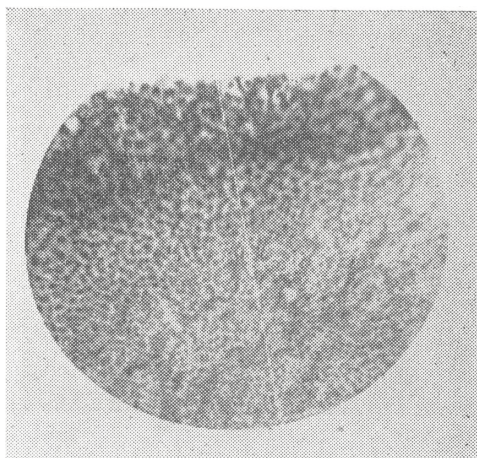
Što se pak tiče ocene fiziopatološkog stanja u kakvom se nalaze senzitivna nervna vlakna veznice i rožnice kod trahoma, mi se ovde jedva možemo da oslonimo na podatke iz literature o tom važnom predmetu.

Poznatu činjenicu da je osetljivost trahomne konjunktive u svakom slučaju umanjena, mi smo jednom na drugom mestu naglasili u vezi sa našim prvim podacima za delimično neurotropni karakter trahomnog virusa (1950). Međutim je sada, po prvi put u jednom udžbeniku očnih obolenja, naglašeno, kao naročita oso-

benost, da »— kod svih starih slučajeva trahoma isto tako i kod onih izlečenih« postoji ta umanjena osetljivost veznice (K. Lindner, 1952).

Dok je za konjunktivu ovo samo empirijski određeno (i od Lindner-a), dotle su za smanjenu osetljivost panosne rožnice kod trahoma E. Zitting (1932) i Jean Sédan 1931) pružili i egzaktne dokazne merenja.

Prva je ustvari Erna Zitting publikovala svoja opširna opažanja o oštećenju senzibiliteta rožnice sa panusom kod trahoma, no samo sa kliničkom dokumentacijom ali ne sa histopatološkom. Nešto pre nje je Jean Sédan na sednici Oftalm. društva Pariza, u diskusiji povodom predavanja Cerise i Thurel-a o anesteziji rožnice, izneo svoje prve rezultate o istom predmetu. Ovo je on dalje produbio, proučavajući tokom 20 god. senzibilitet 207 slučajeva tra-



Sl. 6. Detalj sl. br. 5. u jačem povećanju, oko 180 puta. Foto G. Barta.

homa sa panusom. No na žalost sve je to isto tako bilo bez svakih histopatoloških podataka.

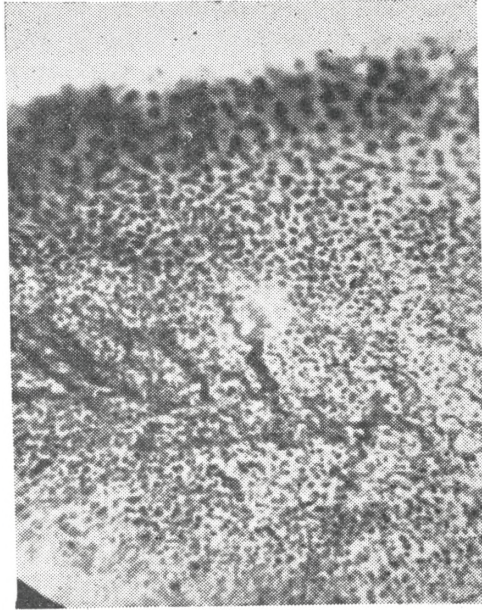
Prema istraživanjima E. Zitting-ove, senzibilitet rožnice se smanjuje usled trahomnog procesa i to ne samo u predelu i sedištu samog panusa, već i u delovima, koji nisu bili vidljivo ovim procesom obuhvaćeni. Ovi su poremećaji osetljivosti rožnice trajni; oni ostaju i posle izlečenja trahoma.

Jean Sédan je neosporno utvrđenu smanjenu osetljivost trahomatozne rožnice doveo u najužu vezu sa vaskularizacijom rožnice. Ova bi je izazvala isto kao što je proširuje i uvećava. Tako Jean Sédan smatra da vaskularizacija rožnice kao takva ima izvesni »antinervni« učinak te da ostaje, ta tako smanjena osetljivost i posle nestanka vaskularizacije.

Nasuprot ovoj »vaskularnoj« teoriji, E. Zitting je pretpostavila da se ovde radi o jednom neposrednom štetnom uplivu samog

trahomskog procesa rožnice na njen nervni plexus, što bi svakako lakše protumačilo persistenciju umanjene osetljivosti rožnice posle izlečenja trah. procesa.

U stvari nama u literaturi nedostaju specialne studije o ponašanju i stanju nervnih vlakana kod trahoma bilo ona vazomotorna odn. trofička, ili senzitivna. Mi lično poznajemo samo jednu histopatološku studiju o tome od Komatuzaki-ja (1937). On je, ispi-



Sl. br. 7. Tunica propria veznice pokazuje desno delove bez nervnog plexus-a, dok se levo vide još dobro ostaci jačih nervnih vlakana. Pod epitelom neposredno ih međutim više nema. Slučaj floridnog trahoma (II.—III. st. po Mac Callan-u) L. S. 45. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u. Uvećanje 440 puta. Foto G. Barta.

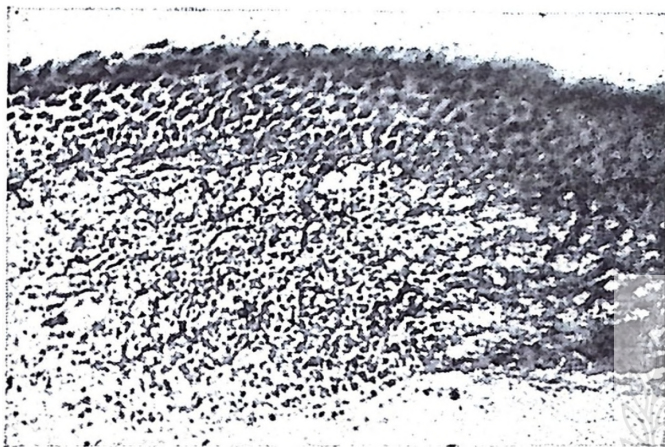
tujući promene nervnih vlakana u ožiljastom trahomnom tkivu, utvrdio ne samo njihov nestanak u epitelnom sloju već delom i u dubljim partijama njihovo smanjenje. U tarzusu su pak bila manjim delom promenjena. Od važnosti je za našu temu, da je jačina ovih promena zavisila od stepena upalne infiltracije.

Usled specifičkih, tehničkih poteškoća, koje pruža samo bojenje tkiva po Bielschowskom za nervna vlakna, mi smo dosad imali mogućnosti da studiramo samo nekoliko isečaka trahom. veznice i to zasada samo kod nekoliko slučajeva floridnog trahoma, koji međutim nisu bili prethodno uopšte lečeni.

Kao što se iz sl. br. 1—3 jednog našeg slučaja vidi, na pojedinim mestima se u preparatu, obojenom po metodi Bielschowsky-Gros, modifikacija R. Campos-a, vidi pod epitelom održana mreža nervnih vlakana, izgleda u celosti.

Međutim, na drugim mestima ova pokazuje velike degenerativne promene, tako da se na jednom i istom isečku, kod rezova u serijama, dalo pratiti i njihovo postepeno nestajanje (sl. br. 4—6). Usled toga se vide čas mesta sa proređenim nervnim vlaknima, gde je čitav nervni pleksus reduciran na nekoliko preostalih končića (sl. br. 7—8), ili dalje mesta gde je sav splet nervnih vlakana u tunica propria sasvim iščezao (sl. br. 9). Na taj su način ostala čitava polja veznice lišena subepitelijalne, nervne mreže.

Premda je broj naših opažanih slučajeva još ograničen usled tehničkih poteškoća kod bojenja tom dosta komplikovanom metodom (Bielschowsky-Gros u modifikaciji R. Campos-a), ipak iz veo-



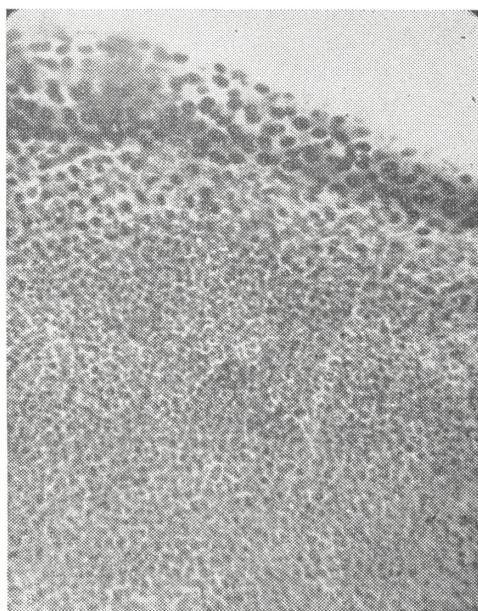
Sl. br. 8. Subepitelijalna mreža nervnih vlakana je reducirana na nekoliko ostataka-vijuga. Dublje u tunica propria su ove bez reda i defektne. Slučaj: floridnog trahoma (II.—III. st. po Mac Callan-u) L. S. 45. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u. Uvećanje 440 puta. Foto G. Barta.

ma karakterističnih histopaloških nalaza, koji se u preparatima uvek ponavljaju, već sada mi možemo ustvrditi da kod trahoma i u floridnom stadiju postoje znatna oštećenja nervnih vlakana.

Svakako će daljna, potrebna istraživanja, naročito ona biofizičke prirode, imati da dokažu koliko, i ukoliko, ovakva oštećenja nervnih vlakana uslovljavaju fiziopatološke poremećaje kao i imunobiološke reakcije obolelog konjunktivalnog tkiva.

Međutim, posmatrajući sve ove pojave uglavnom klinički, nama se čini da su naši anatomopatološki nalazi uveliko dovoljni da nam rastumače mnoge, inače poznate karakteristične odlike trahoma. Među ove želimo da nabrojimo: izvesnu smanjenu osetljivost veznice (Lindner), odnosno trahomne rožnice (E. Zitting i J. Sédan); usporenu resorpciju i superhronicitet (Čirkovskij, Poštić) te isto tako — prema našem shvatanju problema — i stvaranje jakih ožiljaka kao i njihovo naglašeno skvrčavanje u tim teškim slučajevima trahoma.

Ovaj poslednji podatak i čini zapravo predmet ove studije te će ono biti, u nastavku ove radnje, sa drugim primerima iz patologije očnih obolenja još i bolje osvetljeno.



Sl. br. 9. Subepitelijalni sloj, kao i tunica propria je ostala bez svakih vidljivih vlakana. Upada u oči velika subepitelijalna i dublje položena ćelijska infiltracija. Slučaj floridnog trahoma (II.—III. st. po Mac Callan-u) L. S. 45. g. Bojenje po Bielschowsky-Gros-u. Uvećanje 440 puta. Foto G. Barta.

II.

Kao dokaz da je karakteristična odlika pemfigusa veznice jako skvrčavanje novostvorenog vezivnog ožiljnog tkiva može da nam posluži danas već skoro opšte priznato identifikovanje ovog obolenja sa kliničkom slikom t. zv. »esencijalne retrakcije veznice«.

Ustvari ako bih želili da označimo izvestan redosled u jačini skvrčavanja ožiljaka, koja prate sva tri očna obolenja, koja smo u prvom poglavlju napomenuli, okularni pemfigus bi zauzeo svakako prvo mesto. U prilog ove poznate činjenice rečito govori i sam krajnji ishod te izgled ovog teškog očnog obolenja, poznat pod imenom »oko statue« (l'oeil de statue).

U anatomopatološkom smislu ovde se ne radi samo o isključivom epitelijalnom ili subepitelijalnom patološkom supstratu, već ustvari mnogo više o jednoj isto tako superhroničnoj upali veznice, koja je dublje položena, a koja je po pravilu praćena progresivnim i nezadrživim skvrčavanjem novog ožiljnog tkiva, koje kasnije uveliko sklrozira. Donekle nešto slično se dešava i u slučajevima starog i teškog trahoma, što će reći kod duboko prodrlog njegovog

infiltrativnog i proliferativnog patološkog supstrata, a što se tiče stvrdnjavanja ožiljaka, Busacca je ovo obeležio tačnim iznazom »un véritable processus de cirrhose« (1952).

Mi držimo da bi i kod pemfigusa veznice moglo biti to jako skvrčavanje novostvorenog ožiljnog tkiva prouzrokovano štetnim dejstvom njegova uzročnika u dubini konjuktivalnog tkiva, koji je verovatno (»presunte da virus« — Cavara) virusne prirode (Urbach i Wolfrum). Virus pemfigusa bi tako izazvao i dublje upalno-infiltrativne anatomske promene, koje obiluju plazma ćelijama i limfocitima, kao i onu karakterističnu fibrinoznu eksudaciju te i samu delomičnu nekrozu u tkivu očnih kapaka, čime bi u najvećoj meri oštetio i normalnu funkciju nervnih vlakana.

Da li se to oštećenje kod okularnog pemfigusa događa primarno ili sekundarno, kao i u kom su obimu nervna vlakna ovde oštećena, ostaje tek da se ispita.

Za našu današnju temu je dovoljno, da pretpostavimo da su i kod pemfigusa oka ovi poremećaji i oštećenja funkcije nervnih vlakana odgovorni za manjkavu resorpciju i ovde, kao što je to slučaj i kod trahomskog supstrata —, bilo ono floridnog, progresivnog (Poštić) ili ožiljnog, regresivnog stadija (Komatuzaki).

Nadalje, isto tako treba potražiti u njihovom oštećenju i izvestan, delimičan razlog za hroničnost upalnog stanja konjuktivalnog tkiva kod pemfigusa oka, koje dovodi do stvaranja obilnog ožiljnog tkiva, kao i pravo tumačenje za nastajanje kasnije retraktilnosti ožiljaka sve do njihove cirhoze.

Razumljivo je, da je pemfigus oka samo u ovom poslednjem patološkom podatku blizak trahomu i samo da je tako sa ovim uporediv, pošto je naglašena retrakcija novog ožiljnog tkiva, i kod teških slučajeva trahoma jedna od glavnih karakteristika njegovih jakih ožiljaka.

Premda, dakle, ne postoji nikakva bliža etiološka veza između ova dva obolenja (pemfigus oka i trahom), prihvatajući etiološku, verovatnu tezu virusnog uzročnika pemfigusa (Urbach i Wolfrum), — mi bi pretpostavili da oba virusna uzročnika imaju ipak izvesnu zajedničku osobinu. Ova bi se sastojala u mogućnosti njihove penetracije (ili samo difuzije, što ne znamo) u dubinu tkiva te zatim u sposobnosti da oštećuju nervna vlakna pre svega simpatiko-parasimpatičnog nervnog sistema.

Daljnim istraživanjima virološke prirode ostavljamo da odluče da li se sve to događa difuzijom toksina virusnog uzročnika ili drugče, na pr. samim njegovim neposrednim metabolizmom. S tim u vezi ostaje da se razjasni i ocena da li nervna vlakna bivaju primarno oštećena ili sekundarno pogođena, kako kod trahoma tako i kod okularnog pemfigusa.

Na sam značaj ovih oštećenja mi smo već dovoljno ukazali. On je velik i odnosi se i na poremećaje pravilne resorpcije patološkog supstrata, bio on u progresiji ili regresiji. Kod ovog stadija nastaje usled toga obilno ožiljno tkivo, a usled svega toga rezultira, na kraju, i velika retraktilnost istoga.

III.

Treer je postavio pitanje, izučavajući uslove pod kojima nastaju strikture jednjaka iza opekotina alkalijama, a koje mi sada stavljamo na diskusiju kod trahoma, — na koji način odnosno na čemu se osniva naše shvatanje, da je izraženo skvrčavanje ožiljaka imanentno, t. j. unutarnje i bitno svojstvo samog ožiljavanja?!

U stvari, prema shvatanju Treer-a, dve se pojave daju opaziti u anatomo- i fiziopatološkom pogledu u vezi sa stvaranjem ožiljaka u tkivima.

Prvo da dobar deo ožiljnog tkiva nestaje usled resorpcije tako da iza sebe ostavlja samo jedan mekši ožiljak, na pr. na koži. Drugo, da se ožiljak dalje stvara i umnožava tako da hipertrofira do izvesne mere. U ovom poslednjem slučaju jedan novi momenat igra veliku ulogu ako se za vreme ožiljavanja ustali jedna upalna infiltracija u takvom tkivu. Na taj način, ne samo što se proces ožiljavanja produlji i otegne, već to vodi i do znatnog njegovog povećanja.

Oslanjajući se na ovo shvatanje Gušić dao je i histopatološke dokaze za nastajanje teških stenoza usled ožiljaka u jednjaku, koje nastaju posle jačih opekotina jetkim alkalijama. Prema njegovom tumačenju prekomerno umnožavanje ožiljnog tkiva, koje nastaje uglavnom sekundarnom upalom okolnog, dubljeg tkiva posle jakih opekotina, prouzrokuje nadalje retrakciju ožiljka te time, u krajnjoj liniji, i poznate tragične deformacije jednjaka.

Sem toga je Gušić opazio u svojim serijskim histopatološkim rezovima i oštećenje većih nervnih stabala, koja su se nalazila u neposrednoj okolini nastalih opekotina u jednjaku, koja su se nadovezala usled direktnog štetnog dejstva jetkih alkalija, koja su u dubinu difundirala.

Međutim shvatajući isto tako kao i Treer zapravo upalu, koja se dugo održava u oštećenom tkivu jednjaka, kao osnovni faktor kod nastajanja produljenog i uvećanog umnožavanja ožiljnog tkiva pri tome, Gušić je, razumljivo, insistirao na odstranjenju štetnih bakterijskih uticaja, i tako preporučio široku upotrebu moćnih antibiotika kod lečenja akutnih korozija jednjaka. Sve ovo sa ciljem kako bi na taj način najefikasnije sprečio razvitak novih inflamatornih žarišta, koja bi sa svoje strane davala povoda za stvaranje sve novijeg ožiljnog tkiva, koje ima poznatu tendenciju za jakim skvrčavanjem.

Izlaganja Gušića (1952 u Novom Sadu) dala su nam povoda da mu lično izložimo naše shvatanje o mogućem patogenetskom paralelizmu između takvog patološkog procesa u jednjaku, koji je, uostalom poznat i kod opekotina jetkim alkalijama na veznici oka, i onoga koji se opaža kod nastajanja jakih brazgotina u teškim slučajevima trahoma sa isto tako izraženom sklonošću za kasnijim naglašenim skvrčavanjem.

Razumljivo je, da će kod trahoma drukče izgledati sama priroda nastajanja jakih ožiljaka, gde se inače proces ožiljavanja do-

kotina veznice sa jakim alkalijama, sveo bi se na sledeće reči: Sam epitelioneurotropni karakter trahomskog virusa predstavlja primarni razlog za stvaranje obilnog ožiljnog tkiva isto tako, a što je još štetnije, i za naglašenu retraktilnost jakih brazgotina, koju mi u svim slučajevima teškog trahoma redovno srećemo.

S. Poštić:

MARKED CICATRICIAL RETRACTIONS IN TRAHOMA:
SIGNIFICANCE & ORIGIN

S U M M A R Y

Formation of copious scars in severe cases of trachoma was viewed as a sign of superchronic nature of the disease bringing about a deep infiltration. A similar process is peculiar to pemphigus of the conjunctiva as well as to corrosions of the conjunctiva by chemical action of alkalis.

There is, however, a feature common to all the three kinds of lesions of the conjunctiva, a characteristic which has so far not been accounted for satisfactorily, i. e. the subsequent strongly marked cicatricial retraction occurring mainly in severe cases of trachoma owing to copious formation of scars. Such strongly marked cicatrization in trachoma cannot be regarded simply as a consequence of the destruction of a large number of plasmatic cells, still less as being caused directly by a softening of follicles.

The copiousness of scar formation as well as the subsequent pronounced cicatricial retraction can only be conditioned, in our opinion, by the epitelioneurotropic property or capacity of the trachoma virus.

The specific mode of the action itself would be identical with a lesion of vasomotor, trophical, and sensitive nerve-fibres respectively, thus impairing the process of adequate regular resorption. At the same time, account has to be taken of the fact that the functioning of regular resorption bears a relation both to the newly formed conjunctival tissue and to the inflammatory cell-infiltration as well.

The occurrence of these manifestations in pemphigus of the conjunctiva is in all probability due to virologic properties of the agent; if so, then the virus here in question must have about the same capacity as the one of trachoma, i. e. the power of deep penetration with consequent lesions of nerve-fibres (vasomotor, trophical, and sensitive respectively).

The claim of several laryngologists (Treer, Gušić) that in cases of oesophagus lesions caused by chemical action of alkalis, the formation of copious scars and subsequent strong cicatricial shrinkage bring about a continued secondary inflammation goes to show, at any rate, points of remarkable similarity in this process and that of trachoma and pemphigus.

The established presence of nerve-trunk lesions, as demonstrated by Gušić, around scalds caused by alkalis, can be taken as additional evidence in support of our thesis.

In this case, however, it is not the neurotropic action of any virus that is responsible for the trouble but rather the direct lesion caused by alkalis in a state of diffusion.

At the same time, we would like to stress the point that in the other two diseases, viz. trachoma and pemphigus of the conjunctiva, the neurotropic effect of their respective viruses would be limited and would only go as far as the adherent ganglia, or those belonging to the affected fibres.

Owing to difficulties encountered in making histological preparation and their colouring — after the method of Bielschowsky-Gros — our practical experience and the knowledge gained concerning the state of nerve-fibres in trachoma is rather limited.

Likewise, we are only in possession of Komatuzaki's (1938) data regarding the reaction of nerve-fibres in cicatrized cases of trachoma; they give evidence of a process of great pathological changes in the fibres ending in their complete disappearance.

The Figures 4—9 clearly show the gradual disappearance of the affected nerve-fibres, in cases of florid trachoma, observed in the subepithelial and subtarsal zones. This reveals most adequately alterations in normal resorption of pathologic substratum in trachoma, including the newly formed copious conjunctival tissue. Moreover, this lesion could well account for ulterior pathological changes, which come about in the copious cicatricial tissue, especially for their marked retractility.

Our recent investigations, which are still in progress, tend to bear sufficient evidence in support of our allegation that, in florid trachoma, the nerve-fibres (vasomotor, trophic and sensitive respectively) become strongly affected and their functioning considerably impaired in consequence, as they do in the case of pannus as regards the sensitive sphere of the cornea (Jean Sédan, Erna Zitting).

Thus, the explanation of the phenomena of copious cicatrization and marked retractile cicatrices in severe cases of trachoma would seem to lie — in the author's opinion — in the epithelioneurotropic properties of the trachoma virus.

S. Poštić

EXPLICATION DES CICATRICES RETRACTILES MARQUÉES DANS LE TRACHOME

R É S U M É

La formation des cicatrices abondantes dans les cas graves du trachome est conçue comme signe de sa durée superchronique, laquelle cause une infiltration profonde.

Un processus pathologique semblable est propre au pemphigus de la conjonctive et aux brûlures par alcalis de la conjonctive.

Un phénomène commun à ces trois maladies de la conjonctive qui apparaît à la suite de la cicatrisation abondante, à savoir la rétraction ultérieure marquée des cicatrices surtout en trachome grave attend son explication.

La cicatrisation abondante en trachome ne peut s'expliquer ni comme étant provoquée par la destruction des cellules plasmiques accumulées ni comme étant le résultat de l'amollissement des follicules.

C'est le caractère épithélioneurotrope du virus trachomateux qui conditionne l'abondance de la cicatrisation ainsi que la rétraction ultérieure marquée de celle-ci.

Le mode spécifique de cette action serait une lésion des fibres nerveuses (vasomotrices respectivement trophiques ou, peut-être, sensibles) causée par le virus ainsi qu'une altération du processus de la résorption régulière suffisante. En même temps nous prenons en considération que le fonctionnement de la résorption régulière se rapporte au tissu conjonctif néoformé ainsi qu'à l'infiltration inflammatoire.

Selon toute probabilité c'est par la nature virologique du pemphigus que s'explique l'apparition des ces phénomènes dans cette maladie de la conjonctive, en supposant que le virus en question aurait la même capacité de pénétrer dans la profondeur en causant des troubles des fibres nerveuses (vasomotrices, resp. nutritives ou, peut-être, sensibles) que celui du trachome.

L'explication donnée par les laryngologistes (Treer, Gušić) disant qu'à la suite des brûlures par alcalis de l'oesophage les cicatrices abondantes entraînent une inflammation secondaire durable, rapproche ce processus de celui que nous observons dans le trachome et dans le pemphigus.

La constatation de la présence des lésions aux troncs nerveux (Gušić) dans le voisinage des brûlures par alcalis constitue une preuve de plus à l'appui de notre thèse.

Cependant dans ce cas le trouble des fibres nerveuses ne provient naturellement pas de l'action neurotrope d'un virus, mais de la lésion directe causée par les alcalis à l'état de diffusion.

Nous soulignons que dans les deux autres maladies (trachome et pemphigus) la neurotropie de leur virus respectifs serait limitée et n'irait que jusqu'aux ganglions adhérents ou appartenants aux fibres atteintes.

C'est par les difficultés des préparations histopathologiques et de leur coloration d'après la méthode de Bielschowsky-Gros sur l'état des fibres nerveuses en trachome que s'explique le caractère limité de nos connaissances de cette matière.

Nous ne possédons que les données de Komatuzaki (1938) sur la réaction des fibres nerveuses dans les cas cicatrisés du trachome.

Elles prouvent l'existence de grands changements survenus dans les fibres nerveuses jusqu'à leur disparition complète.

Nos figures (No. 4—9) montrent clairement la disparition graduelle des fibres nerveuses atteintes dans les cas de trachome floride observée par plaques dans la zone sousépithéliale et sous-tarsale. Cela explique suffisamment l'altération de la résorption suffisante du substratum pathologique en trachome, le tissu conjonctif abondant néoformé y compris. En outre, cette lésion pourrait expliquer les changements ultérieurs survenus dans les cicatrices abondantes et leur caractère rétractile marquée.

Nos recherches récentes encore en cours nous suggèrent déjà la conclusion que dans le trachome floride les fibres nerveuses de la conjonctive (vasomotrices, respectivement nutritives ou sensitives) sont gravement atteintes et leur fonction en est forcément troublée comme c'est le cas dans le pannus par rapport à la sphère sensitive de la cornée (Jean Sédan, Erna Zitting). Ainsi notre thèse comporte une explication unique du phénomène de la cicatrisation abondante et des cicatrices rétractiles marquées dans les cas graves du trachome, lesquelles ne sont causées — selon notre — avis que par la nature épithélio-neurotrophe du virus trachomateux.

S. Poštić:

DIE DEUTUNG DER HERKUNFT
DER STARKEN NARBENSCHRUMPFUNGEN BEI TRACHOM
ZUSAMMENFASSUNG

Die Bildung reichlicher Narben in schweren Fällen von Trachom war als Zeichen der superchronischen Dauer des Trachoms aufgefasst, welche eine tiefe Infiltration mit sich bringt. Ein derartiger Prozess ist ebenfalls eigentümlich für den Pemp'higus der Bindehaut, sowie für die durch Alkalis hervorgerufenen Verätzungen der Bindehaut.

Diese drei Bindehautleiden haben ein gemeinsames charakteristisches Merkmal, welches infolge der reichlichen Narbenbildung in Erscheinung tritt, und zwar die starke Narbenschumpfung, das bis heute ohne eine hinreichende Deutung geblieben ist. Dieser letztere Umstand ist besonders bei schweren Fällen von Trachom der Fall.

Die Bildung reichlicher Narben bei Trachom kann man weder als eine Folge der Zerstörung der vielen Plasmazellen, noch als eine direkte durch Follikelerweichung bedingte Erscheinung ansehen.

Die starke Narbenbildung, sowie die ausgeprägten Narbenschumpfung sind, unserer Meinung nach, nur durch die epithélio-neurotrophe Eigenschaft des Trachomserregers bedingt.

Die spezifische Art und Weise dieser Aktion wäre identisch mit einer Schädigung der vasomotorischen resp. trophischen oder aber sensitiven Nervenfasern und somit mit einer Störung de

Prozesses der hinreichenden regelmässigen Resorption. Hierbei dürfen wir nicht ausser Acht lassen, dass die Funktionierung der regelmässigen Resorption sich zugleich auch auf das neugebildete Bindegewebe, sowie auf die entzündliche Zellinfiltration bezieht.

Diese Erscheinungen werden bei Pemphigus der Bindehaut höchstwahrscheinlich durch die virologische Natur des Erregers dieses Leidens verurusacht. Wenn diese Annahme begründet ist, so müsste der hier in Frage stehende Krankheitserreger gewissermassen dieselbe Fähigkeit haben, wie der des Trachoms, in die Tiefe einzudringen und auf diese Weise Schädigungen hervorzurufen an den vasomotorischen, resp. nutritiven oder sensitiven Nervenfasern.

Die Behauptung der Laryngologen (Treer, Gušić), die reichliche Narbenbildung und die darauffolgenden starken Narbenschrumpfungen der Speiseröhre infolge Verätzungen durch Alkalis wären durch eine andauernde, sekundäre Entzündung hervorgerufen, besagt wenigstens soviel, dass eine bemerkenswerte Ähnlichkeit besteht zwischen dem oben geschilderten Hergang und dem Prozess beim Trachom und beim Pemphigus der Bindehaut.

Die Konstatierung der Schädigungen der Nervenstämmе (Gušić) in der Umgebung der Verätzungstellen mit den Alkalis liefert einen weiteren Beweis zu Gunsten unserer obigen Annahme.

In diesem Falle jedoch wird die Störung natürlich nicht vom neurotrophen Virus ausgelöst, sondern durch die direkte Schädigung, die durch die in Diffusionszustand befindlichen Alkalis verursacht wird.

Wir unterstreichen hier jedoch, dass beim Trachom und Pemphigus der Bindehaut die neurotrope Eigenschaft ihrer Vira begrenzt sein dürfte und ginge nur bis den anliegenden oder zugehörigen Ganglien.

Im Schriftum sind unsere Kenntnisse hinsichtlich der histopathologischen Ergebnisse der Nervenfasern beim Trachom ziemlich begrenzt. Über das Verhalten der Nervenfasern in den vernarbten Fällen des Trachoms stehen uns, soweit uns bekannt, lediglich die Angaben Komatuzakis zur Verfügung. Diese besagen, dass hier grosse pathologische Veränderungen sich abspielen, bis diese Nervenfasern verschwinden.

Unsere Bilder (Nr. 4—9) beweisen uns eindeutig das allmähliche Verschwinden der angegriffenen Nervenfasern in floriden Fällen vom Trachom, welche wir in subepithelialer und subtarsaler Zone stellenweise festgestellt haben. Dies lässt klar erkennen die hier vorhanden gewesene Schädigung der normalen Resorption des pathologischen Substratums bei Trachom, das reichliche neugebildete Narbengewebe inbegriffen. Ausserdem diese Schädigung könnte die weiteren pathologischen Veränderungen erklären, die in dem reichlichen Narbengewebe entreteten, insbesondere ihren retractilen Charakter.

Unsere Untersuchungen, die noch keineswegs abgeschlossen sind, ermutigen uns dennoch zu der Annahme, dass bei floridem Trachom die Vasomotoren, resp. trophischen und die sensiblen Nervenfasern stark angegriffen werden und deren Funktionierung naturgemäss beträchtlich gehindert wird, wie dies klar zu Tage tritt beim Pannus in Bezug auf die sensitive Sphäre der Hornhaut (Erna Zitting, Jean Sédan).

Nach alledem, was oben ausgeführt wurde, wären wir der Ansicht, der Trachomerregger hätte eine epithelioneurotrophe Eigenschaft. Diese Annahme könnte eine unitaristische Erklärung abgeben für die reichlichen Narbenbildungen und für die darauffolgende starke Narbenschumpfung welche vor allem für die schweren Fälle des Trachoms kenzeichnend sind.

Literatura:

- Axenfeld, Th., Lehrbuch der Augenheilkunde, Jena, 1920.
- Bietti, G. B., (e Cavara, V.) Le Manifestazioni Oculari delle Malattie da Virus e da Rickettsie, Bologna, 1952.
- Birsch Hirschfeld, A., Zur Pathologie de Granulose, Berlin, 1925. Klin. Mbl. Augenhk. 85, 1930., S. 572 (Sitzber.). Zur Pathologischen Anatomie und Therapie des Trachoms Basel-Leipzig, 1938. Klin. Mbl. Augenhk. 100, 1938., S. 482 (Sitzber.)
- Busacca, A., Biomicroscopie et Histopathologie de l'Oeil, Vol. I. Zürich, 1952. R. I. T. 30, 1953., p. 209.
- Cavara, V. (e Bietti), Le Manifestazioni Oculari delle Malattie da Virus e da Rickettsie, Bologna, 1952.
- Genet, L., dans le Traité d'Ophtalmologie (Bailliart-Coutela), T. IV. Paris, 1939. p. 553.
- Gušić, B., S. A. 80, 1952., str. 1. Lečenje akutnih korozija jednjaka, predavanje održano u SLD u Novom Sadu, 3. XII. 1952.
- Helmbold, R., Das Trachom, Stuttgart, 1948.
- Komatuzaki, K., Klin. Mbl. Augenhk. 100. 1938., S. 482 (Ref.)
- Krückmann, E., cit. sec. Busacca, A. R. I. T. 30, 1935., p. 235.
- Kunz, E., Klin. Mbl. Augenhk. 85. 1930., S. 571 (Sitzber.)
- Lindner, K., Lehrbuch der Augenheilkunde, Wien-Innsbruck, 1952.
- Löhlein, W., in Hand. der spez. pathol. Anatomie u. Histologie von Henke-Lubarsch 1928., Bd. XI. Teil 1.
- Moauero, cit. sec. Busacca, A., R. I. T. 30, 1953., p. 235.
- Nataf, R., Le Trachome, Paris, 1952.
- Peters, A., Das Trachom, Berlin, 1935. u. Ergänzb. 1938.
- Poštić, S., v. Graefes Arch. 144. 1942., S. 561. R. I. T. 27, 1950., p. 84. Med. Pregl. Novi Sad, No. 6, 1950., str. 46. R. I. T. 28, 1952., p. 62. R. I. T. 30, 1953. p. 170.
- Schieck, F., in Sch. Br. Hand. 1931, Bd. IV., S. 62.
- Sédan, J., R. I. T. 27, 1950., p. 118 et dans Le Trachome (R. Nataf, Paris, 1952.) p. 259.
- Spiegel, E. A. u. Sommer, J., Ophtho-Oto-Neurologie, 1931., Wien u. Berlin.
- Treer, J., cit. sec. Gušić, B., S A. 1952., str. 1.
- Tschirkowskij, W. W. Trachoma, 1947., Leningrad.
- Urbach, cit. sec. Cavara-Bietti: Le Manifestazioni Oculari etc. Bologna, 1952.
- Wolfrum, cit. sec. Cavara-Bietti.
- Zitting, E., Klin. Mbl. Augenhk. 89, 1932., S. 301.

POJAVE NEUROTROPNOG ANTAGONIZMA VITAMINA B₁ I TETANUS-TOKSINA

N. Nikolić

Na osnovi prvobitne ideje, da se kod bolesnih od šizofrenije, i to onih u katatonom stanju, te kod bolesnih od genuine epilepsije izazove »toksični šok« parenteralnim putem sa gotovo subletalnim dozama tetanus-toksina, izvađani su i dolje opisani pokusi. Tada se je naime pretpostavljalo, da bi na taj način mogle nastati takve izmjene u samoj protoplazmi i neuroplazmi motoričkih, nervnih elemenata, — stanica i neurona —, djelovanjem tetanus-toksina, koja bi se manifestirala u izazivanju tetaničkog stanja i promjene u vođenju podražaja motoričkog impulsa. Ta hipotetička promjena u koloidnoj strukturi protoplazme motoričkih stanica i neuroplazme motoričkih neurona poslije »prikopčavanja« uz nju kompleksa tetanus-toksina, mogla bi biti u smislu obrazovanja nekih tvorevina, sličnih imunim tjelesima, a u obliku toksin-antitoksin kompleksa. Ta bi promjena mogla izazvati izvjesnu (povišenu?) koncentraciju koloida, a time i stvoriti neku vrstu barijere za nekontrolirane motoričke impulse kod oboljenja motoričkog i »psihomotoričkog« nervnog sistema, (epileptičara, bolesnih od parkinsonizma, choreae, tickova itd.), kao i reaktivni potres osjetnog nervnog sistema kod katatonih stanja šizofrenije, psychasthenije, hysterije i td.), neko »učvršćenje« koloida motoričkih, respektivno i osjetnih nervnih elemenata.

Tu je hipotezu trebalo dokazati. Upravo u oči rata, u februaru 1941. god. u bolnici Vrapče davane su prvi puta intravenozno jake doze tetanus-toksina nekolicini bolesnika, koji su болоvali od katatonih oblika šizofrenije. Injekcije su bile date samo jedanput, i po izjavi dr. Župića poslije tog »tetano-toksičkog šoka« nastupilo je izvjesno poboljšanje kod tih bolesnika. Međutim rat je u martu 1941. omeo te pokuse, i oni više nisu bili ponovljeni.

Istom je sada bilo moguće proširiti pokuse na osnovu te početne ideje u pretpostavci, da bi tetanus-toksin, kao jedan između dokazanih neurotropnih otrova, (strijhinin, curare, otrovi nekih zmijsa, — kobre itd.), mogao biti u izvjesnim uslovima neka vrsta »transportnog vehikla« za druga sredstva, koja imaju blagotvorno i terapeutsko djelovanje na motorički nervni sistem i relativno na

osjetne centralne elemente. U ovom je slučaju uzet vitamin B₁, kojeg bi trebalo transportirati »na plećima« tetanus-toksina i tako prodrijeti u unutrašnjost motoričkog nervnog tkiva, u koliko on, (vitamin B₁) nije sam u stanju da to učini u tolikoj mjeri, zbog svoje slabije prodornosti, neurotropizma ili iz drugih nekih uzroka. Pretpostavljalo se, da bi to moglo imati terapijsko značenje naročito kod radnika, pogođenih profesionalnim oboljenjima (neuritidama, neuralgijama, patofiziološkim promjenama uslijed pretjeranog rada i iskorišćavanja motoričkih živaca, oboljenjima očnih, motoričkih živaca, N. facialis, postoperativnim i drugim traumama motoričkog, živčanog tkiva itd.). U isto vrijeme se je pomišljalo na nastavljanje izvođenja pokusa s tom novom varijacijom prilikom liječenja oboljenja, prvenstveno motoričkog, nervnog sistema: genuinij epilepsija, parkinsonizma, choreae, tickova itd., zatim, putem reaktivnog potresa i oboljenja predominantno osjetnog sistema: šizofrenije, psihoza itd.

U julu i novembru 1952. god. vršeni su preliminarni pokusi na zamorcima, čiji postupak i njihove rezultate ovdje iznosimo.

MATERIJAL:

1. Tetanus-toksin, a) serija 171 i b) serija 172, dobiveni od serološkog odsjeka Centralnog Higijenskog zavoda u Zagrebu (dr. Vuksanović, dr. Stanić) iz kulture soja »Boston 263«.

2. Toksin je titriran

a) u julu 1952. (Ferdo Juzbašić, laborant) tako, da je 1 cm³ tetanus-toksina razrijeđenog 1:10000 (1 ccm tetanus-toksina:10000 cm³ Aqu. dest.) usmrtio zamorca teškog 250 g za 3 dana;

b) u novembru 1952. 1 cm³ tetanus-toksina razrijeđenog 1:15000 usmrtio zamorca teškog 260 g za 3 dana.

3. Vitamin B₁ (Aneurin »Pliva«)

a) 1 ccm 25 mg vitamina B₁

b) 1 ccm 50 mg. (Preparat je dobiven u ampulama).

IZVOĐENJE POKUSA:

Jačina toksičnosti tetanus-toksina (serija 171 i serija 172) dobivenih iz kulture B. tetanus (soj Tetanus-Boston 263) utvrđena je biološkim putem na zamorcima tako, da D. L. M. tetanus-toksina serije 171 na zamorcima iznosi 1 ccm tetanus-toksina razrijeđenog 1:10000, a D. L. M. tetanus-toksina serije 172 iznosi 1 ccm tetanus-toksina razrijeđenog 1:15000.

Zamorac je nakon jedne jedine injekcije od 1 ccm tetanus-toksina serije 171 za 2 1/2 dana uginuo pod klasičnim znacima tetanusa, a onaj od 1 ccm tetanus-toksina serije 172 za 3 dana. Pobjave i oboljenja tih »kontrolnih« zamoraca uspoređivani su sa onima pokusnih zamoraca, tretiranih s vitaminom B₁ i tetanus toksinom.

Dva su para zamoraca u julskom i novembarskom pokusu dobivala tetanus-toksin i vitamin B₁, nemiješane u jednoj šprici (pokus I.), t. j. posebno tetanus-toksin i posebno vitamin B₁.

Pokus u julu 1952 br. I.

Pokusna životinja	Datum injiciranja	Tetanus-toksin razrijeđen 1:5000, 1 ccm	Aneurin 1 ccm 25 mg V B ₁	Pojava tetanusa
Zamorac	14. VII.	0,4	1/2 ccm	
br.	15. VII.	0,3	1/2 „	tt
1922	17. VII.	—	—	ttt
	18. VII.	0,3	1/2 „	ttt
	Svega	1 ccm (sol. 1:5000 2 D. L. M.)	1 1/2 ccm (37,1/2 mg)	
Zamorac	14. VII.	0,5	1/2 ccm	
br.	15. VII.	0,3	1/2 „	tt
637	17. VII.	—	—	tt
	18. VII.	0,3	1/2 „	ttt
	Svega	1,10 ccm (1:5000, više od 2 D. L. M.)	1 1/2 ccm (37,1/2 mg)	

Pokus u julu, br. II.

Drugom je paru zamoraca (u julu) na isti način nešto pojačan tetanus-toksin i dvostruka količina aneurina u isto vrijeme s pauzom od 1 dan (16. VII.) kao gore.

Pokusna životinja	Datum injiciranja	Tetanus-toksin razrijeđen 1:5000, D. I. M. 1 ccm	Aneurin 1 ccm 25 mg B ₁	Pojava tetanusa
Zamorac	14. VII.	0,5	1 ccm	
br.	15. VII.	0,3	1 „	ttt
1705	17. VII.	0,3	1 „	ttt
	18. VII.	0,2	1 „	ttt
	Svega	1,30 ccm (sol. 1:5000, više od 2 i pol D. I. M.)	4 ccm (= 100 mg)	
Zamorac	14. VII.	0,4	1 ccm	
br.	15. VII.	0,3	1 „	tt
1901	17. VII.	0,4	1 „	tt
	18. VII.	0,3	1 „	tt
	Svega	1,4 ccm (sol. 1:5000, oko 2 i pol D. I. M.)	4 ccm (= 100 mg)	

Pokus u novembru br. III.

U novembru je vršen pokus na paru zamoraca, kojima su bile ubrizgane jače količine tetanus-toksina i vitamina B₁. (Kontrolni zamorac br. 253) uginuo je za 48 sati nakon injekcije 1 ccm tetanus-toksina razrijeđenog 1:5000, a zamorac (br. 1954) za 48 sati nakon injekcije 1 ccm tetanus-toksina razrijeđenog 1:10000; dok je treći kontrolni zamorac (br. 290) uginuo za 4 dana nakon injekcije tetanus-toksina razrijeđenog 1:15000).

Pokusna životinja	Datum injiciranja	Tetanus-toksin razrijeđen 1:10.000, 1 ccm D. L. M.	Aneurin 1 ccm (0 mg B ₁)	Pojava tetanusa
Zamorac br. 183	7. XI.			
	9. XI.			ttt
	12. XI.	1 ccm		ttt
	14. XI.	—	1/2	tttt
	20. XI.	1/2 ccm		tttt
	22. XI.			tttt
Zamorac br. 40	7. XI.			ttt
	9. XI.			tttt
	12. XI.		1 ccm	tttt
	14. XI.	1 ccm	1/2 „	tttt
	20. XI.		1 „	tttt
	21. XI.			tttt

Pokus br. IV. u julu.

Paru zamoraca davan je u julu gotovo u dvostrukim, drastičnim, letalnim dozama tetanus-toksin razrijeđen 1:5000 i pomiješan u jednom špricu s vitaminom B₁.

Pokusna životinja	Datum injiciranja	Tetanus 1:5000 — aneurin (1 ccm = 25 mg B ₁)	Pojava tetanusa
Zamorac br. 2		0,4 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	bez znakova oboljenja
	14. VII.	0,3 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	15. VII.	0,5 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	17. VII.	1 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	18. VII.	1 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	Svega	2,2 ccm t. toksina (sol. 1:5000, više od 4 D. L. M. — 4 ccm aneurina = 100 mg)	

Pokusna životinja	Datum injiciranja	Tetanus 1:5000 - aneurin (1 ccm = 25 mg B ₁)	Pojava tetanusa
Zamorac br. 33	14. VII.	0,5 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	Slabi znakovi na desnoj nozi (poslije 24 h)
	15. VII.	0,3 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	17. VII.	0,4 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	t
	18. VII.	0,5 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	tt
	Svega	1,70 ccm (sol. 1:5000 t. toksina oko 3 i pol D. L. M. + 4 ccm aneurina 100 mg B ₁ vitamina)	

Pokus br. V. u novembru.

Pokus u novembru 1952 (pomiješan tetanus-toksin i aneurin).

Pokusna životinja	Datum injiciranja	Tetanus-toksin razrijeđen 1:10.000 — aneurin (1 ccm = 50 mg)	Pojava tetanusa
Zamorac br. 954	7. XI.	1 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	9. XI.	1 ccm t. toksina	t
	10. XI.	+ 1 ccm aneurina	t
	12. XI.	pomiješan stajao pret hodno 20 min. pri sobnoj temp.	t
	14. XI.		
	16. XI.	1 ccm t. toksina	tttt
	22. XI.	+ 1 ccm aneurina (odmah injiciran)	tttt
Zamorac br. 253	7. XI.	1 ccm t. toksina + 1 ccm aneurina	
	9. XI.	1 ccm t. toksina	t
	10. XI.	+ 1 ccm aneurina	t
	12. XI.	prethodno stajao 20 min. pri sobnoj temperaturi	t
	14. XI.		ttt
	16. XI.	1 ccm t. toksina	tttt
	21. XI.	+ 1 ccm aneurina odmah injiciran	uginuo od paratifusa

D I S K U S I J A

a) Kontrolni zamorci, određeni za titraciju tetanus-toksina, ugibali su od 1 ccm tetanus-toksina a) serije 172 razrijeđenog 1:10000 u vremenu od 2 i po dana, a b) serije 172 ugibali su od 1 ccm tetanus-toksina razrijeđenog 1:15000 za 3 dana s tipičnim znacima tetanusa. Tako je ustanovljena dosis letalis minima za obje serije tetanus-toksina, producirane u julu i novembru 1952 g. u Centralnom higijenskom zavodu u Zagrebu.

b) Prvom je paru pokusnih zamoraca dan tetanus-toksin u julu 1952, i to jednom prvog dana 0,4 ccm tetanus-toksina u razređenju 1:5000; dakle otprilike 1 D. L. M. ili, možda, i veća, drugog dana 0,3 ccm istog razređenja, trećeg dana pauza, i četvrtog dana još 0,3 ccm tetanus-toksina, svega 1 ccm (od razređenja 1:5000), ustvari više od dvije D. L. M. tetanus-toksina te serije.

Drugi je zamorac tog prvog pokusnog para dobio više od dvije D. L. M. tetanus-toksina istog razređenja.

Oba zamorca dobijala su u isto vrijeme po 1/2 ccm aneurina (u 1 ccm 25 mg B₁, dakle 1 1/2 ccm, što iznosi 37,5 mg).

Injekcije su davane sa posebnim špricama i na posebno mjesto. To je potrebno naročito istaknuti zbog pokusa na trećem paru, gdje su injekcije davane skupa i s drugim kvalitativnim efektom.

Prvi par zamoraca pokazivao je trećeg dana umjerene znakove tetanusa, koji su se nešto pojačali četvrtog i petog dana, a zatim postepeno slabili. Zamorci su bili živahni i bez znakova teških lezija, već 23. VII. bili su gotovo oporavljeni, 24. VII. bili su ubijeni.

c) Drugi je par zamoraca dobijao nešto veće doze tetanus-toksina istog razređenja i dvostruke doze aneurina, i to isto posebno. Znakovi tetanusa bili su slabiji.

d) Na isti način pravljjen je pokus u novembru 1952., ali s tetanus-toksinom veće toksičnosti i s jačim vitaminom B₁. Pokusni su zamorci i pokraj pojave tetanusa bili živahni i ostali su živi. Pojave su tetanusa iz dana u dan sve više izčezavale i konačno izčezle nakon 18—20 dana (tabela 4).

e) Treći je par zamoraca dobio drastične doze tetanus-toksina, ali zajedno s aneurinom. Iste doze kao i drugi par 1 ccm aneurina, 50 mg B₁ (pomiješanog u jednoj šprici). Jedan zamorac dobio je 2,20 ccm tetanus-toksina, više od 4 D. L. M., a drugi 1,70 ccm tetanus-toksina, oko 3 1/2 D. L. M. Svaki je od tih zamoraca dobio po 4 ccm aneurina.

Kod zamorca, koji je dobio 2,20 ccm tetanus-toksina, nije bilo znakova tetanusa, a kod drugog zamorca bilo je četvrtog dana jedva primjetnih znakova tetanusa.

Tetanus-toksin davan je u razređenju od 1:5000 zbog vjerojatnosti oslabljenja njegove toksičnosti, te je stoga 1 ccm tetanus-toksina u razređenju 1:10000, dat kontrolnom zamorcu, uzet kao ekvivalentan = 1 ccm tetanus-toksina u razređenju 1:5000, dat pokusnom zamorcu.

f) Sličan pokus vršen je u novembru, ali tetanus-toksinom jače toksičnosti i jačim vitaminima B₁. Rezultati su isti. Pokusni zamo- rac br. 253 nije uginuo od tetanusa, nego od paratifusa.

ZAKLJUČAK

1. Pojave su kvalitativnog neurotropnog antagonizma vitamina B₁ i tetanus-toksina ustanovljena in vivo ovim pokusima.

2. Fenomen neutralizacije neurotropne toksičnosti tatanus-toksina pomiješanog s vitaminom B₁ ostaje nejasan. Zasad bi se mogle iskonstruirati dvije hipoteze: da vitamin B₁ veže tetanus-toksin u slaboaktivni kompleks, detoksicira tetanus-toksin (-frakciju) in vitro (pokus br. IV u julu i pokus br. V. a u novembru — apsorpcija in vitro) ili da se neutralizacija javlja u samom tkivu (pokus br. I, II i III) prikopčavanjem za stanice oba ta neurotropna faktora, budući da zajedno iz istog mjesta prodiru u nervno tkivo, ili ga tetanus-toksin prenosi za sobom u tkivo.

3. Faktor varijabilnosti nije utvrđen zbog pomanjkanja većeg broja pokusnih životinja potrebnih za takav pokus.

4. Ovi preliminarni pokusi mogli bi dati poticaj za vršenje pokusa:

- a) sa ostalim neurotrofnim otrovima i sredstvima;
- b) za preciznije ispitivanje jačine preparata B₁ i određivanja preciznije internacionalne jedinice vitamina B₁;
- c) za ispitivanje prisustva vitamina B₁ u nekoj tvari (hrani);
- d) za slične pokuse sa ostalim vitaminima i hormonima.

5. Postoji mogućnost praktičnog iskorišćavanja ovog pokusa za liječenje bolesti u vezi s poremećajima motiliteta, naročito genuinog oblika epilepsije, parkinsonizma, choreae, tick-ova itd. i nekih drugih nervnih i psihijatrijskih oboljenja, u neurologiji, neuritisa (Ishias), profesionalnih neuralgija kod radnika, motoričke iscrpljenosti, umora i sl. u kombinaciji sa ostalim vitaminima, osobito vitaminom C, postoji mogućnost liječenja masovnih pojava B₁ — hipovitaminoznih i drugih hipotonija, učvršćenja autonomnog efektoričnog nervnog sistema, parasimpatikusa, ispitivanja tolerancije (konstitucija i dispozicija) količine vitamina B₁ u organizmu itd., kao i liječenje oboljenja osobito malignih forma tetanusa intravenoznim i intramuskularnim velikim dozama vitamina B₁ u kombinaciji s antitoksičnim serumom tetanusa.

SUMMARY

1) Experiments were carried out on guinea-pigs to determine the relations and behaviour of two neurotropic substances viz. the tetanus-toxin and vitamin B₁. On two occasions three to four lethal doses of tetanus-toxin and vitamin B₁ were injected to one group of guinea-pigs separately and to another mixed in one syringe.

2) These experiments confirmed *in vivo* the phenomenon of neurotropic antagonism between vitamin B₁ and the tetanus toxin.

3) These preliminary experiments may bring about:

a) other similar experiments with other neurotropic poisons, other vitamins and hormones;

b) a more precise examination of the strength of the preparation B₁ as well as of its presence in food;

c) a therapy of the diseases of the motoric nervous system and especially the genuine forms of epilepsy, Parkinsonism, chorea, ticks, neuritis, as well as the strengthening of the autonomous nervous system and in psychiatry as a shock with reactive action on psycho-sensorial centres; moreover, the therapy of tetanus by means of large doses of vitamin B₁ administered parenterally in combination with the antitoxic tetanus serum.

R É S U M É

1) Des expériences ont été faites sur des cobayes afin de déterminer les relations mutuelles et le comportement de deux substances neurotropes, à savoir de la toxine de tétanos et de la vitamine B₁. A deux reprises trois à quatre doses léthales de la toxine et de la vitamine B₁ ont été administrées à un groupe de cobayes séparément et à un autre groupe mêlées dans une même syringe.

2) Ces expériences ont confirmé *in vivo* le phénomène de l'antagonisme neurotrophique de la vitamine B₁ et de la toxine de tétanos.

3) Ces expériences peuvent conduire:

a) à autres expériences semblables avec d'autres poisons neurotropes, d'autres vitamines ou hormones,

b) à une examination plus précise de la force de la préparation B₁ et de sa présence dans la nourriture,

c) au traitement des troubles de motilité et surtout des formes essentielles d'épilepsie, du parkinsonisme, de la chorée, des ticks, des névrites ainsi qu' à la fortification du système nerveux autonome et en psychiatrie en tant que choc à action réactive sur les centres psychosensoriales, finalement au traitement du tétanos par de grandes doses de vitamine B₁ administrées parentéralement combinées avec le sérum antitoxique du tétanos.

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

1) Es wurden Experimente am Meerschweinchen ausgeführt zwecks Feststellung der Beziehungen und des Zusammenhanges zweier neurotropischen Substanzen, nämlich des Tetanus-Toxins und des Vitamins B₁. Bei zwei Gelegenheiten wurden 3 bis 4 lethale Dosen Tetanus-Toxins und Vitamin B₁ injiziert, einer Gruppe von Meerschweinchen getrennt und einer anderen gemischt in einer Syringe.

2) Diese Experimente bestätigten in vivo das Phänomen des neurotrophen Antagonismus zwischen dem Vitamin B₁ und dem Tetanus-Toxin.

3) Diese präliminaren Experimente können führen:

a) zu anderen ähnlichen Experimenten mit anderen neurotrophen Giften, Vitaminen und Hormonen;

b) einer präziseren Prüfung der Stärke des Präparates B₁, sowohl auch dessen Anwesenheit in der Nahrung;

c) einer Behandlung der Erkrankungen (Störungen) der Motilität und besonders der genuinen Formen von Epilepsie, Parkinsonismus, Chorea, Ticks, Neuritis, als auch der Stärkung des autonomen Nervensystems und in der Pshychiatrie, als ein Schock mit reaktiver Wirkung auf psycho-sensorische Zentren; weiterhin, die Therapie von Tetanus durch grosse Dosen des Vitamins B₁, verabreicht parenteral, kombiniert mit dem antitoxischen Tetanusserum.



